



## FACTORES PREDICTORES DEL USO DE TRATAMIENTOS BIOLÓGICOS O PEQUEÑAS MOLÉCULAS, CIRUGÍAS Y HOSPITALIZACIONES EN UNA COHORTE DE PACIENTES RECIÉN DIAGNOSTICADOS DE EII: RESULTADOS A LARGO PLAZO DEL ESTUDIO EPIDEMIBD DE GETECCU

Ana Garre Vázquez<sup>1</sup>, Andrea Núñez Ortiz<sup>2</sup>, Saioa Rubio<sup>3</sup>, María Teresa Diz-Lois Palomares<sup>4</sup>, Sabino Riestra<sup>5</sup>, Horacio Alonso-Galán<sup>6</sup>, Estela Fernández-Salgado<sup>7</sup>, Rocío Ferreira-Iglesias<sup>8</sup>, Milagros Vela<sup>9</sup>, Ángel Ponferrada Díaz<sup>10</sup>, Eugenia Sánchez Rodríguez<sup>11</sup>, Vicent Hernández<sup>12</sup>, Lara Arias García<sup>13</sup>, Jesús Barrio<sup>14</sup>, José María Huguet<sup>15</sup>, Daniel Ginard<sup>16</sup>, Montserrat Rivero<sup>17</sup>, Isabel Vera<sup>18</sup>, Inmaculada Alonso-Abreu<sup>19</sup>, José Manuel Benítez<sup>20</sup>, Mariam Aguas<sup>21</sup>, Iago Rodríguez-Lago<sup>22</sup>, Xavier Calvet<sup>23</sup>, Luis Fernández-Salazar<sup>24</sup>, Ana Echarri<sup>25</sup>, María Teresa Arroyo<sup>26</sup>, Mercè Navarro-Llavat<sup>27</sup>, Pablo Vega<sup>28</sup>, Mónica Sierra<sup>29</sup>, Elena Guerra del Río<sup>30</sup>, Raquel Vicente<sup>31</sup>, María José Casanova<sup>1</sup>, Pablo Navarro<sup>32</sup>, Jone Ortiz de Zárate<sup>33</sup>, Pilar Varela Trastoy<sup>34</sup>, Katerina Spicakova<sup>35</sup>, Ana Gutiérrez<sup>36</sup>, María Dolores Martín-Arranz<sup>37</sup>, Concepción Piñero<sup>38</sup>, Álvaro Hernández-Martínez<sup>39</sup>, Emilio Torrella Cortés<sup>40</sup>, José Miguel Marrero<sup>41</sup>, Rufo H. Lorente Poyatos<sup>42</sup>, Lidia Martí Romero<sup>43</sup>, Orencio Bosch<sup>44</sup>, José María Duque<sup>45</sup>, Montserrat Aceituno<sup>46</sup>, Hipólito Fernández<sup>47</sup>, Belén Crespo Suarez<sup>48</sup>, Ana María Fuentes Coronel<sup>49</sup>, Liliana Pozzati<sup>50</sup>, Pilar Robledo<sup>51</sup>, Eva Sesé Abizanda<sup>52</sup>, Belén Herreros Martínez<sup>53</sup>, Nuria Jiménez<sup>54</sup>, Pilar López Serrano<sup>55</sup>, Manuela Josefa Sampedro<sup>56</sup>, Fernando Bermejo<sup>57</sup>, Alfredo J. Lucendo<sup>58</sup>, Margarita Muñoz Vicente<sup>59</sup>, Margarita Menacho<sup>60</sup>, José Joaquín Ramírez Palanca<sup>61</sup>, Raquel Camargo<sup>62</sup>, Amalia Carmona<sup>63</sup>, Sandra Torra Alsina<sup>64</sup>, Margalida Calafat<sup>65</sup>, José Luis F. Forcelledo<sup>66</sup>, Juan Nerín de la Puerta<sup>67</sup>, Isabel Nicolás<sup>68</sup>, Verónica Opio<sup>69</sup>, Yolanda Ber<sup>70</sup>, Abdel Bouhmid<sup>71</sup>, Alfredo Abrales Bechiarelli<sup>72</sup>, Carlos Castaño-Milla<sup>73</sup>, Noelia Cruz<sup>74</sup>, Jordi Gordillo<sup>75</sup>, Amparo Sapiña<sup>76</sup>, Alina López<sup>77</sup>, Silvia Rodríguez Mondéjar<sup>78</sup>, María Teresa Novella Durán<sup>79</sup>, Belén Botella<sup>80</sup>, Marcos Kutz<sup>81</sup>, Lilyan Kolle<sup>82</sup>, Ignacio Marín-Jiménez<sup>83</sup>, Francisco J. Martínez-Cerezo<sup>84</sup>, Rebeca Irisarri<sup>85</sup>, Eduardo Iyo<sup>86</sup>, Óscar Roncero<sup>87</sup>, Miriam Sabat<sup>88</sup>, Yolanda Torres Domínguez<sup>89</sup>, César Ledezma<sup>90</sup>, Eva María Zapata<sup>91</sup>, María José Alcalá<sup>92</sup>, Laia Lluís<sup>93</sup>, Cristina Martínez Pascual<sup>94</sup>, Isabel Blázquez Gómez<sup>95</sup>, Luis Hernández<sup>96</sup>, Laura Mata<sup>97</sup>, Ana Monrobel<sup>98</sup>, Alejandro Hernández Camba<sup>99</sup>, Nuria Maroto<sup>100</sup>, María Tejada<sup>101</sup>, María Luisa Galve<sup>102</sup>, María Montealegre<sup>103</sup>, Daniel Hervías<sup>104</sup>, Marta Soler<sup>105</sup>, José Antonio Gómez-Valero<sup>106</sup>, Manuel Barreiro-de Acosta<sup>8</sup>, Pilar Soto Escribano<sup>20</sup>, José Luis Cabriada<sup>22</sup>, Daniel Ceballos<sup>30</sup>, María Esteve<sup>46</sup>, Alba García Rodríguez<sup>47</sup>, Vanesa Royo<sup>16</sup>, Fernando Gomollón<sup>26</sup>, Cristina Verdejo Gil<sup>42</sup>, Pilar Nos<sup>21</sup>, Ruth de Francisco<sup>5</sup>, María José García<sup>17</sup>, Carmen Dueñas Sadorní<sup>51</sup>, Cristina Rodríguez<sup>3</sup>, Beatriz Sicilia<sup>13</sup>, Borja M. Fernández-Félix<sup>107</sup>, Javier P. Gisbert<sup>1</sup> y María Chaparro<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de La Princesa, Instituto de Investigación Sanitaria Princesa (IIS-Princesa), Universidad Autónoma de Madrid (UAM), y Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Madrid. <sup>2</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla. <sup>3</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Navarra, Pamplona. <sup>4</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario A Coruña. <sup>5</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Central de Asturias e ISPA, Oviedo. <sup>6</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Donostia e Instituto Biogipuzkoa, San Sebastián. <sup>7</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra, Instituto de Investigación Sanitaria Galicia Sur, Pontevedra. <sup>8</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago y Fundación Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela (FIDIS), Santiago de Compostela. <sup>9</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Complejo Hospitalario Universitario Ntra. Sra. de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife. <sup>10</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid. <sup>11</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Ramón y Cajal, Madrid. <sup>12</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Álvaro Cunqueiro, Estrutura Organizativa de Xestión Integrada de Vigo. <sup>13</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Burgos. <sup>14</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid. <sup>15</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Consorcio Hospital General Universitario de Valencia. <sup>16</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitari Son Espases, Palma de Mallorca. <sup>17</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla e IDIVAL, Santander. <sup>18</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Madrid. <sup>19</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Canarias, Santa Cruz de Tenerife. <sup>20</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Reina Sofía e IMIBIC. Córdoba. <sup>21</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia. <sup>22</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital de Galdakao-Usansolo, Galdakao. <sup>23</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital de Sabadell, Institut Universitari Parc Taulí, Universitat Autònoma de Barcelona, CIBERehd. Sabadell. <sup>24</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Clínico Universitario de Valladolid. <sup>25</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Complejo Hospitalario Universitario de Ferrol. <sup>26</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, IIS Aragón y CIBERehd, Zaragoza. <sup>27</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Moisès Broggi, Sant Joan Despí. <sup>28</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Complejo Hospitalario

Universitario de Ourense.<sup>29</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Complejo Asistencial Universitario de León.<sup>30</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Dr. Negrín, Las Palmas de Gran Canaria.<sup>31</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.<sup>32</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Universitat de València.<sup>33</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Basurto, Bilbao.<sup>34</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital de Cabueñes, Gijón.<sup>35</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Araba (sede Txagorritxu y sede Santiago), Álava.<sup>36</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital General Universitario Dr. Balmis y CIBERehd, Alicante.<sup>37</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de La Paz. Universidad Autónoma de Madrid. Instituto de Investigación Hospital Universitario de La Paz, Madrid.<sup>38</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Salamanca.<sup>39</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Complejo Hospitalario de Especialidades Torrecárdenas, Almería.<sup>40</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital General Universitario J.M. Morales Meseguer, Murcia.<sup>41</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Insular de Gran Canaria, Las Palmas.<sup>42</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital General Universitario de Ciudad Real.<sup>43</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Francesc de Borja, Gandía.<sup>44</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid.<sup>45</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital San Agustín, Avilés.<sup>46</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitari Mútua Terrasa y CIBEREHD, Terrassa.<sup>47</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital San Pedro, Logroño.<sup>48</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital da Costa (EOXI Lugo-Cervo-Monforte), Lugo.<sup>49</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Complejo Asistencial de Zamora.<sup>50</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital de Mérida.<sup>51</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Cáceres.<sup>52</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Arnau de Vilanova, Lérida.<sup>53</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital de Villajoyosa.<sup>54</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital General Universitario de Elche.<sup>55</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid.<sup>56</sup>Servicio de Aparato Digestivo, CSDM, Hospital de Mataró.<sup>57</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Fuenlabrada.<sup>58</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital General de Tomelloso, Instituto de Investigación Sanitaria Princesa (IIS-IP), Madrid y CIBEREHD, Madrid.<sup>59</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital General Universitario de Castellón.<sup>60</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Joan XXIII, Tarragona.<sup>61</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Lluís Alcanyis, Xàtiva.<sup>62</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga.<sup>63</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Povisa, Pontevedra.<sup>64</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Parc Sanitari Sant Joan de Déu, Barcelona.<sup>65</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Son Llàtzer, Palma de Mallorca.<sup>66</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Comarcal Sierrallana, Torrelavega.<sup>67</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Royo Villanova, Zaragoza.<sup>68</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital General Universitario Reina Sofía, Murcia.<sup>69</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Getafe.<sup>70</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital San Jorge, Huesca.<sup>71</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Santa Bárbara, Puertollano.<sup>72</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Puerta del Mar, Cádiz.<sup>73</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Rey Juan Carlos, Madrid.<sup>74</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Doctor José Molina Orosa, Lanzarote.<sup>75</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona.<sup>76</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital de Manacor.<sup>77</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Complejo Hospitalario Universitario Xeral-Calde de Lugo.<sup>78</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Sant Joan de Deu, Barcelona.<sup>79</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Can Misses, Ibiza.<sup>80</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Infanta Cristina, Madrid.<sup>81</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Reina Sofía, Tudela.<sup>82</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital General de La Palma, Santa Cruz de Tenerife.<sup>83</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Instituto de Investigación Biomédica Gregorio Marañón (IiSGM), Madrid.<sup>84</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitari Sant Joan, Reus.<sup>85</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital García Orcoyen, Estella.<sup>86</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Comarcal de Inca, Inca.<sup>87</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital General La Mancha Centro, Ciudad Real.<sup>88</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Santa Caterina, Gerona.<sup>89</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital San Juan de Dios del Aljarafe, Sevilla.<sup>90</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital de Palamós.<sup>91</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital de Mendaro, Guipúzkoa.<sup>92</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Obispo Polanco, Teruel.<sup>93</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Sagrat Cor, Barcelona.<sup>94</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital General Universitario Los Arcos del Mar Menor, San Javier.<sup>95</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital de Torrejón.<sup>96</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Santos Reyes, Aranda de Duero.<sup>97</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Medina del Campo, Valladolid.<sup>98</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital de Montilla, Córdoba.<sup>99</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Quirón Costa Adeje, Santa Cruz de Tenerife.<sup>100</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital de Manises.<sup>101</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Clínica Astarté, Cádiz.<sup>102</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Central de la Cruz Roja San José y Santa Adela, Madrid.<sup>103</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital General de Villarrobledo.<sup>104</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Virgen de Altagracia, Manzanares.<sup>105</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital San Juan de Dios, Tenerife.<sup>106</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Dexeus, Barcelona.<sup>107</sup>Unidad de Bioestadística Clínica, Hospital Universitario Ramón y Cajal, IRYCIS y Centro de Investigación Biomédica en Red de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Madrid.

## Resumen

**Introducción:** Los factores que influyen en la exposición a tratamientos biológicos/JAKi, cirugías e ingresos en pacientes recién diagnosticados de enfermedad inflamatoria intestinal (EII) han sido poco estudiados.

**Objetivos:** Identificar los factores predictores de exposición a biológicos/JAKi, cirugías y hospitalizaciones en los primeros cinco años tras el diagnóstico de EII.

**Métodos:** Registro prospectivo nacional de pacientes adultos diagnosticados de EII a lo largo de 2017 en España. Se realizaron análisis multivariantes para identificar los factores predictores, analizando las cirugías abdominales y considerando tratamiento precoz con inmunomoduladores o biológicos/JAKi aquellos

iniciados en los primeros seis meses de diagnóstico.

**Resultados:** Se incluyeron 1.526 pacientes con EC y 1.633 con CU. La incidencia acumulada de exposición a biológicos/JAKi, cirugías e ingresos se muestran en la figura. En cuanto a la exposición a tratamientos biológicos/JAKi, se observó que una menor edad, un fenotipo más agresivo de la EC y una mayor extensión de la CU se asociaban con un mayor riesgo de exposición (tabla). Respecto a las cirugías (tabla), el tratamiento precoz con inmunomoduladores se asoció con un menor riesgo en pacientes con EC, mientras que el uso precoz de biológicos/JAKi se asoció con una mayor probabilidad de cirugía en la CU. Finalmente, la exposición a biológicos/JAKi se asoció con un menor riesgo de hospitalizaciones tanto en pacientes con EC como con CU (tabla).

Figura 1. Incidencia acumulada del uso de biológicos/JAKi (A), cirugía (B) y hospitalizaciones (C).

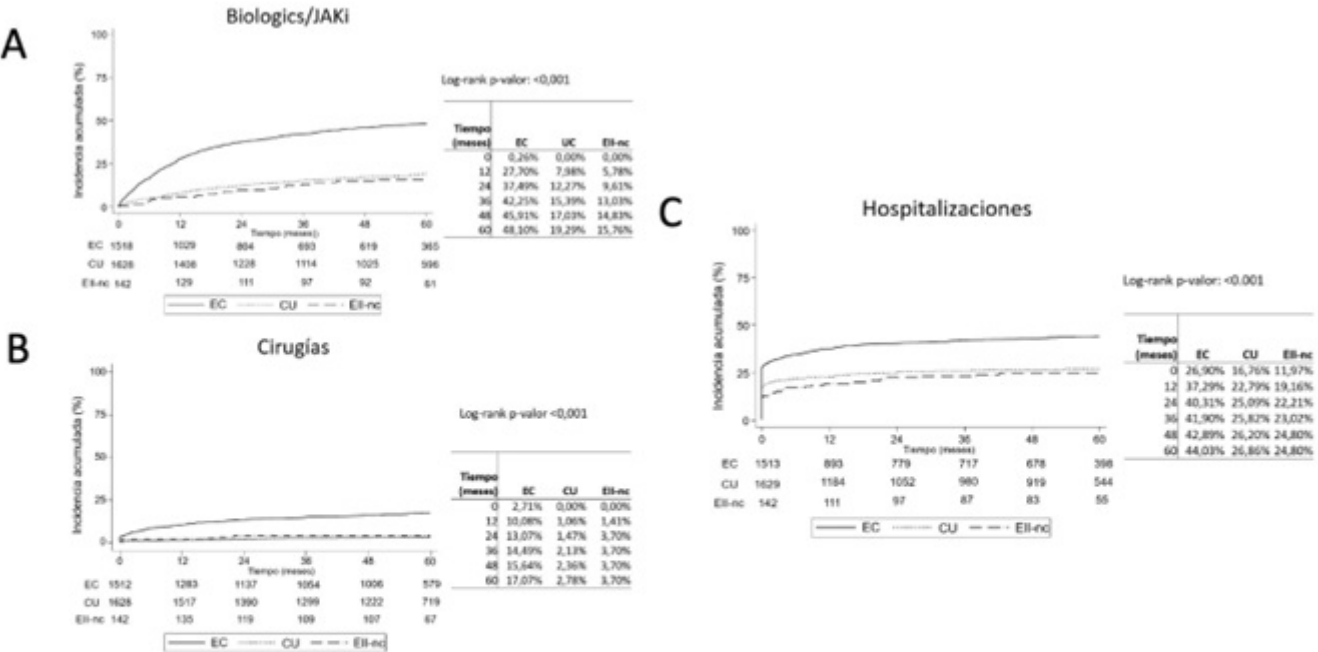


Tabla 1. Factores predictores del uso de biológicos/JAKi (A), cirugías (B) y hospitalizaciones (C) en pacientes con enfermedad de Crohn (EC) y colitis ulcerosa (CU).

A	<b>EC</b>	<b>HR (95% CI)</b>	<b>P-valor</b>
	Edad	0.99 (0.98-1.00)	<0.001
	Antecedentes familiares EII	1.29 (1.06-1.57)	0.010
	Fumador	1.26 (1.06-1.50)	0.002
	Comportamiento EC		
B	<b>EC</b>	<b>HR (95% CI)</b>	<b>P-valor</b>
	Comportamiento EC		
	B1 (inflamatorio)	Ref	
	B2 (estenosante)	5.52 (3.62-8.42)	<0.001
	B3 (fistulizante)	8.68 (5.55-13.58)	<0.001
	Exposición a fármacos biológicos/JAKi antes de la cirugía		
C	<b>EC</b>	<b>HR (95% CI)</b>	<b>P-valor</b>
	Fumador	1.31 (1.09-1.57)	0.004
	Comportamiento EC		
	B1 (inflamatorio)	Ref	
	B2 (estenosante)	1.69 (1.33-2.15)	<0.001
	B3 (fistulizante)	1.63 (1.27-2.09)	<0.001
	Exposición a fármacos biológicos/JAKi antes del ingreso		
D	<b>CU</b>	<b>HR (95% CI)</b>	<b>P-valor</b>
	Edad	0.99 (0.99-1.00)	0.047
	Fumador	0.56 (0.35-0.89)	0.015
	Extensión CU		
	Proctitis	Ref	
E	<b>CU</b>	<b>HR (95% CI)</b>	<b>P-valor</b>
	Extensión CU		
	Proctitis	Ref	
	Colitis izquierda	2.00 (0.53-7.53)	0.311
	Pancolitis	2.33 (0.64-8.45)	0.199
F	<b>CU</b>	<b>HR (95% CI)</b>	<b>P-valor</b>
	Exposición a fármacos biológicos/JAKi antes de la cirugía		
	No exposición	Ref	
	Sí exposición	2.70 (0.93-7.87)	0.068
	Exposición precoz	11.86 (4.62-30.42)	<0.001
G	<b>CU</b>	<b>HR (95% CI)</b>	<b>P-valor</b>
	Exposición a inmunosupresores antes de la cirugía		
	No exposición	Ref	
	Sí exposición	0.50 (0.16-1.58)	0.238
	Exposición precoz	0.89 (0.37-2.15)	0.973
H	<b>CU</b>	<b>HR (95% CI)</b>	<b>P-valor</b>
	Extensión CU		
	Proctitis	Ref	
	Colitis izquierda	4.02 (1.62-3.36)	<0.001
	Pancolitis	10.77 (0.67-8.65)	<0.001
I	<b>CU</b>	<b>HR (95% CI)</b>	<b>P-valor</b>
	Exposición a fármacos biológicos/JAKi antes del ingreso		
	No exposición	Ref	
	Sí exposición	0.45 (0.22-0.91)	0.027
	Exposición precoz	0.63 (0.19-2.07)	0.444
J	<b>CU</b>	<b>HR (95% CI)</b>	<b>P-valor</b>
	Exposición a inmunosupresores antes del ingreso		
	No exposición	Ref	
	Sí exposición	0.67 (0.34-1.31)	0.245
	Exposición precoz	0.77 (0.38-1.57)	0.475

**Conclusiones:** La exposición a biológicos/JAKi está mediada por el fenotipo más agresivo de la EC, una mayor extensión de la CU y una menor edad. El uso de biológicos/JAKi, tal como se usa actualmente, se asocia con un menor riesgo de hospitalizaciones, pero no reduce la necesidad de cirugía, ni siquiera cuando se administra de forma precoz. Existe una necesidad de identificar de manera más precisa a los pacientes que requieren estos tratamientos para cambiar la historia natural de la EII.