

Universidad de Costa Rica
Sistema de estudios de posgrado
Programa de posgrado en especialidades médicas

Evaluación de respuesta a tratamiento con anti-TNF en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal del Hospital San Juan de Dios en el periodo de julio del 2021 a junio del 2023

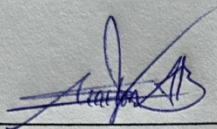
Trabajo final de graduación sometido a la consideración del Comité de la Especialidad de Gastroenterología y Endoscopia Digestiva para optar por el grado y título de Especialista en Gastroenterología y Endoscopia Digestiva

Esteban Cob Guillén

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

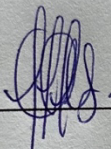
2024

Este trabajo final de investigación aplicada fue aceptado por la Comisión del Programa de Posgrado en Gastroenterología y Endoscopia Digestiva de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Médico Especialista en Gastroenterología y Endoscopia Digestiva



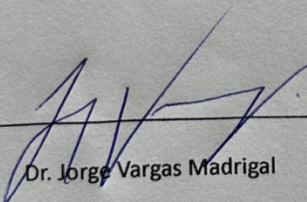
Dr. Marlon Rojas Alvarado

Profesor Guía



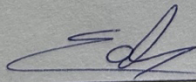
Dra. Elizabeth Umaña Solís

Lectora



Dr. Jorge Vargas Madrigal

Director Programa de Posgrado en Gastroenterología y Endoscopia Digestiva



Esteban Cob Guillén

Sustentante

Dedicatoria y Agradecimientos

Este trabajo está dedicado a mis papas, mis hermanos y a mi novia por haber sido el apoyo incondicional durante todos los años de mi residencia, por la paciencia, por creer en mí, y por darme las fuerzas necesarias para superar todos los obstáculos. Este logro también es de ustedes.

Agradezco a todos mis tutores del posgrado por darme todas las herramientas y los conocimientos necesarios para lograr ser especialista, sin ustedes no hubiese sido posible. Agradezco especialmente a la Dra. Elizabeth Umaña y al Dr. Marlon Rojas por ser mis tutores no solo durante este trabajo de investigación sino también durante toda mi residencia.

Tabla de Contenidos

<i>Resumen</i>	1
<i>Lista de tablas y figuras</i>	6
<i>Abreviaturas</i>	7
<i>Justificación</i>	10
<i>Materiales y métodos</i>	11
<i>Pregunta de investigación</i>	13
<i>Objetivos</i>	13
Objetivo general.....	13
Objetivos específicos	13
<i>Variables</i>	14
<i>Criterios de inclusión</i>	17
<i>Criterios de Exclusión</i>	17
<i>Análisis estadístico</i>	18
<i>Aspectos éticos</i>	20
<i>Marco Teórico</i>	22
<i>Generalidades</i>	22
Fisiopatología.....	22
Genética.....	23
Microbiota intestinal	23
Sistema inmunológico.....	24
Factores ambientales.....	25
Género	26
Edad.....	27
Anti-TNF.....	27
Calprotectina fecal	32
Deposiciones	33
Endoscopia	34
<i>Resultados</i>	36
<i>Discusión</i>	44

<i>Conclusión</i>	46
<i>Limitaciones y recomendaciones</i>	48
<i>Recomendaciones</i>	48
<i>Bibliografía</i>	50

Resumen

Antecedentes y justificación: la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) se compone de dos trastornos principalmente, la colitis ulcerativa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC). Estos trastornos tienen características patológicas y clínicas diferentes, pero con cierta superposición entre ambas, y su patogénesis aun sigue teniendo aspectos no conocidos. Debido al aumento en el número de casos diagnosticados en este país y al impacto en la calidad de vida que estas enfermedades representan para los pacientes, se decidió la realización de este estudio observacional para determinar posibles factores de respuesta y de fallo al tratamiento, así como realizar un análisis de las características endoscópicas y bioquímicas de los pacientes con anti-TNF mediante la medición de niveles séricos de tratamiento, así como anti cuerpos anti-TNF en uno de los centros médicos con mayor cantidad de pacientes valorados en la consulta externa. Lo anterior con el propósito de estratificar mejor a los pacientes y ofrecerles los mejores servicios de salud en esta institución.

Objetivo: evaluar la población de pacientes con EII del HSJD que recibieron tratamiento con anti-TNF, su respuesta y su manejo en el fallo de tratamiento primario y pérdida de respuesta secundaria en el periodo comprendido entre julio 2021 y junio 2023.

Diseño: se utilizó el software StataBE 8 para Mac para la gestión y análisis de datos. Este software es adecuado para realizar tanto análisis descriptivo como inferenciales. Las variables continuas tales como la edad y el nivel de calprotectina fecal se describieron utilizando medidas de tendencia central (media, mediana) y de dispersión (desviación estándar, rango intercuartílico). Las variables categóricas, como el género, tipo de anti-TNF, tipo de EII, tabaquismo, los resultados de escalas de riesgo endoscópico y clínico, y los cambios del esquema de tratamiento se resumieron mediante frecuencias absolutas y porcentajes. Los resultados se presentan en tablas y gráficos apropiados para facilitar la interpretación y comparación de datos. Así mismo, se reportan intervalos de confianza del 95% para las estimaciones puntuales y se considera un valor de $p < 0.05$ como estadísticamente significativo.

Resultados: en general, el 50,6% de la muestra ($n=39$) tuvo una respuesta al tratamiento exitosa sin falla al tratamiento primario ni pérdida de la respuesta secundaria. Por su parte en los pacientes con EC, el 46,7% respondió adecuadamente al tratamiento. Además, en este grupo el mismo número de casos presentó fallo al tratamiento primario y pérdida de respuesta secundaria al tratamiento indistintamente del tipo de anti-TNF. En el caso de los pacientes con CU, el 53,2% respondió al tratamiento adecuadamente, y la mayoría de los pacientes que falló al tratamiento primario estaban siendo tratados con Adalimumab, no así para aquellos casos que presentaron pérdida de respuesta al tratamiento.

Conclusión: el presente estudio aporta información valiosa sobre la práctica clínica en un entorno local, así pues, subraya las brechas en la implementación de estrategias avanzadas de monitorización terapéutica para pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII). A pesar de que un 50,6% de los pacientes respondió adecuadamente al tratamiento, el 26% presentó falla primaria y un 23,4% mostró pérdida de respuesta secundaria. Tales resultados están en línea con la literatura internacional la cual describe que hasta el 30% de los pacientes pueden experimentar pérdida de respuesta secundaria a agentes anti-TNF.

Abstract

Background and justification: Inflammatory bowel disease (IBD) encompasses two main disorders: ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD). These conditions have distinct pathological and clinical features, with some overlap, and their pathogenesis still contains unknown aspects. Due to the increasing number of diagnosed cases in our country and the significant impact these diseases have on patients' quality of life, this observational study was conducted to identify potential factors influencing treatment response and failure. It also aims to analyze the endoscopic and biochemical characteristics of patients treated with anti-TNF agents by measuring serum treatment levels and anti-TNF antibodies in one of the medical centers with the highest number of outpatient evaluations. This is intended to better stratify patients and offer the best healthcare services within our institution.

Aim: To evaluate the population of IBD patients at HSJD who received anti-TNF therapy, their response, and the management of primary treatment failure and secondary loss of response during the period from July 2021 to June 2023.

Design: The StataBE 8 software for Mac was used for data management and analysis. This software is suitable for both descriptive and inferential analyses. Continuous variables, such as age and fecal calprotectin levels, were described using measures of central tendency (mean, median) and dispersion (standard deviation, interquartile range). Categorical variables, such as gender, type of anti-TNF, type of IBD, smoking status, results from endoscopic and clinical risk scales, and treatment regimen changes, were summarized using absolute frequencies and percentages. Results are presented in appropriate tables and charts for easy interpretation and comparison. Confidence intervals of 95% are reported for point estimates, and a p-value < 0.05 is considered statistically significant.

Results: Overall, 50.6% of the sample (n=39) achieved successful treatment outcomes without primary treatment failure or secondary loss of response. Among CD patients, 46.7% responded adequately to treatment. Furthermore, within this group, an equal number of cases experienced primary treatment failure and secondary loss of response, regardless of the type of anti-TNF used. Among UC patients, 53.2% responded adequately to treatment, and most primary treatment failures occurred in patients treated with Adalimumab, unlike those with secondary loss of response.

Conclusion: This study provides valuable insights into clinical practice in a local setting, highlighting gaps in the implementation of advanced therapeutic monitoring strategies for IBD patients. Although 50.6% of patients responded adequately to treatment, 26% experienced primary failure, and 23.4% demonstrated secondary loss of response. These findings align with international literature, which reports that up to 30% of patients may experience secondary loss of response to anti-TNF agents.

Lista de tablas y figuras

Tablas

Tabla 1. Operacionalización de las variables

Tabla 2. Caracterización epidemiológica- sociodemográfica y del estilo de vida según el tipo de EII de los pacientes atendidos en el HSJD durante el período julio 2021-junio 2023.

Tabla 3. Comparación de resultados de los anti-TNF según el tipo de EII

Figuras

Figura 1. Número de casos según la clasificación de Montreal en los pacientes con EC atendidos en el HSJD durante julio 2021-junio 2023

Figura 2. Distribución porcentual para prescripción de tratamientos biológicos según el tipo de EII

Figura 3. Niveles de calprotectina fecal en los pacientes atendidos en el HSJD entre el periodo julio 2021-junio 2023

Figura 4. Actividad endoscópica según el puntaje SES-CD en pacientes con enfermedad de Crohn atendidos en el HSJD en el periodo de julio 2021-junio 2023

Figura 5. Actividad endoscópica según la escala de Mayo, en pacientes con colitis ulcerativa atendidos en el HSJD durante julio 2023 a junio 2024

Abreviaturas

CU: Colitis Ulcerativa

EC: Enfermedad de Crohn

EDUS: Expediente digital único en salud

EII: Enfermedad inflamatoria intestinal

HSJD: Hospital San Juan de Dios

PCR: Proteína C reactiva

TDM: Guía de la monitorización terapéutica de fármacos

TNF: Factor de necrosis tumoral

Introducción

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es una enfermedad diagnosticada cada vez con más frecuencia en la población mundial. Se sabe que los pacientes con dicha enfermedad presentan tanto repercusiones médicas, psicológicas como sociofamiliares importantes las cuales requieren un manejo de unidades multidisciplinarias. Si bien esta entidad se consideraba idiopática, se han identificado factores genéticos y ambientales que la predisponen.^{1,2,4} La EII se compone de dos trastornos principalmente, la colitis ulcerativa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC). Ahora bien, según el subtipo de la enfermedad, la inflamación puede manifestarse predominantemente a nivel de la mucosa del colon en el caso de la colitis ulcerativa (CU) o bien ser transmural, pudiendo comprometer cualquier parte del tracto digestivo como en el caso de la enfermedad de Crohn. El proceso inflamatorio, además, afecta otros órganos fuera del tracto digestivo, como la piel, los ojos, el hígado y las articulaciones. Por lo tanto, la participación del sistema inmune es central, pues existe un equilibrio entre respuestas inmunes innatas y adaptativas, con complejas interacciones con la microbiota intestinal descontrolada. El conocimiento progresivo de la etiopatogenia ha contribuido a producir terapias dirigidas a bloquear procesos centrales de la EII que han permitido disminuir la terapia inmunosupresora convencional, reemplazándola por agentes más seguros y precisos. Estos trastornos tienen características patológicas y clínicas diferentes, pero con cierta superposición entre ambas y su patogénesis aun sigue teniendo aspectos no conocidos.

Por otra parte, la epidemiología de la enfermedad inflamatoria intestinal ha presentado cambios considerables desde su aparición en el mundo occidental hace más de un siglo, especialmente en las últimas décadas. La incidencia de la EII continúa aumentando en los países desarrollados en todos los grupos de edad, esto contribuye a agravar la prevalencia. Además, su incidencia está aumentando en los países en vías de desarrollo también. Existen muchos factores ambientales como la urbanización y los cambios culturales que han provocado grandes cambios en la dieta, hábitos y en el estrés de los pacientes. ^{1,2,13-15}

La edad de aparición de la enfermedad en la mayoría de los pacientes con colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn es entre 15 y 30 años, aunque puede presentarse a cualquier edad. Algunos estudios sugieren una distribución de edad bimodal para ambos trastornos con un posible segundo pico entre los 50 y 80 años. No está claro si este segundo pico se relaciona con una mayor susceptibilidad a las enfermedades debido a la vejez, la expresión tardía de una exposición ambiental más temprana o por la mayor utilización en la atención médica de las personas mayores. Algo importante es que la población pediátrica, también ha presentado un aumento en la incidencia de estas enfermedades en los últimos años. ¹³⁻¹⁵

Existen síntomas comunes para ambas entidades y otros que marcan diferencias entre ellas. La CU presenta múltiples formas clínicas de presentación. La mayoría son formas leves, cuyo síntoma principal es la diarrea de instalación más o menos insidiosa generalmente con mucus, asociada con sangrado digestivo bajo, sin otros síntomas

generales. La presentación clínica de la EC dependerá del área o segmento afectado. En la mayoría, se afecta el íleon terminal y colon proximal, tendrá como síntoma la diarrea más o menos insidiosa, pérdida de peso, dolor en la fosa iliaca derecha y es frecuente que asocie síntomas debido al compromiso perianal.¹³⁻¹⁵

Justificación

Debido al aumento en el número de casos diagnosticados en este país y al impacto en la calidad de vida que estas enfermedades representan para los pacientes, se decidió realizar un estudio observacional para determinar posibles factores de respuesta y de fallo al tratamiento, así como realizar un análisis de las características endoscópicas y bioquímicas de los pacientes quienes recibieron tratamiento con anti-TNF en uno de los centros médicos con mayor cantidad de pacientes valorados en la consulta externa. También se hace evidente la necesidad de implementar un estudio el cual demuestre dichas características y evidencien los beneficios en solicitar los niveles séricos y los anticuerpos anti-TNF que permita justificar científicamente el uso de dichas herramientas en el manejo de los pacientes.

Materiales y métodos

El uso de fármacos anti-TNF es una indicación frecuente en el servicio de Gastroenterología en el subgrupo de pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal. Los especialistas realizan sus planteamientos terapéuticos según los hallazgos clínicos, bioquímicos y endoscópicos de los pacientes, sin embargo, en algunas ocasiones no se alcanzan las metas terapéuticas con estos pacientes a pesar de una adecuada selección del fármaco.

Está descrito en la literatura que un porcentaje significativo de la población presenta falla de tratamiento primaria a los anti-TNF, esto definido como ausencia de mejoría de parámetros posterior a la primera exposición a tales fármacos. Por lo tanto los parámetros considerados como una adecuada respuesta son:

Para EC:

- pacientes que logran disminuir la cantidad de deposiciones en un 50% y la frecuencia del dolor abdominal a la mitad.
- un puntaje de SES-CD endoscópico menor a 3
- normalizar los niveles de calprotectina fecal (inferior a 250 µg/g)

Para CU

- pacientes que logran disminuir la cantidad de deposiciones y/o episodios de hematoquecia a la mitad.
- un puntaje de Mayo endoscópico menor 2
- normalizar los niveles de calprotectina fecal (inferior a 250 µg/g)

Otro porcentaje de pacientes presenta pérdida de respuesta secundaria a los anti-TNF, definido como pacientes que previamente tuvieron una respuesta inicial adecuada y luego aumentan la cantidad de deposiciones, aumentan los puntajes en las clasificaciones de riesgo o aumentan los niveles de calprotectina fecal con la terapia de mantenimiento. El mecanismo detrás de este fenómeno se cree que es la presencia de niveles séricos de tratamiento subóptimos o a la presencia de anti cuerpos anti-TNF.

Se plantea la determinación de las características demográficas de los pacientes que ameritaron inicio de anti-TNF, así como cuáles de estos pacientes han presentado falla de tratamiento primario o pérdida de respuesta secundaria con tal de documentar si hay relación con niveles séricos de tratamiento subóptimos o la presencia de anticuerpos anti-TNF. Esta información es de gran importancia, ya que se desconoce, a nivel local, la respuesta a este tipo de terapia avanzada, así como si la población del Hospital San Juan de Dios (HSJD) se apega a lo descrito en la literatura.

Pregunta de investigación

¿Cuál es la tasa de fallo al tratamiento con anti-TNF en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal del HSJD en el periodo de julio 2021 a junio 2023?

Objetivos

Objetivo general

Evaluar la población de pacientes con EII del HSJD que recibieron tratamiento con anti-TNF, su respuesta y su manejo en el fallo de tratamiento primario y pérdida de respuesta secundaria en el periodo de julio 2021 a junio 2023.

Objetivos específicos

- 1) Cuantificar la tasa de falla de tratamiento primario y pérdida de respuesta secundaria en los pacientes tratados con anti TNF en el periodo mencionado según los criterios establecidos.
- 2) Realizar una caracterización epidemiológica de la población con EII tratada con anti-TNF del HSJD en dicho periodo.
- 3) Cuantificar los pacientes que se les modificó el esquema de tratamiento con anti-TNF debido a la medición de niveles séricos y de anticuerpos anti-TNF.
- 4) Comparar las tasas de respuesta entre adalimumab e infliximab.

VARIABLES

Tabla 1. Operacionalización de las variables		
Objetivo específico	Variable y definición	Indicador
Cuantificar la tasa de falla de tratamiento primario y pérdida de respuesta secundaria en los pacientes tratados con anti-TNF en el periodo mencionado según criterios establecidos.	Falla de tratamiento primario: falta de respuesta a la terapia de inducción. Se definió como todos los pacientes que presentaron inadecuada respuesta a la primera exposición de los anti-TNF. Variable cualitativa nominal. 0: No 1: Sí	Falla de tratamiento primario
	Pérdida de respuesta secundaria: se definió como todos pacientes con adecuada respuesta a la inducción y que fue constatado en el expediente electrónico, posteriormente desarrollaron los criterios mencionados en el apartado 6.1 durante el periodo establecido de estudio. Variable cualitativa nominal. 0: No 1: Sí	Pérdida de respuesta secundaria
	Actividad endoscópica según Mayo endoscópico: variable definida como score de Mayo mayor a 3 en CU como constatado	Clasificación de Mayo endoscópico

	<p>en el expediente electrónico</p> <p>Variable cualitativa nominal</p> <p>0: No</p> <p>1: Sí</p>	
	<p>Actividad endoscópica según SES-CD endoscópico: variable definida como score de SES-CD mayor a 3 en EC como constatado en el expediente electrónico</p> <p>Variable cualitativa nominal</p> <p>0: No</p> <p>1: Sí</p>	<p>Clasificación de SES-CD endoscópico</p>
	<p>Calprotectina fecal: se define como valor de laboratorio constatado en el expediente electrónico medido con $\mu\text{g/g}$ Se considera actividad bioquímica aquellos con valor superior a 250 $\mu\text{g/g}$.</p> <p>Variable cuantitativa continua</p>	<p>Niveles de calprotectina fecal expresado en $\mu\text{g/g}$</p>
<p>Realizar una caracterización epidemiológica de la población con EII tratada con anti-TNF del HSJD en dicho periodo.</p>	<p>Edad: edad del paciente al final del tiempo establecido de observación.</p> <p>Variable cuantitativa nominal</p>	<p>Años cumplidos por la persona al final del periodo de tiempo establecido en el estudio</p>
	<p>Género: se refiere al conjunto de características que cada sociedad asigna a hombres y mujeres.</p> <p>Variable cualitativa nominal</p> <p>0: Hombre</p> <p>1: Mujer</p>	<p>Género anotado en el expediente digital único en salud (EDUS)</p>
	<p>Tabaquismo: consumo de tabaco en los pacientes durante el estudio.</p> <p>Variable cualitativa nominal</p>	<p>Uso o no de tabaco</p>

	0: No 1: Sí	
	Anti-TNF: tipo de anti-TNF utilizado en los pacientes con EII del estudio Variable cualitativa nominal 0: Adalimumab 1: Infliximab	Adalimumab o Infliximab
	Enfermedad: tipo de enfermedad inflamatoria intestinal Variable cualitativa nominal 0: Colitis ulcerativa 1: Enfermedad de Crohn	Colitis ulcerativa o Enfermedad de Crohn
	Clasificación de Montreal: cálculo de la clasificación de Montreal según datos anotados en el expediente digital único en salud (EDUS) Variable cualitativa nominal	Cálculo de la clasificación de Montreal en la última consulta en el tiempo establecido del estudio
Comparar las tasas de respuesta entre Adalimumab e Infliximab.	Respuesta de Infliximab: Mejoría clínica, endoscópica y bioquímica con el uso de Infliximab Variable cualitativa nominal 0: No 1: Sí	Uso de Infliximab
	Respuesta de Adalimumab: Mejoría clínica, endoscópica y bioquímica con el uso de Adalimumab Variable cualitativa nominal 0: No 1: Sí	Uso de Adalimumab

Criterios de inclusión

Todos los pacientes valorados en la consulta externa de Gastroenterología del HSJD debido a la presencia de enfermedad inflamatoria intestinal tratados con anti-TNF en el periodo de julio del 2021 a junio 2023 y que hayan completado al menos 12 meses de tratamiento.

Criterios de Exclusión

-Pacientes valorados en la consulta externa que hayan presentado falla en la adherencia al tratamiento con anti-TNF definido como:

-Pacientes que no se hayan aplicado todas las dosis de tratamiento indicadas por los médicos.

-Pacientes que utilicen anti-TNF debido a manifestaciones extraintestinales.

-Pacientes que hayan tenido interrupción parcial o total del esquema indicado.

-Pacientes que no se hayan realizado las endoscopías o exámenes de laboratorio solicitados por los médicos durante su seguimiento en la consulta externa.

Analisis estadístico

El análisis estadístico para este estudio se diseñó para responder a los objetivos específicos planteados, por lo tanto, han sido utilizados métodos apropiados para la naturaleza de las variables y el tipo de datos recopilados. A continuación, se describen las etapas y pruebas estadísticas empleadas:

1. Software de análisis:

Se utilizó el software StataBE 8 para Mac para la gestión y análisis de datos. Este *software* es adecuado para realizar tanto análisis descriptivo como inferenciales.

2. Análisis Descriptivo:

Variables continuas: las variables continuas como la edad y el nivel de calprotectina fecal se describieron utilizando medidas de tendencia central (media, mediana) y de dispersión (desviación estándar, rango intercuartílico).

Variables categóricas: las variables categóricas como el género, tipo de anti-TNF, tipo de EII, tabaquismo, los resultados de escalas de riesgo endoscópico y clínico y los cambios del esquema de tratamiento se resumieron mediante frecuencias absolutas y porcentajes.

3. Objetivo 1: cuantificar la tasa de falla de tratamiento primario y la pérdida de respuesta secundaria en los pacientes tratados con anti-TNF en el periodo mencionado según criterios establecidos.

Prueba estadística: se calculó la tasa de éxito técnico como la proporción de pacientes con falla de tratamiento primario sobre el total de pacientes evaluados y pérdida de respuesta secundaria sobre el total de pacientes evaluados.

4. Objetivo 2: realizar una caracterización epidemiológica de la población tratada con anti-TNF del HSJD en dicho periodo.

Pruebas estadísticas:

Se emplearon estadísticas descriptivas para resumir las características demográficas como edad, sexo, y clínicas tales como tabaquismo, tipo de enfermedad inflamatoria intestinal y clasificación de Montreal.

5. Objetivo 3: cuantificar los pacientes que se les modificó el esquema de tratamiento con anti-TNF debido a la medición de niveles séricos y de anticuerpos anti-TNF.

Pruebas estadísticas: se realizó una sumatoria de todos los pacientes quienes cumplieron estos criterios.

6. Objetivo 4: comparar las tasas de respuesta entre Adalimumab e Infliximab.

Pruebas estadísticas: definir las tasas de respuesta de cada fármaco. Número de pacientes quienes respondieron entre el número total.

7. Control de calidad de datos:

Se realizó verificaciones continuas para asegurar la precisión de los datos, con el fin de comparar los datos recopilados con los registros hospitalarios y el expediente digital.

8. Interpretación y presentación de resultados:

Los resultados se presentarán en tablas y gráficos apropiados para facilitar la interpretación y comparación de datos. Se reportarán intervalos de confianza del 95% para las estimaciones puntuales y se considerará un valor de $p < 0.05$ como estadísticamente significativo.

Aspectos éticos

Este estudio cumple con los 4 principios de la ética médica. La autonomía, ya que cualquier paciente puede expresar su derecho a no ser parte del estudio.

El principio de justicia, según el cual todas las personas que hayan recibido el tratamiento pueden ingresar al estudio siempre y cuando se adapten a los criterios de inclusión y exclusión. En cuanto al principio de beneficencia y no maleficencia, la idea del estudio es la creación de conocimiento y que este sea utilizado en pro del paciente.

Al ser un estudio observacional y retrospectivo, no se tendrá contacto directo con los pacientes, por lo tanto, la coacción no se deberá dar por el diseño mismo del estudio. La población por analizar cuenta con personas de todos los estratos socioeconómicos y sexos y se encuentran dentro de un rango de edad amplio. El riesgo de que se presente discriminación es nulo.

Principio de autonomía: al tratarse de un estudio observacional descriptivo, el principio de autonomía se garantiza al no mediar una presión interna ni externa sobre los participantes para ser parte del estudio.

Principio de justicia: en esta investigación existirá equidad, ya que, se incluirá la

información de pacientes de distintas clases sociales, etnias y sexo, sin discriminación, únicamente serán objeto de estudio por razones directamente relacionadas con el proyecto.

Los frutos de la investigación estarán disponibles y con libre acceso.

Principio de beneficencia: la caracterización obtenida a partir de este estudio servirá de base para la futura elaboración de estudios que mejoren la seguridad del paciente ante la necesidad de utilizar terapia avanzadas por EII.

Principio de no maleficencia: en este proyecto de investigación, no se excede el riesgo mínimo, pues se basa, únicamente en la revisión de datos ya registrados en una base de datos y en ningún momento se violará la confidencialidad del paciente. Además, se garantizará la privacidad y el resguardo de la información respectiva.

Sobre discriminación de participantes: no se realizará discriminación en la población estudiada, ya que se trabajará con la totalidad de pacientes que cumplan con los criterios de inclusión durante el periodo previamente establecido.

Sobre coacción de los participantes: no aplica. No habrá coacción sobre los participantes, ya que no habrá interacción entre el investigador y los participantes.

Marco Teórico

Generalidades

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) se compone, principalmente, por dos patologías crónicas: la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerativa (CU), caracterizada por una inflamación persistente en el tracto gastrointestinal. Aunque la etiología de la EII no está completamente clara, se sabe que involucra una interacción compleja entre predisposición genética, factores ambientales y una respuesta inmunitaria anómala frente a componentes de la microbiota intestinal y del tejido intestinal propiamente^{1,8,15,16}. Esta respuesta inmunitaria desregulada lleva a la producción de citocinas proinflamatorias, entre ellas el factor de necrosis tumoral (TNF), que juega un papel central en la activación y el mantenimiento de la inflamación intestinal.

Algunos de los factores que pueden modificar el curso de la enfermedad son el tabaquismo, el género y la edad^{1,2,15}.

Fisiopatología

Desde una perspectiva patogénica, las EII resultan de una respuesta inflamatoria desregulada surgida de la interacción entre una predisposición genética y la exposición a desencadenantes ambientales. Uno de los factores clave en el desarrollo de las EII es la disfunción de la barrera epitelial intestinal, que facilita la entrada de microorganismos

y antígenos lumbinales al tejido intestinal subyacente. Esto activa una cascada inflamatoria que involucra tanto la inmunidad innata como la adaptativa, posteriormente, lleva a una inflamación crónica y daño tisular. En la enfermedad de Crohn, esta inflamación tiende a ser transmural, mientras tanto, en la colitis ulcerativa se limita predominantemente a la mucosa, esto explica las diferencias clínicas y complicaciones entre ambas condiciones.^{3,4,513}

Genética

La genética desempeña un papel importante en la susceptibilidad a las EII. Se han identificado numerosos genes asociados con estas enfermedades, incluido el gen NOD2, que desempeña un papel crítico en la inmunidad innata al reconocer componentes bacterianos y regular las respuestas inflamatorias. Así mismo, las mutaciones en este gen se han asociado, particularmente, con la enfermedad de Crohn, en este caso, se detecta su relevancia en la disfunción de la barrera intestinal y la susceptibilidad a infecciones bacterianas. Sin embargo, la herencia genética no explica completamente la aparición de estas enfermedades, esto resalta la importancia de factores adicionales, como el ambiente y la microbiota intestinal.^{3,4,5,13}

Microbiota intestinal

La microbiota intestinal, compuesta por billones de microorganismos que residen en el tracto digestivo, juega un papel fundamental en la homeostasis intestinal y en la regulación del sistema inmunológico. En las EII, se ha observado un desequilibrio en esta microbiota (disbiosis), caracterizado por una reducción en la diversidad microbiana y un aumento en bacterias proinflamatorias, como *Escherichia coli*. Este desequilibrio no solo contribuye a la perpetuación de la inflamación, también afecta la capacidad del sistema inmunológico para tolerar los microorganismos comensales, también exacerbando así la respuesta inflamatoria.^{3,4,5,13}

Sistema inmunológico

El sistema inmunológico desempeña un papel central en la patogénesis de las EII. Tales enfermedades están asociadas con una activación desregulada tanto de la inmunidad innata como de la adaptativa. En la inmunidad innata, las células dendríticas y los macrófagos en la mucosa intestinal reconocen los microorganismos luminales y desencadenan la producción de citocinas proinflamatorias, como por ejemplo el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) e interleucinas. Estas citocinas contribuyen al reclutamiento y a la activación de células inflamatorias en el tejido intestinal. Por un lado en la inmunidad adaptativa, los linfocitos T juegan un papel esencial. Por otro lado, en la enfermedad de Crohn, predomina una respuesta inmune de tipo Th1, caracterizada por la producción de interferón gamma (IFN- γ), mientras tanto, en la colitis ulcerativa se observa una respuesta Th2 más pronunciada, mediada por interleucina-13 (IL-13). La

falta de regulación adecuada de estas respuestas inmunológicas conduce a una inflamación persistente y daño tisular.^{3,4,5,13}

Factores ambientales

El tabaquismo es uno de los factores ambientales más estudiados en la EII, ya que muestra un efecto distintivo en la enfermedad de Crohn y en la colitis ulcerativa. Por lo tanto, diversos estudios indican que el tabaquismo tiene un impacto negativo en los pacientes con enfermedad de Crohn, mientras tanto, parece tener un efecto protector en aquellos con colitis ulcerativa. En la EC, el tabaquismo está asociado con un aumento en la frecuencia de recaídas, una mayor severidad de los síntomas y una progresión más rápida de la enfermedad. Además, los fumadores con EC son más propensos a requerir intervenciones quirúrgicas y presentan una menor respuesta a los tratamientos convencionales. Sin duda alguna, el mecanismo exacto a través del cual el tabaco agrava la EC aun no se comprende del todo, pero se sugiere que el humo de tabaco altera la microbiota intestinal y potencia la respuesta inmune inflamatoria, esto exacerba la enfermedad^{15,16,21}. En contraste, el tabaquismo parece tener un efecto protector en pacientes con CU. Los fumadores suelen presentar síntomas menos graves, menor frecuencia de recaídas y una menor necesidad de tratamiento con corticosteroides. Este efecto protector, sin embargo, es solo temporal y se pierde en pacientes que dejan de fumar, observándose un aumento en la actividad de la enfermedad después de abandonar el hábito. Aunque el mecanismo de esta relación aun no es completamente

claro, se ha postulado que la nicotina desempeñaría un papel al modificar la producción de citoquinas y mejorar la barrera intestinal.^{15,16,42}

Género

El género es otro factor influyente en el curso y el pronóstico de la EII. Así pues, diversas investigaciones han indicado la existencia de diferencias entre hombres y mujeres en la prevalencia, el tipo de síntomas y la respuesta al tratamiento. En la EC, las diferencias de género varían entre regiones geográficas^{1,2,3,15,16}. En general, las mujeres presentan una mayor incidencia de la enfermedad en comparación con los hombres, especialmente en edades tempranas. Se sugiere que las hormonas sexuales femeninas, como el estrógeno y la progesterona, influyen en la inflamación y la permeabilidad intestinal, por ende, afectan el desarrollo de la EC. Además, los estudios sugieren que las mujeres con EC experimentan más efectos secundarios relacionados con el tratamiento y presentan más síntomas psicológicos, como ansiedad y depresión, en comparación con los hombres. De lo contrario, en la CU la diferencia en la incidencia entre hombres y mujeres es menos marcada que en la EC, aunque se ha observado que los hombres desarrollan CU a edades más avanzadas con respecto a las mujeres. Por otra parte, algunos estudios también señalan que los hombres con CU pueden tener una mayor tasa de complicaciones relacionadas con la enfermedad, aunque la razón de esta variabilidad no se comprende del todo y podría depender de otros factores tales como el estilo de vida y las comorbilidades^{3,4,7,15}.

Edad

La edad de inicio de la enfermedad es un factor crucial en el curso y pronóstico de la EII. Cuando se realiza el diagnóstico a edades tempranas se asocia con formas más agresivas y extensas, por lo que tanto, experimentan más complicaciones y tienden a requerir más cirugías a lo largo de la vida. En estos casos, la genética tiene a tener un papel más importante, ya que se observa una mayor prevalencia de factores hereditarios en aquellos diagnosticados con edades tempranas. En los casos que se realiza un diagnóstico a una edad más avanzada suelen presentar formas menos agresivas de la enfermedad y tienen una menor frecuencia de recaídas. Sin embargo, debido a su edad, estos pacientes suelen tener más comorbilidades, esto complica el manejo de la CU y de la EC, pues limitando las opciones de tratamiento^{1,2,3,15,16}.

Anti-TNF

Desde la introducción de los agentes anti-TNF, el tratamiento de la EII ha cambiado radicalmente, pues ofrece a los pacientes una alternativa para lograr la remisión clínica, bioquímica y la cicatrización de la mucosa, en otras palabras, un indicador importante de éxito terapéutico. Estos fármacos incluyen principalmente el infliximab y el adalimumab que bloquean la actividad del TNF. Aunque estos agentes han demostrado eficacia en la reducción de síntomas y en la mejoría de los marcadores

inflamatorios como la proteína C reactiva (PCR), su éxito varía entre los pacientes y no todos los pacientes responden favorablemente. Este fenómeno ha llevado a investigar los mecanismos específicos de acción de cada fármaco y los factores influyentes en su eficacia y durabilidad. También está documentado en la literatura que aproximadamente un 40% de los pacientes no responden a la inducción y de estos aproximadamente un 30-40% eventualmente pierden su respuesta.^{15,16,17}

Por otra parte, el infliximab se administra por infusión intravenosa en un régimen de inducción y mantenimiento. La dosis inicial recomendada es de 5 mg/kg, seguida de infusiones adicionales en la semana 2 y 6, y posteriormente cada 8 semanas para mantener la remisión. Este esquema ha demostrado ser eficaz en la mayoría de los pacientes, aunque algunos requieren ajustes de dosis o intervalos de administración más cortos en casos de pérdida de respuesta clínica.¹⁸

Por su parte el adalimumab se administra por vía subcutánea, lo cual permite a los pacientes autoadministrarse el medicamento. En este caso el régimen de inducción típico consiste en una dosis inicial de 160 mg, seguida de 80 mg a las dos semanas y luego una dosis de mantenimiento de 40 mg cada dos semanas. En algunos casos, se ajusta la dosis a una administración semanal si se observa una disminución de la respuesta clínica.¹⁸

Los estudios sugieren que la eficacia de los anti-TNF depende de la capacidad del fármaco para mantener niveles terapéuticos en el suero y de su interacción con el sistema inmunitario del paciente. Una de las estrategias de acción consiste en inducir la apoptosis (muerte celular programada) de los linfocitos T en la lámina propia, a saber, un tipo de célula que participa activamente en la respuesta inflamatoria. Los anti-TNF, como

infiximab y adalimumab, han demostrado inducir esta apoptosis rápidamente, pues contribuye a la resolución de la inflamación. Adicionalmente, algunos anti-TNF inducen la diferenciación de macrófagos hacia un fenotipo M2, conocido por sus propiedades de reparación tisular, lo cual contribuye a la cicatrización de la mucosa. Sin embargo, se ha observado que solo los anticuerpos monoclonales de tipo IgG1, como infiximab y adalimumab, son capaces de activar este proceso de cicatrización completa, debido a su interacción con los receptores Fc en los macrófagos. Esto no ocurre con certolizumab que carece de esta región Fc, esto explica su menor eficacia en inducir cicatrización completa en algunos casos.^{15,16,17}

No obstante, el uso de terapia anti-TNF también presenta limitaciones y desafíos. Entre ellos, se encuentra la pérdida de respuesta en algunos pacientes con el tiempo, esto puede estar relacionado con la formación de anticuerpos contra el propio fármaco (anticuerpos anti-fármaco). Esta respuesta inmunitaria secundaria reduce los niveles de los anti-TNF en el cuerpo y disminuye su eficacia. Por tal razón, para abordar este problema, se suele emplear la combinación de estos agentes con inmunosupresores, como la azatioprina o el metotrexato, pues minimizan la inmunogenicidad, es decir, la tendencia a que el sistema inmune del paciente ataque al fármaco. Sin embargo, los resultados varían y en algunos pacientes los beneficios de esta combinación son limitados o asociados con un riesgo mayor de efectos secundarios.^{3,6,20}

Los estudios sobre los mecanismos de acción de los anti-TNF han puesto en evidencia que no todos los métodos para bloquear el TNF son igualmente efectivos en la EII. Por ende, los inhibidores solubles del receptor de TNF, como etanercept, que han demostrado eficacia en otras enfermedades inflamatorias, por ejemplo la artritis

reumatoide, no han mostrado ser efectivos en la EC y en la CU, e incluso se han relacionado con un aumento del riesgo de desarrollar EII en algunos casos. Lo anterior sugiere que en el contexto de la EII, es crucial que los anti-TNF tengan la capacidad de inducir apoptosis en células inflamatorias y de activar la diferenciación de macrófagos con funciones de reparación.²⁰

Por otra parte, el mantenimiento de niveles terapéuticos adecuados de infliximab y adalimumab en suero es esencial para lograr y mantener la remisión. Así mismo, estudios han demostrado que los niveles séricos de infliximab superiores a 5 µg/mL y de adalimumab entre 8 y 12 µg/mL están asociados con mejores resultados clínicos, incluidas la cicatrización de la mucosa y la reducción de los síntomas. Para ello, es común realizar monitoreo de niveles de estos medicamentos en sangre, especialmente en pacientes quienes presentan una disminución en la respuesta al tratamiento. En la etapa de inducción, idealmente se buscan niveles superiores a 20 µg/mL para infliximab y a 12 µg/mL para adalimumab ²⁰

La práctica de monitoreo de niveles de infliximab y adalimumab, conocida como "dosis basada en niveles", permite ajustar la dosis y la frecuencia de administración en función de los niveles séricos. Esta estrategia optimiza el tratamiento, de esta forma minimiza el riesgo de pérdida de respuesta y reduce la necesidad de otras intervenciones.^{6,20}

En suma, un desafío importante en el uso de infliximab y adalimumab es el desarrollo de anticuerpos anti-fármaco, que pueden reducir la eficacia de estos agentes. La formación de anticuerpos contra infliximab (anticuerpos anti-infliximab) y contra adalimumab (anticuerpos anti-adalimumab) resulta en la disminución de los niveles

terapéuticos y, en algunos casos, en reacciones adversas como la aparición de síntomas similares a la gripe y reacciones en el lugar de la inyección. Lo anterior lleva a la denominada "pérdida de respuesta secundaria", en donde los pacientes, inicialmente, responden bien al tratamiento, pero experimentan una reducción en la eficacia con el tiempo.^{15,16,17}

Para mitigar la formación de anticuerpos, se recomienda a menudo la coadministración de inmunomoduladores como la azatioprina o el metotrexato, pues suprimen la respuesta inmunitaria contra los fármacos anti-TNF. Aunque la combinación de infliximab o adalimumab con inmunosupresores puede reducir la formación de anticuerpos y mejora la efectividad del tratamiento, esta estrategia no es efectiva en todos los pacientes y puede incrementar el riesgo de infecciones u otros efectos secundarios debido a la inmunosupresión.²⁰

Así mismo, tanto infliximab como adalimumab han demostrado eficacia en la inducción y el mantenimiento de la remisión en pacientes con EII, pero su efectividad puede variar. Estudios han mostrado que los niveles terapéuticos de infliximab están estrechamente correlacionados con la cicatrización de la mucosa y la reducción de marcadores de inflamación como la PCR. Por su parte, adalimumab, administrado de manera continua, también ha mostrado inducir la cicatrización en un porcentaje significativo de pacientes, aunque su eficacia es menor en comparación con infliximab en aquellos con niveles elevados de PCR inicial o enfermedad más agresiva.^{15,16,20}

En los ensayos clínicos y estudios de seguimiento, ambos agentes han demostrado tasas de respuesta similares, aunque infliximab parece ser superior en términos de inducción de cicatrización completa de la mucosa en algunos estudios

comparativos. La eficacia de estos tratamientos también está influenciada por factores individuales, como la predisposición genética y las características específicas de la enfermedad en cada paciente.²⁰ Además, se han documentado diferencias en los perfiles de respuesta y remisión según las características individuales de los pacientes. Algunos estudios señalan que variaciones genéticas en los receptores Fc pueden influir en la efectividad de los anti-TNF, de tal modo aquellos con una variante de alta afinidad para los receptores Fc suelen presentar mejores respuestas a nivel inflamatorio. Este hallazgo ha abierto la puerta al desarrollo de nuevos anti-TNF diseñados para optimizar la afinidad y posiblemente, mejorar la cicatrización de la mucosa.^{20,25}

A pesar de las limitaciones, los anti-TNF representan un avance terapéutico significativo en la EII, mejora la calidad de vida de los pacientes quienes responden a la terapia y permiten la reducción de la dependencia de los corticoides. Sin embargo, la variabilidad en las respuestas sugiere la necesidad de un monitoreo personalizado, es evaluado tanto los niveles de los fármacos como la presencia de anticuerpos anti-fármaco, para ajustar las dosis o considerar cambios en la estrategia de tratamiento. También subraya la importancia de la investigación continua para optimizar estos tratamientos y desarrollar nuevos enfoques para superar los desafíos actuales.^{15,16,17}

Calprotectina fecal

Existen múltiples criterios que orientan a los médicos para definir si los pacientes presentan una adecuada respuesta a los anti-TNF o si de lo contrario presentan tanto

fallo al tratamiento primario como pérdida de respuesta secundaria. La calprotectina fecal es una proteína presente en las heces, secretada por los neutrófilos durante los procesos inflamatorios. Es uno de los biomarcadores más confiables para detectar y monitorear la actividad inflamatoria en la EII, tanto en la EC como en la CU. Pues, los niveles elevados de calprotectina fecal se correlacionan bien con la actividad inflamatoria en el intestino y permiten evaluar la severidad de la enfermedad. En pacientes con EII, la medición de calprotectina fecal es útil tanto para el diagnóstico inicial como para evaluar la respuesta al tratamiento y predecir las recaídas. Aunque tanto en EC como en CU se observan niveles elevados de calprotectina fecal, en la EC estos niveles suelen ser más elevados en casos con afectación colónica en comparación con la enfermedad localizada en el intestino delgado. En CU, la calprotectina es particularmente útil para detectar actividad inflamatoria en el colon distal, en donde la inflamación es más frecuente. Además, la calprotectina permite diferenciar entre un brote de EII y otros trastornos funcionales, a saber, el síndrome de intestino irritable (SII), que presenta síntomas similares, pero sin inflamación.^{31,32,33,34,35}

Deposiciones

Las características de las deposiciones fecales y los síntomas relacionados con las evacuaciones son factores importantes en la evaluación de la EII. La frecuencia, consistencia y urgencia de las deposiciones varían significativamente entre la EC y la CU y proporcionan información sobre la localización y la extensión de la inflamación. En la

EC, los síntomas pueden variar según la localización de la enfermedad. Ahora bien, la afectación del intestino delgado suele manifestarse con dolor abdominal y pérdida de peso, mientras tanto, la afectación colónica tiende a causar diarrea crónica, a menudo sin sangre y deposiciones líquidas. Aun cuando, la urgencia defecatoria es menos común en la EC que en la CU, puede presentarse en casos de enfermedad perianal o inflamación en el colon. En la CU, la inflamación afecta principalmente el colon y el recto, por tal razón, produce síntomas como diarrea sanguinolenta, tenesmo (sensación de evacuación incompleta) y urgencia fecal. En este particular, los pacientes con CU suelen experimentar deposiciones frecuentes, con una consistencia acuosa, semilíquida o presencia de moco y sangre. Estos síntomas afectan, significativamente, la calidad de vida de los pacientes y es un indicador de la actividad de la enfermedad. La severidad de las deposiciones puede variar desde formas leves, con menos de 4 evacuaciones al día, hasta casos graves, con más de 10 evacuaciones diarias, acompañadas de síntomas sistémicos como fiebre y pérdida de peso.^{48,49}

Endoscopía

La endoscopía es una herramienta ampliamente utilizada para el diagnóstico y seguimiento en la EII⁶⁰. Existen varios puntajes de riesgo diseñados para orientar el tratamiento de los pacientes. Por ende, el puntaje de Mayo endoscópico es una herramienta de evaluación muy utilizada para determinar la gravedad de la inflamación en pacientes con Colitis Ulcerosa y guiar decisiones de tratamiento. Este sistema, mencionado anteriormente, se basa en la evaluación endoscópica del colon y clasifica la actividad en una escala de 0 a 3. A saber, el 0 significa mucosa normal o sin evidencia

de inflamación activa, 1 significa eritema leve y patrón vascular disminuido con una mucosa ligeramente friable, 2 significa eritema moderado con ausencia del patrón vascular, friabilidad y presencia de erosiones superficiales y, por último, el 3 significa inflamación grave con ulceraciones, sangrado espontáneo y friabilidad severa. Este puntaje es ampliamente utilizado debido a su simplicidad y capacidad para estandarizar la evaluación de la actividad de la enfermedad. A su vez, un puntaje de 0 a 1 generalmente se asocia con remisión endoscópica, mientras que un puntaje de 2 o 3 indica actividad de la enfermedad. Este sistema permite a los médicos monitorizar la respuesta al tratamiento y ajustar las terapias en función del grado de inflamación observado.^{60,61,62}

Para la enfermedad de Crohn, por ejemplo, existe el puntaje SES-CD por sus siglas en inglés de “Simple Endoscopic Score for Crohn’s Disease”, es una herramienta endoscópica de evaluación para medir la severidad de la enfermedad de Crohn en diferentes segmentos del tracto gastrointestinal, ayudan al monitoreo de la actividad inflamatoria y guía las decisiones de tratamiento. El SES-CD evalúa cuatro parámetros en cada segmento del intestino afectado, el tamaño de las úlceras, la extensión de la superficie ulcerada, extensión de la superficie afectada y presencia de estenosis. Ahora bien, cada uno de estos parámetros se evalúa en los cinco segmentos del intestino, se suma, genera un puntaje total que varía desde 0 (sin enfermedad) hasta un máximo de 56 en casos de enfermedad extensa y severa. Un SES-CD bajo indica remisión endoscópica, mientras tanto, un puntaje alto refleja una actividad inflamatoria significativa,

en otras palabras, es útil para evaluar la efectividad del tratamiento y ajustar la terapia en función de la progresión de la enfermedad^{60,61,62}

Resultados

Se realizó un estudio epidemiológico que incluyó 77 pacientes con diagnóstico de Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) atendidos en el Hospital San Juan de Dios (HSJD) durante el período comprendido entre julio 2021 y junio 2023. La edad promedio de los pacientes fue de $44,3 \pm 15,5$ años, con un rango entre 19 y 83 años. De la totalidad de pacientes, el 61% de los casos tenía Colitis Ulcerativa (CU) y el 57,1% era mujeres. Solamente el 5,2 % reportó la práctica de tabaquismo. En la tabla 1 se describen las características sociodemográficas y del estilo de vida según el tipo de EII.

Tabla 2. Caracterización epidemiológica- sociodemográfica y del estilo de vida según el tipo de EII de los pacientes atendidos en el HSJD durante el período comprendido entre julio 2021-junio 2023.

Clasificación EEI	Sexo		Edad	Tabaquismo
	Hombre	Mujer		

Total % (n)	42,9% (33)	57,1% (44)	44,3±15,5	5,2% (4)
Enfermedad de Crohn (EC)	50% (15)	50% (15)	47,3±17,7	10% (3)
Colitis Ulcerativa (CU)	38,3% (18)	61,7% (29)	42,3±13,7	2,1% (1)

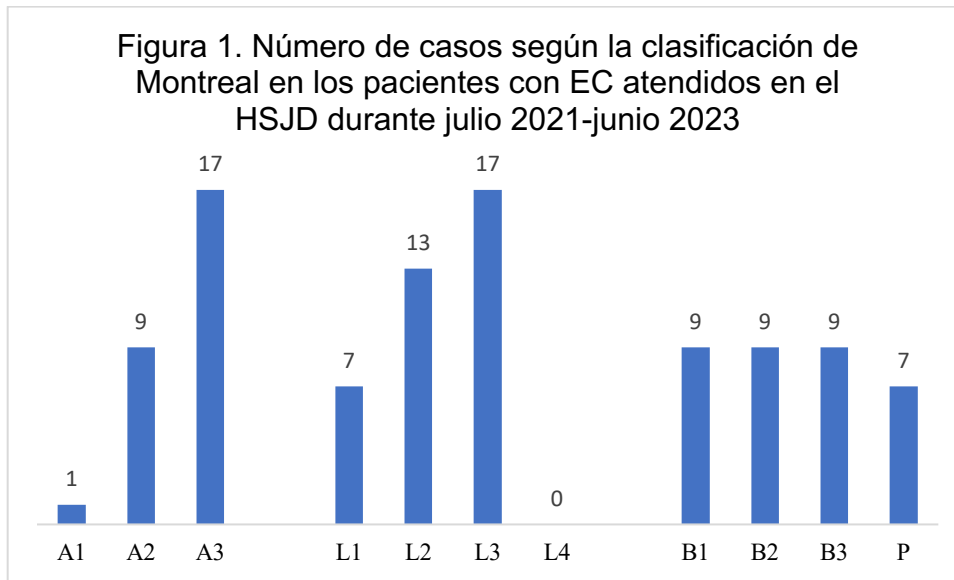
Como se muestra en la tabla anterior, la prevalencia de CU resultó descriptivamente mayor en las mujeres, sin embargo, estadísticamente esta diferencia no resultó significativa. La edad entre hombres y mujeres no fue significativamente ($p=0,757$) ni por tipo de EII $p=0,172$.

Caracterización clínica de los pacientes con diagnóstico de EII (Enfermedad de Crohn)

Enfermedad de Crohn

Se calculó la clasificación según Montreal para 27 de los 30 casos diagnosticados con enfermedad de Crohn. En ese orden, la clasificación de Montreal respecto a la edad, el 56,7 % ($n=17$) se clasificó como A3 (>40 años), el 30% ($n=9$) (17-40 años), como A2 y solamente el 3,3% ($n=1$) como A1 (menor de 16 años).

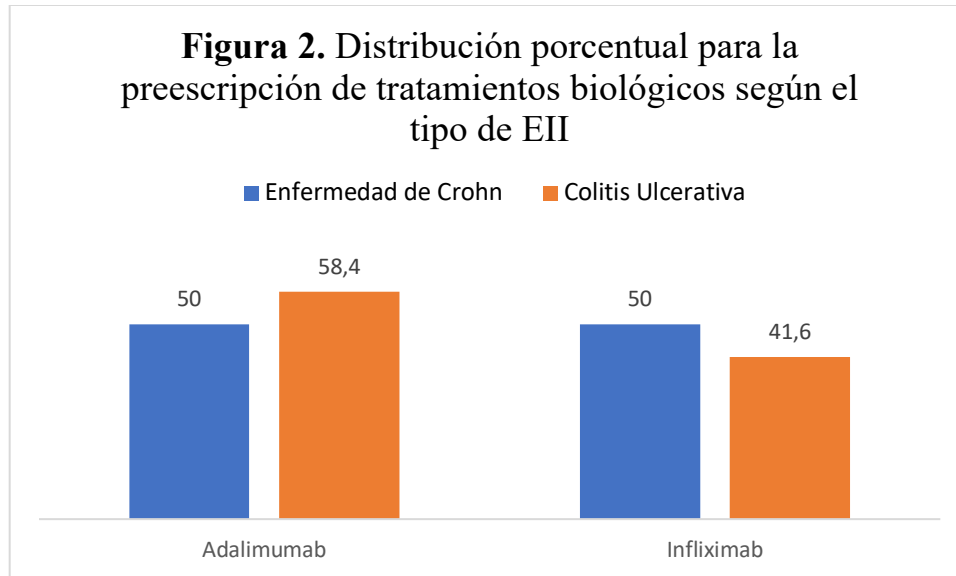
Respecto a la localización/extensión de la enfermedad, se encontró que el 56,7% ($n=17$) se clasificó como ileocolónica L3, un 23,35 ($n=7$) como ileal L1y el 10% ($n=3$) tipo colónica (L2). En relación con el compromiso intestinal el 33% ($n=9$) de los casos se clasificó dentro de alguna de las siguientes categorías: B1, B2 o B3. Además, en el 23,3% ($n=7$) de los pacientes la EC incluyó compromiso perianal.



Uso de tratamiento

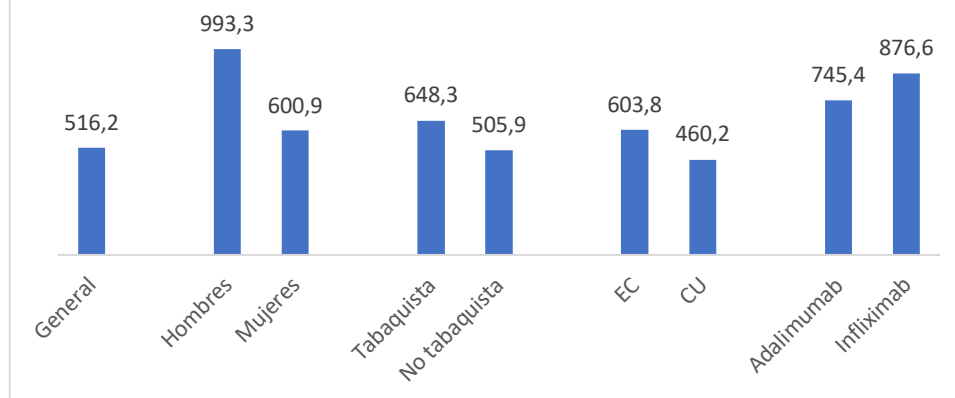
- 6.3.2.4 Comparar las tasas de respuesta entre adalimumab e infliximab.

El 58,4% (n=45) de los pacientes se trató con adalimumab mientras tanto el 41,6% con infliximab. En el caso de los pacientes con EC, el 50% de los casos recibió adalimumab y el otro 50% infliximab. Para la CU, el tratamiento prescrito en la mayoría de los casos fue adalimumab (58,4%) (Figura 2).



Se determinó el nivel de respuesta según los niveles de calprotectina fecal en heces. Para toda la muestra, se obtuvo un promedio de $516,2 \pm 797,8 \mu\text{g/g}$ superior en las personas diagnosticadas con EC, aunque sin diferencias significativas asociadas con el tipo de EII ($603,8 \pm 947,8$ vs $460,2 \pm 690,7$, $p=0.445$), al sexo ($p=0.159$), la edad ($p=0,243$) ni con la práctica de tabaquismo ($p=0,450$) aunque en esta última fue descriptivamente mayor entre las personas tabaquistas ($499,9 \pm 745,4$ vs $812,2 \pm 648,3$). En los pacientes en quienes se administró adalimumab, se obtuvo un nivel de calprotectina fecal de $485,7 \pm 745,4$, y para el caso de infliximab el promedio fue de $559,1 \pm 876,6$, sin embargo, esta diferencia no fue significativa ($p=0.693$).

Figura 3. Niveles de calprotectina fecal en los pacientes atendidos en el HSJD entre el período julio 2021-junio 2023.



Durante el estudio, el 53,3% (n=41) de los pacientes, mostró respuestas favorables según el nivel de calprotectina. Según el tipo de EII, en la EC el 50% de los pacientes obtuvo una respuesta favorable, mientras tanto, que para los casos de CU el porcentaje fue del 55,3%. En consideración con el tipo de tratamiento, en quienes se administró Adalimumab, el 48,9% presentó un nivel adecuado y este porcentaje fue superior en las personas tratadas con Infliximab 59,3% (n=19). Entre los pacientes con un nivel de calprotectina elevado sometidos a la evaluación endoscópica (n=21), el 90,5 tuvo una actividad inadecuada según la escala Mayo (n=19) y el 100% (n=15) según el puntaje de SES-CD.

Deposiciones

El 68,8% (n=53) presentó una adecuada respuesta al tratamiento, valorado según el número de deposiciones diarias. Este porcentaje fue mayor en las personas

diagnosticadas con Enfermedad de Crohn (EC) (76,7%) en comparación con los casos de Colitis Ulcerativa (63,8%). El tipo de EII no se asoció significativamente con la buena respuesta terapéutica en cuanto al número de deposiciones ($p=0,092$). El tipo de tratamiento tampoco se asoció significativamente con el número de deposiciones ($p=0,573$).

Figura 4. Actividad endoscópica según el puntaje SES-CD en pacientes con Enfermedad de Crohn atendidos en el HSJD julio 2021-junio 2023

■ No adecuada ■ Adecuada ■ Sin datos

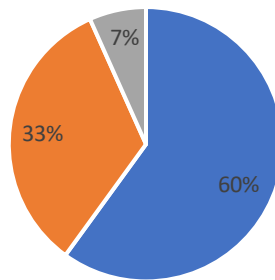
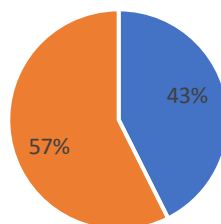


Figura 5. Actividad endoscópica, según la escala de Mayo, en pacientes con Colitis Ulcerativa atendidos en el HSJD durante Julio-2021 a Junio-2023

■ No adecuada ■ Adecuada



Para todo el estudio, se encontró un porcentaje de falla al tratamiento primario de 26% (n=20) y un 23,4% de la muestra (n=18) presentó pérdida de respuesta secundaria al tratamiento. Entre los pacientes con falla de tratamiento primaria, el 60% cursaba con CU (n=12) y el 40% con EC (n=8).

Con respecto a los casos con pérdida de respuesta secundaria (n=18), 10 tenían el diagnóstico de CU y 8 EC. Los 8 pacientes con EC presentaron una respuesta inadecuada al SES-CD y solamente 2 de los casos de CU presentaron una actividad endoscópica adecuada según la escala Mayo.

Entre los pacientes que presentaron falla al tratamiento primario, el nivel de calprotectina fue de $959,8 \pm 976,1 \mu\text{g/g}$, mientras tanto, en quienes tuvieron pérdida de respuesta al tratamiento, el promedio para este biomarcador fue $1003,7 \pm 907,6 \mu\text{g/g}$, en ambos casos los niveles de calprotectina resultaron significativamente mayores al grupo que cursó sin falla al tratamiento primario o pérdida de respuesta secundaria ($p=0,003$). Respecto a los pacientes con antecedente de tabaquismo, en este estudio 3 de los 4 presentaron pérdida de respuesta secundaria al tratamiento.

Entre los pacientes que presentaron pérdida de respuesta secundaria, al 94,4% (17) se le solicitó niveles séricos de anti-TNF y el 100% (n=18) niveles de anticuerpos anti-TNF. Del total de la muestra, 13 pacientes requirieron cambio de tratamiento. Para toda la muestra, se obtuvo que solamente el 48.1% (n=37) se le solicitó niveles séricos de anti TNF y los niveles de anticuerpos anti TNF.

En general, el 50,6% de la muestra (n=39) tuvo una respuesta al tratamiento exitosa sin falla al tratamiento primaria ni pérdida de la respuesta secundaria. En la siguiente tabla se presenta la falla al tratamiento primaria y pérdida de respuesta según la EEI y el tratamiento prescrito. Como se presenta en la siguiente tabla, en los pacientes con EC, el 46,7% respondió adecuadamente al tratamiento. Además, en este grupo el mismo número de casos presentó fallo al tratamiento primario y pérdida de respuesta secundaria al tratamiento indistintamente del tratamiento.

En el caso de los pacientes con CU, el 53,2% respondió al tratamiento adecuadamente. Como se muestra en la Tabla 3, la mayoría de los pacientes que falló al tratamiento primario estaba siendo tratados con Adalimumab, no así para aquellos casos que presentaron pérdida de respuesta al tratamiento.

Tabla 3. Comparación de resultados de los anti-TNF según el tipo de EII

Enfermedad Inflamatoria Intestinal		Tratamiento Anti-TNF	
		Adalimumab	Infliximab
Enfermedad de Crohn	<i>Sin complicaciones</i>	7	7
	<i>Fallo al tratamiento</i>	4	4
	<i>Pérdida de respuesta</i>	4	4
Colitis Ulcerativa	<i>Sin complicaciones</i>	14	11
	<i>Fallo al tratamiento</i>	11	1
	<i>Pérdida de respuesta</i>	5	5

Discusión

En el presente estudio realizado en el HSJD, solo el 48,1% de los pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) contaba con pruebas para evaluar los niveles séricos de anti-TNF. Esto contrasta marcadamente con la práctica en regiones desarrolladas, en donde la monitorización terapéutica de estos fármacos es rutinaria. En la literatura internacional, como lo señala Papamichael et al. (2019), se ha establecido cuáles niveles séricos terapéuticos de infliximab y adalimumab se asocian con una mayor probabilidad de remisión clínica y endoscópica. En este sentido, los estudios internacionales documentan que un enfoque basado en la medición regular de los niveles séricos permite el ajuste de la dosis de manera proactiva, para reducir las tasas de pérdida de respuesta secundaria.^{2,3,5}

En este estudio, la tasa de pérdida de respuesta secundaria fue del 23,4%, y similar a lo que dice la literatura internacional, todos los pacientes con pérdida de respuesta mostraron niveles significativamente elevados de calprotectina fecal, un indicador indirecto de inflamación persistente y potencial subdosificación del tratamiento.

Presencia de anticuerpos anti-TNF

En el estudio local, el 100% de los pacientes con pérdida de respuesta secundaria fue sometido a pruebas para la detección de anticuerpos anti-TNF y el 94,4% a niveles séricos de medicamento, esto en línea con la práctica recomendada.

Similar a los estudios internacionales reportaron que entre el 10-30% de los pacientes tratados con infliximab y el 6-13% de los tratados con adalimumab desarrollan anticuerpos anti-TNF neutralizantes, esto reduce, significativamente, la eficacia del tratamiento, este estudio demostró un 9% para pacientes con infliximab y un 5% para adalimumab.

La literatura enfatiza que la inmunogenicidad puede prevenirse o manejarse mediante el uso de terapias combinadas (anti-TNF + inmunomoduladores), estrategia que también se aplica en el contexto local y permite mayor accesibilidad a tratamientos o seguimiento clínico, consecuentemente, logra mejores resultados en todos los parámetros de los pacientes.

En el estudio local, infliximab mostró una tasa de respuesta favorable del 71,9% frente al 48,9% de adalimumab, especialmente en pacientes con enfermedad de Crohn (EC). Estos hallazgos coinciden con reportes internacionales los cuales sugieren que infliximab puede ser más eficaz en enfermedades con patrón complicado, como la enfermedad fistulizante. A nivel mundial, infliximab se ha relacionado con una farmacocinética más estable debido a su administración intravenosa, esto facilita el ajuste de dosis en respuesta a la monitorización. Por otro lado, adalimumab, al ser administrado subcutáneamente, presenta mayor variabilidad en sus niveles séricos, por lo tanto, explicaría en parte la menor respuesta observada en este estudio.

Un aspecto clave en la diferencia con la evidencia global es que el presente estudio refleja un enfoque más reactivo, en donde la medición de niveles séricos y anticuerpos anti-TNF se realiza únicamente en pacientes que ya presentan pérdida de respuesta clínica. Ahora bien, la literatura internacional aboga por un enfoque proactivo, en donde las mediciones se utilizan para predecir el riesgo de falla y ajustar la terapia antes de que ocurran complicaciones, en otras palabras, reduce así el uso de recursos y mejora los resultados clínicos a largo plazo.

Conclusión

El presente estudio aporta información valiosa sobre la práctica clínica en un entorno local, además subraya las brechas en la implementación de estrategias avanzadas de monitorización terapéutica para pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII). A pesar de que un 50,6% de los pacientes respondió adecuadamente al tratamiento, el 26% presentó falla primaria y un 23,4% mostró pérdida de respuesta secundaria. Estos resultados están en línea con la literatura internacional que describe que hasta el 30% de los pacientes pueden experimentar pérdida de respuesta secundaria a agentes anti-TNF. Sin embargo, la limitada disponibilidad de mediciones de niveles séricos y anticuerpos anti-TNF en este estudio representa un desafío importante que contrasta con los estándares internacionales.

En comparación con la evidencia internacional, el presente estudio refleja importantes limitaciones en la implementación de prácticas avanzadas de manejo en

pacientes con EII. Por lo tanto, adoptar un enfoque basado en la monitorización proactiva y optimización terapéutica mejoraría, significativamente, los resultados clínicos, en este caso, reduce complicaciones y mejora la calidad de vida de los pacientes. La integración de estas estrategias debe ser una prioridad para los sistemas de salud en entornos similares, pues buscan el cierre la brecha con los estándares internacionales y garantiza una atención más equitativa y eficaz para los pacientes con EC y CU.

Limitaciones y recomendaciones

La limitación principal de este estudio de investigación es la descripción de las características de la población de un único centro de salud, esto podría traer algunos sesgos al querer extrapolar los resultados con otras poblaciones sobre todo de otras latitudes. Debido a que es el centro de atención médica con mayor área de atracción del país, para eventuales estudios de investigación esta limitación se podría sobreponer.

Al ser un estudio únicamente observacional y descriptivo, puede existir ausencia de datos de algunos pacientes, esto representa mayor exclusión de la población analizada. Debido a la falta de estandarización de los protocolos de manejo en estos pacientes a nivel nacional, se presenta mayor variabilidad en los expedientes digitales sobre la información médica de estos pacientes.

Recomendaciones

Para lograr mejores resultados en los pacientes con Enfermedad Inflamatoria intestinal y el uso de anti-TNF se recomienda protocolizar los manejos incluso la solicitud de estudios endoscópicos y bioquímicos en las consultas de los servicios de Gastroenterología, así como realizar formularios sobre la sintomatología que siempre se debe indagar en este tipo de pacientes. También se debe aumentar la medición tanto de niveles de anticuerpos anti-TNF como de niveles séricos de fármaco, ya que tanto la

literatura internacional como los resultados de este estudio demuestran información muy importante la cual impacta, positivamente, en la evolución de estos pacientes.

Bibliográfia

- 1-Mowat C, Cole A, et al. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2011;60:571-607.
- 2-Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus of rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:924-6.
- 3-Brown SR, Fearnhead NS, Faiz OD, et al. The Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland consensus guidelines in surgery for inflammatory bowel disease. *Colorectal Dis* 2018;20:3-117.
- 4-Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, et al. Course of ulcerativw colitis: analysis of changes in disease activity over years. *Gastroenterology* 1994; 107:3-11.
- 5-Leighton JA, Shen b, Baron TH, et al. ASGE guideline: endoscopy in the diagnosis and treatment of inflammatory bowel disease. *Gastrointest Endosc* 2006;63:558-65.
- 6-Park SH, Yang SK, Park SK, et al. Atypical distribution of inflammation in newly diagnosed ulcerative colitis is not rare. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2014;28:125-30.
- 7-Kim B, Barnett JL, Klee CG, et al. Endoscopic and histological patchiness in treated ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1999;94:3258-62.
- 8-Feng Wu J. Therapeutic Drug Monitoring of Biologics for patients with inflammatory bowel disease: how, when and whom?. *Gut and Liver*. July 2022; Vol 16 No 4, 16:515-524.
- 9-Lamb C, Kennedy N, Raine T, et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the managmente of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2019; 0:1-106.

- 10-Elhag D, Kumar M, Saadaoui M. Inflammatory Bowel Disease Treatments and Predictive Biomarkers of Therapeutic Response. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(13), 6966.
- 11-Agrawal M, et al. Department of Clinical Medicine Center for Molecular Prediction of Inflammatory Bowel Disease (PREDICT). Implications of the changing epidemiology of inflammatory bowel disease in a changing world. *United European Gastroenterol J.* 2022;10:1113-1120.
- 12-Torres J, Bonovas S, Doherty G. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *J Crohns Colitis.* 2020 Jan 1;14(1):4-22.
- 13-Juliao-Baños F, Grillo-Ardila CF, Alfaro J. Update of the PANCCO clinical practice guidelines for the treatment of ulcerative colitis in the adult population. 2022 Jul-Sep;87(3):342-361.
- 14-Argollo M, Gustavo P, Kakkadasam P. Optimizing biologic therapy in IBD. *Gastroenterology and Hepatology.* 2 September 2020: online.
- 15-Feakins RM. British Society of Gastroenterology. Inflammatory bowel disease biopsies: updated British Society of Gastroenterology reporting guidelines. *J Clin Pathol.* 2013;66:1005-26.
- 16-Afif, W. Loftus, E. Jr, Faubion, W. Kane, S. Brunining, D. Hanson K. et al (2010) Clinical utility of measuring infliximab and human anti-chimeric antibody concentrations in patients with inflammatory bowel disease. *AM J Gastroenterol* 105: 1133-1139.
- 17-Ainsworth, M. Bendtzen, K and Brynskov, J. (2008) Tumor necrosis factor-alpha binding capacity and infliximab antibodies measured by fluid phase radioimmunosassays as predictors of clinical efficacy of infliximab in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 103:944-948.

- 18-Anderson, P. (2005) Tumor necrosis factor inhibitors: clinical implications of their different immunogenicity profiles. *Semin Arthritis Rheum* 34(Suppl. 1): 19–22.
- 19-Baert, F., Noman, M., Vermeire, S., Van Assche, G., D'Haens, G., Carbonez, A. et al. (2003) Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med* 348: 601–608.
- 19-Barnes, T. and Moots, R. (2007) Targeting nanomedicines in the treatment of rheumatoid arthritis: focus on certolizumab pegol. *Int J Nanomedicine* 2: 3–7.
- 20-Bewtra, M., Su, C. and Lewis, J. (2007) Trends in hospitalization rates for inflammatory bowel disease in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol* 5: 597–601.
- 21-Bodini, G., Savarino, V., Fazio, V., Assandri, L., Dulbecco, P., Gemignani, L. et al. (2012) Relationship between drug serum concentration and clinical activity in patients with Crohn disease who achieved remission with adalimumab – a prospective study [abstract Sa2045]. *Gastroenterology* 142: S388.
- 22-Bosani, M., Ardizzone, S. and Porro, G. B. (2009) Biologic targeting in the treatment of inflammatory bowel diseases. *Biologics* 3: 77–97.
- 23-Brambell, F., Hemmings, W. and Morris, I. (1964) A theoretical model of gamma globulin catabolism. *Nature* 203: 1352–1354.
- 24-Breese, E., Michie, C., Nicholls, S.W., Murch, S., Williams, C., Domizio, P. et al. (1994) Tumor necrosis factor alpha-producing cells in the intestinal mucosa of children with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 106: 1455–1466.
- 25-Dube PE, Punit S, Polk DB. Redeeming an old foe: Protective as well as pathophysiological roles for tumor necrosis factor in inflammatory bowel disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2015;308:G161–70.

- 26-Kalliolias GD, Ivashkiv LB. TNF biology, pathogenic mechanisms and emerging therapeutic strategies. *Nat Rev Rheumatol* 2016;12:49–62.
- 27-Locksley RM, Killeen N, Lenardo MJ. The TNF and TNF receptor superfamilies: Integrating mammalian biology. *Cell* 2001;104:487–501.
- 28-Beutler B, Greenwald D, Hulmes JD, et al. Identity of tumour necrosis factor and the macrophage-secreted factor cachectin. *Nature* 1985;316:552–4.
- 29-Cerami A, Ikeda Y, Le Trang N, Hotez PJ, Beutler B. Weight loss associated with an endotoxin-induced mediator from peritoneal macrophages: The role of cachectin [tumor necrosis factor]. *Immunol Lett* 1985;11:173–7.
- 30-Beutler B, Millsark IW, Cerami AC. Passive immunization against cachectin/ tumor necrosis factor protects mice from lethal effect of endotoxin. *Science* 1985;229:869–71.
- 31-van der Poll T, Levi M, van Deventer SJ, et al. Differential effects of anti-tumor necrosis factor monoclonal antibodies on systemic inflammatory responses in experimental endotoxemia in chimpanzees. *Blood* 1994;83:446–51.
- 32-Derkx B, Taminiau J, Radema S, et al. Tumour-necrosis-factor antibody treatment in Crohn's disease. *Lancet* 1993;342:173–4.
- 33-Kojouharoff G, Hans W, Obermeier F, et al. Neutralization of tumour necrosis factor [TNF] but not of IL-1 reduces inflammation in chronic dextran sulphate sodium-induced colitis in mice. *Clin Exp Immunol* 1997;107:353–8.
- 34-Noti M, Corazza N, Mueller C, Berger B, Brunner T. TNF suppresses acute intestinal inflammation by inducing local glucocorticoid synthesis. *J Exp Med* 2010;207:1057–66.

- 35-Hale LP, Greer PK. A novel murine model of inflammatory bowel disease and inflammation-associated colon cancer with ulcerative colitis-like features. *PLoS One* 2012;7:e41797.
- 36-Dayer Schneider J, Seibold I, Saxer-Sekulic N, et al. Lack of TNFr2 expression by CD4[+] t cells exacerbates experimental colitis. *Eur J Immunol* 2009;39:1743–53.
- 37-Chen X, Wu X, Zhou Q, et al. TNFr2 is critical for the stabilization of the CD4+foxp3+ regulatory T cell phenotype in the inflammatory environment. *J Immunol* 2013;190:107684.
- 38-Housley WJ, Adams CO, Nichols FC, et al. Natural but not inducible regulatoryT cells require TNF-alpha signalling for in vivo function. *J Immunol* 2011;186:6779–87.
- 39-Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: The accent I randomised trial. *Lancet* 2002;359:1541–9.
- 40-Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody [adalimumab] in Crohn's disease: The CLASSIC- I trial. *Gastroenterology* 2006;130:323–33; quiz 591.
- 41-Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody CA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's disease CA2 study group. *N Engl J Med* 1997;337:1029–35.
- 42-Cote-Daigneault J, Bouin M, Lahaie R, Colombel JF, Poitras P. Biologics in inflammatory bowel disease: What are the data? *United European Gastroenterol J* 2015;3:419–28.

43-Modigliani R, Mary JY, Simon JF, et al. Clinical, biological, and endoscopic picture of attacks of Crohn's disease. Evolution on prednisolone. Groupe d'étude thérapeutique des affections inflammatoires digestives. *Gastroenterology* 1990;98:811–8.

44-Peyrin-Biroulet L, Reinisch W, Colombel JF, et al. Clinical disease activity, C-reactive protein normalisation and mucosal healing in Crohn's disease in the SONIC trial. *Gut* 2014;63:88–95.

45-Rutgeerts P, Van Assche G, Sandborn WJ, et al. Adalimumab induces and maintains mucosal healing in patients with Crohn's disease: Data from the EXTEND trial. *Gastroenterology* 2012;142:1102–11.e2.

46-Sandborn WJ, Feagan BG, Stoinov S, et al. Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease. *N Engl J Med* 2007;357:228–38.

47-Sandborn WJ, Schreiber S, Feagan BG, et al. Certolizumab pegol for active Crohn's disease: A placebo-controlled, randomized trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:6708.e3.

48-Schreiber S, Khaliq-Kareemi M, Lawrance IC, et al. Maintenance therapy with certolizumab pegol for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2007;357:239–50.

49-Sandborn WJ, Feagan BG, Radford-Smith G, et al. CDp571, a humanized monoclonal antibody to tumour necrosis factor alpha, for moderate to severe Crohn's disease: A randomised, double blind, placebo controlled trial. *Gut* 2004;53:1485–93.

49-Sandborn WJ, Hanauer SB, Katz S, et al. Etanercept for active Crohn's disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2001;121:1088–94.

50-Rutgeerts P, Sandborn WJ, Fedorak RN, et al. Onercept for moderate-to-severe Crohn's disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:888–93.

51-Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands BE, et al. Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease [STRIDE]: determining therapeutic goals for treat-to-target. *Am J Gastroenterol* 2015;110:1324–38.

52-Dignass A, Eliakim R, Magro F, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 1: definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis* 2012;6:965–90.

53-Walmsley RS, Ayres RC, Pounder RE, Allan RN. A simple clinical colitis activity index. *Gut* 1998;43:29–32.

54-Turner D, Otley AR, Mack D, et al. Development, validation, and evaluation of a pediatric ulcerative colitis activity index: a prospective multicenter study. *Gastroenterology* 2007;133:423–32.

55-Higgins PD, Schwartz M, Mapili J, Krokos I, Leung J, Zimmermann EM. Patient defined dichotomous end points for remission and clinical improvement in ulcerative colitis. *Gut* 2005;54:782–8.

56-Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *N Engl J Med* 1987;317:1625–9.

57-Sutherland LR, Martin F, Greer S, et al. 5-Aminosalicylic acid enema in the treatment of distal ulcerative colitis, proctosigmoiditis, and proctitis. *Gastroenterology* 1987;92:1894–8.

- 58-D'Haens G, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. A review of activity indexes and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2007;132:763–86.
- 59-Lewis JD, Chuai S, Nessel L, Lichtenstein GR, Aberra FN, Ellenberg JH. Use of the noninvasive components of the Mayo score to assess clinical response in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:1660–6.
- 60-Turner D, Seow CH, Greenberg GR, Griffiths AM, Silverberg MS, Steinhart AH. A systematic prospective comparison of noninvasive disease activity indexes in ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:1081–8.
- 61-Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *Br Med J* 1955;2:1041–8.
- 62-Graham DB, Xavier RJ. Pathway paradigms revealed from the genetics of inflammatory bowel disease. *Nature* 2020; 578: 527-39.
- 63-Jostins L, Ripke S, Weersma RK, et al. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature* 2012; 491: 119-24.
- 64-McDonald BD, Jabri B, Bendelac A. Diverse developmental pathways of intestinal intraepithelial lymphocytes. *Nat Rev Immunol* 2018; 18: 514-25.
- 65-Kurashima Y, Kiyono H. Mucosal ecological network of epithelium and immune cells for gut homeostasis and tissue healing. *Annu Rev Immunol* 2017; 35: 119-47.
- 66-Pullan RD, Thomas GA, Rhodes M, et al. Thickness of adherent mucus gel on colonic mucosa in humans and its relevance to colitis. *Gut* 1994; 35: 353-9.
- 67-Parikh K, Antanaviciute A, Fawcner-Corbett D, et al. Colonic epithelial cell diversity in health and inflammatory bowel disease. *Nature* 2019; 567: 49-55.

68-Boschetti G, Garnero P, Moussata D, et al. Accuracies of serum and fecal S100 proteins (calprotectin and calgranulin C) to predict the response to TNF antagonists in patients with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2015; 21:331–336.

69-Guidi L, Marzo M, Andrisani G, et al. Faecal calprotectin assay after induction with anti-tumour necrosis factor alpha agents in inflammatory bowel disease: prediction of clinical response and mucosal healing at one year. *Dig Liver Dis* 2014;46:974–979.

70-Nakarai A, Kato J, Hiraoka S, et al. Slight increases in the disease activity index and platelet count imply the presence of active intestinal lesions in C-reactive protein-negative Crohn's disease patients. *Intern Med* 2014;53:1905–1911.

71-Diederer K, Hoekman DR, Leek A, et al. Raised faecal calprotectin is associated with subsequent symptomatic relapse, in children and adolescents with inflammatory bowel disease in clinical remission. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;45:951–960.

72-Kostas A, Siakavellas SI, Kosmidis C, et al. Fecal calprotectin measurement is a marker of short-term clinical outcome and presence of mucosal healing in patients with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2017;23:7387–7396.