



ARTÍCULO ESPECIAL

Recomendaciones del Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa sobre el uso de fármacos antifactor de necrosis tumoral α en la enfermedad inflamatoria intestinal (2013)

Recommendations of the Spanish Working Group on Crohn's Disease and Ulcerative Colitis on the use of anti-tumor necrosis factor drugs in inflammatory bowel disease

José Luis Cabriada^{a,*}, Isabel Vera^b, Eugeni Domènech^c, Manuel Barreiro-de Acosta^d, María Esteve^e, Javier P. Gisbert^f, Julia Panés^g y Fernando Gomollón^h, en representación del Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU)

^a Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Galdakao-Usansolo, Galdakao, Vizcaya, España

^b Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid, España

^c Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Germans Trias i Pujol, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Badalona, Barcelona, España

^d Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Clínico Universitario, Santiago de Compostela, España

^e Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitari Mútua de Terrassa, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Barcelona, España

^f Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de La Princesa, Instituto de Investigación Sanitaria Princesa (IP), Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Madrid, España

^g Servicio de Gastroenterología, Hospital Clínic, IDIBAPS, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Barcelona, España

^h Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Zaragoza, España

Recibido el 15 de enero de 2013; aceptado el 21 de enero de 2013

Disponible en Internet el 20 de febrero de 2013

Introducción

Los fármacos biológicos han revolucionado el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) en la última década. Tras la introducción del infliximab (IFX) en el tratamiento de la enfermedad de Crohn (EC), el Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis

Ulcerosa (GETECCU) publicó unas primeras recomendaciones de uso en 2002¹. Los cambios se sucedieron tan rápido, que fue preciso actualizarlas en 2005² y completarlas con una guía específica para la prevención de la tuberculosis (TBC), que también fue actualizada^{3,4}. Posteriormente se publicó una guía rápida de actuación al inicio del tratamiento con adalimumab (ADA)⁵. El uso de estos agentes en la EII ha variado considerablemente, tanto por la ampliación de sus indicaciones⁶ (aprobándose el uso de ADA en la EC en 2007, el de IFX en la colitis ulcerosa [CU] en 2009 y el del ADA en la CU en 2012), como por la

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jcabriada@gmail.com (J.L. Cabriada).

Tabla 1 Indicaciones de tratamiento con agentes antifactor de necrosis tumoral α en la enfermedad inflamatoria intestinal

Escenario	Indicación	Indicaciones aprobadas en la ficha técnica		Indicaciones empleadas en la práctica clínica		Indicaciones potenciales en un futuro inmediato	
		GR		GR		GR	
Enfermedad de Crohn	Enfermedad luminal activa, moderada a grave resistente al tratamiento con esteroides y/o INM	IFX, ADA	A				
	Enfermedad dependiente de corticoides			IFX, ADA	B		
	Enfermedad fistulizante perianal compleja	IFX	A	ADA	B		
	Prevención de la recurrencia posquirúrgica					IFX, ADA	B, C
	Tratamiento temprano de primera línea en la EC de mal pronóstico					IFX	B
Colitis ulcerosa	Enfermedad activa, moderada a grave resistente al tratamiento con corticoides y/o INM	IFX, ADA	A				
	Inducción en el brote grave resistente a los corticoides			IFX	A		
	Enfermedad dependiente de corticoides			IFX	C	ADA	D
	Reservoritis crónica resistente			IFX, ADA	C		
Manifestaciones extraintestinales	Artropatía axial y/o periférica asociada			IFX, ADA	B		
	Pioderma gangrenoso. Uveítis			IFX, ADA	C		
Pediatría	EC activa, grave resistente a esteroides, INM y terapia nutricional	IFX, ADA	B				
	CU activa, grave refractaria a tratamiento convencional.	IFX	B	ADA	C		

ADA: adalimumab; IFX: infliximab; INM: inmunomoduladores.

Grado de recomendación (GR): A = claramente recomendable; B = recomendación favorable; C = recomendación favorable pero no concluyente; D = ni se recomienda ni se desaprueba.

disponibilidad de nuevos datos sobre eficacia y seguridad a largo plazo que han permitido la modificación de algunas estrategias de tratamiento. Además, en Estados Unidos y Suiza se aprobó el uso de certolizumab en la EC, y cada vez se recurre con más frecuencia al uso compasivo de natalizumab y ustekinumab en la enfermedad de Crohn resistente^{7,8}. La acumulación constante de información ha llevado a la publicación de numerosos consensos y recomendaciones en otros países⁹⁻¹⁴. Conscientes de la necesidad de actualizar las recomendaciones, además de adaptarlas a las particularidades de nuestro país, GETECCU ha considerado necesario llevar a cabo este nuevo documento de consenso, que cumple con nuestro compromiso de actualización periódica.

El documento ha sido elaborado por un grupo de miembros del GETECCU en distintas fases, que han incluido su discusión libre durante varios meses. Se ha puesto especial énfasis en aportar los conocimientos más actuales sobre las indicaciones, estrategias terapéuticas y seguridad de estos fármacos, desde una perspectiva científica, con el objetivo de proporcionar un documento útil,

aplicable a las necesidades de la práctica clínica en el año 2013.

Indicaciones (tabla 1)

Enfermedad de Crohn

Inducción y mantenimiento de la remisión en la enfermedad luminal resistente

Estudios prospectivos controlados con placebo específicamente diseñados y metaanálisis de los mismos, así como estudios observacionales de adecuada calidad, confirman como principal indicación para el empleo de agentes antifactor de necrosis tumoral (TNF) en la EC, la inducción de la remisión de la enfermedad luminal activa de moderada a grave, resistente o con intolerancia al tratamiento convencional con corticoides y/o inmunomoduladores (INM) y el mantenimiento de la remisión en aquellos pacientes que han respondido a la inducción, con eficacia confirmada y seguridad razonable al menos durante un año de tratamiento¹⁵⁻²⁰.

A más largo plazo disponemos de estudios abiertos y datos de práctica clínica²¹⁻²³. El ADA ha mostrado ser eficaz para mantener la remisión más de 2 años en pacientes con respuesta inicial al mismo²⁴ y el IFX presenta un buen perfil de eficacia a largo plazo en estudios de cohortes²⁵. Al plantear un tratamiento a largo plazo, deben evaluarse los posibles riesgos y beneficios de forma individualizada. En caso de pérdida de respuesta o intolerancia a un fármaco puede indicarse un segundo anti-TNF^{26,27}, si bien la disponibilidad de tan solo 2 fármacos anti-TNF aprobados para la EI y la menor eficacia de un segundo anti-TNF^{13,18,26} hacen preferible la intensificación del tratamiento (aumento de dosis o acortamiento del periodo de administración) que el cambio de fármaco, al menos ante la pérdida de respuesta.

Esta indicación supone el empleo de los agentes anti-TNF en tercera línea, tras el fracaso de corticoides e INM, pero también se está planteando su uso como tratamiento inicial en la EC con factores predictivos de mal pronóstico. En un reciente ensayo controlado abierto en 133 pacientes con EC moderada-grave de menos de 4 años de evolución y que no habían recibido tratamiento con corticoides o INM, la introducción precoz del tratamiento con azatioprina asociada a IFX como inducción (estrategia «*top-down*») se mostró superior en términos de remisión libre de esteroides y de cirugía a los 6 y 12 meses respecto a la estrategia convencional de tratamiento con corticoides, empleando azatioprina en caso de resistencia o dependencia de los mismos (estrategia «*step-up*»)²⁸. Por otra parte, la tasa de cicatrización mucosa fue superior en los pacientes con inmunosupresión precoz y la cicatrización mucosa influyó favorablemente en la remisión mantenida a 4 años²⁹. Un subanálisis del estudio CHARM mostró una tendencia favorable a una mayor probabilidad de remisión clínica en los pacientes tratados con ADA con una enfermedad menos evolucionada³⁰. Otros estudios también señalan mejores resultados si se utilizan en una fase más temprana de la enfermedad^{31,32}.

En general, el empleo más temprano de un tratamiento, no solo de los agentes anti-TNF, conlleva unos resultados más favorables; pero no puede realizarse una recomendación de forma generalizada, porque se «sobretrataría» a muchos pacientes. Se han señalado algunos factores clínicos que se asocian a un curso más agresivo de la EC, y que pudieran ser de ayuda en este sentido (una edad joven al diagnóstico, la necesidad precoz de corticoides, el comportamiento fistulizante o la enfermedad perianal); no obstante, algunos de ellos ya traducen una enfermedad evolucionada³³⁻³⁶. Por otro lado, la pérdida de respuesta a medio plazo de los agentes anti-TNF puede suponer una limitación para la introducción del tratamiento de forma inicial. Además está aún por confirmar si la utilización temprana de anti-TNF en estos casos sería capaz de limitar la progresión de la enfermedad. Así, hoy en día lo más recomendable, en la mayoría de los casos, sería emplear un tratamiento convencional, secuencial con plazos de tiempo bien prefijados en función del curso evolutivo de la enfermedad para introducir el tratamiento inmunomodulador-biológico sin demora, lo que ha sido denominado como estrategia «*step-up* acelerada».

Enfermedad de Crohn dependiente de corticoides

Existen muy pocos estudios controlados que hayan evaluado el efecto de los agentes anti-TNF en la EC dependiente

de corticoides. Un único estudio francés, controlado con placebo y a doble ciego, demostró que la remisión libre de corticoides en la semana 24 era significativamente superior si al tratamiento con azatioprina se añadían 3 infusiones de IFX (57 vs 29%; $p = 0,003$), siendo esto especialmente favorable en el subgrupo de individuos *naïve* a azatioprina³⁷. En este subgrupo, la rapidez de respuesta de la terapia anti-TNF permite su utilización como tratamiento «puente» con el fin de ahorrar esteroides hasta la aparición de la respuesta de los INM, o para evitar recaídas en dicho periodo^{37,38}. No obstante, en los pacientes respondedores a la inducción, la retirada del biológico se sigue de un progresivo incremento de las recaídas con el tiempo, y esta estrategia es menos eficaz que el mantenimiento programado del agente anti-TNF por tiempo más prolongado³⁹.

Su papel sobre la reducción de las necesidades de corticoides puede extrapolarse principalmente de los estudios ACCENT-1 y ACT1 y 2 para IFX^{17,40} y CHARM para ADA¹⁸. Aunque no disponemos de estudios específicos, los datos de estos trabajos y de estudios observacionales señalan la eficacia clínica de los anti-TNF en el mantenimiento de la remisión libre de esteroides en EC dependiente de corticoides con fracaso previo de INM, constituyendo en la actualidad una de sus principales indicaciones en la práctica clínica⁹.

Complicaciones fistulizantes (fístulas perianales, rectovaginales y enterocutáneas)

La inducción y el mantenimiento de la remisión de las complicaciones fistulizantes de la EC (fístulas perianales, enterocutáneas y rectovaginales) constituye otra firme indicación del tratamiento anti-TNF⁴¹⁻⁴⁴. Las fístulas perianales simples no son, en general, indicación de tratamiento anti-TNF dada la buena respuesta al tratamiento con antibióticos, INM o cirugía local. En la enfermedad perianal compleja el tratamiento anti-TNF puede considerarse una opción de primera línea. Previo al inicio del tratamiento deben drenarse los abscesos y las cavidades sépticas si existieran^{10,13,14}. El empleo de sedales laxos de drenaje y el tratamiento antibiótico asociado mejoran los resultados⁴⁵⁻⁴⁹. En pacientes con remisión clínica mantenida solo debiera plantearse la retirada del fármaco biológico ante la resolución de la enfermedad perianal en prueba de imagen (preferiblemente RM pélvica), dada la persistencia de trayectos fistulosos activos aún en pacientes sin evidencia de enfermedad activa a la inspección⁵⁰⁻⁵⁴. En este sentido se ha constatado la eficacia a largo plazo de este tratamiento con respuesta mantenida incluso a 3 años⁴³. La inyección local de IFX en las fístulas perianales se ha utilizado en casos aislados^{55,56}.

Los agentes anti-TNF también pueden utilizarse en las fístulas enterocutáneas y rectovaginales^{57,58}, pero su eficacia es más limitada en este tipo de fístulas que, por otro lado, están representadas en número escaso en los estudios controlados^{42,43}. La experiencia en fístulas enterointestinales es muy reducida y, en el caso de las fístulas enterovesicales, solo disponemos de descripciones aisladas con IFX, con resultados limitados^{59,60}, por lo que el tratamiento quirúrgico sigue siendo de elección y solo debería optarse por el tratamiento médico en casos individualizados.

Prevención de la recurrencia posquirúrgica

El papel de IFX en la prevención de la recurrencia posquirúrgica de la EC mostrado en los primeros estudios observacionales^{61,62} se ha visto avalado por 2 recientes estudios controlados frente a placebo que, aunque con reducido número de pacientes, señalan una elevada eficacia de IFX en esta indicación^{63,64}. También existen algunos datos preliminares que señalan la utilidad de ADA en este escenario⁶⁵⁻⁶⁷. La azatioprina asociada a metronidazol ha demostrado prevenir la recurrencia hasta en el 50% de los pacientes de alto riesgo en 2 estudios controlados^{68,69}, por lo que, a falta de datos comparativos con estrategias como esta, es probable que el uso de anti-TNF deba limitarse, por el momento, a pacientes seleccionados por su gravedad previa o por intolerancia o fracaso de tiopurínicos en la misma indicación^{10,14}.

Colitis ulcerosa

Inducción y mantenimiento de la remisión en la colitis ulcerosa resistente al tratamiento convencional

La principal indicación de los fármacos anti-TNF en la CU la constituye la enfermedad activa de moderada a grave resistente a los corticoides y/o INM. Dos revisiones sistemáticas concluyen que IFX es más eficaz que el placebo en inducir la remisión y respuesta clínica tanto a corto como a largo plazo, en obtener la cicatrización mucosa y en disminuir la necesidad de colectomía a corto plazo^{70,71}. Los ensayos controlados ACT⁴⁰ muestran la eficacia de IFX en la inducción y el mantenimiento de la remisión clínica durante un año. El IFX también muestra un efecto favorable sobre la colectomía⁷², con una reducción del riesgo absoluto de colectomía al año de tratamiento de un 7% con respecto al placebo⁷³. El ADA, en dosis de 160/80 mg por vía s.c., es eficaz en inducir la remisión a las 8 semanas, en este mismo escenario en pacientes *naïve* a anti-TNF, como apunta un reciente ensayo controlado con diseño similar a los estudios ACT⁷⁴. En cuanto al mantenimiento de la remisión, estudios controlados^{75,76} y algunos estudios observacionales⁷⁷⁻⁸⁰ indican que la remisión clínica obtenida con ADA se mantiene a largo plazo tanto en pacientes *naïve* a IFX como tras fracaso o intolerancia al mismo.

Colitis ulcerosa activa grave resistente a los corticoides

Un ensayo controlado y a doble ciego evidenció la eficacia de una única dosis de IFX para inducir la remisión en los pacientes con CU activa grave resistente a los corticoides intravenosos, reduciendo la necesidad de colectomía a los 3 meses⁸¹. Este beneficio se mantuvo a los 3 años en un estudio de seguimiento posterior⁸². No existe consenso sobre cuál debe ser el tratamiento de mantenimiento tras la inducción de la remisión con IFX en el brote grave resistente a los corticoides. El mantenimiento periódico con IFX puede ser una opción especialmente tras la falta de eficacia o los efectos adversos de la azatioprina, pudiendo emplearse los INM tiopurínicos si el paciente no ha sido previamente tratado con ellos. A este respecto no conocemos datos procedentes de estudios específicamente diseñados.

Un reciente estudio controlado abierto que evalúa la eficacia ciclosporina (CsA) versus IFX en este escenario (estudio CYSIF) ha mostrado tasas similares de fracaso al tratamiento tanto a los 7 días como a los 3 meses para ambos

fármacos⁸³. Por tanto, la elección de uno u otro deberá realizarse en función de las características del paciente, la experiencia del equipo médico o la disponibilidad de medios en cada centro. En este sentido, la presencia de fracaso previo al tratamiento INM puede ser, en la práctica, un factor determinante para el empleo de IFX. Asimismo, existen algunas series no controladas que señalan que en pacientes seleccionados puede plantearse el tratamiento secuencial (fundamentalmente CsA en primer lugar e IFX de rescate) en la CU resistente a corticoides, pero debe considerarse siempre el elevado riesgo de complicaciones infecciosas a la que se asocia esta estrategia terapéutica⁸⁴⁻⁸⁷. Debe recordarse que la colectomía constituye una alternativa en la CU resistente a corticoides.

La eficacia de ADA en la CU grave resistente a corticoides no ha sido evaluada y no está aún establecida.

Colitis ulcerosa dependiente de corticoides

En la CU dependiente de corticoides, las tiopurinas siguen siendo el tratamiento de elección¹¹, sin embargo, en más del 40% de los pacientes no se logra retirar los corticoides y hasta otro 20% tienen que abandonar el tratamiento como consecuencia de los efectos adversos. Por todo ello, los agentes anti-TNF constituyen una alternativa razonable en este tipo de pacientes. Aunque no existen estudios controlados específicos en CU dependiente de corticoides, los datos procedentes de los ensayos controlados^{40,76} y de series observacionales^{80,88,89}, revelan la capacidad de ahorro de esteroides de estos fármacos y su eficacia en la dependencia de corticoides, especialmente tras el fracaso o la intolerancia a INM tiopurínicos.

Al igual que en las anteriores indicaciones, antes de iniciar tratamiento anti-TNF, debiera valorarse la opción de colectomía.

Reservoritis crónica resistente

La reservoritis crónica resistente al tratamiento antibiótico constituye un proceso de difícil manejo. La evidencia clínica de la eficacia de los agentes anti-TNF en esta indicación es limitada. En estudios abiertos y series de casos, tanto IFX como ADA se han mostrado eficaces en pacientes seleccionados incluso tras el fracaso de otras opciones, como budesonida oral o azatioprina^{12,90-92}. El tratamiento anti-TNF se podría considerar en casos resistentes al tratamiento convencional antes de recurrir a la excisión quirúrgica del reservorio¹⁴.

Otras situaciones

Manifestaciones extraintestinales

Existe evidencia firme para considerar a IFX y ADA como tratamientos de primera línea en la espondilitis anquilosante^{93,94}. En función de estudios abiertos, los agentes anti-TNF se consideran eficaces en la artropatía axial y en la artropatía periférica asociadas a EII que no responden al tratamiento convencional (salazopirina, corticoides o inmunosupresores)^{95,96}. Algún estudio controlado de pequeño tamaño muestral y series de casos indican que los fármacos anti-TNF pueden ser eficaces en el

pioderma gangrenoso, limitando su progresión, y en la uveítis resistente⁹⁷⁻¹⁰¹.

Edad pediátrica

De forma similar a los adultos, aunque con un menor nivel de evidencia, en la EI pediátrica los fármacos anti-TNF son eficaces en inducir y mantener la remisión de la enfermedad moderada o grave resistente al tratamiento convencional¹⁰². Con la IFX existen datos controlados tanto en EC como en CU^{103,104}. Se ha descrito la eficacia de ADA en series de casos, generalmente tras fracaso o intolerancia a IFX, y recientemente en un estudio controlado doble ciego en EC pediátrica¹⁰⁵. Los agentes anti-TNF tienen un efecto beneficioso sobre el crecimiento y el desarrollo puberal, probablemente al permitir obtener y mantener la remisión de la actividad inflamatoria sin necesidad de esteroides¹⁰².

Pautas de tratamiento con agentes antifactor de necrosis tumoral α antifactor de necrosis tumoral

Los objetivos del tratamiento en la EI son, por un lado, la obtención de la remisión en la enfermedad activa, tanto desde el punto de vista sintomático, como biológico e idealmente endoscópico y, por otro, el mantenimiento de la remisión a largo plazo.

Los esteroides, si bien permiten obtener la remisión clínica, son de eficacia limitada respecto a la remisión endoscópica y no son eficaces para el mantenimiento. Solamente uno de cada 4 pacientes tratados con esteroides que alcanzan la remisión clínica se mantienen en remisión al cabo del año¹⁰⁶⁻¹⁰⁸. La toxicidad asociada a estos fármacos es frecuente y diversa, destacando la elevada tasa de infecciones^{109,110}, lo que hace recomendable un uso ponderado de los mismos, evitando cursos largos o repetidos.

La terapia biológica con anti-TNF presenta 2 características especialmente atractivas para su empleo en la EI: a) rapidez de acción en la inducción de la remisión clínica, y b) eficacia en el mantenimiento de la remisión inducida por el propio fármaco. La eficacia y el perfil de seguridad de los 2 agentes anti-TNF aprobados en España es similar, por lo que la elección depende de la preferencia del paciente, la disponibilidad, el coste y las recomendaciones de las guías nacionales^{9,13}.

Pautas de inducción

Infliximab

En el ensayo clínico de Targan et al.¹⁵, una única perfusión de IFX obtuvo una tasa de respuesta significativamente superior al placebo en la EC moderada-grave y resistente a los aminosalicilatos (5-ASA), corticoides y/o inmunosupresores. Posteriormente el estudio ACCENT-1 mostró una tasa de respuesta clínica a la semana 8 superior en los pacientes que habían recibido 3 dosis de 5 mg/kg en las semanas 0, 2 y 6 frente a aquellos que recibieron una dosis única¹⁷. En una cohorte amplia de la Universidad de Lovaina se alcanzó la respuesta clínica, definida mediante la evaluación del clínico, en el 89% de los pacientes utilizando la pauta de inducción con 3 infusiones en 6 semanas²⁵. En la EC perianal

solo se ha evaluado la pauta de inducción con 3 infusiones de IFX⁴¹.

La pauta de inducción con 3 dosis es la misma para la CU. El estudio ACT1 incluyó 364 pacientes con enfermedad moderadamente activa y resistente a corticoides y/o tiopurinas, mostrando, con esta pauta, unas tasas de respuesta clínica superiores al 60%, de remisión clínica superiores al 30% y cicatrización de la mucosa superiores al 60% con IFX, con diferencias significativas respecto al placebo, manteniéndose la duración del efecto hasta la semana 54. Lo mismo ocurrió con el ensayo ACT2, realizado sobre un número idéntico de pacientes con CU moderadamente activa y resistente a los mismos fármacos que el ACT 1 o también a aminosalicilatos. La duración del estudio fue de 6 meses, con tasas de respuesta y remisión superponibles al ACT1⁴⁰.

Adalimumab

En el estudio CLASSIC-1 se incluyeron pacientes con EC activa *naïve* a IFX. Se comparó placebo frente a diferentes dosis de ADA (40/20, 80/40 y 160/80), alcanzándose una tasa de remisión clínica significativamente superior respecto a placebo únicamente en los pacientes tratados con 160 mg seguidos de 80 mg 2 semanas más tarde¹⁶. En el estudio GAIN se evaluó la eficacia de ADA, como anti-TNF de segunda línea, en pacientes con EC activa y pérdida de respuesta o intolerancia a IFX. La remisión clínica con la pauta de inducción de 160/80 mg fue significativamente superior al placebo, aunque con una tasa inferior a la alcanzada en el CLASSIC-1, lo cual señala que la pérdida de respuesta a un primer anti-TNF podría condicionar la respuesta al segundo²⁶.

En un ensayo clínico en CU resistente, moderada o grave se obtuvo una tasa de remisión del 18,5% con la dosis de inducción de 160/80 mg. Con dosis inferiores (80/40 mg) no se demostraron diferencias con placebo⁷⁴. Estos resultados se han reproducido recientemente en otro ensayo clínico⁷⁶. Las dosis y pautas de tratamiento recomendadas son las mismas que en la EC.

Pautas de mantenimiento

El tratamiento con anti-TNF no consigue respuesta clínica alguna tras la pauta de inducción en el 20-40% de los pacientes tratados con EC y en el 30-40% de los pacientes con CU, fenómeno que se conoce como fallo primario o falta de respuesta primaria¹¹¹. En general, el periodo que se debe considerar para establecer el fallo primario del tratamiento en la enfermedad luminal suele estar entre 8 y 12 semanas desde su inicio, por lo que para IFX se valoraría tras la administración de 3 dosis y para ADA tras 5 dosis del fármaco¹³. La falta de respuesta primaria a un primer anti-TNF implica la necesidad de retirar este fármaco dada la baja probabilidad de obtener respuesta clínica en caso de seguir con el mismo. Por otra parte, el fallo primario suele asociarse a una menor probabilidad de respuesta a un segundo anti-TNF^{26,111}, si bien no todos los estudios coinciden en este extremo¹¹². Probablemente, en la enfermedad perianal no deba evaluarse la respuesta de la misma forma que en la enfermedad luminal, ya que la exploración física no parece ser suficiente y la rapidez para alcanzar la máxima respuesta podría ser distinta y podría depender de factores adicionales como la complejidad y número de fístulas o la asociación a

tratamiento antibiótico o a cirugía local (incluida la colocación de sedales).

La opción más recomendable tras la respuesta inicial a un agente anti-TNF es su mantenimiento al menos durante un año. La duración del tratamiento no está establecida y puede valorarse su retirada si se cumplen los factores predictivos favorables que se mencionan con posterioridad. También deben tenerse en consideración factores como el curso previo de la enfermedad y los tratamientos recibidos; la localización, extensión y grado de afectación de las lesiones; los costes económicos y las preferencias del paciente tras una información adecuada.

Infliximab

El mayor estudio controlado para valorar el mantenimiento de la remisión con IFX en EC¹⁷ demostró que IFX a dosis de 5 o 10 mg/kg administradas cada 8 semanas fue significativamente superior al tratamiento «a demanda» (con administración de IFX solo en las ocasiones en que el paciente presentaba recidiva clínica) tras un año de tratamiento, pero sin diferencias entre ambas dosificaciones. Por otro lado, los pacientes que siguieron tratamiento de mantenimiento mostraron mayores tasas de cicatrización de la mucosa¹¹³, menos hospitalizaciones, menores requerimientos quirúrgicos^{20,114}, una mejor calidad de vida¹¹⁵, así como una tasa menor de anticuerpos anti-infliximab (ATI) con el tratamiento de mantenimiento frente al episódico¹¹⁶⁻¹¹⁸. Previamente, Rutgeerts et al.¹¹⁹ habían comunicado la eficacia superior del mantenimiento con 10 mg/kg cada 8 semanas frente al placebo. En la EC perianal, en el único estudio controlado de mantenimiento con IFX, la administración cada 8 semanas fue también superior al tratamiento «a demanda» tras un año de tratamiento, pero sin diferencias entre la dosificación de 5 o 10 mg/kg⁴².

En los estudios ACT, en CU, las tasas de remisión con una pauta de administración cada 8 semanas son superiores al 30% a los 6 y 12 meses, tanto con 5 como con 10 mg/kg y alrededor del doble de las obtenidas con placebo⁴⁰. Recientemente se han publicado los resultados del estudio de extensión de los estudios ACT 1 y 2, describiéndose tasas de retirada de IFX del 30% a los 3 años (10% por efectos adversos, 4,8% por pérdida de eficacia, 0,4% necesidad de colectomía y 15% por otras razones). Los autores concluyen que el tratamiento con IFX por encima de los 3 años fue efectivo y bien tolerado¹²⁰.

En función de los estudios ACCENT y ACT, se recomienda la administración de IFX en dosis de 5 mg/kg de peso cada 8 semanas si se pretende mantener la respuesta inicial obtenida con el este fármaco.

Adalimumab

El estudio CHARM¹⁸ valoró la utilidad de ADA como tratamiento de mantenimiento en la EC luminal con actividad moderada o grave y resistente al tratamiento convencional, incluido IFX y con respuesta a una pauta inicial de 80/40 mg de ADA. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir 40 mg de ADA cada 2 semanas, cada semana o placebo. Las tasas de remisión en las semanas 26 y 56 fueron significativamente mayores en los grupos tratados con ADA, sin diferencias entre las 2 pautas. La respuesta no varió según existiese uso previo de IFX.

En el estudio CLASSIC-II, ADA también resultó superior al placebo para el mantenimiento de la remisión clínica hasta la semana 54 y no existieron diferencias significativas entre la administración de 40 mg de forma semanal o quincenal¹²¹. Por tanto, a tenor de los resultados expuestos, inicialmente es recomendable la utilización de dosis de 40 mg administradas cada 2 semanas para el mantenimiento de la remisión inducida por ADA, independientemente de si el paciente ha sido tratado previamente con IFX.

Pérdida de respuesta

El empeoramiento clínico después de haberse constatado una respuesta inicial al tratamiento con un agente biológico es lo que se conoce como fallo secundario o pérdida de respuesta (PR), a diferencia del fallo primario en el que los pacientes no responden inicialmente al tratamiento de inducción. La PR afecta al 30-40% de los pacientes durante el primer año de tratamiento^{17,18,21}. Dos revisiones sistemáticas han concluido que la PR no es un fenómeno infrecuente, estimándose el riesgo en un 13% por paciente-año para IFX¹²² y en un 20% para ADA¹²³.

Ante esta situación primeramente deben descartarse complicaciones de la propia enfermedad (sobre todo infecciosas). La verdadera PR al fármaco puede estar en relación con la inmunogenicidad, problemas de aclaramiento o mecanismos de escape biológico¹²⁴. La presencia de anticuerpos contra el fármaco (ACF) se ha relacionado con el descenso de los niveles séricos de IFX y con una duración menor de la respuesta^{117,118,125}. La probabilidad de desarrollar ACF es mayor con el tratamiento episódico que con el programado^{25,125} y también en aquellos pacientes sin tratamiento concomitante con INM¹²⁶.

Con ADA ocurre algo similar, es decir, la PR también se ha asociado a menores concentraciones del fármaco, atribuidas a la presencia de ACF¹²⁷. La estimación del riesgo anual de pérdida de respuesta a ADA por paciente y año parece ser mayor en los individuos expuestos previamente a IFX respecto a los no expuestos (22 frente a 8%)¹²⁸. Además de los factores predictivos de PR ya mencionados, se han descrito el tabaquismo, la historia familiar de EII, la localización cólica, las manifestaciones extraintestinales, la pauta de inducción con dosis 80/40, la duración prolongada de la enfermedad y el uso simultáneo de corticoides como otros factores potencialmente asociados a una mayor probabilidad de PR¹²³.

Ante la pérdida de respuesta se contemplan 2 opciones: la «intensificación» del tratamiento (el aumento de la dosis o la reducción del intervalo entre las administraciones del fármaco) y el cambio de biológico.

En los pacientes tratados con 5 mg/kg de IFX que presentan PR se ha comunicado la restauración de respuesta en el 56-77% tras el incremento de la dosis a 10 mg/kg¹⁷ y en el 40-69% de los que acortaron el intervalo entre las administraciones^{21,25}, sin hallarse diferencias significativas entre ambas estrategias^{129,130}. Por tanto, ambas estrategias (acortamiento del intervalo y aumento de la dosis) parecen igualmente válidas en pacientes tratados con IFX y PR. En opinión de algunos autores, ante la reaparición o empeoramiento de la sintomatología antes de la siguiente administración parece recomendable el acortamiento del

intervalo, mientras que cuando se aprecia una respuesta incompleta lo adecuado sería incrementar la dosis¹³¹.

En una revisión sistemática de 39 estudios con ADA, la intensificación del tratamiento consiguió tasas de respuesta y remisión al año de 71 y 40%, respectivamente¹²³. En caso de disminución o respuesta subóptima a ADA se recomienda el acortamiento del intervalo a una pauta semanal¹³¹.

Se está planteando la posibilidad de «desintensificar» o reducir de nuevo la dosis incrementada del biológico en aquellos pacientes que han alcanzado una remisión mantenida con la «intensificación». Sin embargo, aún carecemos de evidencia suficiente para marcar la pauta de actuación en este sentido y algunos datos comunicados hasta la fecha muestran una pérdida de respuesta elevada tras la «desintensificación»¹³².

Respecto al cambio de agente anti-TNF, los datos son mucho más escasos y en su mayoría empleando IFX como primer fármaco y ADA como segundo. La tasa de respuesta obtenida con ADA ante el fallo de respuesta a IFX se ha situado en el 77%, con un 64% de beneficio clínico sostenido¹³³. En este mismo trabajo los autores hallaron que el 44% de los pacientes con fallo primario a IFX responden a ADA. También disponemos de algunos datos del cambio inverso, es decir, el cambio a IFX tras pérdida de respuesta a ADA. En el estudio de Chaparro et al.¹³⁴, que incluyó 15 pacientes (5 por pérdida de respuesta, 3 por efectos adversos y 7 por ausencia de respuesta primaria), IFX fue útil en todos los pacientes que lo recibieron por efectos adversos o por PR, mientras que no lo fue en ninguno de los pacientes con fallo primario a ADA. Parece razonable valorar el cambio de anti-TNF ante la falta de eficacia de la intensificación o en caso de intolerancia¹³¹.

Una posible optimización terapéutica pasaría por la determinación de niveles «valle» del fármaco y, en caso de niveles indetectables, cuantificar los anticuerpos contra el fármaco (ACF). Ante niveles indetectables con ACF negativos se recomendaría la intensificación del tratamiento. El mismo escenario con ACF positivos a títulos elevados nos podría conducir a iniciar tratamiento INM si no se utilizaba previamente, pero la opción más adecuada es el cambio de anti-TNF. No solo la presencia, sino también los niveles de ACF, pudieran condicionar la actitud a seguir, dado que en caso de ACF positivos a título bajo, la intensificación puede ser eficaz en un porcentaje importante de casos^{135,136}. No obstante, en los estudios actuales aún existen discrepancias, pendientes de resolver, entre la respuesta a la intensificación y los niveles del fármaco^{127,137}.

Duración del tratamiento

Se ha planteado la posibilidad de suspender el tratamiento anti-TNF en aquellos pacientes que presentan una remisión clínica y biológica mantenida. En los trabajos publicados hasta ahora (prácticamente todos con IFX) los resultados han sido discrepantes. Es importante considerar que de los pacientes que suspenden IFX manteniendo el tratamiento INM, el 88% responden con la reintroducción en caso de presentarse una recaída clínica¹³⁸. Además, si la inducción se ha realizado con 3 dosis, la reintroducción del tratamiento tras su retirada no se acompaña de una mayor tasa de reacciones infusionales asociadas¹³⁹. Por tanto, es

posible suspender el tratamiento anti-TNF en algunos pacientes, aunque deberíamos realizar una selección adecuada de los casos. La situación de bajo riesgo de recaída (riesgo de un 15% de recaída durante un año) tras retirar de la terapia combinada IFX manteniendo la azatioprina vendría definida por la presencia de no más de 2 factores de los indicados a continuación: sexo masculino, ausencia de resección quirúrgica previa, cifra de leucocitos $> 6 \times 10^9/l$, Hb $\leq 14,5$ g/dl, PCR ≥ 5 mg/l, calprotectina fecal $\geq 300 \mu\text{g/g}$ ¹³⁸.

En cualquier caso, antes de suspender el tratamiento recomendamos confirmar la remisión tanto clínica como biológica y endoscópica de la enfermedad.

Tratamiento concomitante con inmunomoduladores

Uno de los aspectos más debatidos sobre el tratamiento con anti-TNF en la EII ha sido la administración concomitante de INM, también denominada tratamiento combinado. En comparación a la monoterapia con anti-TNF, el tratamiento combinado podría ofrecer como beneficios potenciales: a) incremento de la eficacia clínica, y b) reducción de la inmunogenicidad de los anti-TNF y, por tanto, mejorar el rendimiento a largo plazo del fármaco y reducir las necesidades de intensificación. Por contra, el tratamiento combinado podría conllevar un incremento en el riesgo de efectos adversos (especialmente infecciones y neoplasias). Consecuentemente, debe plantearse si el tratamiento combinado ofrece beneficios reales sobre la monoterapia con anti-TNF y, si es así, durante cuánto tiempo se mantienen estos beneficios.

Tratamiento combinado y eficacia clínica

Durante casi una década, el debate acerca de si el tratamiento combinado aumentaba la eficacia clínica de la monoterapia se basó en análisis *post hoc* de estudios controlados y series retrospectivas, con resultados controvertidos^{1,140,141}. Recientemente disponemos de los resultados de 2 estudios prospectivos, controlados, aleatorios y a doble ciego, cuyo objetivo primario fue evaluar la eficacia de IFX asociado a tiopurinas en comparación a cualquiera de los 2 fármacos en monoterapia. En el primer estudio, se incluyeron 508 pacientes con EC activa, todos ellos *naïve* para IFX e INM, y se aleatorizaron para recibir una pauta habitual de inducción y mantenimiento de IFX, tiopurinas a razón de 2,5 mg/kg de peso y día, o ambos fármacos, durante un periodo de 30 semanas¹⁴². La proporción de pacientes en remisión clínica libre de esteroides a las 26 semanas fue del 57% en el grupo de tratamiento combinado por 44% en el grupo de IFX en monoterapia ($p = 0,02$). Estos resultados no variaron cuando se evaluaron al año de la inclusión. En cuanto a la proporción de pacientes con curación mucosa a las 26 semanas (evaluada como la ausencia de úlceras en la ileocolonoscopia), si bien existió una clara tendencia también a favor del tratamiento combinado, las diferencias no alcanzaron significación estadística (44 y 30% para tratamiento combinado e IFX en monoterapia, respectivamente, $p = 0,06$). En estos pacientes, *naïve* para IFX e INM, la estrategia óptima transcurrido el periodo inicial no está establecida, pero el mantenimiento a largo plazo con

tiopurínicos en monoterapia es eficaz y puede ser una opción a seguir^{38,143}.

El segundo estudio, con un diseño prácticamente idéntico y publicado únicamente en forma de resumen, evaluó las mismas pautas de tratamiento pero durante un período más corto (16 semanas), en 231 pacientes con CU activa también *naïve* para IFX e INM¹⁴⁴. De forma similar a lo observado en la EC, la proporción de pacientes en remisión clínica libre de esteroides a las 16 semanas fue significativamente superior en el grupo de tratamiento combinado en relación con el grupo tratado con IFX en monoterapia (40 vs. 22%, $p < 0,05$). También la proporción de pacientes que alcanzó la curación mucosa completa (definida por un subíndice endoscópico de Mayo igual a 0) fue superior en el grupo de tratamiento combinado (30 vs. 12%, $p < 0,05$). Por el momento, esta superioridad del tratamiento combinado con tiopurinas sobre la monoterapia con anti-TNF no se ha demostrado utilizando otros INM. Un único estudio prospectivo, aleatorio y controlado (también publicado solo en forma de resumen) ha comparado IFX en monoterapia con IFX asociado a metotrexato semanal en dosis de 25 mg por vía subcutánea, durante 50 semanas, en 126 pacientes con EC activa¹⁴⁵. La tasa de pacientes en remisión clínica libre de esteroides a las 14 y 50 semanas resultó del 57 y 56% en el grupo monoterapia y combinado, respectivamente. Cabe destacar que, a diferencia de los estudios previamente mencionados, todos los pacientes recibieron corticoides orales en el momento de su inclusión en el estudio; además, antes de cada infusión de IFX se administraba hidrocortisona intravenosa. Estos aspectos podrían explicar, al menos en parte, la elevada tasa de remisión libre de esteroides obtenida en ambos grupos de tratamiento, pero también dificultan la correcta valoración del papel de metotrexato.

Todos estos resultados parecen confirmarse en un estudio francés derivado de la práctica clínica que, aunque retrospectivo, utilizó un cuidado diseño y tratamiento estadístico¹⁴⁶. El estudio incluyó un total de 121 pacientes con EI en tratamiento combinado (IFX asociado a tiopurinas o metotrexato) durante un mínimo de 6 meses y a los que se les retiró el INM siguiendo con IFX un mínimo de 3 meses más. Ambas pautas se compararon a modo de semestres de tratamiento, sin incluir el primer semestre (inducción). El análisis demostró que la incidencia de nuevos brotes de EI fue significativamente mayor en los semestres de monoterapia en comparación con los semestres de tratamiento combinado ($p = 0,003$), incluso cuando este análisis se repetía utilizando cada paciente como su propio control. Además, estos resultados no cambiaron dependiendo de si el paciente había presentado resistencia previa o era *naïve* a INM al inicio del anti-TNF. Sin embargo, sí variaron en función del INM utilizado, de forma que la mayor eficacia del tratamiento combinado solo se confirmó con tiopurinas y no con metotrexato. Datos muy parecidos se han comunicado recientemente en un estudio de idéntico diseño incluyendo 181 pacientes con EC tratados con ADA en 2 centros europeos¹⁴⁷. Un estudio retrospectivo ha evaluado la evolución clínica de pacientes con EC a los que, estando en remisión clínica bajo tratamiento combinado, se les retiró el INM¹⁴⁸. La probabilidad acumulada de mantenerse en remisión clínica a los 2 años fue tan solo del 40%, a pesar de que el 80% de los pacientes habían presentado fracaso previo del INM en monoterapia. El estudio halló como

factores predictivos de recidiva clínica un tiempo bajo tratamiento combinado inferior a 811 días o la existencia de parámetros biológicos de actividad inflamatoria (proteína C reactiva, plaquetas) en el momento del paso a monoterapia.

Por tanto, los datos disponibles a día de hoy hacen aconsejable la utilización concomitante con tiopurinas, independientemente de si el paciente había presentado fracaso previo a las mismas, cuando se inicie tratamiento con agentes anti-TNF con el fin de aumentar la eficacia tanto a corto como a largo plazo.

Tratamiento combinado e inmunogenicidad

Todos los anticuerpos monoclonales aprobados en terapéutica humana han demostrado ser inmunogénicos. Diversos factores pueden contribuir al desarrollo de ACF, como la exposición previa a anticuerpos estructuralmente similares o la propia vía de administración (considerándose menos inmunogénicos cuando se administran por vía intravenosa)¹⁴⁹. Estos anticuerpos facilitan la aparición de reacciones agudas a la infusión (RAI) –cuando el fármaco se administra por vía intravenosa– y/o la PR. Por tanto, el desarrollo de ACF reduce el rendimiento a medio plazo de estos fármacos, ya sea por efectos adversos o por pérdida de eficacia. Vermeire et al.¹²⁶, en un estudio prospectivo y abierto que incluyó 174 pacientes con EC tratados con IFX, demostraron que el tratamiento concomitante con tiopurinas o metotrexato reducía la probabilidad de presentar positividad para ACF. Además, una proporción significativamente menor de pacientes bajo tratamiento combinado presentaron RAI (16 vs. 40%, $p = 0,04$). Sin embargo, la relevancia de los hallazgos de este estudio es cuestionable en varios aspectos. En primer lugar, todos los pacientes recibían IFX de forma episódica y no regular, lo cual no refleja la práctica clínica habitual y aumenta su inmunogenicidad. En segundo lugar, la relevancia clínica real de los ACF está todavía por establecer y son los niveles valle del fármaco los que constituyen el factor que más se ha asociado al mantenimiento de la respuesta a los anti-TNF en la EI^{150,151}. En este sentido, aunque hasta el momento no se ha publicado ningún estudio prospectivo diseñado específicamente para evaluar el efecto de los INM sobre la inmunogenicidad de los anti-TNF administrados de forma regular, el estudio SONIC no solo halló una menor tasa de positivización de ATI (0,9 vs. 15%), sino también unos niveles valle de fármaco significativamente más elevados (3,5 vs. 1,5 $\mu\text{g/ml}$, $p < 0,001$) y una incidencia significativamente menor de RAI (5 vs. 17%, $p < 0,001$) en los pacientes tratados con terapia combinada comparados con los que recibían IFX en monoterapia¹⁴².

Otro aspecto muy debatido ha sido la necesidad de mantener el tratamiento con INM para prevenir la inmunogenicidad de los anti-TNF. Van Assche et al.¹⁵² llevaron a cabo un estudio prospectivo en el que 80 pacientes con EC en remisión bajo tratamiento combinado (INM e IFX) durante un periodo mínimo de 6 meses, fueron distribuidos al azar para seguir o interrumpir el tratamiento con INM mientras seguían con IFX cada 8 semanas. Tras un seguimiento de casi 2 años no se hallaron diferencias entre ambos grupos de tratamiento en relación con la necesidad de intensificar o detener el tratamiento con anti-TNF, en la presencia de ATI, ni en la presencia de úlceras en la

ileocolonoscopia realizada al final del seguimiento. Esto condujo a los autores a concluir que el mantener los INM asociados a IFX más allá de 6 meses no aportaba ningún beneficio terapéutico evidente. Sin embargo, el estudio demostró nuevamente que los niveles valle de IFX eran significativamente menores en los pacientes tratados con monoterapia, lo cual induce a pensar que el estudio no tenía poder estadístico suficiente para sostener tales afirmaciones. Por otra parte, existen importantes defectos metodológicos en el estudio que invalidan las conclusiones a las que llegaron los autores. En primer lugar, el 35% de los pacientes recibían IFX de forma episódica y un 14% de forma regular cada 9-12 semanas en el momento de la inclusión en el estudio, lo que significa que en casi la mitad de los pacientes se «intensificó» el tratamiento con IFX a cada 8 semanas tras la inclusión en el estudio. En segundo lugar, la mediana de tiempo bajo tratamiento combinado en el grupo de pacientes en el que se retiraron los INM fue de 24 meses (rango: 6-90), lo que significa que la mayoría de ellos llevaban 2 años o más bajo tratamiento combinado y no solamente 6 meses.

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

Tratamiento combinado y perfil de seguridad

Las diferencias en el perfil de seguridad constituyen, probablemente, el aspecto más difícilmente evaluable entre ambas estrategias de tratamiento. Los ensayos clínicos controlados incluyen poblaciones muy seleccionadas y no tienen suficiente poder estadístico ni tiempo de seguimiento para detectar diferencias en la incidencia de determinados efectos adversos. Las series observacionales amplias y los registros de seguridad, aunque pueden identificar efectos adversos infrecuentes, no son aleatorios y pueden infravalorar sesgos que inclinan al clínico a utilizar una u otra estrategia terapéutica. Con estas limitaciones en mente, los datos disponibles no parecen indicar que el tratamiento combinado aumente el riesgo de infecciones graves u oportunistas en comparación a la monoterapia con anti-TNF^{109,142,153} pero no es posible conocer el efecto de una u otra estrategia terapéutica sobre el riesgo de infecciones graves en determinados grupos de riesgo (por ejemplo, pacientes con neumopatía crónica concomitante o edad avanzada)¹⁵⁴. Así la combinación de 2 o más tratamientos inmunosupresores es un factor predictivo de reactivación de determinadas infecciones previas como la infección por el virus B de la hepatitis (VHB)¹⁵⁵.

Sabemos que las tiopurinas incrementan el riesgo de linfomas no hodgkinianos (especialmente en pacientes de edad avanzada)¹⁵⁶ y también de neoplasias cutáneas distintas al melanoma¹⁵⁷, aunque incluso en estos pacientes su incidencia es baja. No obstante, no disponemos de estudios con suficiente poder estadístico para comparar cuál es el riesgo de neoplasia en pacientes bajo tratamiento combinado o monoterapia con anti-TNF. Además, la mayoría de pacientes tratados con anti-TNF han estado expuestos a tiopurinas en algún

momento, por lo que el riesgo asociado a la monoterapia es prácticamente imposible de evaluar. Un reciente modelo de decisión parece indicar que los riesgos de la terapia combinada no sobrepasan los beneficios en un análisis a un año de tratamiento¹⁵⁸.

En resumen, la introducción de agentes anti-TNF en pacientes con EII debería acompañarse de forma sistemática de tratamiento concomitante con INM (tiopurinas, cuando sea posible) con el fin de aumentar la eficacia clínica y prolongar su rendimiento. La retirada del INM solo debería plantearse en algunos subgrupos de pacientes con especial riesgo de linfoma (niños y edad avanzada), siempre que el paciente haya permanecido en remisión clínica, biológica y morfológica de forma prolongada bajo tratamiento combinado.

Seguridad

El análisis de los efectos adversos de los agentes biológicos no es sencillo, y el diseño actual de los ensayos clínicos controlados no lo facilita. Siendo los ensayos clínicos la fuente de información metodológicamente más rigurosa, todas las pérdidas de pacientes y efectos adversos que suceden en la rama de tratamiento se atribuyen por defecto al tratamiento, cuando pueden ser causados por la propia enfermedad, por otros tratamientos o por factores externos. Cuando se aplican técnicas de análisis riesgo-beneficio tanto a los resultados terapéuticos como a los efectos adversos, la rama tratada con biológicos muestra menos efectos adversos que la rama control, al menos en algunos ensayos¹⁵⁹. Las complicaciones que observamos durante el curso clínico de la EII pueden deberse al azar, a la propia enfermedad, a otros factores como el tabaquismo, a otros tratamientos concomitantes como los esteroides (que además pueden tener repercusiones inmediatas o duraderas)¹⁶⁰ o al propio agente biológico¹⁶¹. Por último, cabe considerar que estos efectos pueden ser *de clase* (correspondientes a cualquier tratamiento anti-TNF) o particulares del fármaco: no todos los agentes anti-TNF son iguales en sus riesgos^{162,163}. Otros factores como la edad pueden ser un determinante esencial¹⁶⁴ y las diferencias entre clases y fármacos pueden ser cualitativas (un efecto se da o no se da) o cuantitativas (un efecto se da con más o menos probabilidad). Toda esta complejidad obliga a un análisis muy cuidadoso, con una metodología muy estricta, siendo especialmente importantes el número de pacientes y la selección del grupo control. Para efectos adversos infrecuentes solo son útiles aquellos estudios que incluyen muestras amplias de pacientes, mientras que para los estudios comparativos las conclusiones solo son válidas con respecto a la población control escogida.

La experiencia acumulada durante más de una década con el uso de agentes anti-TNF en diversas enfermedades nos permiten extraer algunas conclusiones que detallamos a continuación:

- El uso de agentes anti-TNF es razonablemente seguro y puede serlo aún más con el empleo de las medidas preventivas adecuadas. Su empleo no se asocia a un aumento del riesgo de mortalidad cuando se compara con

la población control, o con los pacientes no tratados con biológicos¹⁶⁵⁻¹⁶⁸.

- El uso de agentes anti-TNF se asocia a un riesgo de enfermedades infecciosas mayor al observado en las poblaciones control. Estas infecciones pueden tener consecuencias graves puesto que se pueden asociar a mortalidad^{169,170}. No todos los estudios corroboran este aumento de riesgo, cuando se considera de forma global y se valoran otros factores^{168,171}. Sin embargo, las revisiones más completas confirman un aumento en el riesgo relativo de desarrollar infecciones, con OR de 1,19 (IC 95%: 1,09-1,30)¹⁶³. Los datos a 5 años del registro TREAT confirman un mayor riesgo de infecciones graves para estos agentes que, no obstante, sigue siendo inferior al asociado a la prednisona¹⁵³. Por otro lado, se ha definido con claridad el aumento en el riesgo de desarrollar algunas infecciones específicas como el de reactivación de una TBC latente (OR 4,7; IC 95%: 1,18-18,60), reactivación de la hepatitis B, listeriosis, histoplasmosis y otras infecciones oportunistas¹⁶³.
- El uso de agentes anti-TNF no se ha asociado a un aumento en el riesgo de desarrollar tumores malignos. Tampoco se ha podido demostrar un mayor riesgo de desarrollo de linfomas en las poblaciones expuestas a estos agentes^{166,172}. Los datos más recientes del registro de la FDA en pacientes tratados con agentes anti-TNF para todas las indicaciones aprobadas sugieren un mayor riesgo de desarrollo de linfomas no hodgkinianos en pacientes en tratamiento combinado¹⁷³. Estos datos son contrarios a los obtenidos en la extensa revisión Cochrane disponible¹⁶³ en la que la OR para linfomas resultó de 0,53 (IC 95%: 0,17-1,66). Sin embargo, ni para todas las enfermedades ni para todos los agentes biológicos los riesgos son idénticos, por lo que no puede descartarse un riesgo específico por la propia EII, o bien por la combinación con otros fármacos^{174,175}. Así, se ha descrito la asociación de un tipo poco frecuente de linfoma, el linfoma hepatoesplénico, con la combinación de tiopurinas y agentes anti-TNF en varones jóvenes, pero es un riesgo numéricamente muy pequeño, y desconocemos si se debe a algún otro factor de riesgo no conocido¹⁷⁶.
- El uso de agentes anti-TNF se asocia a un aumento cuantitativamente pequeño pero real del riesgo de desencadenar enfermedades desmielinizantes¹⁷⁷.
- El uso de agentes anti-TNF se asocia con un mayor riesgo de descompensación de una insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) en casos individuales, puesto que en los análisis globales este riesgo no se ha probado, siendo el OR de insuficiencia cardíaca congestiva de 0,69 frente a individuos no tratados con agentes biológicos¹⁶³. Sin embargo, se ha descrito un aumento de la mortalidad en los casos de ICC de grado más avanzado¹⁷⁸.
- El uso de agentes anti-TNF se asocia con un riesgo bien definido de reacciones inmunológicas. Las más comunes se asocian con la generación de ACF, que a su vez se pueden asociar con RAI o PR^{117,118,179}. La aparición de otros cuadros autoinmunes es bastante más rara.
- El uso de agentes anti-TNF se asocia con cierta frecuencia a la aparición de lesiones cutáneas de tipo psoriasiforme, de gravedad variable¹⁸⁰⁻¹⁸². La alteración de diversas citoquinas y la predisposición genética parecen constituir los

principales mecanismos de desarrollo de fenómenos de inflamación paradójica tras exposición prolongada a estos fármacos. Esta inflamación paradójica se presenta sobre todo a nivel cutáneo y con menos frecuencia articular y pulmonar¹⁸³.

- No está bien establecido si los agentes anti-TNF contribuyen de forma independiente al riesgo de complicaciones posquirúrgicas¹⁸⁴.
- En resumen, los agentes anti-TNF permiten restaurar la calidad de vida de los pacientes¹⁸⁵ con un perfil de seguridad general favorable a largo plazo. Por otra parte, y a nivel teórico, es posible que el mejor control de la inflamación crónica pudiera redundar en un descenso del riesgo de otras comorbilidades, como la diabetes y las complicaciones cardiovasculares, como ha sido descrito en la artritis reumatoide^{167,186}.

Desde la aprobación de los distintos agentes anti-TNF se han implementado una serie de medidas dirigidas a la prevención de algunas de estas complicaciones del tratamiento que pueden disminuir los riesgos asociados no solo a los agentes biológicos sino también a la enfermedad inflamatoria en sí misma¹⁸⁷. La descripción del aumento en el riesgo de reactivación de TBC latente condujo a la adopción de estrategias de prevención que se siguieron de una drástica reducción en la incidencia de casos de TBC activa. Pero este solo es el ejemplo más paradigmático de las medidas que se recomiendan y que globalmente deben seguir estas consideraciones:

- Llevar a cabo siempre una evaluación completa, que puede facilitarse mediante un simple listado sistemático de verificación (*checklist*), antes de iniciar el tratamiento con un agente biológico como se recoge en el siguiente apartado. Debe prestarse especial atención a la evaluación de una posible TBC latente, a la situación de la infección por virus de la hepatitis B, y al calendario vacunal¹⁸⁷.
- Las vacunaciones con gérmenes inactivados no suponen un riesgo aumentado, aunque su eficacia puede ser menor tanto por condicionantes de la propia enfermedad, del propio paciente (por ejemplo, la respuesta a la vacunación para la hepatitis B es menor en los pacientes ancianos) o del tratamiento administrado¹⁸⁸. Aunque el riesgo absoluto de reactivación no se conoce bien y probablemente no sea elevado¹⁸⁹, parece prudente no recomendar las vacunaciones con virus vivos mientras se administra el tratamiento biológico y hasta los 3 meses de su retirada^{190,191}.
- Se recomienda adelantar estas evaluaciones al momento del diagnóstico de la EII, lo que puede proporcionar algunas ventajas como no retrasar la administración de anti-TNF cuando sea necesario o el empleo de algunas vacunaciones solo administrables si el paciente no está recibiendo ya tratamiento inmunosupresor. Además, el tratamiento activo puede condicionar el éxito de algunas vacunaciones como ya hemos mencionado.
- Evitar en lo posible el uso de tratamientos combinados con corticoides durante periodos largos de tiempo. En estudios realizados con muy diversa metodología se ha confirmado que la asociación entre corticoides y anti-TNF aumenta el riesgo de infecciones de forma muy significativa^{109,110}.

Tabla 2 Contraindicaciones para el uso de tratamiento con agentes antifactor de necrosis tumoral**Absolutas**

Alergia a proteínas de origen murino (para IFX)
 Insuficiencia cardíaca congestiva moderada-grave
 Enfermedades neurológicas desmielinizantes
 Infecciones bacterianas activas (especial atención a abscesos)
 Infecciones virales activas no tratadas (especial atención al VHB)
 TBC activa o latente no tratada
 Vacunación reciente (< 3 semanas) con gérmenes vivos

Relativas

Reacciones graves previas al fármaco
 Estenosis intestinales no inflamatorias
 Infección por VIH
 Lupus eritematoso sistémico
 Antecedentes de neoplasia (individualizar casos)

Contraindicaciones

Las contraindicaciones del tratamiento anti-TNF en pacientes con EII han presentado modificaciones significativas con respecto a las publicadas en los consensos previos de GETECCU^{1,2}. Las principales contraindicaciones están expuestas de forma general en la [tabla 2](#). Sin embargo, algunos aspectos, bien por las últimas novedades, bien porque los datos son contradictorios, merecen ser tratados individualmente.

Neoplasia previa

En los pacientes con antecedente de neoplasia reciente se suele establecer la recomendación general de no emplear agentes biológicos hasta al menos 5-10 años libres de enfermedad tumoral¹⁹². No obstante, el hecho de que apenas existan estudios sobre la seguridad del tratamiento biológico en pacientes oncológicos¹⁹³, siendo la mayor parte de los mismos series de casos, unido a que en los ensayos clínicos controlados el antecedente de neoplasia (independientemente de los años transcurridos libres de enfermedad) suele ser un motivo de exclusión, no permiten establecer recomendaciones firmes al respecto. No existen evidencias de que los agentes biológicos influyan negativamente en la evolución o la recidiva de una neoplasia. La toma de decisiones en esta situación requiere coordinación multidisciplinaria con oncólogos y hematólogos, y debe tener en cuenta diversos factores como el tipo histológico de la neoplasia, su estadificación, la edad, las comorbilidades añadidas a la EII y a la neoplasia, el grado de actividad inflamatoria de la EII y, finalmente, la opinión del propio paciente.

Infecciones y vacunas

Los pacientes con infecciones activas no deben recibir agentes anti-TNF hasta que la infección esté bajo control. Los abscesos deben de ser previamente drenados antes de comenzar el tratamiento. Con respecto a la TBC y a la

infección por el virus de la hepatitis B, nos remitimos a los consensos previos de GETECCU^{2,4} y a la [tabla 3](#). Los datos más recientes inclinan a pensar que los agentes anti-TNF son seguros en los pacientes con infección crónica por el virus de la hepatitis C, aunque no deben obviarse los controles estrictos de la función hepática en estos pacientes¹⁹⁴. Se recomienda investigar el status de la infección por VIH antes de iniciar tratamiento anti-TNF. Sin embargo, en función de datos en los que los anti-TNF no han perjudicado ni empeorado la situación¹⁹⁵, la infección por VIH no debería constituir una contraindicación absoluta para estos tratamientos. La vacunación reciente (en un periodo inferior a 3 semanas, como mínimo) con microorganismos vivos se considera una contraindicación temporal para iniciar el tratamiento.

Embarazo

No se han descrito mayores tasas de malformaciones o complicaciones en los embarazos de las pacientes tratadas con agentes anti-TNF que en los de pacientes con EII no expuestas a estos fármacos¹⁹⁶⁻¹⁹⁸. Los estudios más recientes no muestran evidencia de que estos fármacos sean inseguros en el embarazo¹⁹⁹. Sin embargo, a partir de la semana 20 la placenta es permeable para el paso de anticuerpos IgG por la presencia de transportadores que reconocen el fragmento Fc, determinando que paulatinamente la concentración del anticuerpo vaya siendo mayor en la sangre fetal que en la materna²⁰⁰. Se ha detectado niveles sanguíneos elevados, tanto de IFX como de ADA, en el cordón umbilical de recién nacidos de madres tratadas²⁰¹. Hasta el momento se ha comunicado un único caso de muerte en lactantes relacionado con la vacunación BCG²⁰² y recientemente se ha referido un incremento de las infecciones entre los 9 y 12 meses posparto²⁰³. Por lo demás no se han descrito otros efectos adversos ni una menor respuesta a las vacunas en los niños de madres tratadas. Sin embargo, el seguimiento en los estudios disponibles ha sido corto (inferior a un año en la mayoría de ellos), y no pueden descartarse efectos a largo plazo por cambios en la maduración del sistema inmunológico. Por otra parte, en series cortas de pacientes con EII, la retirada del agente anti-TNF a partir de la semana 20 no se ha seguido de complicaciones.

Teniendo en cuenta estas consideraciones, la decisión de retirar el tratamiento con agentes anti-TNF en caso de gestación debiera individualizarse en dependencia del curso previo de la enfermedad^{102,204} y en ningún caso debe considerarse la inducción de un aborto solo por haber recibido terapia anti-TNF. En los casos en los que la EII ha sido de difícil control, o se halla activa a pesar del tratamiento, puede plantearse mantener el tratamiento anti-TNF durante todo el embarazo. En el resto de casos, debe valorarse la retirada del agente anti-TNF a partir de la semana 20. En cualquier caso, el recién nacido de una madre expuesta no debe recibir vacunas de virus vivos los primeros 6 meses de vida.

Respecto a la lactancia, recientemente se ha detectado la presencia tanto de IFX como de ADA en leche materna^{205,206}, pero las bajas concentraciones detectadas y el hecho de que las IgG no sean absorbibles por vía oral hacen presuponer que el efecto inmunosupresor no debiera afectar al lactante y, de esta manera, no se ha comunicado

Tabla 3 Listado de comprobación de inicio y seguimiento del tratamiento con agentes antifactor de necrosis tumoral

Procesos	Actitud clínica	Indicación-contraindicación de anti-TNF
Infección activa ^a	Fiebre, signos de alarma Cultivo y serologías apropiados	Contraindicación hasta resolución
Absceso abdominal o perianal	Sospecha clínica Pruebas de imagen	Drenaje. Contraindicación hasta resolución
Infección intestinal	Estudio coproparasitario con ausencia de infección por <i>Clostridium difficile</i>	Contraindicación hasta resolución
Revisar calendario e indicación de vacunas ^b	Varicela: antecedente o vacunación Serología si antecedentes no conocidos	Vacunas con microorganismos vivos: Inicio de anti-TNF: contraindicación si no han transcurrido al menos 3 semanas Bajo tratamiento anti-TNF: retirar el tratamiento al menos 3 meses antes de la vacunación
TBC ^c	Anamnesis adecuada Radiografía de tórax PPD-booster. Test de interferón (IGRA) especialmente si hay inmunosupresión o vacunación BCG previa	TBC latente: quimioprofilaxis. Inicio anti-TNF no antes de un mes TBC activa: tratamiento. Inicio anti-TNF tras curación o al menos 2 meses de tratamiento antituberculoso Paciente en tratamiento anti-TNF: retestar periódicamente (anual).
VHB ^d	Investigar status de la infección: HBsAg, HBcAc, HBsAc Si HBsAg (+) o HBcAc (+) determinar ADN-VHB	HBsAg (+): tratamiento antiviral (al menos desde 2 semanas antes de iniciar anti-TNF) HBsAg (–) y HBcAc (+): monitorizar periódicamente ADN-VHB: si se positiviza tratamiento antiviral
VHC	Serología. Si VHC Ac (+), determinar ARN-VHC	No contraindicación. Seguimiento y monitorización de la función y biología hepática
VIH	Determinación IgG-VIH	Contraindicación relativa
Herpes	Antecedentes de herpes oral o genital	No contraindica anti-TNF salvo infección grave activa Antiviral oral si hay herpes recidivante
<i>Pneumocystis jirovecii</i>		Quimioprofilaxis con cotrimoxazol si hay triple inmunosupresión
Viajes a zonas endémicas	Fiebre amarilla (vacuna de virus vivos) <i>Strongyloides</i> : eosinofilia, serología	Vacuna contraindicada si hay inmunosupresión No iniciar inmunosupresión hasta 3 semanas después de la vacunación
Neoplasia previa	Historia clínica	Contraindicación relativa. Individualizar casos. Decisión multidisciplinaria
Enfermedad neurológica desmielinizante	Historia clínica	No recomendable (consulta con neurología si es preciso)
Insuficiencia cardíaca	Sospecha clínica	Contraindicación si moderada-grave (grado III-IV de la NYHA)
Embarazo ^e	Interrogar. Test de embarazo si dudas	Individualizar
Lupus	Historia clínica	No recomendable

^a Incluidos infección activa por varicela, virus de Epstein-Barr (VEB), herpes, gripe, infecciones por hongos y parásitos.

^b Véase [tabla 4](#).

^c Recomendaciones GETECCU^{3,4}.

^d VHB:

Tratamiento antiviral. Lamivudina 100 mg/día, en los casos que se estime un tratamiento corto (< 1 año). El tratamiento debe comenzar 1 o 2 semanas antes de iniciar el anti-TNF y mantenerse durante todo el tiempo que este dure y hasta 12 meses después de su suspensión. Si se espera que el tratamiento con anti-TNF se prolongue más de un año, se recomienda entecavir o tenofovir a las dosis habituales durante el tiempo que dure el tratamiento anti-TNF y hasta 12 meses después de su retirada.

Vacunación de la hepatitis B en todos los pacientes seronegativos. Se sugiere utilizar pauta rápida (0, 1 o 2 meses) con doble dosis dada la alta tasa de fracaso a la vacunación en caso de estar con tratamiento anti-TNF²¹⁵. Comprobar niveles de HBsAc posvacunación y revacunación siguiendo la misma pauta con dosis doble si no se consiguen valores de HBsAc > 100 U/ml tras la primera vacunación.

^e Se recomienda que el recién nacido de madre expuesta a anti-TNF no reciba vacunas de virus vivos hasta los 6 meses de vida.

Tabla 4 Indicación de vacunas en caso de inmunocompromiso

Vacuna	Tipo vacuna	Indicación
Vacuna del tétanos y la difteria	Anatoxina purificada	Personas seronegativas (tétanos: recuerdo cada 10 años)
Vacuna de la hepatitis A	Viriones inactivados	Personas seronegativas
Vacuna de la hepatitis B	Péptido recombinante	Personas seronegativas (testar niveles HBsAc)
Vacuna de la gripe	Virus inactivado	Personas no vacunadas el año presente
Vacuna del neumococo	Antígeno purificado 23 valente	Personas seronegativas (recuerdo cada 5 años)
Vacuna del sarampión, rubéola y parotiditis	Viva atenuada	Contraindicada (virus vivos atenuados)
Vacuna de la varicela	Viva atenuada	Contraindicada (virus vivos atenuados)
Vacuna del virus del papiloma humano	Proteína L1 recombinante	Mujeres ≤ 26 años (exámenes ginecológicos y valorar riesgos de contagio)
Vacuna de meningococo del grupo C	Polisacáridos bacterianos capsulares purificados	Personas seronegativas
Vacuna de Haemophilus influenzae tipo b	Vacuna de polisacáridos (polisacárido capsular PRP) conjugados con proteína del toxoide tetánico	Personas seronegativas

Adaptada de Sempere y García²¹⁰ y de Esteve et al.²¹².

toxicidad hasta la fecha²⁰⁷. Por tanto, con la limitación de la escasa evidencia científica disponible, se sugiere que la lactancia no tiene por qué ser restringida si se está recibiendo este tratamiento^{102,197,208}.

Enfermedad estenosante

Los pacientes con EC estenosante en los que no se observan datos de inflamación, incluyendo marcadores biológicos (proteína C reactiva o calprotectina fecal) o por técnicas de imagen (ya sean endoscópicas o radiológicas), normalmente presentan una pobre respuesta al tratamiento anti-TNF²⁰⁹. Sin embargo, puede alcanzarse cierto grado de respuesta clínica en caso de estenosis con componente inflamatorio. Se trata por tanto de una contraindicación relativa referida exclusivamente a los pacientes con enfermedad fibroestenotante.

Evaluación de inicio y seguimiento

La mejor manera de evitar complicaciones tempranas o problemas inesperados al iniciar tratamiento con agentes anti-TNF sería seguir un listado de comprobación antes de empezar el tratamiento¹⁷⁸, como el reseñado en la [tabla 3](#).

Una vez iniciado el tratamiento, se recomienda realizar una valoración clínica de su eficacia y monitorizar las posibles complicaciones asociadas a este. Parece razonable el control clínico y biológico cada 2 a 4 meses que puede variar en función de la indicación con la que se ha utilizado el anti-TNF. Además, la educación del paciente en relación con la detección precoz de complicaciones (aparición de fiebre, adenopatías, pérdida de peso, etc.) debe formar parte de las medidas informativas al inicio del tratamiento y de esta manera se facilite la consulta no programada en caso de sospecha.

Monitorización de posibles efectos secundarios

- Preguntar por posibles efectos secundarios, especialmente las infecciones¹⁸⁷ y, entre ellas, las del tracto respiratorio superior. Interrogar acerca de la presencia de fiebre, tos y/u otros síntomas respiratorios, síndrome miccional, pérdida de peso y/o presencia de adenopatías palpables. En caso de infección, incluyendo TBC e infecciones oportunistas, debe suspenderse el tratamiento anti-TNF, realizar tratamiento adecuado del cuadro infeccioso, pudiéndose reanudar cuando la infección esté controlada²¹⁰.
- Síndrome lupus-like inducido por fármacos. Se presenta como un cuadro de malestar general, artralgias o artritis, mialgias, fiebre y pérdida de peso. El cuadro clínico suele tener un inicio subagudo y, en general, los síntomas son leves en la mayoría de los pacientes, la afectación renal y del sistema nervioso central es excepcional. Se caracteriza por la positividad de los ANA y de los anti-ADN²¹¹.
- No existen medidas de prevención de desarrollo de neoplasias, pero debe recomendarse a los pacientes con EI hábitos de vida saludables (abandono del tabaco, dieta equilibrada con corrección de carencias nutricionales, evitar la exposición solar excesiva con uso de protección solar si se recibe tratamiento con tiopurinas, etc.) y consultar a la mayor brevedad posible la aparición de lesiones cutáneas o cambios en lesiones ya existentes dada la mayor incidencia de tumores cutáneos no melánicos. Asimismo, deben realizarse los exámenes de salud recomendados para su grupo de edad y de sexo, dirigidos al diagnóstico precoz y al cribado de determinados tipos de cáncer (colon, mama, cuello uterino, próstata). Especial atención se debe prestar al riesgo de linfoma en los pacientes mayores de 65 años, y al de linfomas hepatoesplénicos en menores de 35 años en tratamiento

combinado de inmunosupresores tiopurínicos y anti-TNF.

- d) En los pacientes que vayan a realizar viajes, se recomienda una consulta previa valorando la necesidad de medidas preventivas²¹². A la vuelta del viaje, si este es a países con parasitosis endémicas como *Strongyloides*, sería recomendable un estudio de heces que incluya parásitos y una analítica para descartar eosinofilia¹⁸⁷.
- e) Antes de iniciar tratamiento con agentes anti-TNF es importante la revisión del estado de las vacunaciones (tabla 4), como es el caso de la vacuna del neumococo cada 3-5 años, anualmente la de la gripe y cada 10 años la del tétanos. También se recomiendan controles periódicos posvacunación del VHB²¹³ y retestar periódicamente, probablemente de forma anual, la infección tuberculosa latente, especialmente en sujetos con mayor riesgo de contacto (condiciones laborales, viajes, etc.)²¹⁴.

Conflicto de intereses

J. Cabriada, E. Domènech, J.P. Gisbert y F. Gomollón han participado en asesoramiento científico, actividades formativas y han recibido soporte para investigación por parte de Abbott y MSD; M. Esteve ha participado en asesoramiento científico y actividades formativas para Abbott, MSD, y Shire Pharmaceuticals; I. Vera y M. Barreiro-de Acosta han participado en asesoramiento científico para Abbott y MSD; J. Panés ha participado en comités de Abbott, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squibb, Genentech, Merk Sharp & Dohme, Roche, Shire y Tygenics, y ha recibido ayudas para la investigación de Abbott y Merck Sharp & Dohme.

Bibliografía

1. Domènech E, Esteve-Comas M, Gomollón F, Hinojosa J, Obrador A, Panes J, et al. Recomendaciones para el uso de infliximab (Remicade®) en la enfermedad de Crohn. GETECCU 2001. Gastroenterol Hepatol. 2002;25:162-9.
2. Domènech E, Esteve M, Gomollón F, Hinojosa J, Panés J, Obrador A, et al. Recomendaciones GETECCU-2005 para el uso de infliximab (Remicade®) en la enfermedad inflamatoria intestinal. Gastroenterol Hepatol. 2005;28:126-34.
3. Obrador A, López San Román A, Muñoz P, Fortún J, Gassull MA. Grupo Español de Trabajo de Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU). Guía de consenso sobre tuberculosis y tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal con infliximab. Gastroenterol Hepatol. 2003;26:29-33.
4. López-San Román A, Obrador A, Fortún J, Muñoz P, Gassull MA. Grupo Español de Trabajo de Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU). Recomendaciones sobre tuberculosis y tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal con infliximab. Actualización 2006. Gastroenterol Hepatol. 2006;29:81-4.
5. Cabriada JL, García Sánchez V, Gomollón F, Hinojosa J, López San Román A, Mendoza JL, et al. Recomendaciones de actuación en pacientes con enfermedad de Crohn que empiezan tratamiento con adalimumab: una guía rápida. Gastroenterol Hepatol. 2008;31:693-7.
6. Rutgeerts P, van Assche G, Vermeire S. Optimizing anti-TNF treatment in inflammatory bowel disease. Gastroenterology. 2004;126:1593-610.
7. Targan S, Feagan B, Fedorak R, Lashner B, Panaccione R, Present D, et al. Natalizumab for the treatment of active Crohn's disease: results of the ENCORE trial. Gastroenterology. 2007;132:1672-83.
8. Sandborn W, Gasink G, Gao L-L, Blank M, Johanns J, Guzzo C, et al. Ustekinumab induction and maintenance therapy in refractory Crohn's disease. N Engl J Med. 2012;367:1519-28.
9. Dignass A, van Assche G, Lindsay JO, Lémann M, Söderholm J, Colombel JF, et al. The second European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. J Crohns Colitis. 2010;4:28-62.
10. van Assche G, Dignass A, Reinisch W, van der Woude CJ, Sturm A, de Vos M, et al. The second European evidence based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: special situations. J Crohns Colitis. 2010;4:63-101.
11. Dignass A, Eliakim R, Magro F, Maaser C, Chouders Y, Geboes K, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 1: definitions and diagnosis. J Crohns Colitis. 2012;6:965-90.
12. Dignass A, Lindsay JO, Sturm A, Windsord A, Colombel JF, Allez M, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 2: current management. J Crohns Colitis. 2012;6:991-1030.
13. d'Haens G, Panaccione R, Higgins P, Vermeire S, Gassull M, Chowers Y, et al. The London Position Statement of the World Congress of Gastroenterology on Biological Therapy for IBD with the European Crohn's and Colitis Organization: when to start, when to stop, which drug to choose and how to predict response? Am J Gastroenterol. 2011;106:199-212.
14. Orlando A, Armuzzi A, Papi C, Annesse V, Ardizzone S, Biancone L, et al. The Italian Society of Gastroenterology (SIGE) and the Italian Group for the study of Inflammatory Bowel Disease (IG-IBD) Clinical Practice Guidelines: The use of tumor necrosis factor-alpha antagonist therapy in inflammatory bowel disease. Dig Liv Dis. 2011;43:1-20.
15. Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, Mayer L, Present DH, Braakman T, et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group. N Engl J Med. 1997;337:1029-35.
16. Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh D, et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. Gastroenterology. 2006;130:323-33.
17. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein G, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. Lancet. 2002;359:1541-9.
18. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Panaccione R, et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. Gastroenterology. 2007;132:52-65.
19. Peyrin-Biroulet L, Deltenre P, de Suray N, Branche J, Sandborn WJ, Colombel JF. Efficacy and safety of tumor necrosis factor antagonists in Crohn's disease: meta-analysis of placebo controlled trials. Clin Gastroenterol Hepatol. 2008;6:644-53.
20. Behm BW, Bickston SJ. Tumor necrosis factor alpha antibody for maintenance of remission in Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2008;1:CD006893.
21. Chaparro M, Panés J, García V, Mañosa M, Esteve M, Merino O, et al. Long-term durability of infliximab treatment in Crohn's disease and efficacy of dose «escalation» in patients losing response. J Clin Gastroenterol. 2011;45:113-8.
22. Fortea-Ormaechea JI, González-Lama Y, Casis B, Chaparro M, López Serrano P, van Domselaar M, et al. Adalimumab is effective in long-term real life clinical practice in both luminal and perianal Crohn's disease. The Madrid experience Gastroenterol Hepatol. 2011;34:443-8.

23. González-Lama Y, López-San Román A, Marín I, Casis B, Vera I, Bermejo F, et al. Open-label infliximab therapy in Crohn's disease: a long-term multicenter study of efficacy, safety and predictors of response. *Gastroenterol Hepatol*. 2008;31:421-6.
24. Panaccione R, Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, d'Haens G, Robinson AM, et al. Adalimumab sustains clinical remission and overall clinical benefit after 2 years of therapy for Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;31:1296-309.
25. Schnitzler F, Fidler H, Ferrante M, Noman M, Arijis I, van Assche G, et al. Long-term outcome of treatment with infliximab in 614 patients with Crohn's disease: results from a single-centre cohort. *Gut*. 2009;58:492-500.
26. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Colombel JF, Panaccione R, et al. Adalimumab induction therapy for Crohn's disease previously treated with infliximab: a randomized trial (GAIN). *Ann Intern Med*. 2007;146:829-38.
27. Panaccione R, Sandborn WJ, d'Haens G, Enns R, Wolf DC, Lomax KG, et al. Adalimumab maintains long-term remission in moderately to severely active Crohn's disease after IFX failure: 1-year follow-up of GAIN trial. *Gastroenterology*. 2008;134 Suppl 2:S133-4.
28. d'Haens G, Baert F, van Assche G, Caenepeel P, Vergauwe P, Tuynman H, et al. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. *Lancet*. 2008;371:660-7.
29. Baert F, Moortgat L, van Assche G, Caenepeel P, Vergauwe P, de Vos M, et al. Mucosal healing predicts sustained clinical remission in patients with early-stage Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2010;138:463-8.
30. Schreiber S, Reinisch W, Colombel JF. Early Crohn's disease shows high levels of remission to therapy with adalimumab: sub-analysis of CHARM. *Gastroenterology*. 2007;132:A985.
31. Lionetti P, Bronzini F, Salvestrini C, Bascietto C, Canani RB, de Angelis GL, et al. Response to infliximab is related to disease duration in paediatric Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;18:425-31.
32. Kugathasan S, Wertin SL, Martinez A, Rivera MT, Heikinen JB, Binion DG. Prolonged duration of response to infliximab in early but not late pediatric Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*. 2000;95:3189-94.
33. Beaugerie L, Seksik P, Nion-Larmurier I, Gendre JP, Cosnes J. Predictors of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2006;130:650-6.
34. Loly C, Belaiche J, Louis E. Predictors of severe Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol*. 2008;43:948-54.
35. Seksik P, Loftus EV, Beaugerie L, Harmsen W, Zinsmeister AR, Cosnes J, et al. Validation of predictors of 5-year disabling CD in a population-based cohort from Olmsted County, Minnesota 1983-1996. *Gastroenterology*. 2007;132 Suppl 2. S17.
36. Vermeire S, van Assche G, Rutgeerts P. Review article: altering the natural history of Crohn's disease-evidence for and against current therapies. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;25:3-12.
37. Lémann M, Mary JY, Duclos B, Veyrac M, Dupas JL, Delchier JC, et al. Infliximab plus azathioprine for steroid dependent Crohn's disease patients: a randomized placebo-controlled trial. *Gastroenterology*. 2006;130:1054-61.
38. Mantzaris GJ, Ployzou P, Karagiannidis A, Christidou A, Koiakou S, Tsounis D, et al. A prospective, randomized trial of infliximab (IFX) and azathioprine (AZA) for the induction and maintenance of remission of steroid-dependent Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2004;126:A437.
39. Costes L, Colombel JF, Mary JY, Duclos B, Veyrac M, Dupas JL, et al. Long term follow up of a cohort of steroid-dependent Crohn's disease patients included in a randomized trial evaluating short term infliximab combined with azathioprine. *Gastroenterology*. 2008;134:A134.
40. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan B, Reinisch W, Olson A, Johanns J, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2005;353:2462-76.
41. Present DH, Rutgeerts P, Targan S, Hanauer SB, Mayer L, van Hogezaand RA, et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med*. 1999;340:1398-405.
42. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, Chey WY, Feagan BG, Fedorak RN, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2004;350:876-85.
43. Colombel JF, Schwartz DA, Sandborn WJ, Kamm MA, d'Haens G, Rutgeerts P, et al. Adalimumab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *Gut*. 2009;58:940-8.
44. Hinojosa J, Gomollon F, Garcia S, Bastida G, Cabriada JL, Saro C, et al. Efficacy and safety of short-term adalimumab treatment in patients with active Crohn's disease who lost response or showed intolerance to infliximab: a prospective, open-label, multicentre trial. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;25:409-18.
45. Regueiro M, Mardini H. Treatment of perianal fistulizing Crohn's disease with infliximab alone or as an adjunct to exam under anesthesia with seton placement. *Inflamm Bowel Dis*. 2003;9:98-103.
46. Topstad DR, Panaccione R, Heine JA, Johnson DR, MacLean AR, Buie WD, et al. Combined seton placement, infliximab infusion, and maintenance immunosuppressives improve healing rate in fistulising anorectal Crohn's disease. A single center experience. *Dis Colon Rectum*. 2003;46:577-83.
47. Hyder SA, Travis SPL, Jewell DP, McC Mortensen NJ, George BD, et al. Fistulating anal Crohn's disease: results of combined surgical and infliximab treatment. *Dis Colon Rectum*. 2006;49:1837-41.
48. Gaertner WB, Decanini A, Mellgren A, Lowry AC, Goldberg SM, Madoff RD, et al. Does infliximab infusion impact results of operative treatment for Crohn's perianal fistulas? *Dis Colon Rectum*. 2007;50:1754-60.
49. West RL, van der Woude CJ, Hansen BE, Felt-Bersma RJ, van Tilburg AJ, Drapers JA, et al. Clinical and endosonographic effect of ciprofloxacin on the treatment of perianal fistulae in Crohn's disease with infliximab: a double-blind placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20:1329-36.
50. Domènech E, Hinojosa J, Nos P, Garcia-Planella E, Cabré E, Bernal I, et al. Clinical evolution of luminal and perianal Crohn's disease after inducing remission with infliximab: how long should patients be treated? *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;22:1107-13.
51. van Assche G, Vanbeckevoort D, Bielen D, Coremans G, Aerden I, Noman M, et al. Magnetic resonance imaging of the effects of infliximab on perianal fistulizing Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*. 2003;98:332-9.
52. Bell SJ, Halligan S, Windsor AC, Williams AB, Wiesel P, Kamm MA. Response of fistulating Crohn's disease to infliximab treatment assessed by magnetic resonance imaging. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;17:387-93.
53. Ng SC, Plamondon S, Gupta A, Burling D, Swatton A, Vaizey CJ, et al. Prospective evaluation of anti-tumor necrosis factor therapy guided by magnetic resonance imaging for Crohn's perianal fistulas. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:2973-86.
54. Spradlin NM, Wise PE, Herline AJ, Muldoon RL, Rosen M, Schwartz DA. A randomized prospective trial of endoscopic ultrasound to guide combination medical and surgical treatment for Crohn's perianal fistulas. *Am J Gastroenterol*. 2008;103:2527-35.
55. Poggioli G, Laureti S, Pierangeli F, Rizzello F, Ugolini F, Gionchetti P, et al. Local injection of infliximab for the treatment of perianal Crohn's disease. *Dis Colon Rectum*. 2005;48:768-74.

56. Asteria CR, Ficari F, Bagnoli S, Milla M, Tonelli F. Treatment of perianal fistulas in Crohn's disease by local injection of antibody to TNF-alpha accounts for a favourable clinical response in selected cases: a pilot study. *Scand J Gastroenterol.* 2006;41:1064-72.
57. Andreani SM, Dang HH, Grondona P, Khan AZ, Edwards DP. Rectovaginal fistula in Crohn's disease. *Dis Colon Rectum.* 2007;50:2215-22.
58. de la Poza G, López-Sanroman A, Taxonera C, Marín-Jimenez I, Gisbert JP, Bermejo F, et al. Genital fistulas in female Crohn's disease patients: clinical characteristics and response to therapy. *J Crohns Colitis.* 2012;3:276-80.
59. Miehsler W, Reinisch W, Kazemi-Shirazi L, Dejaco C, Novacek G, Ferenci P, et al. Infliximab: lack of efficacy on perforating complications in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2004;10:36-40.
60. Parsi MA, Lashner BA, Achkar JP, Connor JT, Brzezinski A. Type of fistula determines response to infliximab in patients with fistulose Crohn's disease. *Am J Gastroenterol.* 2004;99:445-9.
61. Sorrentino D, Terrosu G, Avellini C, Malero S. Infliximab with low-dose methotrexate for prevention of postsurgical recurrence of ileocolonic Crohn disease. *Arch Intern Med.* 2007;167:1804-7.
62. Sorrentino D, Paviotti A, Terrosu G, Avellini C, Geraci M, Zarifi D. Low-dose maintenance therapy with infliximab prevents postsurgical recurrence of Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010;8:591-9.
63. Regueiro M, Schraut W, Baidoo L, Kip KE, Sepulveda AR, Pesci M, et al. Infliximab prevents Crohn's disease recurrence after ileal resection. *Gastroenterology.* 2009;136:441-50.
64. Yoshida K, Fukunaga K, Ikeuchi H, Kamikozuru K, Hida N, Ohda Y, et al. Scheduled infliximab monotherapy to prevent recurrence of Crohn's disease following ileocolic or ileal resection: A 3-year prospective randomized open trial. *Inflamm Bowel Dis.* 2012;18:1617-23.
65. De Cruz P, Kamm M, Hamilton AL, Ritchie K, Gorelik A, Liew D, et al. Adalimumab prevents post-operative Crohn's disease recurrence and is superior to thiopurines: Early results from the prospective POCER study. *J Crohns Colitis.* 2012;6:S146.
66. Papamichael K, Archavlis E, Lariou C, Mantzaris GJ. Adalimumab for the prevention and/or treatment of post-operative recurrence of Crohn's disease: A prospective, two-year, single center, pilot study. *J Crohns Colitis.* 2012;6:924-31.
67. Aguas M, Bastida G, Cerrillo E, Beltrán B, Iborra M, Sánchez-Montes C, et al. Adalimumab in prevention of postoperative recurrence of Crohn's disease in high-risk patients. *World J Gastroenterol.* 2012;18:4391-8.
68. d'Haens GR, Vermeire S, van Assche G, Noman M, Aerden I, Van Olmen G, et al. Therapy of metronidazole with azathioprine to prevent postoperative recurrence of Crohn's disease: a controlled randomized trial. *Gastroenterology.* 2008;135:1123-39.
69. Mañosa M, Cabré E, Bernal I, Esteve M, García-Planella E, Ricart E, et al. Azatioprina frente a azatioprina con metronidazol para la prevención de la recurrencia endoscópica posquirúrgica en la enfermedad de Crohn: estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. *Gastroenterol Hepatol.* 2012;35:148.
70. Lawson MM, Thomas AG, Akobeng AK. Tumour necrosis factor alpha blocking agents for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;3:CD005112.
71. Gisbert JP, González-Lama Y, Maté J. Systematic review: Infliximab therapy in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;25:19-37.
72. Ferrante M, Vermeire S, Fidler H, Schnitzler F, Noman M, van Assche G, et al. Long-term outcome after infliximab for refractory ulcerative colitis. *J Crohns Colitis.* 2008;2:219-25.
73. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Feagan B, Reinisch W, Olson A, Johanns J, et al. Colectomy rate comparison after treatment of ulcerative colitis with placebo or infliximab. *Gastroenterology.* 2009;137:1250-60.
74. Reinisch W, Sandborn WJ, Hommes D, d'Haens G, Hanauer S, Schreiber S, et al. Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: results of a randomised controlled trial. *Gut.* 2011;60:780-7.
75. Reinisch W, Sandborn WJ, Kumar A, Pollack PF, Lazar A, Thakkar R. 52-week clinical efficacy with adalimumab in patients with moderately to severely active ulcerative colitis who failed corticosteroids and/or immunosuppressants. *J Crohns Colitis.* 2011;5:S10.
76. Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W, Colombel JF, d'Haens G, Wolf DC, et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2012;142:257-65.
77. Gies K, Kroeker I, Wong K, Fedorak N. Treatment of ulcerative colitis with adalimumab or infliximab: long-term follow-up of a single-centre cohort. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;32:522-8.
78. Ferrante M, Karmiris K, Compernelle G, Ballet V, Vermeire S, Noman M, et al. Efficacy of adalimumab in patients with ulcerative colitis: restoration of serum levels after dose escalation results in a better long-term outcome. *Gut.* 2011;60:72.
79. Taxonera C, Estellés J, Fernández-Blanco I, Merino O, Marín-Jiménez I, Barreiro-de-Acosta M, et al. Adalimumab induction and maintenance therapy for patients with ulcerative colitis previously treated with infliximab. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;33:340-8.
80. García-Bosch O, Gisbert JP, Cañas-Ventura A, Merino O, Cabriada JL, García-Sánchez V, et al. Observational study on the efficacy of adalimumab for the treatment of ulcerative colitis and predictors of outcome. *J Crohns Colitis.* 2012. <http://dx.doi.org/10.1016/j.crohns.2012.10.004>
81. Järnerot G, Hertervig E, Friis-Liby I, Blomquist L, Karlén P, Grännö C, et al. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo controlled study. *Gastroenterology.* 2005;128:1805-11.
82. Gustavsson A, Järnerot G, Hertervig E, Friis-Liby I, Blomquist L, Karlén P, et al. Clinical trial: colectomy after rescue therapy in ulcerative colitis -3-year follow-up of the Swedish-Danish controlled infliximab study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;32:984-9.
83. Laharie D, Bourreille A, Branche J, Allez M, Bouhnik Y, Filippi J, et al. Cyclosporine versus infliximab in acute severe ulcerative colitis refractory to intravenous steroids: a randomized study. *Lancet.* 2012;380:1909-11.
84. Maser EA, Deconda D, Lichtiger S, Ullman T, Present DH, Kornbluth A. Cyclosporine and infliximab as rescue therapy for each other in patients with steroid-refractory ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008;6:1112-6.
85. Mañosa M, Lopez San Román A, García-Planella E, Bastida G, Hinojosa J, Gonzalez-Lama Y, et al. Infliximab rescue therapy after cyclosporin failure in steroid-refractory ulcerative colitis. *Digestion.* 2009;80:30-5.
86. Leblanc S, Allez M, Seksik P, Flourie B, Peeters H, Dupas JL, et al. Successive treatment with cyclosporine and infliximab in steroid-refractory ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* 2011;106:771-7.
87. Chaparro M, Burgueño P, Iglesias E, Panés J, Muñoz F, Bastida G, et al. Infliximab salvage therapy after failure of cyclosporin in corticosteroid-refractory ulcerative colitis: a multicentre study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;35:275-83.
88. Armuzzi A, Pugliese D, Danese S, Rizzo G, Felice C, Mar M, et al. Infliximab in steroid-dependent ulcerative colitis: efficacy and predictors of clinical and endoscopic remission. *Gastroenterology.* 2012;142:S1-205.
89. Barreiro-de Acosta M, Lorenzo A, Mera J, Dominguez-Muñoz JE. Mucosal healing and steroid-sparing

- associated with infliximab for steroid-dependent ulcerative colitis. *J Crohns Colitis*. 2009;3:271-6.
90. Barreiro-Acosta M, García-Bosch O, Souto R, Mañosa M, Miranda J, García-Sánchez V, et al. Efficacy of infliximab rescue therapy in patients with chronic refractory pouchitis: a multicenter study. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18:812-7.
 91. Ferrante M, van Assche G, Vermeire S, Noman N, de Hertogh G, Wolthuis A, et al. Patients with refractory pouchitis receiving adalimumab may avoid permanent ileostomy. *J Crohns Colitis*. 2012;6:S114.
 92. Barreiro-de Acosta M, García-Bosch O, Gordillo J, Mañosa M, Menchén L, Souto R, et al. Efficacy of adalimumab rescue therapy in patients with chronic refractory pouchitis previously treated with infliximab: a case series. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2012;24:756-8.
 93. Braun J, Deodhar A, Dijkmans B, Geusens P, Sieper J, Williamson P, et al. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis over a two-year period. *Arthritis Rheum*. 2008;59:1270-8.
 94. van der Heijde D, Schiff MH, Sieper J, Kivitz AJ, Wong RL, Kupper H, et al. Adalimumab effectiveness for the treatment of ankylosing spondylitis is maintained for up to 2 years: long-term results from the ATLAS trial. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:922-9.
 95. Rispo A, Scarpa R, di Girolamo E, Cozzolino A, Lembo G, Attenuo M, et al. Infliximab in the treatment of extra-intestinal manifestations of Crohn's disease. *Scand J Rheumatol*. 2005;34:387-91.
 96. Generini S, Giacomelli R, Fedi R, Fulminis A, Pignone A, Frieri G, et al. Infliximab in spondyloarthritis associated with Crohn's disease: an open study on the efficacy of inducing and maintaining remission of musculoskeletal and gut manifestations. *Ann Rheum Dis*. 2004;63:1664-9.
 97. Brooklyn TN, Dunnill MG, Shetty A, Bowden JJ, Williams JD, Griffiths CE, et al. Infliximab for the treatment of pyoderma gangrenosum: a randomised, double blind, placebo controlled trial. *Gut*. 2006;55:505-9.
 98. Regueiro M, Valentine J, Plevy S, Fleisher MR, Lichtenstein GR. Infliximab for treatment of pyoderma gangrenosum associated with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2003;98:1821-6.
 99. Cariñanos I, Barreiro de Acosta M, Domènech E. Adalimumab for pyoderma gangrenosum associated with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17:153-4.
 100. Suhler EB, Smith JR, Giles TR, Lauer AK, Wertheim MS, Kurz DE, et al. Infliximab therapy for refractory uveitis: 2-year results of a prospective trial. *Arch Ophthalmol*. 2009;127:819-22.
 101. Doctor P, Sultan A, Syed S, Christen W, Bhat P, Foster CS. Infliximab for the treatment of refractory scleritis. *Br J Ophthalmol*. 2010;94:579-83.
 102. Mahadevan U, Cucchiara S, Hyams JD, Steinwurz F, Nuti F, Travis S, et al. The London Position Statement of the World Congress of Gastroenterology on biological therapy for IBD with the European Crohn's and Colitis Organization: Pregnancy and Pediatrics. *Am J Gastroenterol*. 2011;106:214-23.
 103. Hyams J, Crandall W, Kugathasan S, Griffiths A, Olson A, Johans J, et al. Induction and maintenance infliximab therapy for the treatment of moderate-to-severe Crohn's disease in children. *Gastroenterology*. 2007;132:863-73.
 104. Hyams J, Damaraju L, Blank M, Johans J, Guzzo C, Winter HS, et al. Induction and maintenance therapy with infliximab for children with moderate to severe ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10:391-9.
 105. Hyams J, Griffiths A, Markowitz J, Baldassano R, Faubion W, Colletti R, et al. Safety and efficacy of adalimumab for moderate to severe Crohn's disease in children. *Gastroenterology*. 2012;143:365-74.
 106. Faubion Jr WA, Loftus EV, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology*. 2001;121:255-60.
 107. Munkholm P, Langholz E, Davidsen M, Binder V. Frequency of glucocorticoid resistance and dependency in Crohn's disease. *Gut*. 1994;35:360-2.
 108. Ho GT, Chiam P, Drummond H, Loane J, Arnott ID, Satsangi J. The efficacy of corticosteroid therapy in inflammatory bowel disease: analysis of a 5-year UK inception cohort. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;24:319-30.
 109. Lichtenstein GR, Feagan B, Cohen R, Salzberg B, Diamond R, Price S, et al. Serious infection and mortality in patients with Crohn's disease: more than 5 years of follow-up in the TREAT registry. *Am J Gastroenterol*. 2012;107:1409-22.
 110. Toruner M, Loftus Jr EV, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Orenstein R, Sandborn WJ, et al. Risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2008;134:929-36.
 111. Ferrante M, d'Haens G, Rutgeerts P, Vermeire S, van Assche G. Optimizing biologic therapies for inflammatory bowel disease (ulcerative colitis and Crohn's disease). *Curr Gastroenterol Reports*. 2009;11:504-8.
 112. Allez M, Vermeire S, Mozziconacci N, Michetti P, Laharie D, Louis E, et al. The efficacy and safety of a third anti-TNF monoclonal antibody in Crohn's disease alter failure of two other anti-TNF antibodies. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;31:92-101.
 113. Rutgeerts P, Diamond RH, Bala M, Olson A, Lichtenstein GR, Bao W, et al. Scheduled maintenance treatment with infliximab is superior to episodic treatment for the healing of mucosal ulceration associated with Crohn's disease. *Gastrointest Endosc*. 2006;63:433-42.
 114. Lichtenstein GR, Yan S, Bala M, Hanauer S. Remission in patients with Crohn's disease is associated with improvement in employment and quality of life and a decrease in hospitalizations and surgeries. *Am J Gastroenterol*. 2004;99:91-6.
 115. Lichtenstein GR, Bala M, Han C, DeWoody K, Schaible T. Infliximab improves quality of life in patients with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2002;8:237-43.
 116. Rutgeerts P, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, et al. Comparison of scheduled and episodic treatment strategies of infliximab in Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2004;126:402-13.
 117. Hanauer SB, Wagner CL, Bala M, Mayer L, Travers S, Diamond RH, et al. Incidence and importance of antibody responses to infliximab after maintenance or episodic treatment in Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004;2:542-53.
 118. Baert F, Noman M, Vermeire S, van Assche G, d'Haens G, Carbonez A, et al. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2003;348:601-8.
 119. Rutgeerts P, d'Haens G, Targan S, Vasiliauskas E, Hanauer SB, Present DH, et al. Efficacy and safety of retreatment with anti-tumor necrosis factor antibody (infliximab) to maintain remission in Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1999;117:761-9.
 120. Reinisch W, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Feagan BG, Rachmilewitz D, Hanauer SB, et al. Long-term infliximab maintenance therapy for ulcerative colitis: the ACT-1 and -2 extension studies. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18:201-11.
 121. Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh DG, et al. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial. *Gut*. 2007;56:1232-9.
 122. Gisbert J, Panés J. Loss of response and requirement of infliximab dose intensification in Crohn's disease: a review. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:760-7.

123. Billioud V, Sandborn WJ, Peyrin-Biroulet L. Loss of response and need for adalimumab dose intensification in Crohn's disease: a systematic review. *Am J Gastroenterol*. 2011;106:674–84.
124. Ordas I, Mould DR, Feagan BG, Sandborn WJ. Anti-TNF monoclonal antibodies in inflammatory bowel disease: pharmacokinetics-based dosing paradigms. *Clin Pharmacol Ther*. 2012;91:635–46.
125. Maser EA, Vilella R, Silverberg MS, Greenberg GR. Association of trough serum infliximab to clinical outcome after scheduled maintenance treatment for Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4:1248–54.
126. Vermeire S, Noman M, van Assche G, Baert F, d'Haens G, Rutgeerts P. Effectiveness of concomitant immunosuppressive therapy in suppressing the formation of antibodies to infliximab in Crohn's disease. *Gut*. 2007;56:1226–31.
127. Karmiris D, Painsaud G, Noman M, Magdelaine-Beuzelin C, Ferrante M, Degenne D, et al. Influence of trough serum levels and immunogenicity on long-term outcome of adalimumab therapy in Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2009;137:1628–40.
128. Chaparro M, Panés J, García V, Merino O, Nos P, Domènech E, et al. Long-term durability of response to adalimumab in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18:685–90.
129. Katz L, Gisbert JP, Manoogian B, Lin K, Steenholdt C, Mantzaris GJ, et al. Doubling the infliximab dose versus halving the infusion intervals in Crohn's disease patients with loss of response. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18:2026–33.
130. Kopylov U, Mantzaris GJ, Katsanos KH, Reenaers C, Ellul P, Rahier JF, et al. The efficacy of shortening the dosing interval to once every six weeks in Crohn's patients losing response to maintenance dose of infliximab. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33:349–57.
131. Sandborn WJ. Current directions in IBD therapy: what goals are feasible with biological modifiers? *Gastroenterology*. 2008;135:1442–7.
132. Chaparro M, Barreiro-de Acosta M, Garcia-Planella E, Domènech E, Bermejo F, Calvet X, et al. Effectiveness of a dose «de-escalation» strategy with anti-TNF drugs in patients with Crohn's disease (CD). *J Crohns Colitis*. 2011;5:S103.
133. Sprakes MB, Hamlin PJ, Warren L, Greer D, Ford AC. Adalimumab as second line anti-tumour necrosis factor alpha therapy for Crohn's disease: A single centre experience. *J Crohns Colitis*. 2011;5:324–31.
134. Chaparro M, Andreu M, Barreiro-de Acosta M, García-Planella E, Ricart E, Domènech E, et al. Effectiveness of infliximab after adalimumab failure in Crohn's disease. *World J Gastroenterol*. 2012;18:5219–24.
135. Rutgeerts P, Vermeire S, Van Assche G. Predicting the response to infliximab from trough serum levels. *Gut*. 2010;59:7–8.
136. Ordás I, Feagan BG, Sandborn WJ. Therapeutic drug monitoring of tumor necrosis factor antagonist in inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10:1079–87.
137. Pariente B, de Chambrun GP, Hrzysiek R, Desroches M, Louis G, De Cassan C, et al. Trough levels and antibodies to infliximab may not predict response to intensification of infliximab therapy in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18:1199–206.
138. Louis E, Mary JY, Vernier-Massouille G, Grimaud JC, Bouhnik Y, Laharie D, et al. Maintenance of remission among patients with Crohn's disease on antimetabolite therapy after infliximab therapy is stopped. *Gastroenterology*. 2012;142:63–70.
139. Domènech E, Zabana Y, Mañosa M, García-Planella E, Cabré E, Gassull MA. Infliximab reintroduction is not associated to a higher rate of immune-related adverse effects in patients with inflammatory bowel disease initially treated with a three-infusion induction regimen. *J Clin Gastroenterol*. 2010;44:34–7.
140. Hommes DW, Oldenburg B, van Bodegraven AA, van Hogeand RA, de Jong DJ, Romberg-Camps MJ, et al. Guidelines for treatment with infliximab for Crohn's disease. *Neth J Med*. 2006;64:219–29.
141. Lichtenstein GR, Diamond RH, Wagner CL, Fasanmade AA, Olson AD, Marano CW, 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.
142. Colombel JF, Rutgeerts P, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, et al., SONIC Study Group. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2010;362:1383–95.
143. Gomollón F, Gisbert JP. ¿Es necesario asociar inmunomoduladores al tratamiento biológico en la enfermedad inflamatoria intestinal? *Gastroenterol Hepatol*. 2010;33:43–53.
144. Panaccione R, Ghosh S, Middleton S, Velazquez JRM, Khalif I, Flint L, et al. Infliximab, azathioprine, or infliximab + azathioprine for treatment of moderate to severe UC SUCCESS trial. *J Crohns Colitis*. 2011;5:S8.
145. Feagan B, Panaccione R, Enns RA, Bernstein CN, Ponich TR, Bourdages R, et al. A randomized trial of methotrexate in combination with infliximab for the treatment of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2008;135:294–5.
146. Sokol H, Seksik P, Carrat F, Nion-Larmurier I, Vienne A, Beaugerie L, et al. Usefulness of co-treatment with immunomodulators in patients with inflammatory bowel disease treated with scheduled infliximab maintenance therapy. *Gut*. 2010;59:1363–8.
147. Reenaers C, Louis E, Belaiche J, Seidel L, Keshav S, Travis S. Does co-treatment with immunosuppressors improve outcome in patients with Crohn's disease treated with adalimumab? *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;36:1040–8.
148. Oussalah A, Chevaux JB, Fay R, Sandborn WJ, Bigard MA, Peyrin-Biroulet L. Predictors of infliximab failure after azathioprine withdrawal in Crohn's disease treated with combination therapy. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:1142–9.
149. Mould DR, Green B. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of monoclonal antibodies: concepts and lessons for drug development. *Biodurys*. 2010;24:23–39.
150. Guerra I, Chaparro M, Bermejo F, Gisbert JP. Utility of measuring serum concentrations of anti-TNF agents and anti-drug antibodies in inflammatory bowel disease. *Curr Drug Metab*. 2011;12:594–8.
151. Cassinotti A, Travis S. Incidence and clinical significance of immunogenicity to infliximab in Crohn's disease: a critical systematic review. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15:1264–75.
152. van Assche G, Magdelaine-Beuzelin C, d'Haens G, Baert F, Noman M, Vermeire S, et al. Withdrawal of immunosuppression in Crohn's disease treated with scheduled infliximab maintenance: a randomized trial. *Gastroenterology*. 2008;134:1861–8.
153. Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, Salzberg BA, Diamond RH, Chen DM, et al. Serious infections and mortality in association with therapies for Crohn's disease: TREAT registry. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4:621–30.
154. Cottone M, Kohn A, Daperno M, Armuzzi A, Guidi L, D'Inca R, et al. Advanced age is an independent risk factor for severe infections and mortality in patients given anti-tumor necrosis factor therapy for inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9:30–5.
155. Loras C, Gisbert JP, Mínguez M, Merino O, Bujanda L, Saro C, et al. Liver dysfunction related to hepatitis B and C in patients with inflammatory bowel disease treated with immunosuppressive therapy. *Gut*. 2010;59:1340–6.
156. Beaugerie L, Brousse N, Bouvier AM, Colombel JF, Lémann M, Cosnes J, et al., CESAME Study Group. Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory

- bowel disease: a prospective observational cohort study. *Lancet*. 2009;374:1617-25.
157. Peyrin-Biroulet L, Khosrotehrani K, Carrat F, Bouvier AM, Chevaux JB, Simon T, et al., Cesame Study Group. Increased risk for nonmelanoma skin cancers in patients who receive thiopurines for inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2011;141:1621-8.
 158. Siegel CA, Finlayson S, Sands B, Tosteson A. Adverse events do not outweigh benefits of combination therapy for Crohn's disease in a decision analytic model. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10:46-51.
 159. Loftus EV, Johnson SJ, Wang ST, Wu E, Mulani PM, Chao J. Risk-benefit analysis of adalimumab versus traditional non-biologic therapies for patients with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17:127-40.
 160. Dixon WG, Abrahamowicz M, Beauchamp ME, Ray DW, Bernatsky S, Suissa S, et al. Immediate and delayed impact of oral glucocorticoid therapy on risk of serious infection in older patients with rheumatoid arthritis: a nested case-control analysis. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:1128-33.
 161. Aubin F, Carbonnel, Wendling D. The complexity of adverse side-effects to biological agents. *J Crohns Colitis*. 2012; <http://dx.doi.org/10.1016/j.crohns.2012.06.024>.
 162. Fallahi-Sichani M, Flynn JL, Linderman JJ, Kirschner DE. Differential risk of tuberculosis reactivation among anti-TNF therapies is due to drug binding kinetics and permeability. *J Immunol*. 2012;188:3169-78.
 163. Singh JA, Wells GA, Christensen R, Tanjong E, Maxwell L, MacDonald JK, et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;2:CD008794.
 164. Busquets N, Carmona L, Surís X. Revisión sistemática: eficacia y seguridad del tratamiento anti-TNF en pacientes ancianos. *Reumatol Clín*. 2011;7:104-12.
 165. Dixon W, Felson DT. Is Anti-TNF therapy safer than previously thought? *JAMA*. 2011;306:2380-1.
 166. Burmester GR, Mease P, Dijkmans BAC, Gordon K, Lovell D, Panacione R, et al. Adalimumab safety and mortality rates from global trials of six immune-mediated inflammatory diseases. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:1863-8.
 167. Burmester GR, Panaccione R, Gordon KB, McIlraith MJ, Lacerda AP. Adalimumab: long-term safety in 23 458 patients from global clinical trials in rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, psoriasis and Crohn's disease. *Ann Rheum Dis*. 2012;10.1136/annrheumdis-2011-201244.
 168. Lichtenstein GR, Rutgeerts P, Sandborn W, Sands B, Diamond RH, Blank M, et al. A pooled analysis of infections, malignancy and mortality in infliximab-and immunomodulator-treated adult patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2012;107:1051-63.
 169. Vigeat N, Vernier-Marsouille FG, Salmon-Ceron D, Yazdanpanah Y, Colombel JF. Opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease: prevention and diagnosis. *Gut*. 2008;57:549-58.
 170. Ananthakrishnan AN, McGinley EL. Infection-related hospitalizations are associated with increased mortality in patients with inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis*. 2013;7:107-12.
 171. Grijalva CG, Chen L, Delzell E, Baddley JW, Beukelman T, Winthrop KL, et al. Initiation of tumor necrosis factor- α antagonists and the risk of hospitalization for infection in patients with autoimmune diseases. *JAMA*. 2011;306:2331-9.
 172. Beaugerie L. Inflammatory Bowel Disease therapies and cancer risk: where are we and where are we going? *Gut*. 2012;61:476-83.
 173. Deepak P, Sifuentes H, Sherid M, Stobaugh D, Sadozai Y, Ehrenpreis ED. T-cell non-Hodgkin's lymphomas reported to the FDA AERS with tumor necrosis factor- α (TNF- α) inhibitors: results of the REFURBISH study. *Am J Gastroenterol*. 2013;108:99-105.
 174. Siegel CA, Marden SM, Persing SM, Larson RJ, Sands BE. Risk of lymphoma associated with combination anti-tumor necrosis factor and immunomodulator therapy for the treatment of Crohn's disease. A meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7:874-81.
 175. Bewtra M. Lymphoma in inflammatory bowel disease and treatment decisions. *Am J Gastroenterol*. 2012;107:964-70.
 176. Kotlyar DS, Blonski W, Diamond RH, Wasik M, Lichtenstein GR. Hepatosplenic T-cell lymphoma in inflammatory bowel disease: a possible thiopurine-induced chromosomal abnormality. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:2299-301.
 177. Stallman A, Hagel S, Bruns T. Adverse effects of biologics used for treating IBD. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2010;24:167-82.
 178. Miehsler W, Novacek G, Wenzl H, Vogelsang H, Knoflach P, Kaser A, et al. Austrian Society of Gastroenterology and Hepatology. A decade of infliximab: the Austrian evidence based consensus on the safe use of infliximab in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2010;4:221-56.
 179. van Assche G. Immunogenicity of anti-TNF antibodies. Has the veil been lifted? *Gut*. 2011;60:285-6.
 180. Collamer AN, Battaferano D. Psoriatic skin lesions induced by tumor necrosis factor antagonist therapy: clinical features and possible immunopathogenesis. *Semin Arthritis Rheum*. 2010;40:233-40.
 181. Guerra I, Algaba A, Pérez-Calle JL, Chaparro M, Marín-Jiménez I, García-Castellanos R, et al. Induction of psoriasis with anti-TNF agents in patients with inflammatory bowel disease: a report of 21 cases *J Crohns Colitis*. 2012;6:518-23.
 182. Denadai R, Teixeira FV, Steinwurz F, Romiti R, Saad-Hossne R. Induction or exacerbation of psoriatic lesions during anti-TNF- α therapy for inflammatory bowel disease: a systematic literature review based on 222 cases. *J Crohns Colitis*. 2012; <http://dx.doi.org/10.1016/j.crohns.2012.08.007>
 183. Cleyneen I, Vermeire S. Paradoxical inflammation induced by anti-TNF agents in patients with IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2012;9:496-503.
 184. Ali T, Yun L, Rubin DT. Risk of post-operative complications associated with anti-TNF therapy in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2012;18:197-204.
 185. Casellas F, Robles V, Borruel N, Torrejón A, Castells I, Navarro E, et al. Restoration of quality of life of patients with inflammatory bowel disease after one year with antiTNF α treatment. *J Crohns Colitis*. 2012;6:881-6.
 186. Bongartz T, Kudva Y. Can treatment of chronic inflammatory diseases reduce the risk of diabetes mellitus? *JAMA*. 2011;305:2573-4.
 187. Rahier JF, Ben-Horin S, Chowers Y, Conlon C, De Munter P, D'Haens G, et al. European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2009;3:47-91.
 188. Gisbert JP, Villagrasa JR, Rodríguez-Nogueiras A, Chaparro M. Efficacy of hepatitis B vaccination and revaccination and factors impacting on response in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2012;107:1460-6.
 189. Zhang J, Xie F, Delzell E, Chen L, Winthrop KL, Lewis JD, et al. Association between vaccination for herpes zoster and risk of herpes zoster infection among older patients with selected immune-mediated diseases. *JAMA*. 2012;308:43-9.
 190. Rahier JF, Moutschen M, van Gompel A, van Ransst M, Louis E, Segaert S, et al. Vaccinations in patients with immune-mediated inflammatory diseases. *Rheumatology*. 2010;49:1815-27.

191. Wasan SK, Baker SE, Skolnid PR, Farraye FA. A practical guide to vaccinating the inflammatory bowel disease patient. *Am J Gastroenterol.* 2010;105:1231–8.
192. Ledingham J, Deighton C. British Society for Rheumatology Standards, Guidelines and Audit Working Group. Update on the British Society for Rheumatology guidelines for prescribing TNF alpha blockers in adults with rheumatoid arthritis (update of previous guidelines of April 2001). *Rheumatology (Oxford).* 2005;44:157–63.
193. Dixon WG, Watson KD, Lunt M, Mercer LK, Hyrich KL, Symmons DP. British Society For Rheumatology Biologics Register Control Centre Consortium; British Society for Rheumatology Biologics Register. Influence of anti-tumor necrosis factor therapy on cancer incidence in patients with rheumatoid arthritis who have had a prior malignancy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010;62:755–63.
194. Nathan DM, Angus PW, Gibson PR. Hepatitis B and C virus infections and anti-tumor necrosis factor-alpha therapy: guidelines for clinical approach. *J Gastroenterol Hepatol.* 2006;21:1366–71.
195. Calabrese LH, Zein N, Vassilopoulos D. Safety of antitumor necrosis factor (anti-TNF) therapy in patients with chronic viral infections: hepatitis C, hepatitis B, and HIV infection. *Ann Rheum Dis.* 2004;63 Suppl 2:S18–24.
196. Schnitzler F, Fidler H, Ferrante M, Ballet V, Noman M, van Assche G, et al. Outcome of pregnancy in women with inflammatory bowel disease treated with antitumor necrosis factor therapy. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17:1846–54.
197. van der Woude J, Kolacek S, Dotan I, Oresland T, Vermeire S, Munkholm P, et al. European evidence-based consensus on reproduction in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 2012;4:493–510.
198. Casanova MJ, Chaparro M, Domènech E, Mañosa M, Barreiro-de Acosta M, Bermejo F, et al. Safety of immunomodulators and anti-TNF drugs for the treatment of inflammatory bowel disease during pregnancy. *Am J Gastroenterol.* 2012. <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2012.430>.
199. Gisbert JP. Safety of immunomodulators and biologics for the treatment of inflammatory bowel disease during pregnancy and breast-feeding. *Inflamm Bowel Dis.* 2010;16:881–95.
200. Chaparro M, Gisbert JP. Transplacental transfer of immunosuppressants and biologics used for the treatment of inflammatory bowel disease. *Curr Pharm Biotechnol.* 2011;12:765–73.
201. Mahadevan U, Wolf DC, Dubinsky M, Cortot A, Lee SD, Siegel CA, et al. Placental transfer of anti-tumor necrosis factor agents in pregnant patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2012.11.011>.
202. Cheent K, Nolan J, Shariq S, Kiho L, Pal A, Arnold J. Case report: fatal case of disseminated BCG infection in an infant born to a mother taking infliximab for Crohn's disease. *J Crohns Colitis.* 2010;4:603–5.
203. Mahadevan U, Martin CF, Sandler RS, Kane SV, Dubinsky M, Lewis JD, et al. PIANO: a 1000 patient prospective registry of pregnancy outcomes in women with IBD exposed to immunomodulators and biologic therapy. *Gastroenterology.* 2012;142:S149.
204. Habal FM, Huang VW. Review article: a decision-making algorithm for the management of pregnancy in the inflammatory bowel disease patient. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;35:501–15.
205. Ben-Horin S, Yavzori M, Kopylov U, Picard O, Fudim E, Eliakim R, et al. Detection of infliximab in breast milk of nursing mothers with inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 2011;5:555–8.
206. Fritzsche J, Pilch A, Mury D, Schaefer C, Weber-Schoendorfer C. Infliximab and adalimumab use during breastfeeding. *J Clin Gastroenterol.* 2012;46:718–9.
207. Bernick SJ, Kane S. Drug transfer to the fetus and to the breastfeeding infant: what do we know? *Curr Drug Deliv.* 2012;9:350–5.
208. Stengel JZ, Arnold HL. Is infliximab safe to use while breastfeeding? *World J Gastroenterol.* 2008;14:3085–7.
209. Louis E, Boverie J, Dewit O, Baert F, de Vos M, d'Haens G, Belgian IBD Research Group. Treatment of small bowel subocclusive Crohn's disease with infliximab: an open pilot study. *Acta Gastroenterol Belg.* 2007;70:15–9.
210. Sempere L, García V. Recomendaciones para la vacunación de adultos con enfermedad inflamatoria intestinal. En: Ricart E, García V, Barreiro M, editores. *Infecciones, vacunas y enfermedad inflamatoria intestinal. ¿Qué necesitamos saber.* Barcelona: MARGE médica books; 2010. p. 19–41.
211. Beigel F, Schnitzler F, Paul Laubender R, Pfennig S, Weidinger M, Göke B, et al. Formation of antinuclear and double-strand DNA antibodies and frequency of lupus-like syndrome in anti-TNF- α antibody-treated patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17:91–8.
212. Esteve M, Loras C, García-Planella E. Inflammatory bowel disease in travelers: choosing the right vaccines and check-ups. *World J Gastroenterol.* 2011;17:2708–14.
213. Gisbert JP, Chaparro M, Esteve M. Review article: prevention and management of hepatitis B and C infection in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;33:619–33.
214. Bermejo F, Algaba A, Chaparro M, Taxonera C, López Sanromán A, Guerra I, et al. How frequent are conversions of tuberculosis (TBC) screening tests among inflammatory bowel disease (IBD) patients under anti-TNF treatment? *J Crohns Colitis.* 2012;6:S76.
215. Gisbert JP, Menchén L, García-Sánchez V, Marín I, Villagrasa JR, Chaparro M. Comparison of the effectiveness of two protocols for vaccination (standard and double dosage) against hepatitis B virus in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;35:1379–85.