1130-0108/2015/107/527-533
Revista Española de Enfermedades Digestivas
Copyright © 2015 Arán Ediciones, S. L.
Rev Esp Enferm Dig (Madrid
Vol. 107, N.º 9, pp. 527-533, 2015

**TRABAJOS ORIGINALES**

# Frecuencia, factores predictores y consecuencias de la intensificación del tratamiento de mantenimiento con infliximab en la colitis ulcerosa

Luis Fernández-Salazar[1], Jesús Barrio[2], Fernando Muñoz[3], Concepción Muñoz[4], Ramón Pajares[5], Montserrat Rivero[6], Vanesa Prieto[7], Jesús Legido[8], Abdel Bouhmidi[9], Maite Herranz[10], Guillermo González Redondo[1], Nereida Fernández[3], Fernando Santos[2], Ramón Sánchez-Ocaña[2], Diana Joao[3], Investigadores de ACAD (Asociación Castellana de Aparato Digestivo)

*Servicios de Aparato Digestivo. [1]Hospital Clínico Universitario. Valladolid. [2]Hospital Universitario Río Hortega. Valladolid. [3]Complejo Asistencial Universitario. León. [4]Hospital Virgen de la Salud. Toledo. [5]Hospital Infanta Sofía. San Sebastián de los Reyes, Madrid. [6]Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander. [7]Complejo Asistencial Universitario. Salamanca. [8]Complejo Asistencial. Segovia. [9]Hospital Santa Bárbara de Puertollano. Ciudad Real. [10]Complejo Asistencial. Ávila*

## RESUMEN

**Introducción:** la intensificación del tratamiento con infliximab (IFX) en la colitis ulcerosa (CU) es más frecuente de lo establecido en estudios pivotales.

**Objetivos:** establecer la frecuencia y forma con la que intensificamos en CU en práctica clínica, los factores predictores y comparar la evolución entre los pacientes con tratamiento intensificado y no intensificado.

**Métodos:** estudio retrospectivo de 10 hospitales y 144 pacientes con respuesta a la inducción con IFX. Se analizaron variables predictoras de la intensificación con análisis de regresión de Cox. Se comparó la evolución, pérdida de respuesta a IFX y colectomía según tratamiento intensificado o no intensificado.

**Resultados:** tiempo de seguimiento desde la inducción hasta la recogida de datos: 38 meses [rango intercuartil (RIC) 20-62]. Tiempo de tratamiento con IFX: 24 meses (RIC, 10-44). El 37% de los pacientes requirió intensificación. Se acortó el intervalo en 36 pacientes, se aumentó la dosis en 7, ambas en 10. La introducción simultánea de inmunosupresores tiopurínicos (INM) e IFX predijo la intensificación de forma independiente [Hazard ratio (HR) 0,034 p 0,006 IC 0,003-0,371]. En los pacientes con tratamiento intensificado fue más frecuente la suspensión de IFX por pérdida de respuesta (30,4% *vs.* 10,2% p 0,002), la reintroducción de corticoides (35% *vs.* 18%, p 0,018) y la colectomía (22% *vs.* 6,4% p 0,011). El 17% de los pacientes intensificados volvió a recibir 5 mg/kg cada 8 semanas.

**Conclusiones:** la intensificación es frecuente y en ocasiones reversible. La introducción del INM en el momento de la inducción con IFX predice la no intensificación. La intensificación, aunque eficaz, se asocia a una peor evolución.

***Palabras clave:*** Intensificación. Optimización. antiTNF. Infliximab. Colitis ulcerosa.

## INTRODUCCIÓN

Infliximab (IFX) es un fármaco eficaz en la inducción y mantenimiento de la remisión de la colitis ulcerosa (CU) (1). La pauta habitual empleada en el mantenimiento es 5 mg/kg cada 8 semanas, pero la necesidad de aumentar la dosis o acortar el intervalo entre dosis demostrada en los estudios pivotales (2) es menor que la que vemos en la práctica clínica y en los estudios basados en ella (3,4). Esta intensificación es con frecuencia eficaz en recuperar la respuesta a IFX y evitar cambios de tratamiento o colectomía (5-8), pero tiene consecuencias en el coste del tratamiento (3) y quizá en la seguridad del paciente. Pretendemos determinar la frecuencia y la forma con la que se intensifica el tratamiento de mantenimiento con IFX en pacientes con CU que tienen una pérdida de respuesta a IFX, identificar los factores predictores de la intensificación y comprobar la eficacia y evolución de los pacientes que reciben tratamiento intensificado frente a las de los pacientes que no reciben tratamiento intensificado.

## MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio ECIA (Estudio de Colitis e Infliximab de ACAD) es un estudio retrospectivo y multicéntrico en el que han colaborado 10 hospitales de las comunidades autónomas de Cantabria, Castilla-

*Conflicto de intereses:* No ha habido ningún tipo de ayuda económica o beca para la realización de este estudio. L. Fernández-Salazar declara colaboraciones científicas retribuidas con Abbvie, MSD y Shire, y ayudas no económicas de Ferring y Abbvie. F. Muñoz declara colaboraciones científicas retribuidas con Abbvie y MSD. R. Pajares declara colaboraciones científicas retribuidas con Almirall, Shire y ayudas no económicas de Abbvie. M. Rivero declara ayudas no económicas de Abbvie y Ferring. V. Prieto decalara colaboraciones científicas retribuidas y ayudas no económicas de MSD y con Abbvie. J. Legido declara colaboraciones científicas retribuidas con Abbvie y ayudas no económicas de Abbvie, MSD y Shire. A. Bohumidi declara colaboraciones científicas retribuidas con Abbvie, MSD y Shire.

*Recibido:* 10-04-2015
*Aceptado:* 28-05-2015

*Correspondencia:* Luis Fernández Salazar. Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Clínico Universitario. Avda. Ramón y Cajal, s/n. 47005 Valladolid
e-mail: luisfernsal@gmail.com

*Fernández-Salazar L, Barrio J, Muñoz F, Muñoz C, Pajares R, Rivero M, Prieto V, Legido J, Bouhmidi A, Herranz M, González Redondo G, Fernández N, Santos F, Sánchez-Ocaña R, Joao D, Investigadores de ACAD (Asociación Castellana de Aparato Digestivo). Frecuencia, factores predictores y consecuencias de la intensificación del tratamiento de mantenimiento con infliximab en la colitis ulcerosa. Rev Esp Enferm Dig 2015;107:527-533.*

La Mancha, Castilla y León y Madrid promovido desde la Asociación Castellana de Aparato Digestivo. El estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética e Investigación del Hospital Clínico Universitario de Valladolid. En él se han incluido los datos de todos los pacientes con CU tratados con IFX desde junio de 2003 a mayo de 2014. Las variables recogidas (Tabla I) fueron relativas a factores predictores de gravedad de la CU, tratamientos previos a IFX, cotratamiento IFX e inmunosupresores tiopurínicos (INM), respuesta a IFX y evolución. Se han recogido además el tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la CU a la inducción con IFX, el tiempo con IFX y en su caso el tiempo desde la inducción hasta la intensificación y desintensificación.

El uso de corticoides, INM, ciclosporina o tacrolimus y leucocitoaféresis previo a IFX se refiere a su empleo en cualquier momento a lo largo de la evolución del paciente antes de indicar IFX. Se definió *resistencia a los INM* cuando fue necesario el tratamiento con IFX pese a que el paciente recibía INM durante 6 meses a las dosis consideradas adecuadas por su médico, bien por estar ajustada a peso o en función del valor de tiopurínmetiltransferasa. La *suspensión de INM por intolerancia* se consideró cuando fue necesario interrumpir el tratamiento con INM por efectos adversos. En cuanto a la respuesta a la inducción con IFX, se ha considerado *remisión clínica* cuando la respuesta a la inducción con IFX supuso una desaparición de los síntomas con una normalización del valor de PCR. La *respuesta clínica* se consideró como una mejoría clínica y/o analítica tras la inducción que hiciese considerar eficaz, y por tanto mantener, el tratamiento con IFX. Para calcular la tasa de colectomía se excluyeron los pacientes en los que IFX se indicó por manifestaciones extraintestinales o pouchitis.

Para este estudio se han seleccionado los 144 pacientes que respondieron con remisión o respuesta clínica a la inducción con IFX a las dosis habituales de 5 mg/kg en las semanas 0, 2 y 6 sin recibir intensificación con la inducción.

Las variables cualitativas se han expresado con frecuencias absolutas y relativas, y las cuantitativas con mediana y rango intercuartil (RIC). Las variables cualitativas se han comparado con la prueba de Chi cuadrado con corrección de Fisher y las cuantitativas con el test de U Mann Whitney. Se analizaron las variables predictoras de la variable dependiente "intensificación" utilizando un análisis de supervivencia de Cox. Se han calculado los HR con intervalo de confianza del 95% de las variables independientes: edad en el momento del diagnóstico, edad en el momento de la inducción, sexo, extensión de la CU, necesidad de corticoides sistémicos en el momento del diagnóstico, necesidad de corticoides en algún momento de la evolución, tratamiento con INM previo a IFX, resistencia a INM, intolerancia y suspensión de INM, empleo de ciclosporina o tacrolimus en algún momento de la evolución previo a IFX, empleo de ciclosporina o tacrolimus en el mismo brote en el que se empleó IFX, empleo de leucocitoaféresis en algún momento antes de IFX, indicación de IFX, tiempo desde el diagnóstico hasta la inducción con IFX, empleo de corticoides en la inducción con IFX, respuesta o remisión a la inducción, tratamiento combinado IFX+INM, momento en el que se introduce el INM en el tratamiento combinado, tiempo de tratamiento combinado y tiempo con IFX. Se compararon con los test de Log-Rank y Breslow las curvas de Kaplan Meier de supervivencia libre de intensificación en función del uso previo de INM, el cotratamiento IFX+INM y el momento de iniciar INM. Se ha considerado el valor de $p < 0,05$ para la significación estadística.

**Tabla I. Variables analizadas y características de los pacientes**

| *Características de 144 pacientes* | |
|---|---|
| Tiempo de seguimiento (meses) | 38 (20-62) |
| Tiempo de tratamiento con IFX (meses) | 24 (10-44) |
| Sexo (hombres) | 60% (87/144) |
| Edad al diagnóstico (años) | 33 (20,7) |
| Edad a la inducción (años) | 40 (18,7) |
| *Extensión* | |
| E1 | 12% (18/144) |
| E2 | 29% (42/144) |
| E3 | 58% (84/144) |
| Ingreso al diagnóstico | 43% (62/138) |
| Corticoides al diagnóstico | 54% (78/134) |
| Corticoides IV previos a IFX | 77% (111/139) |
| Ciclo o tacro previo a IFX | 16% (23/141) |
| Ciclo o tacro en mismo brote IFX | 3% (4/141) |
| Leucocitoaféresis previa a IFX | 14% (21/144) |
| INM antes de IFX | 79% (114/144) |
| Intolerancia INM | 16% (18/114) |
| Resistencia a INM | 48% (55/114) |
| Tiempo desde diagnóstico a IFX (meses) | 49 (14-122) |
| *Indicación* | |
| Brote grave CR | 22% (31/143) |
| Corticodependencia | 35% (50/143) |
| Brote moderado R/I a corticoides/INM | 35% (50/143) |
| Manifestaciones extraintestinales | 6% (8/143) |
| Pouchitis | 3% (4/143) |
| Remisión con la inducción | 51% (73/144) |
| Co tratamiento INM+IFX | 80% (115/144) |
| INM desde 6 meses antes de IFX | 60% (70/115) |
| INM menos de 6 meses antes | 10% (14/115) |
| INM simultáneo IFX | 15% (22/115) |
| INM después de IFX | 3% (5/115) |
| Tiempo de cotratamiento INM+IFX (meses) | 13 (7-22) |
| Pacientes con tratamiento intensificado | 38% (53/144) |
| Efectos adversos | 18% (26/144) |
| Suspensión de IFX por efecto adverso | 12% (17/144) |
| Suspensión de IFX por pérdida de respuesta | 18% (26/144) |
| Reintroducción de corticoides | 25% (36/144) |
| Colectomía | 12% (16/131) |

## RESULTADOS

El seguimiento de los 144 pacientes ha sido 38 meses (RIC 20-62) desde la inducción hasta la fecha de recogida de datos. La duración del tratamiento con IFX ha sido de 24 meses (RIC 10-44) hasta la recogida de datos. Las características de los pacientes se resumen en la tabla I.

### Frecuencia de intensificación y tipos

El 37% (53/144) de los pacientes recibió tratamiento intensificado. El tiempo desde la inducción con IFX hasta la intensificación fue 9 meses (5-15). A treinta y seis pacientes se les acortó el intervalo entre dosis y recibieron 5 mg/kg cada 6 semanas tras un tiempo de 9,5 meses (RIC 5-16) desde la inducción. A siete pacientes se les intensificó doblando la dosis a 10 mg/kg cada 8 semanas tras 9 meses (RIC 4-20) desde la inducción. Además diez pacientes requirieron doble intensificación (10 mg/kg cada 6 semanas), siendo la primera intensificación a los 6 meses (RIC 4-9) de la inducción. El número de intensificaciones total fue 63. La tasa de intensificación fue 2,3 por 100 pacientes al mes.

### Desintensificación

Diez de los 36 pacientes con acortamiento de intervalo fueron desintensificados después de 12 meses (RIC 4-16) y 3 de ellos volvieron a ser reintensificados. Dos de los siete pacientes con aumento de dosis fueron desintensificados después de 2 y 4 meses. Dos de los diez pacientes con doble intensificación fueron desintensificados parcialmente reduciendo la dosis a 5 mg/kg cada 6 semanas después de 2 y 24 meses, ambos volvieron a ser reintensificados. En el 26,4% (14/53) de los pacientes con tratamiento intensificado se intentó la desintensificación, que se mantuvo en el 17% (9/53) de los pacientes al final del seguimiento.

Sólo el 17% (9/53) de los pacientes con tratamiento intensificado volvieron a recibir 5 mg/kg cada 8 semanas. El tratamiento de 44 pacientes (83% de los pacientes con tratamiento intensificado y el 30,5% del total) se mantuvo intensificado, hasta la suspensión de IFX o fecha de recogida de datos, siendo en 10 de ellos una intensificación doble. Los tratamientos que estaban intensificados en el momento de la recogida de datos tuvieron una duración de 12,5 meses (RIC 3-40).

### Factores predictores de intensificación

El análisis univariante de supervivencia de Cox demostró que el empleo de INM antes de IFX (HR 3,999, IC 1,443-11,084 p 0,008), la remisión clínica con la inducción de IFX (HR 0,567 IC 0,222-0,999 p 0,049) y el tratamiento con INM iniciado a la vez que IFX (HR, 0,580; IC, 0,374-0,901; p 0,015) predecían la intensificación (Tabla II). En cuanto al momento en el que se introduce el INM asociado a IFX, si este se introdujo 6 meses o más antes de IFX la intensificación ocurrió en el 49%, si fue menos de 6 meses antes en el 42%, si INM e IFX se indicaron de forma simultánea la intensificación se indicó en el 4,5% y si se introdujo después en el 40% (p 0,003). La introducción de INM después de la inducción con IFX pudiera ser debida a una falta de respuesta adecuada a IFX y por ello decidimos eliminar del análisis los 5 pacientes en los que el INM se introdujo después de la inducción con IFX. El análisis univariante de esta nueva variable también demostró predecir la intensificación (HR 0,091; p 0,018; IC 0,013-0,664) (Tabla II).

En el análisis multivariante se incluyeron las siguientes variables independientes: edad en el momento de la inducción con IFX, sexo, indicación de IFX, empleo de INM antes de IFX, remisión tras la inducción y momento de la introducción del INM asociado a IFX excluyendo los pacientes en los que el INM se introdujo después de la inducción. El momento de la introducción de INM en el cotratamiento fue la única variable predictora independiente de intensificación (HR, 0,034; p 0,006; IC, 0,003-0,371) (Tabla II).

Los 24 pacientes con inicio simultáneo de IFX e INM presentaron otras diferencias respecto al resto de pacientes con cotratamiento que recibieron los INM antes o después del inicio de IFX. En el grupo de INM e IFX simultáneos, el 40% de las suspensiones de IFX fueron debidas a remisión completa o monoterapia con INM frente al 10,7% (p 0,054) y la duración del tratamiento con IFX fue de menor duración: 12 meses (RIC 6-26) *vs.* 26 meses (RIC 13-48) p 0,005.

Las curvas de supervivencia de Kaplan Meier muestran la supervivencia sin intensificación en función de uso previo de INM, cotratamiento INM+IFX, y momento en el que se introduce el INM asociado a IFX (Figs. 1-3).

### Evolución con la intensificación

La intensificación se asoció a la reintroducción de corticoides (35% *vs.* 18%; p 0,018), la interrupción de IFX por pérdida de respuesta (30,4% *vs.* 10,1%; p 0,002) y a una mayor tasa de colectomía (22% *vs.* 6,4%; p 0,013), aunque la tasa de efectos adversos fue similar (14,3% *vs.* 20,5%). Se intentó desintensificar el tratamiento en 14 pacientes logrando mantenerla en 9. Los 9 pacientes con tratamiento desintensificado tuvieron menor tasa de pérdida de respuesta (0% *vs.* 38,6%; p 0,024), y de colectomía (0% *vs.* 28,9%; p 0,087), pero esta sin significación estadística, que los pacientes que mantuvieron un tratamiento intensificado (Tabla III).

**Tabla II. Análisis de regresión de Cox uni y multivariante para la variable intensificación**

| | *Análisis univariante* | | | *Análisis multivariante* | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | *HR* | *p* | *IC* | *HR* | *p* | *IC* |
| Sexo | 1,066 | 0,820 | 0,612-1,859 | 1,393 | 0,359 | 0,686-2,827 |
| Edad dgco | 0,989 | 0,295 | 0,969-1,010 | 0,981 | 0,170 | 0,955-1,008 |
| Edad IFX | 0,997 | 0,747 | 0,977-1,010 | | | |
| Tiempo dgco-IFX | 1,002 | 0,201 | 0,999-1,005 | | | |
| Extensión | 0,784 | 0,207 | 0,537-1,144 | | | |
| Ingreso al dgco | 1,033 | 0,909 | 0,589-1,812 | | | |
| Cortis sistémicos dgco | 0,830 | 0,522 | 0,469-1,469 | | | |
| Cortis IV | 1,975 | 0,117 | 0,842-4,630 | | | |
| Ciclo/tacro | 1,196 | 0,599 | 0,615-2,327 | | | |
| Ciclo/tacro en mismo brote | 0,658 | 0,694 | 0,082-5,279 | | | |
| Indicación | 1,276 | 0,074 | 0,977-1,666 | 1,107 | 0,611 | 0,749-1,634 |
| Cortico-resistencia | 0,786 | 0,493 | 0,395-1,564 | | | |
| INM previo a IFX | 3,999 | 0,008 | 1,443-11,084 | 0,332 | 0,166 | 0,070-1,581 |
| Resistencia a INM | 1,284 | 0,386 | 0,729-2,262 | | | |
| Intolerancia a INM | 1,507 | 0,376 | 0,607-3,738 | | | |
| Leucocitoaféresis previa a IFX | 1,572 | 0,182 | 0,809-3,055 | | | |
| Cortis en inducción | 1,445 | 0,214 | 0,809-2,583 | | | |
| Remisión con inducción | 0,567 | 0,049 | 0,222-0,999 | 0,752 | 0,393 | 0,391-1,446 |
| IFX+INM | 0,837 | 0,600 | 0,431-1,628 | | | |
| INM e IFX simultáneo | 0,580 | 0,015 | 0,374-0,901 | | | |
| INM e IFX simultáneo (*) | 0,091 | 0,018 | 0,013-0,664 | 0,034 | 0,006 | 0,003-0,371 |
| Tiempo de cotratamiento | 0,985 | 0,450 | 0,948-1,024 | | | |
| Tiempo de tratamiento IFX | 1,00 | 0,989 | 0,989-1,013 | | | |

*Se excluyeron del análisis aquellos pacientes que inician INM posteriormente a la inducción con IFX.

## DISCUSIÓN

La intensificación del tratamiento con antiTNFα es un aspecto de suma importancia ya que cuando el paciente pierde la respuesta es, de momento, la opción preferible antes de un cambio a otro tratamiento como los anticalcineurínicos, otro biológico o la colectomía. Esta intensificación, necesaria para controlar los síntomas y la actividad de la enfermedad, conlleva un coste económico y probablemente riesgos para el paciente. Esta práctica llevada a cabo ahora de una forma intuitiva o según experiencia, cambiará en muy poco tiempo cuando la medición de niveles de fármacos y de anticuerpos se generalice en los hospitales. La pauta de tratamiento se hará probablemente más flexible y diferirá en función de la farmacocinética de cada paciente (9). Además, hasta hace poco la opción de cambio era únicamente adalimumab pero la reciente y próxima aparición de golimumab y vedolizumab también modificarán el manejo de estas situaciones, y las ventajas e inconvenientes de la intensificación del tratamiento se asumirán con criterios más objetivos.

En el estudio de extensión de los estudios ACT I y ACT II el 7% de los pacientes que recibieron 5 mg/kg cada 8 semanas fueron intensificados a 10 mg/kg a juicio de los investigadores (1). Es una tasa de intensificación muy inferior a la demostrada en otros estudios (1,3,6,10-12). En el estudio de Ferrante y cols. casi el 40% de los 73 pacientes que recibieron mantenimiento con IFX recibieron un tratamiento intensificado (10) y un estudio español también demuestra una tasa de intensificación en la CU del 40% (3). Otros estudios informan de una necesidad de intensificar de hasta el 70% (6). También, el 40% de los niños que reciben 5 mg/kg cada 8 semanas deben ser intensificados (12). La intensificación en la CU además es más frecuente y precoz que en la enfermedad de Crohn (3). En nuestro trabajo sólo se incluyen los pacientes con respuesta a las dosis de inducción habituales, 5 mg/kg en semanas 0, 2 y 6, ya que consideramos que la inclusión de los pacientes que fueron intensificados en la inducción habría restado homogeneidad al estudio. Así, hemos comprobado que durante los 24 meses de tratamiento con IFX

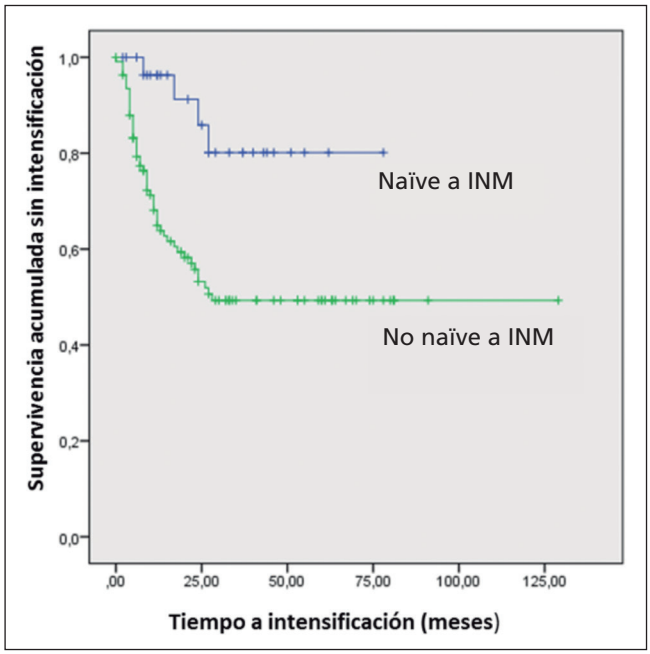


Fig. 1. Curva de supervivencia libre de intensificación de Kaplan Meier en función de *naïve* o no *naïve* a INM. Log-Rank (Mantel-Cox) p 0,004.

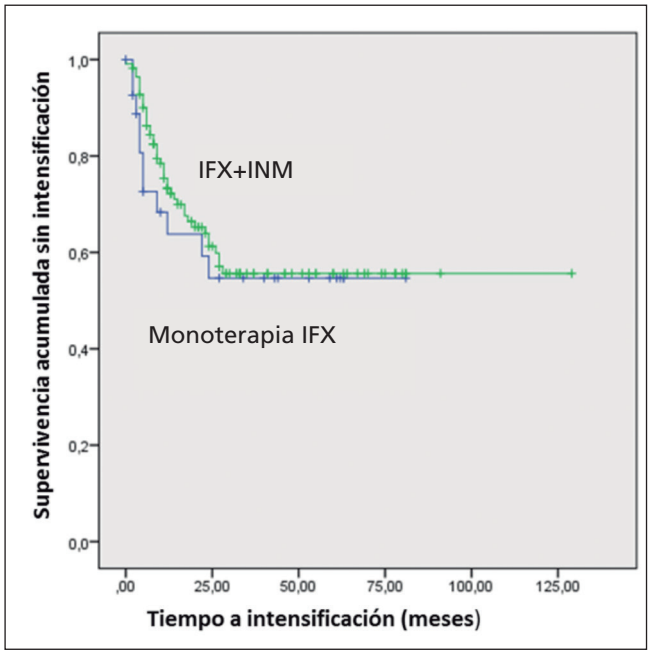


Fig. 2. Curva de supervivencia libre de intensificación de Kaplan Meier en función de cotratamiento IFX+INM o monoterapia IFX. Log-Rank (Mantel-Cox) p 0,596, Breslow (Generalized Wilcoxon) p 0,316.

casi el 40% de los pacientes recibió tratamiento intensificado durante un tiempo medio de 12 meses. Taxonera y cols. (3) comprueban una tasa de intensificación de 3,9% al mes. La tasa de intensificación mensual que nosotros tenemos es inferior: 2,3% al mes, aunque el porcentaje de

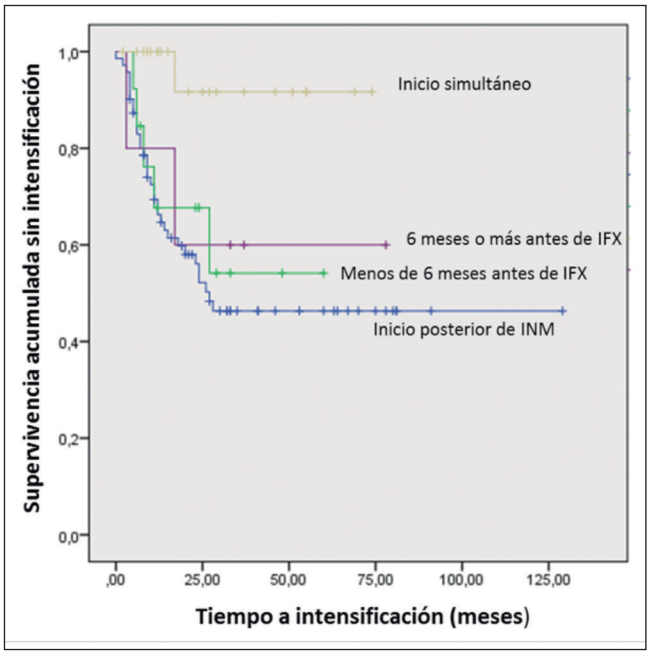


Fig. 3. Curva de supervivencia libre de intensificación de Kaplan Meier en función del momento de introducción de INM asociado a IFX. Log-Rank (Mantel-Cox) p 0,025, Breslow (Generalized Wilcoxon) p 0,028.

pacientes intensificados es similar (36% *vs.* 42%), debido a que el tiempo con IFX de nuestros pacientes fue mayor: 24 meses (10-44) *vs.* 13 meses (8,1-23,3). Por otro lado, en nuestro trabajo en el 17% de los pacientes con tratamiento intensificado se produjo una desintensificación mantenida al final del seguimiento.

En la intensificación, las dos alternativas empleadas habitualmente son acortar el intervalo entre dosis de 8 semanas a 4 o 6 semanas (10) o el aumentar la dosis de 5 a 10 mg/kg por infusión. Acortar el intervalo de dosis parece la medida preferida, pues es más frecuente (6,10). Vahabnezhad y cols. emplean, en el tratamiento de niños, con más frecuencia el incremento de dosis pero hay que tener en cuenta que consideran la pauta de 5 mg/kg cada 7 u 8 semanas como tratamiento de mantenimiento convencional (7). La eficacia es similar para ambos tipos de intensificación según un estudio retrospectivo de 41 pacientes con tratamiento intensificado (5).

La necesidad de intensificar representa una insuficiencia de IFX a las dosis convencionales en el control de la enfermedad. Los factores predictores de la intensificación en realidad podrían interpretarse como factores predictores de la pérdida de respuesta. Las formas más graves de colitis se han identificado como factor predictor de intensificación en un estudio retrospectivo con 80 pacientes en mantenimiento (11). En nuestros resultados la indicación sí predijo la intensificación en el análisis univariante probablemente por la menor necesidad de intensificar en caso de que la indicación de IFX fuesen las manifestaciones extraintestinales, aunque no fue una variable predictora independiente. Por otro lado parece lógico pensar que cuanto mejor

**Tabla III. Evolución de los pacientes en función de la necesidad de intensificación y desintensificación**

| *144 pacientes* | *No intensificados (91)* | *Intensificados (53)* | *p* | *No desintensificados (44)* | *Desintensificados (9)* | *p* |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Efectos adversos | 20,5% | 14,3% | NS | 13,6% | 22,2% | NS |
| Reintroducción de corticoides | 18% | 35% | 0,018 | 38,6% | 33,3% | NS |
| Suspensión de IFX por pérdida de respuesta | 10,2% | 30,4% | 0,002 | 38,6% | 0% | 0,024 |
| Colectomía* | 6,4% | 22% | 0,011 | 28,9% | 0% | 0,064 |

*Se han tenido en cuenta sólo a los pacientes con indicación diferente a manifestaciones extraintestinales o pouchitis. Test de U- Mann Whitney.

sea la respuesta a la inducción menor será la necesidad de intensificar en el mantenimiento. Y así también vemos en el análisis univariante que alcanzar la remisión predice una menor necesidad de intensificar. El modo en el que los INM influyen en la respuesta a IFX probablemente es doble. Por un lado se ha demostrado que los pacientes *naïve* a INM tienen una mayor tasa de remisión clínica con IFX a las 8 semanas (13) y menor riesgo de colectomía en pacientes corticodependientes (14). Por otro lado, el cotratamiento tiene ventajas sobre la monoterapia. Los INM asociados a IFX reducen las reacciones infusionales y la inmunogenicidad (15), aumentan la tasa de respuesta clínica sostenida (14) y reducen la necesidad de corticoides comparados con la monoterapia con IFX (16). La aparición de anticuerpos antiinfliximab se produce en los primeros doce meses de tratamiento con IFX (17) y la asociación de INM en este periodo podría evitar su aparición. Según nuestros resultados la intensificación ocurre en el primer año y medio. Sin embargo, igual que otros autores (11), no hemos comprobado que la necesidad de intensificar sea menor en los pacientes con doble inmunosupresión. Si el ser *naïve* a INM y la doble inmunosupresión mejoran la respuesta a IFX, parece evidente que el grupo de pacientes que empieza a recibir el INM a la vez que IFX sería el más favorecido. De hecho en nuestro estudio la introducción simultánea de INM e IFX predice la no intensificación y se asocia a suspensión de IFX por remisión mantenida o cambio a monoterapia con INM en el 40%.

La intensificación es una medida eficaz ante la pérdida de respuesta secundaria que permite recuperarla rápidamente o alcanzar la remisión en el 90% y 46% de los pacientes (5), lograr la cicatrización mucosa en el 50% de los pacientes (8) y rescatar pacientes evitando el cambio de tratamiento o la colectomía (5-7). En nuestro estudio los pacientes con tratamiento intensificado mantenido tuvieron suspensión de IFX por pérdida de respuesta en el 40% y la colectomía fue necesaria en el 30% con un seguimiento medio algo superior a los 3 años desde la inducción con IFX, pero algunos autores informan de remisiones en el 85% de los pacientes que han requerido intensificación con un seguimiento de 5 años (6). La intensificación no es irreversible, la desintensificación se puede intentar una vez que el paciente ha recuperado la respuesta a IFX y con frecuencia tiene éxito. La desintensificación se intentó en 14 de nuestros pacientes, manteniéndose en 9 de ellos al final del seguimiento, lo que supone el 17% de los pacientes con tratamiento intensificado. El motivo de la desintensificación no fue una variable estudiada pero consideramos que fue mayoritariamente debida a una recuperación de la respuesta a IFX. Estos pacientes tienen lógicamente mejor pronóstico, los pacientes no habrían sido desintensificados si la situación clínica no lo hubiese permitido.

Nuestro trabajo es retrospectivo pero incluye un número elevado de pacientes procedentes de 10 centros tratados a lo largo de 10 años y se basa en el manejo clínico y las decisiones tomadas por diferentes médicos. Los criterios a la hora de intensificar los tratamientos y la forma de intensificar probablemente no han sido los mismos en cada centro y esto, aunque representa la realidad clínica y es casi inevitable en estudios retrospectivos, resta rigurosidad al estudio. La posibilidad de sesgo por no inclusión de algunos pacientes es posible pero poco probable dadas las características de estos pacientes, la necesidad de un seguimiento clínico estricto, los factores de tipo económico y la dedicación específica de los autores a la enfermedad inflamatoria intestinal.

Debemos contar con la necesidad de intensificar el tratamiento con IFX en más de la tercera parte de los pacientes con CU, la duración de esta intensificación no es conocida aunque sí puede ser reversible. No parece que la intensificación sea evitable salvo en aquellos pacientes que no han recibido INM previamente, asociando el INM al IFX. La posibilidad de medir niveles y anticuerpos anti-IFX y otras opciones de tratamiento cambiará el escenario en el que aún nos encontramos.

## BIBLIOGRAFÍA


1. Reinisch W, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Long-term infliximab maintenance therapy for ulcerative colitis: The ACT-1 and -2 extension studies. Inflamm Bowel Dis 2012;18:201-11. DOI: 10.1002/ibd.21697
2. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. N Engl J Med 2005;353:2462-76. DOI: 10.1056/NEJMoa050516
3. Taxonera C, Olivares D, Mendoza JL, et al. Need for infliximab dose intensification in Crohn's disease and ulcerative colitis. World J Gastroenterol 2014;20:9170-7.

4. Barreiro-de Acosta M, Lorenzo A, Mera J, et al. Mucosal healing and steroid-sparing associated with infliximab for steroid-dependent ulcerative colitis. J Crohns Colitis 2009;3:271-6. DOI: 10.1016/j.crohns.2009.06.003
5. Cesarini M, Katsanos K, Papamichael K, et al. Dose optimization is effective in ulcerative colitis patients losing response to infliximab: A collaborative multicentre retrospective study. Dig Liver Dis 2014;46:135-9. DOI: 10.1016/j.dld.2013.10.007
6. Yamada S, Yoshino T, Matsuura M, et al. Long-term efficacy of infliximab for refractory ulcerative colitis: Results from a single center experience. BMC Gastroenterol 2014;14:80. DOI: 10.1186/1471-230X-14-80
7. Vahabnezhad E, Rabizadeh S, Dubinsky MC. A 10-year, single tertiary care center experience on the durability of infliximab in pediatric inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis 2014;20:606-13. DOI: 10.1097/MIB.0000000000000003
8. Paul S, Del Tedesco E, Marotte H, et al. Therapeutic drug monitoring of infliximab and mucosal healing in inflammatory bowel disease: A prospective study. Inflamm Bowel Dis 2013;19:2568-76. DOI: 10.1097/MIB.0b013e3182a77b41
9. Perez-Pitarch A, Ferriols-Lisart R, Alos-Alminana M, et al. A pharmacokinetic approach to model-guided design of infliximab schedules in ulcerative colitis patients. Rev Esp Enferm Dig 2015;107:137-42.
10. Ferrante M, Vermeire S, Fidder H, et al. Long-term outcome after infliximab for refractory ulcerative colitis. J Crohns Colitis 2008;2:219-25. DOI: 10.1016/j.crohns.2008.03.004
11. Oussalah A, Evesque L, Laharie D, et al. A multicenter experience with infliximab for ulcerative colitis: Outcomes and predictors of response, optimization, colectomy, and hospitalization. Am J Gastroenterol 2010;105:2617-25. DOI: 10.1038/ajg.2010.345
12. Hyams J, Damaraju L, Blank M, et al. Induction and maintenance therapy with infliximab for children with moderate to severe ulcerative colitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2012;10:391-9. DOI: 10.1016/j.cgh.2011.11.026
13. Lee KM, Jeen YT, Cho JY, et al. Efficacy, safety, and predictors of response to infliximab therapy for ulcerative colitis: A Korean multicenter retrospective study. J Gastroenterol Hepatol 2013;28:1829-33. DOI: 10.1111/jgh.12324
14. Armuzzi A, Pugliese D, Danese S, et al. Long-term combination therapy with infliximab plus azathioprine predicts sustained steroid-free clinical benefit in steroid-dependent ulcerative colitis. Inflamm Bowel Dis 2014;20:1368-74. DOI: 10.1097/MIB.0000000000000115
15. Lichtenstein GR, Diamond RH, Wagner CL, et al. Clinical trial: Benefits and risks of immunomodulators and maintenance infliximab for IBD-subgroup analyses across four randomized trials. Aliment Pharmacol Ther 2009;30:210-26. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2009.04027.x
16. Panaccione R, Ghosh S, Middleton S, et al. Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis. Gastroenterology 2014;146:392-400. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.10.052
17. Ungar B, Chowers Y, Yavzori M, et al. The temporal evolution of antidrug antibodies in patients with inflammatory bowel disease treated with infliximab. Gut 2014;63:1258-64. DOI: 10.1136/gutjnl-2013-305259