



**Universidad
Zaragoza**



TRABAJO FIN DE GRADO

Análisis retrospectivo de la terapia biológica en la Unidad de Enfermedad Inflamatoria Intestinal del H.C.U Lozano Blesa.

*Retrospective analysis of biologic therapy used for
inflammatory bowel disease in H.C.U Lozano Blesa.*

Alumna:

Beatriz Aldea Manrique

Directores:

María Teresa Arroyo, Patricia Carrera

Departamento de Medicina, Psiquiatría y Dermatología.

Facultad de Medicina. Universidad de Zaragoza.

Curso académico 2015-2016

AGRADECIMIENTOS

Este Trabajo Fin de Grado supone la culminación de una gran etapa y un acercamiento a la realidad de la investigación clínica.

Quiero que agradecer de manera especial a mi tutora, Maite Arroyo, por su disponibilidad y tiempo invertido, al guiarme en la realización de este trabajo. De la misma manera, tengo que agradecer la valiosa ayuda de Patricia Carrera, quien también ha sido esencial.

Dar las gracias también al personal del Servicio de Digestivo, quienes han colaborado en la recopilación de la información de la base de datos del proyecto ENEIDA, que ha sido la fuente de información de este proyecto:

A Fernando Gomollón García, Jefe de Sección de la Unidad de EII del Hospital Clínico Universitario, que además de su labor asistencial, docente y divulgadora para mejorar el manejo de la EII ha participado de forma desinteresada y muy activa en la creación y promoción de la base ENEIDA a nivel nacional.

A Juan Nerín de la Puerta, médico adjunto de la unidad de EII del Hospital Clínico Universitario, que además de realizar su actividad asistencial mejorando la calidad de vida de los pacientes con EII, colabora activamente en la inclusión de enfermos.

A Yolanda Ber Nieto, médico adjunto del Hospital San Jorge de Huesca, que en el año 2008 inició la tediosa labor de poner en marcha la inclusión de los datos en la base ENEIDA del HCU de Zaragoza.

A Erika Alfambra Cabrejas, enfermera de investigación de la Unidad de EII del Hospital Clínico Universitario, que continúa completando e incluyendo los datos de forma minuciosa y sin descanso.

A Marta Alcubillas, enfermera de investigación de la Unidad de EII del Hospital Clínico Universitario, que durante su breve contrato de trabajo mantuvo en activo la base ENEIDA y nos proporcionó la información en Excel que precisábamos para depurar e ir construyendo la base de datos final.

Todo esto nunca hubiera sido posible sin el apoyo incondicional de mi familia y de mis amigas y compañeras. Mis agradecimientos más profundos son para mis padres y mi novio, por el apoyo incondicional y la comprensión que habéis tenido conmigo durante estos seis años. Espero cumplir vuestras expectativas.

Tampoco puedo dejar de mencionar a todos los profesores y médicos que han contribuido a mi formación, transmitiéndome su amor y respeto hacia esta magnífica profesión en la que nunca se deja de aprender.

“No cabe mayor suerte, responsabilidad u obligación en el destino del hombre que convertirse en médico. Tiene que poseer conocimiento científico, habilidades técnicas y comprensión humana para atender a los que sufren. Si esas cualidades las administra con coraje, humildad y sabiduría, prestará un servicio único a sus semejantes y formará dentro de sí mismo un carácter firme. Del médico siempre se esperan conocimiento, tacto, buen hacer, simpatía y comprensión, porque el paciente no sólo es un conjunto de síntomas, signos, funciones alteradas, órganos dañados y emociones trastornadas. Es un ser humano que busca curación, ayuda, alivio y confianza. El médico no ha de pedir más a su destino, pero tampoco ha de contentarse con menos.”

Tinsley R. Harrison

INDICE

| | |
|------------------------------|------------------|
| 1. ABREVIATURAS | página 6 |
| 2. RESUMEN | página 7 |
| 3. ABSTRACT | página 9 |
| 4. INTRODUCCIÓN | página 11 |
| 5. OBJETIVOS | página 16 |
| 6. MATERIAL Y MÉTODOS | página 17 |
| 7. RESULTADOS | página 22 |
| 8. DISCUSIÓN | página 35 |
| 9. CONCLUSIONES | página 40 |
| 10. BIBLIOGRAFIA | página 41 |

ANEXO 1: Consentimiento informado base ENEIDA.

1. ABREVIATURAS

EII: enfermedad inflamatoria intestinal

EC: enfermedad de Crohn

CU: colitis ulcerosa

TNF-alfa: factor de necrosis tumoral alfa

IL: interleucina

MTX: metrotexate

AZA: azatioprina

IgG1: inmunoglobulina G1

IFX: infliximab

ADA: adalidumab

mg: miligramo

kg: kilogramo

IV: intravenoso

SC: subcutáneo

VHC: virus de la hepatitis C

VHB: virus de la hepatitis B

PCR: proteína C reactiva

HCU: Hospital Clínico Universitario

ENEIDA: Estudio Nacional en Enfermedad Inflamatoria Intestinal sobre Determinantes genéticos y Ambientales.

GETECCU: Grupo español de trabajo en enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa.

EPA: enfermedad perianal

ID: identificador paciente

DE: desviación estándar

RIQ: rango intercuartilico

2. RESUMEN

Introducción: El empleo de fármacos biológicos en la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) ha supuesto un gran avance en el manejo tanto de la Enfermedad de Crohn (EC) como de la Colitis Ulcerosa (CU), con crecientes indicaciones y uso precoz. Sin embargo, la respuesta a estos fármacos no es uniforme y un importante porcentaje de pacientes no obtiene beneficio clínico (fallo primario) o bien dejan de ser efectivos tras un periodo de mejoría (fallo secundario o pérdida de respuesta). Estos dos escenarios constituyen grandes limitaciones en el uso de estos agentes.

Objetivos: Describir la prescripción de la terapia biológica en nuestro medio y evaluar la eficacia y pérdida de respuesta secundaria, para detectar algún factor de riesgo que ayude a optimizar y adecuar el empleo de los biológicos.

Métodos: Se ha realizado un estudio descriptivo y retrospectivo de los pacientes diagnosticados de EII que iniciaron tratamiento con anti-TNF- α para inducción de respuesta entre 2008 y febrero 2016 en el HCU Lozano Blesa de Zaragoza. La información necesaria se recopiló mediante la base de datos informática del proyecto ENEIDA. Se estudiaron variables tanto demográficas como dependientes de la enfermedad y del propio tratamiento, analizándose su asociación estadística con la eficacia y pérdida de respuesta mediante el test de Chi-cuadrado.

Resultados: De los 1192 pacientes diagnosticados de EII, 192 reciben tratamiento biológico y constituyen nuestra muestra, compuesta de 136 pacientes con EC y 56 con CU. El 51,6% eran varones. La edad media al diagnóstico fue 32,2 años (DE=13,6). El 81,3% de los pacientes recibió tratamiento inmunosupresor concomitante. El 84,3% obtuvo respuesta inicial a la terapia, siendo esta ligeramente mayor en EC. Los pacientes con CU experimentaron una pérdida de respuesta significativamente mayor (12,5%) frente a EC (2,2%) con $p=0,004$. No encontramos asociación estadística entre la eficacia y/o pérdida de respuesta con ninguna variable estudiada. En 25 enfermos (13%) se notificaron efectos adversos.

Conclusiones: El 16% de los pacientes con EII reciben terapia biológica, obteniéndose una respuesta inicial superior al 80%. La pérdida de respuesta en EC es baja y significativamente inferior a la observada en CU. Ninguna variable estudiada fue predictiva de respuesta inicial y/o a largo plazo.

Palabras clave: Enfermedad inflamatoria intestinal, biológicos, eficacia, pérdida de respuesta, fallo primario, fallo secundario.

3. ABSTRACT

Background: The use of biologic agents in inflammatory bowel disease (IBD) has been a great advance in the management of both Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC), increasing its medical indications and having an earlier utilization. However, therapeutic response to these agents is not uniform and a large percentage of patients either fail to achieve clinical benefit (primary failure) or lose response after a period of improvement (secondary failure or loss of response). These two scenarios are a great limitation in their utilization.

Aim: To describe the prescription of biological therapy in our environment and to assess the efficacy and the secondary loss of response, in order to identify any risk factor that may be an useful tool for optimizing and tailoring the use of these drugs.

Methods: A descriptive and retrospective study was conducted among IBD patients that had commenced an anti TNF alfa treatment for inducing response, in the period between 2008 and February 2016. Information needed was collected through ENEIDA project computing database. Many different variables were examined, including demographic characteristics and those related to the disease and treatment. These data were analysed by Chi-square test to demonstrate statistical association between efficacy or loss of response and the above mentioned factors.

Results: From a total of 1192 IBD patients, only 192 receive biologic therapy and formed the study sample, 136 of them had a diagnosis of CD while 56 of UC. 99 patients (51,6%) were male. The average age at diagnosis was 32,2 years (SD=13,6). Most patients (81,3%) received concomitant immunosuppressive therapy. The 84,3% of patients had a satisfactory initial response to the treatment, this percentage was found to be slightly higher in CD subjects. UC patients underwent a significantly higher rate of secondary loss of response (p value = 0,004), with 12,5% percentage in UC subjects versus 2,2% in CD subjects. There were no statistically significant associations between either efficacy or loss of response and the examined variables. Adverse events were suffered by 25 patients.

Conclusion: The 16% of IBD patients receive biologic therapy, with an initial satisfying response rate above to the 80% of subjects. Loss of response rate is low in CD and significantly inferior comparing to UC patients. None of the examined variables were found to be a predictor of early or long term response to therapy.

Key words: inflammatory bowel disease, biologic therapy, efficacy, loss of response, primary failure, secondary failure.

4. INTRODUCCIÓN

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) comprende los trastornos caracterizados por una inflamación crónica del tubo digestivo, que cursa alternando periodos de mayor actividad (brotes) con otros libres de síntomas (remisión). Bajo esta denominación, encontramos principalmente dos patologías, la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa (CU), que si bien comparten algunas características tanto clínicas como fisiopatológicas, cada una tiene sus particularidades. Ambas se asocian a otros síndromes y a manifestaciones extraintestinales de la enfermedad, más frecuentes en la EC, y de localización diversa (articular, oftalmológica, dermatológica...). Tanto la clínica como la evolución pueden ser muy heterogéneas. Cada paciente va a presentar un cuadro sintomático específico dependiendo de la localización, extensión de la enfermedad y el nivel de inflamación. En común, la mayoría de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal presentan una importante reducción de su calidad de vida¹.

Pese a ser una enfermedad de etiología multifactorial y todavía desconocida, en los últimos años se ha avanzado enormemente en el conocimiento de la etiopatogenia de la EII, lo que ha repercutido en el desarrollo de nuevas terapias alternativas a los tratamientos convencionales como los aminosalicilatos, corticoides o inmunomoduladores. Destaca el descubrimiento del papel primordial que juega el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) en la fisiopatología tanto de la EII como en otras enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide o la psoriasis. La concentración de esta citosina proinflamatoria parece encontrarse relativamente elevada en la mucosa intestinal de los pacientes con EII respecto a la población sana.² Su importancia radica en ser un elemento clave en la activación y mantenimiento del proceso inflamatorio.³ Dentro de los agentes destinados a neutralizar el TNF- α , Infliximab fue el primer fármaco biológico con aprobación para su utilización en el tratamiento de la EII en 1998. Desde entonces se han ido desarrollando diferentes anticuerpos como Adalimumab y Golimumab y más recientemente se han incorporado nuevas moléculas farmacéuticas, dirigidas hacia otras dianas terapéuticas distintas al TNF- α como las integrinas, en el

caso de Natalizumab y Vedolizumab, o frente a la IL-12 y IL-23, en el caso de Ustekinumab.⁴

El uso de estos fármacos biológicos en el tratamiento de la EII ha supuesto un gran avance en el control de la enfermedad dado que mejoran la calidad de vida de los pacientes, disminuyen el número de hospitalizaciones, la necesidad de corticoides y la necesidad de cirugía.^{5,6} También se han convertido en una muy buena opción terapéutica en las enfermedades moderadas y graves, resistentes o dependientes a los corticoides, y en los pacientes con contraindicaciones o intolerancia a los inmunosupresores como el metrotexato (MTX) o los inmunosupresores tiopurínicos como la azatioprina (AZA) o su metabolito activo, mercaptopurina (MP). En estos escenarios las guías clínicas actuales de manejo de la EII sitúan a los biológicos como fármacos de primera elección. De forma paralela a su indicación para tratar la enfermedad grave o refractaria, desde hace un tiempo existe la tendencia a utilizar también este tipo de fármacos en los estadios iniciales de la enfermedad, principalmente en la enfermedad de Crohn, con el objetivo de evitar la progresión de la misma. Esta estrategia de tratamiento temprano, tiende a ser utilizada en aquellos pacientes que presentan características clínicas consideradas de peor pronóstico, como son el consumo de tabaco, la edad temprana al diagnóstico (< 40 años), gran superficie del intestino afectada, enfermedad perianal, o necesidad inicial de tratamiento con corticoides en el momento del diagnóstico, que han demostrado en algunos estudios ser factores predictivos de enfermedad grave y con peor evolución en el tiempo.^{5,7,8,9}

En la práctica clínica habitual, los fármacos biológicos más ampliamente utilizados son dos anticuerpos monoclonales de tipo IgG1 anti TNF- α : Infliximab (IFX) y Adalidumab (ADA). Ambos poseen perfiles de eficacia y seguridad similares; por lo que la elección entre uno u otro depende de factores tales como la preferencia del paciente, disponibilidad y coste. Las principales diferencias entre ellos son la composición y la vía de administración: IFX es quimérico (75% humano, 25% murino) y se administra en perfusión intravenosa, por lo que se asocia a cierto riesgo de desarrollar reacciones infusionales, mientras que el ADA es completamente humanizado y de administración subcutánea por el propio paciente en su domicilio. La dosis de

inducción en el caso de Infliximab es de 5mg/kg en las semanas 0, 2, y 6, semanas, mientras que Adalimumab se administra cada 2 semanas con dosis de 160, 80 y 40 mg respectivamente. Tras alcanzar la respuesta el mantenimiento estándar es de una infusión IV de IFX cada 8 semanas o 40 mg SC de ADA cada 2 semanas.

El uso de estos fármacos entraña algunos riesgos derivados de su mecanismo de acción, como una mayor facilidad para el desarrollo de infecciones y procesos neoplásicos, reactivación de infecciones latentes o la aparición de procesos autoinmunes. Para evitar dichas situaciones es recomendable realizar un estudio previo que incluye status del enfermo frente a infecciones como VHC, VHB y principalmente tuberculosis. Las recomendaciones actuales para su utilización se han revisado recientemente y publicado por el panel de expertos en EII dentro del Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU).

Pese a ser terapias dirigidas a controlar la inflamación de forma específica, no todos los pacientes obtienen el resultado esperado. Existen casos en los que el fármaco no llega a controlar la enfermedad, mientras que en otros pacientes la remisión o respuesta solo lo hace durante un tiempo limitado. En este sentido es importante distinguir los dos escenarios clínicos posibles. El primero de ellos el **fallo primario**, se define *por* la falta de respuesta inicial al tratamiento de inducción. Generalmente, el periodo de tiempo establecido para considerar la respuesta primaria varía entre 8 y 12 semanas, lo que equivaldría a 3 dosis de IFX y 5 de ADA.¹⁰ Sin embargo en la práctica clínica se suele continuar el tratamiento hasta un periodo de 6 meses antes de considerar a los pacientes como “no respondedores”. Según un estudio, el 16% de los pacientes con EC no obtienen respuesta inicial con la terapia biológica, siendo el porcentaje en CU el doble, con un 34% de pacientes “no respondedores”¹¹. Múltiples factores parecen influir en el fallo primario. Se incluyen tanto características de la enfermedad como variabilidades en la farmacocinética y farmacodinamia. De este modo, la presencia de gran actividad inflamatoria en el tubo digestivo (correlacionada con la PCR en sangre) se asocia a menores tasas de respuesta, al aumentar la eliminación del fármaco. También en la enfermedad de Crohn estenosante se obtienen peores resultados, al no influir el TNF α tan

directamente en su patogénesis. Otros elementos, como la localización y duración de la enfermedad, la dosis de fármaco utilizada o el hábito tabáquico también parecen afectar a las tasas de respuesta.¹²

El segundo escenario que podemos observar es el denominado **fallo secundario o pérdida de respuesta secundaria**, que se define como un empeoramiento clínico tras haberse logrado una respuesta inicial. A diferencia de los términos respuesta y remisión, no existe una definición consensuada y uniforme del concepto “pérdida de respuesta”. Sin embargo, en los estudios e investigaciones suele aceptarse como definición una reaparición de los síntomas de la enfermedad, cuantificable mediante escalas o índices de actividad. En este punto es primordial que la sintomatología se atribuya exclusivamente a la actividad inflamatoria de la EII, lo que obliga a descartar otros procesos concomitantes (infección, intestino irritable, estenosis...) antes de afirmar que se trata de una pérdida de respuesta al fármaco biológico. En este caso, estaríamos ante una recidiva de la actividad de la enfermedad, lo que obligaría a una modificación en el tratamiento, bien sea intensificando la terapia o bien cambiando el agente anti TNF por otro biológico de la misma o de otra familia. Las tasas de pérdida de respuesta secundaria varían entre el 50% por año en ensayos clínicos controlados con placebo y en escasamente más del 10% por año en estudios menores y experiencias de un solo centro, en las cuales se admite la intensificación del tratamiento¹². Las estrategias de intensificación del tratamiento (aumento de la cantidad de fármaco en cada dosis o el acortamiento del intervalo entre dosis) han permitido recuperar la respuesta en el 50-90% de los casos¹². Los mecanismos responsables de esta pérdida de respuesta son todavía desconocidos. Sin embargo, varios estudios recientes se han centrado en investigar este tema, contemplando varios mecanismos implicados en este proceso. El mecanismo principal que apuntan la mayoría de estudios es la inmunogenicidad y creación de anticuerpos antifármaco como consecuencia. En base a ello, algunos factores que pueden prevenir dicha pérdida de respuesta son la premedicación con corticoesteroides, tratamiento concomitante con inmunosupresores y la administración de dosis mantenida versus el tratamiento episódico con dosis a demanda^{10,12,13}. Estos fallos de tratamiento (cuyas causas no son bien conocidas y son objeto de investigación actual) suponen un reto en la práctica

clínica diaria ya que no existe consenso en la actualidad sobre cuál sería el manejo óptimo de este escenario.

Otro aspecto interesante al revisar la literatura sobre la terapia biológica es que se observa una tendencia creciente a prescribir cada vez más la terapia biológica, de tal modo que en un reciente estudio francés al analizar las prescripciones desde el año 2009 al 2013, el 75% de los pacientes de su centro habían recibido inmunosupresores y el 100% biológicos en los 5 años previos, partiendo de cifras del 18 y el 0%, respectivamente antes de 1991. En el momento del estudio, los datos transversales mostraban que la mitad de los pacientes con enfermedad de Crohn recibía biológicos, así como un tercio de los pacientes con colitis ulcerosa. Son cifras que nos ponen de manifiesto la revolución que ha supuesto la introducción de las terapias biológicas, si bien hay que tener en cuenta que al ser un centro de referencia los datos pueden estar sesgados. En esta línea encontramos en cambio un estudio poblacional canadiense, que si bien confirma la tendencia a un uso cada vez más frecuente de biológicos, en su población menos del 10% de los pacientes (un 6,2% exactamente) recibía un anti-TNF en el momento del estudio. Por ello el objetivo de este estudio es analizar la utilización de la terapia biológica en la práctica clínica habitual de la unidad de EII del Hospital Clínico Universitario (HCU) Lozano Blesa e intentar evaluar la eficacia y pérdida de respuesta secundaria y si podríamos detectar algún factor de riesgo que nos ayude a optimizar y adecuar el empleo de los biológicos.

5. OBJETIVOS

- Describir la utilización de los fármacos biológicos en la EII en la unidad del HCU Lozano Blesa.
- Evaluar la eficacia y la pérdida de respuesta secundaria a la terapia biológica en la EII en conjunto y por separado para cada enfermedad.
- Analizar los factores predictivos de respuesta al tratamiento biológico que pudieran existir, como características demográficas (sexo, edad, hábito tabáquico), los factores dependientes de la propia de la enfermedad (patrón de EC, extensión de CU) y/o del tratamiento utilizado (tipo de fármaco, uso concomitante de inmunosupresores)

6. MATERIAL Y MÉTODOS

6.1 Diseño del estudio

Se ha realizado un estudio descriptivo y retrospectivo de los pacientes diagnosticados de Enfermedad Inflamatoria Intestinal que iniciaron tratamiento con anti-TNF- α para inducción de respuesta clínica en el periodo comprendido entre 2008 y febrero 2016 en el HCU Lozano Blesa de Zaragoza, según el protocolo del mismo. Evaluamos la eficacia y la pérdida de respuesta y los factores que pudieran haber influido en su aparición. La información necesaria para llevar a cabo el estudio se recopiló mediante la base de datos informática del proyecto ENEIDA (Estudio Nacional en Enfermedad Inflamatoria Intestinal sobre Determinantes genéticos y Ambientales).

El proyecto ENEIDA pretende fomentar estudios clínicos/genéticos a partir del mayor número de pacientes con EII en nuestro país, así como ofrecer una herramienta común de trabajo a los miembros de GETECCU (Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa). Los dos elementos fundamentales del proyecto son la base de datos y el biobanco. La base de datos ENEIDA ha sido desarrollada por consenso y en ella se incluyen prospectivamente un gran número de variables que abordan los distintos aspectos de la enfermedad inflamatoria intestinal (epidemiológicos, clínicos, de seguridad de fármacos, etc.). Los acontecimientos previos del paciente antes de su inclusión en ENEIDA se recogen de manera retrospectiva con la historia clínica del caso. De forma periódica se realiza una monitorización externa de la base para asegurar la integridad y coherencia de los datos introducidos por cada investigador local. El proyecto ENEIDA ha sido aprobado por los preceptivos Comités Éticos de Investigación Clínica, y el registro ha sido inscrito en la Agencia de Protección de Datos, con lo que el uso de su información cumple todas las normativas legales. La unidad de EII del HCU Lozano Blesa forma parte de este proyecto desde el año 2008, gracias a la participación e implicación de todos los profesionales de la unidad, especialmente el Dr. Fernando Gomollón, promotor activo del proyecto.

6.2 Población

Se diseña un estudio de cohorte retrospectivo que incluye a todos los pacientes registrados en la base ENEIDA y que están siendo controlados en nuestra unidad de EII del HCU Lozano Blesa de Zaragoza.

Criterios de inclusión:

Todos los pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Crohn o Colitis ulcerosa que estén actualmente en tratamiento biológico o lo hubieran recibido en algún momento de la evolución de su enfermedad durante el periodo indicado y como terapia de inducción.

Criterios de exclusión:

Aquellos pacientes con terapia biológica con indicación para prevención de recurrencia postquirúrgica y los otros tipos histológicos de EII, como la colitis indeterminada.

6.3 Definiciones y criterios de valoración de las variables a estudio:

Se recogerán las siguientes variables:

• Variables demográficas:

- Género: variable cualitativa nominal dicotómica. Valores posibles: varón/mujer. Se determina por el sexo del caso.
- Edad al diagnóstico: variable cuantitativa continua. Unidad de medida: años. Se calcula a partir de fecha de nacimiento y fecha de diagnóstico de la EII.
- Hábito tabáquico: variable cualitativa nominal policotómica . Valores posibles: sí/no/ exfumador.
- Antecedentes familiares de EII: variable cualitativa nominal dicotómica. Valores posibles: sí/no

- **Variables relacionadas con la enfermedad**

- Tipo de EII: variable cualitativa nominal dicotómica. Valores posibles: Enfermedad de Crohn/Colitis ulcerosa. Se determina por el diagnóstico establecido
- Clasificación de Montreal propuesta en “*Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott ID, Bernstein CN, Brant SR, et al. Towards an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: Report of a working party of the 2005 Montreal World Congress of gastroenterology. Can J Gastroenterol. 2005;19 Suppl A:5-36*”: variable cualitativa nominal policotómica.
 - Valores posibles en E. Crohn
 - Edad al diagnóstico variable cualitativa nominal policotómica. Valores posibles: A1/A2/A3.
 - Localización de la enfermedad variable cualitativa nominal policotómica. Valores posibles: L1/L2/L3/L4
 - Patrón clínico variable cualitativa nominal policotómica. Valores posibles: B1/B2/B3.
 - Presencia EPA: variable cualitativa nominal dicotómica. Valores posibles: sí/no.
 - Valores posibles en Colitis Ulcerosa
 - Extensión: variable cualitativa nominal policotómica. Valores posibles: E1/E2/E3.
- Antecedente previo de apendicectomía: variable cualitativa nominal dicotómica. Valores posibles: sí/no.
- Presencia de manifestaciones extraintestinales: variable cualitativa nominal dicotómica. Valores posibles: sí/no.
- Duración de la enfermedad antes de la prescripción del tratamiento biológico: Variable cuantitativa continua que se calcula a partir de la fecha de diagnóstico y fecha de la indicación de la terapia biológica. Unidad de medida en años.
- Necesidad de cirugía: definida como resección intestinal relacionada con la EII de base. En los pacientes con EC incluye cirugías en cualquier momento de la evolución de la enfermedad, mientras que

en CU hace referencia a colectomias realizadas por fracaso del tratamiento médico (incluido biológicos): variable cualitativa nominal dicotómica. Valores posibles: sí/no.

- **Valores posibles en relación con terapia biológica:**

- Tipo de biológico empleado: variable cualitativa nominal policotómica . Valores posibles: infliximab/adalimumab/golimumab.
- Tratamiento inmunosupresor concomitante: variable cualitativa nominal dicotómica. Valores posibles: si/no
- Eficacia con la terapia biológica: variable cualitativa nominal dicotómica. Valores posibles: sí/no. En la base ENEIDA se contempla que la respuesta a infliximab se determina después de la inducción de tres dosis (es decir, después de la semana 6 de la terapia) y en el caso del adalimumab después de 5 dosis.
- Pérdida de respuesta secundaria: variable cualitativa nominal dicotómica. Valores posibles: sí/no. La falta de respuesta secundaria al tratamiento biológico en la base ENEIDA se define de acuerdo con la evaluación global del médico de la recidiva de la actividad de la enfermedad, incluyendo la necesidad de terapia de rescate con corticosteroides o una terapia biológica alternativa, o cirugía, al continuar el tratamiento en todos los pacientes que habían respondido a anti-TNF tras la terapia de inducción.
- Presencia de efectos adversos a la terapia biológica: variable cualitativa nominal dicotómica. Valores posibles: sí/no.

Las variables se registrarán en el momento del inicio del tratamiento y en las fechas de seguimiento según la práctica clínica habitual y que quedan recogidas en la base de datos.

Las variables se recogerán en una base de datos anónima diseñada en Excel.

6.4 Análisis estadístico

Previo al análisis estadístico, se realizará un control de calidad para asegurar la validez de los datos.

Para el análisis descriptivo de la información recogida, las variables cualitativas se expresarán en frecuencias absolutas y relativas. Las variables continuas se reportan en media (\pm desviación estándar) o mediana (rango intercuartílico) según sigan o no distribución normal. Para determinar la normalidad de una variable se utilizará la prueba de Kolmogórov-Smirnov (prueba K-S).

Para el análisis bivalente de los datos, con el objetivo de valorar la asociación entre variables cualitativas, se utilizará la prueba Chi cuadrado o el test de Fisher, cuando esté indicado.

Se considerarán valores de $p < 0,05$ como estadísticamente significativos. Para toda la investigación se utilizará el programa estadístico SPSS v22.0 (licencia Universidad de Zaragoza).

6.5 Aspectos éticos

Este estudio, por su naturaleza retrospectiva, no prevé ninguna intervención activa o cambio en el manejo de los pacientes. No existen implicaciones en la práctica clínica habitual. La realización del estudio no interfiere con las tareas asistenciales del centro, no aumenta la lista de espera y no supone una distribución de los recursos que puede afectar al principio de justicia. Tampoco se puede ver alterada o se puede inducir la prescripción de ningún medicamento.

No se necesita póliza de seguro.

Los datos serán recogidos en una base de datos anónima diseñada en Excel a la cual tendrán acceso exclusivamente los investigadores. Los pacientes serán identificados por un ID que no incluirá las iniciales, ni el número de historia clínica, ni ningún otro dato identificativo.

Dada la naturaleza retrospectiva del estudio, utilizando datos clínicos y de muestras históricas y donde los datos se recogerán en una base de datos de manera totalmente anónima, no está previsto solicitar el consentimiento informado a los pacientes. Para la inclusión de los datos clínicos en la bae ENEIDA todos los pacientes firman el consentimiento recogido en el **Anexo 1**.

7. RESULTADOS

La unidad de enfermedad inflamatoria intestinal del Hospital Clínico Universitario participa en la base nacional ENEIDA desde el año 2008 y en el momento actual tenemos incluidos 1192 pacientes, 511 (42,9%) con el diagnóstico de enfermedad de Crohn, 642 (53,9%) colitis ulcerosa y 39 (3,3%) colitis indeterminada.

De estos pacientes, la muestra a estudio son 192 casos en los que se ha prescrito terapia biológica como tratamiento para la inducción de respuesta.

7.1 DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA

En los 192 pacientes estudiados, la edad media al diagnóstico fue 32,2 años (DE=13,6), el 50% de los pacientes tienen 29 o más años. La distribución por sexos es similar, con ligero predominio de los varones (51,6%). Respecto al hábito tabáquico, predominan los no fumadores con un 52,1% (100/192) de los pacientes frente a los fumadores activos (21,9%, 42/192) y exfumadores (19,8%, 38/192).

El tiempo transcurrido entre el diagnóstico de EII y el inicio de la terapia biológica es de una media de 6,19 años (DE=6,9) y una mediana de 3 años (RIQ=11).

Con respecto a fármaco antiTNF prescrito, de los 192 pacientes, a 113 (58,9%) se les administró Infliximab (Remicade®), mientras que Adalidumab (Humira®) fue usado en 77 (40,1%) y Golimumab (Simponi®) solamente en 2 (1%). En 27 pacientes se optó por cambiar el fármaco inicial a otro incluyendo Inflectra®, el biosimilar de Remicade®, que no fue utilizado como primera opción en ningún paciente en el momento del estudio. No se disponen de datos acerca del motivo de retirada del fármaco inicial. Aparte del fármaco biológico, un 81,3% (156) recibió tratamiento concomitante con un inmunomodulador.

La frecuencia del resto de variables demográficas y factores relacionados tanto con la enfermedad, como con el tratamiento de la misma, que hemos estudiado

(ver apartado Material y métodos) se exponen en la **Tabla 1** a modo de resumen.

Tabla 1. Variables a estudio. Frecuencia en la muestra.

Se aportan datos de n (%).

| TOTAL (n=192) | |
|---|------------------|
| Tipo EII | |
| • Enfermedad de Crohn | 136 (70,8) |
| • Colitis ulcerosa | 56 (29,2) |
| Sexo | |
| • Hombres | 99 (51,6) |
| • Mujeres | 93 (48,4) |
| Edad al diagnóstico (media en años \pm DE) | 32,16 \pm 13,6 |
| Tabaco activo | |
| • Si | 42 (21,9) |
| • Ex fumadores | 38 (19,8) |
| • Sin datos | 12 (6,3) |
| Consumo de AINES | 45 (23,4) |
| Apendicetomía | 18 (9,4) |
| Antecedentes familiares | 29 (15,1) |
| Inmunomodulador concomitante | 156 (81,3) |
| Manifestaciones extraintestinales | 38 (19,8) |
| Necesidad de cirugía | 69 (35,9) |
| Tiempo de evolución previo al tto biológico | |
| • Media en años \pm DE | 6,19 \pm 6,997 |
| • < 3 años | 88 (45,8) |
| • \geq 3 años | 104 (54,2) |

7.1.1 DESCRIPTIVO DE PACIENTES CON ENFERMEDAD DE CROHN

Dentro de la muestra encontramos 136 enfermos con diagnóstico de EC, que corresponden al 70,8% del total de pacientes. De estos 136, 67 son varones (49,3%) y 69 mujeres (50,7%). Respecto al hábito tabáquico, aproximadamente la mitad son no fumadores (47,2%, (59/136)) y similares porcentajes en fumadores y exfumadores 28,8%, (36/136) y 24,0%, (30/136) respectivamente. En relación al tiempo de evolución de la enfermedad, en 60 pacientes (44,1%) hacia menos de tres años desde el diagnóstico que se inició el tratamiento biológicos, mientras que en 76 pacientes (55,9%) habían transcurrido tres o más años.

Con la información disponible en la base de datos hemos agrupado los pacientes según las características de su enfermedad utilizando la clasificación de Montreal como queda recogida en la **Tabla 2**.

Tabla 2. Distribución de los pacientes con EC tratados con biológicos según la clasificación de Montreal.

Se aportan datos de n (%).

| Pacientes con EC (n=136) | |
|----------------------------------|-----------|
| Edad al diagnóstico (A) | |
| • A1: ≤ 16 años | 12 (8,9) |
| • A2: 17-40 años | 91 (67,4) |
| • A3: > 40 años | 32 (23,7) |
| Localización (L) | |
| • L1: íleon terminal | 39 (28,6) |
| • L2: colon | 13 (9,5) |
| • L3: ileocólica | 78 (57,3) |
| L4: tracto digestivo alto | 16 (12,2) |
| Patrón clínico (B) | |
| • B1: inflamatorio | 60 (44,1) |
| • B2: estenosante | 46 (33,8) |
| • B3: fistulizante | 30 (22,1) |
| Presencia de EPA (p) | 43 (31,6) |

En cuanto a la edad al diagnóstico (A); el 67,4 % de casos (n=91) tienen edades comprendidas entre los 17 y 39 años. Un 23,7% (n=32) de los casos son mayores de 40 años y por último solamente 12 pacientes (8,9%) tienen 16 años o menos.

Respecto al patrón evolutivo (B); de los 136 pacientes con EC, el 44% (60 /136) presentan un patrón inflamatorio; 33,8% presentan un patrón estenosante (46/136) , y el restante 22.1% (30/136) tienen un patrón fistulizante. De estos datos se extrae que los patrones en los que más frecuentemente se ha observado inicio de anti-TNF en nuestra serie, es el patrón inflamatorio, seguido del estenosante y de la afectación perianal.

En relación a la localización (L); 39 pacientes (28,6%) presentan una afectación ileal (L1); 13 pacientes (9,5%) presentan una afectación cólica (L2) y 78 pacientes (57,3%) una afectación ileocólica (L3). Además, en 16 pacientes (12,2%) existe una afectación del tracto gastrointestinal alto (L4), coexistiendo con alguna de las otras categorías de localización.

7.1.2 DESCRIPTIVO DE PACIENTES CON COLITIS ULCEROSA

En nuestro estudio 56 pacientes con diagnóstico de CU han recibido terapia biológica, 32 de ellos son hombres (57,1%) y 24 mujeres (42,9%). Encontramos una mayor proporción de no fumadores 74,5%, (41/56) frente al 10,9% (6/56) de fumadores y al 14,5% (8/56) de exfumadores.

En los pacientes con CU no se ha podido completar la clasificación de Montreal dado que la base ENEIDA no recoge los parámetros necesarios para calcular la gravedad de la enfermedad (S), sin embargo si que está recogida la extensión de la enfermedad (E) (**Figura 1**), siendo la localización predominante la colitis extensa (E3) con un 60'8% de los pacientes con CU. Estos datos sugieren que el inicio de tratamiento biológico es más frecuente en los pacientes con afectación grave de la enfermedad; siendo mayor en el grupo de pacientes con una afectación ileocólica en el caso de la EC, o extensa en el grupo de pacientes con CU.

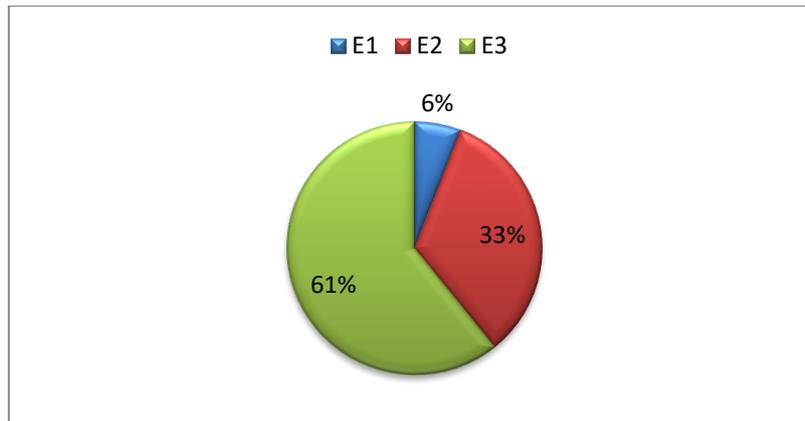


Figura 1. Terapia biológica según la extensión en CU (%)

7.1.3 _COMPARATIVA POR ENFERMEDAD

Si comparamos la frecuencia de las variables entre el grupo de pacientes diagnosticados de EC y el grupo de CU hemos encontrado algunas diferencias. La primera de ellas con significación estadística es el hábito tabáquico, con un porcentaje de fumadores activos mayor en los enfermos con EC, 28,8% (36/136) frente al 10,9% (6/56) de los pacientes con CU($p=0,002$).

La proporción de pacientes apendicectomizados también es significativamente superior en el subgrupo con EC con 13,2% (17/136), frente al 1.9% de los pacientes con CU (1/56) ($p=0,022$).

El número de pacientes con manifestaciones extraintestinales es mayor en los enfermos de EC ($n=33$, 24,3%) frente a los pacientes de CU ($n=5$, 8,9%), así como los que habían requerido intervenciones quirúrgicas previas a causa de la enfermedad, con un 42,6% ($n=58$) de los pacientes con EC y el 19,6% ($n=11$) de CU.

Tabla 3. Diferencias según las variables a estudio entre EC y CU.

Se aporta en la tabla n (%). Se marcan en negritas las relaciones estadísticamente significativas.

| | EC (n=136) | CU (n=56) | p valor |
|--|------------|-----------|------------------|
| Sexo | | | |
| • Hombres | 67 (49,3) | 32 (57,1) | 0,321 |
| • Mujeres | 69 (50,7) | 24 (42,9) | |
| Tabaco | | | |
| • Si | 36 (28,8) | 6 (10,9) | 0,002 |
| • No | 59 (47,2) | 41 (74,5) | |
| • Ex fumadores | 30 (24,0) | 8 (14,5) | |
| Consumo de AINES | 32 (28,1) | 13 (29,5) | 0,854 |
| Apendicetomía | 17 (13,) | 1 (1,9) | 0,022 |
| Antecedentes familiares | 22 (17,2) | 7 (14,3) | 0,641 |
| Inmunomodulador concomitante | | | |
| • Si | 120 (88,2) | 36 (64,3) | <0,001 |
| • No | 16 (11,8) | 20 (35,7) | |
| Manifestaciones extraintestinales | 33 (24,3) | 5 (8,9) | 0,015 |
| Cirugía relacionada con la EII | 58 (42,6) | 11 (19,6) | 0,003 |
| Tiempo de evolución previo al tto biológico | | | |
| • < 3 años | 60 (44,1) | 28 (50,0) | 0,457 |
| • ≥ 3 años | 76 (55,9) | 28 (50,0) | |
| Eficacia | | | |
| • Si | 118 (86,8) | 44 (78,6) | 0,155 |
| • No | 18 (13,2) | 12 (21,4) | |
| Eficacia con/sin corticoesteroides | | | |
| • Con corticoides | 39 (33) | 13 (29,5) | 0,334 |
| Pérdida de respuesta | | | |
| • Si | 3 (2,2) | 7 (12,5) | 0'004 |
| • No | 116 (85,3) | 43 (76,8) | |
| • No evaluable | 17 (12,5) | 6 (10,7) | |
| Efectos adversos | | | |
| • Si | 15 (11,1) | 10 (18,2) | 0,216 |
| • Sin datos/no evaluable | 5 (9,1) | 16 (11,9) | |

7.2 EFICACIA DEL TRATAMIENTO BIOLÓGICO Y PÉRDIDA DE RESPUESTA GLOBAL

Del total de los 192 pacientes que han recibido tratamiento biológico, éste ha resultado eficaz en 162 pacientes (84,4%), de los cuales un 27,1% (52/130) precisaron tratamiento con corticoesteroides para alcanzar la remisión.

A pesar de no cumplir criterios de respuesta primaria el fármaco, éste se mantuvo en 7 pacientes. Tras las dosis de inducción y durante el seguimiento clínico de los pacientes se ha registrado una pérdida de respuesta secundaria en 10 casos (5,2%), que inicialmente sí habían experimentado mejoría clínica con la terapia biológica (ver **Figura 2**).



Figura 2. Pérdida de respuesta primaria y secundaria.

7.3 EFICACIA Y PÉRDIDA DE RESPUESTA SEGÚN EL TIPO DE EII

Una vez descrita la muestra, procederemos a realizar un análisis bivariante para averiguar si existe asociación entre la eficacia y alguna de las variables que hemos estudiado, de manera individual para EC y CU. Después se procede del mismo modo para evaluar la relación entre la pérdida de respuesta y las mismas variables.

7.3.1 ENFERMEDAD DE CROHN (EC)

En los 136 pacientes con EC, el fármaco biológico fue eficaz en 118 de ellos (86,8%). El 67% de los pacientes (79/118) no necesitaron corticoides para obtener respuesta al fármaco. De los 118 casos primariamente respondedores, solamente 3 pacientes (2,2%) perdieron la respuesta a lo largo del seguimiento.

A la hora de relacionar la eficacia y pérdida de respuesta con las variables estudiadas en los pacientes con EC, no se hallaron asociaciones significativas desde el punto de vista estadístico (ver **Tablas 3 y 4**).

7.3.2 COLITIS ULCEROSA

En el grupo de CU, de los 56 pacientes tratados el 78.6% (44/56) obtuvieron respuesta primaria, siendo este porcentaje ligeramente inferior al del grupo de EC, sin que esta diferencia alcanzara significación estadística ($p=0,155$). En estos pacientes, la eficacia se alcanzó sin necesitar corticoides en el 70.5% (31/56). En el seguimiento posterior únicamente en 7 pacientes (12,5%) que inicialmente respondieron favorablemente al fármaco, experimentaron una pérdida de respuesta secundaria, siendo este porcentaje significativamente mayor en CU (12,5%) frente a EC (2,2%) con $p = 0,004$.

Al igual que en el caso de la EC, al intentar relacionar las variables con la eficacia y/o pérdida de respuesta, no se hallaron asociaciones significativas desde el punto de vista estadístico en el análisis bivariante, por lo que carece de sentido la realización de un análisis multivariante posterior (ver **Tablas 5 y 6**).

7.4 EFECTOS ADVERSOS

Se han registrado efectos adversos de la terapia biológica, en un 13% de los pacientes (25/192) de los cuales sólo en 6 pacientes fueron de suficiente entidad como para obligar a la retirada o cambio del fármaco.

La frecuencia de aparición fue similar en ambas enfermedades 11,1% (15/136) en EC y 18,2%, (10/56) en CU.

Tabla 3. Variables estudiadas y su relación con la eficacia en EC.

Se aportan datos de n (%)

| EFICACIA | | | |
|--|-----------|-----------|----------------|
| | SI | NO | p valor |
| VARIABLES DEMOGRÁFICAS | | | |
| Sexo (hombres) | 58 (49,2) | 9 (50) | 0,947 |
| Tabaco activo | 31 (28,7) | 5 (29,4) | 0,790 |
| Consumo de AINES | 27 (27,6) | 5 (31,3) | 0,769* |
| Apendicectomia | 16 (14,4) | 1 (5,6) | 0,464* |
| Antecedentes familiares | 18 (16,2) | 4 (23,5) | 0,492* |
| VARIABLES DE LA ENFERMEDAD | | | |
| Cirugía relacionada con EII | 51 (43,2) | 7 (38,9) | 0,729 |
| Manifestaciones extraintestinales | 29 (24,6) | 4 (22,2) | 0,828 |
| Edad al diagnóstico (A) | | | 0,599 |
| • A1: ≤ 16 años | 1 (5,6) | 11 (9,4) | |
| • A2: 17-40 años | 77 (65,8) | 14 (77,8) | |
| • A3: > 40 años | 29 (24,8) | 3 (16,7) | |
| Localización (L) | | | 0,101 |
| • L1: íleon terminal | 3 (17,6) | 36 (31,9) | |
| • L2: colon | 0 (0) | 13 (11,5) | |
| • L3: ileocólica | 14 (82,4) | 64 (56,6) | |
| Afectación TGI alto (L4) | 16 (14,0) | 0 (0,0) | 0,129 |
| Patrón clínico (B) | | | 0,579 |
| • B1: inflamatorio | 53 (44,9) | 7 (38,9) | |
| • B2: estenosante | 38 (32,2) | 8 (44,4) | |
| • B3: fistulizante | 27 (22,9) | 3 (16,7) | 0,129 |
| Enf. perianal | 40 (33,9) | 3 (16,7) | 0,143 |
| Tiempo de evolución (<3 años) | 50 (42,4) | 10 (55,6) | 0,294 |

| VARIABLES DEL TRATAMIENTO | | | |
|----------------------------------|------------|-----------|--------|
| Uso de inmunomoduladores | 103 (87,3) | 17 (94,4) | 0,695* |
| Tipo de fármaco | | | 0,610 |
| • Infliximab | 58 (49,2) | 11 (61,1) | |
| • Adalidumab | 59 (50,0) | 7 (38,9) | |
| • Golimumab | 1 (0,8) | 0 (0,0) | |

*Test de Fisher

Tabla 4. Variables estudiadas y su relación con la pérdida de respuesta en EC.

Se aportan datos de n (%)

| PÉRDIDA DE RESPUESTA | | | |
|--|-----------|-----------|----------------|
| | SI | NO | p valor |
| VARIABLES DEMOGRÁFICAS | | | |
| Sexo (hombres) | 3 (100) | 55 (47,4) | 0,112* |
| Tabaco activo | 1 (33,3) | 30 (28,3) | 0,161 |
| Consumo de AINES | 1 (50) | 27 (27,8) | 0,488* |
| Apendicectomía | 0 (0,0) | 17 (15,6) | 0,458 |
| Antecedentes familiares | 0 (0,0) | 17 (15,6) | 1,000* |
| VARIABLES DE LA ENFERMEDAD | | | |
| Cirugía relacionada con la EII | 0 (0,0) | 51 (44,0) | 0,259* |
| Manifestaciones extraintestinales | 1 (33,3) | 28 (24,1) | 0,571 |
| Edad al diagnóstico (A) | | | 0,834 |
| • A1: ≤ 16 años | 0 (0,0) | 11 (9,6) | |
| • A2: 17-40 años | 2 (66,7) | 75 (65,2) | |
| • A3: > 40 años | 1 (33,3) | 29 (25,5) | |
| Localización (L) | | | 0,313 |
| • L1: íleon terminal | 0 (0,0) | 36 (32,4) | |
| • L2: colon | 0 (0,0) | 13 (11,7) | |
| • L3: ileocólica | 3 (100) | 62 (55,9) | |
| Afectación TGI alto (L4) | 0 (0,0) | 16 (14,3) | 1,000* |

| | | | |
|--|----------|------------|--------|
| Patrón clínico (B) | | | 0,604 |
| • B1: inflamatorio | 2 (66,7) | 52 (44,8) | |
| • B2: estenosante | 1 (33,3) | 37 (31,9) | |
| • B3: fistulizante | 0 (0,0) | 27 (23,3) | |
| Enf. perianal | 1 (33,3) | 40 (34,5) | 1,000* |
| Tiempo de evolución (< 3 años) | 1 (33,3) | 49 (42,2) | 1,000* |
| VARIABLES DEL TRATAMIENTO | | | |
| Uso de inmunomoduladores | 3 (100%) | 101 (87,1) | 1,000* |
| Tipo de fármaco | | | 0,831 |
| • Infliximab | 2 (66,7) | 57 (49,1) | |
| • Adalidumab | 58 (50) | 1 (33,3) | |
| • Golimumab | 1 (0,9) | 1 (33,3) | |

*Test de Fisher

Tabla 5. Variables estudiadas y su relación con la eficacia en CU.

Se aportan datos de n (%)

| EFICACIA | | | |
|--|-----------|-----------|----------------|
| | SI | NO | p valor |
| VARIABLES DEMOGRÁFICAS | | | |
| Sexo (hombres) | 25 (56,8) | 7 (58,3) | 0,925 |
| Tabaco activo | 3 (7,0) | 3 (25) | 0,189 |
| Consumo de AINES | 9 (27,3) | 4 (36,4) | 0'706* |
| Apendicectomia | 0 (0,0) | 1 (10) | 0,192 |
| Antecedentes familiares | 6 (15,4) | 1 (10) | 0,664 |
| VARIABLES DE LA ENFERMEDAD | | | |
| Manifestaciones extraintestinales | 41 (93,2) | 10 (83,3) | 0,289 |
| Cirugía relacionada con la EII | 9 (20,5) | 2 (16,7) | 0,777 |
| Extensión (E) | | | 0,207 |
| • E1: Proctitis | 2 (4,9) | 1 (10,0) | |
| • E2: Colitis izquierda | 16 (39,0) | 1 (10,0) | |
| • E3: Pancolitis | 23 (56,1) | 8 (80) | |
| Tiempo de evolución (<3 años) | 23 (52,3) | 5 (41,7) | 0,515 |
| VARIABLES DEL TRATAMIENTO | | | |
| Uso de inmunomoduladores | 28 (63,6) | 8 (66,7) | 0,846 |
| Tipo de fármaco | | | 0,367 |
| • Infliximab | 36 (81,8) | 8 (66,7) | |
| • Adalidumab | 7 (15,9) | 4 (33,3) | |
| • Golimumab | 1 (2,3) | 0 (0,0) | |

*Test de Fisher

Tabla 6. Variables estudiadas y su relación con la pérdida de respuesta en CU.

Se aportan datos de n (%)

| PÉRDIDA DE RESPUESTA | | | |
|--|-----------|-----------|----------------|
| | SI | NO | p valor |
| VARIABLES DEMOGRÁFICAS | | | |
| Sexo (hombres) | 2 (28,6) | 26 (60,5) | 0,155 |
| Tabaco activo | 1 (14,3) | 5 (11,9) | 0,964 |
| Consumo de AINES | 3 (50) | 8 (24,2) | 0,323* |
| Apendicectomía | 0 (0,0) | 1 (2,5) | 1,000* |
| Antecedentes familiares | 2 (33,3) | 4 (10,5) | 0,182* |
| VARIABLES DE LA ENFERMEDAD | | | |
| Cirugía relacionada con la EII | 1 (14,3) | 9 (20,9) | 0,684* |
| Manifestaciones extraintestinales | 1 (14,3) | 3 (7,0) | 0,464* |
| Localización (E) | | | 0,785 |
| • E1: Proctitis | 0 (0,0) | 2 (5,0) | |
| • E2: Colitis izquierda | 3 (42,9) | 14 (35,0) | |
| • E3: Pancolitis | 4 (57,1) | 24 (60,0) | |
| Tiempo de evolución (< 3 años) | 3 (42,9) | 22 (51,2) | 1,000* |
| VARIABLES DEL TRATAMIENTO | | | |
| Uso de inmunomoduladores | 5 (71,4) | 28 (65,1) | 1,000* |
| Tipo de fármaco | | | 0,879 |
| • Infliximab | 6 (85,7) | 34 (79,1) | |
| • Adalidumab | 1 (14,3) | 8 (18,6) | |
| • Golimumab | 0 (0,0) | 1 (2,3) | |

*Test de Fisher

8. DISCUSIÓN

La incorporación de los agentes biológicos al arsenal terapéutico de la EII ha mejorado sustancialmente la calidad de vida de los pacientes, modificando el curso de la enfermedad y previniendo complicaciones e intervenciones quirúrgicas, además de constituir una opción de tratamiento válida en situaciones clínicas como la enfermedad refractaria a los tratamientos convencionales o dependiente de corticoides⁸.

Varios estudios pivotaes respaldan la eficacia de los anti-TNF en la EII. El primer fármaco en salir al mercado fue Infliximab, que demostró ser eficaz a corto plazo para EC en los estudios ACCENT I¹⁶ y II¹⁷ y posteriormente para CU en los ACT¹⁸, con porcentajes de respuesta del 60-70% a la terapia de inducción con dosis de 5 mg/kg en enfermedad moderada-grave. La eficacia del Adalidumab fue evaluada en los estudios CLASSIC¹⁹ en EC y ULTRA 1²⁰ en CU, obteniéndose similares tasas de respuesta a las 4-8 semanas (50-60%).

Sin embargo, la falta de respuesta al tratamiento de inducción con anti TNF es un fenómeno no infrecuente que se produce en el 20-40% de los pacientes sometidos a tratamiento con estos fármacos, los porcentajes varían según los estudios publicados, objetivándose tasas ligeramente mayores en los enfermos de CU²¹.

En nuestro estudio, el 84,4% de los pacientes ha presentado una respuesta favorable en la inducción, evaluándose eficacia tras tres dosis de Infliximab (a la sexta semana de terapia) y en el caso de Adalimumab después de 5 dosis del fármaco. No encontramos grandes diferencias entre EC y CU, dado que el porcentaje de pacientes en los que el fármaco fue eficaz, resultó del 86,8% en EC y del 78,6% en la EC, datos concordantes con la literatura revisada.

Con respecto a la eficacia de los anti-TNF a largo plazo, las ampliaciones de los estudios anteriormente citados exhibieron datos similares en EC y CU, en términos de mantenimiento de la remisión tras un año de terapia, tanto con Infliximab (35% de eficacia en los ACCENT y los ACT) como con Adalimumab (30-40% en los estudios CHARM y ULTRA 1 y 2)¹⁵⁻²³.

En nuestra serie sí que hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la pérdida de respuesta secundaria, que fue mayor en los pacientes con CU (12'5% de los pacientes frente al 2'2% de los pacientes de EC) con $p=0,004$. Algunos estudios recientes señalan que los pacientes con CU requieren una intensificación del tratamiento biológico más frecuente y más precoz que la EC, para evitar esta pérdida de respuesta²⁴.

El porcentaje de enfermos en nuestra serie con terapia combinada es alto y puede ser uno de los motivos que expliquen la baja tasa de pérdida de respuesta secundaria. También hay que destacar que al ser un estudio retrospectivo en el que no queda bien reflejado si hay intensificación del tratamiento, con incremento de la dosis o con acortamiento del intervalo entre las dosis, podemos tener un sesgo importante en el análisis.

Con la baja proporción de fallo secundario de nuestra serie ninguna de las variables analizadas han mostrado asociación para poder extraer conclusiones que nos ayuden a predecir una mayor probabilidad de presentar respuesta favorable a la terapia (eficacia) y/o mantenerla en el tiempo. Si que nos parece interesante analizar el papel del hábito tabáquico. Es bien conocido que el tabaco es el factor ambiental más fuertemente asociado a la EII, siendo factor de riesgo para EC y protector para CU. En un estudio de pacientes con EC de patrón inflamatorio en tratamiento con Infliximab, el 73% de los no fumadores respondieron, en comparación al 22% de los fumadores ($p < 0.001$), no hallando diferencias en la eficacia de los pacientes con patrón fistulizante²⁵. En nuestra serie la proporción de fumadores es mayor en el grupo con EC. Hasta un 48.5 % (66/136) son fumadores activos o exfumadores, sin que podamos distinguir si el abandono del hábito tabáquico ha sido al inicio del diagnóstico o de la terapia biológica. Aún así hay todavía un porcentaje nada despreciable de pacientes con EC en tratamiento biológico que continúa su hábito tabáquico (28.8%) . En este subgrupo creemos que es imprescindible intensificar nuestros esfuerzo de educación en hábitos saludables. La dinámica general de la unidad es concienciar activamente a los pacientes del papel negativo que tiene el tabaco sobre el curso de la EC y su respuesta al tratamiento. Incluso se les ofrece la posibilidad de acudir a la unidad de tabaquismo de la Facultad de

Medicina de Zaragoza, si bien no queda recogido en la base ENEIDA a los pacientes que se les invita al programa de deshabitación.

Una de las teorías acerca de los mecanismos responsables de la pérdida de respuesta es la formación de anticuerpos anti-fármaco, dado que los anticuerpos monoclonales son sustancias susceptibles de provocar inmunogenicidad. Por esta razón, el uso de concomitante de inmunomoduladores (azatioprina, mercaptopurina o metrotexate) se asocia a una respuesta mantenida en el tiempo, al reducir la creación de anticuerpos¹³. El estudio SONIC²⁶ mostró gran superioridad de la combinación Infliximab más Azatioprina frente a dichos fármacos en monoterapia. Si bien es cierto que la terapia combinada puede favorecer la aparición de efectos adversos, las ventajas superan globalmente el riesgo que pueda existir, siendo recomendado el empleo concomitante de inmunosupresor en la mayoría de los pacientes en la práctica clínica habitual²⁷. Esto se refleja en nuestro estudio, en el que el 81,3% de los casos se utilizó la terapia combinada.

Otro de los parámetros incluidos en la clasificación de Montreal que se ha estudiado ha sido la localización (L) en EC y la extensión de la enfermedad (E) en CU. Aunque no se ha alcanzado significación estadística en el presente estudio para relacionarlo con una mayor o menor respuesta al fármaco, sí que observamos que la mayoría de los pacientes en tratamiento biológico tienen una afectación extensa, predominando la localización ileocólica en EC (57,3%) y la pancolitis en CU (60'8%). Estos datos sugieren que los fármacos biológicos se emplean sobre todo en casos más agresivos, con afectación extensa, mientras que otros pacientes con una enfermedad más leve pueden alcanzar remisión con otras terapias, sin necesidad de iniciar biológicos.

En vista de que los anti-TNF tienen como mecanismo de acción reducir la inflamación que provoca la actividad de la EII, es entendible que los enfermos de EC que presentan un patrón inflamatorio tengan mejor respuesta a estos fármacos, frente a los fenotipos estenosante o fistulizante, que podrían beneficiarse más de otro clase de tratamiento, como dilataciones endoscópicas o intervenciones quirúrgicas^{28,29}.

Algo similar ocurre con la enfermedad perianal (p), que clásicamente se ha considerado como un factor de peor pronóstico de la enfermedad. Existe cierta limitación en la literatura, dado que en algunos grandes estudios como el ACCENT II excluyeron a pacientes con esta afectación y en los pocos estudiados que se han realizado con biológicos, los resultados no han sido concluyentes, aunque parece que tratamientos alternativos a la terapia biológica obtendrían mejores resultados³⁰.

En relación al tiempo transcurrido entre el diagnóstico de la enfermedad y el inicio de la terapia biológica también parece relacionarse con la respuesta. Hasta hace unos años, los fármacos biológicos eran empleados como el último escalón terapéutico, es decir, pacientes con enfermedad agresiva y evolucionada, que por la historia natural de la enfermedad, sobre todo en EC, han podido desarrollar ya complicaciones e incluso necesitar cirugía, por lo que en algunos de ellos era esperable que los fármacos biológicos tampoco supondrían gran beneficio³¹. Sin embargo, en la actualidad, varios estudios demuestran que el inicio temprano de la terapia biológica se asocia a mayores tasas de respuesta frente a la estrategia de tratamiento escalonado convencional³², y a largo plazo parece controlar la tendencia a la progresión de la enfermedad, disminuyendo la aparición de complicaciones³³. En este sentido, el estudio presente analiza como variable la necesidad de tratamiento quirúrgico, interpretándose como un indicador de enfermedad más avanzada y con complicaciones, sin embargo no se logró demostrar asociación estadística con la eficacia. También se dividió la muestra en pacientes con igual o más de tres años de diagnóstico (54,2%) y pacientes de diagnóstico más reciente, menor a tres años (45,8%) sin encontrar significación estadística.

Respecto al fármaco concreto utilizado, en nuestro estudio ninguno de los tres demostró ser más eficaz. En la literatura actual no hay concordancia al respecto, pese a que algunos estudios de cohortes sí que afirman que la pérdida de respuesta es mayor en pacientes tratados con adalidumab³⁴, aunque sería necesario un ensayo clínico aleatorizado que evaluara estas diferencias.

Por último, hemos de reseñar que la principal limitación del estudio ha sido su naturaleza retrospectiva y el uso de una base informática como fuente de datos. No todas las variables estaban recogidas en la totalidad de los pacientes a estudio, no obstante, en ninguna de ellas el porcentaje de pacientes sin datos fue suficientemente importante como para alterar el análisis estadístico.

9. CONCLUSIONES

- El 16% de los pacientes con EII han recibido terapia biológica en la unidad de EII del HCU Lozano Blesa.
- La tasa de respuesta al tratamiento biológico de inducción es superior al 80%.
- La eficacia inicial es mayor en la enfermedad de Crohn que en la colitis ulcerosa.
- La pérdida de respuesta secundaria en la enfermedad de Crohn es baja y significativamente inferior a la observada en los pacientes con CU que han precisado terapia biológica.
- La terapia biológica es un tratamiento seguro.

10. BIBLIOGRAFIA

1. Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jamenson JL and Isselbacher KJ. Harrison Principios de Medicina Interna. 16ª Edición.
2. Tracey D, Klareskog L, Sasso EH, Salfeld JG, Tak PP. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: A comprehensive review. *Pharmacol Ther.* 2008;117(2):244–79.
3. Hisamatsu T, Kanai T, Mikami Y, Yoneno K, Matsuoka K, Hibi T. Immune aspects of the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Pharmacol Ther.* Elsevier Inc.; 2013;137(3):283–97.
4. Gomollon F. Novedades en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal: una visión panorámica en 2014. *Gastroenterol y Hepatol.* 2014;37(Supl 3):14-21
5. Ford AC, Sandborn WJ, Khan KJ, Hanauer SB, Talley NJ, Moayyedi P. Efficacy of biological therapies in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2011;106(4):644–59, quiz 660
6. Martínez-Montiel MP, Muñoz-Yagüe MT. Tratamientos biológicos en la enfermedad inflamatoria crónica intestinal. *Rev Esp Enfermedades Dig.* 2006;98(4):265–91.
7. Stidham RW, Lee TCH, Higgins PDR, Deshpande a R, Sussman D a, Singal a G, et al. Systematic review with network meta-analysis: the efficacy of anti-tumour necrosis factor-alpha agents for the treatment of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;39(7):660–71.
8. Triantafillidis JK, Merikas E, Georgopoulos F. Current and emerging drugs for the treatment of inflammatory bowel disease. *Drug Des Devel Ther.* 2011;5:185–210.
9. Seo GS, Chae SC. Biological therapy for ulcerative colitis: An update. *World J Gastroenterol.* 2014;20(37):13234–8.
10. Recomendaciones del Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa sobre el uso de fármacos antifactor de necrosis tumoral en la enfermedad inflamatoria intestinal (2013)

11. Papamichael K, Gazouli M, Tsirogianni A, Archavlis EJ, Christidou A, Kyriakos N, et al. Primary non response to infliximab in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* .2014;146 Suppl 1:S-457
12. Allez M, Karmiris K, Louis E, Van Assche G, Ben-Horin S, Klein A, et al. Report of the ECCO pathogenesis workshop on anti-TNF therapy failures in inflammatory bowel diseases: definitions, frequency and pharmacological aspects. *J Crohns Colitis*. 2010 Oct;4(4):355-66.
13. Ben-Horin S, Chowers Y. Review article: loss of response to anti-TNF treatments in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011 May;33(9):987-95.
14. Nahon S, Lahmek P, De Vroey B, Macaigne G, Lesgourgues B, Paupard T. Management of IBD in non academic hospitals in France: Results of a prospective two weeks survey. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-77-8.
15. Targownik L, Nugent Z, Tennakoon A, Singh H, Bernstein CN. The prevalence and persistence of the use of biologic therapy in inflammatory bowel disease in a population-based setting. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-188-9.
16. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, et al; ACCENT I Study Group. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet*. 2002;359(9317):1541-9.
17. Sands BE, Blank MA, Diamond RH, Barrett JP, Van Deventer SJ. Maintenance infliximab does not result in increased abscess development in fistulizing Crohn's disease: results from the ACCENT II study. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23:1127-1136.]
18. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2005;353(23):2462-76.
19. 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(2):323-33.
20. Reinisch W, Sandborn WJ, Hommes DW, D'Haens G, Hanauer S, Schreiber S, Panaccione R, Fedorak RN, Tighe MB, Huang B, Kampman W, Lazar A,

- Thakkar R. Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: results of a randomised controlled trial. *Gut*. 2011 Jun;60(6):780-7.
21. Ben-Horin S, Kopylov U, Chowers Y. Optimizing anti-TNF treatments in inflammatory bowel disease. *Autoimmun Rev*. 2014;13(1):24-30.
22. 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(1):52-65.
23. Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W, Colombel JF, D'Haens G, Wolf DC, Kron M, Tighe MB, Lazar A, Thakkar RB. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2012 Feb;142(2):257-65.
24. Gómez-Gómez GJ, Masedo Á, Yela C, Martínez-Montiel M del P, Casís B. Current stage in inflammatory bowel disease: What is next? *World Journal of Gastroenterology : WJG*. 2015;21(40):11282-11303.
25. Parsi MA, Achkar JP, Richardson S, Katz J, Hammel JP, Lashner BA, Brzezinski A. Predictors of response to infliximab in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2002 Sep;123(3):707-13.
26. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, Lichtiger S, D'Haens G, Diamond RH, Broussard DL, Tang KL, van der Woude CJ, Rutgeerts P; SONIC Study Group. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2010 Apr 15;362(15):1383-95.
27. Gomollon F, Gisbert JP. [Must immunomodulators be added to biological treatment in inflammatory bowel disease?]. *Gastroenterologia y hepatologia*. 2010;33(1):43-53.
28. Sprakes MB, Ford AC, 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 Mar;6(2):143-53.
29. Ding NS, Hart A, De Cruz P. Systematic review: predicting and optimising response to anti-TNF therapy in Crohn's disease - algorithm for practical management. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016 Jan;43(1):30-51.

30. Uchino M, Ikeuchi H, Bando T, et al. Long-term efficacy of infliximab maintenance therapy for perianal Crohn's disease. *World J Gastroenterol.* 2011;17:1174–1179.
31. Moss AC. Optimizing the use of biological therapy in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology Report.* 2015;3(1):63-68.
32. D'Haens G, Baert F, van Assche G, et al. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. *Lancet.* 2008 Feb 23;371(9613):660-7.
33. Khanna R, Levesque BG, Bressler B, Zou G, Stitt L, Greenberg GR, et al. Early combined immunosuppression for the management of Crohn's disease: a community-based cluster randomized trial. *Gastroenterology.* 2014;146 Suppl 1:S-187.
34. Ma C, Huang V, Fedorak DK, Kroeker KI, Dieleman LA, Halloran BP, Fedorak RN. Crohn's disease outpatients treated with adalimumab have an earlier secondary loss of response and requirement for dose escalation compared to infliximab: a real life cohort study. *J Crohns Colitis.* 2014 Nov;8(11):1454-63.

ANEXO 1

PROYECTO ENEIDA: Información para el paciente Estudio Nacional en Enfermedad Inflamatoria Intestinal sobre Determinantes genéticos y Ambientales.

1. Objetivo:

Este documento tiene por objeto pedirle su consentimiento para ser incluido en un estudio encaminado a analizar factores ambientales y genéticos que pueden estar implicados en la aparición de la enfermedad inflamatoria intestinal y condicionar el curso de la misma.

Usted o uno de sus familiares ha sido diagnosticado inequívocamente de una Enfermedad inflamatoria intestinal (Enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, colitis linfocítica o colitis colágena) que se caracteriza por producir una inflamación en el intestino de causa desconocida. En los últimos años se ha identificado la relación de factores ambientales y de varios genes con la aparición y/o curso de la enfermedad inflamatoria intestinal, pero el conocimiento que tenemos hasta la actualidad es sólo parcial y se requieren de nuevos estudios para una completa caracterización de todos los factores genéticos y de la interacción entre estos y los factores del ambiente (por ejemplo el tabaco o las infecciones intestinales).

Además, el análisis de las características clínicas de la enfermedad y de factores genéticos también nos puede ayudar a comprender los factores que condicionan la respuesta a determinados tratamientos.

Para la realización de los efectos de factores ambientales y de determinadas características de su enfermedad sobre el curso de la misma precisamos recoger la información clínica concerniente a su enfermedad concreta, en caso de que usted la padezca. Si usted es un familiar de un paciente y no padece una enfermedad inflamatoria intestinal, no será necesario recoger ninguna información adicional.

Para el análisis de los factores genéticos necesitamos analizar el ADN que se halla en las células que circulan por la sangre (leucocitos). Con este ADN sólo pretendemos analizar la presencia de variantes genéticas que condicionen la aparición y/o curso de la enfermedad inflamatoria intestinal y la respuesta a los tratamientos. El ADN extraído será guardado para utilizarlo sólo en proyectos autorizados por un comité de Ética e Investigación Clínica y por los responsables del proyecto ENEIDA.

2. Descripción de los procedimientos

En caso de que usted nos otorgue autorización, accederemos a los datos de su historia clínica que sean estrictamente necesarios y conjuntamente con otros que usted nos facilite específicamente para este proyecto serán transferidos a una base de datos construida a tal fin.

Los datos serán transmitidos y almacenados en un servidor remoto. Sólo el médico que le atiende, responsable de la introducción de sus datos, podrá tener acceso a los mismos de forma completa. La utilización de sus datos por parte de cualquier otro médico o profesional de la salud con el fin de realizar estudios clínicos o epidemiológicos se hará de forma anonimizada, bajo un código, que no permitirá en ningún caso el reconocimiento de su identidad.

Podrán tener acceso a los datos clínicos de los pacientes participantes, convenientemente anonimizados, los investigadores que presenten un proyecto de investigación que haya sido aprobado por un comité de ética, una vez este sea aprobado también por el comité científico del proyecto ENEIDA formado por nueve médicos pertenecientes a nueve centros hospitalarios españoles.

Si usted participa también en el estudio de los factores genéticos necesitamos obtener una muestra de sangre. Para este estudio se extraerán 20 ml de sangre. Con este volumen de sangre podemos obtener las células suficientes que nos permitirán la realización del estudio genético.

Esta muestra será custodiada en el Biobanco IDIBAPS-CLINIC de forma codificada y anonimizada. Las muestras serán utilizadas para estudios relacionados con la enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa.

La confidencialidad de sus datos queda garantizada de acuerdo con la normativa vigente.

El acceso a la relación entre el código de cada muestra biológica y la identidad de la persona de la que provienen estará debidamente restringido al médico que le atiende, y no será conocido por ninguna otra persona..

El equipo de investigación valorará la existencia de información que pueda afectar a su salud y habilitará los medios oportunos para contactar con usted y ofrecerle la posibilidad de conocer dicha información. A efectos de contacto se utilizarán los datos que figuren en su historial clínico.

Cualquier estudio de investigación para el que se solicite la utilización de sus muestras, deberá disponer preceptivamente de la aprobación del Comité de Ética de la Investigación (CEI).

La cesión de muestras biológicas es gratuita y el Biobanco no podrá comerciar con dichas muestras. Del mismo modo, las personas fuente de las muestras no tienen derechos sobre posibles beneficios comerciales de los descubrimientos que puedan realizarse como resultado de la investigación biomédica.

3. Beneficios

Usted no obtendrá ningún beneficio directo de la participación en este estudio. Tampoco recibirá usted por su participación en el mismo ninguna compensación económica. En el futuro la información obtenida en este estudio puede permitir un mejor conocimiento de las causas de la enfermedad inflamatoria intestinal y un mejor tratamiento de la misma, que supondría un beneficio para los pacientes afectados de esta enfermedad.

Si usted desea saber los resultados diagnósticos que se obtengan en estas investigaciones referidas a su muestra de ADN, estos le serán comunicados.

4. Riesgos

Si usted participa en el estudio de factores ambientales y características clínicas de la enfermedad, esta participación no comporta para usted ningún riesgo.

Si usted participa también en el estudio de los factores genéticos será sometido a una punción venosa para este estudio. Debe saber que:

- Cualquier punción venosa supone un riesgo de infección aun cuando se realice en las condiciones de máxima asepsia.
- La punción venosa puede provocarle dolor en la zona del pinchazo
- La punción venosa puede provocarle un hematoma
- Algunas punciones provocan un proceso inflamatorio local (flebitis) que acostumbra a resolverse con tratamiento local pero que en algunas raras ocasiones puede desencadenar un proceso tromboembólico más grave.

5. Participación voluntaria

Su participación en este estudio es completamente voluntaria. Usted es libre de retirarse del estudio en cualquier momento si así lo cree conveniente, sin tener que especificar los motivos, y sin que su decisión perjudique en el futuro la atención médica

que merece. En el momento que usted decida retirarse del estudio, las muestras de su ADN remanente serán destruidas.

6. Confidencialidad

Sus datos pasaran a formar parte del fichero de ensayos clínicos del Hospital Clínico Universitario “Lozano Blesa” de Zaragoza, y serán tratados con la única finalidad de participar en este proyecto de investigación.

Puede ejercer sus derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición contactando con la Unidad de Atención al Usuario ubicado en la Unidad de Enfermedad Inflamatoria, Servicio de Aparato Digestivo.

Consiente expresamente a que se acceda y se traten los datos de salud del fichero de pacientes del *Hospital Clínico Universitario “Lozano Blesa”*, con la única y exclusiva finalidad de participar en el proyecto ENEIDA.

Sus datos personales no serán cedidos, únicamente los miembros participantes en el proyecto ENEIDA podrán tener acceso a información relativa a su salud de forma anonimizada.

7. Información

El responsable del estudio (Dr) es médico de plantilla de este Hospital y le dará toda la información complementaria del estudio que usted desee. Dicho doctor puede ser contactado llamando al teléfono 976765700 extensión 2454; o correo electrónico dig-eii.hcu@salud.aragon.es . La muestra obtenida no será utilizada para ninguna finalidad empresarial o que pueda implicar la obtención de beneficios económicos.

Médico que participa en la obtención del consentimiento:

.....

CONSENTIMIENTO INFORMADO
PROYECTO ENEIDA: Información para el paciente
Estudio Nacional en Enfermedad Inflamatoria Intestinal sobre Determinantes genéticos y Ambientales.

Código del estudio: ENEIDA

Yo, (nombre y apellidos en Mayúsculas)

- He leído la hoja de consentimiento que se me ha entregado
- He podido hacer preguntas sobre el estudio
- He recibido suficiente información sobre el estudio
- He hablado con: (nombre del investigador en Mayúsculas)

.....
Comprendo que:

1. Mi participación es voluntaria
 2. Que este análisis no me supone ningún beneficio
 3. Que la no aceptación de participar en este estudio no repercutirá en mis cuidados médicos.
 4. Que la información obtenida en este estudio es confidencial
- Participo sólo en el estudio de factores ambientales y características de la enfermedad
 Participo en el estudio de factores genéticos

En caso de participar en el estudio de factores genéticos, deseo recibir los resultados diagnósticos de los análisis de mi muestra de ADN

- Sí No

Consiento a que mis muestras se almacenen en el Biobanco IDIBAPS-CLINIC, y se utilicen en las condiciones y con las finalidades descritas en el punto 2 de este documento

- Sí No

Fecha

Firma del participante

Fecha

Firma del investigador