

AVALUACIÓ DE LA UTILITAT DEL
MONITORATGE FARMACOCINÈTIC DELS
FÀRMACS ANTI-TNF EN PACIENTS AMB
MALALTIA INFLAMATÒRIA INTESTINAL EN DOS
HOSPITALS AMB DIFERENT GRAU
D'ESPECIALITZACIÓ

Mireia Vila Currius

Per citar o enllaçar aquest document:
Para citar o enlazar este documento:
Use this url to cite or link to this publication:
<http://hdl.handle.net/10803/670009>



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

Aquesta obra està subjecta a una llicència Creative Commons Reconeixement-
NoComercial-SenseObraDerivada

Esta obra está bajo una licencia Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-
SinObraDerivada

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-
NoDerivatives licence



TESI DOCTORAL

**AVALUACIÓ DE LA UTILITAT DEL MONITORATGE
FARMACOCINÈTIC DELS FÀRMACS ANTI-TNF EN PACIENTS
AMB MALALTIA INFLAMATÒRIA INTESTINAL EN DOS
HOSPITALS AMB DIFERENT GRAU D'ESPECIALITZACIÓ**

Mireia Vila Currius

2019



TESI DOCTORAL

**AVALUACIÓ DE LA UTILITAT DEL MONITORATGE
FARMACOCINÈTIC DELS FÀRMACS ANTI-TNF EN
PACIENTS AMB MALALTIA INFLAMATÒRIA
INTESTINAL EN DOS HOSPITALS AMB DIFERENT GRAU
D'ESPECIALITZACIÓ**

Mireia Vila Currius

2019

Programa de Doctorat en Biologia Molecular, Biomedicina i Salut

Dirigida per: Dr. Xavier Aldeguer Manté

Tutor: Prof. Dr. Jesús Garcia Gil

Memòria presentada per optar al títol de doctor/a per la Universitat de Girona

Lo importante es no dejar de hacerse preguntas

(Albert Einstein)

*Als meus pares, per ensenyar-me que a la vida
les coses només s'aconsegueixen amb esforç,
constància i molta passió,*

I al meu germà per ser-hi sempre,

AGRAÏMENTS:

Amb la redacció d'aquesta tesi doctoral s'acaba una etapa i per això voldria agrair a totes les persones que n'han format part.

En primer lloc voldria agrair al dr. Xavier Aldeguer Manté per introduir-me al món de la recerca i poder realitzar el doctorat sota la seva direcció. Recordo que era resident de farmàcia de segon any quan vaig anar al seu despatx i li vaig explicar que voldria fer un doctorat. Des del primer moment em va obrir les portes al seu grup de recerca per buscar un treball que relacionés les especialitats de Digestiu i Farmàcia. Gràcies per fer-ho possible.

També al Dr. Jesús García Gil pels bons consells i suggeriments donats durant aquests anys, així com per acceptar ser el tutor de la tesis.

A la Dra. Rosa Sacrest, per ajudar-me a créixer durant aquests anys, no només professionalment sinó també i molt personalment.

Al Dr. Joan Saló, per acceptar que l'hospital Universitari de Vic formés part d'aquest projecte i també per està disposat a fer-me un forat a l'agenda sempre que t'ho vaig demanar. Gràcies també a l'Assumpta per ajudar-me amb la gestió de mostres sang i femta dels pacients de l'hospital de Vic.

A tot l'equip de digestiu i recerca de l'hospital Trueta: a l'Anna Bahi, per ajudar a organitzar-me, tenir tanta paciència i donar-me sempre suport. A l'Oriol Miquel, pels excels compartits i els bons moments viscuts. Ànims amb la teva, ja queda poquet. El dr. David Busquets per ajudar-me a què aquest projecte tirés endavant. En Marc Llorós per ajudar-me en la part de la microbiologia i els bons consells donats. A les infermeres Montse, Rosa, Isabel, Maria, Graci i Elena per està disposades a extreure una analítica de sang sempre que us ho demanava. I també als companys del biobanc, Gerard i Laia.

A la Mercè Alsius i la Maite del laboratori d'anàlisis clíniques de l'hospital Santa Caterina per ajudar-me amb la determinació dels nivells de fàrmac i anticossos a la sang.

A la Maria Buxó, moltíssimes gràcies per ajudar-me amb la part estadística d'aquest treball; te'n dec una. A la Dolors Berga i la Ma Àngels de la UdG per ajudar-me amb la part farmacoeconòmica.

A les meves companyes del servei de farmàcia, a l'Àngela, Eli, Mire i Neus per està sempre disposades a donar-me un cop de ma. A la Lupe per fer "virgueries" per quadrar els horaris durant aquests mesos d'escriptura de la tesis.

A la Laura Viñas per ajudar-me a què el contingut de la tesi tingués coherència. A la Laura Gratacós per introduir-me al món de la farmacocinètica que tant m'agrada. A la Cris Toro i a la Irina, per les tardes passades aprenent al despatx de residents. A la Cris

Diez i a l'Anna Dordà per està sempre de bon humor. I a la Raquel, l'Ana Pérez i l'Anna Fayet gràcies per la paciència infinita que heu tingut amb mi aquests darrers mesos. També a la resta del servei (auxiliars, tècnics, administratius, infermeres, zeladors i netejadores) som un gran equip.

A la Dúnia i en Txema, i als companys/es d'universitat Rus, Sandra, Pity, Erica, Mimi, Helen i Raul pels bons moments compartits.

Per últim voldria donar les gràcies a en George, per donar-me suport i comprensió durant aquests anys i sobretot aquests últims mesos amb l'escriptura de tesis. Gràcies pels bons moments viscuts i pels que vindran.

ABREVIATURES:

A: Edat del diagnòstic
AAA: Anticossos contra els anticossos monoclonals
ADA: Adalimumab
ADN: Àcid desoxiribonucleic
AEIC: *Escherichia coli* adherent invasiu
AGA: *American Gastroenterology Association*
Anti-TNF α : Anticòs monoclonal contra el factor de necrosi tumoral alfa
ARN: Àcid ribonucleic
ATA: Anticossos contra l'Adalimumab
ATI: Anticossos contra l'Infliximab
CDAI: Índex d'activitat de la malaltia de Crohn
CDEIS: Índex endoscòpic de gravetat de la malaltia de Crohn
CEIC: Comitè ètic d'investigació clínica
Cèl·lules NK: *natural killers*
CF: Calprotectina fecal
CI: Colitis indeterminada
CU: Colitis ulcerosa
E: Extensió
ECCO: *European Crohn's and Colitis Organisation*
ELISA: *Enzyme-linked immunosorbent assay*
EMA: Agència europea dels medicaments
EPA: Malaltia perianal
FcRn: *Receptor neonatal del fragment Fc*
FEI: Índex de *Faecalibacterium prausnitzii* – *Escherichia coli*
GALT: Teixit limfoide associat a mucoses
G-CSF: *Granulocyte Colony Stimulating Factor*
GM-CSF: *Granulocyte/Macrophage Colony Stimulating Factor*
GWAS: *Genome-wide association study*
HAMA: *Human anti-mouse antibodies*
HB: Harvey-Bradshaw
HMSA: *HPLC-mobility shift assay*
HRP: *Peroxidasa de rave*
HUJT: Hospital universitari de Girona dr. Josep Trueta
HUV: Hospital universitari de Vic
IBDQ: Qüestionari de qualitat de vida de la malaltia inflamatòria intestinal
IFX: Infliximab
Ig: Immunoglobulina
IL: Interleucina
IMC: Índex de massa corporal

INF- γ : Interferó gamma
L: Localització
LES: Lupus eritematós sistèmic
Mabs: Anticossos monoclonals
MC: Malaltia de Crohn
MEI: Manifestacions extraintestinals
MF: Monitoratge farmacocinètic
MII: Malalties inflamatòries intestinals
NF- κ B: Factor de transcripció nuclear kappa B
OMGE: Organització mundial de gastroenterologia
P: Patró evolutiu
PAMP: Patrons moleculars associats a patògens
PCR: Proteïna C reactiva
PRR: Receptors de reconeixement de patrons
RIA: *Radioimmunoassay*
S: Severitat
SC: Subcutani
SCCAI: Índex d'activitat de la colitis clínica simple
SES-CD: Índex endoscòpic simplificat d'activitat en la malaltia de Crohn
SRE: Sistema reticulo endotelial
TGF- β : Factor de creixement transformant beta
TLR: Receptors tipus Toll
TMDD: *Target mediated drug disposition*
TNF- α : Factor de necrosis tumoral alfa

ÍNDIX DE FIGURES:

Figura 1: Anatomia i components de la barrera intestinal -----	8
Figura 2: Esquema de les diferents estratègies de tractament de les malalties inflamatòries intestinals -----	27
Figura 3: Algoritme d'actuació en pacients amb malaltia de Crohn o colitis ulcerosa tractats amb infliximab-----	63
Figura 4: Algoritme d'actuació en pacients amb malaltia de Crohn o colitis ulcerosa tractats amb adalimumab-----	63
Figura 5: Índex <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> – <i>Escherichia coli</i> -----	70
Figura 6, Figura 7: Abundància dels bacteris <i>E.coli</i> , <i>F. Prausnitzii</i> i eubacteris totals durant els 12 mesos de seguiment pel subgrup de pacients RC-RC i el subgrup de pacients RC-MA.-----	98
Figura 8, Figura 9: Abundància dels bacteris <i>E.coli</i> , <i>F. Prausnitzii</i> i eubacteris totals durant els 12 mesos de seguiment pel subgrup de pacients MA-MA i el subgrup de pacients MA-RC -----	99

ÍNDIX DE TAULES:

Taula 1: Classificació actual de la malaltia de Crohn-----	17
Taula 2: Classificació actual de la colitis ulcerosa -----	18
Taula 3: Criteris de classificació de les malalties inflamatores intestinals-----	21
Taula 4: Teràpies biològiques actualment disponibles pel tractament de les malalties inflamatores intestinals -----	32
Taula 5: Encebadors, sondes del gen 16S rARN i condicions de PCR utilitzades en el present estudi -----	68
Taula 6: Avaluació de la concordança mitjançant l'índex Kappa, adaptat Altman D, 1991 -----	71
Taula 7: Característiques demogràfiques basals dels pacients inclosos a l'estudi-----	73
Taula 8: Classificació dels pacients en funció de la MII segons el patró de Montreal--	75
Taula 9: Característiques demogràfiques basals dels pacients comparant entre centres (HUJT i HUV)-----	77
Taula 10: Classificació dels pacients en funció de la MII segons el patró de Montreal comparant entre centres -----	78
Taula 11: Concordança entre el monitoratge farmacocinètic i el criteri clínic avaluat segons acord total i índex Kappa -----	80
Taula 12: Comparació valors d'índex Kappa entre ambdós hospitals-----	80
Taula 13: Avaluació de la concordança i l'índex kappa per a cada una de les accions realitzades per a cada hospital-----	81
Taula 14: Acció final realitzada (intensificació, mantenir, desescalar, desintensificar, retirada o canvi) segons concentracions plasmàtiques de fàrmac anti-TNF a la sang, criteri clínic i activitat inflamatòria de la malaltia-----	82
Taula 15: Modificacions de pautes terapèutiques dutes a terme durant l'any de seguiment en el grup de pacients que es va realitzar una reducció de dosi -----	88
Taula 16: Modificacions de pautes terapèutiques dutes a terme durant l'any de seguiment en el grup de pacients que es va realitzar un manteniment de dosi -----	89
Taula 17: Modificacions de pautes terapèutiques dutes a terme durant l'any de seguiment en el grup de pacients que es va realitzar la retirada de fàrmac -----	89
Taula 18: Modificacions de pautes terapèutiques dutes a terme durant l'any de seguiment en el grup de pacients que es va realitzar intensificació de dosi per concentracions infraterapèutiques (grup monitoratge proactiu)-----	90
Taula 19: Modificacions de pautes terapèutiques dutes a terme durant l'any de seguiment en el grup de pacients que es va realitzar intensificació de dosi (grup monitoratge reactiu) -----	91
Taula 20: Modificacions de pautes terapèutiques dutes a terme durant l'any de seguiment en el grup de pacients que es va realitzar un canvi de tractament -----	92
Taula 21: Avaluació clínica dels pacients durant els dotze mesos de seguiment en global i per a cada hospital (HUJT i HUV) mitjançant el test de Mc Nemar-----	94
Taula 22: Correlació entre els nivells plasmàtics de fàrmac a la sang en rang o no rang i la clínica a temps 6 mesos i a temps 12 mesos -----	95
Taula 23: Avaluació clínica i microbiològica dels pacients durant els dotze mesos de seguiment-----	97
Taula 24: Promig índex FEI en pacients amb MA o RC al llarg del temps.-----	100

Taula 25: Variables que poden afectar a la farmacocinètica dels fàrmacs anti-TNF---	104
Taula 26: Anàlisi farmacoeconòmic subgrup de pacients amb monitoratge proactiu..	106
Taula 27: Anàlisi farmacoeconòmic subgrup de pacients amb monitoratge reactiu ---	107
Taula 28: Anàlisi farmacoeconòmic general per tots els grups de pacients -----	109
Taula 29: Avaluació clínica i farmacològica al llarg del 12 mesos de seguiment -----	144

RESUM

El factor de necrosi tumoral alfa (TNF- α) actua com un potent inductor de la inflamació en malalties autoimmunes com la malaltia de Crohn (MC) i colitis ulcerosa (CU). Actualment, pel tractament d'aquestes malalties, es disposa d'anticossos monoclonals amb funció inhibidora del TNF- α , com per exemple Infliximab (IFX) i Adalimumab (ADA). Aquests fàrmacs són molt efectius per induir i mantenir la remissió, encara que no tots els pacients hi responen i una alta proporció de pacients deixen de respondre al tractament al llarg del temps. Una de les estratègies proposades quan el pacient perd la resposta és canviar el tractament, incrementar empíricament el règim posològic o disminuir l'interval de perfusions. En els darrers anys alguns estudis han utilitzat el monitoratge farmacocinètic per identificar de forma individualitzada quins pacients necessiten un augment de dosi i quins es beneficiaran més d'un canvi de tractament.

Durant aquesta tesi doctoral hem realitzat un estudi pilot multicèntric prospectiu de tres anys de duració per determinar la utilitat del monitoratge farmacocinètic de fàrmacs anti-TNF en pacients afectats de MC i CU en dos centres amb diferent grau d'especialització en el maneig de les malalties inflamatòries intestinals (MII).

Els resultats ens han permès determinar l'impacte clínic i econòmic que representa la determinació dels nivells de fàrmacs anti-TNF en cada hospital; així com també, determinar les variables que afecten a la farmacocinètica dels fàrmacs anti-TNF en la nostra població de pacients.

RESUMEN

El factor de necrosis tumoral alfa actúa como un potente inductor de la inflamación en enfermedades autoinmunes como la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa. Actualmente, para el tratamiento de estas enfermedades, se dispone de anticuerpos monoclonales como infliximab y adalimumab con función inhibidora del TNF- α . Estos fármacos son muy efectivos para inducir y mantener la remisión aunque, no todos los pacientes responden y una alta proporción de pacientes pierden la respuesta en el tiempo. Una de las estrategias propuestas cuando el paciente pierde la respuesta es cambiar el tratamiento, incrementar empíricamente el régimen posológico o disminuir el intervalo de perfusiones. En los últimos años algunos estudios, han utilizado la monitorización farmacocinética para identificar de forma individualizada que pacientes necesitan un aumento de dosis y quienes se beneficiaran más de un cambio de tratamiento.

Durante esta tesis doctoral hemos realizado un estudio piloto multicéntrico prospectivo de tres años de duración para determinar la utilidad de la monitorización de fármacos anti-TNF en pacientes afectados de enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa en dos centros con distinto grado de especialización en el manejo de las enfermedades inflamatorias intestinales.

Los resultados nos han permitido determinar el impacto clínico y económico que representa la determinación de niveles de fármacos anti-TNF en cada centro. También para determinar las variables que afectan a la farmacocinética de estos fármacos en nuestra población de pacientes.

ABSTRACT

The tumor necrosis factor alpha acts as a potent inducer of inflammation in autoimmune diseases like Crohn disease and ulcerative colitis. Current available treatments are based on TNF- α inhibition with monoclonal antibodies such as infliximab and adalimumab. These drugs are very effective in inducing and maintaining remission. However, there are primary non-responders to anti-TNF treatment and, also, there is a high proportion of patients that lose their initial response over time. Loss of response is usually managed clinically by switching the clinical treatment, increasing the dose or by decreasing the interval between injections. Recently, some studies have used therapeutic anti-TNF monitoring tools in order to find those patients who will benefit from dose escalation and those who will be more suitable switching to an alternative drug class.

We have conducted a prospective multicenter study to determine the usefulness of therapeutic anti-TNF monitoring in patients with Crohn disease or ulcerative colitis in two centers with a different degree of specialization on the management of inflammatory bowel diseases.

The results have allowed us to assess the clinical and economic impact of therapeutic anti-TNF monitoring in each center. Moreover, they have let us to determine which variables might influence the pharmacokinetics of these anti-TNF drugs.

ÍNDIX

1. INTRODUCCIÓ.....	1
1.1. Introducció	1
1.2. Epidemiologia	1
1.3. Etiopatogènia	3
1.3.1. Factors genètics	3
1.3.2. Factors ambientals.....	4
1.3.3. Factors immunològics	5
1.3.4. Composició de la microbiota intestinal.....	12
1.4. Característiques clíniques de les malalties inflamatòries intestinals	15
1.4.1. Manifestacions intestinals de la malaltia de Crohn.....	15
1.4.2. Classificació de la malaltia de Crohn.....	15
1.4.3. Manifestacions intestinals de la colitis ulcerosa	18
1.4.4. Classificació colitis ulcerosa	18
1.4.5. Manifestacions de la colitis indeterminada	19
1.4.6. Manifestacions extraintestinals	19
1.5. Diagnòstic	20
1.6. Valoració de l'activitat en la malaltia inflamatòria intestinal.....	22
1.6.1. Índexs d'activitat clínica	22
1.6.2. Índexs d'activitat endoscòpics	23
1.6.3. Qüestionaris de qualitat de vida	24
1.6.4. Marcadors biològics	24
1.7. Tractament	25
1.7.1. Teràpies pre-biològiques	27
1.7.2. Teràpies biològiques	30
1.7.3. Noves teràpies	32
1.8. Fàrmacs anti-TNF pel tractament de les MII.....	32
1.8.1. Principal diana terapèutica dels anticossos monoclonals anti-TNF, factor de necrosis tumoral alfa	32
1.8.2. Infliximab.....	33
1.8.3. Adalimumab.....	37
1.8.4. Pèrdua de resposta als tractaments anti-TNF	40
1.8.5. Farmacocinètica dels fàrmacs anti-TNF	41
1.8.6. Variabilitat farmacocinètica dels anticossos monoclonals.....	44
1.8.7. Monitoratge farmacocinètic d'anticossos monoclonals	47
2. JUSTIFICACIÓ DE L'ESTUDI	51
3. HIPÒTESI	53
4. OBJECTIUS	55
5. MATERIALS I MÈTODES	57
5.1. Disseny.....	57
5.2. Població d'estudi.....	57
5.3. Criteris d'inclusió i exclusió	58

5.4. Període d'estudi i mida de la mostra.....	59
5.5. Variables	59
5.5.1 Variables principals.....	59
5.5.2 Variables secundàries.....	60
5.6. Metodologia de recollida de variables	61
5.7. Determinació de les variables	65
5.7.1. Variables farmacològiques.....	65
5.7.2. Variables microbiològiques	66
5.7.3. Variables endoscòpiques.....	70
5.7.4. Variables secundàries.....	70
5.8. Anàlisi estadística	71
6. RESULTATS	73
6.1. Característiques demogràfiques basals dels pacients.....	73
6.1.1. Classificació dels pacients en funció de la MII segons el patró de Montreal	74
6.2. Característiques demogràfiques basals dels pacients comparant entre centres ...	76
6.2.1. Classificació dels pacients en funció de la MII segons el patró de Montreal comparant entre centres.....	78
6.3. Concordança entre el criteri clínic i nivells plasmàtics a l'inici de l'estudi	79
6.4. Avaluació farmacològica, clínica i microbiològica pel total dels pacients.....	82
6.4.1. Avaluació farmacològica pel total dels pacients.....	86
6.4.2. Avaluació clínica pel total dels pacients	93
6.4.3. Correlació farmacològica – clínica	94
6.4.4. Avaluació microbiològica.....	95
6.5. Estudi de les variables que poden influenciar en les concentracions dels fàrmacs anti-TNF a la sang.....	100
6.6. Avaluació farmacoeconòmica teòrica i real.....	105
6.6.1. Monitoratge proactiu, grup 1.....	105
6.6.2. Monitoratge reactiu, grup 2.....	107
6.6.3. Monitoratge proactiu i reactiu, grup 1 i grup 2	108
7. DISCUSSIÓ	111
7.1. Característiques demogràfiques basals dels pacients i per centres	111
7.2. Concordança entre el criteri clínic i nivells plasmàtics a l'inici de l'estudi	113
7.3. Avaluació farmacològica i clínica pel total de pacients.....	113
7.3.1. Avaluació farmacològica i clínica pels diferents subgrups.....	114
7.3.2. Correlació entre els nivells plasmàtics i la clínica	116
7.4. Avaluació farmacoeconòmica.....	117
7.4.1. Avaluació farmacoeconòmica en pacients controlats	117
7.4.2. Avaluació farmacoeconòmica en pacients no controlats	118
7.4.3. Avaluació farmacoeconòmica global	118
7.5. Avaluació microbiològica.....	119
7.6. Estudi de les variables que poden influenciar en les concentracions dels fàrmacs anti-TNF a la sang.....	120
8. LIMITACIONS DE L'ESTUDI.....	123
9. CONCLUSIONS	125
10. BIBLIOGRAFIA	127
11. ANNEX	141

1. INTRODUCCIÓ

1.1. Introducció

Les malalties inflamatòries intestinals (MII) inclouen un conjunt de trastorns autoimmunes que afecten a alguna part del tub digestiu provocant processos inflamatoris crònics. Entre el conjunt d'aquestes malalties trobem la malaltia de Crohn (MC), la colitis ulcerosa (CU) i la colitis indeterminada (CI). Aquestes malalties evolucionen en brots (fase activa) d'intensitat i duració variable, alternant amb remissions (fase inactiva) també de duració variable.

Les causes de la MII són desconegudes, però la hipòtesi fisiopatològica més acceptada actualment és la d'una resposta immune anormal enfront a microorganismes de la microbiota intestinal en individus genèticament susceptibles (Manichanh *et al.*, 2012).

Les malalties inflamatòries intestinals afecten majoritàriament a la població adulta jove, socialment activa, i al tractar-se de malalties cròniques i en certa mesura incapacitant, ocasionen un gran impacte a nivell personal, familiar, acadèmic, laboral, emocional i social (Kuenzig *et al.*, 2018).

1.2. Epidemiologia

Durant el segle XX, les taxes d'incidència i prevalença de les MII mostraven un clar gradient nord-sud amb valors més elevats als països del Centre i Nord d'Europa i Nord Amèrica (incidències 3-5 vegades més elevades) respecte als països del sud d'Europa (incloent Espanya), Àsia i sud-Amèrica (Loftus, 2004).

Actualment però diversos autors mostren que des de l'inici del segle XXI les MII s'han convertit en malalties de dinàmica mundial amb un augment d'incidència en aquells països recentment industrialitzats i amb una marcada occidentalització socio-cultural (canvis en el nivell de vida, canvis en els hàbits dietètics, higiene...) (Kaplan, 2015; Ng *et al.*, 2017). Així doncs, en els últims anys mentre la incidència de les malalties inflamatòries intestinals tendeix a estabilitzar-se en els països on hi havia una alta incidència prèvia, s'incrementa considerablement en aquelles àrees on estava menys present.

Actualment la taxa d'incidència de la MC a nivell mundial és de 0,1–29,3 casos per 100.000 habitants/any i la prevalença és de 1–322 casos per 100.000 habitants. Pel que fa a la CU la taxa d'incidència oscil·la entre 1–57,9 nous casos per 100.000

habitants/any i la prevalença global és de 2–505 casos per 100.000 habitants (Ng *et al.*, 2017). En general la prevalença de la MII és major en persones de raça blanca i en jueus (Yang *et al.*, 1993).

Pel que fa a Espanya la incidència de les MII ha incrementat els últims anys. Als anys 80 la incidència en les poblacions de Madrid i Sòria era de 1,61 casos/100.000 habitants/any per la MC i de la CU de 3,16 nous casos/100.000 habitants/any. Als anys 2000 a la població de Madrid la incidència era ja de 9,12 casos/100.000 habitants/any per la MC i de 7,53 nous casos/100.000 habitants/any per la CU. A l'any 2010 les taxes d'incidències a Vigo eren de 10,8 casos/100.000 habitants/any en MC i de 9,4 casos/100.000 habitants/any en CU. Un últim estudi publicat a l'any 2017 mostra que la incidència de MII al sud d'Espanya és de 7,1 casos/100.000 habitants/any en la MC i 7,6 casos/100.000 habitants/any en la CU (Maté-Jimenez J *et al.*, 1994; López-Serrano *et al.*, 2009; Fernández *et al.*, 2015; Chaaro-Benallal *et al.*, 2017)

Per tant, aquests estudis revelen que hi ha hagut un increment considerable de la incidència de MII des de finals dels anys 90 el què s'atribueix en part a la millora dels processos diagnòstics de la malaltia, a un increment real del nombre de pacients i a la millora del disseny dels estudis epidemiològics espanyols. Es pot observar que a Espanya el gradient nord-sud actualment ja és gairebé inexistent i les taxes d'incidència són similars a les dels països del nord d'Europa. Pel que fa a la prevalença actual de pacients amb MII aquesta és entre 94.000-120.000 persones, és a dir, 200-250 casos/100.000 habitants.

En quan a l'edat de detecció/diagnòstic, es pot observar que la MC i la CU són malalties amb una distribució bimodal, és a dir, amb un pic d'incidència a la segona o tercera dècada de la vida i un segon pic als 60-70 anys de vida. El primer pic és més pronunciat en pacients amb MC que en pacients amb CU mentre que el segon pic és més pronunciat en pacients amb CU i gairebé no és present en pacients amb MC (Sonnenberg, 2010; Hou *et al.*, 2013). En relació al sexe, diferents estudis mostren que no hi ha diferències significatives entre sexes (Saro Gismara *et al.*, 2003; Loftus, 2004; Loftus E, 2016).

Les MII són malalties amb un alt impacte econòmic i social. Els costos de la malaltia són deguts principalment a l'incapacitat i absències laborals, la pèrdua de productivitat per tenir cura de menors amb MII, el propi procés del diagnòstic i l'alt cost de l'atenció sanitària (tractaments, cirurgia, ...). S'estima que els costos totals de la malaltia superen els 1.083 milions d'euros anuals, xifra que equivaldria aproximadament a l'1,5% del

total del cost públic sanitari a Espanya. Un 53,5% representen costos directes de la malaltia, mentre que el 46,5% restant són indirectes (Ondategui-Parra, 2016).

A més les MII impacten negativament en la situació personal i social dels afectats i famílies. Molts pacients es veuen limitats a l'hora de realitzar les activitats diàries més comunes, cosa que deteriora considerablement la seva qualitat de vida. Les preocupacions més habituals són la incertesa sobre el futur de la malaltia, la inseguretat provocada per la simptomatologia, la por a les intervencions quirúrgiques i al possible desenvolupament de càncer, el sentiment de ser una càrrega pels altres, i la sensació d'incomprensió pel desconeixement social de la patologia. Així doncs, diferents estudis conclouen que en els darrers anys la qualitat de vida del pacient amb MII ha passat de considerar-se un aspecte purament psicològic a esdevenir un índex d'estat de salut que és mesurat de forma objectiva i fiable (Mouzas and Pallis, 2000; Ondategui-Parra S, 2016).

1.3. Etiopatogènia

L'etiologia de les MII és desconeguda però és clarament multifactorial. Existeixen diferents factors que predisposarien a patir MII com ara factors genètics, ambientals i immunològics que interaccionarien amb la microbiota intestinal i serien els responsables del desenvolupament de les MII.

1.3.1. Factors genètics

Diferents estudis poblacionals han mostrat que els factors genètics contribueixen a la patogènia de les MII. Aquests estudis mostren una elevada agregació familiar en la malaltia ja que un 12% de pacients amb MC i un 9% de pacients amb CU tenen antecedents familiars amb MII (Moller FT *et al.*, 2015). Si es compara amb famílies sense antecedents de MII, el risc de tenir MC si un familiar de primer grau té MC és 8 vegades superior i el risc de tenir CU si un familiar de primer grau té CU ho és 4 vegades. D'altra banda, s'ha descrit que la concordança en bessons homozigots de desenvolupar MC és d'un 44,4-50,0% i en el cas de CU d'un 6,3-18,8% el que suggereix que la influència genètica és més forta en la MC que en la CU (Halfvarson *et al.*, 2003).

A més a més, diferents estudis han mostrat que els pacients amb antecedents familiars de MII presenten un debut més primerenc de la malaltia respecte als pacients sense

antecedents (22,0 vs. 26,5 anys en MC i 23,3 vs. 28,6 anys en CU) (Yang *et al.*, 1993b; Colombel *et al.*, 1996; Moller FT *et al.*, 2015).

Actualment, gràcies als estudis de rastreig sistemàtic del genoma (GWAS de l'anglès *genome-wide association study*) s'han identificat 163 *loci* implicats en la susceptibilitat de patir MII, 30 dels quals són específics per la MC i 23 per la CU (Gathungu G and Cho J, 2012; Jostins *et al.*, 2012). Entre aquests *loci*, cal destacar, el gen NOD2/CARD15, el gen del receptor de la interleucina 23, i els gens del sistema HLA classe II (Trachtenberg *et al.*, 2000; Hugot *et al.*, 2001; Duerr *et al.*, 2006).

1.3.2. Factors ambientals

Les taxes de prevalença de les MII en persones que emigren acaben igualant-se a les taxes dels països de destí sobretot amb el pas dels anys. Això demostra la importància dels factors ambientals, a part dels genètics, en el desenvolupament de les MII (Bernstein and Shanahan, 2008). A continuació s'exposen alguns d'aquests factors:

a) Tabac

Existeix una associació inversament proporcional entre el tabac i el desenvolupament de CU. A més, alguns autors mostren que en aquells pacients que ja tenen la malaltia, el tabac s'associa amb un curs de la malaltia menys agressiu i un millor pronòstic a llarg termini (Mokbel M *et al.*, 1998; Mahid *et al.*, 2006). Al contrari de la CU, fumar és un factor de risc per la MC i també s'ha vist que dona lloc a una malaltia més severa i un risc major de recurrència clínica, endoscòpica i quirúrgica (Cottone *et al.*, 1994; Mahid *et al.*, 2006). Així també s'ha observat que deixar de fumar és beneficiós pels pacients amb MC (Cosnes *et al.*, 2001).

b) Apendicectomia

L'apendicectomia és un factor protector pel desenvolupament de la CU, tal i com evidencia un metanàlisi de 17 casos-controls (reducció del 69% en el risc de patir CU) (Koutroubakis and Vlachonikolis, 2000). Alguns autors descriuen però que aquest efecte protector seria exclusiu en apendicectomies realitzades en pacients menors de 20 anys (Andersson *et al.*, 2001).

Tanmateix, l'associació de l'apendicectomia amb el risc de tenir MC és més controvertida degut a evidències contradictòries (Andersson *et al.*, 2003), (Kaplan *et al.*, 2007).

c) Dieta

Els efectes de la dieta en les MII van ser descrits per primera vegada a principis dels anys 70 del segle passat quan es va detectar l'absència d'aquestes malalties en la població Africana associant-se a l'ús d'una dieta diferent (Burkitt, 1973).

Més tard, s'ha vist que els hàbits alimentaris poden produir un canvi de la composició de la microbiota intestinal i això pot contribuir en un augment de la incidència i prevalença de les MII. Als països desenvolupats on la dieta es caracteritza per menjar processats, pocs vegetals i poca fibra, la població hi ha més concentració de *proteobacteris*. Per altra banda, s'ha observat que les persones de l'Àfrica rural tenen una dieta molt alta en fibra i pobre en greixos i la seva microbiota conté grans quantitats de *bacterioides* i *actinobacteris* (De Filippo *et al.*, 2010).

d) Teoria de la Higiene: “nen protegit”

La freqüència i la varietat d'estimulació antigènica pel sistema immunitari poden estar disminuïts per la higiene i sanitat, potabilització de l'aigua, descens de paràsits intestinals, aliments conservats a la nevera, ús d'antibiòtics a la infància, famílies amb baix nombre de membres, vacunes, etc. Com a conseqüència es pot generar una maduració deficient del sistema immunitari. Si un nen entra en contacte amb un agent infecciós patògen en una etapa de la vida posterior (una exposició tardana) es desencadena una resposta immunològica inapropiada que pot conduir al desenvolupament d'un procés inflamatori anormal com ara la MC (Gent *et al.*, 1994). Tanmateix, altres estudis no recolzen aquesta teoria, i per tant, no es poden extreure conclusions definitives (Kirschner *et al.*, 1987; Castiglione *et al.*, 2012; Sood *et al.*, 2014).

1.3.3. Factors immunològics

El tracte gastrointestinal té un paper dual en la fisiologia humana: ha de digerir i absorbir nutrients, mantenint l'homeòstasi immune, és a dir, ha de proporcionar una resposta immune efectiva i ràpida contra els microorganismes (bàsicament bacteris) patògens, mantenint la tolerància cap als antígens inofensius procedents de la dieta i els bacteris comensals (Salim and Söderholm, 2011).

Això s'aconsegueix gràcies a una barrera epitelial molt eficient i un sistema immune especialitzat a l'intestí (GALT, de l'anglès *Gut-Associated Lymphoid Tissue*). Les alteracions en aquest equilibri poden donar lloc a respostes inflamatòries aberrants que condueixen a inflamacions intestinals cròniques com les MII (Geremia A *et al.*, 2013).

Per entendre la importància d'aquest sistema és important conèixer l'anatomia i components de la barrera epitelial intestinal i el GALT.

1.3.3.1. Anatomia i components de la barrera epitelial intestinal

a) Capa de moc: és la primera barrera que troben els bacteris intestinals i els antígens alimentaris quan entren en contacte amb la mucosa intestinal i cobreix tot l'epiteli. Aquesta barrera mucosa està formada per una capa fina interna (anomenada glicocàlix) que és estèril i una capa més externa formada per immunoglobulines (Ig) A secretores, mucines, pèptids antimicrobians (ribonucleases, criptidines, defensines) i bacteris comensals (Salvo-Romero *et al.*, 2015).

Les cèl·lules caliciformes (o cèl·lules de goblet) s'encarreguen de secretar mucina, un mucopolisacàrid viscos, que es dissolt en aigua per formar aquesta barrera mucosa. Aquesta capa de moc té un paper important en la homeòstasis intestinal, ja que canvis en la composició estructural i química de la mucosa de ratolins (per exemple en ratolins *knock out* per al gen MUC2 (MUC^{-/-})) mostren la presència de bacteris en contacte directe amb l'epiteli intestinal i això condueix a una inflamació del colon i a l'aparició i/o perpetuació d'una colitis experimental (Van der Sluis *et al.*, 2006; Hansson G and Johansson M, 2010).

b) Epiteli intestinal: és la segona línia de defensa de la invasió bacteriana. Està formada per enteròcits i cèl·lules epitelials especialitzades anomenades cèl·lules de goblet i cèl·lules de Panneth, les quals formen una monocapa continua i estan connectades entre si mitjançant el complex d'unió. Aquest complex està format per l'associació de tres tipus d'unions intercel·lulars: unions estretes (*tight junctions*), unions d'anclatge i unions comunicants (*GAP junctions*). Les cèl·lules epitelials intestinals juguen un paper clau en la barrera mucosa, ja que eviten la invasió dels antígens luminals ja siguin microorganismes patògens o comensals. A més a més, les cèl·lules de Panneth de l'epiteli intestinal segreguen defensines, pèptids amb propietats bactericides, en resposta als bacteris o patògens de la llum intestinal i contribueixen a la immunitat innata.

Diferents estudis mostren que els pacients amb MC i CU presenten defectes en la barrera epitelial amb un increment de la permeabilitat intestinal (Zeissig *et al.*, 2007; Barrett *et al.*, 2009).

1.3.3.2. Teixit limfoide associat a l'intestí (GALT)

El teixit limfoide associat a l'intestí és la barrera més efectiva per limitar l'accés de substàncies patògenes. Aquest es distribueix al llarg de tot el tub digestiu i es divideix en dos compartiments: el GALT difús i el GALT organitzat.

El GALT difús (efector de la resposta immunitària) està compost per poblacions de limfòcits dispersos per l'epiteli o en la làmina pròpia intestinal. El GALT organitzat, (inductor de la resposta immunitària intestinal), està format per plaques de Peyer (agregats limfoides) i ganglis limfàtics mesentèrics. L'epiteli que cobreix les plaques de Peyer conté cèl·lules M, les quals presenten invaginacions de membrana. Aquestes cèl·lules M capten antígens luminals, com macromolècules, virus i bacteris, els fagociten i els transporten cap a les cèl·lules presentadors d'antígens (cèl·lules dendrítiques). Aquestes processen els antígens fins a pèptids antigènics perquè siguin reconeguts pel receptor dels limfòcits T situats en les plaques de Peyer o en els ganglis limfàtics mesentèrics (Ramiro-Puig *et al.*, 2008).

El GALT exerceix un paper defensiu molt important a l'intestí, la seva estructura permet frenar patògens invasius i induir tolerància en resposta als antígens inofensius, procedents de la dieta i del propi epiteli intestinal. A més, els limfòcits, cèl·lules dendrítiques i mastòcits de la làmina pròpia formen una xarxa pluripotent que permet generar una resposta immune innata i adaptativa contra els potencials patògens.

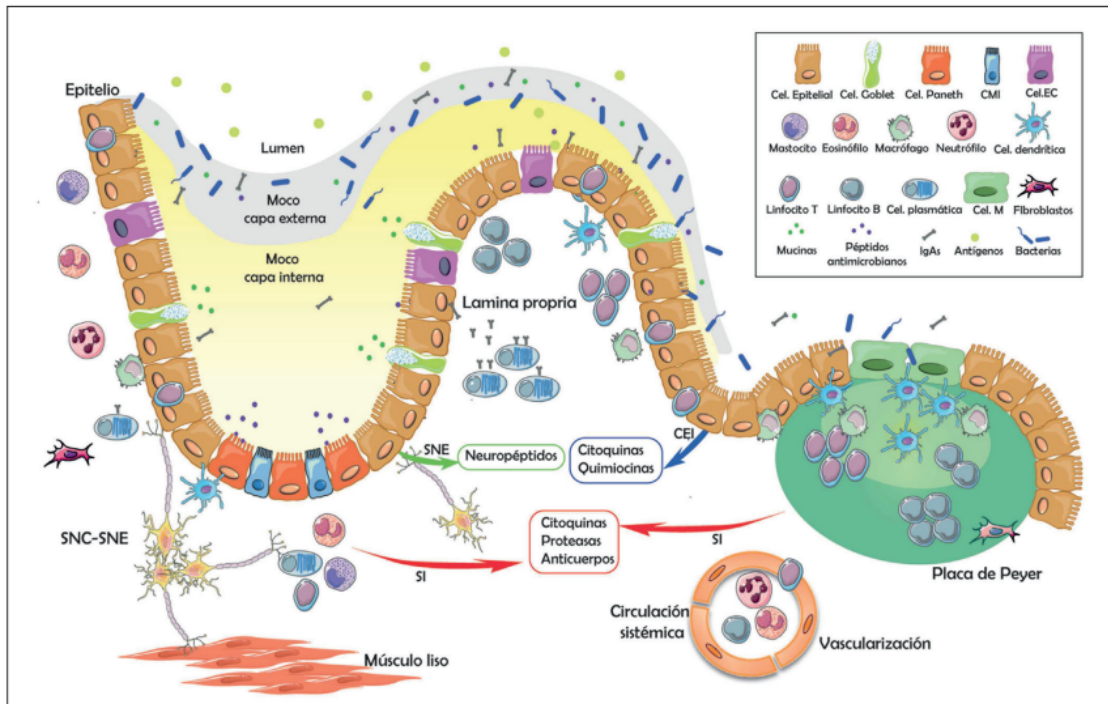


Figura 1: Anatomia i components de la barrera intestinal (Salvo-Romero et al.,2015).

1.3.3.3. Immunitat Innata

La resposta immune innata és una resposta ràpida (minuts-hores) i inespecífica. Reconeix patrons moleculars i no requereix una sensibilització prèvia amb la substància a destruir. En aquesta resposta participen una sèrie d'elements moleculars com: proteïna C reactiva (PCR), defensines, el sistema del complement, i elements cel·lulars com ara macròfags, neutròfils, cèl·lules NK (de l'anglès *natural killers*), cèl·lules epitelials intestinals, macròfags i cèl·lules dendrítiques.

Les cèl·lules especialitzades (epitelials, macròfags i cèl·lules dendrítiques) expressen receptors tipus Toll (TLR), tipus NOD, tipus RIG-1, i receptors per la lectina tipus C, que en conjunt es coneixen com a receptors de reconeixement de patrons (PRR). Aquests receptors reconeixen estructures conservades dels microorganismes (p.e., lipopolisacàrids i peptidoglicans) anomenades patrons moleculars associats a patògens (PAMP).

La resposta innata es dona quan l'antigen s'uneix als receptors PRR. L'estimulació dels PRR pels seus respectius lligands, activa la ruta de senyalització del factor de transcripció nuclear kappa B (NF-κB), que indueix la transcripció dels gens implicats en

la resposta immunitària i produirà l'eliminació del patògen. Aquest sistema permet una resposta ràpida i efectiva contra la invasió bacteriana (Geremia A *et al.*, 2013).

A més a més, les cèl·lules dendrítiques també actuen com a cèl·lules presentadores d'antígens i són capaces d'induir una resposta immunològica adquirida al presentar antígens a les cèl·lules T naïve, pel que serveixen d'enllaç entre la resposta immune innata i l'adaptativa.

1.3.3.4. Immunitat adquirida

A diferència de la immunitat innata, la immunitat adquirida només es desenvolupa davant la substància estranya que ha induït la seva iniciació-activació. En aquesta resposta participen limfòcits B (immunitat humoral) i limfòcits T (immunitat cel·lular), així com les substàncies alliberades per aquests limfòcits (anticossos i citocines respectivament). La resposta immune específica es caracteritza per ser de caràcter clonal, tenir especificitat (reconèixer alguns antígens i altres no), tenir memòria i ser autoregulable.

L'acció del sistema immune és possible gràcies a la participació i interrelació de diferents poblacions com cèl·lules dendrítiques, macròfags i neutròfils, limfòcits T i B:

➤ Limfòcits B (resposta humoral)

Quan la cèl·lula B contacta amb un determinat antígen, s'activa i prolifera generant memòria immunològica (cèl·lules de memòria capaces de respondre ràpidament si tornen a entrar en contacte amb l'antígen) o amplificant la resposta específica (via cèl·lules plasmàtiques i generació d'anticossos (immunoglobulines)).

Els anticossos són el component clau de la resposta immune humoral contra els patògens. En els humans hi ha 5 classes diferents d'immunoglobulines IgG, IgA, IgM, IgD i IgE (de major a menor concentració sèrica) amb 4 subclasses de IgG (IgG1-4) i 2 subclasses de IgA (IgA1-2). Aquestes classes i subclasses estan determinades per les diferents classes i subclasses de la cadena H, les quals es designen amb la corresponent lletra grega (Υ_{1-4} , α_{1-2} , μ , δ , ϵ) i només hi ha dos tipus de cadena L, K i la λ .

L'estructura bàsica de les Ig compren dues cadenes polipeptídiques lleugeres (L; *light*) i dues cadenes pesades (H; *heavy*) unides per ponts disulfurs entre les dues cadenes H i cada cadena H amb la cadena L. Així la molècula adopta la configuració espacial en forma de Y.

Cada anticòs compren dos dominis: una regió variable o Fab (*antigen-binding region*) i la regió constant o Fc (*constant region*). L'extrem Fc és responsable de funcions efectores com la capacitat d'activar el complement o d'unir-se a la membrana d'altres cèl·lules (per exemple monòcits, macròfags, neutròfils, així com els propis limfòcits B i T). L'anticòs s'uneix pel seu extrem Fc a la membrana de les cèl·lules fagocítiques, cosa que promou l'endocitosi de la molècula antigènica i la seva posterior fagocitosis (Dostalek *et al.*, 2013).

La IgA és la immunoglobulina més abundant present a la mucosa intestinal (80-90%) i té un paper crucial com a primera defensa davant toxines i a la colonització i invasió de patògens. És produïda per les cèl·lules plasmàtiques de la làmina pròpia i ho fan en resposta a l'activació dels limfòcits T de les plaques de Peyer. Aquesta Ig es transporta de la cara basal a la cara apical de la cèl·lula i s'excreta a la mucosa de l'intestí, on té una funció antiinfecciosa i de bloqueig d'al·lèrgens. Per la seva banda la IgM es troba també en la superfície intestinal però en menor proporció que la IgA (6-18%) degut a l'existència d'un menor nombre de cèl·lules plasmàtiques mucoses productores així com un transport menys eficient de IgM al lumen intestinal. Finalment la IgG constitueix un isotip minoritari en la mucosa intestinal (Fagarasan, 2006).

➤ Limfòcits T (resposta cel·lular)

Els **limfòcits T** naïve arriben als ganglis limfàtics mesentèrics (localitzats a l'intestí). Allà les cèl·lules dendrítiques presenten l'antigen als limfòcits T, de forma que s'originen limfòcits T activats i s'inicia la resposta immunitària adaptativa.

Els limfòcits CD4 verge (TH0), una vegada activats, poden diferenciar-se a limfòcits T helpers TH1, TH2, TH17 o a limfòcits T reguladors segons les citocines presents al medi ambient (Silva *et al.*, 2016). La IL12 estimula la producció de cèl·lules TH1 (inflamàtores) les quals, sintetitzen citocines com IL2 i INF γ que activen cèl·lules NK, macròfags i estimulen els limfòcits CD8; la seva funció és eliminar patògens intracel·lulars (virus, bacteris i protozous). Per la seva banda, la IL4 estimula la producció de TH2 que sintetitzen citocines com IL4, IL5, IL10 i IL13 i la seva funció és l'activació i diferenciació de limfòcits B (perquè produeixin anticossos) i eosinòfils i la inhibició de macròfags. Són importants en la síntesi de IgE induint la resposta al·lèrgica i eliminant paràsits. Finalment, la IL23 estimula la producció de cèl·lules *TH17 efectores* i aquests limfòcits secreten la IL17 que té propietats pro-inflamatòries i actua en un ampli ventall de cèl·lules (cèl·lules endotelials, macròfags i les pròpies cèl·lules epitelials de la mucosa intestinal) per induir l'expressió de citocines (IL6, IL8), quimosines, metaloproteïnases i factors de creixement (G-CSF i GM-CSF de l'anglès:

Granulocyte Colony Stimulating Factor i *Granulocyte/Macrophage Colony Stimulating Factor*) (Bettelli, Korn and Kuchroo, 2007). Per altra banda el factor de transformació del creixement (TGF- β) en combinació amb IL21 o IL6 també indueixen la producció de TH17 en aquest cas *cèl·lules TH17 reguladores* que secreten IL21 i IL10 (citocina immunosupressora per excel·lència). Per tant, depenent del microambient on es troben les cèl·lules TH17, aquestes poden alterar el seu programa de diferenciació donant lloc a una resposta protectora o inflamatòria (Singh *et al.*, 2013).

Referent als limfòcits T reguladors (CD4+, CD25+, FOXP3+) aquests són productors de citocines antiinflamatòries com el TGF- β i IL10. Són limfòcits importants per la seva capacitat immunitària: suprimeixen respostes immunes anormals contra els microorganismes habituals de l'intestí i antígens de la dieta; prevenen l'autoimmunitat i mantenen l'autotolerància o sigui, permeten l'exposició continua a una gran càrrega antigènica bacteriana de la microbiota, menjar... sense que es desencadenin reaccions inflamatòries que lesionarien el teixit intestinal propi. Per tant, tenen un paper clau en el manteniment de la homeòstasi de la mucosa intestinal.

En condicions normals, la mucosa intestinal conté poques cèl·lules T efectores i predominen les cèl·lules T reguladores; no obstant, un canvi en aquest paradigma pot generar el procés inflamatori de les MII (Bouma and Strober, 2003; Silva *et al.*, 2016; Sun, 2017).

Diferents estudis han observat que la MC està associada amb una resposta intervinguda per cèl·lules TH1 (inflamatòries), caracteritzada per un increment de la producció de INF γ i TNF- α . L'INF γ indueix l'apoptosi dels enteròcits i activa a macròfags perquè alliberin més TNF- α , el qual és el principal iniciador de la resposta inflamatòria aguda i té una importància crucial en la patogènesis de les MII. La IL12 és la responsable de la polarització a TH1 i el manteniment d'aquesta resposta inflamatòria (Athie-Morales *et al.*, 2004). Tanmateix, en la CU, la mucosa està dominada per limfòcits CD4+ amb fenotip TH2 productors de citocines IL5 i IL13 i alguns estudis mostren que també hi ha la presència de cèl·lules NK reactives que produeixen IL13. Així, el dany a la barrera epitelial en la CU podria ser degut o per la pròpia activitat citolítica de les cèl·lules NK i/o per l'efecte de IL13 induint l'apoptosi de les cèl·lules epitelials interrompent la continuïtat de l'epiteli colònic (Heller *et al.*, 2005). No obstant això, s'ha vist que pacients amb CU tenen nivells de TNF- α més elevats que els pacients sans, suggerint així que les cèl·lules TH1 també tenen un rol important en la patogènesis d'aquesta malaltia (Sands and Kaplan, 2007; Matsuda *et al.*, 2009). Així doncs, sembla ser que independentment de les diferències immunològiques entre MC i CU, ambdues malalties

comparteixen elevades concentracions de citocines proinflamatòries com el TNF- α (citocina que es parlarà detalladament més endavant).

També s'ha observat que la IL17 juga un paper important en la inflamació intestinal. Alguns estudis mostren que la IL17 és present en majors quantitats en mucoses inflamades de pacients amb MII en comparació amb mucoses sanes, així com d'altres estudis evidencien que la IL17 es veu sobreexpressada en la mucosa intestinal de pacients amb MII (Fujino *et al.*, 2003; Kobayashi *et al.*, 2008).

Pel que fa al dèficit de mecanismes reguladors, diferents treballs exposen que les cèl·lules T reguladores exerceixen una potent acció antiinflamatòria en models experimentals de colitis i que hi ha una reducció de les cèl·lules T reguladores a la sang perifèrica de pacients amb MII respecte població sana o d'aquells pacients amb MII en remissió (Fantini *et al.*, 2006; Chamouard *et al.*, 2009; Eastaff-Leung *et al.*, 2010).

1.3.4. Composició de la microbiota intestinal

La microbiota humana compren un agregat de microorganismes que es troben al llarg del cos humà, principalment en superfícies internes i externes com la pell, la mucosa oral o el tracte gastrointestinal, on es pot observar que la concentració de microorganismes augmenta al llarg del tub: a l'estómac la densitat de bacteris és relativament baixa, en concret de 10^1 bacteris per gram; a l'intestí prim, el nombre de bacteris augmenta gradualment cap a l'ili, des d'aproximadament 10^4 en el jejú fins a nivell de l'ili terminal que s'arriba a concentracions de 10^6 – 10^8 bacteris per g de contingut intestinal. Passant la vàlvula ileocecal els microorganismes de la microbiota intestinal arriben a concentracions de 10^7 – 10^9 arribant al màxim en el colon/recte 10^{11} – 10^{12} bacteris per g (Gorbach SL., 1996). La població microbiana de l'intestí humà inclou uns 100 bilions de bacteris d'unes 500-1150 espècies diferents amb una mitjana de 160 espècies per persona (Eckburg *et al.*, 2005; Qin *et al.*, 2010).

A l'any 2005 es va determinar la composició bacteriana de la microbiota intestinal humana mitjançant la seqüenciació del gen 16S rARN, observant que la gran majoria de bacteris (92%) s'afiliaven al *Phylum Bacteroidetes* i *Firmicutes* (95% de les *firmicutes* pertanyen a la classe de *Clostridium*), la resta eren *Proteobacteria*, *Actinobacteria*, *Fusobacteria*, *Verrucomicrobia* (Eckburg *et al.*, 2005). Aleshores, mitjançant el projecte Europeu metaHIT es va generar el primer catàleg de gens de la microbiota intestinal humana el qual contenia 3,3 milions de gens microbians. Els autors van observar que un 99,1% dels gens del catàleg eren d'origen bacterià, la resta arqueu i només un 0,1% eren d'origen viral i eucariòtic (Qin *et al.*, 2010).

L'ecosistema microbià de l'intestí inclou espècies natives que colonitzen permanentment el tracte gastrointestinal i una sèrie variable de microorganismes vius que transiten temporalment pel tub digestiu (Guarner F, 2003). Els bacteris nadius s'adquireixen al néixer i durant el primer any de vida mentre que els bacteris en trànsit s'adquireixen de forma contínua a través de la dieta (exemple d'aliments i begudes) o a través d'altres vies com l'intercanvi de fluids, l'ambient aeri, etc. Per tant, la comunitat bacteriana intestinal és específica per a cada individu pel que fa a la diversitat, és a dir, cada individu té el seu propi perfil bacterià (Lozupone *et al.*, 2012). A més de les diferències interpersonals, també existeixen variacions o fluctuacions de la composició bacteriana en una mateixa persona, ja que diferents factors com la dieta, la ingesta de fàrmacs, els viatges o els hàbits deposicionals condicionen la variabilitat de la composició bacteriana al llarg del temps (Caporaso *et al.*, 2011).

El microbioma intestinal pot ser representat com un òrgan microbià col·locat dins d'un òrgan hoste. Diferents estudis observen que existeix una relació simbiòtica entre ambdós, ja que l'hoste proporciona habitat i nutrients i la microbiota contribueix a la fisiologia de l'hoste (Chow *et al.*, 2010). Les principals funcions de la microbiota intestinal són de protecció, nutrició i metabolisme i tròfiques (Guarner F, 2007).

Al llarg dels anys diferents autors han mostrat que la alteració de la microbiota intestinal, el que es coneix com a disbiosi, està relacionada amb la MII (Frank *et al.*, 2007). S'ha publicat a literatura que el nombre de *Firmicutes*, especialment *Faecalibacterium prausnitzii* és menor en pacients amb MC tant en femtes com en mucosa intestinal i també s'observa un descens de *Bifidobacterium adolescentis* i *Dialister invisus*. Per altre banda s'observa un increment de les espècies mucolítiques *Ruminococcus torques* i *R.gnavus* així com d'*Escherichia coli* fenotip *adherent-invasiu* predominantment en pacients amb MC ileal (Martinez-Medina *et al.*, 2006, 2009; Sokol *et al.*, 2009; Miquel *et al.*, 2013; López-Siles, 2015).

Pel que fa a pacients amb CU s'ha observat que la disbiosi és impulsada per una població microbiana diferent que la dels pacients amb MC. S'observa una reducció de *F. prausnitzii* en pacients amb CU activa respecte els controls, però a diferència de pacients amb MC també s'observa una gran reducció de *Roseburia hominis* el que indica que la disbiosi vindria bàsicament definida per una reducció de *R. hominis* i *F. prausnitzii* (Machiels *et al.*, 2014).

A continuació es detallen amb més profunditat les característiques dels bacteris *F. prausnitzii* i *E. coli*. S'han escollit aquests dos microorganismes perquè els diferents

estudis, anteriorment esmentats, han mostrat que la seva concentració varia considerablement en pacients amb MII on s'observa una disminució de l'abundància de *F. prausnitzii* amb un increment de l'abundància d'*E. coli* i per tant esdevenen crucials en la patogènesi d'aquestes malalties.

➤ *Faecalibacterium prausnitzii*

És un microorganisme que pertany al *Phylum Firmicutes*, classe *Clostridia* i la família *Clostridiaceae*. És un dels bacteris anaeròbics més abundants de la microbiota intestinal humana sana i exerceix diferents efectes sobre l'intestí:

F. prausnitzii realitza un paper important subministrant energia als colonòcits ja que produeix butirat a partir de la fermentació dels carbohidrats. El butirat juga un paper essencial en la fisiologia intestinal i el benestar de l'hoste ja que és la principal font d'energia pels colonòcits i té propietats protectores contra el càncer colorectal i les malalties inflamatòries intestinals. A més, el butirat actua com a antiinflamatori de la mucosa intestinal a través de la inactivació del factor de transcripció NF-KB, o la inhibició de l'INFY (Segain *et al.*, 2000; Klampfer *et al.*, 2003).

També a través de diferents experiments realitzats in vitro, s'ha vist que *F. prausnitzii*, indueix la producció de citocines antiinflamatòries com IL10 i TGF- β , augmentant l'activitat supressores dels limfòcits T reguladors i bloquejant les cèl·lules TH17 induïdes per estímuls proinflamatoris (Qiu *et al.*, 2013). També, *F. prausnitzii* influencia en la homeòstasis de l'intestí a través de la producció de moc i mantenint proporcions adequades de les cèl·lules de goblet en l'epiteli intestinal (Wrzosek *et al.*, 2013).

➤ *Escherichia coli*

E. coli és un bacteri anaerobi facultatiu gram-negatiu que pertany al *Phylum Proteobacteria*, i a la Família *Enterobacteriaceae* i és l'espècie predominant en la microbiota intestinal humana. Té un paper important a l'hora de promoure l'estabilitat de la comunitat microbiana luminal i mantenir la homeòstasis intestinal sana. *E. coli* colonitza el tracte gastrointestinal del nadó a les poques hores del naixement. Les soques d'*E. coli* comensals no solen causar malalties, però hi ha certes soques que adquireixen factors de virulència via plàsmids o bacteriòfag, i que sí que poden causar malalties. Un exemple n'és la presència d'un patovar adherent-invasiu (AEIC) que s'ha trobat més freqüentment associat a la mucosa intestinal de pacients amb MC d'afectació ileal respecte els controls sans (Darfeuille-Michaud *et al.*, 2004). Aquestes soques d'*E. coli* tenen capacitat per adherir-se i envair les cèl·lules epitelials intestinals, resistir la

destrucció pels macròfags i generar una gran resposta inflamatòria, via alliberació de grans quantitats de TNF- α . Les propietats de virulència de l'AEIC permeten explicar diverses característiques de la fisiopatologia de la MC com la inflamació, la translocació bacteriana i la formació de granulomes (Darfeuille-Michaud, 2002; Martinez-Medina and Garcia-Gil, 2014).

Pel que fa a la CU, sembla ser que les soques d'*E. coli* tenen un comportament més toxicogènic que no pas invasiu, fet que pot contribuir a la inflamació de la mucosa i al dany tissular (Martinez-Medina and Garcia-Gil, 2014).

Així doncs, malgrat està clar que a les MII hi ha una desregulació de la microbiota intestinal, no està tant clar si aquests canvis microbians poden causar les MII o són conseqüència de la MII. En els darrers anys, s'ha plantejat la possibilitat d'usar prebiòtics i/o probiòtics per intentar modular aquesta microbiota i prevenir i/o tractar els diferents tipus de MII. Tanmateix, diferents autors exposen resultats poc consistents i conclouen que actualment encara es necessiten més estudis per caracteritzar el paper d'aquests suplementes en les MII (Scalaferrì *et al.*, 2013; Orel and Trop, 2014; Markowiak and Ślizewska, 2017; Chloé Mirsepasi-Lauridsen *et al.*, 2019).

1.4. Característiques clíniques de les malalties inflamatòries intestinals

1.4.1. Manifestacions intestinals de la malaltia de Crohn

Es caracteritza per ser una malaltia transmural: la inflamació afecta a tot el gruix de la paret intestinal, des de la mucosa fins a la serosa que cobreix l'intestí (principal diferència amb la CU). Aquesta afectació pot comportar l'aparició de fistules i abscessos. A més, presenta inflamació focal, asimètrica i ocasionalment granulomatosa que afecta primàriament al tracte gastrointestinal. Pot afectar a qualsevol regió del tub digestiu des de la boca fins a l'anús tot i que la seva localització més freqüent és l'ili. Els seus símptomes fonamentalment són: diarrea (de major volum que en la CU i sense sang), dolor abdominal i pèrdua de pes. També són freqüents els símptomes sistèmics com malestar general, anorèxia o febre. Alguns pacients poden presentar malaltia perianal.

1.4.2. Classificació de la malaltia de Crohn

El 1992 a Roma, durant la reunió de la Organització Mundial de Gastroenterologia (OMGE) es va realitzar una classificació per la MC basada en la localització anatòmica, el comportament clínic i la història quirúrgica del pacient (Sachar *et al.*, 1992). A Viena,

el grup d'experts de la OMGE sis anys més tard van proposar una altre classificació, en aquest cas basada en diferents elements fenotípics: edat al diagnòstic, localització i patró evolutiu (Gasche *et al.*, 2000).

La classificació actualment utilitzada en la MC és la de Montreal, la qual és una modificació de la classificació de Viena i que té en compte 3 categories: edat del diagnòstic (A), localització (L) i patró evolutiu (P) (Silverberg *et al.*, 2005).

Com a diferències entre les dues classificacions cal destacar:

1. A l'edat al diagnòstic: afegir el grup A1, separant als pacients que inicien abans dels 17 anys.
2. S'afegeix el modificador del tracte digestiu superior (L4) a les diferents localitzacions.
3. No incloure la forma perianal només en les formes de MC penetrants (fistulitzants) sinó considerar-lo un modificador de qualsevol patró clínic (B1, B2, B3).

Aquesta classificació és la recomanada actualment per la organització mundial de Gastroenterologia i la *European Crohn's and Colitis Organisation* (ECCO) taula 1.

Taula 1: Classificació actual de la malaltia de Crohn

Edat al diagnòstic (A)
A1: <17 anys
A2: 17-40 anys
A3: >40 anys
Localització (L)
L1: lleal
L2: Còlic
L3: lleocòlica
L4: Tracte digestiu alt (modificador a les diferents localitzacions)
Patró clínic/comportament (B)
B1: No estenosant, no fistulitzant, o inflamatori
B2: Estenosant
B3: Fistulitzant o penetrant
“p” s’afegeix als anteriors si existeix malaltia perianal associada (EPA)

La malaltia perianal (EPA) consistent en fissures, fístules, úlceres, estenosis o abscessos, afecta a un 5-40% dels pacients que tenen malaltia de Crohn i la incidència augmenta quan la malaltia és més distal (és a dir afectació colònica i rectal) així com amb una major duració i gravetat de la malaltia.

Aproximadament un 40% dels pacients afectats de MC debuten amb afectació ileocòlica, un 30% ho fan amb afectació lleal, i el 30% restant a nivell colònica. La localització de la MC varia poc en el temps, un 6-14% de pacients presenten un canvi de localització als 10 anys de diagnòstic (habitualment de lleal o colònica a ileocòlic). En canvi el comportament de la malaltia si que és més susceptible de presentar canvis al llarg del temps, un 50-80% de pacients debuta amb un comportament inflamatori, i el risc de desenvolupar estenosis o fístules augmenta al llarg del temps, sent habitual passar d’un patró inflamatori a un estenosant o penetrant, en concret, més de la meitat dels pacients desenvoluparan manifestacions penetrants o estenosants durant els primers 10-20 anys d’evolució de la malaltia (Solberg *et al.*, 2007; Lichtenstein *et al.*, 2018).

A més aproximadament entre un 30-60% de pacients requeriran almenys una intervenció quirúrgica en algun moment de la seva vida. Les indicacions són degudes a l’aparició de complicacions que no es poden resoldre amb el tractament mèdic

(perforació, hemorràgia massiva, abscessos abdominals...) així com la manca d'una bona resposta al tractament mèdic. Existeixen diferents tipus de tècniques quirúrgiques, entre elles, la gastrojejunostomia, resecció ileal o jejunal amb anastomosis, ileostomia, colostomia, tractament de fístules: col·locació de drenatges, *etc*, que milloren l'evolució de la MC. Malgrat això, aquest no és un tractament curatiu i per tant hi pot haver recurrència post-quirúrgica, definida per diferents paràmetres que són la recurrència clínica o la recurrència endoscòpica que precedeix a la clínica i es pot graduar segons la gravetat a través de l'índex endoscòpic de Rutgeerts (Rutgeerts *et al.*, 1990).

1.4.3. Manifestacions intestinals de la colitis ulcerosa

La CU afecta de forma difusa a la mucosa del colon exclusivament. El seu símptoma fonamental és la rectorràgia, que s'associa generalment a símptomes rectals com la urgència defecatòria, el tenesme rectal i/o la incontinència fecal. La diarrea sol ser diürna i nocturna i sol associar-se amb dolor abdominal d'intensitat variable (però és menys característic que en la MC).

Els brots greus poden cursar amb febre, astènia, pèrdua de pes, anèmia, leucocitosis, hipoalbuminèmia i/o reactants de fase aguda com la proteïna C reactiva o la velocitat de sedimentació globular.

1.4.4. Classificació colitis ulcerosa

La classificació més acceptada és la de Montreal que classifica als pacients per extensió i gravetat (Silverberg *et al.*, 2005).

Taula 2: Classificació actual de la colitis ulcerosa

Extensió

E1) Proctitis ulcerosa: afectació limitada al recte

E2) Colitis esquerra (o colitis distal): afectació limitada al colon esquerra

E3) Colitis extensa (pancolitis): afectació que s'estén més enllà de l'angle esplènic

Gravetat

S0) Colitis en remissió (Colitis silent)

S1) Colitis lleu: quatre o menys deposicions al dia amb sang

S2) Colitis moderada: criteris entremitjos entre lleu i greu

S3) Colitis greu: sis o més deposicions diàries amb sang amb signes d'afectació sistèmica

Un 40-50% de pacients debuten amb una proctitis, un 30-40% en colitis esquerra i un 20-30% amb pancolitis. L'extensió de la CU no és estable en el temps i s'estima que entre un 10-30% dels pacients amb formes distals progressaran a formes extenses durant els primers 10 anys del diagnòstic (Ayres RC *et al.*, 1996; Conrad, 2014).

Aproximadament entre un 10-20% de pacients hauran de realitzar almenys una intervenció quirúrgica en algun moment de la seva vida. Les indicacions són degudes al fracàs del tractament mèdic, complicacions associades al tractament mèdic, i complicacions agudes (colitis tòxica, perforació o hemorràgia) (Hinojosa del Val J, 2010).

1.4.5. Manifestacions de la colitis indeterminada

Són aquelles MII que per les seves característiques clíniques, anatomopatològiques i endoscòpiques no permeten classificar-se com a MC o CU. Per al seu diagnòstic és necessari disposar de dades clíniques, endoscòpiques, radiològiques, histològiques, serològiques i en l'evolució temporal de la malaltia.

1.4.6. Manifestacions extraintestinals

Aproximadament entre un 25-50% dels pacients amb MII experimenten almenys una manifestació extraintestinal (MEI), que es pot presentar abans, durant o després del diagnòstic de la MII (Zippi *et al.*, 2014).

Les principals MEI són a nivell osteoarticular (*p.e.*, artritis perifèrica, espondilitis anquilosant), oculars (*p.e.*, uveïtis, epiescleritis), dermatològiques (*p.e.*, eritema nodós, piodèrnia gangrenosa, aftes bucals) i hepatobiliars (*p.e.*, colangitis esclerosant primària, esteatosis hepàtica).

Algunes MEI com l'artritis perifèrica, o l'eritema nodós s'associen freqüentment amb una inflamació intestinal activa i generalment milloren amb el control de la malaltia de base, però altres, com la uveïtis o la espondilitis anquilosant, segueixen un curs independent de l'activitat inflamatòria intestinal. Finalment hi ha un tercer grup que inclou aquelles MEIs que poden o no està relacionades amb l'activitat de la MII (piodèrnia gangrenosa i la colangitis esclerosant primària) (Trikudanathan, 2012).

Les MEI afecten la qualitat de vida dels pacients i en alguns casos com en el cas de la colangitis esclerosant primària poden esdevenir mortals. Per tant és molt important tractar correctament les MEI per millorar la qualitat de vida dels pacients amb MII.

Diferents estudis han observat que la probabilitat de desenvolupar una MEI incrementa amb la duració de la malaltia i en pacients que ja tenen una MEI concomitant (Harbord *et al.*, 2017b).

1.5. Diagnòstic

El diagnòstic de les MII es basa en criteris clínics i radiològics, endoscòpics i histològics.

En la següent taula es mostren els criteris de Lennard Jones usats per diagnosticar la CU i la MC (Lennard-Jones, 1989).

Taula 3: Criteris de classificació de les malalties inflamatòries intestinals

Críteris	Malaltia de Crohn	Colitis ulcerosa
Clínic	Dolor abdominal recurrent, diarrea crònica, pèrdua de pes, massa abdominal palpable, malaltia perianal, fístules i manifestacions extraintestinals.	Rectorràgia, diarrea crònica, dolor abdominal i manifestacions extraintestinals.
Radiològics	Canvis a nivell de mucoses: úlceres aftoides, lineals o en espina de roser, úlceres longitudinals (imatge d'empedrat), pòlips inflamatoris, edema de vàlvules connivents. Canvis a nivell de calibre: estenosis, dilatació, fístules, asimetria de les lesions.	A nivell de mucosa: mucosa granular, úlceres especulars i pseudopòlips. Canvis a nivell de calibre: estrenyiment de la llum, escurçament del colon.
Endoscòpics	Colon: aftes, ulceracions lineals profundes o serpinginoses, aspecte d'empedrat, estenosis, orificis fistulosos, pseudopòlips i pòlips. Les lesions són característicament segmentàries, d'extensió variable i amb el recte majoritàriament preservat. Ili: aftes, úlceres, estenosis	Mucosa eritematosa, granular, edematosa i/o friable. Presència d'exsudats o ulceracions, hemorràgia al tocament o espontània, pseudopòlips i pòlips. Les lesions són característicament contínues i amb afectació pràcticament constant del recte.
Histològics	Majors: inflamació transmural, granulomes no caseïficant, agregats limfoides sense centre germinal. Menors: inflamació de caràcter discontinu, inflamació de la submucosa amb arquitectura epitelial conservada, retenció de moc amb inflamació crònica, fissures.	Majors: inflamació exclusiva de la mucosa, úlceres superficials, distorsió de les criptes, microabscessos, depleció de les cèl·lules caliciformes. Menors: infiltrat inflamatori crònic, augment de la vascularització de la mucosa, metaplàsia de les cèl·lules de Panneth, atròfia mucosa hiperplàsia limfoide.

Per poder fer el diagnòstic definitiu d'un pacient amb MC hi ha d'haver la presència de granulomes junt amb un altre criteri addicional, o l'absència de granulomes més l'existència de 3 criteris addicionals. Pel que fa a la CU es requereix la presència d'almenys 2 criteris.

1.6. Valoració de l'activitat en la malaltia inflamatòria intestinal

Per tal de quantificar la gravetat de les MII i avaluar la resposta a diferents tractaments és necessari l'ús de diferents índexs d'activitat (clínic i endoscòpic) i diferents marcadors biològics.

1.6.1. Índexs d'activitat clínica

1.6.1.1. SCCAI: Índex d'activitat de la colitis clínica simple

És un índex clínic d'activitat específic de la colitis ulcerosa que utilitza 6 variables (nombre de deposicions diürnes, nombre de deposicions nocturnes, urgència defecatòria, sang en femtes, estat general i complicacions extraintestinals). El rang de puntuació va de 0 a 19 punts. Es considera remissió clínica quan s'obté una puntuació ≤ 2 . Es considera resposta quan hi ha una disminució de $>1,5$ punts respecte la situació basal.

També serveix per definir una recaiguda de la colitis ulcerosa: una puntuació ≥ 5 defineix recaiguda amb una sensibilitat del 92% i una especificitat del 91% dels casos (Walmsley *et al.*, 1998; Walsh *et al.*, 2014; Walmsley and Roy, 2017).

1.6.1.2. Harvey-Bradshaw (HB)

L'índex de Harvey-Bradshaw s'utilitza per mesurar l'activitat clínica en pacients amb MC. Es va crear al 1980 com una versió simplificada de l'índex d'activitat de la malaltia de Crohn (CDAI). Consisteix únicament en 5 paràmetres clínics (estat general, dolor abdominal, nombre de deposicions líquides diàries, presència de massa abdominal i complicacions). Es pot realitzar en un únic dia. Per altra banda el CDAI inclou 7 variables clíniques i un paràmetre analític (valor d'hematòcrit). Es necessita 7 dies per la seva complementació i per tant no és apte per la pràctica clínica diària.

L'índex de HB té una correlació positiva amb el CDAI. Una caiguda en el CDAI de 100 punts correspon a una disminució de 3 punts en el HB (Vermeire *et al.*, 2010). Així, els pacients amb MC que puntuen 4 punts o menys en l'HB es molt probable que estiguin en remissió clínica segons CDAI (CDAI ≤ 150 punts).

Al llarg d'aquesta tesi doctoral s'ha utilitzat l'índex de Harvey-Bradshaw ja que és un índex senzill, còmode d'usar i és el més emprat a la pràctica clínica habitual (Best *et al.*, 1976; Harvey R.F., 1980; Yoshida, 1999).

1.6.2. Índexs d'activitat endoscòpics

La utilització d'índexs endoscòpics és indispensable per valorar correctament la curació de la mucosa.

1.6.2.1. SES-CD: Índex endoscòpics en MC

L'any 1989 es va publicar el primer índex per valorar l'activitat endoscòpica en la MC: l'índex endoscòpic de gravetat de la malaltia de Crohn (CDEIS). És un índex complicat de realitzar i no s'utilitza de forma rutinària.

L'any 2004 es va validar un nou índex anomenat índex endoscòpic simplificat d'activitat en la malaltia de Crohn (SES-CD) que es basa en el CDEIS. És un índex més senzill i fàcil d'aplicar. Valora 4 variables (presència i mida de les úlceres, extensió de la superfície ulcerada, extensió superfície afectada i presència i tipus d'estenosis) en cada un dels 5 segments de l'exploració (a nivell de l'ili, colon dret, transvers, esquerra i el recte) amb una puntuació de 0 a 3 per cada variable (Daperno *et al.*, 2004).

1.6.2.2. Índex de Mayo (índex de Schroeder)

Índex endoscòpic d'activitat en la CU. Considera 4 variables: freqüència defecatòria, sagnat rectal, aparença endoscòpica de la mucosa i valoració mèdica. La puntuació va de 0 a 12 punts.

Aquest índex s'utilitza en diferents estudis on es valora la resposta als tractaments, però no és un índex validat. Es considera un índex mixt ja que inclou variables clíniques i endoscòpiques.

Es considera resposta clínica quan hi ha una disminució ≥ 3 punts sobre la situació basal i ha d'incloure una disminució del sagnat rectal d'almenys 1 punt o una puntuació absoluta de sagnat rectal no superior a 1. La remissió clínica es considera quan el valor total és de ≤ 2 punts sense cap individual *subscore* que sumi més d'un punt. La remissió endoscòpica és definida com una puntuació a la *subscore* endoscòpica de 0 o 1 (Schroeder KW, Tremaine WJ, 1987; D'Haens *et al.*, 2007).

1.6.3. Qüestionaris de qualitat de vida

1.6.3.1. IBD-Q

Qüestionari de qualitat de vida específic per la MII (IBDQ, de l'anglès *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*).

El IBDQ és el qüestionari més extensament validat i més utilitzat per mesurar la qualitat de vida en pacients amb MII tant en la pràctica clínica com en investigació. Conté 32 ítems distribuïts en 4 dimensions (síntomes intestinals (10 ítems), símptomes sistèmics (5 ítems), funció emocional (12 ítems) i funció social (5 ítems)). Les respostes de cada ítem estan expressades en una escala de Likert de 7 punts (on l'1 correspon a la pitjor puntuació i 7 a la millor; rang de puntuació de 32 a 224 punts). Es considera baixa qualitat de vida quan la puntuació total oscil·la entre 32-95 punts, moderada entre 96-159 i alta qualitat de vida puntuacions per sobre de 160 punts (Guyatt *et al.*, 1989; Masachs, 2007; López Cortés *et al.*, 2016).

1.6.4. Marcadors biològics

1.6.4.1 Calprotectina fecal

La calprotectina fecal (CF) és una proteïna fixadora de calci i zinc present en el citoplasma dels neutròfils (representa el 60% de les proteïnes presents en el citoplasma dels neutròfils) i en la membrana dels monòcits i macròfags activats. En un procés inflamatori es produeix una migració dels leucòcits a la llum intestinal a través de la mucosa inflamada alliberant calprotectina que s'excretarà en femtes en proporció directa al grau d'inflamació intestinal.

És un marcador fecal que permet avaluar la inflamació intestinal de manera simple, ràpida, fiable, no invasiva i reproduïble.

S'han estudiat múltiples utilitats de la CF per la MII, tant en la MC com en la CU, entre elles: el diagnòstic de la MII podent-la diferenciar d'altres entitats (Otten *et al.*, 2008; Wang *et al.*, 2013). Avaluar l'activitat de la malaltia: els nivells de CF mostren una bona correlació amb el grau d'activitat inflamatòria de la MII (García Sánchez Mdel V, 2006). També per confirmar la curació de la mucosa i preveure la recaiguda de la malaltia: alts nivells de calprotectina en remissió s'associen amb un major risc de recaiguda amb una sensibilitat del 90% i especificitat del 83%. Per tant els pacients en remissió clínica i concentracions elevades de CF tenen un risc de recaiguda de 2 i 14 vegades més alts (en MC i CU respectivament) que pacients sense tenir elevada la CF, els nivells de CF augmenten abans de presentar clínica de brot agut (Costa *et al.*, 2005). I finalment per avaluar la resposta al tractament: una disminució dels nivells de la CF

després d'iniciar el tractament està associat a una millora clínica i endoscòpica (Røseth, Aadland and Grzyb, 2004).

La gran limitació que presenta aquest marcador és que no estan clarament definits els punts de tall òptims per cada una de les possibles utilitats. Tot i així se sol considerar Malaltia activa: >150 µg/g, Trastorn orgànic lleu o malaltia inflamatòria intestinal en fase de remissió: 50-150 µg/g, Remissió: <50 µg/g.

1.6.4.2 Proteïna C reactiva

La proteïna C reactiva (PCR) és un reactant de fase aguda. En condicions normals es sintetitza al fetge pels hepatòcits en petites quantitats (<1mg/L). Enfront d'estímuls com ara inflamacions, els hepatòcits incrementen ràpidament la síntesis de PCR, procés que està bàsicament mediat per la IL6 però també pel TNF- α i IL1B (Vermeire, Van Assche and Rutgeerts, 2005). La PCR té una semivida d'eliminació curta de 19h pel que s'eleva de forma precoç a l'inici de qualsevol procés inflamatori (estímul de fase aguda) però també disminueix ràpidament després de la seva resolució, fet que permet veure l'evolució clínica de l'activitat de la malaltia en el temps.

Diferents estudis mostren que nivells elevats de PCR són indicatius de malaltia activa o complicació infecciosa. En el cas de la MII, s'ha observat una bona correlació entre la activitat clínica i endoscòpica de pacients amb MC i CU i els nivells elevats de PCR (Karoui *et al.*, 2011; koral Onal I *et al.*, 2015). També s'ha vist que una disminució dels nivells de PCR són indicatius de la resposta al tractament, mentre que els nivells de PCR augmentats persistentment estan associats amb una disminució o pèrdua de resposta al fàrmac (Magro *et al.*, 2014).

1.7. Tractament

L'objectiu del tractament de les MII és induir la remissió clínica i endoscòpica (curació de la mucosa), prevenir la recidiva i les complicacions a llarg termini, tot millorant la qualitat de vida del pacient.

L'elecció del tractament vindrà determinada per la localització de la malaltia, la gravetat de les manifestacions, l'extensió de la mateixa i sempre estarà consensuada amb el pacient.

Actualment, es disposen de dos tipus d'estratègies de tractament: l'ús de l'estratègia *top-down* i *step-up*. Fins fa uns anys aquesta última era la utilitzada per a tots els

pacients amb MII. Es base en començar el tractament amb medicaments relativament segurs i amb menys eficàcia, com per exemple aminosalicilats i/o corticosteroides, per incrementar progressivament a medicaments de major eficàcia però amb un risc potencialment major d'efectes adversos (immunosupressors i teràpies biològiques). En els últims anys hi ha hagut un canvi de mentalitat, i alguns professionals sanitaris han optat per iniciar els tractaments seguint l'estratègia *top-down*, la qual contempla l'ús de biològics i immunosupressors ja immediatament després del diagnòstic de la MC o la CU.

L'ús de la teràpia *top-down* ve recolzada per la teoria que la inflamació de la mucosa intestinal causa dany i engendra més inflamació que a la vegada causa una activitat persistent de la malaltia i complicacions. Per canviar el curs de la malaltia és necessari interrompre aquest cicle viciós de la mucosa inflamada a l'inici de la malaltia abans de què hi hagi danys irreversibles a la mucosa. Diferents autors han mostrat que els biològics són fàrmacs potencials per complir amb aquest objectiu, ja que són eficaços per induir la mucosa "sana", tenen un inici ràpid d'acció i mantenen la remissió clínica i endoscòpica. Tanmateix, aquest inici precoç comporta un major cost i major nombre d'efectes adversos potencials (Rogler, 2013; Tsui and Huynh, 2018). A més, l'observació epidemiològica mostra que al voltant d'un 50% dels pacients amb MII té una malaltia de caràcter lleu al llarg del temps, amb un risc baix de complicacions i que, per tant, mai requerirà teràpies agressives, fet que suposaria un ús indiscriminat de la teràpia *top-down* si aquesta s'utilitzés per a tots els pacients (Faubion *et al.*, 2001; Solberg *et al.*, 2007). Per tant, actualment es considera que la teràpia *top-down* és beneficiosa només per aquells pacients amb malaltia complicada, esteroïdes dependents, comportament estenosant o fistulitzant, en malalties extensives que suggereixen un tractament agressiu (per exemple malaltia perianal, evidència de dany sever a l'intestí...).

Una alternativa ben valorada actualment en diferents estudis és la de realitzar un *step-up* accelerat on es canvia ràpidament d'estratègies terapèutiques si no s'observa una resposta adequada en el temps previst (Rogler, 2013; Gomollón *et al.*, 2017).

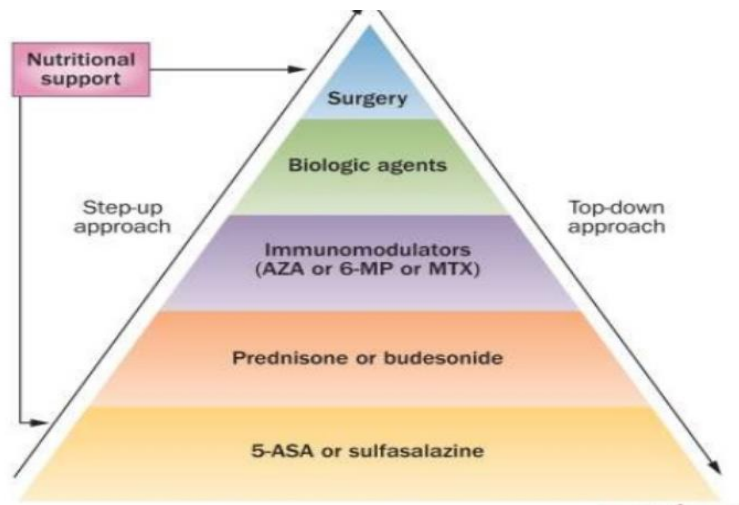


Figura 2: Esquema de les diferents estratègies de tractament de les malalties inflamàtores intestinals. (Aloi *et al.*, 2014)

A continuació es descriuen els tractaments farmacològics actuals disponibles per tractar les MII.

1.7.1. Teràpies pre-biològiques

1.7.1.1 Aminosalicilats

Són fàrmacs antiinflamatoris que exerceixen el seu efecte a través de la inhibició de l'enzim ciclooxigenasa (COX), així com la producció de IL1 i el TNF- α (Greenfield SM, 1993). Aquest grup de fàrmacs inclouen la sulfasalazina i la mesalazina (*Fitxa tècnica sulfazalazina*® (Internet), 2019).

La sulfasalazina està formada per la sulfapiridina i l'àcid 5-aminosalicilic. Quan s'administra per via oral només s'absorbeix un 10%; la resta arriba al colon de forma inalterada (per aquest motiu s'utilitza més en CU que en MC). Per acció de la microbiota intestinal, en el colon es metabolitza a sulfapiridina i mesalazina, essent aquest últim principi actiu el que exerceix una acció antiinflamatòria tòpica. Actualment la suflasalazina gairebé no s'utilitza pel gran nombre d'efectes adversos derivats de la sulfapiridina i per tant s'utilitza només la mesalazina sola.

La mesalazina o mesalamina o àcid 5-aminosalicilic pot trobar-se en forma de comprimits (d'alliberació prolongada/gastroresistents), i també en forma d'enema, espuma o supositoris. L'elecció d'un o altre preparat es basa en la localització de la malaltia: per pacients amb proctitis el tractament tòpic és d'elecció, mentre que en

aquells pacients amb afectació distal o extensa, es recomana tractament combinat oral i tòpic. Ambdós preparats es poden utilitzar tant pel tractament de la fase aguda de la CU com pel manteniment de la remissió (Harbord *et al.*, 2017a). Per altra banda i segons l'evidència actual no es recomana l'ús de mesalazina en el manteniment de la remissió de la MC (Gomollón *et al.*, 2017).

1.7.1.2. Corticoides

Els corticoides són fàrmacs antiinflamatoris i immunosupressors que quan s'uneixen al seu receptor permeten l'alliberament de quinases que inhibeixen l'alliberació de l'àcid araquidònic reduint, així, la formació de metabòlits inflamatoris. A més, activen proteïnes com l'anexina, proteïna antiinflamatòria i inhibidora de la leucoproteasa secretòria i del factor NF-KB (Kagoshima M, 2003; Ramamoorthy and Cidlowski, 2016).

En el tractament de la MC els corticoides sistèmics s'utilitzen per a la inducció de la remissió en brots greus i moderats i la budesonida (corticosteroide d'acció local a l'intestí) es recomana utilitzar-la en brots lleus o moderats amb afectació ileocecal o ileal (Gomollón *et al.*, 2017).

Pel tractament de la CU els corticoides sistèmics s'utilitzen en brots moderats o severos i la budesonida en pacients amb activitat lleu o moderada que són intolerants o refractaris als aminosalicilats (Harbord *et al.*, 2017a).

Diferents estudis han mostrat que els esteroides són útils per induir la remissió però són ineficaços per mantenir-la. Són fàrmacs amb molts efectes adversos: hiperglucèmia, osteoporosis, limfopènia, hirsutisme, síndrome de Cushing (a dosis altes), insuficiència adrenocortical (en tractaments prolongats) entre altres, pel que es desaconsella utilitzar-los com a teràpia de manteniment.

1.7.1.3. Antibiòtics

Els més utilitzats en la MII són la ciprofloxacina i el metronidazole.

Són fàrmacs utilitzats per la inducció de la remissió en pacients amb malaltia perianal, MC de patró fistulitzant i complicacions sèptiques i en pacients amb CU s'ha utilitzat el megacòlon tòxic (Gomollón *et al.*, 2017).

1.7.1.4. Fàrmacs immunosupressors

➤ L'azatioprina/6-mercaptopurina

L'azatioprina s'absorbeix a l'intestí i és metabolitzada a 6-mercaptopurina, la qual inhibeix la síntesis de purines (adenina i guanina), interferint en la síntesis de ADN i ARN. La seva acció immunosupressora es basa en una disminució dels limfòcits B i T. (Aarbakke, 1997).

S'utilitza pel manteniment de la remissió de pacients corticodepenents (tant per la MC com en la CU), però també s'utilitza com a fàrmac "estalviador" de corticoides, per reduir la toxicitat associada a altes dosis i a un ús prolongat de corticoides. També es pot utilitzar en la prevenció de la recurrència post-quirúrgica de la MC, en pacients amb MC fistulitzant i en la reservoritis crònica refractària al tractament antibiòtic i/o corticoide (*Fitxa tècnica Imurel[®] (Internet)*, 2019).

És important tenir en compte que no és útil pel maneig agut del brot de la MII, ja que els efectes terapèutics poden manifestar-se després de varies setmanes o mesos de tractament.

Alguns dels efectes adversos més importants són la mielosupressió, pancreatitis (2-5% dels pacients) hepatotoxicitat, i reaccions al·lèrgiques (febre, *rash*).

➤ Metotrexat

És un anàleg de folats, capaç d'inhibir la dihidrofolat reductasa, enzim implicada en la síntesi de novo de purines i pirimidines, necessàries per la formació d'ADN i ARN. A més inhibeix la 5-aminoimidazol-4-carboxamida ribonucleòtid transformilasa, el que augmenta la concentració d'adenosina que és un potent inhibidor de la producció de citocines proinflamatòries com TNF- α , IFN- γ , IL6, IL8 i IL12. (Goicoechea García, 2016).

És un fàrmac que s'utilitza per a la inducció i manteniment de la remissió de la MC lleu o moderada, sol o en combinació amb corticosteroides, en pacients refractaris o intolerants a tiopurines (*Fitxa tècnica Metoject[®] (Internet)*, 2019).

Alguns dels efectes adversos descrits són mielosupressió, toxicitat hepàtica, i s'ha de tenir en compte que és un agent teratogènic.

➤ Ciclosporina

És un pèptid format per 11 aminoàcids produït pel fong *Tolypocladium inflatum* amb efecte immunomodulador. El seu principal mecanisme d'acció és inhibir l'activació de les cèl·lules T. S'uneix al complex de proteïnes citoplasmàtiques anomenades ciclofilines, allà aquest complex ciclosporina-ciclofilina inhibeix la calcineurina la qual cosa evita la desfosforilació i activació dels factors de transcripció NF-AT amb la conseqüent disminució de producció de citocines proinflamatòries: IL2, IL4, TNF- α , INF- γ . A més, la ciclosporina inhibeix la citocina IL2 la qual juga un paper crucial en l'activació i proliferació de la cèl·lules T (Forsythe and Paterson, 2014).

S'utilitza en la inducció de la remissió en pacients amb colitis ulcerosa moderada/greu corticorefractària, però no és efectiva com a teràpia de manteniment. Pel que fa a la MC, actualment no hi ha evidència que recolzi l'ús de ciclosporina en cap situació, ni en la inducció de la remissió ni com a manteniment (Gomollón *et al.*, 2017).

Alguns dels efectes secundaris són nefrotoxicitat, hipertensió, hiperplàsia gingival, hirsutisme (*Fitxa tècnica Sandimmun*[®] (*Internet*), 2019).

1.7.2. Teràpies biològiques

1.7.2.1. Teràpies biològiques pel maneig de les MII

Els fàrmacs biològics han canviat dràsticament el maneig dels pacients amb MC i CU des de la seva aparició a finals dels anys 90. Actualment existeixen diferents fàrmacs per tractar les MII: infliximab, adalimumab, vedolizumab, golimumab i ustekinumab. (*Fitxa tècnica Remicade*[®] (*Internet*), 2019), (*Fitxa tècnica Humira*[®] (*Internet*), 2019), (*Fitxa tècnica Entyvio*[®] (*Internet*), 2019), (*Fitxa tècnica Simponi*[®] (*Internet*), 2019), (*Fitxa tècnica Stelara*[®] (*Internet*), 2019).

Medicament	Indicacions	Posologia
INFLIXIMAB	<p>Tractament de la MC activa, de moderada a greu, en pacients adults que no han respost tot i fer teràpia complerta i adequada amb un fàrmac corticosteroide i/o immunosupressor o que siguin intolerants o presentin contraindicacions amb aquestes teràpies.</p> <p>Tractament de la MC activa, fistulitzant en pacients adults que no han respòs tot i teràpia complerta i adequada amb tractament convencional (inclòs antibiòtics, drenatge i teràpia immunosupressora).</p> <p>Tractament de la CU activa, de moderada a greu en pacients adults que han presentat una resposta inadequada a la teràpia convencional, incloent corticosteroides, i azatioprina o que presentin intolerància o contraindicació en aquestes teràpies.</p>	<p>Pauta d'inducció a 5mg/kg intravenós administrat a les setmanes 0, 2 i 6 i si el pacient presenta resposta es pot passar a la pauta de manteniment a dosis de 5mg/kg cada 8 setmanes.</p>
ADALIMUMAB	<p>Tractament de la MC activa, de moderada a greu, en pacients adults que no han respost tot i fer teràpia complerta i adequada amb un fàrmac corticosteroide i/o immunosupressor, o que siguin intolerants o presentin contraindicacions amb aquestes teràpies.</p> <p>Tractament de la CU activa, de moderada a greu en pacients adults que han presentat una resposta inadequada a la teràpia convencional, incloent corticosteroides, i azatioprina o que presentin intolerància o contraindicació en aquestes teràpies.</p>	<p>Pauta d'inducció de 160 mg setmana 0, 80mg a la setmana 2 i seguit d'una dosi de manteniment de 40mg cada 2 setmanes administrat per via subcutània.</p>
GOLIMUMAB	<p>CU activa, de moderada a greu en pacients adults que han presentat una resposta inadequada a la teràpia convencional, incloent corticosteroides, i azatioprina o que presentin intolerància o contraindicació en aquestes teràpies.</p>	<p>Pes <80kg: dosi inicial de 200mg, seguit de 100 mg a la setmana 2, 50mg a la setmana 6 i posteriorment 50mg cada 4 setmanes. Pes > 80kg: dosi inicial de 200mg seguit de 100mg a la setmana 2 i posteriorment 100mg cada 4 setmanes.</p>
VEDOLIZUMAB	<p>Tractament de la MC o CU activa, de moderada a greu, en pacients adults que hagin tingut una resposta inadequada, presentin pèrdua de resposta o siguin intolerants al tractament convencional o amb un antagonista del factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α).</p>	<p>300mg administrats en perfusió intravenosa a les setmanes 0, 2 i 6 i després cada 8 setmanes.</p>
USTEKINUMAB	<p>Tractament de la MC activa, de moderada a greu, en pacients adults que han tingut una resposta inadequada, presentin pèrdua de resposta o siguin intolerants al</p>	<p>Dosis intravenosa única basada en el pes del pacient: <55kg: 260mg, >55-85 kg: 390 mg,</p>

tractament convencional o a antagonistes de TNF- α .	>85kg: 520 mg. Dosi de manteniment: 90mg subcutani a les 8 setmanes després de l'administració intravenosa i es recomana una dosi subcutània cada 12 setmanes (o cada 8 setmanes segons resposta).
Taula 4: Teràpies biològiques actualment disponibles pel tractament de les malalties inflamatòries intestinals	

1.7.3. Noves teràpies

Tofacitinib és un fàrmac oral inhibidor selectiu de les cinases Janus (JAK) 1 i 3. És una molècula petita amb eliminació hepàtica i renal. No té immunogenicitat.

Actualment la indicació aprovada per fitxa tècnica és pel tractament de la CU activa de moderada a greu, en pacients adults que no han respost als tractament convencionals o als tractaments biològics.

Actualment encara no s'ha emès l'informe de posicionament del fàrmac des del sistema de salut públic Català (CatSalut), i s'està utilitzant com a ús provisional en tercera línia quan s'ha fracassat als fàrmacs anti-TNF i el vedolizumab (Sandborn *et al.*, 2017) (*Fitxa tècnica Xeljanz[®] (Internet)*, 2019).

En aquesta tesis ens centrarem en els fàrmacs anti-TNF infliximab i adalimumab, que són els fàrmacs biològics utilitzats en primera línia en el tractament de les MII moderades o greus tant MC com CU. També perquè a l'inici de l'estudi sols estaven disponibles els kits d'IFX i ADA per poder realitzar monitoratge farmacocinètic.

1.8. Fàrmacs anti-TNF pel tractament de les MII

1.8.1. Principal diana terapèutica dels anticossos monoclonals anti-TNF, factor de necrosis tumoral alfa

El factor de necrosis tumoral alfa és una proteïna produïda principalment per macròfags, però també cèl·lules T, cèl·lules B i cèl·lules NK. La seva expressió està fortament regulada per certs factors proinflamatoris com els lipopolisacàrids o altres productes bacterians i la citocina IL1. El TNF- α s'uneix a dos receptors (TNFR1 i TNFR2) i es

troba expressat tant en forma transmembrana com en forma soluble. És una citosina proinflamatòria important en la patogènesis de les malalties inflamatòries intestinals.

Diferents estudis han mostrat la capacitat del TNF- α d'alterar la permeabilitat de la barrera intestinal, mitjançant apoptosi de les cèl·lules epitelials velloses i la reorganització dels elements estructurals de la barrera, la qual cosa permet l'entrada dels antígens luminals promovent la inflamació intestinal (Goretsky *et al.*, 2012). Alguns autors, en els seus estudis sobre quantificació de nivells de ARN missatger (mARN)-TNF, van observar que els nivells de TNF- α estaven sobreexpressats a la mucosa intestinal de pacients amb MC i CU respecte la dels controls sans, confirmant la importància d'aquesta citocina en la patogènesis de les MII (Dionne S *et al.*, 1997; Matsuda *et al.*, 2009). Altres, van mostrar que els nivells elevats de TNF- α conduïen a una major producció i activació d'altres citocines proinflamatòries promovent encara més la inflamació (Clark, 2007).

No obstant això, tot i el ja ben caracteritzat paper inflamatori del TNF- α hi ha estudis que mostren que depenent del context, el TNF- α pot ser necessari per suprimir la inflamació intestinal (Kojouharoff *et al.*, 1996; Naito *et al.*, 2003). Tanmateix, els propis autors conclouen que s'ha de tenir en compte que aquests estudis estan fets amb animals i específicament en models aguts d'inflamació, pel que seria necessari determinar si aquest mateix patró s'aplica en humans i a la inflamació intestinal crònica, com la MC i la CU.

Finalment, i amb el pas del temps, nombrosos estudis i la pròpia pràctica clínica real han posat de manifest que els anticossos anti-TNF són agents molt efectius pel tractament de les MII i que per tant el TNF- α juga un paper crucial en la etiopatogènesis de les MII en els humans. A continuació es descriuen els principals agents antiTNF (infliximab i adalimumab) utilitzats pel tractament de les MII.

1.8.2. Infliximab

Eficàcia i seguretat de l'infliximab

Infliximab és un anticòs monoclonal (IgG₁) quimèric, produït en cèl·lules d'ovari de hàmmster xinès mitjançant tecnologia de l'ADN recombinant. L'IFX s'uneix amb alta afinitat tant a la forma soluble com a la de transmembrana del TNF- α , i a més causa la lisis de cèl·lules productores de TNF- α via citotoxicitat depenent d'anticossos i via complement; a més també produeix l'apoptosi de les cèl·lules T de la làmina pròpia.

L'aprovació d'IFX pel tractament de la malaltia de Crohn i colitis ulcerosa es va basar en els resultats de diferents assajos clínics que es descriuen a continuació:

ACCENT I: Assaig clínic multicèntric aleatoritzat, doble cec controlat amb placebo dut a terme amb 573 pacients amb MC procedents de 55 països de Nord Amèrica, Europa i Israel des del febrer de 1999 al gener de 2000. Es va voler estudiar l'efectivitat de l'IFX com a teràpia de manteniment en la MC. Els pacients van rebre IFX a dosis de 5mg/kg a la setmana 0 i es va avaluar la presència de resposta a la setmana 2. En cas de presentar resposta (mesurada com una reducció de 70 punts en el CDAI) els pacients van ser aleatoritzats en 3 branques: a placebo, a rebre IFX a 5mg/kg a les setmanes 2, 6 i posteriorment cada 8 setmanes fins a la setmana 46 de seguiment o bé fer 5mg/kg a les setmanes 2 i 6 i després passar a fer 10mg/kg cada 8 setmanes.

Al finalitzar l'estudi, el 14% de pacients en el braç placebo estava en remissió davant el 28% del grup IFX 5mg/kg i el 38% en 10mg/kg. A més a més, hi va haver diferències en les taxes de remissió clínica estadísticament significatives entre el placebo i les dues cohorts d'IFX ($p= 0,007$ i $p=<0,001$ respectivament) però no hi va haver diferències en les taxes de remissió clínica entre els dos grups de tractament ($p= 0,109$). També es va observar que els pacients en tractament amb IFX van discontinuar més ràpid el tractament amb corticosteroides i van mantenir la resposta durant un període més llarg de temps respecte els pacients amb placebo. Pel que fa a la immunogenicitat, un 14,0% de pacients van desenvolupar anticossos contra IFX, els quals van ser un 6,0% del total que rebien tractament amb immunosupressors i esteroides, 17,0% dels que rebien només esteroides, 10,0% dels que rebien només immunosupressors i un 18,0% dels que no rebien corticosteroides o IS (Hanauer S *et al.*, 2002).

ACCENT II: Es va dur a terme un assaig clínic multicèntric, aleatoritzat, doble cec controlat amb placebo amb una cohort de 306 pacients procedents de 45 països de Nord Amèrica, Europa i Israel des del gener de 2000 fins a l'octubre de 2001. Es va avaluar l'eficàcia de l'IFX com a teràpia de manteniment en pacients amb MC que presentaven fístules perianals de més de 3 mesos de duració. Tots els pacients van rebre IFX 5mg/kg a la setmana 0, 2 i 6 i aquells que presentaven resposta a la setmana 14 (reducció de $>50,0\%$ de les fístules) van ser aleatoritzats a rebre placebo o 5mg/kg IFX cada 8 setmanes fins a la setmana 54. Com a resultats es va observar que un 31,0% dels pacients no va presentar resposta (no responedors primaris). A la resta (69,0%) de pacients, els si responedors, es va observar que el temps de pèrdua de resposta va ser significativament més llarg en pacients que rebien IFX respecte el grup placebo (40 setmanes vs 14 setmanes) ($p<0,001$). A la setmana 54, el 36,0% de pacients en el braç d'IFX encara mantenia el tancament complet de les fístules respecte el 19,0% del braç

placebo ($p=0,009$). Es va observar que l'administració concomitant de corticosteroides i immunosupressors prevenien el desenvolupament d'anticossos, de forma similar com s'havia observat anteriorment (Hanauer S *et al.*, 2002). Els anticossos es van detectar en un 4,0% dels pacients que prenen corticosteroides més IS, 13,0% només corticosteroides, 11,0% només immunosupressors i el 24,0% que no rebien ni corticosteroides ni IS (Sands *et al.*, 2004).

SONIC: Assaig clínic, multicèntric, aleatoritzat i doble cec dut a terme en 508 pacients procedents de 92 hospitals des de març de 2005 a novembre de 2008. Es va avaluar l'eficàcia d'IFX en monoteràpia, azatioprina en monoteràpia o ambdós fàrmacs combinats, en pacients amb MC moderada o severa naïves a teràpia immunosupressora i a teràpia biològica. Com a resultats, els investigadors, van observar que un 56,8% dels pacients que havien rebut doble teràpia (IFX + azatioprina) estava en remissió clínica i lliure d'esteroides a la setmana 26, comparat amb un 44,4% dels que havien rebut IFX sol o un 30,0% dels que havien rebut azatioprina. També pel que fa a la curació de la mucosa a la setmana 26, aquesta es va observar en un 43,0% dels pacients en tractament amb IFX més azatioprina, un 30,1% dels pacients amb IFX i un 16,5% dels pacients amb azatioprina. Els anticossos contra IFX es van detectar sols en un 0,9% dels pacients amb biteràpia, respecte 14,6% dels pacients tractats amb IFX. La taxa d'incidència d'efectes adversos va ser similar en els 3 grups (Colombel *et al.*, 2010).

Pel que fa a la CU, l'eficàcia de l'IFX com a tractament d'inducció i manteniment en aquests pacients, va ser determinada pels estudis **ACT**: assajos clínics multicèntrics, aleatoritzats, doble cecs, controlats amb placebo amb una cohort de 364 pacients procedents de 62 països l'ACT1 i 364 pacients de 55 països l'ACT2. Els dos assajos es van dur a terme durant març 2002 i març 2005. En l'ACT1 es va incloure pacients amb CU moderada a greu que havien fracassat als esteroides o als immunomoduladors. En el ACT2 es van incloure també pacients refractaris a aminosalicilats. Els pacients dels dos estudis van ser aleatoritzats a rebre 5mg/kg, 10mg/kg d'IFX o placebo en un règim de 0, 2 i 6 setmanes i després manteniment cada 8 setmanes fins a la setmana 54 (ACT1) o setmana 30 (ACT2). La resposta clínica va ser definida com un descens total de l'índex de *Mayo* de 3 punts respecte al basal i la remissió clínica va ser definida com índex de *Mayo* total de ≤ 2 punts sense cap *subscore* que puntués més d'1 punt, i la remissió endoscòpica com un *subscore* de 0 o 1.

En l'**ACT1**, a la setmana 54 la resposta clínica era d'un 45,0% dels pacients tractats amb IFX i un 19,8% dels pacients amb placebo ($p<0,01$), i la remissió clínica es va observar en 34,0% dels pacients amb IFX respecte placebo 16,5% ($p<0,01$). En el

ACT2 la resposta clínica a les 30 setmanes va ser de 47,0% (IFX 5mg/kg) – 60,0% (IFX 10mg/kg) vs 26,0% placebo ($p<0,01$) i la remissió del 25,6% (IFX 5mg/kg) - 35,8% (10mg/kg) vs 10,6% placebo ($p<0,01$). Pel que fa a la curació de la mucosa també es van observar diferències estadísticament significatives a favor d'IFX tant en l'ACT1 com en l'ACT2. No es van observar diferències entre els pacients que van rebre dosis de 5mg/kg o 10mg/kg d'IFX en cap paràmetre d'eficàcia. A la setmana 8 un 31,0% de pacients tractats amb IFX no havien presentat resposta (no-respondedors primaris). Pel que fa a la immunogenicitat, un 6,1% dels pacients de l'assaig ACT1 i un 6,4% dels pacients de l'assaig ACT2 van generar anticossos contra IFX en algun moment del tractament (54 setmanes vs 30 setmanes).

En conclusió, aquest estudi va permetre demostrar que el TNF- α juga un paper important en el procés de la CU, i justificar així la utilització de les teràpies anti-TNF també en aquesta malaltia (Rutgeerts *et al.*, 2005).

➤ Seguretat de l'infliximab

Pel que fa a la seguretat de l'ús d'IFX en les MII els diferents estudis mostren que les reaccions adverses més importants a tenir en compte són les infusionals, reaccions d'hipersensibilitat retardada, formació d'anticossos antinuclears i anti-ADN, les infeccions microbianes (*p.e.*, pneumònies i/o tuberculosi) i/o fúngiques de caràcter crònic o bé de caràcter oportunista (*p.e.*, neumocistiasis, candidiasis, listeriosis i aspergill·losis) així com neoplàsies, incloent limfomes i melanomes.

Tal i com indica a la fitxa tècnica, és obligatori avaluar a tots els pacients abans de començar el tractament l'existència de tuberculosi activa o inactiva (latent), mitjançant la prova cutània de la tuberculina i una radiografia de tòrax, així com la recomanació de la vacuna contra l'hepatitis B abans d'iniciar el tractament.

• **Infliximab biosimilar**

Un medicament biosimilar és aquell medicament biològic que conté una versió del principi actiu d'un producte biològic original, el qual la seva exclusivitat al mercat ha finalitzat, i que compleix amb els principis establerts en les guies publicades a l'agència europea dels medicaments (EMA). L'extrapolació d'indicacions és una competència de la EMA. Si un medicament demostra ser biosimilar per a una indicació davant el producte de referència, amb comparable seguretat i eficàcia en una de les indicacions, es podran extrapol·lar totes les altres indicacions aprovades pel medicament de referència.

Els medicament utilitzats en aquesta tesis són Inflectra[®] i Remsima[®], biosimilars del medicament de referència Remicade[®].

1.8.3. Adalimumab

Adalimumab és un anticòs monoclonal humà, produït en cèl·lules d'ovari de hámster xinès mitjançant tecnologia d'ADN recombinant.

S'uneix amb alta afinitat i especificitat al TNF- α , tant el que s'expressa sobre la membrana cel·lular com la forma soluble, bloquejant així la seva interacció amb els seus respectius receptors (TNFR1 i el TNFR2). A més, modula l'expressió de molècules d'adhesió responsables de la migració leucocitària i induïdes pel TNF- α , i inhibeix la producció de citocines proinflamatòries induint l'apoptosis de limfòcits T i monòcits activats (*Fitxa tècnica Humira[®] (Internet), 2019*), (Shen *et al.*, 2005).

L'aprovació de l'adalimumab es va basar en els resultats dels assajos que es van dur a terme en pacients amb MC i colitis ulcerosa:

CLASSIC I: Estudi multicèntric, aleatoritzat i doble cec controlat amb placebo i dut a terme amb 272 pacients procedents de 55 centres entre juliol de 2002 i desembre de 2003. Els pacients inclosos eren naïve a anti-TNF i eren aleatoritzats en 4 pautes posològiques diferents (temps 0 i 15 dies) per tal de determinar la millor pauta d'inducció: ADA 40mg setmana 0 i 20mg setmana 2, ADA 80mg setmana 0 i 40mg setmana 2 i ADA 160mg setmana 0 i 80mg setmana 2 o placebo. Les taxes de remissió (CDAI <150 punts) a la setmana 4 van ser de 18,0% (branca 40/20mg), 24,0% (branca 80/40mg), 36,0% (branca 160/80mg) i 12,0% en el grup placebo. Un 41,0% dels pacients no va presentar resposta a la setmana 4. Es va concloure que el règim de dosificació d'inducció òptim era el de 160mg a la setmana 0 seguit de 80mg a la setmana 2, règim recomanat actualment per la fitxa tècnica del medicament (Hanauer *et al.*, 2006).

CLASSIC II: Assaig clínic multicèntric aleatoritzat controlat amb placebo realitzat sobre els pacients que havien finalitzat el CLASSIC I. A l'entrar a l'assaig CLASSIC II tots els pacients van rebre ADA 40mg a temps 0, ADA 40mg a temps 2 i aquells que seguien en remissió a la setmana 4 van ser aleatoritzats en 3 branques de tractament: placebo, 40mg d'ADA cada 2 setmanes, i 40mg d'ADA setmanals durant 56 setmanes. Van observar (a les 56 setmanes) que un 79,0% dels pacients tractats amb ADA quinzenal i un 83,0% dels pacients amb ADA setmanal estaven en remissió clínica (CDAI <150 punts) respecte un 44,0% de pacients tractats amb placebo ($p \leq 0,05$). Un

2,6% (n=7) dels pacients va presentar anticossos contra ADA, tots 7 pacients estaven sense tractament concomitant amb immunosupressors. Per tant amb aquests dos assajos es va concloure que ADA indueix i manté la remissió clínica fins a 56 setmanes en pacients amb malaltia de Crohn moderada o greu i naïve per anti-TNF (Sandborn *et al.*, 2007).

CHARM: Estudi multicèntric, aleatoritzat i doble cec, controlat amb placebo i dut a terme amb pacients procedents de 92 països entre juliol 2003 a setembre de 2005. Es va avaluar l'eficàcia de l'ADA en el manteniment de la resposta i la remissió en pacients amb MC moderada o severa naïve o no naïve a anti-TNF. Els pacients van rebre ADA 80mg a la setmana 0 i 40mg a la setmana 2, i els pacients que van tenir una resposta clínica (definida com una disminució de la puntuació del CDAI en almenys 70 punts a la setmana 4) van ser aleatoritzats en 3 grups de tractament de manteniment: 40mg cada 2 setmanes, 40mg cada setmana i placebo i van ser seguits durant 56 setmanes. Com a resultats es va observar que un 42,0% dels pacients no va respondre al tractament d'inducció (setmana 4). Pel que fa a la resta, als sí responedors la remissió clínica (CDAI <150 punts) a les 56 setmanes es va observar en un 36,0% (pauta 40mg/15 dies), 41,0% (grup 40mg/setmanal) i 12,0% en el grup placebo ($p<0,01$). Tant els pacients naïve com no naïve van obtenir majors taxes de remissió que els placebo, no obstant això el percentatge de pacients que estaven en remissió clínica a la setmana 56 era més gran en el grup naïve respecte als no naïve (42,0% vs 31,0% sense diferències estadísticament significatives). A la setmana 56, un 5,0% (grup placebo), un 29,0% (ADA quinzenal) i un 20,0% (ADA setmanal) dels pacients havien suspès els corticoides durant més de 90 dies i a més havien aconseguit remissió clínica sense els corticoides. També es va observar que el tancament de fístules va ser major en els grups tractats amb ADA en conjunt enfront al grup placebo (33,0% vs 13,0%). No hi va haver diferències significatives entre els dos grups d'ADA (setmanal vs quinzenal) en cap paràmetre d'eficàcia estudiat. En aquest estudi no es va avaluar la immunogenicitat (Colombel *et al.*, 2007).

En un subanàlisis d'aquest estudi es va detectar que el tractament continu amb ADA tant de forma quinzenal com en forma setmanal (*estratègia continuada*), va donar lloc a un augment estadísticament significatiu de la taxes de remissió, millora de qualitat de vida, menys brots de malaltia, menys cirurgies, i menys ingressos hospitalaris, respecte el fet de fer només fer inducció parar el tractament i reiniciar sols en cas de brot (*estratègia esporàdica*) (Colombel *et al.*, 2009a).

GAIN: Estudi, multicèntric, aleatoritzat, doble cec controlat amb placebo dut a terme amb 325 pacients procedents de 52 hospitals diferents entre novembre de 2004 i

desembre de 2005. Els pacients, que havien perdut la resposta a IFX o n'eren intolerants, van ser aleatoritzats a rebre ADA 160mg a la setmana 0 més 80mg a la setmana 2 o placebo. Van observar que 21,0% pacients en tractament amb ADA respecte el 7,0% de pacients amb placebo van aconseguir remissió clínica a la setmana 4 ($p < 0,01$) (Sandborn WJ *et al.*, 2007).

REACT: Assaig clínic obert i aleatoritzat, dut a terme en 1982 pacients entre març de 2010 i octubre de 2013. Els pacients inclosos eren aleatoritzats a dos branques, a rebre ADA més un fàrmac immunosupressor (*teràpia top-down*) o a rebre teràpia convencional (*step up*). Als 2 anys les taxes de remissió van ser de 73,1% al grup anti-TNF *vs* 65,1% al grup de tractament convencional sense mostrar diferències estadísticament significatives entre ambdós grups, però sí que es van detectar diferències clínicament rellevants pel que fa a les taxes de complicacions greus relacionades amb la malaltia (presència d'abscessos, fistules, manifestacions extraintestinals), cirurgies i hospitalitzacions que van ser menors en l'ús de teràpia combinada respecte teràpia convencional durant aquests 24 mesos de tractament. No hi van haver diferències de seguretat entre les dues estratègies (Khanna *et al.*, 2015).

Pel que fa als estudis realitzats en la colitis, se'n van realitzar dos (ULTRA 1 i ULTRA 2) per tal d'avaluar l'eficàcia d'ADA en el tractament de la CU de moderada a greu amb resposta inadequada als tractaments convencionals (corticosteroides i/o immunosupressors).

ULTRA 1: Assaig clínic aleatoritzat, doble cec, controlat amb placebo per avaluar la resposta a la inducció i a la remissió clínica en pacients naïve a anti-TNF. Assaig dut a terme en 390 pacients procedents de 94 centres des d'agost de 2007 a febrer de 2010. Els pacients van ser aleatoritzats a tres branques de tractament: branca A 160mg setmana 0/ 80mg setmana 2, branca B: 80mg setmana 0/ 40mg setmana 2 i branca C: placebo. A la setmana 8 un 18,5% (branca A), *vs* 9,2% del grup placebo estaven en remissió clínica ($p=0,031$), i sols ho estava un 10,0% dels pacients de la branca B ($p=0,833$). Pel que fa a la resposta clínica (disminució de >3 punts de l'índex de Mayo) es va observar que un 45,0% dels pacients amb ADA 160/40 mg *vs* un 49,0% dels pacients amb ADA 80/40mg no estaven en resposta clínica a la setmana 8 de tractament (no responedors primaris) (Reinisch *et al.*, 2011).

ULTRA 2: Es va dissenyar un estudi, aleatoritzat doble cec controlat amb placebo, per avaluar la resposta a la inducció de la remissió i el manteniment de la remissió clínica. Es va dur a terme amb un total de 494 pacients procedents de 103 centres diferents des

de novembre de 2006 a març 2009. Es van incloure pacients naïve (59,7% dels pacients) i no-naïve a anti-TNF (40,3%) i es van classificar en dues branques: ADA 160/80mg i després 40 mg cada 15 dies *vs* placebo. La remissió clínica a la setmana 8 va ser de 21,3% ADA i 11,0% placebo ($p=0,017$) i a la setmana 52 va ser de 22,0% ADA i 12,4% placebo ($p=0,029$) pels pacient naïve a anti-TNF. Pel que fa als pacients no naïve a anti-TNF la taxa de remissió clínica a la setmana 8 va ser de 9,2% ADA i 6,9% placebo ($p=0,5$) (sense diferències significatives) i 10,2% ADA i 3,0% placebo ($p=0,039$) a la setmana 52. Es van detectar anticossos contra adalimumab en un 2,9% dels pacients, tot ells rebien adalimumab amb monoteràpia sense immunosupressor concomitant (Sandborn *et al.*, 2012).

A partir dels resultats d'aquest estudi es va aprovar l'ús comercial d'ADA en la CU a la pauta d'inducció de 160mg setmana 0, 80mg setmana 2 i després 40mg cada 15 dies igual que en la MC. No obstant això, tal i com conclouen els mateixos autors de l'estudi no se sap si dosis més elevades en la inducció haguessin obtingut millors resultats però es van utilitzar les mateixes que van demostrar ser segures/eficaces en la MC. Tampoc se sap si dosis de 40mg setmanals haguessin donat major eficàcia, però es basen en que no hi va haver diferències d'eficàcia entre ADA 40mg setmanal i quinzenal en l'estudi CHARM i per això van utilitzar les de menors posologia (40mg quinzenals).

➤ Seguretat de l'Adalimumab

Pel que fa a la seguretat d'ADA, els diferents assajos clínics demostren que les reaccions adverses a tenir en compte inclouen infeccions (sepsis, fúngiques), infeccions oportunistes com listeriosis, legionel·losis i pneumocistitis, tuberculosi, així com neoplàsies com limfoma i melanoma, reaccions molt similars a les ja descrites amb l'IFX.

Concloent, els resultats dels assajos clínics demostren que la introducció dels fàrmacs anti-TNF al mercat, ha revolucionat el tractament de les malalties inflamatòries intestinals amb unes respostes mai aconseguides anteriorment per les teràpies convencionals (corticosteroides, immunosupressors...) i a més a més amb un perfil de seguretat bastant acceptable.

1.8.4. Pèrdua de resposta als tractaments anti-TNF

Malauradament, hi ha pacients que no responen inicialment al tractament, el que s'anomena pacients no responedors primaris. La no resposta primària es defineix com la persistència d'activitat clínica i/o biològica durant la fase d'inducció (8-12 setmanes). La taxa de no-responedors primaris als fàrmacs anti-TNF és entre un 30-40%. Aquesta

variabilitat es pot atribuir a les diferències en el tipus d'estudi, la definició de no resposta aplicada i el punt de temps d'avaluació d'aquesta resposta (Hanauer S *et al.*, 2002; Colombel *et al.*, 2007; Reinisch *et al.*, 2011). Els mecanismes subjacents a la no-resposta primària no estan del tot clars, però sembla ser que són multifactorials i que els paràmetres farmacocinètics i/o farmacodinàmics dels medicaments contribueixen a aquests fenomen, incloent el desenvolupament d'anticossos contra el fàrmac (Papamichael *et al.*, 2015).

Per altre banda, també s'ha observat que hi ha pacients que tot i haver respost al tractament en una primera instància deixen de fer-ho al llarg del temps (no responedors secundaris). El temps mig d'exposició als fàrmacs anti-TNF per perdre la resposta varia d'un estudi a un altre però els investigadors calculen que aproximadament entre un 20,0%-50,0% dels pacients que està en tractament perdrà la resposta al llarg del temps i que el risc anual de pèrdua de resposta a IFX es d'un 13,0% per pacient i any de tractament i d'un 20,0% per l'ADA (Gisbert and Panés, 2009; Billioud, 2011).

Una de les estratègies terapèutiques proposades quan el pacient perd la resposta és canviar de fàrmac o intensificar empíricament la teràpia ja sigui augmentant la dosis administrada o disminuint l'interval entre infusions (Papadakis *et al.*, 2005; Regueiro *et al.*, 2007). Tanmateix, la majoria d'aquests estudis publicats són anteriors al 2010 i és que les últimes guies i els diferents estudis actuals exposen que la millor opció en pacients que perden la resposta el tractament és fer ús de la medicina personalitzada i utilitzar el monitoratge farmacocinètic de fàrmacs anti-TNF per saber quins pacients es beneficiaran d'una intensificació de dosis o quins es beneficiaran d'un canvi de diana terapèutica.

1.8.5. Farmacocinètica dels fàrmacs anti-TNF

Per poder monitorar correctament els fàrmacs s'han de conèixer les seves propietats farmacocinètiques. La farmacocinètica d'aquests fàrmacs es pot descriure a través dels processos d'absorció, distribució, metabolisme i excreció.

1.8.5.1 Absorció

La via d'administració dels anticossos monoclonals (mab) és la via parenteral. L'administració oral no és possible ja que són fàrmacs d'un elevat pes molecular i elevada polaritat (hidrofílics), la qual cosa impedeix la difusió a través de les cèl·lules epitelials del tracte gastrointestinal, i també per la seva susceptibilitat als processos de desnaturalització i degradació proteolítica al seu pas pel tracte gastrointestinal. Així la

gran majoria s'administren per via intravenosa, tot i que alguns s'administren per via subcutània com l'ADA.

L'absorció dels anticossos administrats per via subcutània (SC) és bàsicament via convecció a través dels vasos limfàtics, durant aquesta absorció una part dels anticossos pateix degradació proteolítica, el que explica una reducció de la seva biodisponibilitat essent ADA del 64,0%, respecte IFX via IV que seria d'un 100%. A més, com que el flux a través dels vasos limfàtics és lent, l'absorció dura bastants dies i hi ha una alta variabilitat interindividual, pel que es necessiten aproximadament de 2 a 9 dies per aconseguir concentracions plasmàtiques màximes (*Fitxa tècnica Humira[®] (Internet)*, 2019), (*Fitxa tècnica Remicade[®] (Internet)*, 2019).

1.8.5.2. Distribució

Degut al seu gran pes molecular (150kD) i a la seva polaritat (hidrofílics) els anticossos monoclonals (mabs) tenen una capacitat molt limitada per distribuir-se des del torrent sanguini a teixits perifèrics i, per tant, es queden estancats als vasos limfàtics i sanguinis. Són fàrmacs amb volums de distribució baixos. Quan s'absorbeixen, es distribueixen al compartiment central (V_c) ocupant un volum de 3-5L i el volum final en estat estacionari ($V_c + V_{\text{perifèric}}$) és de 5-6L, el que suggereix una distribució molt limitada fora de la sang.

No obstant això, tenen la capacitat de penetrar a les cèl·lules i arribar a les seves dianes terapèutiques, via transport convectiu (flux de fluid des de l'espai vascular al teixit) i la captació cel·lular per les cèl·lules endotelials (endocitosis mitjançant receptor, o sense receptor (fagocitosis i pinocitosis) (Dirks and Meibohm, 2010).

1.8.5.3. Eliminació

Els fàrmacs convencionals de menor mida, se solen metabolitzar pel fetge i s'excreten via renal o biliar. Però les immunoglobulines, proteïnes de gran mida, no segueixen aquesta via d'eliminació.

Al llarg del temps, s'han utilitzat diferents models farmacocinètics/fisiològics per descriure l'eliminació dels mabs. En un primer model els autors van observar que l'eliminació era bàsicament duta a terme pel fetge, pell i múscul (Ferl, Wu and DiStefano, 2005); per la seva banda (Garg and Balthasar, 2007) van observar que la pell era el principal òrgan implicat en l'eliminació de les IgG, i després el múscul. Així, podem concloure que el catabolisme de les IgG és un procés difús que passa a través del cos, bàsicament a la pell, fetge, múscul.

Referent a la semivida biològica dels anticossos monoclonals la literatura científica descriu que aquesta augmenta amb el grau d'humanització i s'ha estimat que és al voltant d'un dia pels mabs d'origen murí, 10 dies pels mabs d'origen quimèric (influximab) i al voltant de 15-20 dies pels mabs totalment humans (adalimumab). Pel que fa a l'aclariment (terme utilitzat per descriure l'eliminació d'un fàrmac de l'organisme) aquest representa el volum de plasma que és alliberat (netejat o depurat) de fàrmac per unitat de temps per un òrgan. Així, l'aclariment és capaç de predir les concentracions sèriques *vall* dels anticossos monoclonals, de forma que a major aclariment, menys concentracions de fàrmac a la sang i per tant menor temps de semivida d'eliminació.

A continuació es descriuen les dues principals vies d'eliminació dels anticossos monoclonals.

➤ Eliminació no-específica a través del receptor neonatal del fragment Fc (FcRn)

Pràcticament totes les cèl·lules de l'organisme tenen capacitat de captar macromolècules i proteïnes de l'espai intercel·lular via endocitosi. L'endosoma format es transforma en lisosoma i es degrada via degradació enzimàtica.

No obstant això les IgG es poden salvar del catabolisme lisosomal mitjançant el receptor FcRn (receptor de Brambell) el qual s'expressa en una gran varietat de cèl·lules i teixits de l'organisme com són: monòcits, macròfags, endoteli vascular, cèl·lules dendrítiques, hepatòcits, cèl·lules de l'epiteli intestinal, però bàsicament en el cas dels anticossos monoclonals, aquest procés té lloc en les cèl·lules hepàtiques i en les cèl·lules del sistema reticulo endotelial (SRE).

Després de la captació cel·lular de la IgG, el pH dins de l'endosoma s'acidifica i això afavoreix la interacció i la unió amb el FcRn. Així la IgG unida al FcRn es redirecciona a la superfície cel·lular mentre que les molècules IgG no unides van directament a la degradació enzimàtica (via proteases). A l'arribar a la superfície cel·lular la IgG perd afinitat amb el FcRn ja que es recupera el pH fisiològic i acaba alliberant-se al fluid extracel·lular. Aquesta via permet explicar perquè el temps de semivida d'eliminació de les IgG és més elevat comparada amb els altres tipus d'immunoglobulines (21 dies vs 2-10 dies). S'ha de tenir en compte però que el receptor FcRn pot saturar-se amb concentracions de IgG elevades com en el cas de tractament amb immunoglobulines policlonals però no a les dosis habituals utilitzades pels anticossos monoclonals. Per tant aquesta eliminació no específica és un fenomen lineal, el que significa que les

concentracions sèriques i l'àrea sota la corba (AUC) concentració-temps són proporcionals a la dosis administrada (Junghans RP, 1997).

- Eliminació a través de formació de complexos amb les cèl·lules diana (eliminació específica)

La interacció entre l'anticòs monoclonal i el seu antígen diana situat a la superfície cel·lular (TNF- α) poden contribuir a l'eliminació de l'anticòs monoclonal. Aquest fenomen és conegut com a TMDD (de l'anglès *target mediated drug disposition*). Un exemple n'és l'endocitosi mitjançant receptor, el qual implica la unió del mab a un receptor de la superfície cel·lular (cèl·lula diana), que desencadena la internalització i posterior degradació del complex mab-receptor. Però la taxa d'eliminació del fàrmac a través del TMDD és saturable i depèn de l'expressió del receptor diana (que usualment és limitat), també de l'afinitat de l'anticòs pel receptor i de la dosis d'anticòs. Per tant els anticòsos que s'eliminen per via TMDD ho fan a través d'una eliminació no lineal (Ryman and Meibohm, 2017).

1.8.6. Variabilitat farmacocinètica dels anticòsos monoclonals

Diferents estudis han mostrat que hi ha diferents variables que poden afectar a la farmacocinètica dels anticòsos monoclonals anti-TNF, a continuació es descriuen algunes d'elles.

1.8.6.1. Factors de l'hoste

Existeixen factors de l'hoste com el pes, el gènere i les concentracions basals d'albumina que poden influenciar en l'aclariment dels fàrmacs anti-TNF. En concret, alguns autors han descrit un major aclariment en homes i en pacients obesos que en pacients amb índex de massa corporal (IMC) normal. També s'ha mostrat que els pacients amb concentracions sèriques basals més baixes d'albumina tenen un aclariment major d'IFX i conseqüentment una semivida d'eliminació més curta del fàrmac anti-TNF (Fasanmade *et al.*, 2009; Ordás *et al.*, 2012a; Harper, Sinanan and Zisman, 2013).

1.8.6.2. Ús concomitant d'immunosupressors

Diferents assajos clínics publicats demostren que la formació d'anticòsos contra els mabs es veu reduïda quan s'administren concomitantment fàrmacs immunosupressors (Sandborn *et al.*, 2007; Colombel *et al.*, 2010).

1.8.6.3. Severitat de la malaltia

La gravetat de la malaltia pot influir en l'eliminació dels fàrmacs anti-TNF. Alguns estudis descriuen que la inflamació sistèmica augmenta el catabolisme dels mabs via reticle endotelial i s'ha observat que l'augment de la concentració de Proteïna C reactiva s'associa a un augment de l'aclariment dels fàrmacs anti-TNF. Segons aquesta hipòtesis, els pacients amb major activitat inflamatòria poden requerir majors dosis de fàrmac per aconseguir resultats òptims (Wolbink *et al.*, 2005; Ordás *et al.*, 2012b).

1.8.6.4. Immunogenicitat

És el principal factor que impacta en la farmacocinètica i l'eficàcia dels fàrmacs anti-TNF. Els anticossos monoclonals al ser proteïnes exògenes, poden induir immunogenicitat és a dir generen una resposta immune a l'organisme que consisteix en el desenvolupament d'anticossos contra el propi anticòs. Aquests anticossos contra l'anticòs (AAA) poden ser neutralitzants o no neutralitzants. Els neutralitzants (Nab) s'uneixen el fàrmac i impedeixen l'activitat del fàrmac bloquejant directament el lloc d'unió del fàrmac al TNF. Per altra banda hi ha els no neutralitzants (NNabs): s'uneixen al fàrmac però en llocs diferents de l'idiotip i per tant no afecten a la seva activitat. No obstant això, i independentment del tipus que siguin, la formació dels AAA donarà lloc a complexes fàrmac-anticòs contra el fàrmac. S'ha observat que aquests complexes al ser tant grans, tenen una taxa d'eliminació entre dues i tres vegades major que la taxa d'eliminació de l'anticòs sol, el que condueix a una semivida d'eliminació menor del fàrmac, a uns nivells més baixos de fàrmac a la sang i per tant un fàrmac menys efectiu (Rojas JR *et al.*, 2005).

A continuació es descriuen els principals factors que influeixen en la immunogenicitat dels anticossos monoclonals organitzats en factors del pacient, factors del producte i factors relacionats amb la prescripció.

✓ Factors del pacient

Alguns autors descriuen que la raça pot influenciar en el risc de desenvolupar AAA. Això indica que el polimorfisme genètic té un paper important en la immunogenicitat. De fet, en un estudi de 192 pacients amb MII i tractament amb IFX s'ha vist que l'al·lel HLA-DBR1*03 estava més present en els pacients amb anticossos contra infliximab (ATI) + que als pacients amb ATI- (13,0% vs 4,0% $p=0,002$) (Scharrer, 1999; Billiet *et al.*, 2015).

✓ Factors del producte

Els anticossos monoclonals, al ser proteïnes, conserven les seves activitats biològiques només quan es manté l'estructura intacte de la proteïna. Alguns factors com la llum, la temperatura o l'agitació, afavoreixen la formació d'agregats proteics que estimulen la resposta immune del pacient i la capacitat de generar anticossos contra els anti-TNF (Laptoš and Omersel, 2018).

✓ Factors relacionats amb la prescripció del fàrmac

a) Origen de l'anticòs: Els primers anticossos monoclonals que van aparèixer al mercat eren d'origen 100% murí, el que provocava la producció relativament ràpida (entre 2-4 setmanes després de la primera dosi) d'anticossos contra aquest anticòs quan s'injectaven al cos humà. A aquests anticossos se'ls coneix com a HAMA (de l'anglès *human anti-mouse antibodies*). Des del 1980 i gràcies a les tècniques d'ADN recombinant, es va aconseguir combinar material genètic murí i humà creant d'aquesta forma els anticossos monoclonals quimèrics, amb un 30-35% de material murí i un 65-70% de material humà. També es van crear els humanitzats amb un 5-10% murí i el 90-95% humà i els totalment humans. Aquests canvis van permetre disminuir la immunogenicitat (Dostalek *et al.*, 2013).

b) Règim d'administració: els règims d'administració esporàdica són més immunògens que els règims d'administració continua tot i que la immunogenicitat es disminueix amb l'ús concomitant d'IS (Baert *et al.*, 2003; Colombel *et al.*, 2009b).

c) Tipus d'anticòs: Diferents estudis han observat que la formació d'anticossos és un procés dinàmic i que n'hi ha de dos tipus: transitoris que generalment tenen titulacions baixes i poden arribar a desaparèixer augmentant la dosi de fàrmac i per tant són poc importants clínicament i, per altra banda hi ha els permanents, els quals augmenten amb el temps i la seva situació no és reversible tot i que s'augmenti la dosi de fàrmac donant lloc a una falta de resposta al tractament (Ungar *et al.*, 2014).

d) Durada del tractament: el grau d'immunogenicitat augmenta amb la duració de la teràpia. Diferents autors han observat que els anticossos contra els mab s'observen generalment a partir de la quarta infusió, setmana 16 (rang 14-79 setmanes), pel que és lògic pensar que la major duració del tractament estarà associada amb una major oportunitat per generar una resposta immune (Pascual-Salcedo *et al.*, 2011; Vande Casteele *et al.*, 2013a).

La presència d'anticossos està associada a una disminució de les concentracions sèriques dels mabs per un increment de l'aclariment d'aquests fàrmacs el que dona lloc

a una reducció de l'eficàcia i una pèrdua de resposta clínica així com un possible empitjorament de la malaltia de base (Vermeire *et al.*, 2018a).

Per tant, tal i com els mateixos autors conclouen és necessari fer recerca per buscar nous agents amb potencial menys immunogènic, però mentrestant cal monitorar correctament els fàrmacs anti-TNF per aconseguir administrar en cada moment el tractament adequat als nostres pacients.

1.8.7. Monitoratge farmacocinètic d'anticossos monoclonals

El monitoratge farmacocinètic (MF) de fàrmacs, conegut com a “*Therapeutic drug monitoring*” consisteix en mesurar i interpretar les concentracions del fàrmac a la sang per individualitzar la dosi i/o intervals posològics amb l'objectiu d'optimitzar els tractaments, o sigui aconseguir els majors efectes terapèutics minimitzant la toxicitat.

1.8.7.1. Mètodes de determinació

Actualment existeixen diverses tècniques per determinar anticossos monoclonals i anticossos contra el fàrmac a la sang:

ELISA: *Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay* és el més comunament usat degut a la seva simplicitat, a més ja existeixen kits comercials per poder-los incloure com a rutina assistencial en la pràctica clínica habitual. Té alguns desavantatges entre els que s'inclouen falsos positius degut a la unió amb altres immunoglobulines sèriques diferents als anti-TNF, i que no és possible detectar anticossos contra el fàrmac en presència del fàrmac a la sang (donant com a resultats falsos negatius).

RIA: *fluid-phase radioimmunoassay* pot detectar anticossos contra el fàrmac tot i la presència del fàrmac a la sang, i a més pot detectar la presència de nivells d'IFX lliure tot i la presència d'ATI. A part no interacciona amb altres immunoglobulines. Com a problemes és que és una tècnica molt més complexa d'utilitzar i que requereix el maneig d'isòtops reactius.

HMSA: *HPLC-mobility shift assay* com a avantatges: permet la detecció d'anticossos tot i la presència del fàrmac, té una major sensibilitat que l'ELISA i pot mesurar tots els subtipus d'immunoglobulines. A més no requereix el component radioactiu usat al RIA. No obstant això precisa d'una instal·lació de laboratori tecnològicament complexa que fa que no s'utilitzi dins la pràctica clínica habitual (Wang *et al.*, 2012).

Resumint, l'ELISA és una tècnica versàtil i adequada per analitzar els fàrmacs anti-TNF en la majoria de mostres. Tot i que té alguns aspectes negatius respecte HMSA ja

comentats anteriorment, també té avantatges importants, com serien el seu baix cost, el seu alt rendiment i el fet de ser fàcilment accessible (Vande Casteele *et al.*, 2013b).

1.8.7.2. Utilitat del monitoratge farmacocinètic dels fàrmacs anti-TNF a la pràctica clínica

Diferents estudis publicats han mostrat la utilitat del monitoratge farmacocinètic de l'IFX o ADA. Alguns d'ells es mostren a continuació:

En un estudi retrospectiu dut a terme l'any 2010 en pacients amb pèrdua de resposta a IFX, els autors van observar que en pacients amb anticossos contra el fàrmac positius, un 92,0% dels pacients que realitzaven canvi de diana terapèutica *vs* un 17,0% dels que s'incrementava la dosis d'IFX aconseguien resposta clínica. Pel que fa als pacients amb anticossos contra el fàrmac negatius i concentracions baixes d'IFX (nivells *vall* indetectables) van veure que incrementant la dosis d'IFX aconseguien resposta un 86,0% *vs* un 33,0% dels que feien canvi de tractament (Afif *et al.*, 2010).

En un altre estudi es va analitzar de forma retrospectiva l'impacte del monitoratge farmacocinètic en dos grups de pacients que estaven en teràpia de manteniment amb IFX: en pacients que havien perdut la resposta a IFX (monitoratge reactiu) *vs* en pacients amb remissió clínica (monitoratge proactiu) en ambdós casos per aconseguir concentracions adequades d'IFX a la sang entre 5-10 µg/ml. Van observar que el fet de fer monitoratge proactiu s'associava a uns millors resultats clínics, major durabilitat del fàrmac, menys necessitat de cirurgia, menys hospitalitzacions i menor risc de fer anticossos anti-IFX o reaccions d'infusió greus (Papamichael *et al.*, 2017).

Pel que fa el tractament amb ADA, en un estudi publicat a l'any 2013 els autors van observar que els nivells d'ADA <5µg/ml i la detecció d'anticossos positius, estaven associats amb un increment de les concentracions de proteïna C reactiva, increment de la inflamació de la mucosa, i l'ús d'esteroides (Yarur *et al.*, 2013). Un altre estudi va mostrar resultats similars, nivells *vall* d'ADA de 4,85-4,9 µg/ml van ser utilitzats com a valors òptims de *cutoff* per predir la remissió clínica i la curació de la mucosa en pacients amb MII i tractats amb ADA (Roblin *et al.*, 2014).

Pel que fa a les guies publicades, s'exposa la més recent publicada a l'any 2017 per l'associació americana de gastroenterologia, la qual avala l'ús del MF com a eina útil per ajudar a la presa de decisions clíniques en pacients amb activitat inflamatòria de la malaltia. No obstant, resta un buit terapèutic en la utilització del MF com a eina proactiva en pacients amb remissió per manca de suficient evidència que recolzi l'ús del MF de fàrmacs anti-TNF en aquest perfil de pacients (Feuerstein *et al.*, 2017).

1.8.7.3. Cost efectivitat del monitoratge farmacocinètic de fàrmacs anti-TNF

Referent a l'anàlisi cost-efectivitat del MF de fàrmacs anti-TNF, aquest ha estat objectiu d'alguns estudis als darrers anys. A l'any 2014, es va dur a terme un assaig clínic multicèntric, controlat, aleatoritzat i doble cec en pacients que havien perdut la resposta al tractament amb IFX. Aquests pacients, es van aleatoritzar a rebre IFX a dosis intensificades segons criteri clínic o ajust de dosis segons monitoratge farmacocinètic. A la setmana 12, la resposta clínica era similar en els dos grups, però van veure que els costos eren significativament més baixos (34,0%) en el grup basat per monitoratge. Els mateixos autors van realitzar un seguiment de l'estudi original i van ampliar l'horitzó temporal a 1 any per avaluar a llarg termini els costos del tractament de la MC en pacients que havien perdut la resposta a IFX. Al cap d'un any els costos mitjans dels pacients basats per monitoratge eren significativament menors que els del grup basat segons criteri clínic (Steenholdt *et al.*, 2014a, 2015).

Pel que fa a l'estudi TAXIT van observar un estalvi significatiu de costos (28,0%) al fer reducció de dosis d'aquells pacients amb concentracions supraterapèutiques ($>7\mu\text{g/ml}$) per situar-los dins del rang de concentracions establertes (3-7 $\mu\text{g/ml}$) (Vande Castele *et al.*, 2015).

En un altre estudi van realitzar un anàlisi cost-efectivitat del monitoratge farmacocinètic *vs* estratègia d'intensificació empírica en pacients que havien perdut la resposta a IFX. Van observar que l'estratègia dels nivells era més barata però marginalment més eficaç que l'estratègia d'augment de dosi empíricament (Velayos *et al.*, 2013).

Resumint, sembla ser que el monitoratge farmacocinètic ofereix un enfocament racional per a l'optimització de tractaments anti-TNF. Tot i així, actualment existeix poca evidència científica per demostrar en quins pacients el monitoratge farmacocinètic d'anti-TNF és més útil i en quins pacients aquesta estratègia esdevé més eficient.

2. JUSTIFICACIÓ DE L'ESTUDI

L'administració d'una mateixa dosi d'anticossos monoclonals com IFX o ADA a pacients amb MII genera un ampli ventall de respostes degut a l'elevada variabilitat interindividual. Aquest fet reforça la necessitat actual de dirigir-nos cap a la utilització de la medicina personalitzada ajustant les pautes de tractament en funció de cada pacient. Aquest estudi pretén doncs, dins el context de medicina personalitzada, valorar la utilitat clínica del monitoratge farmacocinètic dels fàrmacs anti-TNF en dos centres de diferent grau d'especialització amb MII: l'hospital de referència a la regió sanitària de Girona, l'Hospital universitari Dr. Josep Trueta (HUJT), que compte amb una unitat de malaltia inflamatòria intestinal, i un hospital comarcal, l'Hospital universitari de Vic (HUV).

Actualment, pel tractament de les MII moderades o greus existeixen pocs fàrmacs biològics comercialitzats i utilitzats en primera línia, com són per exemple els fàrmacs anti-TNF IFX i ADA. Aquest reduït ventall terapèutic fa que el clínic sigui molt curós abans de realitzar un canvi de tractament. El monitoratge farmacocinètic podria servir com a eina objectiva i complementària a la valoració clínica donant seguretat als professionals sanitaris, especialment aquells amb menys especialització en MII a l'hora de prendre decisions (intensificar/desintensificar/canvi de tractament/retirada de tractament).

També, la determinació de nivells de fàrmac podria suposar un estalvi econòmic pels centres hospitalaris que, encara que haurien d'assumir el cost dels reactius per fer els nivells, podrien eliminar el sobre-cost de les intensificacions innecessàries que es realitzen en certs pacients, fent un us racional de les teràpies biològiques.

3. HIPÒTESI

L'ús del monitoratge farmacocinètic dels fàrmacs infliximab i adalimumab, com a eina d'ajuda en la presa de decisions clíniques, és una tècnica més útil i eficient en centres hospitalaris en menor grau d'especialització en el tractament de les malalties inflamatòries intestinals.

4. OBJECTIUS

1. Avaluar per a cada pacient la concordança entre la pauta posològica resultant de la determinació dels nivells de fàrmac anti-TNF i anticossos a sang i la pauta posològica escollida pel metge en base a la seva experiència en MII. Observar si hi ha diferències entre els dos centres estudiats.
2. Valorar l'evolució clínica i microbiològica del pacient en base a la pauta posològica establerta segons els nivells de fàrmac i anticossos en sang.
3. Determinar les variables que influeixen en la farmacocinètica dels fàrmacs anti-TNF.
4. Analitzar l'impacte econòmic de la determinació dels nivells sèrics dels fàrmacs anti-TNF.

5. MATERIALS I MÈTODES

5.1. Disseny

Estudi pilot prospectiu, transversal i multicèntric dut a terme a l'hospital universitari de Girona Dr. Josep Trueta (HUJT) i a l'hospital universitari de Vic (HUV).

5.2. Població d'estudi

Els pacients que van participar a l'estudi van ser visitats tant a l'HUJT com a l'HUV.

Aquests dos centres van ser diferenciats segons grau d'experiència en base a:

- 1) Si el centre disposava d'una unitat de MII
- 2) Anys d'experiència dels professionals sanitaris en MII
- 3) Nombre de pacients amb MII que s'atenien a la consulta

1. Unitat de Malaltia inflamatòria intestinal

La unitat de Malaltia inflamatòria intestinal és la unitat de referència a la província de Girona de pacients afectats de malaltia de Crohn, colitis ulcerosa i altres malalties que afectin al tracte gastrointestinal. La unitat està formada per digestòlegs especialitzats en MII, infermeres, farmacèutiques i investigadors pre i post doctorands.

Fa 10 anys que està en funcionament i es realitza un seguiment assistencial a uns 900 pacients i es duen a terme assajos clínics tant de fase II com de fase III.

Aquesta unitat disposa d'una col·lecció de mostres de sang i femta anomenada col·lecció 003/2014-MII, aprovada el 16/12/2013 pel Comitè ètic d'investigació clínica de l'hospital universitari de Girona Dr. Josep Trueta i que forma part del Biobanc de l'Institut d'Investigació Biomèdica de Girona (IdibGi).

Aquesta unitat de malaltia inflamatòria està present al HUJT però no està present a l'HUV.

2. Anys d'experiència dels professionals sanitaris

A l'hospital universitari de Girona Dr. Josep Trueta:

Materials i mètodes

- Metge A: 20 anys
- Metge B: 15 anys

A l'hospital universitari de Vic:

- Metge A: 3 anys
- Metge B: 15 anys
- Metge C: 20 anys

3. Nombre de pacients atesos a la consulta

Pacients amb IFX: 36 HUJT + 13 HUV

Pacients amb ADA: 47 HUJT + 22 HUV

Es pot observar que el nombre de pacients visitat en tractament amb IFX és gairebé 3 vegades major al HUJT que a HUV i pel que fa als pacients amb adalimumab és més del doble.

Tots els pacients que van participar a l'estudi van signar el consentiment informat aprovat tant pel CEIC de l'HUJT com per l'HUV. L'estudi respecte els principis fonamentals establerts en la Declaració de Hèlsinki, en el Conveni del Consell d'Europa relatiu als drets humans i la biomedicina, així com compleix els requisits que estableix la legislació espanyola en l'àmbit de la investigació biomèdica, la protecció de dades de caràcter personal i la bioètica. En concret, tant la gestió de les dades recollides com el maneig de les històries clíniques compleixen en tot moment amb les exigències de la Llei Orgànica de Protecció de Dades de caràcter personal 15/1999 derogada per la llei 3/2018.

5.3. Criteris d'inclusió i exclusió

Criteris d'inclusió:

- Pacients amb MC o CU (remissió o malaltia activa) tractats amb IFX o ADA durant almenys els últims 6 mesos
- Pacients amb el consentiment informat signat
- Pacients >18 anys

Criteris d'exclusió:

- Embarassades

- No-responedors primaris als anti-TNF
- <6 mesos inici teràpia IFX o ADA

5.4. Període d'estudi i mida de la mostra

El període d'estudi va està comprès entre novembre de 2015 i març de 2018. Degut a que el nombre de kits d'anàlisis de nivells de fàrmac i anticossos era limitat i la possible tardança a l'hora d'obtenir els resultats, es va dividir l'estudi en dues tandes d'inclusió de pacients. Una que es va dur a terme des del novembre de 2015 fins al novembre de 2016 i l'altre de març de 2017 a març de 2018.

5.5. Variables

Les variables d'aquest estudi es classifiquen en 2 grans grups que es detallen a continuació: variables principals i secundàries.

5.5.1 Variables principals

5.5.1.1 Variables farmacològiques

- Concentració de fàrmac a la sang ($\mu\text{g/ml}$)
- Concentració d'anticossos contra el fàrmac a la sang (UA/ml)

5.5.1.2. Variables clíniques

- Calprotectina fecal: remissió: $<50\mu\text{g/g}$, malaltia activa: $>150\mu\text{g/g}$
- Proteïna C reactiva: remissió: $<10\text{mg/l}$, malaltia activa $\geq 10\text{mg/l}$ (1mg/dl)
- IBD-Q: Elevada qualitat de vida (remissió): 160-224 punts, moderada qualitat de vida: 96-159 punts, pobre qualitat de vida: 32-95 punts
- SCCAI: remissió: ≤ 2 , lleu: 3-5, moderat: 6-11, sever: ≥ 12
- HB: remissió: <5 , malaltia lleu: 5-7, malaltia moderada: 8-16, malaltia severa: >16
- Albúmina: concentració en g/dl

5.5.1.3. Variables microbiològiques

- FEI: índex de *Faecalibacterium prausnitzii* i *Escherichia coli* per valorar la disbiosi de la microbiota intestinal de pacients amb MII

5.5.1.4 Variables endoscòpiques

- SES-CD: remissió: 0-2, activitat lleu: 3-6, moderada: 7-15, greu: >15

- Índex de *Mayo*: remissió: 0-2 però cap *subscore* dels paràmetres individuals pot ser major d'1, malaltia lleu: 3-5, moderada: 6-10, severa: >10
- Índex de Rutgeerts: i0 i i1: remissió, i2, i3, i4: malaltia activa

5.5.2 Variables secundàries

5.5.2.1. Variables individuals

- Edat: anys
- Sexe: home/dona
- Hospital: HUJT/HUV
- Malaltia: malaltia de Crohn, colitis ulcerosa
- Ètnia: caucàsics
- Tabaquisme: fumador, ex-fumador, no fumador
- Índex de massa corporal (IMC): <30: no obès, >30: obès
- Naïve: pacients naïve a fàrmacs anti-TNF a l'inici de l'estudi: No/Si
- Medicació concomitant: No/Si
- Cirurgies: pacients amb cirurgies prèvies a l'inici de l'estudi: No/si
- Tractament anti-TNF: Infliximab/Adalimumab

5.5.2.2. Variables relacionades amb la malaltia

- Edat de debut de la malaltia: anys
- Temps d'evolució de la malaltia: anys
- Durada del tractament amb fàrmacs anti-TNF: mesos
- Edat del diagnòstic: anys (A1): <17 anys, A2: 17-40 anys, A3>40 anys
- Localització: ileal, còlic, ileocòlica, tracte gastrointestinal alt
- Comportament: inflamatori, estenosant, fistulitzant
- Malaltia perianal: No/Si
- Extensió: Proctitis ulcerosa, colitis esquerra, colitis extensa
- Gravetat: lleu, moderada, greu.

5.5.2.3. Cost del tractament

- Diners

5.6. Metodologia de recollida de variables

El primer dia de la visita si el pacient era candidat a entrar a l'estudi se li donava un full d'informació on s'explicava en què consistia l'estudi i la seva duració i també se li donava el consentiment informat.

A la visita d'inclusió, que es feia coincidir amb l'administració del tractament, es realitzava l'extracció sanguínia per la determinació dels nivells de fàrmac i anticossos a la sang. El pacient també aportava el dia de la visita una mostra de femtes del dia anterior per la determinació de les variables microbiològiques (FEI). El metge responsable de la inclusió del pacient i la doctorand mitjançant una entrevista al pacient omplien els índexs clínics d'activitat inflamatòria HB, SCCAI i IBDQ.

Aleshores el metge en base a la seva experiència en MII, valorava si el pacient estava o no clínicament estable i exposava quina acció faria respecte la pauta posològica que el pacient s'estava administrant en aquell moment:

- Intensificació:
 - IFX: augment de la dosi (10mg/kg) i/o disminució de l'interval de dosificació (cada 6 o 4 setmanes)
 - ADA: augment de la dosi a 40mg/setmanal o 40mg/10 dies
- Reducció de dosi: disminució de la dosi i/o augment de l'interval de dosificació.
 - Desintensificació: pas de dosis intensificades a dosis estàndards
 - Desescalar: pas de dosis estàndards a règims posològics inferiors (IFX: 5mg/kg/10-12 setmanes) o ADA a 40mg/21 dies. Imprescindible nivells d'IFX >7 µg/ml o ADA >9µg/ml.
- Canvi de tractament: canvi de diana terapèutica
- Retirada de fàrmac. Pacients en remissió profunda definida com: remissió clínica més remissió endoscòpica, més factors de reactància aguda normals i calprotectina fecal normal
- Manteniment: manteniment del fàrmac a la mateixa dosi i freqüència posològica definida

Per tant aquesta decisió estava presa sense tenir en compte els resultats dels nivells d'IFX o ADA.

Aleshores, amb la mostra de sang que s'havia extret al pacient i d'acord amb els procediments operatius estàndards aquesta sang es separava per tal d'obtenir el sèrum; aquest s'aliquotava i s'emmagatzemava -80°C en el Biobanc de l'IdibGi. Pel que fa a

l'HUV el procediment era similar però el sèrum aliquidat s'emmagatzemava a un congelador del mateix centre a -80°C.

El reclutament de pacients per a cada tanda, es va fer durant 3 setmanes tant a l'HUJT com a l'HUV (o 15 dies laborables). Es va escollir aquesta durada de temps perquè era similar al temps que es trigava a obtenir els valors dels nivells dels fàrmacs anti-TNF quan s'enviaven segons pràctica clínica habitual a l'hospital de referència.

Al finalitzar les tres setmanes i un cop teníem totes les mostres de sèrum aliquidades de l'HUV recollides, les transportàvem amb caixes de neu carbònica per evitar el trencament de la cadena del fred cap al biobanc de l'HUJT i així poder treballar de manera conjunta i unificada.

Amb aquesta forma de treballar s'assegurava que la determinació de nivells de fàrmac es pogués realitzar abans dels 30 dies des del primer pacient inclòs a l'estudi.

Per dur a terme el monitoratge dels fàrmacs biològics es va utilitzar la màquina Triturus[®] disponible al laboratori d'anàlisis clíniques del Parc Hospitalari Martí i Julià. Amb els resultats obtinguts segons nivells es van utilitzar els següents quadres algorítmics, adaptats de (Yarur *et al.*, 2013; Steenholdt *et al.*, 2014a; Vande Castele *et al.*, 2015).

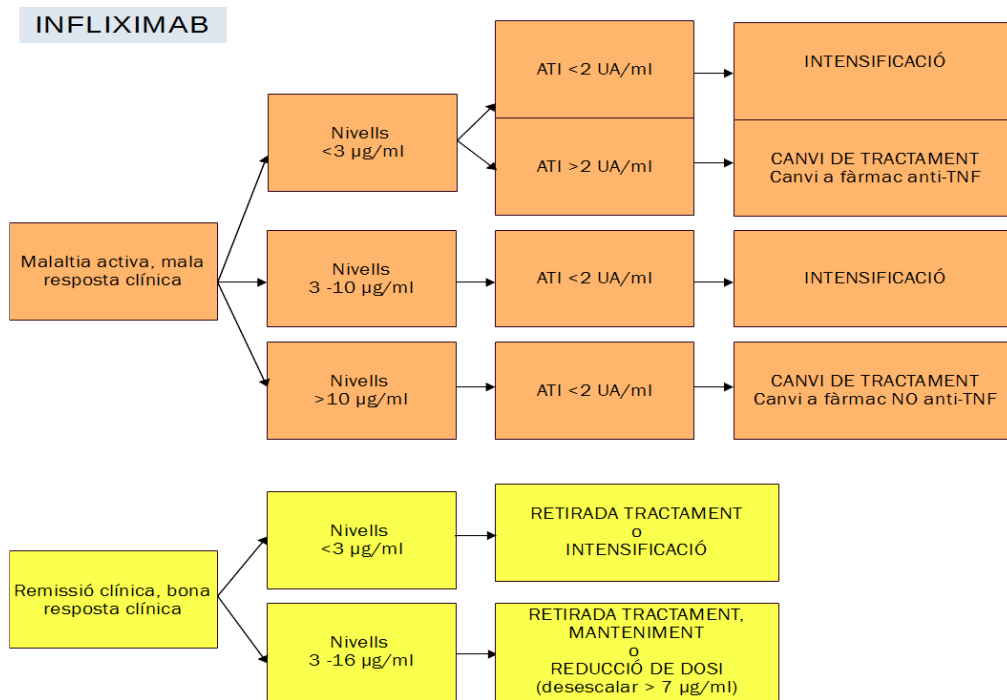


Figura 3: Algorisme d'actuació en pacients amb malaltia de Crohn o colitis ulcerosa tractats amb infliximab

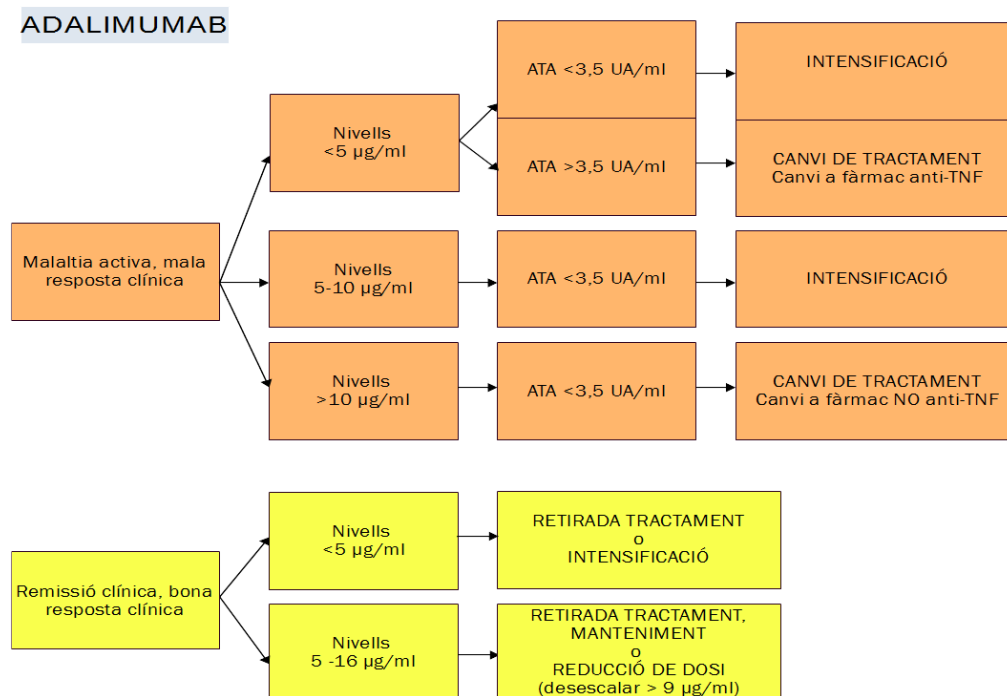


Figura 4: Algorisme d'actuació en pacients amb malaltia de Crohn o colitis ulcerosa tractats amb adalimumab

Així, l'acció final duta a terme per a cada pacient (intensificació, reducció de dosi, manteniment, canvi o retirada) va està basada segons:

- Concepte de malaltia activa o remissió clínica: es va considerar que el pacient presentava activitat inflamatòria quan s'obtenien resultats anormals en almenys algun dels següents valors:

SCCAI: >2 punts, HB: >4 punts

SES-CD >2 punts, Índex de *Mayo*: >2 punts, Índex de *Rutgeerts*: >1

PCR: \geq 1mg/dl, calprotectina: >150 μ g/g

IBDQ: <96 punts

- El criteri clínic (estabilitat, no estabilitat)
- Concentració de fàrmac anti-TNF a la sang

Aleshores, es va determinar per a cada pacient la concordança entre l'acció que s'havia elegit en un primer moment segons criteri clínic (sense tenir en compte els nivells) i l'acció final tenint en compte els nivells. Si ambdues no coincidien, sempre prevalia la pauta establerta segons monitoratge farmacocinètic. Aleshores, un cop dut a terme l'optimització posològica a temps 0 es van classificar els pacients en dos grups, grup 1 i grup 2:

Grup 1 pacients controlats: manteniment, reducció de dosi, retirada, intensificació.

Pacients en els quals es va dur a terme un monitoratge de tipus proactiu.

Grup 2 pacients no-controlats: canvi, intensificació:

Pacients amb pèrdua de resposta al fàrmac i on es va dur a terme un monitoratge de tipus reactiu.

De cada grup de pacients es va fer seguiment i es va reavaluar als 6 i als 12 mesos post-optimització. Es van recollir noves mostres de sang per determinació nivells de fàrmac i es van realitzar els índexs d'activitat corresponents: HB, SCCAI i l'índex de qualitat (IBDQ) per determinar l'eficàcia del tractament. Aquesta informació es va transmetre al metge responsable de cada pacient.

5.7. Determinació de les variables

5.7.1. Variables farmacològiques

La determinació de nivells de fàrmacs i anticossos es va realitzar mitjançant una analítica sanguínia sempre just abans d'una nova infusió/injecció de fàrmac per obtenir nivells basals. Les concentracions d'IFX, ADA, anticossos contra infliximab (ATI) i anticossos contra adalimumab (ATA) van ser mesurades per duplicat usant la tècnica d'ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*). Per determinar la concentració basal (*o vall*) de fàrmac en sèrum es va utilitzar la tècnica d'ELISA *Sandwich* ($\lambda 450\text{nm}$) i per determinar la concentració d'anticossos contra IFX o ADA es va utilitzar la tècnica d'ELISA pont ($\lambda 450\text{nm}$).

Vam realitzar dues dilucions de les mostres per augmentar la sensibilitat en el cas de concentracions de fàrmacs baixes. Dilucions utilitzades 1:10 i 1:200 en el cas d'ADA i IFX i 1:1 i 1:10 en el cas d'ATI i ATA.

5.7.1.1 Determinació de les concentracions de fàrmac (IFX i ADA) a la sang

Per realitzar aquestes ELISA vam utilitzar els kits comercials Promonitor[®]. Aquest kit utilitza fragments fab humans (anticossos) anti-TNF (IFX o ADA). Aquests kits mesuren la fracció de fàrmac lliure a la sang. És possible que també detecti fàrmac anti-TNF unit al TNF, però aquesta contribució és negligible.

Són kits d'ELISA tipus *Sandwich* en format de 96 peuets. Les tires d'ELISA d'aquests kits estan recobertes amb un anticòs monoclonal humà anti-IFX o anti-ADA. Durant el procediment s'afegeixen els calibradors prediluits, els controls i les mostres dels pacients en peuets separats. Es realitza una primera incubació i el fàrmac (IFX o ADA) present en les mostres dels pacients s'uneix als anticossos anti-IFX o anti-ADA pre-immobilitzats a la placa. La fracció de fàrmac no unida als anticossos anti-IFX o ADA es renta. S'afegeix un segon anticòs monoclonal anti-IFX o anti-ADA però ara unit amb HRP (peroxidasa de rave). Es torna a fer una incubació per tal de que l'anticòs anti-IFX o anti-ADA s'uneixi al fàrmac (ADA o IFX) que està als peuets. Després es torna a realitzar un rentat per netejar l'excés de HRP unit a l'anticòs anti-IFX o anti-ADA. S'afegeix una solució substrat als peuets i la senyal obtinguda és proporcional a la concentració de fàrmac present a la sang del pacient.

5.7.1.2 Determinació dels anticossos anti-fàrmac (ATI i ATA)

La determinació dels anticossos contra ADA o IFX s'ha realitzat també utilitzant la tècnica d'ELISA (Promonitor[®]). Aquest kit mesura els anticossos contra al fàrmac

lliures. No detecta els immunocomplexes que es pugin haver format entre el fàrmac i els anticossos contra el fàrmac. Durant l'assaig s'afegeixen els calibradors prediluïts, controls i les mostres dels pacients als peuetes. Es realitza una primera incubació i els anticossos contra el fàrmac presents a les mostres s'uneixen al IFX o ADA prèviament immobilitzat a la placa. La fracció de mostra no unida es renta. S'afegeix un conjugat d'IFX o ADA marcat amb HRP i es realitza una segona incubació per tal de que l'IFX o ADA marcat s'uneixi als anticossos contra el fàrmac que està als peuetes. Es torna a fer un altre rentat i es retira l'excés de conjugat. S'afegeix una solució substrat als peuetes. La senyal obtinguda és proporcional a la quantitat d'anticossos presents a la mostra del pacient.

5.7.1.3. Interpretació concentracions plasmàtiques IFX i ADA

Cut-point (punt de tall): pel kit promonitor[®] per IFX és de 0,035µg/ml i per ADA: 0,024µg/ml. Per tant concentracions superiors a aquests valors es consideren positives.

Cut off: concentració de fàrmac clínicament rellevant. Segons literatura científica publicada al moment d'iniciar l'estudi al 2015 vam utilitzar un *cut-off* de 3µg/ml per IFX i de 5µg/ml per ADA (Roblin *et al.*, 2014; Vande Castele *et al.*, 2015).

Rang terapèutic adequat per IFX: concentracions plasmàtiques d'IFX al sèrum dels pacients compreses entre 3-10 µg/ml.

Rang terapèutic adequat per ADA: concentracions plasmàtiques d'ADA al sèrum dels pacients compreses entre 5-10 µg/ml.

5.7.1.4. Interpretació concentracions anti-IFX i anti-ADA

En aquest cas només s'interpreta el *cut-point*: pel kit Promonitor[®] en el cas d'IFX és de 2UA/ml i en el cas d'ADA és de 3,5UA/ml, concentracions per sobre d'aquest valor es consideren positives a anticossos contra el fàrmac.

5.7.2. Variables microbiològiques

5.7.2.1 Determinació del FEI

L'estudi microbiològic es va realitzar a partir d'una mostra fecal presa a les 24 hores prèvies a la valoració inicial del pacient i als 12 mesos post-optimització del tractament. Les femtes es van homogeneïtzar i es van introduir en un vial estèril en sec i es van crioconservar a -80°C en el Biobanc de l'IdibGi. Pels pacients procedents de l'HUV es va decidir congelar el pot de femta sencer a -80°C. Periòdicament transportàvem els

pots de l'HUV mitjançant l'ús de neu carbònica al Biobanc de l'IdibGi per tal de poder processar i analitzar les mostres.

5.7.2.2 Extracció de ADN

L'extracció del ADN de les mostres fecals es va realitzar mitjançant el kit comercial *Nucleo Spin Soil* (Macherey-Nagel) seguint les instruccions del fabricant i la seva quantificació es va realitzar mitjançant un espectrofotòmetre Nanodrop ND-1000 UV-Vis. Posteriorment es van preparar alíquotes a una concentració de 10ng/µl de cada una de les mostres i les mostres es van congelar a -20°C.

5.7.2.3 Marcadors biològics

Per valorar la disbiosi de la microbiota intestinal en pacients amb MII es va realitzar la determinació de la quantitat per gram de femtes dels microorganismes *Faecalibacterium prausnitzii*, *Escherichia coli* i el conjunt total d'eubacteris mitjançant PCR quantitativa (Lopez-Siles *et al.*, 2014).

5.7.2.4. PCR quantitativa (qPCR)

El nombre de còpies del gen 16S rARN de *E. coli*, *F. prausnitzii* i *eubacteris* totals presents en els mostres de femta es van determinar mitjançant qPCR. Les qPCR es van realitzar en un sistema *QuantStudio 7 Flex Real-Time PCR* (*AppliedBiosystems*) usant encebadors i les condicions descrites i validades per (Huijsdens *et al.*, 2002; Furet *et al.*, 2009; López-Siles, 2015), tal i com es mostra a la següent taula 5

Microorganisme	Cebador	Seqüència 5'-3'	Cicle	Desnaturalització (°C; s)	Aïllament i extensió (°C; s)	Referència
Bacteri	F_Bact 1369	CGGTGAATACGTTCCCGG	50	95; 15	60; 60	Furet et al. (2009)
	R_Prok 1492	TACGGCTACCTTGTACGACTT				
	P_TM 1389F	6FAM-CTTGTACACACCGCCCGTC-TAMRA				
<i>F. prausnitzii</i>	Fpra 428 F	TGTAAACTCCTGTTGTTGAGGAAGATAA	40	95; 15	60; 60	Lopez-siles (2015)
	Fpra 583 R	GCGCTCCCTTTACACCC A				
	Fpra 493 PR	6FAM- CAAGGAAGTGACGGCTAACTACGTGCCAG- TAMRA				
<i>E. coli</i>	E.coli 395 F	CATGCCGCGTGTATGAAGAA	40	95; 15	60; 60	Huijsdens et al. (2002)
	E.coli 490 R	CGGGTAACGTCAATGAGCAAA				
	E.coli 438 PR	6FAM- TATTAACCTTACTCCCTTCCCTCCCGCTGAA- TAMRA				
ADN IAC	IAC F	TACGGATGAGGAGGACAAAGGA				Lopez-siles (2015)
	IAC R	CACTTCGCTCTGATCCATTGG				
	IAC PR	VIC®-CGCCGCTATGGGCATCGCA-TAMRA				

Taula 5: Encebadors, sondes del gen 16S rARN i condicions de PCR utilitzades en el present estudi

Les reaccions van ser realitzades en plaques òptiques MicroAmp® EnduraPlate™ (AppliedBiosystems) de 96 peuet amb un volum total de 20 µl. Cada peuet contenia 1x TaqMan® Universal PCR Master Mix 2x (AppliedBiosystems), 300nM de cada encebador, 250nM de sonda i ca. 50ng/µl d'ADN. Es va utilitzar un control d'amplificació intern (IAC) en la quantificació de *F. prausnitzii* a 300nM de cada cebador, 250nM de sonda i 2×10^4 còpies/µL d'ADN IAC. Es van realitzar totes les reaccions per triplicat, i per a les anàlisis de les dades es va utilitzar la mitjana dels triplicats. Els valors es van considerar vàlids, si la desviació estàndard (SD) entre els cicles de quantificació (Ct) era $<0,125$.

Les rectes patrons per quantificar les mostres problema es van realitzar mitjançant dilucions seriades de 7 punts de concentració coneguda. Els estàndards de cada grup de microorganismes utilitzats en la recta patró pertanyen a la biblioteca de clons del grup d'investigació de malalties digestives i microbiota de l'IdibGi. Així doncs, es va utilitzar un estàndard del gen 16S rARN de *F. prausnitzii* per la quantificació de *F. prausnitzii*, un estàndard del gen 16S rARN de *E. coli*. per les quantificacions de *E. coli* i un estàndard del gen 16S rARN d'*E. coli* per la quantificació d'eubacteris totals. En cada quantificació, es van incloure controls negatius a l'inici i al final de la preparació de les mostres i en tots els casos es va obtenir un Ct indetectable. Les eficiències de les reaccions de quantificació van ser superiors al 91,0% (RANG) en tots els casos i amb valors de $R^2 > 0,99$ (RANG).

Tots aquells valors que van sortir per sota del llindar de detecció de la tècnica, al ser considerats com a zero i per tal de poder-los utilitzar en tots els càlculs subsequents, van ser convertits al valor numèric mínim detectat d' 1×10^4 còpies del gen 16S rARN per tub de qPCR.

5.7.2.5 Índex FEI

L'índex FEI relaciona la abundància d' *E. coli* i *F. prausnitzii* en mostres d'un mateix pacient. Aquest índex fou descrit per primera vegada per (Lopez-Siles *et al.*, 2014) utilitzant mostres de mucosa intestinal (extretes a partir de biòpsies) en pacients amb MII. En aquest treball s'ha utilitzat una versió simplificada de l'índex FEI el qual ha estat calculat mitjançant els valors de còpies del gen 16S rARN d'*E. coli* per gram de femtes analitzades i còpies del gens 16S rARN de *F. prausnitzii* per gram de femtes analitzades, respectivament, mitjançant la fórmula que es mostra en la figura 5.

$$\text{Índex FEI} = \frac{\log_{10} \text{còpies gen } F.Prausnitzii}{\log_{10} \text{còpies gen } E.Coli} \rightarrow \log_{10} F.prausnitzii - \log_{10} E.coli$$

Figura 5: Índex *Faecalibacterium prausnitzii* – *Escherichia coli*

5.7.3. Variables endoscòpiques

L'índex SES-CD i índex de *Mayo* van ser calculats mitjançant la realització d'endoscòpies segons protocol hospitalari.

5.7.4. Variables secundàries

Les variables secundàries es van obtenir mitjançant entrevista al pacient, i la revisió de la història clínica.

5.7.4.1 Anàlisi farmacoeconòmic

L'anàlisi farmacoeconòmic es va dividir en 2 apartats:

Primer es va calcular l'impacte econòmic teòric que representava el monitoratge dels fàrmacs antiTNF, o sigui es va fer un càlcul del cost que representaria seguir amb la pauta terapèutica elegida clínicament i la pauta elegida segons concentracions de fàrmac i anticossos a la sang durant un any de seguiment.

Aleshores es va calcular també l'impacte econòmic real que havia suposat per a cada pacient la optimització del tractament a temps 0 incloent canvis, intensificacions o cessions que es van produir durant els 12 mesos de seguiment. En els casos en què hi ha haver canvi de tractament es va tenir en compte el cost associat a la inducció de la nova teràpia pel càlcul del l'import real.

Preus del tractaments dels medicaments al BotPlus[®] en data 29/03/2019. PVL

- Remicade (influximab)[®] 100mg: 536,28€
- Inflectra (influximab)[®] 100mg: 439,75€
- Remsima (influximab)[®] 100mg: 439,75€
- Humira (adalimumab)[®] 2 xeringues de 40mg: 1028,29€
- Simponi (golimumab)[®] 1 ploma 50mg: 1.117€
- Simponi (golimumab)[®] 1 ploma de 100mg: 2.234€
- Entyvio (vedolizumab)[®] 300mg: 3.662€
- Stelara (ustekinumab)[®] 90mg: 3.100€
- Stelara (ustekinumab)[®] 130mg: 3.100€

Preus dels kits:

- Kit infliximab® 1.330 euros + kit anti-IFX: 860 euros (x2) = 4.380 euros
- Kit adalimumab® 1.330 euros + kit anit-ADA: 860 euros (x2) = 4.380 euros

5.8. Anàlisi estadística

En primer lloc es va realitzar una anàlisi descriptiva de les variables demogràfiques i clíniques dels pacients inclosos en l'estudi. Les variables categòriques es van tabular mitjançant taules de freqüències (absolutes i relatives). Les variables numèriques es van resumir mitjançant els estadístics de posició (mitjana o mediana) i els de dispersió (desviació estàndard, amplitud o amplitud interquartílica). La normalitat de les dades es va avaluar a través del test de Shapiro-Wilk i /o el gràfic quantil-quantil.

La comparació entre dos grups es va avaluar a través del test de la t-Student per a dades independents en el cas que es pogués assumir normalitat en les dades i sinó fos així s'utilitzaria el test no paramètric de la U-Mann Whitney. La comparació entre dues variables de tipus categòric es va realitzar mitjançant el test de la Xi-quadrat o test exacte de Fisher.

Objectiu 1

La concordança entre el monitoratge farmacocinètic i el criteri clínic es va estimar a través de les següents mesures: (a) Acord Total i (b) Índex Kappa amb el seu corresponent interval de confiança al 95% (IC95%). A la taula 6 es pot trobar una guia per a la seva interpretació:

Taula 6: Avaluació de la concordança mitjançant l'índex Kappa, adaptat Altman D, 1991

Altman (1991)	
Kappa	Concordança
≤ 0,20	Pobre
0,21 a 0,40	Baixa
0,41 a 0,60	Moderada
0,61 a 0,80	Bona
0,81 a 1,00	Excel·lent

Els resultats es van presentar globalment i segons hospital (HUJT i HUV). Es va utilitzar la prova Z per comparar els índexs kappa entre els dos centres. També es va presentar un valor de kappa per a cada tipus d'acció realitzada (intensificar, reducció, manteniment, canvi, retirada) i per a cada hospital.

Objectiu 2

L'avaluació clínica definida com a malaltia activa o remissió clínica entre diferents moments temporals es va avaluar a través del test de McNemar, on es va comparar si la proporció de pacients amb remissió es mantenia o havia variat en 2 moments temporals (temps 6 i temps 12).

La relació entre rang i remissió clínica/malaltia activa es va avaluar a través del test Wald Z per fer la comparació de 2 proporcions independents.

La relació entre FEI a temps 0 i a temps 12 es va avaluar a través del test de la t-Student per a dades aparellades. La normalitat de les dades es va avaluar a través del test de Shapiro-Wilk.

Objectiu 3

L'associació entre els nivells de fàrmac a la sang (Baix/ No baix) i les següents covariables: edat, sexe, malaltia, tabaquisme, IMC, naïve, medicació concomitant, albúmina, tractament anti-TNF, anticossos anti-TNF, malaltia activa, PCR, calprotectina fecal, Índex de HB, SCCAI i IBDQ es va analitzar mitjançant un model de regressió logística binària. Es va estimar l'associació a través de la Oddsratio (OR) amb el seu corresponent IC al 95%. Es va considerar un nivell de significació estadística del 5%. Les anàlisis es van realitzar mitjançant els programes estadístics SPSS i STATA.

6. RESULTATS

6.1. Característiques demogràfiques basals dels pacients

Es va incloure un total de 62 pacients a l'estudi que complien tots els criteris d'inclusió i cap d'exclusió. Els pacients presentaven MII i eren procedents de dos centres diferents, l'hospital universitari de Girona Dr. Josep Trueta (HUJT) i l'hospital Universitari de Vic (HUV).

Un 51,6% dels pacients eren homes amb una mitjana d'edat de 46,2 anys. Un 71,0% dels pacients presentava malaltia de Crohn i la resta colitis i tots els pacients eren de raça caucàsica. Un 48,4% d'ells era ex-fumador o fumador actual i el 51,6% dels pacients restants no havia fumat mai. Un 11,3% dels pacients era obès (IMC>30).

La mitjana d'edat de debut de la MII va ser de 36 anys amb un temps mitjà d'evolució de la malaltia de 10,2 anys fins a l'inici de l'estudi. Un 82,3% dels pacients era naïve als fàrmacs anti-TNF, un 48,4% estava en tractament amb IFX i els pacients havien rebut tractament anti-TNF durant 42,8 mesos de mitjana. Aproximadament la meitat dels pacients (54,8%) estava en tractament concomitant amb el fàrmac anti-TNF i un 27,4% havien requerit cirurgies prèvies abans d'iniciar l'estudi (34,1% dels pacients amb MC i 11,1% dels pacients amb CU).

Taula 7: Característiques demogràfiques basals dels pacients inclosos a l'estudi

Variable	General
Edat, anys (n=62)	46,2± 15,4
Sexe, n (%)	
Home	32 (51,6%)
Dona	30 (48,4%)
Hospital, n (%)	
HUJT	42 (67,7%)
HUV	20 (32,3%)
Malaltia, n (%)	
Malaltia de Crohn	44 (71,0%)
Colitis Ulcerosa	18 (29,0%)
Ètnia, n (%)	
Caucàsics	62 (100%)
Tabaquisme, n (%)	
Fumadors	12 (19,4%)
Ex - fumadors	18 (29,0%)
No fumadors	32 (51,6%)
IMC, n (%)	
<30	55 (88,7%)
>30	7 (11,3%)

Resultats

Pacients naïve, n (%)	
No	11 (17,7%)
Si	51 (82,3%)
Medicació concomitant, n (%)	
No	28 (45,2%)
Si	34 (54,8%)
Cirurgies, n (%)	
No	45 (72,6%)
Si	17 (27,4%)
Pacients amb MC (n=44)	15 (34,1%)
Pacients amb CU (n=18)	2 (11,1%)
Tractament anti-TNF, n (%)	
Infliximab	30 (48,4%)
Adalimumab	32 (51,6%)
Edat de debut (anys) (n=62)	36± 15,6
Temps d'evolució de la malaltia (anys) (n=62)	10,2± 6,4
Durada del tractament (mesos) (n=62)	42,8± 36,0

Els valors estan expressats com a mitjana i la seva desviació estàndard per a les variables numèriques i com a freqüència absoluta per a les variables categòriques.

6.1.1. Classificació dels pacients en funció de la MII segons el patró de Montreal

A continuació es descriuen les variables relacionades a la classificació de les MII segons el patró de Montreal. Per la malaltia de Crohn (n=44), les variables recollides són: edat del diagnòstic, localització, comportament i malaltia perianal i pel que fa a la colitis ulcerosa (n=18) són extensió i gravetat de la CU.

6.1.1.1. Subgrup de pacients amb malaltia de Crohn

A l'inici de l'estudi la majoria de pacients es trobaven inclosos dins el grup A2 amb un 70,5% (n=31) de pacients, seguit del grup A3 amb un 25,0% (n= 11) i finalment el grup A1 4,5% (n=2).

Pel que fa a la localització la L1 (ileal) va ser la més freqüent amb un 43,2% (n=19) de pacients, seguit de la L3 (ileocòlica) amb un 31,8% de pacients (n=14), la L2 (còlica) amb un 22,7% (n=10) i finalment la L4 (tracte gastrointestinal alt) amb un 2,3% (n=1).

Referent al comportament, el grup B1 (inflamatori) era el més nombrós amb un 47,7% de tots els pacients (n=21), seguit del grup B2 estenosant amb un 27,3% (n=12) similar al patró B3 fistulitzant amb un 25,0% de pacients (n=11). Del total de pacients un 25,0% presentaven malaltia perianal.

6.1.1.2. Subgrup de pacients amb colitis ulcerosa

Pel que fa a la gravetat, un 50,0% dels pacients presentava malaltia moderada (n=9), un 44,4% greu (n=8) i un 5,6% presentava malaltia lleu (n=1).

Referent a l'extensió de la malaltia, el grup més nombrós va ser el grup E2 (colitis esquerra) amb un 50,0% dels pacients (n=9), seguit del grup E3 (colitis extensa) amb un 38,9% (n=7) i finalment el grup E1 amb un 11,1% (n=2).

Taula 8: Classificació dels pacients en funció de la MII segons el patró de Montreal

Variable	
Edat del diagnòstic MC, n (%)	
A1 <17 anys	2 (4,5%)
A2 17-40 anys	31 (70,5%)
A3 >40 anys	11 (25,0%)
Localització MC, n (%)	
Ileal	19 (43,2%)
Còlica	10 (22,7%)
Ileocòlica	14 (31,8%)
Tracte digestiu alt	1 (2,3%)
Comportament MC, n (%)	
Inflamatori	21 (47,7%)
Estenosant	12 (27,3%)
Fistulitzant	11 (25,0%)
Malaltia perianal MC, n (%)	
No	33 (75,0%)
Si	11 (25,0%)
Extensió CU, n (%)	
Proctitis ulcerosa	2 (11,1%)
Colitis esquerra	9 (50,0%)
Colitis extensa	7 (38,9%)
Gravetat CU, n (%)	
Lleu	1 (5,6%)
Moderada	9 (50,0%)
Greu	8 (44,4%)

Els valors estan expressats com a freqüència absoluta (freqüència relativa).

6.2. Característiques demogràfiques basals dels pacients comparant entre centres

A continuació es mostra la taula 9 on es comparen les característiques basals dels pacients segons el centre on estaven tractats (HUJT *vs* HUV).

No es van trobar diferències estadísticament significatives pel que fa a l'edat sent de 46 anys en ambdós hospitals, tampoc pel que fa al sexe amb una prevalença similar entre ambdós centres, ni l'índex d'obesitat (IMC), ni l'hàbit tabàquic, ni la malaltia diagnosticada on en els dos hospitals hi havia més pacients amb malaltia de Crohn que amb colitis ulcerosa.

Tampoc hi va haver diferències respecte a la mediana d'edat de debut de la MII que va ser de 29,5 anys a l'HUJT i 36 anys a l'HUV, ni del temps d'evolució de la malaltia (10,5 anys a HUJT *vs* 7 anys a HUV) ni la durada de tractament amb fàrmacs anti-TNF, 43 mesos a HUJT *vs* 24 mesos a HUV

El percentatge de pacients naïve a fàrmacs anti-TNF a l'inici de l'estudi també era similar (81,0% *vs* 85,0%) així com el tipus de fàrmac utilitzat IFX o ADA

Sí que es van trobar diferències estadísticament significatives en relació amb la medicació concomitant als fàrmacs anti-TNF. A l'HUJT hi havia un 42,9% de pacients que anava en tractament concomitant *vs* un 80,0% a l'HUV.

També es va observar que la necessitat de cirurgia abans d'iniciar l'estudi havia estat estadísticament superior pel col·lectiu de pacients que pertanyien al HUJT en comparació als de l'HUV.

Taula 9: Característiques demogràfiques basals dels pacients comparant entre centres (HUJT i HUV)

Variable	HUJT (n=42)	HUV (n=20)	p-valor
Edat, anys (n=62)	46,1 ± 15,7	46,6 ± 15,7	0,897
Sexe, n (%)			
Home	20 (47,6%)	12 (60,0%)	0,423
Dona	22 (52,4%)	8 (40,0%)	
Malaltia, n (%)			0,06
Malaltia de Crohn	33 (78,6%)	11 (55,0%)	
Colitis ulcerosa	9 (21,4%)	9 (45,0%)	
Tabaquisme, n(%)			0,674
Fumador	9 (21,4%)	3 (15,0%)	
Ex fumador	13 (31,0%)	5 (25,0%)	
no fumador	20 (47,6%)	12 (60,0%)	
IMC, n(%)			0,412
<30	36 (85,7%)	19 (95,0%)	
>30	6 (14,3%)	1 (5,0%)	
Pacients Naïve, n (%)			0,743
No	8 (19,0%)	3 (15,0%)	
Si	34 (81,0%)	17 (85,0%)	
Medicació concomitant, n(%)			
No	24 (57,1%)	4 (20,0%)	0,018
Corticosteroides	2 (4,8%)	1 (5,0%)	
Immunosupressors	10 (23,8%)	12 (60,0%)	
5-aminosalicilats	6 (14,3%)	3 (15,0%)	
Cirurgies, n(%)			0,006
No	26 (61,9%)	19 (95,0%)	
Si	16 (38,1%)	1 (5,0%)	
Tractament anti-TNF, n (%)			0,362
Infliximab	22 (52,4%)	8 (40,0%)	
Adalimumab	20 (47,6%)	12 (60,0%)	
Edat de debut (anys) (n= 62)	29,5 (24,2;48,8)	36 (26,7;48,0)	0,447
Temps evolució malaltia (anys) (n=62)	10,5 (5,5;15,25)	7,0 (5,0;14,0)	0,242
Durada del tractament (mesos) (n=62)	43 (8,0;84,0)	24,0 (13,25;48,0)	0,304

Els valors estan expressats com a mitjana i la seva desviació estàndard (SD) o mediana i rang interquantil (IRQ) per a les variables numèriques i com a freqüència absoluta (freqüència relativa) per a les variables categòriques. Per les variables numèriques s'ha utilitzat el test de T-student o el test no paramètric U de Mann Whitney i per les variables categòriques el test khi-quadrat o el test de Fisher.

6.2.1. Classificació dels pacients en funció de la MII segons el patró de Montreal comparant entre centres

Pel que fa al subgrup de pacients afectats de MC, a l'inici de l'estudi i pels dos hospitals la gran majoria de pacients formaven part del grup d'edat A2 (de 17-40 anys), seguit del grup A3 (>40 anys) i finalment el grup A1 (<17 anys).

Pel que fa a la localització de la malaltia a HUJT la més freqüent va ser la ileal seguit de la còlica i la ileocòlica. A l'HUV per la seva banda, la més freqüent va ser la ileocòlica seguit de la ileal. No hi van haver diferències significatives en aquesta variable entre els dos hospitals. Tampoc n'hi van haver pel que fa a la presència de malaltia perianal .

On si hi va haver diferències va ser respecte el comportament de la MC on a l'HUJT hi havia un 63,6% dels pacients que presentaven un patró estenosant o fistulitzant mentre que a HUV era sols del 18,2% dels casos.

Pel que fa als pacients afectats de colitis ulcerosa no hi va haver diferències estadísticament significatives ni pel que fa a l'extensió de la malaltia ni pel que fa a la gravetat, amb proporcions de pacients molt similars entre els dos hospitals per a cada un d'aquests paràmetres.

Taula 10: Classificació dels pacients en funció de la MII segons el patró de Montreal comparant entre centres

Variables MC	HUJT (n=33)	HUV (n=11)	p-valor
Edat al diagnòstic MC, n (%)			0,686
A1 <17 anys	1 (3,0%)	1 (9,1%)	
A2 17-40 anys	23 (69,7%)	8 (72,7%)	
A3 >40 anys	9 (27,3%)	2 (18,2%)	
Localització MC, n (%)			0,318
Ileal	15 (45,5%)	4 (36,4%)	
Còlica	9 (27,3%)	1 (9,1%)	
Ileocòlica	8 (24,2%)	6 (54,5%)	
Tracte gastrointestinal alt	1 (3,0%)	0 (0,0%)	
Comportament MC, n (%)			0,013
Inflamatori	12 (36,4%)	9 (81,8%)	
Estenosant	12 (36,4%)	0 (0,0%)	
Fistulitzant	9 (27,2%)	2 (18,2%)	
Malaltia Perianal MC, n (%)			0,701
No	24 (72,7%)	9 (81,8%)	
Si	9 (27,3%)	2 (18,2%)	
Variables CU	HUJT (n=9)	HUV (n=9)	p-valor
Gravetat CU, n (%)			1,00
Colitis lleu	0 (0,0%)	1 (11,2%)	

Colitis moderada	5 (55,6%)	4 (44,4%)	
Colitis greu	4 (44,4%)	4 (44.4%)	
Localització CU, n (%)			1,00
Proctitis ulcerosa	1 (11,2%)	1 (11,2%)	
Colitis esquerra	4 (44,4%)	5 (55,5%)	
Pancolitis	4 (44,4%)	3 (33,3%)	

Per les variables numèriques s'ha utilitzat el test de T-student o el test no paramètric U de Mann Whitney i per les variables categòriques el test khi-quadrat o el test de Fisher

6.3. Concordança entre el criteri clínic i nivells plasmàtics a l'inici de l'estudi

A temps 0 es va determinar la concordança entre la pauta posològica resultant de la determinació dels nivells i la pauta posològica elegida segons criteri mèdic per a cada pacient inclòs a l'estudi pertanyent a l'HUJT o a l'HUV.

A l'HUJT en un total de 15 pacients no hi va haver concordança entre la decisió presa segons criteri clínic i índexs d'activitat vs ús del monitoratge farmacocinètic. Els metges responsables dels pacients eren: en 7 pacients el metge A (20 anys d'experiència) i en 8 pacients el metge B (15 anys d'experiència).

Pel que fa a l'HUV en un total de 10 pacients no hi va haver concordança. Els metges responsables d'aquests pacients eren: en 3 pacients el metge A (3 anys d'experiència), en 4 pacients el metge B (15 anys d'experiència) i en 3 pacients el metge C (20 anys d'experiència).

Es va calcular la concordança segons acord total i l'índex de Kappa per a cada centre i pel global dels hospitals.

Taula 11: Concordança entre el monitoratge farmacocinètic i el criteri clínic avaluat segons acord total i índex Kappa amb el seu corresponent interval de confiança al 95%

Concordança total HUJT	Índex kappa (95% IC)
n=27/42 (64,3%)	0,53 (0,34-0,71)
Concordança total HUV	Índex kappa (95% CI)
n=10/20 (50,0%)	0,30 (0,05-0,54)
Concordança total GLOBAL	Índex kappa (95% IC)
n=37/62 (59,7%)	0,46 (0,31-0,61)

La concordança a l'hospital HUJT va ser d'un 64,3% (Índex kappa= 0,53, concordança moderada) enfront a l'HUV que va ser del 50,0% (Índex kappa= 0,3, concordança baixa).

Es va realitzar un contrast per comparar ambdós índexs kappa i es va obtenir una *p* valor al límit de la significació amb un valor de **0,06 (unilateral)**.

Taula 12: Comparació valors d'índex Kappa entre ambdós hospitals

	Kappa	Standard Error	
HUJT	0,5291	0,0838	H0: kappa Trueta = kappa Vic H1: kappa Trueta ≠ Kappa Vic Diferència: 0,2284 z-test: 1,5466
HUV	0,3007	0,1216	

A continuació es van desglossar els diferents índexs kappa i es va determinar la concordança entre l'acció resultant de la farmacocinètica i el criteri clínic per a cada una de les accions realitzades (intensificació/canvi/manteniment/reducció de dosi/retirada) i per a cada hospital (taula 13).

Taula 13: Avaluació de la concordança i l'índex kappa per a cada una de les accions realitzades per a cada hospital

Acció	Hospital HUJT	Kappa (IC)	Hospital HUV	Kappa (IC)
<i>Intensificació</i>	HUJT (n=13)		HUV (n=3)	
No concordança	6/13 = 46,2%	0,51	2/3 = 66,6%	0,2
Si concordança	7/13 = 53,8%	(0,22 - 0,79)	1/3=33,4%	(-0,32 - 0,75)
<i>Canvi</i>	HUJT (n=3)		HUV (n=2)	
No concordança	2/3= 66,7%	0,11	2/2= 100%	-0,11
Si concordança	1/3= 33,3%	(-0,23 - 0,45)	-	(-0,21 - -0,002)
<i>Manteniment</i>	HUJT (n=13)		HUV (n=7)	
No concordança	5/13 = 38,5%	0,58	5/7 = 71,4%	0,24
Si concordança	8/13= 61,5%	(0,31 - 0,85)	2/7= 28,6%	(-0,16 - 0,64)
<i>Reducció dosi</i>	HUJT (n= 11)		HUV (n=8)	
No concordança	2/11 = 18,2%	0,60	1/8= 12,5%	0,60
Si concordança	9/11= 81,8%	(0,34 - 0,86)	7/8=87,5%	(0,25 - 0,94)
<i>Retirada</i>	HUJT (n= 2)		HUV (n=0)	
No concordança	-	1	-	-
Si concordança	2/2=100%	(1,0 - 1,0)	-	-
Total	HUJT (n=42)		HUV (n=20)	
No concordança	15/42= 35,7%	0,53	10/20= 50%	0,3
Si concordança	27/42= 64,3%	(0,34 - 0,71)	10/20 = 50%	(0,056 - 0,54)

Els percentatges més alts de concordança entre criteri clínic i l'ús del monitoratge farmacocinètic es van obtenir en pacients estables, on en un 81,8% dels pacients a l'HUJT i en un 87,5% dels pacients a l'HUV es corroborava la decisió de reduir dosis.

Pel que fa a romandre amb la mateixa pauta posològica (manteniment) hi va haver una concordança d'un 61,5% a l'HUJT vs un 28,6% a l'HUV i pel que fa a la retirada de

tractament la concordança va ser d'un 100% al HUJT i no es va considerar aquesta opció segons criteri mèdic en els pacients de l'HUV.

Pel que fa als pacients inestables, els percentatges de concordança i per tant els índexs kappa van ser menors en els dos hospitals. En l'acció d'intensificar hi va haver una concordança d'un 53,8% a HUJT vs un 33,4% a HUV, i pel què fa a l'acció de canviar de fàrmac va ser d'un 33,3% a l'HUJT i d'un 0% a l'HUV.

6.4. Avaluació farmacològica, clínica i microbiològica pel total dels pacients

Independentment de la concordança entre la pauta establerta segons MF i segons criteri clínic es va optar per fer prevaldre la pauta establerta segons MF i avaluar l'evolució del pacient segons la pauta optimitzada durant 12 mesos de seguiment.

Dels 62 pacients inicials: 1 pacient va ser èxitus, 2 pacients van quedar embarassades, 1 pacient va sortir de l'estudi, 1 pacient va abandonar el tractament anti-TNF per voluntat pròpia i en 4 pacients, tots procedents de l'HUJT es va seguir amb la pauta establerta inicial segons criteri mèdic malgrat no hi hagués concordança amb la pauta segons monitoratge. Així doncs, finalment l'evolució clínica es va dur a terme sobre un total de 53 pacients.

A continuació es descriu l'acció realitzada final que es va dur a terme a temps 0 sobre els 53 pacients inclosos en base al resultat de les concentracions plasmàtiques de fàrmac, el criteri clínic, i si el pacient estava o no en remissió clínica (grau d'activitat de la malaltia).

Taula 14: Acció final realitzada (intensificació, mantenir, desescalar, desintensificar, retirada o canvi) segons concentracions plasmàtiques de fàrmac anti-TNF a la sang, criteri clínic i activitat inflamatòria de la malaltia

Resultats

pacient	tractament	acció realitzada	nivells	anticossos	criteri clínic	grau d'activitat	PCR	CF	HB	SCCAI	IBDQ	SESCD -iR	mayo
1	adalimumab	mantenir	10	0	estable	RC	0,86		2		170		
2	adalimumab	canvi	11,4	0	no estable	MA	0,21	600		6			3
3	infiximab	canvi	0	54,9	no estable	MA	3,78		4			8	
4	adalimumab	desintensificar	11,2	0	estable	MA	0,1	48	7			1	
5	adalimumab	canvi	0	>200	no estable	MA	1,03			4			3
6	adalimumab	desescalar	11,5	0	estable	RC	0,3	<16	2				
7	infiximab	desintensificar	16,4	0	estable	RC	0,9	<16		1			1
8	adalimumab	desescalar	12	0	estable	RC	0,4			1			1
9	adalimumab	desescalar	12,8	0	estable	MA	0,4	<16	6				
10	infiximab	intensificar	14 (no vall)	0	no estable	MA	0,9	201		5	100		
11	adalimumab	desescalar	9,4	0	estable	RC	0,26		3				
12	infiximab	retirar	0	0	estable	RC	0,3	<16		1	161		1
13	infiximab	intensificar	2,5	0	no estable	MA	0,3		7				
14	infiximab	desintensificar	15,8	0	estable	RC	0,5			1			1
15	infiximab	desescalar	15,9	0	estable	MA	2,4		1				
16	adalimumab	mantenir	5	0	estable	RC	0,6		2		171		
17	infiximab	desintensificar	3,6	0	estable	RC	0,84		2		189	1	
18	infiximab	desintensificar	4,3	0	estable	RC	0,13		4				
19	infiximab	desintensificar	6,6	0	estable	RC	0,12		4		184	1	
20	infiximab	desintensificar	5,2	0	estable	RC	0,22		2		230		

Resultats

pacient	tractament	acció realitzada	nivells	anticossos	criteri clínic	grau d'activitat	PCR	CF	HB	SCCAI	IBDQ	SESCD -iR	mayo
21	infiximab	canvi	0	2,4	no estable	MA	0,32			4	131		2
22	adalimumab	desescalar	9,7	0	estable	RC	0,06		2		198		
23	adalimumab	mantenir	9	0	estable	RC	0,07	10	1		205		
24	adalimumab	retirada	5,6	0	estable	RC	0,15		2		200	0	
25	adalimumab	intensificar	1,8	0	no estable	MA	2,7		11			7	
26	infiximab	canvi	0,04	193	no estable	MA	0,32		9			i2	
27	infiximab	canvi	14,8	0	no estable	MA	1,76		8				
28	infiximab	intensificar	6,8	0	no estable	MA	1,5		5		132	2	
29	adalimumab	retirada	12	0	estable	RC	0,32	48	2			1	
30	adalimumab	intensificar	3	0	no estable	MA	3,02	600		9			2
31	adalimumab	mantenir	6,8	0	estable	RC	0,27	36	4				
32	infiximab	mantenir	8,6	0	estable	RC	0,03		3				
33	infiximab	mantenir	4	0	estable	RC	0,05			2	192		0
34	infiximab	mantenir	5,5	0	estable	RC	0,58		2		215	1	
35	infiximab	mantenir	3,8	0	estable	MA	0,68		6		194		
36	infiximab	intensificar	9,8	0	no estable	MA	0,2		5				
37	infiximab	desintensificar	14,7	0,4	estable	MA	0,02	10	5		154		
38	infiximab	intensificar	1,1	0	no estable	MA	1,5			4			3
39	infiximab	intensificar	1,5	0	no estable	MA	0,13		6		125		
40	infiximab	desintensificar	4,7	0	estable	RC	0,29			1	182		

Resultats

pacient	tractament	acció realitzada	nivells	anticossos	crteri clínic	grau d'activitat	PCR	CF	HB	SCCAI	IBDQ	SESCD -iR	mayo
41	adalimumab	mantenir	5,2	0	estable	RC	0,39	20,6	3				
42	adalimumab	mantenir	5,3	0	estable	RC	0,3	50,7	3		205		
43	adalimumab	desintensificar	5,9	0	estable	RC	0,12	14,1	4		180		
44	infiximab	desescalar	10	0	estable	RC	0,3	10	2		198		
45	adalimumab	mantenir	5,2	0	estable	RC	0,16		4			1	
46	adalimumab	intensificar	5	0	no estable	MA	1,23		6				
47	adalimumab	desescalar	9	0	estable	RC	0,8	<16		1			1
48	adalimumab	mantenir	9,6	0	estable	RC	0,4			1	200		
49	adalimumab	retirada	0	50,2	estable	RC	0,1	<16	3		187		
50	adalimumab	canvi	10,6	0	no estable	MA	1,4			6			
51	adalimumab	intensificar	4,8	0	estable	RC	0,2	<16	1				
52	adalimumab	intensificar	2,4	0	no estable	MA	0,6	422	7			11	
53	infiximab	intensificar	9	0	no estable	MA	0,69			4			3

Tal i com es pot observar a la taula, anteriorment exposada, els índex d'activitat HB i SCCAI es van realitzar a tots els pacients, en canvi els índexs endoscòpics i la determinació de la calprotectina fecal es van dur a terme segons pràctica clínica habitual. Per això, es van tenir en compte sols aquells valors que s'havien obtingut durant els sis mesos anteriors a la inclusió del pacient a l'estudi, sempre i quan no hagués variat l'estat de malaltia del pacient.

Aleshores, un cop optimitzada la pauta posològica segons MF es va avaluar l'evolució farmacològica i clínica del pacient mitjançant la determinació de nivells plasmàtics i l'ús dels índexs d'activitat clínica i marcadors biològics als 6 i als 12 mesos, tal i com es mostra a continuació.

6.4.1. Avaluació farmacològica pel total dels pacients

Dels 53 pacients que es van seguir durant 12 mesos, a temps 0 s'havien pres les següents accions (veure taula 14):

- Reducció de dosis: 18 pacients
 - o Desintensificar: 10 pacients
 - o Desescalar: 8 pacients
- Mantenir la dosis: 12 pacients
- Retirada del fàrmac: 4 pacients
- Intensificar la dosi: 12 pacients
- Canvi de diana terapèutica: 7 pacients

Als 12 mesos de seguiment hi havia un 62,3% de pacients (n=33) que seguien amb la mateixa pauta optimitzada segons MF. En el 37,7% dels casos restants (n=20) va ser necessari fer canvis en la pauta posològica inicialment establerta. D'aquest 20 pacients, la meitat estaven en tractament amb adalimumab i la resta amb infliximab. Es van classificar als pacients en dos grups segons si eren pacients controlats i per tant a temps 0 s'havia dut a terme un monitoratge de forma proactiva o pacients amb activitat inflamatòria i per tant s'havia dut a terme un monitoratge de forma reactiva.

6.4.1.1 Monitoratge proactiu

Als 12 mesos de seguiment, un 68,6% dels pacients (n=24) seguia amb el mateix règim posològic inicialment optimitzat segons MF i un 69,0% dels pacients tenia concentracions de fàrmac adequades a la sang (per l'anàlisi detallat veure taula 29 de l'annex).

La pèrdua de resposta al tractament anti-TNF al llarg de l'any va ser d'un 28,6% dels pacients (n=10), i en un d'aquests pacients es va haver de realitzar discontinuació del fàrmac per la presència d'anticossos anti-DNA.

Les accions dutes a terme en aquest subgrup de pacients van ser reducció de dosis (n=18), manteniment (n=12), retirada fàrmac (n=4) o intensificació (n=1, per concentracions infraterapèutiques):

➤ Reducció de dosi

Un 61,1% dels pacients seguien amb concentracions adequades de fàrmac a la sang (en rang) als 12 mesos de seguiment. Un 61,1% (n=11) dels pacients seguia amb la mateixa pauta reduïda segons recomanació del monitoratge farmacocinètic. Per tant, en el 38,9% (n=7) dels casos restants es van fer modificacions de la pauta terapèutica durant l'any de seguiment. Desglossant per centres, es va observar que a l'HUJT hi va haver modificacions de règim posològic en un 55,5% (n=5) dels pacients, i a l'HUV en un 22,2% (n=2).

A l'HUJT (n=9) en 8 pacients es va desintensificar i 1 d'ells es va desescalar. A l'HUV (n=9) en 2 pacients es va desintensificar i la resta (n=7) es va desescalar.

- Dels 10 pacients que van desintensificar per tornar a les dosis estàndards: 5 d'ells (50,0%) (4 procedents de l'HUJT i 1 HUV) van haver de tornar a les dosis prèviament intensificades per inestabilitat de la malaltia i 1 d'ells procedent de l'HUJT va canviar de tractament per presència d'anticossos anti-ADN positius (taula 15).
- Dels 8 pacients que es van desescalar des de dosis estàndards a dosis més reduïdes (40mg/21 dies d'ADA o 5mg/kg cada 10 setmanes d'IFX) només 1 pacient de l'HUV va ser necessari tornar a les dosi pre-optimització (taula 15).

Taula 15: Modificacions de pautes terapèutiques dutes a terme durant l'any de seguiment en el grup de pacients que es va realitzar una reducció de dosi

REDUCCIÓ DE DOSI : Canvi dels 0-6 mesos	Canvi dels 6-12 mesos.
<p>Pacient 4 (HUJT): En tractament amb ADA 40mg/10 dies. A temps 0 es va allargar l'interval posològic cada 14 dies. Als 4 mesos es va tornar a la pauta habitual a 40mg/10 dies.</p>	<p>Pacient 17 (HUJT): En tractament amb IFX a dosis de 5mg/kg/4setmanes, es va desintensificar a 5mg/kg/6 setmanes. Als 9 mesos de tractament es va retirar per anticossos anti ADN positius i risc d'induir un lupus eritematós sistèmic. Es va canviar a vedolizumab.</p>
<p>Pacient 14 (HUV): En tractament amb IFX 5mg/kg/6 setmanes. A temps 0 es va allargar l'interval posològic a 5mg/kg/8setmanes. A temps 6 per concentracions plasmàtiques infraterapèutiques es decideix tornar a la pauta pre-optimització.</p>	<p>Pacient 19 (HUJT): En tractament amb IFX a 5mg/kg/6 setmanes. A temps 0 es va desintensificar a 5mg/kg/8 setmanes. Als 7 mesos es va tornar a passar a dosis habituals. Nivells: 6,2µg/ml, malaltia activa.</p>
<p>Pacient 43 (HUJT): En tractament amb ADA 40mg/10 dies; a temps 0 es va allargar l'interval posològic cada 14 dies. Als 6 mesos va tornar a la pauta habitual de 40mg/10 dies per clínica i nivells d'1µg/ml, malaltia activa.</p>	<p>Pacient 40 (HUJT). En tractament amb IFX a 5mg/kg/6 setmanes. A temps 0 es va desintensificar a 5mg/kg/8 setmanes i als 12 mesos va tornar a passar a dosis habituals per clínica els últims dies amb restes hemàtiques. Tenesme rectal. nivells de 3,2µg/ml.</p>
	<p>Pacient 44 (HUV): En tractament amb IFX a 5mg/kg/8 setmanes. A temps 0 es va desescalar a 5mg/kg/10 setmanes. Als 7 mesos per clínica i nivells 2,6µg/ml es va tornar a la pauta habitual cada 8 setmanes.</p>

➤ Manteniment

Dels 12 pacients que es va mantenir la pauta a temps 0, es van fer modificacions del règim posològic en un 16,7% dels pacients (n=2). En un cas es va desintensificar la pauta posològica i a l'altre es va fer canvi de tractament (taula 16).

9 pacients (75,0%) seguien en concentracions adequades de fàrmac a la sang (en rang) als 12 mesos de seguiment.

Taula 16: Modificacions de pautes terapèutiques dutes a terme durant l'any de seguiment en el grup de pacients que es va realitzar un manteniment de dosi

MANTENIMENT: Canvi dels 0-6 mesos	Canvi dels 6-12 mesos.
	Pacient 42 (HUJT): Es va mantenir amb ADA a 40mg/7 dies. Als 6 mesos es va desintensificar a cada 14 dies, clínica PCR: 0,36mg/dl, nivells: 9,6µg/ml.
	Pacient 45 (HUV): es va mantenir amb ADA a 40mg/14 dies. Amb els resultats dels nivells als 12 mesos es va canviar el tractament a infliximab per nivells de 0µg/ml i anticossos positius.

➤ Retirada de fàrmac

Dels 4 pacients que a temps 0 es va retirar el fàrmac per remissió profunda, sols 1 d'ells (25,0%) va haver de reiniciar tractament amb ADA per brot de la malaltia.

Taula 17: Modificacions de pautes terapèutiques dutes a terme durant l'any de seguiment en el grup de pacients que es va realitzar la retirada de fàrmac

RETIRADA DE FÀRMAC: Canvi dels 0-6 mesos	Canvi dels 6-12 mesos.
	Pacient 24 (HUJT): En tractament amb ADA a 40mg/14 dies. A temps 0 per remissió clínica i endoscòpica (SESCD-0) es va retirar el fàrmac. Als 10 mesos reinici del tractament per brot.

➤ Intensificació per concentracions infraterapèutiques

En 1 pacient es va intensificar la dosi per està en concentracions infraterapèutiques tot i està estable clínicament. Durant l'any de seguiment va ser necessari canviar de diana terapèutica per fracàs del tractament.

Taula 18: Modificacions de pautes terapèutiques dutes a terme durant l'any de seguiment en el grup de pacients que es va realitzar intensificació de dosi per concentracions infraterapèutiques (grup monitoratge proactiu)

INTENSIFICACIÓ	Canvi dels 0-6 mesos	Canvi dels 6-12 mesos.
Pacient 51 (HUV):	En tractament amb ADA 40mg/14 dies. A temps 0 s'intensifica a 40mg/7 dies per concentracions infraterapèutiques tot i remissió clínica. Als 6 mesos es fa canvi de tractament a IFX per activitat inflamatòria.	

6.4.1.2 Monitoratge reactiu

Dins aquest grup de pacients classificats com a pacients no controlats a temps 0 va ser necessari fer modificacions de dosis o canvi de fàrmac en un 50,0% dels casos (n=9). Desglossant per centres, es pot observar que a l'HUV hi va haver modificacions de règim posològic en un 25,0% (n=1) dels pacients i a l'HUJT en un 57,1% (n=8) (per l'anàlisi detallat veure taula 29 de l'annex).

Les accions dutes a terme en aquest subgrup de pacients van ser intensificació o canvi de tractament:

➤ Intensificació

Dels 11 pacients que a temps 0 es va intensificar la pauta posològica inicial per activitat inflamatòria, en un 63,6% dels casos (n=7) es van realitzar modificacions durant l'any de seguiment (taula 19).

✓ *Descripció dels motius pels quals es va realitzar la intensificació de dosis:*

- a) 7 pacients per concentracions infraterapèutiques i anticossos negatius a temps 0. D'aquests pacients que es van intensificar, un 42,9% dels pacients (n=3) havia canviat de diana terapèutica als 6 primers mesos després de la optimització de dosis: 2 pacients als 6 mesos es va detectar que ja tenien anticossos positius, i el tercer es va canviar la pauta als 4 mesos perquè el pacient estava amb malaltia activa tot i que no es van determinar nivells en aquell instant.

Dels 4 pacients restants, 2 van seguir amb la mateixa pauta posològica durant l'any de seguiment i els altres dos van tornar a la pauta posològica estàndard pre-intensificació per estabilitat clínica.

- b) 4 d'ells per concentracions de fàrmac en rang tot i malaltia activa: 1 d'ells va canviar el tractament durant els 12 mesos de seguiment, 1 va tornar a intensificar perquè malgrat la primera intensificació seguia amb MA i 2 es van mantenir estables al llarg de l'any.

Així doncs, del total dels 11 pacients que s'havien intensificat a temps 0, en un 36,4% (n=4) dels casos es va haver de fer canvi de diana terapèutica per persistència de la malaltia durant els 12 mesos de seguiment.

Dels 7 pacients restants que van seguir amb el mateix tractament durant els 12 mesos de seguiment, un 42,9% dels pacients estava en concentracions adequades de fàrmac a la sang (en rang).

Taula 19: Modificacions de pautes terapèutiques dutes a terme durant l'any de seguiment en el grup de pacients que es va realitzar intensificació de dosi (grup monitoratge reactiu)

INTENSIFICACIÓ: Canvi dels 0-6 mesos	Canvi dels 6-12 mesos
Pacient 25 (HUJT): En tractament amb adalimumab a 40mg/14 dies; a temps 0 s'intensifica a 40mg/7 dies. Als 6 mesos es fa canvi de tractament a IFX per concentracions plasmàtiques de 0 i anticossos positius, malaltia activa.	Pacient 36 (HUJT): En tractament amb IFX 5mg/kg/8 setmanes. A temps 0 intensifica a 5mg/kg/7 setmanes. Als 9 mesos torna a intensificar a 5mg/kg/6 setmanes perquè el pacient segueix amb malaltia activa. Nivells realitzats als 9 mesos fora d'estudi: 9,7µg/ml.
pacient 30 (HUJT): En tractament amb ADA 40mg/14 dies. A temps 0 s'intensifica a 40mg/7 dies. Als 4 mesos, canvi de tractament a golimumab, no nivells però colonoscòpia amb index de Mayo 3 i malaltia activa.	pacient 52 (HUJT): Anava en tractament amb ADA a 40mg/14 dies, s'intensifica a 40mg/7 dies i als 8 mesos per estabilitat clínica (no nivells) es torna a la seva pauta habitual.
Pacient 38 (HUJT): En tractament amb infliximab a dosis de 5mg/kg/6 setmanes. A temps 0 s'intensifica a 5mg/kg/4 setmanes. Segons nivells (16,6µg/ml) als 6 mesos torna a passar a cada 6 setmanes per estabilitat clínica i analítica. PCR: 0,95mg/dl i SCCAI: 1.	Pacient 53 (HUJT): Anava en tractament amb IFX a 5mg/kg/2 mesos. A temps 0 es va intensificar a 5mg/kg/6 setmanes. Als 10 mesos canvi de tractament a vedolizumab per malaltia activa. Nivells realitzats fora d'estudi: 9,3µg/ml.
Pacient 46 (HUV): En tractament amb adalimumab 40mg/14 dies. A temps 0 s'intensifica a 40mg/7 dies. Als 6 mesos es fa canvi de tractament a golimumab per concentracions plasmàtiques de 0 i anticossos positius i malaltia activa.	

➤ canvi de diana terapèutica

Dels 7 pacients que a temps 0 es va fer canvi de pauta posològica, en un 28,6% d'ells ($n=2$) es va haver de tornar a canviar la pauta per persistència de la malaltia durant els 12 mesos de seguiment.

Taula 20: Modificacions de pautes terapèutiques dutes a terme durant l'any de seguiment en el grup de pacients que es va realitzar un canvi de tractament

CANVI DE TRACTAMENT	Canvi dels 0-6 mesos	Canvi dels 6-12 mesos
Pacient 21 (HUJT):	En tractament amb infliximab i es va canviar a golimumab a temps 0. Als 5 mesos canvi a vedolizumab, per presentar diarrees amb sang. Fracàs a fàrmacs anti-TNF.	
Pacient 27 (HUJT):	En tractament amb infliximab. A temps 0 canvi a ustekinumab, Realitza la dosis d'inducció i presenta mala resposta clínica i torna a infliximab.	

➤ **Canvi de diana terapèutica durant els 12 mesos de seguiment**

Resumint, en total durant els 12 mesos de seguiment un 24,5% dels pacients van fer canvi de diana terapèutica, d'aquests 7 eren pacients que es van canviar a temps 0, 5 eren pacients que s'havien intensificat a temps 0, i 1 era un pacient que es va desintensificar i va canviar de diana terapèutica durant el seguiment per anticossos antiADN positius (veure taules 15-20). D'aquests 13 pacients 6 anaven amb IFX i 7 amb adalimumab. Per tant es va calcular el risc de pèrdua de resposta anual als fàrmacs anti-TNF que va ser d'un 23,1% per IFX i 25,9% a ADA.

Per altre banda hi va haver un pacient (número 45) que amb els resultats dels nivells a temps 12 (de 0 µg/ml i anticossos positius) es va fer canvi de diana terapèutica.

➤ **Immunogenicitat**

A temps 0 es van detectar un total de 5 pacients amb concentracions plasmàtiques de 0µg/ml i anticossos positius i 1 pacient que tenia concentracions plasmàtiques de 0µg/ml però encara no tenia els anticossos positius.

Durant la fase de manteniment (12 mesos) es van detectar anticossos positius en 3 pacients més. Per tant del total de pacients, un 17,0% de pacients ($n=9$) va presentar anticossos positius al tractament amb IFX o ADA durant els 12 mesos de seguiment.

D'aquests pacients un 77,7% anava en tractament concomitant amb immunosupressors o corticosteroides (biteràpia).

6.4.2. Avaluació clínica pel total dels pacients

Tenint en compte l'acció presa a temps 0 es va estudiar la proporció de pacients que estava en remissió clínica a temps 6 i a temps 12. Un 62,3% dels pacients (33 d'un total de 53) estaven en remissió clínica als 6 mesos de l'optimització farmacològica, i a temps 12 també es va obtenir el mateix valor, un 62,3%. S'ha de tenir en compte que per obtenir aquest valor es va incloure la totalitat de la mostra, és a dir, tant aquells pacients que havien estat amb el mateix règim posològic durant l'any de seguiment (n=33) com aquells que s'havien fet alguna modificació (n=20, veure taules 15-20).

6.4.2.1 Monitoratge proactiu

Dels pacients considerats com a controlats a temps 0 (n=35), un 85,7% d'ells estava en RC al moment de la optimització de dosis. Aquest percentatge va disminuir fins a un 71,4% a l'any de seguiment, no havent-hi diferències estadísticament significatives en la proporció de pacients que va deixar d'estar en remissió clínica en cap temps segons el test de Mc Nemar.

Desglossant segons hospitals s'observa que un 65,0% dels pacients estava en RC als 12 mesos de seguiment a l'HUJT respecte un 80,0% de pacients a l'HUV (taula 21).

Taula 21: Avaluació clínica dels pacients durant els dotze mesos de seguiment en global i per a cada hospital (HUJT i HUV) mitjançant el test de Mc Nemar

HUJT (n=20)	RC a T6	MA a T6	HUJT	RC a T12	MA a T12	HUJT	RC a T12	MA a T12
RC a T0	10	7	RC a T6	10	3	RC a T0	10	7
MA a T0	3	0	MA a T6	3	4	MA a T0	3	0

HUV (n=15)	RC a T6	MA a T6	HUV	RC a T12	MA a T12	HUV	RC a T12	MA a T12
RC a T0	11	2	RC a T6	9	3	RC a T0	10	3
MA a T0	1	1	MA a T6	3	0	MA a T0	2	0

GLOBAL (n=35)	RC a T6	MA a T6	GLOBAL	RC a T12	MA a T12	GLOBAL	RC a T12	MA a T12
RC a T0	21	9	RC a T6	19	6	RC a T0	20	10
MA a T0	4	1	MA a T6	6	4	MA a T0	5	0

Mc nemar	% en RC	HUJT p	% en RC	HUV p	% en RC	Global p
T0-T6	85,0% - 65,0%	0,34	86,7% - 80,0%	ns*	85,7% - 71,4%	0,27
T6-T12	65,0% - 65,0%	1	80,0% - 80,0%	1	71,4% - 71,4%	1
T0-T12	85,0% - <u>65,0</u> %	0,34	86,7% - <u>80,0</u> %	1	85,7% - <u>71,4</u> %	0,27

*mostra a les cel·les discordants menor de 5 pacients.

L'anàlisi detallat es mostra a l'annex taula 29

6.4.2.2 Monitoratge reactiu

Dins aquest subgrup de pacients (n=18) , tots presentaven pèrdua de resposta als fàrmac anti-TNF al moment de la optimització (a temps 0). A temps 6 i a temps 12 el percentatge de pacients que estava en RC fou d'un 44,4%.

Desglossant segons hospitals es va observar una tendència similar, un 42,9% dels pacients estava en RC a l'HUJT a l'any de seguiment, respecte un 50% a l'HUV.

6.4.3. Correlació farmacològica - clínica

Es va estudiar la correlació entre els nivells plasmàtics de fàrmac a la sang i la clínica, mitjançant l'anàlisi estadístic Wald Z als 6 mesos (n=41) i als 12 mesos (n=36) després de l'optimització segons monitoratge farmacocinètic.

6.4.3.1 Correlació farmacològica - clínica a temps 6

Taula 22: Correlació entre els nivells plasmàtics de fàrmac a la sang en rang o no rang i la clínica a temps 6 mesos i a temps 12 mesos

GLOBAL	MA a T6	RC a T6
No rang a T6	7	5
Rang a T6	7	22

Proporció 1: 58,3% dels pacients que no està en rang està amb MA

Proporció 2: 24,1% dels pacients que està en rang està amb MA

Anàlisi estadística Wald Z $\rightarrow p=0,035$ amb un IC 95% -0,03 - 0,720

6.4.3.2. Correlació farmacològica - clínica a temps 12

GLOBAL	MA a T12	RC a T12
No rang a T12	6	7
Rang a T12	4	19

Proporció 1: 46,1% dels pacients que no està en rang està amb MA

Proporció 2: 17,4% dels pacients que està en rang està amb MA

Anàlisi estadística Wald Z $\rightarrow p=0,06$ amb un IC 95% -0,08 - 0,66

Es va demostrar una correlació positiva entre la concentració de fàrmac a la sang i el control de la malaltia. Els pacients que no tenien les concentracions de fàrmac anti-TNF a la sang en el rang terapèutic adequat (normoterapèutiques) tenien més possibilitats d'estar amb activitat inflamatòria de la malaltia observant diferències significatives a temps 6 ($p=0,035$) i al llindar de la significació a temps 12 ($p=0,06$). Per l'anàlisi detallat veure taula 29 de l'annex.

6.4.4. Avaluació microbiològica

Un cop optimitzada la pauta posològica segons MF es va realitzar un anàlisi de la microbiota intestinal, en concret es va determinar si hi havia canvis en la proporció dels dos bacteris estudiats *F. prausnitzii* i *E. coli* al llarg dels 12 mesos. Aquest anàlisi es va realitzar sobre un total de 22 pacients (pacients que van portar mostra de femta a temps

Resultats

0 i a temps 12 i que durant els 12 mesos de seguiment van està amb el mateix tractament anti-TNF).

Pacient	Grau d'activitat_0	Grau d'activitat_12	FEI_0	FEI_12	Eubacteris_0	Ecoli_0	Fpra_0	Eubacteris_12	Ecoli_12	Fpra_12
4	MA	RC	2,88	3,64	5,07E+11	1,24E+05	9,29E+07	3,82E+11	1,23E+04	5,42E+07
6	RC	RC	3,22	3,22	1,71E+10	1,17E+04	1,95E+07	3,45E+10	2,64E+05	4,40E+08
7	RC	MA	3,18	2,37	3,05E+11	2,24E+05	3,41E+08	3,04E+11	1,50E+06	3,51E+08
8	RC	RC	3,28	4,63	4,03E+11	2,75E+05	5,28E+08	9,97E+11	1,64E+04	6,93E+08
9	MA	RC	3,62	2,23	3,44E+11	9,74E+04	4,06E+08	2,49E+12	3,81E+07	6,50E+09
10	MA	MA	3,32	4,96	1,45E+11	3,30E+05	6,88E+08	6,18E+11	7,64E+03	6,97E+08
11	RC	RC	4,89	4,89	9,98E+10	1,53E+03	1,20E+08	1,78E+12	3,66E+04	2,84E+09
13	MA	RC	3,04	4,24	4,18E+11	1,42E+06	1,55E+09	3,22E+12	2,79E+05	4,81E+09
14	RC	RC	2,97	3,29	1,98E+12	2,61E+06	2,45E+09	1,60E+12	5,34E+05	1,05E+09
15	MA	RC	3,49	4	2,31E+11	2,82E+04	8,75E+07	4,94E+11	5,90E+04	5,94E+08
16	RC	RC	4,22	4,34	1,28E+12	1,75E+05	2,88E+09	3,93E+12	2,65E+05	5,78E+09
18	RC	RC	2,26	3,15	1,02E+12	2,35E+06	4,30E+08	1,06E+12	5,66E+05	7,93E+08
19	RC	MA	2,26	3,53	8,21E+11	2,10E+06	3,81E+08	7,82E+11	2,24E+05	7,57E+08
23	RC	RC	3,16	3,63	9,46E+11	2,55E+05	3,70E+08	8,18E+11	6,91E+04	2,94E+08
31	RC	MA	-0,37	-0,26	8,24E+11	3,90E+05	1,65E+05	2,08E+11	1,06E+05	5,78E+04
36	MA	RC	1,96	2,5	1,74E+11	6,94E+05	6,26E+07	1,00E+12	1,02E+06	3,24E+08
38	MA	RC	3,99	3,11	8,95E+10	2,47E+04	2,42E+08	3,00E+11	3,87E+05	4,93E+08
40	RC	RC	3,78	3,07	2,82E+11	1,26E+05	7,54E+08	1,11E+11	6,34E+04	7,48E+07
42	RC	MA	-1,66	1,73	2,34E+11	4,29E+06	9,40E+04	1,90E+10	2,10E+02	1,13E+04
44	RC	MA	0,86	3,91	1,12E+12	4,24E+07	3,06E+08	1,99E+12	2,61E+05	2,13E+09
45	RC	MA	1,52	1,43	4,70E+08	1,13E+03	3,73E+04	2,48E+11	8,08E+06	2,15E+08
46	MA	MA	2,14	0,28	2,90E+11	9,83E+05	1,36E+08	2,98E+11	1,35E+07	2,58E+07

Taula 23: Avaluació clínica i microbiològica dels pacients durant els dotze mesos de seguiment. Es descriuen els diferents paràmetres analitzats a temps 0 i a temps 12 mesos (Grau d'activitat, índex FEI, i les abundàncies d'Eubacteris, E. coli i F. Prausnitzii.

Es va correlacionar l'activitat clínica que presentava el pacient amb l'abundància de *F. prausnitzii* i *E. coli* present en femtes i es van classificar als pacients segons si a temps 0 estaven en remissió o malaltia activa. Es va realitzar l'anàlisi tenint en compte les següents variables:

Pacients que a temps 0 estaven amb RC i durant l'any de seguiment continuaven amb RC (n=8) figura 6.

Pacients que a temps 0 estaven amb RC i durant l'any de seguiment passaven a MA (n=6) figura 7.

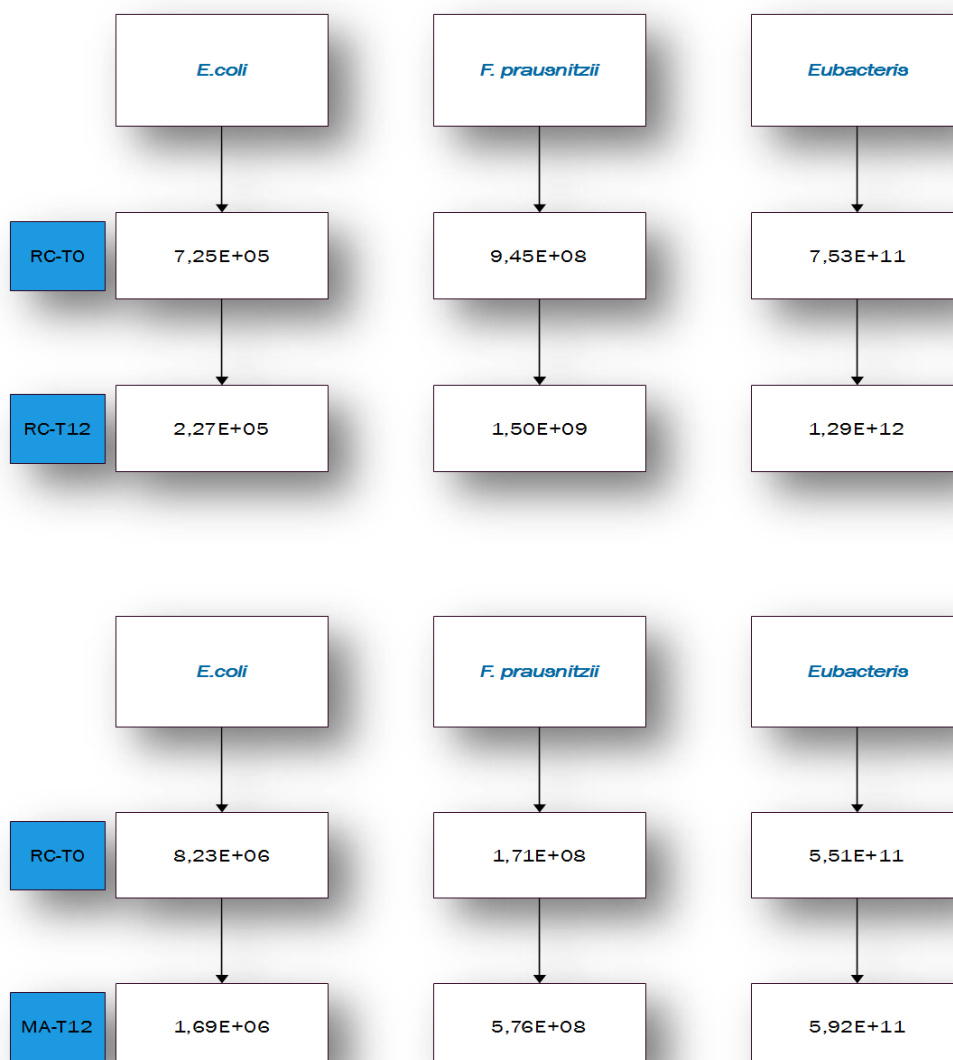


Figura 6, Figura 7: Abundància dels bacteris *E.coli*, *F. Prausnitzii* i eubacteris totals durant els 12 mesos de seguiment pel subgrup de pacients RC-RC i el subgrup de pacients RC-MA.

Pacients que a temps 0 estaven amb MA i durant l'any de seguiment continuaven amb MA (n=2) figura 8.

Pacients que a temps 0 estaven amb MA i durant l'any de seguiment passaven a RC (n=6) figura 9.

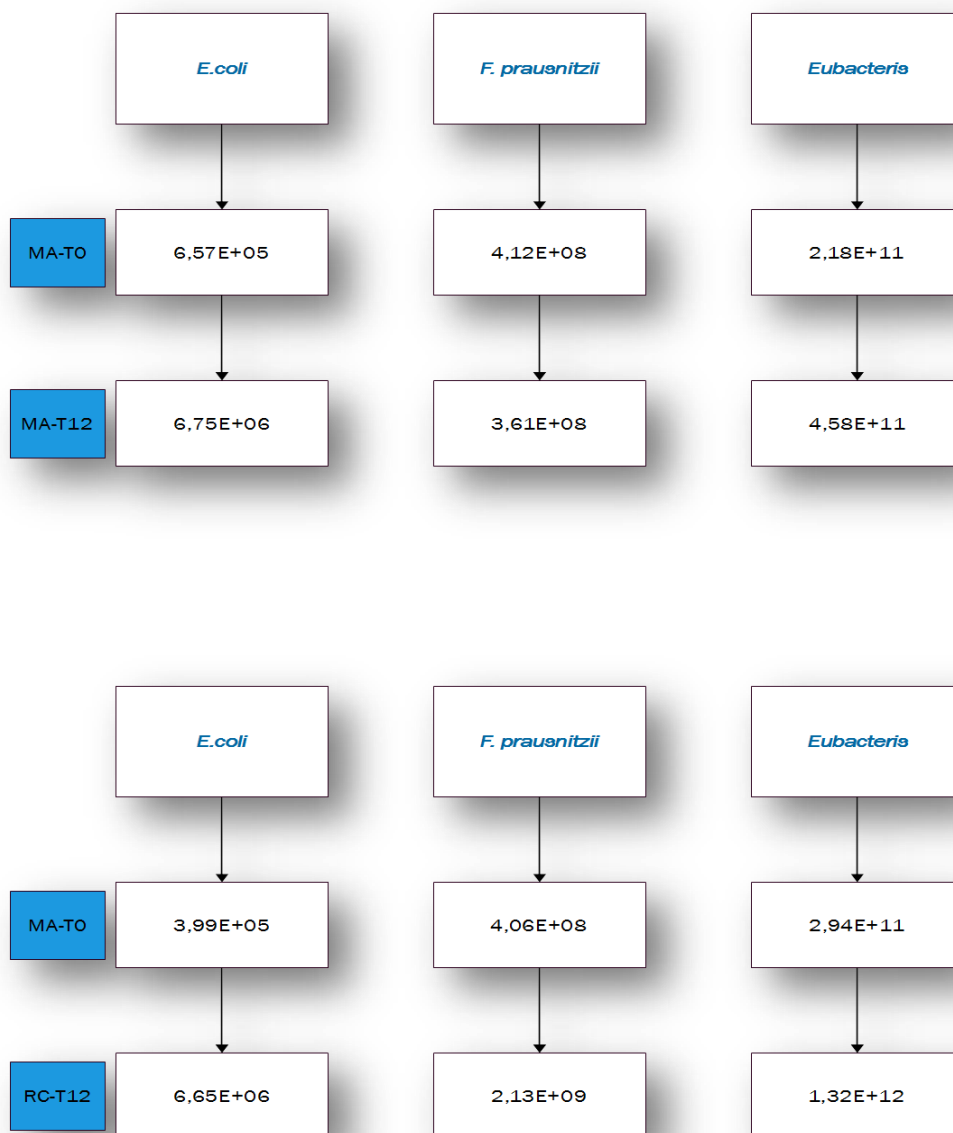


Figura 8, Figura 9: Abundància dels bacteris *E.coli*, *F. Prausnitzii* i eubacteris totals durant els 12 mesos de seguiment pel subgrup de pacients MA-MA i el subgrup de pacients MA-RC

Els resultats van demostrar que l'abundància dels dos microorganismes variava al llarg del temps. En quan als pacients que seguien en RC durant els 12 mesos de seguiment es va observar un augment de la proporció de *F. Prausnitzii* i una lleu disminució de l'abundància d'*E. coli* amb un augment d'eubacteris totals (comunitat bacteriana total). Pel que fa als pacients que durant els 12 mesos de seguiment passaven de RC a MA es va observar un augment de l'abundància de *F. Prausnitzii* i una disminució d'*E. coli* amb concentracions similars d'eubacteris totals. Per la seva banda els pacients que van passar d'un estat de malaltia activa a remissió clínica es va observar un augment de l'abundància de *F. prausnitzii* i eubacteris totals però tanmateix en aquest cas també es va observar un augment de l'abundància d'*E.coli*.

6.4.4.1 Índex FEI (*Faecalibacterium prausnitzii* – *Escherichia coli*)

Es va calcular l'índex FEI desglossant segons estat de malaltia (RC/MA) que presentava el pacient a temps 0 i a temps 12. Es va utilitzar el test t-Student per a dades aparellades ja que es va poder assumir la normalitat de les dades.

Taula 24: Promig índex FEI en pacients amb MA o RC al llarg del temps.

Índex FEI	FEI_0	FEI_12	p valor (unilateral)
RC a T0 - MA a T12 (6)	0,96	2,12	0,082
RC a T0 - RC a T12 (8)	3,47	3,78	0,104
MA a T0 - MA a T12 (2)	2,72	2,62	0,519
MA a T0 - RC a T12 (6)	3,16	3,29	0,389
Total (22)	2,64	3,09	0,055

Els resultats van mostrar que la optimització del règim posològic (segons monitoratge farmacocinètic, criteri clínic i índexs d'activitat) produïa una millora significativa de l'índex FEI poblacional al llarg del temps. No obstant això, l'índex FEI no permetia discriminar entre estats de malaltia (MA o RC).

6.5. Estudi de les variables que poden influenciar en les concentracions dels fàrmacs anti-TNF a la sang

Es van determinar quines variables podien afectar la farmacocinètica dels fàrmacs anti-TNF i per tant produir que els pacients tinguessin concentracions menors de fàrmac a la sang (definit com a nivells baixos).

Per dur a terme aquest objectiu es van excloure aquells pacients que ja anaven intensificats o desintensificats a temps 0 per evitar possibles biaixos en tenir nivells

baixos o normals/alts de fàrmac anti-TNF a la sang. Per tant es va tenir en compte sols aquells pacients tractats amb IFX a dosis estàndards de 5mg/kg/8 setmanes i aquells pacients tractats amb ADA a dosis estàndards de 40mg/15 dies durant almenys els últims 6 mesos abans d'iniciar l'estudi. Es van considerar nivells baixos d'IFX valors $\leq 3\mu\text{g/ml}$ i nivells no baixos (normals o supraterapèutics) per sobre de $3\mu\text{g/ml}$ i pel que fa a ADA nivells baixos $\leq 5\mu\text{g/ml}$ i nivells no baixos (normals o supraterapèutics) per sobre de $5\mu\text{g/ml}$. Aquest anàlisi es va dur a terme sobre un total de 47 pacients (veure taula 25).

No es van evidenciar diferències estadísticament significatives en l'efecte de tenir nivells baixos o normals/alts segons l'edat dels pacients (48,6 anys vs 46,0 anys), ni el sexe. Tampoc es van observar diferències pel que fa a la presència o no d'obesitat segons l'índex d'IMC, ni l'hàbit del tabaquisme.

Tampoc es van observar diferències significatives pel que fa el tipus de malaltia que presentava el pacient, un 34,4% de pacients amb MC i un 40,0% de pacients amb CU presentaven nivells baixos d'anti-TNF ($p=0,709$).

Un 44,4% dels pacients no naïve (refractaris a fàrmacs anti-TNF) vs un 34,2% dels pacients naïve tenien nivells baixos, tot i que no es van observar diferències estadísticament significatives entre ambdós grups de pacients. Tampoc es van observar diferències pel que fa al tipus de tractament anti-TNF utilitzat, ni l'ús concomitant o no de fàrmacs junt amb el biològic. En concret hi havia un 39,3% de pacients ($n=11$) que estava amb biteràpia i tenia nivells baixos (8 pacients estaven amb immunosupressors (6 amb azatioprina i 2 amb metotrexat), 1 pacient amb corticoides, i 2 pacients amb mesalazina). La resta ($n=17$) amb nivells normoterapèutics o alts estava compost per un conjunt de 13 pacients en tractament concomitant amb immunosupressors (11 amb azatioprina, 2 amb metotrexat), 1 amb corticoides i 3 amb mesalazina.

La presència d'anticossos si que va demostrar afectar la farmacocinètica d'aquests fàrmacs i es va observar que els pacients sense anticossos un 73,2% de pacients tenia nivells elevats, i en canvi tots els pacients amb anticossos ($n=6$) tenien nivells baixos (o sigui presentaven concentracions de fàrmac anti-TNF indetectables).

Es va avaluar si la presència de malaltia activa com a resultat global (tenint en compte SCCAI per pacients amb CU o HB per pacients amb MC, i els marcadors biològics PCR i la calprotectina) afectava a la farmacocinètica dels anti-TNF. Es va observar que un 55,6% dels pacients que estaven amb malaltia activa tenien nivells baixos i que un 75,9% de pacients que no tenien malaltia activa tenien valors normals/alts de fàrmac a

Resultats

la sang havent-hi diferències estadísticament significatives entre ambdós grups ($p=0,033$).

Desglossant les variables per separat es podia observar que les úniques variables que afectaven eren l'índex Harvey Bradshaw i la PCR, on els pacients amb nivells infraterapèutics de fàrmac anti-TNF a la sang presentaven uns valors significatius més elevats de l'índex de HB i de la PCR *vs* la resta de pacients.

Pel que fa a l'índex SCCAI per pacients amb CU i l'índex IBDQ no es van observar diferències estadísticament significatives entre ambdós grups de pacients.

Resultats

Variable		Nivells baixos (n=17)	Nivells alts (n=30)	OR univariant (95% IC)	p valor
Edat (en anys)		48,6+/- 18,8	46,0+/- 15,4	0,99 (0,95-1,02)	0,591
Sexe					
	Home	10 (38,5%)	16 (61,5%)	1	0,716
	Dona	7 (33,3%)	14 (66,7%)	1,25 (0,37-4,16)	
Malaltia					
	Crohn	11 (34,4%)	21 (65,6%)	1	0,709
	Colitis ulcerosa	6 (40,0%)	9 (60,0%)	0,78 (0,22-2,78)	
Tabaquisme					
	No	12 (40%)	18 (60,0%)	1	0,457
	Ex-fumador	3 (27,3%)	8 (72,7%)	1,77 (0,39-8,08)	0,760
	Fumador	2 (33,3%)	4 (66,7%)	1,33 (0,21-8,46)	
IMC					
	<30	16 (37,2%)	27 (62,8%)	1	0,631
	>30	1 (25,0%)	3 (75,0%)	1,77 (0,17-18,56)	
Pacient naïve					
	No	4 (44,4%)	5 (55,6%)	1	0,567
	Si	13 (34,2%)	25 (65,8%)	1,53 (0,35-6,73)	
Medicació concomitant					
	No	6 (31,6%)	13 (68,4%)	1	0,590
	SI	11 (39,3%)	17 (60,7%)	0,71 (0,21-2,43)	
Albúmina (g/dl)		4,2 +/-0,47	4,17+/-0,44	0,89 (0,18-4,31)	0,889
Tractament anti-TNF					
	Infliximab	8 (42,1%)	11 (57,9%)	1	0,487
	Adalimumab	9 (32,1%)	19 (67,9%)	1,53 (0,46-5,13)	
Anticossos anti-TNF					
	No	11 (26,8%)	30 (73,2%)	1	ns
	SI	6 (100%)	0 (0%)		

Resultats

Variable		Nivells baixos (n=17)	Nivells alts (n=30)	OR univariant (95% IC)	p valor
Malaltia activa	No	7 (24,1%)	22 (75,9%)	1	0,033
	Si	10 (55,6%)	8 (44,4%)	0,25 (0,72-0,89)	
PCR (mg/dL)		1,97±3,67	0,45±0,54	0,42 (0,17-1,01)	0,054
Calprotectina (µg/g)		221,7±265,1	71,3±168,7	0,99 (0,99-1,00)	0,231
Harvey Bradshaw		4,45±2,20	2,66±1,49	0,57 (0,35-0,93)	0,025
SCCAI		3,83±2,78	2,12±2,41	0,75 (0,46-1,20)	0,238
IBDQ		186,8±18,3	189,17±33,14	1,00 (0,97-1,03)	0,829

Taula 25: Variables que poden afectar a la farmacocinètica dels fàrmacs anti-TNF

6.6. Avaluació farmacoeconòmica teòrica i real

Es va avaluar l'impacte econòmic tenint en compte el cost que representaria seguir amb la pauta elegida clínicament (veure taula 28 columna clínica) i la pauta elegida teòricament segons concentracions de fàrmac i anticossos a la sang i es va calcular per un total de dotze mesos (veure taula 28 columna de nivells teòrics). Aleshores, també es va calcular l'impacte econòmic real tenint en compte les modificacions que es van realitzar durant l'any de seguiment en un total de 20 pacients (veure taula 28 columna nivells reals).

6.6.1. Monitoratge proactiu, grup 1

El major benefici de l'ús del MF de fàrmacs anti-TNF es va obtenir en els pacients controlats on la coneixença dels nivells de fàrmac a la sang va permetre discontinuar tractament inefectius i realitzar disminucions de pautes posològiques en pacients en remissió clínica i concentracions de fàrmac supraterapèutiques.

Aquest estalvi va ser major a nivell teòric que a la pràctica clínica real però en ambdós casos el valor fou positiu essent de 30.245 euros a nivell teòric i 21.841 euros reals, el què es traduïa en un estalvi real total de 624 euros anuals per pacient controlat monitorat.

Comparant entre ambdós hospitals es va observar un estalvi positiu en tots dos centres, essent de 7.973 euros anuals reals a l'HUJT i de 13.868 euros a l'HUV el què representava un estalvi de 399 euros per pacients monitorat anual a l'HUJT i un valor considerablement superior de 924 euros per pacient monitorat a l'HUV.

Analitzant els resultats també es va observar que les diferències d'importants entre el valor teòric i real eren més considerables en l'HUJT que a l'HUV (6.949 euros vs 1.455 euros).

Taula 26: Anàlisi farmacoeconòmic subgrup de pacients amb monitoratge proactiu. Es detalla l'import de la clínica, l'import dels nivells teòrics i l'import dels nivells reals. La columna concordança (CC) fa referència a la concordança descrita segons criteri mèdic vs nivells teòrics, on en els casos en què hi va haver concordança l'import era el mateix i els casos en què no hi havia concordança l'import variava (veure columna clínica i columna nivells teòrics).

La columna modificació (Mod) fa referència a si es van dur a terme modificacions del règim posològic durant l'any de seguiment. Les modificacions dutes a terme estan reflectides a la columna nivells reals i la pauta elegida en un primer moment segons nivells és la columna nivells teòrics. Per veure més detall de les modificacions dutes a terme veure taules 15-18

Pacient	Monitoratge	Clínica	N. teòrics	N. reals	Hospital	CC	Mod.
1	proactiu	13.881	13.881	13.881	HUJT	si	no
4	proactiu	13.881	13.881	16.452	HUJT	si	si
6	proactiu	8.740	8.740	8.740	HUV	si	no
7	proactiu	11.261	11.261	11.261	HUV	si	no
8	proactiu	8.740	8.740	8.740	HUV	si	no
9	proactiu	13.881	8.740	8.740	HUV	no	no
11	proactiu	13.881	8.740	8.740	HUV	no	no
12	proactiu	8.740	0	0	HUV	no	no
14	proactiu	11.261	11.261	14.379	HUV	si	si
15	proactiu	9.653	8.044	8.044	HUV	no	no
16	proactiu	13.881	13.881	13.881	HUV	si	no
17	proactiu	19.306	19.306	20.051	HUJT	si	si
18	proactiu	11.261	11.261	11.261	HUJT	si	no
19	proactiu	13.785	13.785	17.160	HUJT	si	si
20	proactiu	17.161	17.161	17.161	HUJT	si	no
22	proactiu	8.740	8.740	8.740	HUJT	si	no
23	proactiu	13.881	13.881	13.881	HUJT	si	no
24	proactiu	0	0	4.113	HUJT	si	si
29	proactiu	0	0	0	HUJT	si	no
31	proactiu	21.223	13.881	13.881	HUJT	no	no
32	proactiu	21.223	15.015	15.015	HUJT	no	no
33	proactiu	11.261	11.261	11.261	HUJT	si	no
34	proactiu	15.938	11.261	11.261	HUJT	no	no
35	proactiu	11.261	11.261	11.261	HUJT	si	no
37	proactiu	9.234	9.234	9.234	HUJT	si	no
40	proactiu	12.313	12.313	12.313	HUJT	si	si

41	proactiu	13.881	13.881	13.881	HUJT	si	no
42	proactiu	26.735	26.735	20.308	HUJT	si	si
43	proactiu	13.881	13.881	16.452	HUJT	si	si
44	proactiu	6.596	6.596	8.653	HUV	si	si
45	proactiu	8.740	13.881	13.881	HUV	no	si
47	proactiu	8.740	8.740	8.740	HUV	si	no
48	proactiu	13.881	13.881	13.881	HUV	si	no
49	proactiu	8.740	0	0	HUV	no	no
51	proactiu	13.881	20.308	16.589	HUV	no	si

6.6.2. Monitoratge reactiu, grup 2

Pel que fa al grup de pacients no controlats, també es va observar un estalvi global amb l'ús del MF tot i que inferior al subgrup de pacients controlats, en concret de 5.250 euros anuals (291 euros anuals per pacient monitorat) que desglossant en hospitals representaven un valor de 2.353 euros anuals a l'HUJT i 2.897 euros anuals a HUV.

Taula 27: Anàlisi farmacoeconòmic subgrup de pacients amb monitoratge reactiu. Es detalla l'import de la clínica, l'import dels nivells teòrics i l'import dels nivells reals. La columna concordança (CC) fa referència a la concordança descrita segons criteri mèdic vs nivells teòrics, on en els casos en què hi va haver concordança l'import era el mateix i els casos en què no hi havia concordança l'import variava (veure columna clínica i columna nivells teòrics).

La columna modificació fa referència a si es van dur a terme modificacions del règim posològic durant l'any de seguiment. Les modificacions dutes a terme estan reflectides a la columna nivells reals i la pauta elegida en un primer moment correspon a la columna nivells teòrics. Per veure més detall de les modificacions dutes a terme veure taules 19 i 20.

Pacient	Monitoratge	Clínica	N.teòrics	N reals	Hospital	CC	Modif.
2	reactiu	26.735	21.223	21.223	HUJT	no	no
3	reactiu	14.479	27.728	27.728	HUJT	no	no
5	reactiu	26.735	21.223	21.223	HUJT	no	no
10	reactiu	27.728	22.523	22.523	HUV	no	no
13	reactiu	21.223	19.306	19.306	HUV	no	no
21	reactiu	19.306	21.223	25.016	HUJT	no	si
25	reactiu	21.223	26.735	23.978	HUJT	no	si
26	reactiu	24.800	24.800	24.800	HUJT	si	no
27	reactiu	35.180	24.800	30.544	HUJT	no	si
28	reactiu	19306	19306	19306	HUJT	si	no

Resultats

30	reactiu	26.735	26.735	28.332	HUJT	si	si
36	reactiu	12.870	12.870	14.479	HUJT	si	si
38	reactiu	21.108	21.108	17.590	HUJT	si	si
39	reactiu	14.479	14.479	14.479	HUJT	si	no
46	reactiu	26.735	26.735	29.305	HUV	si	si
50	reactiu	26.735	27.728	27.728	HUV	no	no
52	reactiu	26.735	26.735	22.108	HUJT	si	si
53	reactiu	27.728	19.306	21.947	HUJT	no	si

6.6.3 Monitoratge proactiu i reactiu, grup 1 i grup 2

En conjunt, pel total dels subgrups de pacients i pels dos hospitals, la implementació de la determinació de nivells de fàrmac i anticossos contra el fàrmac a la sang suposaria un estalvi teòric total de 42.547 euros que es traduiria en 803 euros anuals per pacient monitorat.

Aquest import es reduïa fins a un valor de 27.091 euros anuals reals que representaven un estalvi de 511 euros per pacient anual monitorat. Per l'HUJT l'ús del MF de fàrmacs anti-TNF va suposar un estalvi real global de 303,7 euros anuals per pacient monitorat mentre que a l'HUV aquest estalvi fou de 882,4 euros anuals per pacient monitorat (veure taula 28).

Taula 28: Anàlisi farmacoeconòmic general per tots els grups de pacients. En la primera part de la taula es descriuen els imports econòmics associats a l'HUJT separant per grups (grup 1: proactiu i grup 2: reactiu), a la segona part de la taula es descriuen per l'HUV i a la tercera pel global de pacients inclosos.

Hospital: HUJT (n=34)	Clínica	Clínica + nivells teòric	Clínica + nivells real	Estalvi teòric/kits	Estalvi real/kits*
Grup 1 (n= 20)	268.846	250.619	257.567	14.922	7.973
Grup 2 (n=14)	317.419	308.271	312.753	6.834	2.353
Kits		5.619	5.619		
Total sense kits	586.265	558.890	570.320		
Total amb kits		564.509	575.939		
Estalvi	586.265	564.509	575.939	21.756	10.326

Hospital: HUV (n=19)	Clínica	Clínica + nivells teòric	Clínica + nivells real	Estalvi teòric/kits	Estalvi real/kits*
Grup 1 (n=15)	160.616	142.813	144.269	15.323	13.868
Grup 2 (n=4)	102.421	96.292	98.862	5.468	2.897
Kits		3.141	3.141		
Total sense Kits	263.037	239.105	243.131		
Total amb kits		242.246	246.272		
Estalvi	263.037	242.246	246.272	20.791	16.765

Hospitals: HUJT + HUV (n=53)	Clínica	Clínica + nivells teòric	Clínica + nivells real	Estalvi teòric/kits	Estalvi real/kits*
Grup 1 (n=35)	429.462	393.432	401.836	30.245	21.841
Grup 2 (n=18)	419.840	404.563	411.615	12.302	5.250
Kits		8.760	8.760		
Total sense kits	849.302	797.995	813.451		
Total amb kits		806.755	822.211		
Estalvi	849.302	806.755	822.211	42.547	27.091

Resultats

Com a mitjana cada tractament d'un pacient controlat utilitzar el monitoratge farmacocinètic de forma proactiva costava 11.481 euros anuals o sigui 956,8 euros mensuals.

- A l'HUJT: 12.878 euros anuals, 1.073,2 euros mensuals
- A l'HUV: 9.618 euros anuals, 801,5 euros mensuals

En canvi com a mitjana cada tractament d'un pacient no controlat monitorat costava el doble que un pacient controlat en concret 22.867 euros anuals, o sigui 1.905 euros mensuals.

- A l'HUJT: 22.339 euros anuals, 1.861,6 euros mensuals
- A l'HUV: 24.715 euros anuals, 2.059,6 euros mensuals

7. DISCUSSIÓ

En els darrers anys, l'ús del monitoratge farmacocinètic ha permès individualitzar diferents pautes posològiques per tal d'aconseguir la màxima eficàcia terapèutica. Aquesta eina utilitzada per primera vegada l'any 1950, ha servit per optimitzar diferents tractaments farmacològics sobretot aquells amb un estret marge terapèutic, fàrmacs amb bona correlació entre les concentracions sanguínies i l'efecte observat, i aquells amb alta variabilitat inter i intraindividual farmacocinètica observada per exemple en els fàrmacs anti-TNF infliximab i adalimumab.

Amb aquesta tesi hem volgut determinar l'impacte clínic i econòmic que representa el monitoratge farmacocinètic dels fàrmacs infliximab i adalimumab en pacients amb malaltia de Crohn i colitis ulcerosa en dos centres amb diferent grau d'especialització en el control d'aquestes malalties.

Del nostre coneixement, fins a l'actualitat no s'ha publicat cap estudi que presenti similituds amb el nostre treball, si que s'han publicat, diferents estudis avaluant la utilitat, efectivitat i/o eficiència del monitoratge farmacocinètic dels fàrmacs anti-TNF però aquesta no ha estat comparada entre centres amb diferent experiència en el maneig de les MII.

7.1. Característiques demogràfiques basals dels pacients i per centres

Les dades demogràfiques dels 62 pacients de l'estudi són similars a les sèries publicades de pacients tractats amb fàrmacs biològics anti-TNF. L'edat mitjana dels pacients a l'inici de l'estudi és de 46,2 anys, essent la meitat de pacients inclosos a l'estudi de sexe masculí.

La proporció de pacients a l'estudi amb MC és major que la proporció de pacients amb CU; si analitzem separatament entre ambdós hospitals es pot observar que aquesta tendència es manté ja que tant a l'HUJT com a l'HUV hi ha més pacients afectats de MC que de CU. Quan a la cirurgia podem observar que a l'HUJT gairebé un 38,1% de pacients havia patit una cirurgia prèvia a l'inici de l'estudi respecte al 5,0% dels pacients a l'HUV amb diferències estadísticament significatives, probablement degut a que l'HUJT es tracten pacients amb MII més agressiva.

En relació al tipus de tractament anti-TNF utilitzat, aproximadament la meitat de pacients estaven en tractament amb infliximab i el percentatge de pacients naïve a fàrmacs anti-TNF a l'inici de l'estudi era molt elevat, més d'un 80,0%. Si comparem ambdós hospitals els resultats són molt similars. Aquests resultats són concordants amb les guies publicades doncs els dos fàrmacs (infliximab i adalimumab) es consideren de primera línia i, per tant, que s'utilitzi un o altre medicament depèn bàsicament de la política de l'hospital així com de les preferències del propi pacient (via d'administració, adherència).

Un 42,9% de pacients procedents de l'HUJT estava amb medicació concomitant amb el fàrmac anti-TNF; aquest percentatge augmentava fins a un 80,0% a l'HUV, a base de corticosteroides (5,0%), aminosalicilats (15,0%) o immunosupressors (60,0%). Revisant la literatura científica, queden evidenciats els beneficis del cotractament amb immunosupressors a l'estudi SONIC (Colombel *et al.*, 2010). Tanmateix altres articles han mostrat al llarg dels anys que aquests fàrmacs poden augmentar/sinergitzar els efectes adversos derivats dels anticossos monoclonals així que actualment les guies de MII recomanen una selecció acurada dels pacients candidats a utilitzar biteràpia i un seguiment meticulós per evitar efectes adversos no desitjats (Gomollón *et al.*, 2017).

Pel que fa a la durada del tractament amb biteràpia (Khanna *et al.*, 2015) descriu que els pacients que havien estat amb teràpia immunosupressora combinada amb fàrmacs anti-TNF, als 24 mesos, tenien menys risc de cirurgia, ingressos hospitalaris i complicacions relacionades amb la malaltia respecte dels pacients que estaven en tractament amb teràpia convencional. En el nostre estudi veiem que el temps d'evolució de la malaltia (7 anys vs 10,5 anys de mediana) i la durada del tractament amb fàrmacs anti-TNF (24 mesos vs 43 mesos de mediana) són menors a l'HUV que a l'HUJT. Per tant, segons la literatura abans esmentada, el menor temps d'exposició al fàrmac anti-TNF podria explicar aquest increment estadísticament significatiu de l'ús de la biteràpia a l'HUV respecte a l'HUJT.

En quan a la gravetat dels pacients amb CU, vàrem observar percentatges molt similars entre ambdós centres i també semblants als descrits en diferents sèries espanyoles de casos (Rodrigo L *et al.*, 2004).

Respecte als pacients afectats per MC, tot i que no hi havia diferències significatives respecte a la localització de la MC i l'edat del diagnòstic entre ambdós centres si es van observar diferències estadísticament significatives en el comportament de la malaltia, on a l'HUJT hi havia un percentatge major de pacients que presentava patró clínic

estenasant o fistulitzant respecte al inflamatori reflectint doncs que es tracta de pacients amb MC més severa.

Resumint, en la nostra sèrie de pacients observem una major morbiditat en els pacients procedents de l'hospital HUJT vs HUV que es posa de manifest bàsicament amb un comportament més agressiu de la malaltia i una necessitat major de cirurgia prèvia a l'inici de l'estudi.

7.2. Concordança entre el criteri clínic i nivells plasmàtics a l'inici de l'estudi

A temps 0 es va determinar la concordança entre la pauta posològica resultant de la determinació de nivells i la pauta posològica escollida segons criteri clínic. Al HUJT aquesta concordança va ser del 64,3% dels casos mentre que a l'HUV va ser inferior, concretament d'un 50,0%. Es va realitzar un contrast per avaluar si hi havia diferències estadísticament significatives entre ambdós centres mitjançant l'índex de kappa i es va obtenir una p valor al límit de la significació ($p=0,06$). Tot i que no hi havia diferències estadísticament significatives (probablement a causa de la mida de la mostra) es compleix la nostra hipòtesis referent al fet de què **el monitoratge farmacocinètic és més útil en centres on hi ha una menor especialització en el control de les malalties inflamatòries intestinals (centres on s'atenen menys pacients a les consultes, amb professionals sanitaris menys experimentats i on no hi ha unitat de malaltia inflamatòria intestinal).**

La utilitat del monitoratge farmacocinètic va ser més evident en pacients no controlats que en pacients controlats quedant reflectit en els valors de concordança (índex kappa) obtinguts. Aquesta tendència va ser similar a tots dos hospitals.

7.3. Avaluació farmacològica i clínica pel total de pacients

Un 62,3% del total dels 53 pacients estava en remissió clínica als 12 mesos de l'optimització de la pauta posològica segons la determinació de nivells de fàrmac a la sang. Per interpretar bé els resultats vam classificar als pacients en dos grups (controlats i no controlats) tenint en compte l'estat de la malaltia i l'acció final realitzada al moment de l'optimització.

Vam observar que als 12 mesos de seguiment, la proporció de pacients que estava en remissió clínica era major al grup de pacients inicialment controlats. Es detallen els resultats obtinguts:

7.3.1. Avaluació farmacològica i clínica pels diferents subgrups

7.3.1.1 grup 1: monitoratge proactiu

En aquest subgrup de pacients vam observar que hi havia un percentatge molt elevat de pacients que estava en remissió clínica a temps 0 i vam poder mostrar que, tot i que el percentatge de pacients en RC era menor a temps 6 i a temps 12, no hi havia diferències significatives en la proporció de pacients que deixava d'estar en RC en els tres temps de seguiment (dels 0-6 mesos, dels 6-12 mesos i dels 0-12 mesos), demostrant doncs l'ús del MF com a eina efectiva per aquest col·lectiu de pacients en ambdós hospitals.

En concret, un 71,4% dels pacients (65,0% a l'HUJT i 80,0% a l'HUV) estava en remissió clínica 12 mesos després de l'optimització farmacològica mitjançant l'ús del monitoratge farmacocinètic.

Aquests resultats són similars als descrits per (Vande Castele *et al.*, 2015) en el seu estudi dut a terme en un centre de referència de 3er nivell, on van observar que un 66,0% dels pacients seguits segons criteri clínic i un 69,0% dels pacients seguits segons l'ús del MF proactiu estava en RC a l'any de l'optimització farmacològica sense haver-hi diferències estadísticament significatives entre ambdós grups. També als descrits segons (Vaughn *et al.*, 2014) observant que al llarg del temps, els pacients que seguien MF proactiu tenien una major probabilitat de seguir en tractament amb IFX respecte al grup control (criteri clínic). O els descrits recentment per (Papamichael *et al.*, 2019), observant que el monitoratge proactiu d'ADA s'associava a uns millors resultats a llarg termini en comparació als pacients que utilitzaven sols el criteri clínic.

En la nostra sèrie de pacients, un 68,6% de pacients seguien als 12 mesos de seguiment amb el mateix règim posològic inicialment optimitzat sense haver de fer cap modificació posològica i un 69,0% dels pacients tenia concentracions adequades de fàrmac a la sang.

Resumint, en base als resultats publicats a la literatura i els observats en la nostra sèrie de pacients podem concloure que **el monitoratge farmacocinètic proactiu és una eina efectiva i que l'optimització de dosi basada en un únic punt de monitoratge inicial (a temps 0) és suficient per a la majoria d'aquests pacients durant 1 any de seguiment.**

7.3.1.2. grup 2 pacients no controlats

A temps 0 tots els pacients presentaven pèrdua de resposta al tractament anti-TNF. Després de l'optimització farmacocinètica segons nivells de fàrmac a la sang gairebé la

meitat dels pacients (44,4%) havia aconseguit la remissió clínica als 6 mesos i a l'any del seguiment.

Revisant literatura observem que aquests resultats són lleugerament inferiors als descrits per (Steenholdt *et al.*, 2014b, 2015) els quals van realitzar un assaig clínic doble cec en pacients que havien perdut la resposta a IFX. Van separar als pacients en 2 branques i van seguir-los durant 20 setmanes; a la branca A van fer seguiment segons criteri clínic i la branca B segons monitoratge farmacocinètic que es duia a terme just abans de cada infusió de l'IFX. Van observar que la remissió clínica s'aconseguia en un 39,0% dels pacients que feien seguiment segons criteri clínic vs un 55,0% dels pacients farmacocinèticament monitorats ($p=0,232$).

En la nostra població de pacients no controlats, observem que va ser necessari fer modificacions de pauta posològica i/o canvi de diana terapèutica en la meitat del casos, i que la gran majoria d'aquestes modificacions ja s'havien dut a terme durant els primers 6 mesos de l'optimització farmacològica segons monitoratge farmacocinètic.

En relació al punt anterior, cal remarcar que al moment de l'optimització a temps 0, vam observar que 7 pacients tenien concentracions de fàrmac infraterapèutiques ($<3\mu\text{g/ml}$ d'IFX i $<5\mu\text{g/ml}$ d'ADA) i per tant, seguint els algoritmes (figura 3 i 4) vam realitzar intensificació de dosi. No obstant això, 3 d'aquests pacients van haver de canviar de diana terapèutica per fracàs de la malaltia malgrat estar amb dosis intensificades als primers 6 mesos de la optimització. Analitzant els resultats sospitem que els pacients amb concentracions plasmàtiques gairebé indetectables ($<5\mu\text{g/ml}$ en ADA o $<3\mu\text{g/ml}$ en IFX) probablement ja posseïen anticossos positius. Aquests anticossos no es van poder detectar amb la tècnica ELISA utilitzada en aquest estudi, perquè aquesta no permet detectar anticossos quan hi ha la presència de fàrmac a la sang, donant com a resultat falsos negatius. Així doncs, creiem que en aquests casos podríem haver actuat de forma diferent:

1. Repetint la determinació dels nivells de fàrmac a la següent pre-administració per detectar si la intensificació de dosis havia estat o no eficaç. Això ens hagués permès detectar de forma més precoç als pacients amb concentracions indetectables.
2. Utilitzant una altre tipus de tècnica per la determinació de nivells de fàrmac i anticossos a la sang, com la tècnica HMSA que sí permet la detecció d'anticossos tot i la presència de fàrmac a la sang. No obstant, aquesta tècnica

precisa d'una instal·lació de laboratori tecnològicament complexa i fa que no sigui factible utilitzar-la com a pràctica clínica habitual.

Per tant en global observant les taxes de RC a l'any de seguiment i les taxes de modificació de règim posològic o diana terapèutica, veiem que **el grup de pacients no controlats està format per un conjunt complex de pacients i que potser per aconseguir taxes més altes de remissió clínica als 6 mesos o a l'any de seguiment, hagués fet falta un seguiment més extensiu, realitzant monitoratge farmacocinètic amb més freqüència (p.e., bi o trimensualment), coincidint just abans de la següent administració del fàrmac anti-TNF per obtenir concentracions plasmàtiques vall.**

➤ Immunogenicitat

En la nostra població d'estudi, un 17,0% del total de pacients va presentar anticossos contra el fàrmac durant els 12 mesos de seguiment. La creació d'aquests anticossos és deguda a què tant l'adalimumab com l'infliximab són immunoglobulines exògenes amb capacitat per induir una resposta immune donant lloc a la formació d'anticossos contra el propi fàrmac. El percentatge de pacients que produeixen anticossos anti-TNF és extremadament variable entre els diferents estudis publicats abarçant una finestra del 0-65,3% per l'infliximab i del 0,3-38,3% amb l'adalimumab (Vermeire *et al.*, 2018a).

Alguns autors han observat que els pacients amb biteràpia (anti-TNF i un fàrmac immunosupressor) tenen menor incidència de formació d'AAA que els que estan només amb monoteràpia amb un fàrmac anti-TNF (Hanauer S *et al.*, 2002; Feagan *et al.*, 2014; Panaccione *et al.*, 2014). En la nostra sèrie de pacients no hem trobat diferències entre la formació d'anticossos en els pacients amb monoteràpia o biteràpia, doncs un 77,7% dels pacients que van crear anticossos anava en tractament amb biteràpia (amb immunosupressors o corticosteroides).

7.3.2. Correlació entre els nivells plasmàtics i la clínica

Mitjançant el test de Wald Z vam establir una correlació positiva entre els nivells plasmàtics de fàrmac a la sang i la resposta clínica, demostrant que els pacients que no tenien concentracions de fàrmac a la sang en el rang terapèutic adequat tenien més possibilitat d'estar amb activitat inflamatòria de la malaltia als 6 i als 12 mesos postoptimització. Aquests resultats ens demostren que el monitoratge farmacocinètic és un paràmetre útil i efectiu per ajudar als professionals a la presa de decisions en la pràctica clínica habitual. L'anàlisi d'aquesta correlació entre nivells i clínica també ha estat objectiu de diferents estudis publicats a la literatura, com per exemple (Yarur *et al.*, 2013; Roblin *et al.*, 2014; Papamichael *et al.*, 2017).

7.4. Avaluació farmacoeconòmica

7.4.1. Avaluació farmacoeconòmica en pacients controlats

L'ús del monitoratge farmacocinètic en la nostra població de pacients va tenir un impacte econòmic positiu especialment en el subgrup de pacient controlats. Aquesta dada bàsicament es justifica per la possibilitat de poder discontinuar tractaments inefectius i realitzar disminucions de pautes posològiques en pacients en remissió clínica i concentracions de fàrmacs supraterapèutiques.

Desglossant per centres observem un estalvi econòmic de 399 euros anuals per pacient monitorat a l'HUJT enfront a l'estalvi de 924 euros a l'HUV. Aquesta diferència es podria explicar per diferents motius:

1. Perquè hi va haver una major concordança a l'HUJT entre l'acció escollida segons nivells plasmàtics de fàrmac a la sang i el criteri clínic.
2. Perquè en el cas del HUJT es van haver d'excloure 4 pacients controlats que a temps 0 tenien concentracions de fàrmac supraterapèutiques i es va decidir seguir amb la pauta triada clínicament, o sigui continuar amb el mateix règim posològic, i no desescalar tal i com recomanava el MF. Aquest fet impacte en el cost del tractament final a l'HUJT ja que desescalant aquests pacients s'hauria disminuït el cost final.
3. Un altre motiu que impacta sobre l'estalvi global final són les modificacions de règim posològic realitzades durant els 12 mesos de seguiment. Aquestes van ser més freqüents a l'HUJT que a l'HUV, i per tant la diferència entre l'import esperat (teòric) i l'import real va ser superior a l'HUJT.

Aquest fet es pot explicar perquè el conjunt de pacients tractats al HUJT presenta una major complexitat, tal i com evidencia, un comportament més agressiu de la malaltia amb major presència de patrons estenosants i fistulitzants i amb una necessitat major de cirurgia prèvia a l'inici de l'estudi. Per tant la reducció de dosis es va dur a terme de forma diferent en ambdós centres hospitalaris: mentre a l'HUV la majoria de pacients es va dur a terme el desescalament a l'HUJT es va utilitzar la desintensificació.

4. Finalment, l'últim motiu analitzat és que a l'HUV la determinació dels nivells de fàrmac va traduir-se en una retirada de tractament en dos pacients que estaven amb concentracions de fàrmac a la sang indetectables i en remissió clínica i

endoscòpica. Segons criteri clínic hagués sigut tributari de desescalament però amb l'ús del MF es va optar per retirar el fàrmac.

Així doncs, relacionant els conceptes anteriorment exposats no és d'estranyar que l'estalvi final aconseguit al HUV sigui major que a l'HUJT.

7.4.2. Avaluació farmacoeconòmica en pacients no controlats

En aquest subgrup de pacients observem que la concordança entre la pauta escollida segons criteri mèdic i la pauta elegida segons nivells de fàrmac a la sang és globalment inferior respecte al grup de pacients controlats. A més, en la meitat dels casos es va fer alguna modificació respecte la seva pauta terapèutica inicialment optimitzada. Aquests fets ens indiquen que es tracta d'un pool de pacients complex on l'ús dels nivells ens pot ajudar a aconseguir la màxima eficàcia terapèutica amb la mínima incidència d'efectes adversos. I és que, tot i assumir el cost de la inducció de les noves teràpies al fer canvi de diana terapèutica i el cost dels reactius per realitzar els nivells, observem que les intensificacions empíriques també s'associen a alts imports econòmics. Així, fent ús de la farmacocinètica en aquest subgrup de pacients, malgrat no aconseguim un gran estalvi econòmic anual si que eliminem el sobrecost de les intensificacions innecessàries i possibles efectes adversos derivats tot realitzant un ús racional de les teràpies biològiques.

7.4.3. Avaluació farmacoeconòmica global

Com a resultats generals observem que la implementació de la determinació de nivells als dos hospitals suposaria un estalvi real total anual de 27.091 que equivaldrien a un estalvi de 511 euros per pacient anual monitorat. A l'HUJT l'estalvi seria de 10.326 euros (303,7 euros anuals per pacient monitorat) respecte als 16.765 euros (882 euros anuals per pacient monitorat) d'estalvi per l'HUV.

Actualment, les últimes guies americanes publicades (AGA) avalen sols l'ús del MF com a eina reactiva en pacients amb inestabilitat clínica i deixen un buit terapèutic en la utilització del MF com a eina proactiva en pacients amb remissió per manca de suficient evidència.

Els resultats obtinguts en aquest estudi avalen que la determinació proactiva dels nivells plasmàtics de fàrmac és una eina efectiva en ambdós centres, i esdevé més eficient als hospitals en menor grau d'especialització en les MII.

7.5. Avaluació microbiològica

Al llarg dels anys diferents estudis han mostrat que la composició de la microbiota intestinal de pacients amb MII és diferent que la població sana (Frank *et al.*, 2007), (Manichanh *et al.*, 2012). En el present treball vam analitzar l'abundància d' *E. coli* , *F. prausnitzii* i el total d'eubacteris en mostres fecals de pacients amb MII que estaven tractats amb adalimumab o infliximab.

Observant els canvis de microbiota al llarg del temps podem observar que els pacients que en un primer moment estaven en RC i seguien en RC tenien una recuperació del perfil de la microbiota cap a un model més característic de mucosa sana amb un increment de la quantitat de *F. prausnitzii* i eubacteris totals i una disminució de la quantitat de *E. coli*. Per altra banda els pacients que a temps 0 estaven en activitat i durant els 12 mesos aconseguien està en RC presentaven similituds amb el grup anterior (RC-RC) on es va observar també un increment de la quantitat de *F. prausnitzii* i eubacteris totals tot i que l'abundància d'*E. coli* en aquest grup de pacients no va disminuir, sinó que inclús va ser major. Tanmateix, el subgrup de pacients que durant els 12 mesos de seguiment van passar d'un estat de RC a MA també es va observar un augment de l'abundància de *F. prausnitzii* i una disminució de l'abundància d'*E. coli*. Així doncs, aquests resultats manifesten que hi ha una modificació de la composició microbiana al llarg del temps malgrat és independent de l'estat de malaltia que presenta el pacient (segurament per la poca mostra de pacients inclosos en cada variable estudiada).

Pel que fa a la literatura reportada, Lopez Siles, component del nostre grup de treball, en el seu article publicat el 2014 van estudiar l'efecte dels biològics sobre la microbiota intestinal, i ja van poder demostrar que hi havia una reorganització microbiana, en concret van observar que l'abundància d'*E. coli* disminuïa significativament quan els pacients amb MC ileal iniciaven tractament anti-TNF amb adalimumab, malgrat en aquest cas l'abundància de *F. prausnitzii* sols es va incrementar lleugerament.

En aquest mateix estudi els autors van dissenyar un nou índex, el FEI per demostrar que *F. prausnitzii* en combinació amb l'abundància d'*E. coli* era millor biomarcador que *F. prausnitzii* sol com a prova de cribratge no invasiva pel diagnòstic de les MII.

En el nostre treball hem utilitzat una versió simplificada de l'índex FEI i hem utilitzat l'índex com a eina de seguiment en pacients tractats amb fàrmacs anti-TNF en lloc de tècnica de diagnòstic de les MII (Lopez-Siles *et al.*, 2014).

Per la nostra població d'estudi els resultats mostren que a temps 0 l'índex FEI no permet discriminar entre estats d'activitat i remissió clínica, és a dir, no permet determinar el grau d'activitat inflamatòria de la malaltia.

Sí que observem, però, que l'optimització del tractament biològic produeix una millora significativa de l'índex FEI poblacional als 12 mesos de seguiment. Per tant, sembla ser que la optimització dels tractaments podria conduir a una correcció de la disbiosi mitjançant la modulació de la població d'ambdues espècies bacterianes al llarg del temps. Caldrien estudis específics analitzant la correlació d'aquest índex amb més nombre i tipus de pacients.

7.6. Estudi de les variables que poden influenciar en les concentracions dels fàrmacs anti-TNF a la sang

Diferents estudis publicats durant els últims anys exposen que els fàrmacs anti-TNF tenen una gran variabilitat intra i interindividual, amb l'existència de diferents variables que poden afectar la farmacocinètica d'aquests fàrmacs. La més coneguda i publicada en diferents estudis és la immunogenicitat és a dir, la creació d'anticossos contra els propis anticossos monoclonals, amb la conseqüent falta d'eficàcia i pèrdua de resposta al tractament anti-TNF. Altres poden ser l'albúmina, el pes i/o la càrrega inflamatòria (Ordás *et al.*, 2012b; Vermeire *et al.*, 2018b).

Pel que fa a la nostra sèrie de pacients hem estudiat quines són les variables que influencien en les concentracions sèriques dels anticossos monoclonals i la concordança amb la literatura publicada al llarg dels anys:

Referent als factors demogràfics, edat, sexe i pes no s'observen diferències estadísticament significatives entre els pacients que estan amb nivells infraterapèutics i nivells normals o supratherapèutics. Això difereix d'alguns estudis publicats com per exemple (Ordás *et al.*, 2012b; Dotan *et al.*, 2014).

En la nostra sèrie de pacients un 36,2% (n=17) dels pacients presentava nivells infraterapèutics de fàrmac anti-TNF sent un 42,1% dels pacient en tractament amb infliximab i un 32,1% dels pacients amb adalimumab. En 6 pacients es van detectar anticossos contra el fàrmac i en aquest cas tots ells tenien nivells infraterapèutics, de fet indetectables.

Aleshores, vam voler estudiar si hi havia alguna relació entre tenir concentracions de fàrmac a la sang infraterapèutiques i l'ús dels fàrmacs anti-TNF concomitantment amb

fàrmacs immunomoduladors, però no vam trobar diferències estadísticament significatives entre ambdós grups, segurament per la poca mostra de pacients inclosos a l'estudi. Aquests resultats són discrepants amb els treballs anteriorment publicats que mostren l'ús dels immunosupressors com una variable que afecta a la farmacocinètica dels fàrmacs anti-TNF. El mecanisme d'acció pel qual els IS augmenten la concentració de fàrmac anti-TNF a la sang no és del tot conegut però sembla ser que vindria donat per disminuir la formació d'anticossos anti-TNF o disminuint l'aclariment del fàrmac via sistema reticulo-endotelials (Colombel *et al.*, 2010; Feagan *et al.*, 2014).

No vam trobar diferències estadísticament significatives entre ambdós grups (nivells baixos/no baixos) pel que fa al tipus de malaltia que presentava el pacient malaltia de Crohn o colitis, si el pacient era naïve als fàrmacs anti-TNF, ni tampoc al tipus de tractament utilitzat (influximab o adalimumab).

Tampoc vam trobar diferències significatives amb l'albumina. Aquest paràmetre també es discrepant respecte la literatura. (Fasanmade *et al.*, 2009) en el seu estudi van observar que els pacients amb concentracions sèriques basals més altes d'albumina s'associaven amb un aclariment menor d'influximab i conseqüentment amb una semivida d'eliminació més llarga. Això seria degut a un increment del nombre dels receptors FcRn que permet mantenir la conservació tant de l'albumina com de l'influximab.

Si que vam observar diferències estadísticament significatives en la variable malaltia activa és a dir vam observar que hi havia un 55,6% de pacients que tenia concentracions infraterapèutiques de fàrmac a la sang i presentava malaltia activa. Això ens va permetre deduir per tant que les concentracions infraterapèutiques de fàrmac a la sang anaven associades a un increment de l'activitat inflamatòria.

Dins el terme malaltia activa vam estudiar quines eren les variables que realment afectaven a la farmacocinètica d'aquests fàrmacs vam observar que el valor de la proteïna C reactiva en el grup de pacients amb concentracions infraterapèutiques de fàrmac era superior als del grup de pacients amb nivells terapèutics o supraterapèutics amb diferències al llindar de la significació ($p= 0,054$).

Aquests resultats reflecteixen el fet de que les concentracions plasmàtiques de fàrmac disminueixen quan els nivells de PCR augmenten (o sigui quan hi ha més activitat inflamatòria de la malaltia).

També vam observar que l'índex de Harvey-Bradshaw pels pacients amb MC era un bon marcador d'activitat inflamatòria, ja que els pacients amb concentracions

infraterapèutiques de fàrmacs van mostrar una puntuació estadísticament superior del HB respecte als pacients amb concentracions normals o supraterapèutiques ($p= 0,025$).

També el valor de calprotectina fecal va ser major en pacients amb concentracions infraterapèutiques tot i que en aquests cas no vam observar diferències estadísticament significatives entre ambdós grups.

Aquests resultats són molt similars als publicats recentment per (Carlsen *et al.*, 2018) on van observar que les concentracions infraterapèutiques de fàrmacs anti-TNF a la sang en pacients amb MC estaven associades a un increment de la PCR i consegüentment amb un increment de l'activitat inflamatòria de la malaltia.

El mecanisme pel qual la gravetat de la malaltia influencia en l'eliminació dels anticossos monoclonals vindria donat per un augment del catabolisme dels fàrmacs anti-TNF via sistema reticuloendotelial (Ordás *et al.*, 2012b).

Així doncs, donada la variabilitat interindividual observada en el comportament farmacocinètic dels anti-TNF en la nostra població de pacients, creiem que en el futur seria necessari desenvolupar un model farmacocinètic poblacional. Això ens permetria fer una estimació individualitzada del comportament del fàrmac al llarg del temps (Fasanmade *et al.*, 2011).

Resumint, els resultats d'aquesta tesis doctoral posen de manifest que el correcte maneig de les MII requereix una atenció integral i multidisciplinària. El paper del farmacèutic integrat en l'equip assistencial complementa la tasca dels professionals mèdics aconseguint un ús racional dels medicaments i assolint alhora uns nivells d'atenció òptims als pacients.

8. LIMITACIONS DE L'ESTUDI

➤ Mida de la mostra

Al tractar-se d'un estudi pilot la mida de la mostra era reduïda.

A més, el nombre de pacients inclosos en cada hospital va ser diferent. Aquest fet es podria minimitzar si en un estudi posterior s'incloguessin altres hospitals amb característiques similars als de l'hospital universitari de Vic (hospitals comarcals de la regió sanitària de Figueres i/o Catalunya central).

➤ Distribució geogràfica

La distribució geogràfica dels pacients inclosos a l'estudi es va limitar a l'entorn de les comarques de Girona i Barcelona.

➤ Temps a l'hora d'obtenir resultats

Un dels problemes en l'execució de l'estudi fou la tardança a l'hora d'obtenir les concentracions sèriques de fàrmac i anticossos anti-TNF. Aquest fet potser es podria pal·liar en un futur amb l'arribada dels nous dispositius *point of care* al mercat.

9. CONCLUSIONS

1.- Existeix una concordança d'un 59,7% entre la pauta posològica resultant de la determinació dels nivells de fàrmac anti-TNF a la sang i la pauta escollida segons criteri mèdic. Aquesta concordança és superior a l'HUJT (64,3%) que a l'HUV (50,0%) amb diferències al llindar de la significació estadística. La determinació dels nivells plasmàtics de fàrmacs anti-TNF és una eina útil i objectiva per a la presa de decisions mèdiques en la pràctica clínica habitual, sobretot en centres on hi ha una menor especialització en el control de les malalties inflamatòries intestinals.

2.- Un 71,4% dels pacients controlats i un 44,4% dels pacients no controlats, estan en remissió clínica 12 mesos després de l'optimització posològica segons nivells de fàrmac. Aquests resultats suggereixen que la implementació d'un protocol de farmacocinètica dels fàrmacs anti-TNF en un centre hospitalari es podria dur a terme de la següent forma: amb una sola determinació farmacocinètica anual per a pacients controlats i amb monitoratge individualitzat bi- o- trimensualment per a pacients no controlats.

L'optimització del tractament biològic mitjançant l'ús del monitoratge farmacocinètic produeix una millora significativa de l'índex FEI de disbiosi bacteriana als 12 mesos de seguiment.

3.- Les variables que afecten a la farmacocinètica dels fàrmacs anti-TNF en la nostra població de pacients són d'una banda, la malaltia activa, en concret augment del valor de la PCR i de l'índex Harvey-Bradshaw, i de l'altra, la presència d'anticossos contra el fàrmac anti-TNF a la sang.

4.- L'optimització dels tractaments anti-TNF basada en la determinació dels nivells de fàrmac i anticossos a la sang suposa un estalvi econòmic general, que és especialment marcat en el subgrup de pacients controlats i visitats en centres amb menor especialització de les MII.

10. BIBLIOGRAFIA

Aarbakke, J., Janka-Schaub, G. and Elion, G. B. (1997) 'Thiopurine biology and pharmacology', in *Trends in Pharmacological Sciences*, pp. 3–7. doi: 10.1016/S0165-6147(96)01007-3.

Afif, W. et al. (2010) 'Clinical utility of measuring infliximab and human anti-chimeric antibody concentrations in patients with inflammatory bowel disease', *American Journal of Gastroenterology*. doi: 10.1038/ajg.2010.9.

Aloi, M. et al. (2014) 'Advances in the medical management of paediatric IBD', *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*, pp. 99–108. doi: 10.1038/nrgastro.2013.158.

Altman D (1991) *Practical Statistics for Medical Research*.

Andersson, R. E. et al. (2003) 'Appendectomy is followed by increased risk of Crohn's disease', *Gastroenterology*. doi: 10.1053/gast.2003.50021.

Andersson R et al. (2001) *APPENDECTOMY AND PROTECTION AGAINST ULCERATIVE COLITIS*, *N Engl J Med*. Available at: www.nejm.org.

Athie-Morales, V. et al. (2004) 'Sustained IL-12 Signaling Is Required for Th1 Development', *The Journal of Immunology*. doi: 10.4049/jimmunol.172.1.61.

Ayres RC et al. (1996) 'Progression of ulcerative proctosigmoiditis: incidence and factors influencing progression.', *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 8(6), pp. 555–8.

Baert, F. et al. (2003) 'Influence of Immunogenicity on the Long-Term Efficacy of Infliximab in Crohn's Disease', *New England Journal of Medicine*. doi: 10.1056/NEJMoa020888.

Barrett, J. C. et al. (2009) 'Genome-wide association study of ulcerative colitis identifies three new susceptibility loci, including the HNF4A region', *Nature Genetics*. doi: 10.1038/ng.483.

Bernstein, C. N. and Shanahan, F. (2008) 'Disorders of a modern lifestyle: Reconciling the epidemiology of inflammatory bowel diseases', *Gut*. doi: 10.1136/gut.2007.122143.

Best, W. R. et al. (1976) 'Development of a Crohn's Disease Activity Index: National Cooperative Crohn's Disease Study', *Gastroenterology*. doi: 10.1016/S0016-5085(76)80163-1.

Bettelli, E., Korn, T. and Kuchroo, V. K. (2007) 'Th17: The third member of the effector T cell Trilogy', *Curr Opin Immunol*, 19(6), pp. 652–657.

Billiet, T. et al. (2015) 'Immunogenicity to infliximab is associated with HLA-DRB1', *Gut*. doi: 10.1136/gutjnl-2015-309698.

Billioud, V., Sandborn, W. J. and Peyrin-Biroulet, L. (2011) 'Loss of response and need for adalimumab dose intensification in Crohn's disease: A systematic review', *American Journal of Gastroenterology*. doi: 10.1038/ajg.2011.60.

Bouma, G. and Strober, W. (2003) 'The immunological and genetic basis of inflammatory bowel disease', *Nature Reviews Immunology*. doi: 10.1038/nri1132.

Brandse, J. F. et al. (2015) 'Loss of infliximab into feces is associated with lack of response to therapy in patients with severe ulcerative colitis', *Gastroenterology*. W.B. Saunders, 149(2), p. 350–355.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2015.04.016.

Burkitt, D. P. (1973) 'Epidemiology of large bowel disease: the role of fibre', *Proc. Nutr. SOC*, 32, p. 145. doi: 10.1079/PNS19730032.

Caporaso, J. G. et al. (2011) 'Moving pictures of the human microbiome', *Genome Biology*. BioMed Central Ltd., 12(5). doi: 10.1186/gb-2011-12-5-r50.

Bibliografia

- Carlsen, A. et al. (2018) 'Subtherapeutic concentrations of infliximab and adalimumab are associated with increased disease activity in Crohn's disease', *Therapeutic Advances in Gastroenterology*. SAGE Publications Ltd, 11. doi: 10.1177/1756284818759930.
- Castiglione, F. et al. (2012) 'Risk factors for inflammatory bowel diseases according to the "hygiene hypothesis": A case-control, multi-centre, prospective study in Southern Italy', *Journal of Crohn's and Colitis*. doi: 10.1016/j.crohns.2011.09.003.
- Chaaro-Benallal, D. et al. (2017) 'Evolution of the incidence of inflammatory bowel disease in southern Spain', *Revista Espanola de Enfermedades Digestivas*. doi: 10.17235/reed.2017.4739/2016.
- Chamouard, P. et al. (2009) 'Diminution of circulating CD4 CD25highT cells in naïve Crohn's disease', *Digestive Diseases and Sciences*. doi: 10.1007/s10620-008-0590-6.
- Chloé Mirsepasi-Lauridsen, H. et al. (2019) 'Escherichia coli Pathobionts Associated with Inflammatory Bowel Disease'. doi: 10.1128/CMR.
- Chow, J. et al. (2010) 'Host-bacterial symbiosis in health and disease', *Advances in Immunology*. doi: 10.1016/B978-0-12-381300-8.00008-3.
- Clark, I. A. (2007) 'How TNF was recognized as a key mechanism of disease', *Cytokine and Growth Factor Reviews*. Elsevier BV, pp. 335–343. doi: 10.1016/j.cytogfr.2007.04.002.
- Colombel, J. et al. (1996) 'Clinical characteristics of Crohn's disease in 72 families', *Gastroenterology*. doi: 10.1053/gast.1996.v111.pm8780563.
- Colombel, J. et al. (2010) *Infliximab, Azathioprine, or Combination Therapy for Crohn's Disease Abstract*.
- Colombel, J. F. et al. (2007) 'Adalimumab for Maintenance of Clinical Response and Remission in Patients With Crohn's Disease: The CHARM Trial', *Gastroenterology*. W.B. Saunders, 132(1), pp. 52–65. doi: 10.1053/j.gastro.2006.11.041.
- Colombel, J. F. et al. (2009a) 'Comparison of two adalimumab treatment schedule strategies for moderate-to-severe Crohn's disease: Results from the CHARM trial', *American Journal of Gastroenterology*. doi: 10.1038/ajg.2009.59.
- Colombel, J. F. et al. (2009b) 'Comparison of two adalimumab treatment schedule strategies for moderate-to-severe Crohn's disease: Results from the CHARM trial', *American Journal of Gastroenterology*, 104(5), pp. 1170–1179. doi: 10.1038/ajg.2009.59.
- Conrad, K., Roggenbuck Dirk and Laass Martin W. (2014) 'Diagnosis and classification of ulcerative colitis', *Autoimmunity Reviews*. doi: 10.1016/j.autrev.2014.01.028.
- Cosnes, J. et al. (2001) 'Smoking cessation and the course of Crohn's disease: An intervention study', *Gastroenterology*. doi: 10.1053/gast.2001.23231.
- Costa, F. et al. (2005) 'Calprotectin is a stronger predictive marker of relapse in ulcerative colitis than in Crohn's disease', *Gut*. doi: 10.1136/gut.2004.043406.
- Cottone, M. et al. (1994) 'Smoking habits and recurrence in Crohn's disease', *Gastroenterology*. doi: 10.1016/0016-5085(94)90697-1.
- D'Haens, G. et al. (2007) 'A Review of Activity Indices and Efficacy End Points for Clinical Trials of Medical Therapy in Adults With Ulcerative Colitis', *Gastroenterology*, 132(2), pp. 763–786. doi: 10.1053/j.gastro.2006.12.038.
- Daperno, M. et al. (2004) *Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD*.

- Darfeuille-Michaud, A. (2002) 'Adherent-invasive Escherichia coli: A putative new E. coli pathotype associated with Crohn's disease', *International Journal of Medical Microbiology*. Elsevier GmbH, pp. 185–193. doi: 10.1078/1438-4221-00201.
- Darfeuille-Michaud, A. et al. (2004) 'High prevalence of adherent-invasive Escherichia coli associated with ileal mucosa in Crohn's disease', *Gastroenterology*. W.B. Saunders, 127(2), pp. 412–421. doi: 10.1053/j.gastro.2004.04.061.
- Dionne S et al. (1997) 'Quantitative PCR analysis of TNF-alpha and IL-1 beta mRNA levels in pediatric IBD mucosal biopsies.', *Dig Dis Sci*, 42(7), p. 1557–66.
- Dirks, N. L. and Meibohm, B. (2010) *Population Pharmacokinetics of Therapeutic Monoclonal Antibodies*.
- Dostalek, M. et al. (2013) 'Pharmacokinetics, pharmacodynamics and physiologically-based pharmacokinetic modelling of monoclonal antibodies', *Clinical Pharmacokinetics*. doi: 10.1007/s40262-012-0027-4.
- Dotan, I. et al. (2014) 'Patient factors that increase infliximab clearance and shorten half-life in inflammatory bowel disease: A population pharmacokinetic study', *Inflammatory Bowel Diseases*. Lippincott Williams and Wilkins, 20(12), pp. 2247–2259. doi: 10.1097/MIB.0000000000000212.
- Duerr, R. H. et al. (2006) 'A genome-wide Association Study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease Gene', *Science*, 314(5804), pp. 1461–1463. doi: 10.1126/science.1135245.A.
- Eastaff-Leung, N. et al. (2010) 'Foxp3+ regulatory T cells, Th17 effector cells, and cytokine environment in inflammatory bowel disease', *Journal of Clinical Immunology*. doi: 10.1007/s10875-009-9345-1.
- Eckburg, P. B. et al. (2005) 'Diversity of the Human Intestinal Microbial Flora', *Science*, 308(5728), pp. 1635–1638. Available at: www.sciencemag.org/cgi/content/full/1110591/DC1.
- Fagarasan S (2006) *Intestinal IgA synthesis: a primitive form of adaptive immunity that regulates microbial communities in the gut*.
- Fantini, M. C. et al. (2006) 'Transforming growth factor β induced FoxP3+ regulatory T cells suppress Th1 mediated experimental colitis', *Gut*. doi: 10.1136/gut.2005.072801.
- Fasanmade, A. A. et al. (2009) 'Population pharmacokinetic analysis of infliximab in patients with ulcerative colitis', *European Journal of Clinical Pharmacology*. doi: 10.1007/s00228-009-0718-4.
- Fasanmade, A. A. et al. (2011) 'Pharmacokinetic Properties of Infliximab in Children and Adults with Crohn's Disease: A Retrospective Analysis of Data from 2 Phase III Clinical Trials', *Clinical Therapeutics*, 33(7), pp. 946–964. doi: 10.1016/j.clinthera.2011.06.002.
- Faubion, W. A. et al. (2001) 'The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: A population-based study', *Gastroenterology*. W.B. Saunders, 121(2), pp. 255–260. doi: 10.1053/gast.2001.26279.
- Feagan, B. G. et al. (2014) 'Methotrexate in combination with infliximab is no more effective than infliximab alone in patients with Crohn's disease', *Gastroenterology*. W.B. Saunders, 146(3). doi: 10.1053/j.gastro.2013.11.024.
- Ferl, G. Z., Wu, A. M. and DiStefano, J. J. (2005) 'A predictive model of therapeutic monoclonal antibody dynamics and regulation by the neonatal Fc receptor (FcRn)', *Annals of Biomedical Engineering*. doi: 10.1007/s10439-005-7410-3.
- Fernández, A. et al. (2015) 'Incidence and phenotype at diagnosis of inflammatory bowel disease. Results in Spain of the EpiCom study', *Gastroenterología y Hepatología*. doi: 10.1016/j.gastrohep.2015.03.001.

Bibliografia

De Filippo, C. et al. (2010) 'Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa', *Proceedings of the National Academy of Sciences*. doi: 10.1073/pnas.1005963107.

Feuerstein JD. et al. American Gastroenterological Association Institute Guideline on Therapeutic Drug Monitoring in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. 2017 Sep;153(3):827-834. doi: 10.1053/j.gastro.2017.07.032. Epub 2017 Aug 3.

Fitxa tècnica Humira ® (Internet) (2019)
https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/103256017/FT_103256017.html.

Fitxa tècnica Remicade ® (Internet) (2019)
https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/99116001/FT_99116001.html.

Fitxa tècnica Sandimmun ® (Internet) (2019)
https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/56798/FT_56798.html.

Fitxa tècnica Simponi ® (Internet) (2019)
https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/109546005/FT_109546005.html.

Fitxa tècnica Entyvio ® (Internet) (2019)
https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/114923001/FT_114923001.pdf.

Fitxa tècnica Imurel ® (Internet) (2019) <https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html>.

Fitxa tècnica Metoject ® (Internet) (2019)
https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/78632/FT_78632.html.

Fitxa tècnica Stelara ® (Internet) (2019)
https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/08494001/FT_08494001.pdf.

Fitxa tècnica sulfazalasina® (Internet) (2019) <https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html>.

Fitxa tècnica Xeljanz® (Internet) (2019)
https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171178003/FT_1171178003.html.

Forsythe, P. and Paterson, S. (2014) 'Ciclosporin 10 years on: Indications and efficacy', *Veterinary Record*. British Veterinary Association, pp. 13–21. doi: 10.1136/vr.102484.

Frank, D. N. et al. (2007) 'Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases', *Proc Natl Acad Sci U S A*. Available at: www.pnas.org/cgi/content/full/.

Fujino, S. et al. (2003) 'Increased expression of interleukin 17 in inflammatory bowel disease', *Gut*. Available at: www.gutjnl.com.

Furet, J. P. et al. (2009) 'Comparative assessment of human and farm animal faecal microbiota using real-time quantitative PCR', *FEMS Microbiology Ecology*, 68(3), pp. 351–362. doi: 10.1111/j.1574-6941.2009.00671.x.

García Sánchez Mdel V; González R, Iglesias Flores E, Gómez Camacho F, Casais Juanena L, Cerezo Ruiz A, Montero Pérez-Barquero M, Muntané J, de D. V. J. (2006) [Diagnostic value of fecal calprotectin in predicting an abnormal colonoscopy.

Garg, A. and Balthasar, J. P. (2007) 'Physiologically-based pharmacokinetic (PBPK) model to predict IgG tissue kinetics in wild-type and FcRn-knockout mice', *Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*. doi: 10.1007/s10928-007-9065-1.

Gasche, C. et al. (2000) 'A simple classification of Crohn's disease: Report of the working party for the world congresses of gastroenterology, Vienna 1998', *Inflammatory Bowel Diseases*. doi:

10.1097/00054725-200002000-00002.

Gathungu G and Cho J (2012) *The Genetics of Inflammatory Bowel disease*.

Gent, A. E. et al. (1994) 'Inflammatory bowel disease and domestic hygiene in infancy', *The Lancet*. doi: 10.1016/S0140-6736(94)91841-4.

Geremia A et al. (2013) 'Innate and adaptive immunity in inflammatory bowel diseases', in *Autoimmunity reviews*. doi: 10.1159/000354685.

Gisbert, J. P. and Panés, J. (2009) 'Loss of response and requirement of infliximab dose intensification in Crohn's disease: A review', *American Journal of Gastroenterology*. doi: 10.1038/ajg.2008.88.

Goicoechea García, C. (2016) *Farmacología del metotrexato Pharmacology of methotrexate, Reumatol Clin Supl*. Available at: www.reumatologiaclinica.org.

Gomollón, F. et al. (2017) '3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management', *Journal of Crohn's and Colitis*, 11(1), pp. 3–25. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjw168.

Gorbach SL. (1996) 'Microbiology of the Gastrointestinal Tract.', in *Medical Microbiology*. (ed.).

Goretsky, T. et al. (2012) 'P53 mediates TNF-induced epithelial cell apoptosis in IBD', *American Journal of Pathology*. doi: 10.1016/j.ajpath.2012.06.016.

Greenfield SM (1993) 'Review article: the mode of action of the aminosalicylates in inflammatory bowel disease', *Aliment Pharmacol Ther*, 7, pp. 369–383.

Guarner F (2003) 'Gut flora in health and disease', *Lancet*, 361, pp. 512–519.

Guarner F (2007) 'Papel de la flora intestinal en la salud y en la enfermedad', *Nutr Hosp.*, p. 22:14-9.

Guyatt, G. et al. (1989) 'A New Measure of Health Status for Clinical Trials in Inflammatory Bowel Disease', *Gastroenterology*. doi: 10.1016/0016-5085(89)90905-0.

Halfvarson, J. et al. (2003) 'Inflammatory bowel disease in a Swedish twin cohort: a long-term follow-up of concordance and clinical characteristics', *Gastroenterology*, 124(7), pp. 1767–1773. doi: 10.1016/S0016-5085(03)00385-8.

Hanauer, S. B. et al. (2006) 'Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: The CLASSIC-I trial', *Gastroenterology*. doi: 10.1053/j.gastro.2005.11.030.

Hanauer S et al. (2002) 'Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial', *Lancet*, 359, pp. 1541–49.

Hansson G and Johansson M (2010) 'The inner of the two Muc2 mucin-dependent mucus layers in colon is devoid of bacteria', *Gut Microbes*, 1(1), pp. 51–54.

Harbord, M. et al. (2017a) 'Corrigendum: Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management', *Journal of Crohn's and Colitis*. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx009.

Harbord, M. et al. (2017b) 'Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management', *Journal of Crohn's and Colitis*, 11(7), pp. 769–784. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx009.

Harper, J. W., Sinanan, M. N. and Zisman, T. L. (2013) 'Increased body mass index is associated with earlier time to loss of response to infliximab in patients with inflammatory bowel disease', *Inflammatory Bowel Diseases*. doi: 10.1097/MIB.0b013e31829cf401.

Bibliografia

- Harvey R.F., B. J. M. (1980) *Methods and Devices A SIMPLE INDEX OF CROHN'S-DISEASE ACTIVITY*.
- Heller, F. et al. (2005) 'Interleukin-13 is the key effector Th2 cytokine in ulcerative colitis that affects epithelial tight junctions, apoptosis, and cell restitution', *Gastroenterology*. doi: 10.1016/j.gastro.2005.05.002.
- Hinojosa del Val J (2010) 'Conductas de actuación en la enfermedad inflamatoria crónica intestinal', in *Manual práctico*. 6a edn.
- Hou, J. K. et al. (2013) 'The incidence and prevalence of inflammatory bowel disease among u.s. veterans: A national cohort study', *Inflammatory Bowel Diseases*. doi: 10.1097/MIB.0b013e31828028ca.
- Hugot, J. et al. (2001) 'Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease', *letters to nature*, pp. 599–603. doi: 10.1038/35079107.
- Huijsdens, X. W. et al. (2002) 'Quantification of bacteria adherent to gastrointestinal mucosa by real-time PCR', *Journal of Clinical Microbiology*, 40(12), pp. 4423–4427. doi: 10.1128/JCM.40.12.4423-4427.2002.
- Jostins, L. et al. (2012) 'Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease', *Nature*, 491(7422), pp. 119–124. doi: 10.1038/nature11582.Host-microbe.
- Junghans RP (1997) 'Finally! The Brambell receptor (FcRB). Mediator of transmission of immunity and protection from catabolism for IgG.', *Immunol Res.*, 16(2), p. 215.
- Kagoshima M, Ito K, Cosio B, A. I. (2003) *Glucocorticoid suppression of nuclear factor-kappa B: a role for histone modifications*.
- Kaplan, G. G. et al. (2007) 'The risk of developing Crohn's disease after an appendectomy: A population-based cohort study in Sweden and Denmark', *Gut*. doi: 10.1136/gut.2007.121467.
- Kaplan, G. G. (2015) 'The global burden of IBD: From 2015 to 2025', *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. doi: 10.1038/nrgastro.2015.150.
- Karoui, S. et al. (2011) 'Correlation of C-reactive protein with clinical and endoscopic activity in patients with ulcerative colitis', *Digestive Diseases and Sciences*. doi: 10.1007/s10620-010-1496-7.
- Khanna, R. et al. (2015) 'Early combined immunosuppression for the management of Crohn's disease (REACT): A cluster randomised controlled trial', *The Lancet*. Lancet Publishing Group, 386(10006), pp. 1825–1834. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00068-9.
- Kirschner, B. et al. (1987) 'Childhood Factors in Ulcerative Colitis and Crohn's Disease For personal use only', *Scand J Gastroenterol.*, 22(8), pp. 1009–24.
- Klampfer, L. et al. (2003) 'Inhibition of interferon gamma signaling by the short chain fatty acid butyrate.', *Molecular cancer research: MCR*, 1(11), pp. 855–62. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14517348>.
- Kobayashi, T. et al. (2008) 'IL23 differentially regulates the Th1/Th17 balance in ulcerative colitis and Crohn's disease', *Gut*. doi: 10.1136/gut.2007.135053.
- Kojouharoff, G. et al. (1996) *Neutralization of tumour necrosis factor (TNF) but not of IL-1 reduces inflammation in chronic dextran sulphate sodium-induced colitis in mice*.
- koral Onal I et al. (2015) *Role of inflammatory Markers as Predictors of Clinical activity and Endoscopic Severity in Crohn's disease*.
- Koutroubakis, I. E. and Vlachonikolis, I. G. (2000) 'Appendectomy and the Development of Ulcerative

Colitis: Results of a Metaanalysis of Published Case-Control Studies', *the americal journal of gastroenterology*.

Kuenzig, M. E. et al. (2018) 'The Impact of Inflammatory Bowel Disease in Canada 2018: Indirect Costs of IBD Care', *Journal of the Canadian Association of Gastroenterology*. Oxford University Press (OUP), 2(Supplement_1), pp. S34–S41. doi: 10.1093/jcag/gwy050.

Laptoš, T. and Omersel, J. (2018) 'The importance of handling high-value biologicals: Physico-chemical instability and immunogenicity of monoclonal antibodies (review)', *Experimental and Therapeutic Medicine*. doi: 10.3892/etm.2018.5821.

Lennard-Jones, J. E. (1989) *Classification of Inflammatory Bowel Disease*.

Lichtenstein, G. R. et al. (2018) 'ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults', *American Journal of Gastroenterology*. doi: 10.1038/ajg.2018.27.

Loftus, E. V (2004) 'Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence, and environmental influences', *Gastroenterology*, 126(6), pp. 1504–1517. doi: 10.1053/j.gastro.2004.01.063.

Loftus E (2016) *Update on the incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the united States, Gastroenterology & Hepatology*.

López-Serrano, P. et al. (2009) 'Epidemiologic study on the current incidence of inflammatory bowel disease in Madrid', *Revista Espanola de Enfermedades Digestivas*, 101(11), pp. 768–772. doi: 10.4321/S1130-01082009001100004.

Lopez-Siles, M. et al. (2014) 'Mucosa-associated Faecalibacterium prausnitzii and Escherichia coli co-abundance can distinguish Irritable Bowel Syndrome and Inflammatory Bowel Disease phenotypes', *International Journal of Medical Microbiology*. Urban und Fischer Verlag GmbH und Co. KG, 304(3–4), pp. 464–475. doi: 10.1016/j.ijmm.2014.02.009.

López-Siles, M. (2015) *Ecophysiology and phylogeny of Faecalibacterium prausnitzii in healthy and diseased gut. Application in Inflammatory Bowel Disease diagnostics*. universitat de Girona.

López Cortés, R. et al. (2016) 'Calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal', *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*. doi: 10.4321/S1137-6627/2016000100014.

Lozupone, C. A. et al. (2012) 'Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota', *Nature*, pp. 220–230. doi: 10.1038/nature11550.

Machiels, K. et al. (2014) 'A decrease of the butyrate-producing species roseburia hominis and faecalibacterium prausnitzii defines dysbiosis in patients with ulcerative colitis', *Gut*. BMJ Publishing Group, 63(8), pp. 1275–1283. doi: 10.1136/gutjnl-2013-304833.

Mackey, A. C. et al. (2007) 'Hepatosplenic T cell lymphoma associated with infliximab use in young patients treated for inflammatory bowel disease', *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. doi: 10.1097/MPG.0b013e31802f6424.

Magro, F. et al. (2014) 'High C-reactive protein in Crohn's disease patients predicts nonresponse to infliximab treatment', *Journal of Crohn's and Colitis*. doi: 10.1016/j.crohns.2013.07.005.

Mahid, S. S. et al. (2006) 'Smoking and inflammatory bowel disease: A meta-analysis', *Mayo Clinic Proceedings*. doi: 10.4065/81.11.1462.

Manichanh, C. et al. (2012) 'The gut microbiota in IBD', *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*, pp. 599–608. doi: 10.1038/nrgastro.2012.152.

Markowiak, P. and Ślizewska, K. (2017) 'Effects of probiotics, prebiotics, and synbiotics on human health', *Nutrients*. MDPI AG. doi: 10.3390/nu9091021.

Bibliografía

- Martinez-Medina, M. et al. (2006) 'Abnormal microbiota composition in the ileocolonic mucosa of Crohn's disease patients as revealed by polymerase chain reaction-denaturing gradient gel electrophoresis', *Inflammatory Bowel Diseases*, 12(12), pp. 1136–1145. doi: 10.1097/O1.mib.0000235828.09305.0c.
- Martinez-Medina, M. et al. (2009) 'Molecular diversity of Escherichia coli in the human gut: New ecological evidence supporting the role of adherent-invasive E. coli (AIEC) in Crohn's disease', *Inflammatory Bowel Diseases*, 15(6), pp. 872–882. doi: 10.1002/ibd.20860.
- Martinez-Medina, M. and Garcia-Gil, L. J. (2014) 'Escherichia coli in chronic inflammatory bowel diseases: An update on adherent invasive Escherichia coli pathogenicity', *World Journal of Gastrointestinal Pathophysiology*. Baishideng Publishing Group Inc., 5(3), p. 213. doi: 10.4291/wjgp.v5.i3.213.
- Masachs, M., Casellas F and Malagelada JR. (2007) 'Traducción, adaptación y validación al español del cuestionario de calidad de vida de 32 ítems (IBDQ-32) de la enfermedad inflamatoria intestinal', *Revista Espanola de Enfermedades Digestivas*. doi: 10.4321/S1130-01082007000900006.
- Maté-Jimenez J et al. (1994) 'Incidence and prevalence of ulcerative colitis and Crohn's disease in urban and rural areas of Spain from 1981 to 1988.', *J Clin Gastroenterol.*, 18(1), pp. 27–31.
- Matsuda, R. et al. (2009) 'Quantitative cytokine mRNA expression profiles in the colonic mucosa of patients with steroid Naïve ulcerative colitis during active and quiescent disease', *Inflammatory Bowel Diseases*. doi: 10.1002/ibd.20759.
- Miquel, S. et al. (2013) 'Faecalibacterium prausnitzii and human intestinal health', *Current Opinion in Microbiology*, pp. 255–261. doi: 10.1016/j.mib.2013.06.003.
- Mokbel M et al. (1998) 'Effect of smoking on the long-term course of ulcerative colitis', *Gastroenterol Clin Biol*, pp. 858–62.
- Moller FT et al. (2015) 'Familial risk of inflammatory bowel disease: a population-based cohort study 1977-2011.', *Am J Gastroenterol.*, 110(4), pp. 564–71.
- Mouzas, Ia. and Pallis, A. (2000) *Assessing quality of life in medical trials on patients with inflammatory bowel disease*, ANNALS OF GASTROENTEROLOGY.
- Naito, Y. et al. (2003) 'Enhanced intestinal inflammation induced by dextran sulfate sodium in tumor necrosis factor-alpha deficient mice', *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 18, pp. 560–569. doi: 10.1046/j.0815-9319.2003.03034.x.
- Nandi B (no date) 'Management of Ulcerative Colitis: Step-up or Step-down Approach?', in.
- Ng, S. C. et al. (2017) 'Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies', *The Lancet*. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32448-0.
- Ondategui-Parra S (2016) *Enfermedad Inflamatoria Intestinal: situación actual y retos asistenciales*.
- Ordás, I. et al. (2012b) 'Anti-TNF monoclonal antibodies in inflammatory bowel disease: Pharmacokinetics-based dosing paradigms', *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 91(4), pp. 635–646. doi: 10.1038/clpt.2011.328.
- Orel, R. and Trop, T. K. (2014) 'Intestinal microbiota, probiotics and prebiotics in inflammatory bowel disease', *World Journal of Gastroenterology*. WJG Press, pp. 11505–11524. doi: 10.3748/wjg.v20.i33.11505.
- Otten, C. M. T. et al. (2008) 'Diagnostic performance of rapid tests for detection of fecal calprotectin and lactoferrin and their ability to discriminate inflammatory from irritable bowel syndrome', *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. doi: 10.1515/CCLM.2008.246.

- Panaccione, R. et al. (2014) 'Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis', *Gastroenterology*. W.B. Saunders, 146(2). doi: 10.1053/j.gastro.2013.10.052.
- Papadakis, K. A. et al. (2005) 'Safety and efficacy of adalimumab (D2E7) in Crohn's disease patients with an attenuated response to infliximab', *American Journal of Gastroenterology*. doi: 10.1111/j.1572-0241.2005.40647.x.
- Papamichael, K. et al. (2015) 'Role for therapeutic drug monitoring during induction therapy with TNF antagonists in IBD: Evolution in the definition and management of primary nonresponse', *Inflammatory Bowel Diseases*. doi: 10.1097/MIB.0000000000000202.
- Papamichael, K. et al. (2017) 'Improved Long-term Outcomes of Patients With Inflammatory Bowel Disease Receiving Proactive Compared With Reactive Monitoring of Serum Concentrations of Infliximab', *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. doi: 10.1016/j.cgh.2017.03.031.
- Papamichael, K. et al. (2019) 'Proactive Therapeutic Drug Monitoring of Adalimumab Is Associated With Better Long-term Outcomes Compared With Standard of Care in Patients With Inflammatory Bowel Disease', *Journal of Crohn's and Colitis*. Oxford University Press (OUP). doi: 10.1093/ecco-jcc/jjz018.
- Parakkal, D. et al. (2011) 'Hepatosplenic T-cell lymphoma in patients receiving TNF-?? inhibitor therapy: Expanding the groups at risk', *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*. doi: 10.1097/MEG.0b013e32834bb90a.
- Pascual-Salcedo, D. et al. (2011) 'Influence of immunogenicity on the efficacy of long-term treatment with infliximab in rheumatoid arthritis.', *Rheumatology (Oxford, England)*. doi: 10.1093/rheumatology/ker124.
- Qin, J. et al. (2010) 'A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing', *Nature*. doi: 10.1038/nature08821.
- Qin, J. et al. (2012) 'A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes', *Nature*, 490(7418), pp. 55-60. doi: 10.1038/nature11450.
- Qiu, X. et al. (2013) 'Faecalibacterium prausnitzii upregulates regulatory T cells and anti-inflammatory cytokines in treating TNBS-induced colitis', *Journal of Crohn's and Colitis*, 7(11). doi: 10.1016/j.crohns.2013.04.002.
- Ramamoorthy, S. and Cidlowski, J. A. (2016) 'Corticosteroids. Mechanisms of Action in Health and Disease', *Rheumatic Disease Clinics of North America*. W.B. Saunders, pp. 15-31. doi: 10.1016/j.rdc.2015.08.002.
- Ramiro-Puig E et al. (2008) 'El intestino: pieza clave del sistema inmunitario', *Rev. esp. enferm. dig.*, 100(1).
- Regueiro, M. et al. (2007) 'Infliximab dose intensification in Crohn's disease', *Inflammatory Bowel Diseases*. doi: 10.1002/ibd.20177.
- Reinisch, W. et al. (2011) 'Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: Results of a randomised controlled trial', *Gut*. doi: 10.1136/gut.2010.221127.
- Roblin, X. et al. (2014) 'Association between pharmacokinetics of adalimumab and mucosal healing in patients with inflammatory bowel diseases', *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. doi: 10.1016/j.cgh.2013.07.010.
- Rodrigo L et al. (2004) 'A population-based study on the incidence of inflammatory bowel disease in Oviedo (Northern Spain).', *Rev Esp Enferm Dig.*, 96(5), p. 296-305.
- Rogler, G. (2013) 'Top-down or step-up treatment in Crohn's disease?', *Digestive Diseases*, 31(1),

Bibliografía

pp. 83–90. doi: 10.1159/000347190.

Rojas JR *et al.* (2005) 'Formation, distribution, and elimination of infliximab and anti-infliximab immune complexes in cynomolgus monkeys.', *J Pharmacol Exp Ther.*, 313(2), pp. 578–85.

Røseth, A. G., Aadland, E. and Grzyb, K. (2004) 'Normalization of faecal calprotectin: a predictor of mucosal healing in patients with inflammatory bowel disease', *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. Informa UK Limited, 39(10), pp. 1017–1020. doi: 10.1080/00365520410007971.

Rutgeerts, P. *et al.* (1990) 'Predictability of the postoperative course of Crohn's disease.', *Gastroenterology*, 99(4), pp. 956–63. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2394349>.

Rutgeerts, P. *et al.* (2005) *Infliximab for Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis*. Available at: www.nejm.org.

Ryman, J. T. and Meibohm, B. (2017) 'Pharmacokinetics of monoclonal antibodies', *CPT: Pharmacometrics and Systems Pharmacology*. doi: 10.1002/psp4.12224.

Sachar, D. *et al.* (1992) *Article in Gastroenterology International*. Available at: <https://www.researchgate.net/publication/279894280>.

Salim, S. Y. and Söderholm, J. D. (2011) 'Importance of disrupted intestinal barrier in inflammatory bowel diseases', *Inflammatory Bowel Diseases*. doi: 10.1002/ibd.21403.

Salvo-Romero, E. *et al.* (2015) 'Función barrera intestinal y su implicación en enfermedades digestivas', *Revista Espanola de Enfermedades Digestivas*.

Sandborn *et al.* (2007) 'Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: Results of the CLASSIC II trial', *Gut*. doi: 10.1136/gut.2006.106781.

Sandborn, W. J. *et al.* (2012) 'Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis', *Gastroenterology*. W.B. Saunders, 142(2). doi: 10.1053/j.gastro.2011.10.032.

Sandborn, W. J. *et al.* (2017) 'Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis', *New England Journal of Medicine*, 376(18), pp. 1723–1736. doi: 10.1056/NEJMoa1606910.

Sandborn WJ *et al.* (2007) 'Adalimumab Induction Therapy for Crohn Disease Previously Treated with Infliximab', *Annals of Internal Medicine*. American College of Physicians, 146(12), p. 829. doi: 10.7326/0003-4819-146-12-200706190-00159.

Sands, B. E. *et al.* (2004) 'Infliximab Maintenance Therapy for Fistulizing Crohn's Disease', *New England Journal of Medicine*. doi: 10.1056/NEJMoa030815.

Sands, B. E. and Kaplan, G. G. (2007) 'The role of TNF α in ulcerative colitis', *Journal of Clinical Pharmacology*, pp. 930–941. doi: 10.1177/0091270007301623.

Saro Gismera *et al.* (2003) *Incidencia y prevalencia en enfermedad inflamatoria intestinal crónica: Estudio asturiano en cinco áreas (EIICEA). España*. Available at: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0212-71992003000100002.

Scaldaferri, F. *et al.* (2013) 'Gut Microbial Flora, Prebiotics, and Probiotics in IBD: Their Current Usage and Utility', *BioMed Research International*. Hindawi Limited, 2013, pp. 1–9. doi: 10.1155/2013/435268.

Scharrer, I., Bray, G. L. and Neutzling, O. (1999) 'Incidence of inhibitors in haemophilia A patients - a review of recent studies of recombinant and plasma-derived factor VIII concentrates', *Haemophilia*. doi: 10.1046/j.1365-2516.1999.00300.x.

- Schroeder KW, Tremaine WJ, I. D. (1987) 'Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study.', *N Engl J Med*, 24(317(26)), pp. 1625–9.
- Segain, J. P. et al. (2000) 'Butyrate inhibits inflammatory responses through NFkappaB inhibition: implications for Crohn's disease.', *Gut*, 47(3), pp. 397–403. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10940278>.
- Shen, C. et al. (2005) 'Adalimumab induces apoptosis of human monocytes: A comparative study with infliximab and etanercept', *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. doi: 10.1111/j.1365-2036.2005.02309.x.
- Silva, F. A. R. et al. (2016) 'The Immunological Basis of Inflammatory Bowel Disease', *Gastroenterology Research and Practice*. doi: 10.1155/2016/2097274.
- Silverberg, M. S. et al. (2005) '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', *Canadian Journal of Gastroenterology*. doi: 10.1155/2005/269076.
- Singh B et al. (2013) 'Modulation of autoimmune diseases by interleukin (IL)-17 producing regulatory T helper (Th17) cells', *Indian J Med Res.*, 138(5), pp. 591–594.
- Van der Sluis, M. et al. (2006) 'Muc2-Deficient Mice Spontaneously Develop Colitis, Indicating That MUC2 Is Critical for Colonic Protection', *Gastroenterology*. doi: 10.1053/j.gastro.2006.04.020.
- Smith, K., McCoy Kathy D. and Macpherson, A. J. (2007) 'Use of axenic animals in studying the adaptation of mammals to their commensal intestinal microbiota', *Seminars in Immunology*, pp. 59–69. doi: 10.1016/j.smim.2006.10.002.
- Sokol, H. et al. (2009) 'Low counts of faecalibacterium prausnitzii in colitis microbiota', *Inflammatory Bowel Diseases*, 15(8), pp. 1183–1189. doi: 10.1002/ibd.20903.
- Solberg, I. C. et al. (2007) 'Clinical Course in Crohn's Disease: Results of a Norwegian Population-Based Ten-Year Follow-Up Study', *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. doi: 10.1016/j.cgh.2007.09.002.
- Sonnenberg, A. (2010) 'Age distribution of IBD hospitalization', *Inflammatory Bowel Diseases*. doi: 10.1002/ibd.21058.
- Sood, A. et al. (2014) 'Low hygiene and exposure to infections may be associated with increased risk for ulcerative colitis in a North Indian population', *Annals of Gastroenterology*.
- Steenholdt, C. et al. (2014a) '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*. BMJ Publishing Group, 63(6), pp. 919–927. doi: 10.1136/gutjnl-2013-305279.
- Steenholdt, C. et al. (2015) 'Individualized Therapy Is a Long-Term Cost-Effective Method Compared to Dose Intensification in Crohn's Disease Patients Failing Infliximab', *Digestive Diseases and Sciences*. Springer New York LLC, 60(9), pp. 2762–2770. doi: 10.1007/s10620-015-3581-4.
- Sun, L. (2017) 'Metabolism controls the balance of Th17/T-regulatory cells', *Frontiers in Immunology*. doi: 10.1007/978-3-319-21687-4.
- Szentkuti L et al. (1990) 'Comparative lectin-histochemistry on the pre-epithelial mucus layer in the distal colon of conventional and germ-free rats', *Comparative Biochemistry and Physiology - A Molecular and Integrative Physiology*, 119(1), pp. 379–386. doi: 10.1016/S1095-6433(97)00434-0.
- Toruner, M. et al. (2008) 'Risk Factors for Opportunistic Infections in Patients With Inflammatory Bowel Disease', *Gastroenterology*. W.B. Saunders, 134(4), pp. 929–936. doi: 10.1053/j.gastro.2008.01.012.

Bibliografia

Trachtenberg, E. A. *et al.* (2000) 'HLA class II haplotype associations with inflammatory bowel disease in Jewish (Ashkenazi) and non-Jewish caucasian populations', *Human Immunology*, 61(3), pp. 326–333. doi: 10.1016/S0198-8859(99)00134-2.

Trikudanathan, G., Venkatesh Preethi G K and Navaneethan Udayakumar (2012) 'Diagnosis and therapeutic management of extra-intestinal manifestations of inflammatory bowel disease', *Drugs*. doi: 10.2165/11638120-000000000-00000.

Tsui, J. J. and Huynh, H. Q. (2018) 'Is top-down therapy a more effective alternative to conventional step-up therapy for crohn's disease?', *Annals of Gastroenterology*. Hellenic Society of Gastroenterology, pp. 413–424. doi: 10.20524/aog.2018.0253.

Turnbaugh, P. J. *et al.* (2006) 'An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest', *Nature*, 444(7122), pp. 1027–1031. doi: 10.1038/nature05414.

Ungar, B. *et al.* (2014) 'The temporal evolution of antidrug antibodies in patients with inflammatory bowel disease treated with infliximab', *Gut*, 63(8), pp. 1258–1264. doi: 10.1136/gutjnl-2013-305259.

Vande Casteele, N. *et al.* (2013a) 'Antibody response to infliximab and its impact on pharmacokinetics can be transient', *American Journal of Gastroenterology*. doi: 10.1038/ajg.2013.12.

Vande Casteele, N. *et al.* (2013b) 'Antibody response to infliximab and its impact on pharmacokinetics can be transient', *American Journal of Gastroenterology*, 108(6), pp. 962–971. doi: 10.1038/ajg.2013.12.

Vande Casteele, N. *et al.* (2015) 'Trough Concentrations of Infliximab Guide Dosing for Patients With Inflammatory Bowel Disease', *Gastroenterology*, 148(7), p. 1320–1329.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2015.02.031.

Vaughn, B. P. *et al.* (2014) 'Proactive therapeutic concentration monitoring of infliximab may improve outcomes for patients with inflammatory bowel disease: Results from a pilot observational study', *Inflammatory Bowel Diseases*. Lippincott Williams and Wilkins, 20(11), pp. 1996–2003. doi: 10.1097/MIB.0000000000000156.

Velayos, F. S. *et al.* (2013) 'A Test-based strategy is more cost effective than empiric dose escalation for patients with crohn's disease who lose responsiveness to infliximab', *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 11(6), pp. 654–666. doi: 10.1016/j.cgh.2012.12.035.

Vermeire, S. *et al.* (2010) 'Correlation Between the Crohn's Disease Activity and Harvey-Bradshaw Indices in Assessing Crohn's Disease Severity', *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. doi: 10.1016/j.cgh.2010.01.001.

Vermeire, S. *et al.* (2018b) 'Immunogenicity of biologics in inflammatory bowel disease', *Therapeutic Advances in Gastroenterology*. SAGE Publications Ltd. doi: 10.1177/1756283X17750355.

Vermeire, S., Van Assche, G. and Rutgeerts, P. (2005) 'The role of C-reactive protein as an inflammatory marker in gastrointestinal diseases', *Nature Clinical Practice Gastroenterology and Hepatology*. doi: 10.1038/ncpgasthep0359.

Walmsley, R. and Roy, O. (2017) *Simple Clinical Colitis Activity Index (SCCAI) and future patient-centered telemedical care of Ulcerative Colitis patients*, *Medical Research Archives*.

Walmsley, R. S. *et al.* (1998) 'A simple clinical colitis activity index', *Gut*. doi: 10.1136/gut.43.1.29.

Walsh, A. J. *et al.* (2014) 'Comparing disease activity indices in ulcerative colitis', *Journal of Crohn's and Colitis*. doi: 10.1016/j.crohns.2013.09.010.

Wang, S. *et al.* (2013) 'Faecal calprotectin concentrations in gastrointestinal diseases', *Journal of International Medical Research*. doi: 10.1177/0300060513488499.

- Wang, S. L. et al. (2012) 'Development and validation of a homogeneous mobility shift assay for the measurement of infliximab and antibodies-to-infliximab levels in patient serum', *Journal of Immunological Methods*. doi: 10.1016/j.jim.2012.06.002.
- Wolbink, G. J. et al. (2005) 'Relationship between serum trough infliximab levels, pretreatment C reactive protein levels, and clinical response to infliximab treatment in patients with rheumatoid arthritis', *Annals of the Rheumatic Diseases*, 64(5), pp. 704–707. doi: 10.1136/ard.2004.030452.
- Wrzosek, L. et al. (2013) 'Bacteroides thetaiotaomicron and Faecalibacterium prausnitzii influence the production of mucus glycans and the development of goblet cells in the colonic epithelium of a gnotobiotic model rodent', *BMC Biology*, 11. doi: 10.1186/1741-7007-11-61.
- Yang, H. et al. (1993b) 'Familial empirical risks for inflammatory bowel disease: Differences between Jews and non-Jews', *Gut*, 34(4), pp. 517–524. doi: 10.1136/gut.34.4.517.
- Yarur, A. J. et al. (2013) 'Tu1147 Serum Adalimumab Levels and Antibodies Correlate With Endoscopic Intestinal Inflammation and Inflammatory Markers in Patients With Inflammatory Bowel Disease', *Gastroenterology*. doi: 10.1016/S0016-5085(13)62863-2.
- Yoshida, E. M. (1999) 'The Crohn's Disease Activity Index, its derivatives and the Inflammatory Bowel Disease Questionnaire: A review of instruments to assess Crohn's disease', *Canadian Journal of Gastroenterology*. doi: 10.1016/j.cub.2016.12.033.
- Zeissig, S. et al. (2007) '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*. doi: 10.1136/gut.2006.094375.
- Zippi, M. et al. (2014) 'Extraintestinal manifestations in a large series of Italian inflammatory bowel disease patients', *World Journal of Gastroenterology*. doi: 10.3748/wjg.v20.i46.17463.

11. ANNEX

Annex

Pacient	Acció	Monit.	Hospital	Ttment	Mod. 0_6	Rang_6	Nivells_6	Activitat_6	Mod.6_12	Rang_12	Nivells_12	Activitat_12
1	mantenir	proactiu	HUJT	adalimumab	no	si	6,8	MA	no	si	7,2	RC
2	canvi	reactiu	HUJT	adalimumab	no	canvi		MA	no	canvi		MA
3	canvi	reactiu	HUJT	infiximab	no	canvi		MA	no	canvi		MA
4	desintensificar	proactiu	HUJT	adalimumab	si	si	10	RC	no	si	5,7	RC
5	canvi	reactiu	HUJT	adalimumab	no	canvi		RC	no	canvi		RC
6	desescalar	proactiu	HUV	adalimumab	no	si	7	RC	no	si	8,2	RC
7	desintensificar	proactiu	HUV	infiximab	no	si	6,3	RC	no	si	3,4	MA
8	desescalar	proactiu	HUV	adalimumab	no	si	8,6	RC	no	si	6	RC
9	desescalar	proactiu	HUV	adalimumab	no	si	5,6	RC	no	si	6,2	RC
10	intensificar	reactiu	HUV	infiximab	no	si	4	MA	no	no	2	MA
11	desescalar	proactiu	HUV	adalimumab	no	si	5,6	RC	no	no	3,4	RC
12	retirar	proactiu	HUV	infiximab	no	retirar		RC	no	retirar		RC
13	intensificar	reactiu	HUV	infiximab	no	si	3,8	RC	no	si	3,1	RC
14	desintensificar	proactiu	HUV	infiximab	si	no	2,7	RC	no	si	4,5	RC
15	desescalar	proactiu	HUV	infiximab	no	no	1,4	MA	no	no	1	RC
16	mantenir	proactiu	HUV	adalimumab	no	si	6	RC	no	si	6,4	RC
17	desintensificar	proactiu	HUJT	infiximab	no	no	0,6	MA	si	canvi		MA
18	desintensificar	proactiu	HUJT	infiximab	no	si	3,6	RC	no	si	3,2	RC
19	desintensificar	proactiu	HUJT	infiximab	no	si	6,2	MA	si	si	5,2	MA

Annex

Pacient	Acció	Monit.	Hospital	Ttment	Mod. 0_6	Rang_6	Nivells_6	Activitat_6	Mod.6_12	Rang_12	Nivells_12	Activitat_12
20	desintensificar	proactiu	HUJT	infiximab	no	si	6,2	RC	no	no	2,8	MA
21	canvi	reactiu	HUJT	infiximab	si	canvi		MA	no	canvi		MA
22	desescalar	proactiu	HUJT	adalimumab	no	si	5,1	MA	no	si	5,8	RC
23	mantenir	proactiu	HUJT	adalimumab	no	si	10	RC	no	si	7,7	RC
24	retirar	proactiu	HUJT	adalimumab	no	retirar		RC	si	retirar		MA
25	intensificar	reactiu	HUJT	adalimumab	si	no	0,01	MA	no	canvi		MA
26	canvi	reactiu	HUJT	infiximab	no	canvi		RC	no	canvi		MA
27	canvi	reactiu	HUJT	Infiximab BS	si	canvi		MA	no	canvi		MA
28	intensificar	reactiu	HUJT	infiximab	no	si	9,2	RC	no	si	10	RC
29	retirar	proactiu	HUJT	adalimumab	no	retirar		RC	no	retirar		RC
30	intensificar	reactiu	HUJT	adalimumab	si	canvi		MA	no	canvi		MA
31	mantenir	proactiu	HUJT	adalimumab	no	no	4,8	MA	no	si	6	MA
32	mantenir	proactiu	HUJT	infiximab	no	si	3,2	RC	no	si	4,6	MA
33	mantenir	proactiu	HUJT	infiximab	no	no	2,2	RC	no	si	3,5	RC
34	mantenir	proactiu	HUJT	infiximab	no	si	4,4	RC	no	si	6	RC
35	mantenir	proactiu	HUJT	infiximab	no	no	2	RC	no	no	2,2	RC
36	intensificar	reactiu	HUJT	infiximab	no	si	9,6	MA	si	no	11,4	RC
37	desintensificar	proactiu	HUJT	Infiximab BS	no	si	7,2	RC	no	si	7,5	RC
38	intensificar	reactiu	HUJT	infiximab	si	no	16,6	RC	no	no	1,7	RC
39	intensificar	reactiu	HUJT	infiximab	no	si	3	RC	no	si	3	RC

Annex

Pacient	Acció	Monit.	Hospital	Ttment	Mod. 0_6	Rang_6	Nivells_6	Activitat_6	Mod.6_12	Rang_12	Nivells_12	Activitat_12
40	desintensificar	proactiu	HUJT	Infliximab BS	no	si	4,8	RC	si	si	3,2	RC
41	mantenir	proactiu	HUJT	adalimumab	no	si	5,4	RC	no	si	5	RC
42	mantenir	proactiu	HUJT	adalimumab	no	si	9,6	MA	si	no	10,1	MA
43	desintensificar	proactiu	HUJT	adalimumab	si	no	1	MA	no	no	3,7	RC
44	desescalar	proactiu	HUV	Infliximab BS	no	no	2,6	RC	si	no	1,9	MA
45	mantenir	proactiu	HUV	adalimumab	no	si	5,2	RC	si	no	0	MA
46	intensificar	reactiu	HUV	adalimumab	si	no	0	MA	no	canvi		MA
47	desescalar	proactiu	HUV	adalimumab	no	si	5	MA	no	no	3,9	RC
48	mantenir	proactiu	HUV	adalimumab	no	si	10	RC	no	si	9,6	RC
49	retirar	proactiu	HUV	adalimumab	no	retirar		RC	no	retirar		RC
50	canvi	reactiu	HUV	adalimumab	no	canvi		MA	no	canvi		RC
51	intensificar	proactiu	HUV	adalimumab	si	no	11	MA	no	canvi		RC
52	intensificar	reactiu	HUJT	adalimumab	no	si	6,3	RC	si	no	2,9	MA
53	intensificar	reactiu	HUJT	infiximab	no	si	8,8	RC	si	canvi		RC

*ttment: tractament, monit: monitoratge farmacocinètic, mod: modificació del règim posològic, BS: biosimilar.

Taula 29: Avaluació clínica i farmacològica al llarg del 12 mesos de seguiment.

