



## ORIGINAL

# Eficacia y efectividad de la terapia biológica en la Enfermedad Inflamatoria Intestinal. Estudio EFIFECT



Daniel Ginard<sup>a,\*</sup>, Sam Khorrami<sup>a</sup>, Leticia Pérez-Carazo<sup>a</sup>,  
Eduardo Tavío-Hernández<sup>b</sup>, Antonio López-Sanromán<sup>b</sup>,  
María García-Alvarado<sup>c</sup>, Fernando Muñoz<sup>c</sup>, Luis Ibáñez-Samaniego<sup>d</sup>,  
Ignacio Marín-Jiménez<sup>d</sup>, Jorge Guevara<sup>e,f</sup> y Francesc Casellas<sup>e,f</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Gastroenterología, Hospital Universitario Son Espases, Institut d'Investigació Sanitària de Palma, Palma de Mallorca, España

<sup>b</sup> Departamento de Gastroenterología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

<sup>c</sup> Unidad de Gastroenterología, Complejo Hospitalario de León, León, España

<sup>d</sup> Departamento de Gastroenterología e Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

<sup>e</sup> Unitat Atenció Crohn-Colitis, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España

<sup>f</sup> Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (Ciberehd), Barcelona, España

Recibido el 22 de diciembre de 2015; aceptado el 3 de febrero de 2016

Disponible en Internet el 20 de abril de 2016

### PALABRAS CLAVE

Eficacia;  
Efectividad;  
Enfermedad  
inflamatoria  
intestinal;  
Infliximab;  
Adalimumab

### Resumen

**Introducción:** Los ensayos clínicos aleatorizados proporcionan la mejor evidencia científica de la eficacia de los fármacos biológicos en la enfermedad inflamatoria intestinal (EII). Sin embargo, los resultados pueden no ser reproducibles en la práctica clínica. Los objetivos de este estudio son analizar el porcentaje de pacientes con EII tratados con fármacos biológicos que habrían podido ser elegidos para un ensayo clínico aleatorizado y comparar la eficacia teórica de los fármacos biológicos con su efectividad en la práctica clínica.

**Métodos:** Realizamos un estudio retrospectivo multicéntrico en 375 pacientes con EII tratados con anti-TNF con un seguimiento de un año. Los criterios de elegibilidad para la condición de ensayo clínico fueron extraídos de los estudios pivotaes ACCENT, SONIC, ACT, CLASSIC y CHARM. Los pacientes elegibles fueron incluidos en un segundo análisis para comparar los resultados en la práctica clínica con los obtenidos tras realizar una estimación teórica si el paciente hubiese sido incluido en un estudio pivotal.

**Resultados:** Solo el 45,6% de los 375 pacientes cumplían los criterios de selección para un estudio pivotal. El beneficio clínico al año fue similar entre los pacientes elegibles y no elegibles (68,4% vs 68,6%). El beneficio clínico en los pacientes elegibles fue mayor en la práctica clínica que en la condición hipotética de un ensayo clínico (68,4% vs 44,4%,  $p < 0,001$ ).

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [daniel.ginard@gmail.com](mailto:daniel.ginard@gmail.com) (D. Ginard).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.gastrohep.2016.02.004>

0210-5705/© 2016 Elsevier España, S.L.U., AEEH y AEG. Todos los derechos reservados.

**Conclusión:** Más de la mitad de los pacientes con EII tratados con fármacos biológicos no estarían representados en los ensayos pivotales. La efectividad de los fármacos anti-TNF en la práctica clínica es superior a su eficacia teórica.

© 2016 Elsevier España, S.L.U., AEEH y AEG. Todos los derechos reservados.

## KEYWORDS

Efficacy;  
Effectiveness;  
Inflammatory bowel disease;  
Infliximab;  
Adalimumab

## Efficacy and effectiveness of biologic therapy in inflammatory bowel disease. EFIFECT study

### Abstract

**Introduction:** Randomized controlled trials provide the best scientific evidence for the efficacy of biological drugs in inflammatory bowel disease (IBD). However, findings obtained from these trials might not be reproducible in clinical practice. This study aimed to estimate the percentage of patients with IBD treated with biologics who would have been eligible for randomized controlled trials, and to compare the theoretical efficacy of biological drugs with their effectiveness in clinical practice.

**Methods:** We performed a retrospective multicenter study in 375 patients with IBD treated with anti-TNF agents and followed-up for 1 year. The eligibility criteria for the trial were taken from the ACCENT, SONIC, ACT, CLASSIC and CHARM trials. Eligible patients were included in a second analysis to compare results in clinical practice versus those hypothetically obtained if the patient had been included in a trial.

**Results:** Only 45.6% of 375 patients would have been eligible for pivotal trials. One-year clinical benefit (remission or response) was similar for eligible and non-eligible cohorts (68.4% vs. 68.6%,  $P = .608$ ). The clinical benefit was greater for current clinical practice than for a hypothetical trial situation (68.4% vs. 44.4%,  $P < .001$ ) in eligible patients.

**Conclusion:** More than half of patients with IBD treated with biologic drugs would not be represented in pivotal trials. The effectiveness of anti-TNF drugs in clinical practice exceeds their theoretical efficacy.

© 2016 Elsevier España, S.L.U., AEEH y AEG. All rights reserved.

## Introducción

La enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa (CU) son enfermedades autoinmunes inflamatorias crónicas del tracto gastrointestinal<sup>1,2</sup>. El tratamiento convencional incluye el uso de corticoides e inmunosupresores. La incorporación en la última década de los anticuerpos anti-factor de necrosis tumoral alfa (anti-TNF) ha transformado el tratamiento y el pronóstico de estos pacientes, con un buen perfil de seguridad<sup>3</sup>. Su eficacia se apoya en varios ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo<sup>4-6</sup>, lo que permitió la aprobación de estos fármacos por las agencias reguladoras.

En general, se acepta que los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) son la mejor aproximación científica para estudiar el efecto de un fármaco o una estrategia terapéutica. Los ECA utilizan criterios de selección estrictos y un protocolo de estudio definido para maximizar la validez interna<sup>7</sup>. Además, se extraen la mayoría de las variables que podrían condicionar o interferir en el resultado, con el objetivo de evaluar el efecto atribuible al fármaco en estudio y eliminar la mayoría de sesgos potenciales. De este modo, los ECA evalúan la eficacia de un fármaco en una población seleccionada y bajo condiciones controladas. Sin embargo, la selección de los pacientes puede limitar la validez externa o la representatividad de los resultados a toda la población de pacientes subsidiarios de tratamiento, y los resultados

deben ser cuidadosamente extrapolados a la práctica clínica (PC).

Por el contrario, los estudios observacionales evalúan la efectividad de un fármaco en condiciones reales de PC, pudiendo aparecer variables y sesgos durante el seguimiento que influyan en el resultado final. Las tasas de efectividad de los estudios observacionales realizados en enfermedad inflamatoria intestinal (EII) con fármacos biológicos son superiores a las de eficacia demostradas en los ECA. Por ejemplo, las tasas de respuesta mantenida al año en los respondedores primarios con infliximab y adalimumab fueron del 39% y del 43%, respectivamente, en los estudios ACCENT<sup>14</sup> y CHARM<sup>5</sup>. Estos resultados fueron inferiores a los obtenidos en estudios observacionales, por encima del 60%, para ambos anti-TNF<sup>8,9</sup>.

El presente trabajo (estudio EFIFECT) consiste en un ejercicio teórico para evaluar el grado de representatividad de los pacientes con EII tratados con anti-TNF en la PC en los ECA, y analizar si hay discrepancia con estos tratamientos entre la efectividad y la eficacia teórica.

## Material y métodos

### Población a estudio y datos recogidos

Realizamos un estudio observacional y retrospectivo de pacientes con EII tratados con fármacos anti-TNF en PC en

5 hospitales terciarios españoles. Se realizó una selección aleatorizada de las bases de datos electrónicas (un caso cada 4 pacientes adultos con EII tratados con fármacos anti-TNF) con el fin de obtener una muestra representativa a través del tiempo. Todos los pacientes seleccionados fueron seguidos durante al menos un año después de comenzar la terapia anti-TNF.

Se recogieron datos demográficos, fenotipo, localización de la enfermedad, medicación activa o pasada y antecedentes de cirugía. También se incluyó la indicación del fármaco biológico, la actividad al inicio del tratamiento y la respuesta terapéutica al año. Los datos fueron obtenidos de las historias clínicas.

El estudio fue aprobado por el comité ético de investigación de las Islas Baleares en octubre de 2012 (IB 1947/12 EPA).

## Objetivos

Parte 1. Analizar el porcentaje de pacientes con EII tratados con un fármaco biológico en PC que hubiesen sido elegibles para un ECA pivotal e investigar las causas de no elegibilidad.

Parte 2. Evaluar el porcentaje de pacientes elegibles que alcanzaron remisión o respuesta en PC al año de tratamiento, y compararlo con los resultados en condiciones hipotéticas de un ECA (estimación teórica). Describir los factores que explican la discrepancia entre la eficacia y la efectividad.

## Definiciones y criterios de ensayo clínico aleatorizado

Criterios de ECA: seleccionamos los criterios de inclusión y exclusión de los manuscritos publicados de los estudios ACCENT 1<sup>4</sup>, ACCENT 2<sup>10</sup> y SONIC<sup>11</sup> para infliximab en EC; CLASSIC 1<sup>12</sup> y CHARM<sup>5</sup> para adalimumab en EC y ACT 1 y ACT 2<sup>6</sup> para infliximab en CU. Los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión de al menos uno de los 6 ensayos pivotaes se consideraron como elegibles para un ECA.

La remisión, la respuesta y el fracaso se evaluaron con el criterio del médico responsable, aunque siempre que fue posible extraer los datos de la historia clínica se apoyó en el índice de Harvey-Bradshaw<sup>13</sup> para la EC y en el índice parcial de la Clínica Mayo<sup>6</sup> para la CU. La respuesta clínica se evaluó en la semana 52 en los pacientes que continuaron con anti-TNF o en la última visita, si se interrumpió el tratamiento.

Los pacientes elegibles fueron reevaluados en condiciones hipotéticas de ECA. Los criterios de evaluación de los ECA fueron extraídos de los diferentes estudios<sup>4-6,10-12</sup>. Cualquier violación del protocolo, como un nuevo ciclo de esteroides, la iniciación de un inmunosupresor o de terapia tóxica, la intensificación de un anti-TNF, el embarazo o una infección grave fue considerado como un fracaso.

La intensificación del fármaco biológico se definió como el aumento de la dosis o de la frecuencia del fármaco biológico por indicación médica.

## Análisis estadístico

Se ha realizado un análisis descriptivo de los resultados. Las variables cualitativas se han descrito en frecuencias y porcentajes con sus intervalos de confianza del 95%. Las variables continuas se describen en medias o medianas con su correspondiente desviación estándar o el intervalo intercuartílico. Se utilizó la prueba de la Chi-cuadrado y el test de Fisher para comparar las variables categóricas y la «t» de Student y el test de Mann-Whitney para las variables continuas con valores que no sigan una distribución normal. Se consideró que una diferencia era estadísticamente significativa cuando el valor de p fue inferior a 0,05. El tamaño de la muestra se calculó en 350 pacientes para poder detectar una diferencia del 15% entre el resultado clínico al año con el tratamiento anti-TNF en condiciones de PC y en la hipotética situación de ECA.

## Resultados

### Parte 1. Elegibilidad para un ensayo clínico aleatorizado

Se incluyeron 365 pacientes con EII (276 EC y 99 CU) que habían recibido tratamiento con infliximab o adalimumab por indicación médica en PC real y que tenían un seguimiento de al menos un año.

Ciento setenta y un pacientes (45,6%) cumplían los criterios de selección de al menos uno de los 6 ECA. Los porcentajes de elegibilidad para la EC y la CU en los ECA fue de un 47,1% y un 41,4%, respectivamente.

En la EC las poblaciones de pacientes elegibles y no elegibles no presentaron diferencias en la edad, el sexo, el consumo de tabaco, la duración de la enfermedad ni en el uso de inmunosupresores (tabla 1). Sin embargo, la localización ileocolónica, el patrón no obstructivo-no fistulizante, la enfermedad perianal y el porcentaje de pacientes naïve a biológicos fueron más frecuentes en el grupo de pacientes elegibles. En la CU solo hubo diferencias en la extensión de la enfermedad y en el uso de inmunosupresores (tabla 2).

La causa más frecuente de no elegibilidad fue la indicación del fármaco por un motivo diferente a un brote moderado-grave o a una enfermedad perianal. En este grupo se incluyeron pacientes con actividad leve o sin actividad clínica, en los que la indicación de biológico fue la prevención de la recurrencia o la corticodependencia, entre otros. Las estenosis sintomáticas en la EC y el uso de fármacos tópicos en la CU fueron las siguientes causas de no elegibilidad (tablas 3 y 4).

El porcentaje de respuesta al año de tratamiento en condiciones de PC fue de un 68,4%. No hubo diferencias significativas en la respuesta clínica (en global, EC y CU) entre los pacientes elegibles y no elegibles para un ECA (fig. 1).

El porcentaje de remisión global fue de un 55,3%. Los pacientes no elegibles presentaron mejores porcentajes de remisión que los elegibles (57,5% vs a 50,8% en la EC y 63,8% vs 51,2% en la CU), pero estos resultados no fueron estadísticamente significativos.

**Tabla 1** Características basales de los pacientes con enfermedad de Crohn

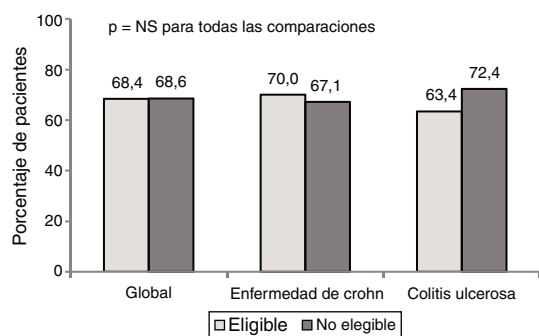
	Elegibles (n = 130)	No elegibles (n = 146)	P
Edad (años), media $\pm$ DS	35.7 $\pm$ 13.0	38.5 $\pm$ 13.5	0.072
Sexo (mujer), n (%)	63 (54.8)	78 (56.5)	0.782
Fumador activo, n (%)	39 (30.7)	44 (30.1)	0.980
Duración de la enfermedad, M (IQI)	6 (1-29)	6 (1-37)	0.265
Localización de la enfermedad, n (%)			
L1 (Ileal)	29 (22.5)	59 (41.0)	0.002
L2 (cólica)	22 (17.1)	22 (15.3)	
L3 (ileocólica)	78 (60.5)	60 (41.7)	
L4 (gastrointestinal alta)	0 (0.0)	3 (2.1)	
Perianal	62 (48.1)	39 (26.9)	
Patrón evolutivo, n (%)			
B1 (inflamatorio)	82 (63.6)	51 (35.4)	< 0.001
B2 + B3 (estenosante o fistulizante)	47 (36.4)	93 (64.6)	
IHB basal, M (IQI)	8 (0-16)	5 (0-24)	0.002
Uso de inmunosupresores, n (%)	122 (93.8)	132 (90.4)	0.293
Anti-TNF naïve, n (%)	110 (85.9)	106 (72.6)	0.009
Infliximab / adalimumab (%)	65 / 34	48 / 51	

DS: desviación estándar; IHB: índice de Harvey-Bradshaw; IQI: intervalo intercuartil; M: mediana.

**Tabla 2** Características basales de los pacientes con colitis ulcerosa

	Elegible (n = 41)	No elegible (n = 58)	P
Edad (años), media $\pm$ DS	40.3 $\pm$ 15.8	45.6 $\pm$ 16.0	0.304
Sexo (mujer), n (%)	19 (47.5)	22 (39.3)	0.106
Fumador activo, n (%)	4 (9.8)	3 (5.3)	0.444
Duración de la enfermedad, M (IQI)	5 (1-23)	5 (1-38)	0.893
Extensión de la enfermedad, n (%)			
Pancolitis	27 (65.9)	30 (53.6)	0.048
Colitis izquierda	29 (22.0)	24 (42.9)	
Proctitis	5 (12.2)	2 (3.6)	
Índice de Mayo parcial, M (IQI)	6 (3-9)	7 (1-9)	0.753
Uso de inmunosupresores, n (%)	41 (100)	51 (87.9)	0.039
Anti-TNF naïve, n (%)	41 (100)	54 (94.7)	0.638

DS: desviación estándar; IQI: intervalo intercuartil; M: mediana.



**Figura 1** Respuesta global en enfermedad de Crohn y en colitis ulcerosa al año de tratamiento con anti-TNF en los pacientes elegibles y no elegibles para un ECA.

## Parte 2. Discrepancia entre eficacia y efectividad

Ciento setenta y un pacientes que cumplían criterios de elegibilidad (130 EC y 41 CU) fueron incluidos. El beneficio clínico al año fue mayor en PC que en la evaluación teórica de un ECA (68,4% vs. 44,4%,  $p < 0,001$ ). Hasta el 35% de los pacientes con beneficio clínico en la PC habrían sido considerados como fracaso si hubieran sido incluidos en un ECA.

La tasa de pacientes con remisión clínica después de un año de seguimiento fue de 50,9% en PC vs 39,2%, utilizando los criterios de evaluación de un ensayo pivotal ( $p < 0,001$ ). La [figura 2](#) muestra los resultados clínicos en pacientes con EC y CU con ambos criterios de evaluación.

Los motivos más frecuentes de discrepancia entre la PC y la evaluación por ECA fueron la necesidad de intensificación

**Tabla 3** Causas de no elegibilidad para un ECA en la enfermedad de Crohn

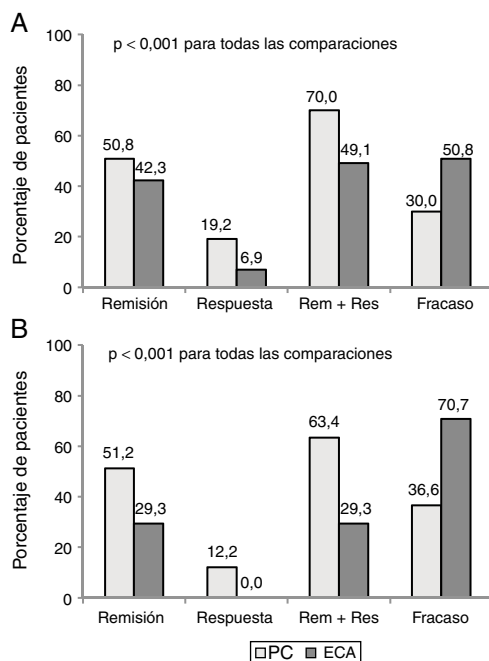
Causas	Frecuencia
Estenosis sintomática	24,7%
Corticoides a altas dosis	8,9%
Fallo primario a anti-TNF	7,5%
Cirugía reciente, estoma o intestino corto	6,8%
Absceso	2,7%
Infección por tuberculosis	2,7%
Diagnóstico reciente	2,7%
Infección por VIH, VHB o VHC	2,1%
Comorbilidades	1,4%
Historia de cáncer	0,7%
Cirugía inminente	0,7%

Anti-TNF: anti-factor de necrosis tumoral; VHB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

**Tabla 4** Causas de no elegibilidad para un ECA en la colitis ulcerosa

Causas	Frecuencia
Tratamiento tópico	43,1%
Indicación del tratamiento	27,6%
Corticoides a altas dosis	15,5%
Infección por tuberculosis	5,2%
Diagnóstico reciente	5,2%
Historia de cáncer	1,7%
Infección por VIH, VHB o VHC	1,7%

VHB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.



**Figura 2** Resultados clínicos al año de tratamiento con anti-TNF en pacientes con enfermedad de Crohn (A) y colitis ulcerosa (B) con criterios de PC y de evaluación teórica de ECA. ECA: ensayo clínico aleatorizado; PC: práctica clínica; Rem + Res: remisión más respuesta.

(75,6%) y el tratamiento con un nuevo ciclo de corticoides (12,2%). Otras causas menos frecuentes fueron el retraso en la administración del tratamiento, la cirugía y la reacción infusional.

## Discusión

El uso de fármacos anti-TNF en pacientes con EII fue aprobado por las agencias reguladoras en función de los datos de los ECA pivotaes<sup>4-6,10-12</sup>. Los ECA utilizan criterios de inclusión y exclusión estrictos para seleccionar una población homogénea<sup>14</sup>. Se excluyen sistemáticamente los pacientes con formas más graves, de mayor edad, con comorbilidades, con sospecha de mala adherencia o que reciben tratamientos con fármacos que podrían interferir con el medicamento a estudio. Estos estudios están diseñados para maximizar la validez interna a expensas de la validez externa. Por lo tanto, los resultados obtenidos a partir de un ECA pueden ser reproducidos en una población análoga y bajo condiciones similares. Sin embargo, es común (y a menudo erróneo) asumir que estos hallazgos son aplicables a la PC general, incluyendo las situaciones que fueron excluidas del estudio original.

En nuestro estudio más de la mitad de los pacientes con EII tratados con fármacos anti-TNF en la práctica habitual no cumplirían los criterios de inclusión de un ensayo pivotal. Solo el 45,6% de nuestros pacientes cumplieron con los criterios de selección de alguno de los 6 ECA. Ha et al.<sup>15</sup> revisaron retrospectivamente 206 pacientes con EII seguidos en el Mount Sinai Medical Center con un brote de actividad moderada-grave. Solo el 34% de los pacientes con EC y el 25% de los pacientes con CU cumplían los criterios de elegibilidad para alguno de los estudios pivotaes de infliximab, adalimumab, certolizumab o natalizumab. La validez externa de los ECA ha sido evaluada en otras enfermedades crónicas con resultados similares. Por ejemplo, solo el 42% y el 16% de 2 cohortes de pacientes con artritis reumatoide precoz cumplían criterios de elegibilidad para un ECA que comparó metotrexato vs etanercept, mientras que este porcentaje fue tan solo del 5% en el estudio ATTRACT (infliximab más metotrexato vs monoterapia con metotrexato). Los autores recomendaban modificar los criterios de inclusión de los ECA en la artritis reumatoide con el objetivo de mejorar la aplicabilidad de los resultados a la PC<sup>16</sup>. En otro estudio Herland et al.<sup>17</sup> encontraron que solo el 5,4% de los pacientes con asma y el 17% de los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica cumplían con los criterios más habituales de la ECA. Los autores cuestionaban que los resultados de los estudios pudiesen extrapolarse a la población real de pacientes. El porcentaje de representatividad fue mayor en nuestro estudio porque nos centramos solo en los pacientes con EII tratados con fármacos anti-TNF y no en toda la población de EII.

En la PC real los fármacos biológicos se administran por médicos en estructuras sanitarias diferentes (desde unidades de EII con hospital de día propio y enfermería especializada hasta profesionales con dedicación parcial a la EII). Los pacientes son heterogéneos y, como hemos visto, se realizan tratamientos en situaciones no contempladas en los estudios pivotaes. Pueden presentar comorbilidades, tratamiento con otros fármacos que pueden interactuar con



los anti-TNF y situaciones de mayor gravedad o complejidad que las incluidas en los ECA. Los estudios observacionales, las series de casos, los ECA poscomercialización para situaciones específicas, y las recomendaciones de expertos aumentan y complementan la información proporcionada por los ECA pivotaes. Disponemos de evidencias de tratamiento con fármacos biológicos en la prevención de la recurrencia en la EC<sup>18</sup>, en la CU grave<sup>19,20</sup>, la reservoritis<sup>21</sup>, el plastrón abdominal<sup>22</sup>, los pacientes infectados con VHB o VHC<sup>23</sup> o durante el embarazo<sup>24</sup>, situaciones excluidas de los ECA pivotaes. Además, algunas de las recomendaciones de los expertos proceden de la experiencia adquirida a partir de estudios observacionales en poblaciones no seleccionadas.

No encontramos diferencias significativas en la edad, el sexo, el hábito tabáquico o el uso de inmunosupresores entre los pacientes elegibles y no elegibles. En contraste con los estudios pivotaes, más del 90% de nuestros pacientes habían recibido o estaban en tratamiento con inmunosupresores. Esto se ajusta a las recomendaciones de la *European Crohn's and Colitis Organization* (ECCO) para el uso de fármacos anti-TNF en PC<sup>3</sup> y son similares a los de otro estudio<sup>9</sup>, con un 89%. Sí hubo diferencias en la localización y en el patrón de la EC, con un mayor porcentaje de formas ileales y patrones estenosante y penetrante en los no elegibles. Algunos criterios de exclusión de los ECA, como la presencia de estenosis fibróticas, abscesos o el uso de anti-TNF para la prevención de la recurrencia, que son más frecuentes en EC ileal, podrían explicar estas diferencias.

No encontramos diferencias en las tasas de respuesta entre los pacientes elegibles y no elegibles tratados con anti-TNF. Los pacientes no elegibles confieren una mayor heterogeneidad a los estudios observacionales, y podría haber grupos de pacientes con diferentes tasas de respuesta ante un mismo tratamiento. Por ejemplo, solo el 45% de los pacientes con reservoritis tratados con anti-TNF presentaron respuesta<sup>21</sup>, mientras que el éxito en la prevención de la recurrencia clínica al año fue de un 80% en el estudio de Regueiro<sup>18</sup>.

La heterogeneidad metodológica dificulta la comparación de nuestros resultados con series publicadas de otros autores. Sería interesante que las sociedades científicas establecieran unas recomendaciones que permitiesen la comparación. En algunos estudios se evalúan las tasas de remisión y respuesta utilizando índices de actividad, mientras otros evalúan el beneficio clínico en función de la opinión del médico. Hay estudios que incluyen a todos los pacientes que inician el tratamiento y otros que solo evalúan a los respondedores a la inducción. Por último, el tiempo de seguimiento es variable y los resultados se expresan en tiempo medio de seguimiento o en diferentes intervalos de tiempo. A pesar de ello, nuestros resultados, con un beneficio clínico del 68,4%, fueron similares a otros estudios observacionales. En la cohorte de Lovaina<sup>8</sup>, con 614 pacientes con EC tratados con infliximab, el beneficio clínico fue de un 56,5%, con una media de seguimiento de 4,6 años. En otra serie inglesa se evaluaron retrospectivamente 210 pacientes, el 65,9% presentaron respuesta y el 40% alcanzó la remisión clínica, con una media de seguimiento de 24 meses<sup>25</sup>. Una cohorte similar canadiense con 133 pacientes observó un porcentaje de respuesta al año de alrededor del 60%<sup>9</sup>. Existen datos similares con infliximab en la CU (80%)<sup>26</sup> y con adalimumab en la EC (63%)<sup>27</sup>.

Sin embargo, hay una gran discrepancia entre los resultados en PC de la mayoría de series observacionales con los datos de los ECA. En el estudio ACCENT 1<sup>4</sup> se incluyeron 573 pacientes con EC en los que se realizó tratamiento con 5 mg/kg de infliximab. El 58% presentó respuesta en la semana 2 y fueron aleatorizados a infliximab (5 o 10 mg/kg) o placebo en las semanas 2, 6 y cada 8 semanas durante un año. Los porcentajes de remisión y respuesta para los respondedores primarios en la semana 54 fueron del 28% y del 39% en el grupo de infliximab 5 mg/kg, superior al grupo placebo (17% y 22,5%;  $p=0,007$ ). El estudio CHARM<sup>5</sup> evaluó la eficacia del adalimumab en 854 pacientes con EC, con un diseño similar al anterior. Se realizó una primera fase de inducción con 80 y 40 mg de adalimumab en las semanas 0 y 2 y una aleatorización en la semana 4 a adalimumab 40 mg semanal, 40 mg cada 2 semanas o placebo. La remisión y la respuesta se alcanzaron en el 36% y el 43% de los respondedores primarios (58%) en la semana 56 del grupo de adalimumab cada 2 semanas, con diferencias significativas respecto al grupo placebo. El estudio ACT 1<sup>6</sup> incluyó 364 pacientes con CU moderada-grave en tratamiento con infliximab (5 o 10 mg/kg) o placebo. Tanto la remisión como la respuesta en la semana 54 fueron significativamente superiores en el grupo de tratamiento con 5 mg/kg (34,7% y 45,5%, respectivamente) que en el grupo placebo (19,8%).

Además de los rigurosos criterios de selección, los investigadores establecen un protocolo estricto de seguimiento en los ECA, con visitas más frecuentes y controladas que en la práctica clínica. Se extraen todas las circunstancias que podrían interferir con las variables del estudio. Si se produce cualquier violación del protocolo el sujeto se retira del estudio y es considerado como fracaso. Por ejemplo, en el estudio ACCENT 1 el protocolo considera como fracaso cualquier paciente que necesitara intensificación del tratamiento, que recibiera una medicación no permitida o se interviniera, independientemente del índice de actividad<sup>4</sup>.

En la segunda parte del estudio solo hemos considerado los pacientes que serían elegibles para los ECA y comparamos la respuesta al tratamiento anti-TNF en nuestra PC con los resultados teóricos de las condiciones hipotéticas de un ECA. El beneficio clínico fue menor con los criterios de un ECA que en PC (44,4% vs. 68,4%). Un tercio de los pacientes se consideraría fracaso si hubieran sido incluidos en un ECA. Estos hallazgos confirman los resultados previos de un estudio piloto con 74 pacientes con EI presentado en el congreso de la *European Crohn's and Colitis Organization* en 2011<sup>28</sup>.

Las principales causas de discrepancia entre los resultados de PC y los del estudio teórico de ECA fueron la necesidad de la intensificación (75,6%) y haber realizado un nuevo ciclo de corticoides (12,2%). La intensificación fue necesaria en el 23% de los pacientes de nuestra serie para mantener la respuesta durante el primer año de tratamiento. Este porcentaje es similar al 21% observado en una cohorte inglesa, a los 2 años de seguimiento<sup>25</sup>. Estas intervenciones son comunes en la práctica habitual en los pacientes con pérdida de respuesta o respuesta parcial. De hecho, la intensificación está sustentada por la evidencia científica, y se recomienda en las guías clínicas de la EI. Sin embargo, en los ECA pivotaes se considera cualquier modificación de la dosis del fármaco o del intervalo de administración como una violación del protocolo, ya que

interfiere con el objetivo primario que es la valoración de la eficacia del fármaco.

Hay algunas limitaciones en el estudio que pueden dar lugar a sesgos. Los datos fueron extraídos de las historias clínicas, por lo que podría haber motivos de exclusión o violaciones de protocolo para un ECA no contempladas. Por ejemplo, la consideración de estenosis sintomática como criterio de exclusión podría ser controvertida, dependiendo del componente inflamatorio o fibrótico. Pudo haber modificaciones de los tratamientos concomitantes no evaluados. Por otro lado, solo se registró una razón de no elegibilidad, y en los casos en los que había más de una el investigador seleccionó la más relevante. Los resultados al año se establecieron a criterio del médico en los casos en los que no se pudieron obtener los índices clínicos, como en otros estudios similares, y también se aplicaron los mismos criterios en la evaluación teórica del ECA.

Es importante destacar que los ECA y los estudios observacionales tienen diferentes propósitos<sup>29</sup>. Los ECA son la mejor aproximación para estudiar la eficacia de un tratamiento en condiciones muy controladas. Sin embargo, los ECA no reflejan la forma en la que el fármaco se utiliza en la práctica clínica, y sus resultados no representan a toda la población de pacientes<sup>30</sup>. Los estudios observacionales ofrecen información realista de la respuesta terapéutica en una población heterogénea y reflejan mejor la probabilidad de respuesta a un fármaco sujeto a los condicionantes de la PC. Ambos estudios son esenciales y los resultados en salud obtenidos son complementarios para la toma de decisiones médicas. David Mant<sup>31</sup> apunta que: «La paradoja del ensayo clínico es que es la mejor forma de conocer cuándo una intervención terapéutica funciona, pero a la vez es la peor manera de conocer quién se beneficiará de ella».

En conclusión, la mitad de los pacientes con EII tratados con anti-TNF en PC real no están representados en los ensayos pivotaes. Por otro lado, los ECA subestiman la probabilidad de respuesta a los fármacos anti-TNF en la EII.

## Financiación

Luis Ibáñez-Samaniego ha recibido una beca de ISCIII (RÍO-HORTEGA CM14/00023).

## Autoría

Daniel Ginard y Sam Khorrani han contribuido por igual en la realización del manuscrito.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Baumgart D, Sandborn W. Crohn disease. *Lancet*. 2012;380:1590–605.
- Ordás I, Eckmann L, Talamini M, Baumgart D, Sandborn W. Ulcerative colitis. *Lancet*. 2012;380:1606–19.
- 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.
- Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LL, Schreiber S, Colombel JF, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: The ACCENT I randomized trial. *Lancet*. 2002;359:1541–9.
- Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer S, Pannacione 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.
- Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, et al. Infliximab for Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Eng J Med*. 2005;353:2462–76.
- Treweek SH, Zwarenstein M. Making trials matter: Pragmatic and explanatory trials and the problem of applicability. *Trials*. 2009;10:37.
- Schnitzler F, Fidder 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.
- Teshima CH, Thomson A, Dhanoa L, Dieleman LA, Fedorak RN. Long term response rates to infliximab therapy for Crohn's disease in an outpatient cohort. *Can J Gastroenterol*. 2009;23:348–52.
- Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, Chey W, Feagan B, Fedorak R, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease (Accent 2). *N Engl J Med*. 2004;350:876–85.
- Colombel J, Sandborn W, Reinisch W, Mantzaris G, Kornbluth A, Rachmilewitz D, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease (Sonic). *N Engl J Med*. 2010;362:1383–95.
- Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Fedorak R, 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.
- Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of Crohn's disease activity. *Lancet*. 1980;1:514.
- Van Spall HG, Toren A, Kiss A, Fowler R. Eligibility criteria of randomized controlled trials published in high-impact general medical journals: A systematic sampling review. *JAMA*. 2007;297:1233–40.
- Ha C, Ullman TH, Siegel C, Siegel C, Kornbluth A. Patients enrolled in randomized controlled trials do not represent the inflammatory bowel disease patient population. *Clin Gastro Hepatol*. 2012;10:1002–7.
- Sokka T, Pincus TH. Eligibility of patients in routine care for major clinical trials of anti tumor necrosis factor  $\alpha$  agents in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2003;48:313–8.
- Herland K, Akselsen JP, Skjonsberg OH, Bjermer L. How representative are clinical study patients with asthma or COPD for a larger "real life" population of patients with obstructive lung disease. *Respir Med*. 2005;99:11–9.
- 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.
- Järnerot G, Hertervig E, Friis-Liby I, Bromquist L, Karlen 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.
- Lahaire D, Bourraille A, Branche J, Allez M, Bouhnik Y, Filippi J, et al. Cyclosporine versus infliximab in patients with severe ulcerative colitis refractory to intravenous steroids: A parallel, open label randomized controlled trial. *Lancet*. 2012;380:1909–15.
- Barreiro-de 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. *Inflam Bowel Dis*. 2012;18:821–7.

22. Cullen G, Vaughn B, Ahmed A, Peppercorn MA, Smith MP, Moss AC, et al. Abdominal phlemons in Crohn's disease: Outcomes following antitumor necrosis factor therapy. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18:691–6.
23. 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.
24. Casanova MJ, Chaparro M, Domènech E, Barreiro-de Acosta M, Bermejo F, Iglesias E, et al. Safety of thiopurines and anti-TNF- $\alpha$  drugs during pregnancy in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2013;108:433–40.
25. Sprakes M, Ford A, Warren L, Greer D, Hamlin J. Efficacy, tolerability, and predictors of response to infliximab therapy for Crohn's disease: A large single centre experience. *J Crohns Colitis*. 2012;5:143–53.
26. Gonzalez Lama Y, Fernandez Blanco I, López SanRomán A, Taxonera C, Casis B, Tabernero S, et al. Open label infliximab therapy in ulcerative colitis: A multicenter survey of results and predictors of response. *Hepatogastroenterology*. 2008;55:1609–14.
27. Lopez Palacios N, Mendoza JL, Taxonera C, Lana R, Fuentes Ferrer M, Diaz-Rubio M. Adalimumab induction and maintenance therapy for Crohn's disease. An open label study. *Rev Esp Enferm Dig*. 2008;100:676–81.
28. Ginard D, Khorrami S, Vanrell M. Efficacy and effectiveness of biological therapy in Inflammatory bowel disease: Comparative study between clinical practice and pivotal studies. *J Crohns Colitis*. 2011;5:S128.
29. Zwarenstein M, Treweek SH. What kind of randomized trials do we need? *CMAJ*. 2009;180:998–1000.
30. Vallvé C. Revisión crítica del ensayo clínico pragmático. *Med Clin (Barc)*. 2003;121:384–8.
31. Mant D. Can randomised trials inform clinical decisions about individual patients. *Lancet*. 1999;353:743–6.