

Experiencia del uso de terapia biológica en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal en un hospital público

Catalina Rojas T.¹, Verónica Silva F.¹, Elisa Hernández C.¹, Nicolás Thomann S.², Joaquín Palomo G.¹, Ricardo Estela P.¹, Roberto Segovia M.¹, Janitza Fuentes B.¹, Felipe Moscoso J.¹, Tamara Pérez J.¹ y Rodrigo Quera P.³

Experience in the use of biological therapy in IBD patients in a public hospital

Biological therapy plays an important role in the treatment of inflammatory bowel disease (IBD). However, the use of these drugs is limited due to fears about their side effects. **Aim:** To report the experience with the use of infliximab/adalimumab in IBD patients in a public hospital. **Material and Methods:** Descriptive study of a historical cohort of IBD patients treated with infliximab and adalimumab between April 2012 and July 2014. The clinical response was considered favourable when general, intestinal and extra intestinal symptoms subsided after the induction therapy. In addition, endoscopic and/or imaging response was evaluated at three and six months of treatment. **Results:** Fifteen out of 162 patients, aged 17 to 52 years (7 women) were included. Seven had Crohn's Disease, 7 had ulcerative colitis and one had non-classifiable IBD. Biological therapy was indicated due to conventional refractory disease in all patients. All patients received combined treatment with immunosuppressive medications. A favorable clinical response was observed in 93% after induction therapy and 73% showed endoscopic/imaging remission after 3-6 months. Only one patient experienced side effects associated to the biological therapy, which did not result in discontinuation or treatment interruption. **Conclusions:** In this cohort of IBD patients treated in a public hospital, the use of infliximab/adalimumab was associated with favorable clinical and endoscopic evolution, post induction therapy with no major side effects.

Key words: Inflammatory bowel disease, Crohn's disease, ulcerative colitis, biological therapy, infliximab, adalimumab.

¹Servicio de Gastroenterología, Hospital San Borja Arriarán.
²Interno Medicina Universidad de Chile.
³Servicio de Gastroenterología Clínica Las Condes.
Recibido: 18 de enero de 2015
Aceptado: 21 de abril de 2015

Correspondencia a:
Dra. Tamara Pérez Jeldres
Hospital San Borja Arriarán
Avenida Santa Rosa 1234, Región Metropolitana, Santiago, Chile.
Teléfono: [+56 2] 25440135
tamaperez@hotmail.com

Introducción

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es una enfermedad inflamatoria crónica del tracto gastrointestinal, la cual incluye principalmente la colitis ulcerosa (CU) y la Enfermedad de Crohn (EC)¹. Estas entidades presentan un curso crónico con períodos de remisión y actividad de duración variable, lo que hace que su tratamiento sea muchas veces complejo. Los objetivos de tratamiento son lograr la remisión sin esteroides, inducir la curación de la mucosa intestinal y mantenerla en el tiempo, lograr remisión radiológica, mantener una funcionalidad gastrointestinal normal, prevenir cirugías y hospitalizaciones. Todo lo anterior se traduce en una menor discapacidad del paciente y una mejor calidad de vida^{2,3}.

La elección del tratamiento en pacientes con EII depende de varios factores incluyendo la gravedad de la enfermedad, localización, fenotipo, presencia

de complicaciones y patrón de la enfermedad^{4,6}. Este último incluye la frecuencia de recaídas, curso de la enfermedad, presencia de manifestaciones extra-intestinales, respuesta previa a los fármacos y antecedentes de eventos adversos^{5,6}. Es por ello que el tratamiento debe ser individualizado y basado en la respuesta clínica y la tolerancia del paciente a la terapia⁴.

En la actualidad, el tratamiento convencional se basa en el uso de moduladores de la inflamación como los 5-aminosalicilatos, esteroides e inmunosupresores. Con todas estas terapias la EII se puede controlar, pero desafortunadamente no se logra cambiar el curso de la enfermedad, quedando incluso algunos pacientes como refractarios a estas terapias.

Por otra parte, mientras la CU y la EC son entidades distintas, su patogénesis ha demostrado una considerable sobreposición^{1,7}. El factor de necrosis tumoral (TNF- α) es una importante citoquina pro-inflamatoria envuelta en la patogénesis de ambas

enfermedades y ha emergido como un importante blanco terapéutico⁸. En la actualidad cuatro fármacos biológicos anti-TNF α han sido aprobados para el uso en EII: infliximab, adalimumab, certolizumab y golimumab. Infliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico dirigido contra el factor de necrosis tumoral TNF- α , de origen 75% humano y 25% murino, cuyo mecanismo de acción consiste en la neutralización del TNF- α produciendo una reacción de citotoxicidad mediada por células y un aumento de la muerte celular activada por linfocitos T⁸. Su vida media es de 10 días y la vía de administración intravenosa. Adalimumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 recombinante dirigido contra el TNF- α y cuyo mecanismo de acción es la inducción de apoptosis. Su vida media es de 12 a 14 días y la vía de administración es subcutánea⁹. Distintos estudios han demostrado la eficacia y seguridad de infliximab y adalimumab en la EII (EC y CU), logrando cumplir con los objetivos del tratamiento y con ello modificando la evolución de la enfermedad^{3,9}. Aunque en nuestro país existen trabajos que han evaluado el uso de estas terapias en pacientes con EII^{10,11}, aún existe una subutilización de esta estrategia terapéutica por temor a los eventos adversos asociados y por los costos del tratamiento.

El objetivo de este estudio es describir el uso de infliximab y adalimumab en pacientes con EII tratados en Hospital Clínico San Borja Arriarán (HCSBA) durante abril de 2012 y julio de 2014, evaluando la respuesta al tratamiento, la presencia de eventos adversos y la evolución en el tiempo.

Material y Métodos

Estudio observacional descriptivo de una cohorte histórica de pacientes adultos con diagnóstico de EII tratados con terapia biológica (infliximab/adalimumab) en un policlínico especializado en el HCSBA durante el período abril de 2012 y julio de 2014.

Criterios de inclusión: pacientes que pertenecían a la cohorte histórica del policlínico de EII con diagnóstico confirmado de EII^{12,13}, ≥ 15 años, en tratamiento con terapia biológica, con seguimiento mínimo de tres meses desde el inicio del tratamiento. El registro de pacientes fue aprobado por la Dirección Médica de nuestra institución. Todos los pacientes fueron evaluados de manera conjunta por los integrantes del policlínico de EII y presentados en una reunión multidisciplinaria de patología inflamatoria intestinal.

Se incluyeron las variables demográficas, clínicas, de tratamiento y eventos adversos. Los pacientes fueron tratados con infliximab y adalimumab según la disponibilidad del fármaco en nuestro centro. Se administró infliximab 5 mg/kg endovenoso en las semanas 0, 2 y 6 como fase de inducción, seguido por

una terapia de mantención cada 8 semanas^{14,15}. Para adalimumab se administró una dosis de 160 mg/sc en la semana 0, 80 mg/sc en la semana 2 como fase de inducción y luego 40 mg/sc cada 2 semanas como terapia de mantención^{15,16}.

Se consideró respuesta clínica favorable a la regresión de los síntomas generales, digestivos y extraintestinales post terapia de inducción según la indicación de la terapia. Además, se evaluó la respuesta endoscópica a los 3-6 meses de iniciado el tratamiento según corresponda. En pacientes con diagnóstico de CU se consideró remisión clínica y endoscópica la ausencia de inflamación de la mucosa (puntaje 0-1) según *Score* de Mayo¹⁷. En pacientes con EC y compromiso inflamatorio se consideró remisión endoscópica de la mucosa a un puntaje ≤ 2 , según el puntaje endoscópico (*Simple Endoscopic Score for Crohn Disease/SES-CD*)¹⁸. La respuesta clínica fue evaluada utilizando el índice de gravedad de Harvey-Bradshaw¹⁹.

En pacientes con EC y compromiso perianal se consideró una respuesta radiológica favorable una reducción de la fistula de al menos 50% en el control de imágenes²⁰.

Análisis estadístico

Se realizó estadística descriptiva para reportar los resultados de las variables. La única variable continua fue la edad, la cual se describió a través de la mediana y rango, porque no tenía distribución normal. El resto fueron variables categóricas, las que se describieron a través de la frecuencia absoluta y relativa (%).

Resultados

De un total de 162 pacientes con EII, 15 recibieron terapia biológica, siete de ellos con diagnóstico de EC: dos con fenotipo inflamatorio, uno estenosante, dos fistulizante, dos con compromiso perianal. Siete con diagnóstico de CU y uno con EII no clasificable los cuales se distribuyeron sin diferencias según sexo (ocho hombres y siete mujeres). La mediana de edad fue 30 años (17-52 años) (Tabla 1). Se clasificó a los pacientes según la Clasificación de Montreal para EC y CU. Todos los pacientes recibieron terapia asociada con azatioprina (2-2,5 mg/kg peso) o metotrexato (15-25 mg sc semanal asociado a ácido fólico).

El tiempo transcurrido desde el diagnóstico de EII hasta el inicio de terapia biológica fue en promedio de 5,75 años (rango 1-19 años). Respecto a la indicación de terapia biológica en paciente con CU cuatro presentaron corticorefractariedad, y tres corticodependencia, 85% tenía colitis extensa (Tabla 1). Dos pacientes presentaron manifestaciones intestinales del tipo pioderma gangrenoso, siendo esta también una indicación más de terapia biológica. Cinco pacientes

Artículo Original

Tabla 1. Características de pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal en terapia biológica

	EC n = 7	CU n = 7	EII-NC n = 1	Total n = 15
Sexo				
Masculino	4	3	0	7
Femenino	3	4	1	8
Edad mediana (rango)	33 (26-52)	26 (17-35)		30 (17-52)
Clasificación de Montreal				
<i>Enfermedad de Crohn</i>				
Extensión				
Ileal (L1)	0			
Colónica (L2)	6 (85%)			
Íleo cólica (L3)	1 (15%)			
Fenotipo				
Inflamatorio (B1)	2			
Estenosante (B2)	1			
Fistulizante (B3)	2			
Perianal (P)	2			
<i>Colitis ulcerosa</i>				
Extensión				
Proctitis (E1)		0		
Colitis izquierda (E2)		1 (15%)		
Colitis extensa (E3)		6 (85%)		
Tratamiento asociado al momento de la terapia biológica*				
Azatioprina	7	5		
Metotrexato	0	1		
Esteroides	0	0		
Mesalazina	0	7		
Monoterapia	0	0		
Motivo de indicación				
Refractariedad a corticoides	-	4	1	
Corticoddependencia	3	3		
Compromiso perianal EC	2	-		
Manifestación extraintestinal	2	0		

EC= Enfermedad de Crohn, CU= Colitis Ulcerosa, EII-NC= Enfermedad Inflamatoria Intestinal no clasificable *Pacientes con más de un tratamiento asociado a la terapia biológica.

con CU y cinco pacientes con EC recibieron infliximab con un número total 6 a 21 dosis. En relación con adalimumab, esta terapia fue indicada en dos pacientes con CU, dos con EC y el paciente con EII no clasificable, con un total de 2-15 dosis. Dos pacientes con EC que usaron infliximab presentaron falla de respuesta secundaria (a los 10 meses y 18 meses de tratamiento, respectivamente) siendo necesario el cambio de terapia a adalimumab (Tabla 1).

Catorce de los 15 pacientes (93%) presentaron una buena respuesta clínica a infliximab y adalimumab a los 3-6 meses de tratamiento, 11 de ellos asociado a remisión endoscópica y/o radiológica.

En el grupo de pacientes con CU, seis de los siete pacientes presentaron una respuesta clínica favorable

posterior a terapia de inducción. Todos presentaron remisión endoscópica (curación de mucosa) con un score Mayo 0-1. Un paciente con CU refractaria a esteroides e inmunosupresores con colonoscopia inicial Mayo 3 que no respondió ni clínica ni endoscópicamente a terapia biológica, requirió de una colectomía en tres tiempos. Hasta la fecha cuatro de seis pacientes con CU han completado más de un año de tratamiento con terapia biológica, manteniéndose todos ellos en remisión clínica.

En el grupo de pacientes con EC, todos presentaron una respuesta clínica favorable posterior a la fase de inducción. Los dos pacientes con fenotipo inflamatorio presentaron una buena respuesta clínica y endoscópica según el índice de gravedad de Harvey

Bradshaw y SES-CD, respectivamente (Tabla 2). Los dos pacientes con enfermedad perianal respondieron favorablemente al uso de terapia biológica. Hasta la fecha, cinco pacientes con EC han completado más de un año de tratamiento, manteniéndose tres de ellos en remisión.

Los dos pacientes que presentaron pioderma gangrenoso respondieron satisfactoriamente a la terapia. El paciente con EII no clasificable evolucionó favorablemente post terapia de inducción.

Del total de pacientes con EII (nueve) que han completado un año de tratamiento con terapia biológica, la mayoría (siete) se encuentran en remisión clínica y endoscópica y/o radiológica.

Tres pacientes del total de 15 evolucionaron desfavorablemente requiriendo cirugía. Ningún paciente ha abandonado su tratamiento con terapia biológica.

No se observaron diferencias en la respuesta clínica entre infliximab y adalimumab. Un paciente con CU que estaba en tratamiento con infliximab presentó un evento adverso (*rash* y fotosensibilidad transitoria), situación que no motivó la suspensión de la terapia.

Discusión

La inhibición del TNF- α ha demostrado ser efectiva en inducir y mantener la remisión tanto en CU como en EC^{15,21}. Nuestro estudio confirma que el tratamiento con infliximab y adalimumab es efectivo en pacientes con EII con actividad moderada a grave quienes han fracasado a terapia convencional con mesalazina, inmunosupresores y esteroides. Hasta la fecha sólo dos estudios nacionales han evaluado la efectividad del uso de terapia biológica en pacientes chilenos con EII^{10,11}. A diferencia del estudio de Gellona y cols.¹⁰, nosotros, al igual que Simian y cols.¹¹, evaluamos la respuesta posterior a tres dosis de inducción y en algunos casos la respuesta al año de haber iniciado la terapia biológica. Por otra parte, a diferencia de los otros dos estudios, nosotros evaluamos la respuesta no sólo a infliximab sino también a adalimumab. Un punto importante y no menor, es que este estudio ha sido realizado de manera íntegra en un hospital público con el costo económico que conlleva el tener estos fármacos dentro de las estrategias terapéuticas posibles para un manejo adecuado de pacientes con EII.

En nuestro estudio la decisión de la elección del tipo de biológico estuvo supeditada a la opción entregada por la Central de Abastecimiento de nuestra institución y no por el tipo de EII, gravedad de esta o características demográficas del paciente. Recientemente, un estudio ha sugerido que al considerar los diferentes fármacos biológicos, infliximab podría ser la opción más efectiva en inducir remisión en pacien-

Tabla 2. Respuesta clínica, endoscópica y/o imagenológica al tratamiento con terapia biológica post terapia de inducción

	EC n = 7	CU n = 7	EII-NC n = 1	Total n = 15 (%)
Respuesta clínica				
Buena respuesta	7	6	1	14 (93)
Sin respuesta	0	1	0	1 (7)
Respuesta endoscópica y/o imagen				
Buena respuesta*	5	6	0	11 (73)
Sin respuesta	1	1	1	3 (20)
No evaluado	1	0	0	1 (7)

*En CU índice de Mayo 0-1, en EC puntaje < 2 según puntaje endoscópico SES-CD.

tes con EC sin antecedentes de uso de terapia biológica previa²². No obstante, estudios comparativos son necesarios para confirmar estos resultados. Nuestros resultados no demostraron diferencias entre infliximab y adalimumab, sin embargo, el pequeño número de pacientes en ambos grupos debe ser considerado.

En concordancia con la literatura²³ la respuesta a infliximab y adalimumab fue favorable post terapia de inducción, demostrando el beneficio de mantener la terapia biológica en aquellos pacientes que respondieron a dosis iniciales. En nuestra cohorte, 60% de los pacientes que completaron un año de tratamiento respondieron clínicamente. Todos se encontraban con infliximab.

Como se ha estudiado en general, los porcentajes de respuesta a terapia biológica son menores en CU versus EC, dado que los primeros tendrían niveles mayores de TNF- α y mayor pérdida de infliximab por vía intestinal.

Por otro lado, es importante priorizar la terapia biasociada, como lo avala el estudio Sonic²⁰, que demostró que en pacientes con EC sin antecedentes de tratamiento con inmunosupresores, el uso combinado de infliximab con azatioprina tiene mejor respuesta en lograr remisión libre de esteroides y curación de la mucosa, comparado con pacientes que utilizaron monoterapia ya sea con azatioprina o infliximab. En nuestro estudio todos los pacientes estaban con terapia biasociada. Además, pudimos observar que 73% de los pacientes presentaron mejoría en la respuesta endoscópica/imagenológica, con respecto a su basal, concordante con cohortes internacionales en relación al uso de terapia biológica en el tratamiento de la EII^{24,25}. La importancia de esto está dada por la asociación con remisión clínica sostenida, reducción de hospitalizaciones, y cirugía siendo objetivos terapéuticos indudables para evitar el curso evolutivo de

Artículo Original

la enfermedad y sus complicaciones^{26,27}.

En pacientes con EC fenotipo perianal, estudios han demostrado reducción $\geq 50\%$ de las fistulas en 68% de los pacientes a los tres meses de tratamiento con infliximab^{10,28}. En nuestro estudio, los dos pacientes con fistula perianal respondieron a la terapia biológica.

Estudios han sugerido que el uso precoz de la terapia biológica se relacionaría con un mejor control de la enfermedad, lo que se traduciría en menor inflamación, menor probabilidad de complicaciones, secuelas crónicas y necesidad de manejo quirúrgico²⁹. En nuestro estudio, tres de los 15 pacientes recibieron el tratamiento en un período menor a los dos años del diagnóstico de EII. En concordancia con las nuevas estrategias de tratamiento, que han demostrado resultados superiores intensificando progresivamente la terapia cuando la enfermedad se agrava, comparando con terapias convencionales, concepto conocido como “*step-up acelerado*”^{30,31}. Este tipo de terapia se asocia a mejores resultados a largo plazo, con menor necesidad de hospitalizaciones, de cirugías y mejor calidad de vida. En nuestro estudio, sólo en un paciente se hizo inicio de terapia *Top Down*. Todo esto sugiere la necesidad de evaluar el tipo de tratamiento según el tipo de paciente. Un inicio precoz de la terapia estaría indicado sobre todo en grupos de riesgo como los que presentan índice de actividad elevado, pacientes jóvenes al diagnóstico, hábito tabáquico en EC, compromiso intestinal difuso, fenotipo fistulizante, compromiso perianal y más de una manifestación extraintestinal. En relación con las complicaciones secundarias al tratamiento farmacológico, el temor más relevante está relacionado con la toxicidad, las complicaciones infecciosas y riesgo de neoplasia como el linfoma³².

Las principales indicaciones para iniciar la terapia biológica en estos pacientes son: enfermedad luminal activa, enfermedad moderada a grave resistente al tratamiento con esteroides y/o inmunomoduladores, enfermedad dependiente de corticoides, enfermedad fistulizante perianal compleja, prevención de la recurrencia posquirúrgica, terapia temprana de primera línea en EII con factores de mal pronóstico y manifestaciones extradigestivas. En nuestro grupo las indicaciones de terapia biológica fueron variadas, predominando la indicación por corticorrefractoriedad y corticodependencia.

Es causa de preocupación los pacientes que no responden y pierden la respuesta a la terapia biológica durante su evolución. En este grupo de pacientes, se ha estudiado la disminución de niveles de los biológicos o presencia de anticuerpos contra éstos. Las estrategias terapéuticas incluyen incrementar la dosis, disminuir el intervalo de administración del fármaco o cambiar a otra línea de acción³³. Aunque

los mecanismos responsables de la pérdida de respuesta no son totalmente conocidos, la mayor parte de los mecanismos está asociada con la pérdida de respuesta e influencia de la inmunogenicidad^{33,34}. En cuanto a la pérdida de respuesta, 30% de los pacientes que responde inicialmente pierde la respuesta al año. En nuestro estudio hemos encontrado una pérdida de respuesta global a los anti-TNF en cuatro pacientes. En el análisis realizado encontramos una pérdida de respuesta similar entre infliximab y adalimumab, resultados similares a los observados en los estudios en la literatura. Dado la imposibilidad de medir niveles de biológicos o la presencia de anticuerpos en nuestro país, la conducta realizada fue el cambio de terapia anti-TNF de infliximab a adalimumab sin mejoría en la respuesta.

De los eventos adversos descritos en la literatura destaca un aumento en el riesgo de linfoma asociado al uso de azatioprina/6-MP³⁵. En pacientes jóvenes, se ha observado un aumento en el riesgo de linfoma hepatoesplénico de células T. También existe un mayor riesgo de infecciones oportunistas como infecciones micóticas y TBC que aumenta con la asociación de esteroides más inmunomoduladores³⁶. En nuestro trabajo sólo un paciente presentó una reacción adversa relacionada con la terapia anti-TNF α , manifestando un *rash* y fotosensibilidad que no motivó la suspensión de la terapia.

Sólo tres pacientes presentaron infecciones concomitantes, dos pacientes manifestaron infección por *Clostridium difficile* y uno por citomegalovirus que fueron tratados exitosamente. Hay que recordar que estas infecciones son causas relevantes de reactivación de la enfermedad y siempre se debe descartar antes de iniciar o modificar la terapia³⁷⁻³⁹.

Optimizar las terapias convencionales, identificar a los pacientes refractarios a uso de esteroides e inmunomoduladores y proporcionar oportunamente el acceso a terapia anti-TNF es crucial en la evolución y pronóstico de estos pacientes.

Nuestro estudio tiene algunas limitaciones. Sabemos que los datos sólo muestran la experiencia local en el HCSBA y que el tamaño de la muestra aún es pequeño. Habríamos querido poder comparar la respuesta clínica, endoscópica e imagenológica para el tratamiento con infliximab y adalimumab entre el grupo con EC y CU, sin embargo, la dificultad para acceder a los exámenes de control y la poca estandarización en el uso del *score* hicieron más compleja la recolección de los resultados.

En conclusión creemos que a nivel nacional es necesario realizar estudios multicéntricos y generar políticas públicas que nos permitan tratar adecuadamente a nuestros pacientes. Tener la posibilidad de acceder al tratamiento que corresponda según la evolución de la medicina y su terapéutica a nivel de los estándares

internacionales, tendrá como resultado la posibilidad de modificar la evolución de la enfermedad y mejorar la calidad de vida de nuestros pacientes.

Resumen

La terapia biológica tiene un papel fundamental en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII). Sin embargo, el uso de estos fármacos es escaso debido a los costos y los temores sobre los efectos secundarios. **Objetivo:** Dar a conocer la experiencia en el uso de infliximab/adalimumab en pacientes con EII atendidos en un hospital público de nuestro país. **Material y Métodos:** Estudio descriptivo de una cohorte histórica de pacientes con EII tratados con infliximab y adalimumab entre abril de 2012 y julio de 2014. La respuesta clínica fue considerada favorable cuando los síntomas generales, intestinales y extra-intestinales desaparecieron después de la terapia de inducción. Además se evaluó la respuesta endoscópica/radioló-

gica a los 3 y 6 meses de tratamiento. **Resultados:** De un total de 162 pacientes con EII, 15 fueron tratados con terapia biológica, con edad entre 17-52 años (7 mujeres). Siete presentaban el diagnóstico de enfermedad de Crohn, siete colitis ulcerosa y uno EII no clasificable. En todos se inició terapia biológica debido a la presencia de refractariedad a la terapia convencional. Todos recibieron terapia combinada con inmunosupresores. Se observó una respuesta clínica favorable en 93% después de la terapia de inducción y 73% tuvo una mejoría endoscópica después de 3-6 meses. Sólo un paciente presentó un evento adverso a terapia biológica, el cual no motivó la interrupción del tratamiento. **Conclusiones:** En esta cohorte de pacientes con EII tratados en un hospital público, el uso de infliximab/adalimumab se asoció con mejoría clínica y endoscópica post terapia de inducción, sin mayores efectos secundarios.

Palabras clave: Enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, terapia biológica, infliximab, adalimumab.

Referencias

- 1.- Sepúlveda SE, Beltrán CJ, Peralta A, Rivas P, Rojas N, Figueroa C, et al. Rev Med Chile 2008; 136: 367-75.
- 2.- Feagan B, Lémann M, Befrits R, Connell W, D'Haens G, Ghosh S. Recommendations for the treatment of Crohn's disease with tumor necrosis factor antagonists: an expert consensus report. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 152-60.
- 3.- Rogler G, Bernstein C, Sood A, Lee Goh K, Yamamoto-Furusho J, Abbas Z. Role of biological therapy for inflammatory bowel disease in developing countries. *Gut* 2012; 61: 706-12.
- 4.- López-Martín C, Chaparro M, Espinosa L, Bejerano A, Maté J, Gisbert JP. Adverse events of thiopurine immunomodulators in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol* 2011; 34: 385-92.
- 5.- Dignass A, Lindsay JO, Sturm A, Windsor A, Colombel JF, Allez M, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: current management. *J Crohns Colitis* 2012; 6: 991-1030.
- 6.- Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, Lémann M, Söderholm J, Colombel JF, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *J Crohns Colitis* 2010; 4: 28-62.
- 7.- Khor B, Gardet A, Xavier RJ. Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature* 2011; 474: 307-17.
- 8.- Bosani M, Ardizzone S, Porro GB. Biologic targeting in the treatment of inflammatory bowel diseases. *Biologics Targets Ther* 2009; 3: 77-97.
- 9.- Stidham RW, Lee TC, Higgins PD, Deshpande AR, Sussman DA, Singal AG, et al. Systematic review with network meta-analysis: the efficacy of anti-TNF agents for the treatment for of Crohn s disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39: 1349-62.
- 10.- Gellona J, Zarraonandia A, Zúñiga A, Palma R, Contreras J, Silva J, et al. Infliximab en el tratamiento de la Enfermedad de Crohn. Estudio preliminar. *Rev Med Chile* 2006; 134: 320-5.
- 11.- Simian D, Quijada M, Lubascher J, Acuña R, Quera R. Rol de infliximab en enfermedad inflamatoria intestinal. Experiencia local. *Rev Med Chile* 2013; 141: 1158-65.
- 12.- Van Assche G, Dignass A, Panes J, Beaugerie L, Karagiannis J, Allez M, et al. For the European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). The second European evidence based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis* 2010; 4: 7-27.
- 13.- Dignass A, Eliakim R, Magro F, Maaser C, Chowers Y, Geboes K. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis Part 1: Definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis* 2012; 6: 965-90.
- 14.- Talley N, Abreu M, Achkar J-P, Bernstein C, Dubinsky M, Hanauer S. An evidence-based systematic review on medical therapies for inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: S2-S25.
- 15.- Quera R. Aplicación práctica del uso de la terapia anti-TNF en la enfermedad de Crohn: ¿Cuándo comenzar, cuál elegir, cómo predecir la respuesta, cuándo cambiar y cuándo suspender? *Gastroenterol Latinoam* 2012; 23: 49-53.

Artículo Original

- 16.- Cabriada JL, Vera I, Domènech E, Barreiro-de Acosta M, Esteve M, Gisbert JP, et al. Recommendations of the Spanish Working Group on Crohn's Disease and Ulcerative Colitis on the use of anti-tumor necrosis factor drugs in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol* 2013; 36: 127-46.
- 17.- Lewis J, Chuai S, Nessel L, Lichtenstein G, Aberra F, Ellenberg J. Use of the noninvasive components of the Mayo Score to assess clinical response in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14: 1660-6.
- 18.- 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.
- 19.- Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of Crohn disease activity. *Lancet* 1980; 8; 1: 514.
- 20.- Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2010; 362: 1368-95.
- 21.- Danese S, Colombel JF, Peyrin-Biroulet L, Rutgeerts P, Reinisch W. Review article: the role of anti-TNF in the management of ulcerative colitis-past, present and future. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37: 855-66.
- 22.- Van Assche G, Vermeire S, Ballet V, Gabriels F, Norman M, D'Haens G, et al. Switch to adalimumab in patients with Crohn's disease controlled by maintenance infliximab: prospective randomised SWITCH trial. *Gut* 2012; 61: 229-34.
- 23.- Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan, Reinich W, Olson A, Johans J, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2014; 5: 579-88.
- 24.- Rutgeerts P, Diamond RH, Bala M, Olson A, Lichtenstein GR, Bao W, et al. Scheduled maintenance treatment with infliximab is superior to episodic treatment for the healing of mucosal ulceration associated with Crohn's disease. *Gastrointest Endosc* 2006; 63: 433-42.
- 25.- Panaccione R, Hanauer SB, Fedorak R, Rutgeerts P, Sandborn WJ, Pollack P. Concomitant immunosuppressive and adalimumab therapy in patients with Crohn's disease: 1-year results of the CLASSIC II study. *Gastroenterology* 2006; 130: A479.
- 26.- Pineton G, Peyrin-Biroulet L, Lémann M, Colombel JF. Clinical implications of mucosal healing for the management of IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 7: 15-29.
- 27.- González Y, Vera M, Calvo M, Abreu L. Marcadores de evolución de la enfermedad inflamatoria intestinal tratada con inmunomoduladores o agentes biológicos. *Gastroenterol Hepatol* 2010; 33: 449-60.
- 28.- Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, Chey WY, Feagan BG, Fedorak RN, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 876-85.
- 29.- De Buck van Overstraeten A, Wolthuis A, D'Hoore A. Surgery for Crohn's disease in the era of biologicals: A reduced need or delayed verdict? *World J Gastroenterol* 2012; 18: 3828-32.
- 30.- Ghazi L, Patil S, Rustgi A, Flasar M, Razeghi S, Cross R. Step up *versus* early biologic therapy for crohn's disease in clinical practice. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 1397-403.
- 31.- Fasci S, Aratari A, Margagnoni G, Doddato M, Papi C. Early treatment in Crohn's Disease: do we have enough evidence to reverse the therapeutic pyramid? *Gastroenterology and Hepatology Unit. Hospital, Rome, Italy. J Gastrointest Liver Dis* 2012; 2: 67-73.
- 32.- Rott S, Mrowietz U. Recent developments in the use of biologics in psoriasis and autoimmune disorders. The role of autoantibodies. *BMJ* 2005; 330: 716-20.
- 33.- Billioud V, Sandborn WJ, Peyrin-Biroulet L. Loss of response and need for adalimumab dose intensification in Crohn's disease: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 674-84.
- 34.- Gisbert JP, Panes J. Loss of response and requirement of infliximab dose intensification in Crohn's disease: a review. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 760-7.
- 35.- Ordás I, Feagan B, Sandborn W. Early use of immunosuppressives or TNF antagonists for the treatment of Crohn's disease: time for a change. *Gut* 2011; 60: 1754-63.
- 36.- Orlando A, Armuzzi A, Papi C, Annese V, Ardizzone S, Biancone L. The Italian Society Gastroenterology (SIGE) and the Italian Group for the study of Inflammatory Bowel Disease (IG-IBD) Clinical Practice Guidelines: The use of the tumor necrosis factor-alpha antagonist therapy in Inflammatory Bowel Disease. *Dig Liver Dis* 2011; 43: 1-20.
- 37.- Papadakis KA, Tung JK, Binder SW, Kam LY, Abreu MT, Targan SR, et al. Outcome of cytomegalovirus infections in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2137-42.
- 38.- Nitzan O, Elias M, Chazan B, Raz R, Saliba W. *Clostridium difficile* and inflammatory bowel disease: role in pathogenesis and implications in treatment. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 7577-85.
- 39.- Farell RJ, LaMont JT. Microbial factors in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2002; 31: 41-62.