

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Medicina



FRECUENCIA Y EFECTIVIDAD DE LA INTENSIFICACIÓN

DEL TRATAMIENTO ANTI-TNF

EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL:

REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METAANÁLISIS

TESIS DOCTORAL

LAURA GUBERNA BLANCO

Madrid, 2022

DIRECTORES:

Prof. Javier P. Gisbert

Dra. Olga Nyssen Pérez



El trabajo titulado “Frecuencia y efectividad de la intensificación del tratamiento anti-TNF en la enfermedad inflamatoria intestinal: revisión sistemática y metaanálisis”, recogido en la presente memoria, ha sido realizado por LAURA GUBERNA BLANCO bajo la dirección del Profesor Javier Pérez Gisbert, Profesor Titular del Departamento de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid, y de la Dra. Olga Pérez Nyssen, Doctora en Medicina y Cirugía por la Universidad Autónoma de Madrid.

Opta al grado de Doctor

LAURA GUBERNA BLANCO

VºBº Director:

VºBº Co-Directora:

Fdo.: Prof. Javier Pérez Gisbert

Fdo.: Dra. Olga Nyssen Pérez

AGRADECIMIENTOS

“Todo hombre puede ser, si se lo propone, escultor de su propio cerebro”

Santiago Ramón y Cajal

A mis directores de Tesis Doctoral, Javier Pérez Gisbert y Olga Nyssen Pérez, por introducirme en el mundo de la investigación, por todo lo que me han enseñado y el tiempo que han dedicado; sin ellos no habría podido disfrutar de esta maravillosa oportunidad, ni habría podido desarrollar este proyecto.

A mis compañeros del servicio de Aparato Digestivo del Hospital de la Princesa, por acompañarme en el camino, y por haberme descubierto un lugar al que siempre podré llamar mi casa.

A mi pareja, a mis amigos, por haberme cuidado. Por animarme a seguir cuando no me parecía posible.

A mis padres, por su apoyo incondicional, por su generosidad infinita, por ser mi red de seguridad y mi verdadero hogar. Por haberme demostrado, cada día de su vida, que con esfuerzo uno puede conseguir lo que se proponga y que, con amor, se consigue la verdadera felicidad.

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

TNF: "*Tumor necrosis factor*". Factor de necrosis tumoral.

EII: Enfermedad inflamatoria intestinal.

EC: Enfermedad de Crohn.

CU: Colitis ulcerosa.

JAK: "*Janus Kinase*". Cinasa Jano.

STAT: "*Signal transducer and activator of transcription*". Proteína transductora de señales y activadora de la transcripción.

TmTNF: "*transmembrane TNF*". TNF transmembrana.

TACE: "*TNF-alpha converting enzyme*". Enzima convertidora de TNF-alfa.

sTNF: "*Soluble TNF*". TNF soluble.

TNFR: Receptor del factor de necrosis tumoral.

Ig: Inmunoglobulina.

FDA: "*Food and Drug Administration*". Administración de alimentos y medicamentos (Estados Unidos de América).

EMA: "*European Medicines Agency*". Agencia europea de medicamentos.

PRISMA: "*Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses*".

IC: Intervalo de confianza.

SE: "*Standard error*". Error estándar.

IV: "*Inverse variance*". Varianza inversa.

CI: "*Confidence Interval*". Intervalo de confianza.

RESUMEN

La pérdida de respuesta a los fármacos anti-TNF (factor de necrosis tumoral) en la enfermedad inflamatoria intestinal ocurre frecuentemente. Sin embargo, la incidencia exacta de la intensificación de dicho tratamiento se desconoce. Los objetivos del presente trabajo fueron, por un lado, evaluar la necesidad de intensificación del tratamiento anti-TNF descrita en la literatura, así como la eficacia de dicha intensificación, y estudiar las variables que influyen en este requerimiento.

Para ello, se realizó una revisión sistemática que incluyó estudios prospectivos y retrospectivos hasta enero de 2020 que evaluaran la incidencia de intensificación del tratamiento anti-TNF en pacientes con enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, tras al menos 12 semanas de tratamiento. Se excluyeron aquellos estudios en los que se utilizaron los fármacos anti-TNF como profilaxis de la recurrencia postquirúrgica en la enfermedad de Crohn, o aquellos con intensificación basada en la monitorización de niveles plasmáticos de los anti-TNF. Se metaanalizaron los datos mediante el método de la varianza inversa, utilizando un modelo de efectos aleatorios. La eficacia se analizó por intención de tratar.

Se incluyeron un total 173 estudios con 33.241 pacientes. Globalmente, la tasa de intensificación del tratamiento anti-TNF al año de seguimiento fue del 26% (IC95% 22-31, $I^2=96\%$, 39 estudios) para pacientes *naïve* a anti-TNF y del 39% (IC95% 32-47, $I^2 = 86\%$, 19 estudios) en pacientes no *naïve* a dicho tratamiento. La intensificación fue más frecuente en pacientes con tratamiento previo con anti-TNF y en aquellos con colitis ulcerosa. La tasa de intensificación a los 36 meses fue del 34% (IC95% 27-41, $I^2 = 98\%$, 18 estudios). La tasa global de respuesta y remisión tras la intensificación en pacientes *naïve* a anti-TNF fue del 64% (IC95% 49-78, $I^2= 99\%$, 33 estudios) y 48% (IC95% 39-57, $I^2 = 92\%$, 23 estudios), respectivamente.

Por tanto, podemos concluir que la pérdida de respuesta a los fármacos anti-TNF, y su consecuente intensificación empírica, ocurre con frecuencia y constituye una medida terapéutica eficaz.

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS	3
ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS	5
RESUMEN.....	7
I. INTRODUCCIÓN.....	13
Enfermedad inflamatoria intestinal: Generalidades.....	14
El papel de las citocinas. Factor de necrosis tumoral	14
Los fármacos anti-TNF.....	15
Infliximab	16
Adalimumab	17
Golimumab	17
Certolizumab pegol.....	17
Ventajas e inconvenientes de los fármacos anti-TNF. Pérdida de respuesta secundaria	18
II. OBJETIVOS	20
Objetivo primario.....	21
Objetivos secundarios	21
III. MÉTODOS	22
Aspectos generales.....	23

Búsqueda de la literatura y selección de los estudios	23
Criterios de inclusión y exclusión.....	24
Criterios de inclusión	24
Criterios de exclusión	24
Sistema de recogida de datos	24
Variables incluidas	24
Medición de la calidad de los estudios	25
Análisis estadístico	26
IV. RESULTADOS	27
Descripción de los estudios incluidos.....	28
Tasa de intensificación	56
Tras doce meses de seguimiento	56
Tras treinta y seis meses de seguimiento	58
Seguimiento a corto plazo	60
Eficacia de la intensificación	60
Tasa de respuesta a la intensificación	60
Tasa de remisión tras la intensificación	62
Población pediátrica	64
Ensayos clínicos aleatorizados	65

Análisis de sensibilidad	65
Riesgo de sesgo	65
Sesgo de publicación.....	68
V. DISCUSIÓN	72
Pérdida de respuesta secundaria. Mecanismos para recapturar la respuesta.	
Intensificación como estrategia terapéutica	73
Causas de la pérdida de respuesta secundaria	73
El uso de la tasa de intensificación como marcador subrogado de la pérdida de respuesta	74
Intensificación guiada por la monitorización farmacológica.....	75
Tasa de intensificación	75
Comparación entre pacientes <i>naïve</i> y no <i>naïve</i> a fármacos anti-TNF	76
Comparación entre pacientes con colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn	76
Comparación entre infliximab y adalimumab.....	77
Cinética de la tasa de intensificación	77
La eficacia de la intensificación	78
Limitaciones y fortalezas del estudio	79
VI. CONCLUSIONES	82
VII. BIBLIOGRAFÍA	84

I. INTRODUCCIÓN

Enfermedad inflamatoria intestinal: Generalidades

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII), en cualquiera de sus formas de manifestación – principalmente enfermedad de Crohn (EC) y colitis ulcerosa (CU)– es una enfermedad de causa desconocida, producida por una respuesta inmune desproporcionada que puede ocasionar distintas lesiones a cualquier nivel del tracto gastrointestinal. Su curso clínico se caracteriza por alternar periodos de mayor y menor intensidad sintomática que permite diferenciar entre periodos de actividad (brote) y de remisión (quiescencia).

Su relevancia está en auge a expensas de una incidencia que ha ido aumentando en las últimas décadas a nivel mundial, tanto en los países en que tradicionalmente ha sido más prevalente como en los de menor incidencia. Actualmente, se estima que en Europa la EII afecta a 2,5-3 millones de personas (1); una proporción significativa de la población afecta se encuentra en edad productiva, y por tanto supone además un importante impacto social, laboral y económico.

El papel de las citocinas. Factor de necrosis tumoral

Las citocinas son un conjunto de proteínas, habitualmente de bajo peso molecular, glicosiladas, y sintetizadas por las células del sistema inmunitario en respuesta a patógenos, o señales relacionadas con los mismos. Los principales productores de citocinas son los macrófagos y linfocitos T, aunque también encontramos otras células inmunitarias (como los mastocitos), o de otra estirpe (como endotelocitos o hepatocitos).

Realizan su función a través de su unión con receptores de membrana específicos, habitualmente glicoproteínas con varias subunidades. Al unirse al receptor, se transmiten señales de activación al interior celular (ej. cinasas JAK (*Janus kinase*), o factores de transcripción STAT (*signal transducer and activator of transcription*) y se inducen ciertos genes que generan distintas respuestas proinflamatorias. Las citocinas suelen tener gran afinidad por sus receptores y por tanto tienen un efecto

potente a muy bajas concentraciones. Habitualmente su actuación es a nivel local, actuando tanto de forma autocrina como paracrina. Su efecto es necesario para una adecuada respuesta inmune contra patógenos; sin embargo, cada vez está más demostrado su papel en enfermedades de origen autoinmune (2).

El factor de necrosis tumoral es una citocina proinflamatoria que desempeña un papel clave en varios trastornos de base autoinmune incluyendo la enfermedad inflamatoria intestinal, ya que inicia y amplifica la respuesta inmune innata, con cierto papel en la respuesta inmune adquirida. A través de su unión al receptor presente en las membranas endoteliales, estimula la vasodilatación y el aumento de la permeabilidad vascular, e induce la expresión de moléculas de adhesión, facilitando la migración de los leucocitos, inmunoglobulinas y factores del complemento al territorio afecto. Actúa también fomentando la proliferación de linfocitos T (3). Se ha correlacionado la presencia de valores elevados de factor de necrosis tumoral a nivel sérico y fecal con la actividad de la EII (4).

Producido sobre todo por macrófagos y monocitos, aunque también por linfocitos T, es expresado inicialmente como una proteína transmembrana (*transmembrane TNF* o TmTNF), y posteriormente es procesado por una enzima convertidora (*TNF-alpha converting enzyme* o TACE), pasando a su forma soluble (*soluble TNF* o sTNF). Ejerce su acción mediante su unión a dos tipos de receptores transmembrana. Por un lado, TNFR1 (*tumour necrosis factor receptor*), al que se une preferentemente la forma soluble, más estudiado y responsable de la mayoría de funciones conocidas proinflamatorias descritas. Por otro, TNFR2 (*tumour necrosis factor receptor*), al que se une preferentemente la forma transmembrana, con un papel menos comprendido, que aún funciones proinflamatorias (ej. proliferación de linfocitos T) con una capacidad de señalización inversa y posibilidad de favorecer la apoptosis celular como probable mecanismo de control (3).

Los fármacos anti-TNF

La mayor parte de los tratamientos para la enfermedad inflamatoria intestinal, así como para otras enfermedades inflamatorias autoinmunes, se basan en la utilización de fármacos

inmunomoduladores que suprimen la respuesta inmunitaria, con los importantes efectos secundarios que esto conlleva. En las últimas décadas, nuestro conocimiento sobre los mecanismos fisiopatológicos de estas entidades ha ido aumentando, con la consecuente identificación de dianas terapéuticas más específicas, y se han perfeccionado técnicas de ingeniería genética que han permitido disponer de moléculas capaces de bloquear de forma selectiva una determinada vía inmunitaria patológica, sin alterar otras vías de señalización de la respuesta inmune: las llamadas terapias biológicas. Entre ellas se encuentran los anticuerpos monoclonales, como los fármacos anti-TNF: inmunoglobulinas diseñadas y fabricadas de forma artificial para unirse específicamente a determinados antígenos (en este caso, el factor de necrosis tumoral), e impedir que lleven a cabo su acción proinflamatoria.

Los fármacos anti-TNF se unen con alta afinidad a su forma soluble favoreciendo su aclaramiento. Son capaces también de unirse a su forma transmembrana e inducir la señalización inversa ya descrita previamente (5).

Actualmente, en Europa se dispone de cuatro fármacos anti-TNF para el tratamiento de la EII: infliximab, adalimumab, certolizumab y golimumab. En las siguientes líneas se desglosan algunas de las características principales de los distintos fármacos, así como esquemas de inducción, mantenimiento y posibilidades de intensificación de los mismos (6).

Infliximab

Infliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico recombinante producido por células de ratón. Su región constante está formada por IgG1 (inmunoglobulina) humana. Se une al TNF tanto soluble como de membrana bloqueando su unión a receptores. Infliximab fue aprobado en Europa en 1999. Se utiliza tanto en la EC como en CU.

La dosis de inducción consiste en administración intravenosa del fármaco a razón de 5 mg/Kg en las semanas 0, 2 y 6. El mantenimiento consiste en 5 mg/Kg cada 8 semanas.

En caso de pérdida de eficacia puede aumentarse la dosis a 5 mg/Kg cada 4 semanas o 10 mg/Kg cada 8 semanas.

Adalimumab

Es un anticuerpo monoclonal enteramente humano, aprobado para la EC en 2007 y para la CU en 2012.

La dosis de inducción en enfermedad inflamatoria intestinal es de 160 mg en la semana 0 y 80 mg en la semana 2. Posteriormente se realiza el mantenimiento con 40 mg cada 2 semanas. La intensificación se puede realizar aumentando la dosis a 80 mg cada 2 semanas, o 40 mg semanales.

Golimumab

Golimumab es un anticuerpo monoclonal IgGk humano producido en una línea celular de hibridoma murino, con gran afinidad por las dos formas bioactivas del TNF humano (soluble y transmembrana). Desde 2013, posee indicación tanto por la FDA (*"Food and Drug Administration"*) como por la EMA (*"European Medicines Agency"*) para su uso en CU.

La pauta de inducción consiste en la administración de 200 mg de golimumab subcutáneo en la semana 0 y 100 mg en la semana 2. Posteriormente, se administrarán 50 o 100 mg (en función del peso corporal) cada 4 semanas.

En caso de pérdida de respuesta con 50 mg cada 4 semanas, se ha descrito la posibilidad de administrar 100 mg cada 4 semanas para aumentar el beneficio terapéutico.

Certolizumab pegol

Certolizumab es un fragmento de un anticuerpo monoclonal humano con capacidad de unirse al factor de necrosis tumoral. No ha sido aprobado por la EMA para su uso en EII; sí ha sido aprobado por la FDA para su uso en EC.

Su pauta de inducción habitual es de 400 mg en las semanas 0, 2 y 4. La dosis de mantenimiento es de 200 mg cada 2 semanas. Se ha descrito la posibilidad de aumentar la dosis, habitualmente 400 mg cada 2 semanas, aunque en el caso de este fármaco la pauta de intensificación está menos estandarizada.

Ventajas e inconvenientes de los fármacos anti-TNF. Pérdida de respuesta secundaria

Debido a su gran éxito terapéutico, la incorporación de los fármacos anti-TNF en las últimas décadas ha supuesto un cambio en el paradigma de la historia natural de la EII. Han demostrado eficacia la hora de conseguir y mantener la remisión clínica y la curación mucosa, así como en la reducción de hospitalizaciones y cirugías en pacientes con EII moderada-grave.

Así, actualmente se recomienda su uso como primera opción de tratamiento en determinados pacientes (ej. en enfermedad perianal o enfermedad extensa de intestino delgado), así como para la inducción y el mantenimiento de la remisión en las formas moderadas o graves tanto de EC como de CU que no responden a tratamientos convencionales o que presentan intolerancia o contraindicación para los mismos (7) (8). En las unidades especializadas, hasta el 30-50% de los pacientes diagnosticados de EC y el 10-15% de los pacientes con CU recibirán tratamiento con fármacos biológicos (6).

Son bien tolerados por la mayor parte de los pacientes, con efectos adversos globalmente menos frecuentes y relevantes que otros fármacos utilizados históricamente en la EII (ej. corticoides sistémicos). Sin embargo, no están exentos de inconvenientes.

Una proporción considerable de pacientes no responde a la inducción (lo que se conoce como falta de respuesta primaria) o desarrollará una pérdida de eficacia de estos fármacos a lo largo del tiempo, tras haber presentado una adecuada respuesta a la fase de inducción previamente descrita, lo que se conoce como pérdida de respuesta secundaria.

En caso de pérdida de respuesta secundaria, la intensificación del tratamiento anti-TNF, mediante el aumento de dosis o la reducción de intervalo de administración (sin que exista actualmente suficiente evidencia para recomendar ninguno de dichos regímenes sobre el otro), es una medida eficaz aceptada por la comunidad científica, descrita en numerosos estudios controlados (9) y utilizada con frecuencia en la práctica clínica. En publicaciones previas se ha estimado que la tasa de intensificación debido a esta pérdida de respuesta puede llegar al 13% por paciente-año en caso de infliximab (10) o al 20% por paciente-año en el caso de adalimumab (11). Sin embargo, se desconoce con precisión la incidencia exacta, la cronología y la etiología de esta pérdida de respuesta secundaria, y el porcentaje de éxito de la intensificación del tratamiento, por lo que el lugar exacto que debería ocupar esta estrategia en el tratamiento de nuestros pacientes no queda claramente establecida en las guías clínicas actuales (7, 12).

Por todo lo anteriormente expuesto, y asumiendo que la necesidad de intensificación refleja una mayor dificultad en el control de la actividad de la enfermedad así como un aumento del coste sanitario (13), es necesario comprender los distintos aspectos de la intensificación de anti-TNF desde una perspectiva tanto sanitaria como social.

El presente estudio constituye la primera revisión sistemática con metaanálisis que investiga la tasa de intensificación en pacientes, tanto con EC como con CU, tratados con los diferentes fármacos anti-TNF disponibles actualmente.

II. OBJETIVOS

Objetivo primario

1. Evaluar la incidencia de la pérdida de respuesta a los fármacos anti-TNF en pacientes con EC y CU, definida como la necesidad de intensificación de los mismos, así como la efectividad de dicha intensificación.

Objetivos secundarios

1. Identificar aquellas posibles variables (tipo de enfermedad inflamatoria intestinal, fármaco anti-TNF utilizado, tiempo de tratamiento y seguimiento) que pudieran influir en la necesidad de intensificación y su efectividad.

III. MÉTODOS

Aspectos generales

En el presente trabajo se ha llevado a cabo una revisión sistemática de la literatura con metaanálisis de acuerdo con las guías “PRISMA” (*Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis*) (14).

Búsqueda de la literatura y selección de los estudios

Esta revisión sistemática fue registrada en PROSPERO (CRD42017073757). Posteriormente, se realizó una búsqueda bibliográfica en cuatro bases de datos electrónicas (Medline, Embase, Cochrane Library CENTRAL y CINAHL) desde su creación hasta enero de 2020. La estrategia de búsqueda fue la siguiente: “(inflammatory bowel disease OR Crohn’s disease OR ulcerative colitis) AND (infliximab OR adalimumab OR certolizumab OR golimumab OR antiTNF OR anti-TNF) AND (intensification OR escalation OR optimization OR optimisation)”. Se realizó una búsqueda manual adicional revisando las referencias de los resultados obtenidos.

Se realizó una primera revisión de los resúmenes para eliminar duplicados. En caso de haber obtenido dos o más resultados para el mismo estudio realizado por el mismo autor, se eligió el más reciente, asumiendo que sería el más completo.

Tras esta revisión de los resúmenes, se realizó una segunda revisión del texto completo de los estudios, atendiendo a los criterios de inclusión y exclusión establecidos *a priori*. Se contactó a los autores de los estudios en los que los datos se consideraron incompletos.

El proceso de selección de los estudios fue realizado de forma independiente por dos investigadores (LGB y OPN). Los desacuerdos se resolvieron por consenso. En caso de discrepancia, se decidió en base a la revisión de un tercer autor (JPG).

El proceso de selección aparece descrito en un diagrama de flujo siguiendo las recomendaciones de las guías “PRISMA” en el apartado “Resultados”.

Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión

- Estudios prospectivos y retrospectivos en los que se describiera la pérdida de respuesta a anti-TNF, considerada como la necesidad de intensificación de la dosis en pacientes con EC o CU.
- Los pacientes incluidos en los estudios debían haber sido tratados con fármacos anti-TNF durante al menos las 12 semanas previas.
- Se incluyeron todos los estudios que cumplieran el criterio previo independientemente del idioma de publicación.

Criterios de exclusión

- Estudios en los que el fármaco anti-TNF fue pautado como profilaxis de recurrencia postquirúrgica de la EC.
- Estudios en los que la intensificación estuviera basada en la medición de niveles plasmáticos del fármaco anti-TNF.
- Series de casos y resúmenes enviados a congresos.

Sistema de recogida de datos

Los datos de los estudios incluidos se recogieron en un documento Excel predefinido y diseñado a tal efecto. El registro de los datos se realizó de forma prospectiva tras la lectura de los estudios incluidos.

Variables incluidas

Características de los estudios

1. Nombre del primer autor y año de publicación.
2. Diseño del estudio: prospectivo vs. retrospectivo.

3. Población: adulta (más de 18 años), pediátrica (menos de 18 años) o ambas.
4. Tipo de enfermedad inflamatoria intestinal: EC, CU, o ambas.
5. Fármaco utilizado: infliximab, adalimumab, golimumab, certolizumab pegol.
6. Tratamientos anti-TNF previos: *naïve* para tratamiento anti-TNF o no *naïve* para el mismo.
7. Duración del tratamiento: expresado en meses, dividido en los siguientes subgrupos: menos de 3 meses, 3-6 meses, 6-9 meses, 9-12 meses, 12 meses, 18 meses, 24 meses, 30 meses, 36 o más meses.
8. Número de pacientes incluido en el estudio.

Variables de desenlace

9. Tasa de intensificación, calculada como el número de pacientes que precisó intensificación del tratamiento dividido por el número total de pacientes incluidos en el estudio, expresado en tanto por ciento, así como su error estándar.
10. Método de intensificación: disminución del intervalo entre dosis, aumento de dosis, o ambas.
11. Tasa de respuesta tras la intensificación, calculada como el número de pacientes que presentó respuesta a la intensificación dividido por el número total de pacientes que recibieron intensificación del tratamiento, expresado en tanto por ciento, así como su error estándar.
12. Tasa de remisión tras la intensificación, calculada como el número de pacientes que presentó remisión tras la intensificación dividido por el número total de pacientes que recibieron intensificación del tratamiento, expresado en tanto por ciento así como su error estándar.

El error estándar de las variables descritas se calculó como error estándar a partir de desviación estándar de la distribución de Bernoulli.

Medición de la calidad de los estudios

Se utilizó la herramienta Cochrane de riesgo de sesgo para establecer la calidad de los estudios controlados y aleatorizados (15). No se realizó el estudio de la calidad de los estudios observacionales debido a la gran variabilidad en términos de número y diseño de los diferentes estudios incluidos.

Análisis estadístico

El análisis de los datos se llevó a cabo mediante el programa Review Manager (Versión 5.2) de la Cochrane Collaboration. La combinación de los resultados de los estudios se realizó mediante el método de la varianza inversa, con la que se obtuvo un valor con un intervalo de confianza (IC) del 95%. Se estableció el punto de corte para la significación estadística con un valor $p < 0,05$. Se utilizó un modelo de efectos aleatorios.

El análisis de la heterogeneidad se realizó utilizando el estadístico I^2 . De acuerdo con dicho valor, se consideró la heterogeneidad como: no importante (I^2 menor del 40%), moderada (40-75%) y considerable (>75%), de acuerdo con las recomendaciones del Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones (16). Se realizó un análisis por subgrupos atendiendo a las características de los estudios que se consideró que podrían modificar *a priori* las variables desenlace y que además presentaban interés clínico: tipo de enfermedad inflamatoria intestinal (EC o CU), fármaco utilizado (infiximab o adalimumab), tiempo de tratamiento con el fármaco (descrito en apartado "Métodos"), población (adulta o pediátrica), diseño de los estudios (aleatorizado o no aleatorizado), etc.

Finalmente, tras el metaanálisis de los datos de cada subgrupo, se realizó un análisis de sensibilidad de los mismos, excluyendo aquellos estudios que por sus características pudieran introducir un riesgo de sesgo relevante que pudiera modificar la variable de desenlace.

Se utilizó el funnel plot de Begg para estimar la posibilidad de sesgo de publicación.

IV. RESULTADOS

Descripción de los estudios incluidos

De las 3.221 publicaciones potencialmente relevantes en nuestra búsqueda inicial (tras la eliminación de duplicados), 2.905 fueron excluidos tras la revisión del título y resumen. Se evaluaron en detalle un total de 316 estudios, de los cuales se excluyeron 143 al no cumplir los criterios de inclusión y exclusión previamente descritos en “Métodos”.

Se han incluido por tanto en la presente revisión sistemática un total de 173 estudios, incluyendo 33.241 pacientes. La figura 1 incluye el diagrama de flujo de acuerdo con las recomendaciones PRISMA con respecto al proceso de revisión y selección de los estudios.

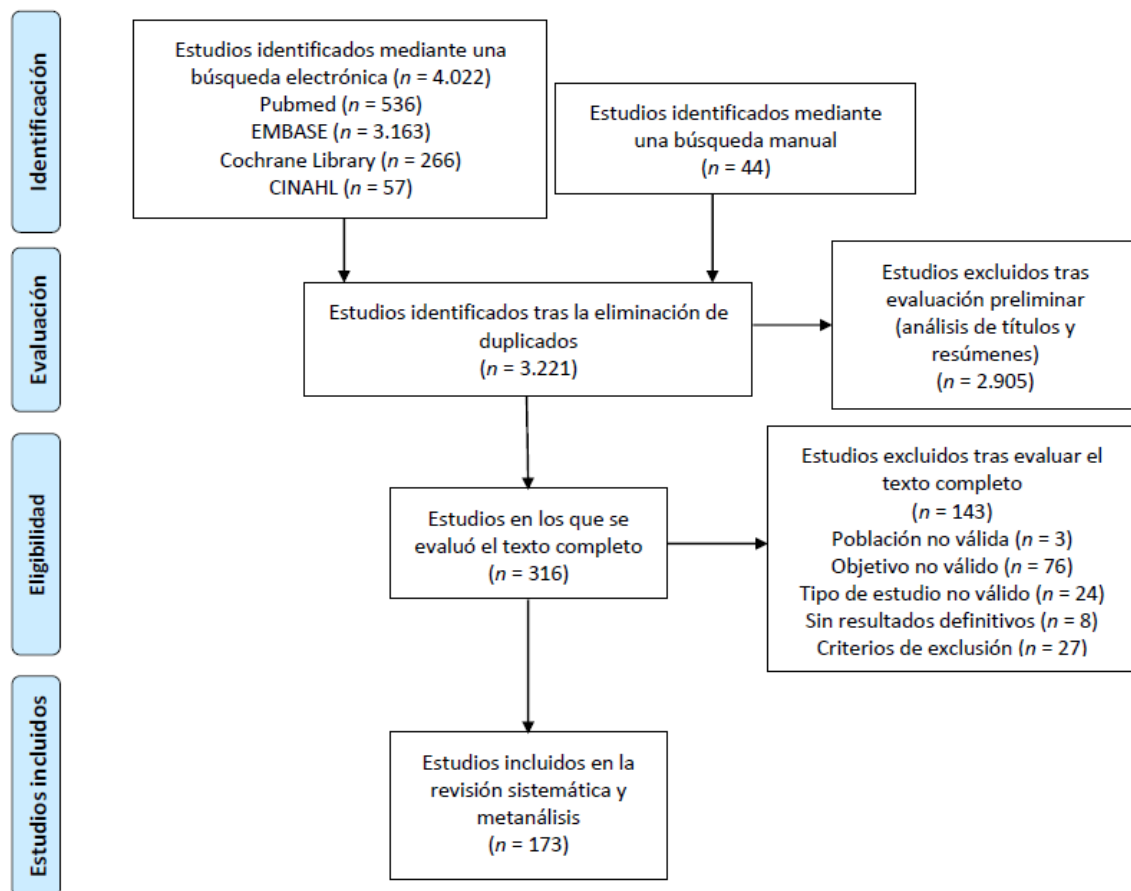


Figura 1: Diagrama de flujo PRISMA del proceso de revisión y selección de los estudios. n: número de estudios.

Las características de los estudios, así como las variables de desenlace obtenidas tras la revisión de los mismos, se presentan en la Tabla 1.

Se incluyeron seis ensayos clínicos aleatorizados (17-22), 49 estudios observacionales prospectivos y 118 retrospectivos.

La tasa de intensificación del tratamiento anti-TNF se obtuvo de 157 de los estudios incluidos. La tasa de respuesta a la intensificación fue evaluada en 52 estudios, y la tasa de remisión en 33 estudios.

Entre los estudios incluidos, 101 estudios incluyeron pacientes *naïve* a tratamiento anti-TNF, 29 estudios incluyeron pacientes refractarios a tratamientos anti-TNF previos (es decir, *no naïve*), y 50 de ellos incluyeron ambos tipos de pacientes. En seis estudios no se especificaban los tratamientos previos recibidos.

Se evaluaron pacientes tratados con infliximab en 107 estudios, y en 92 se evaluó a pacientes tratados con adalimumab. Se evaluaron pacientes tratados con golimumab y certolizumab pegol en seis (23-28) y cuatro estudios (28-31), respectivamente.

Tabla 1. Estudios incluidos en la revisión sistemática y metaanálisis.

Autor y año	Diseño del estudio	Población	Condición médica	Anti-TNF	Anti-TNF previo	Meses		n	N	Tasa de intensificación (%)	Régimen de intensificación	Respuesta / remisión	n'	N'	Eficacia de la intensificación (%)
						de	seguimiento								
1	Afif 2009 (32)	A	CU	ADA	<i>Naïve y no naïve</i>	6	7	20	35						
2	Alvisi 2019 (33)	P	EC	ADA	No <i>naïve</i>	12	3	44	7	ID					
3	Armuzzi 2013 (34)	A	CU	ADA	<i>Naïve y no naïve</i>	12	31	88	35						
4	Assa 2013 (35)	P	CU+EC	IFX+ADA	-	20	10	102	10						
5	Baert 2014 (36)	A	CU	ADA	No <i>naïve</i>	12	22	73	30						
6	Baert 2013 (37)	A	EC	ADA	<i>Naïve y no naïve</i>	14	208	605	34	RI	Respuesta	139	208	67	
			EC	ADA	<i>Naïve</i>	14	40	208	19						
			EC	ADA	No <i>naïve</i>	14	164	365	45						

7	Baki 2015 (38)	R	A	CU	IFX	<i>Naïve y no naïve</i>	27	26	54	48					
				CU	ADA	<i>Naïve y no naïve</i>	27	17	37	46					
8	Balint 2018 (39)	P	A	CU	IFX	<i>Naïve</i>	12	20	61	33					
9	Balint 2016 (40)	P	A+P	CU	ADA	<i>Naïve y no naïve</i>	12	13	73	18					
10	Bhalme 2013 (41)	R	A	EC	IFX	<i>Naïve</i>	13	4	76	5					
					ADA	<i>Naïve</i>	11	2	15	13					
					ADA	<i>No naïve</i>	11	9	39	23					
					ADA	<i>Naïve y no naïve</i>	11	11	54	20					
11	Black 2016 (13)	R	A	CU	ADA	<i>Naïve</i>	12	66	155	43					
					ADA	<i>No naïve</i>	12	17	36	47					
12	Bor 2017 (42)	P	A	CU+EC	IFX	<i>Naïve y no naïve</i>	-	14	48	29	ID	Remisión	3	14	21

13	Bortlik 2013 (43)	R	A	EC	IFX	<i>Naïve y no naïve</i>	24	6	184	7					
14	Bossuyt 2019 (44)	P	A	CU	GOL	<i>Naïve y no naïve</i>	6	8	91	9					
15	Bouguen 2015 (45)	P	A	EC	ADA	<i>Naïve y no naïve</i>					-	Respuesta	23	42	55
												Remisión	14	42	33
16	Bramuzzo 2019 (46)	R	P	CU+EC	IFX	<i>Naïve</i>	12	44	172	26					
17	Brandes 2019 (47)	R	A	CU+EC	ADA	<i>Naïve y no naïve</i>	12	76	502	15					
18	Bultman 2012 (48)	P	A	EC	ADA	<i>Naïve</i>	12	23	49	47	-	Respuesta	20	46	43
				EC	ADA	<i>No naïve</i>	12	23	73	31.5					
19	Cameron 2015 (49)	R	P	CU+EC	IFX	<i>Naïve</i>	23	23	72	32					
				CU+EC	ADA	<i>Naïve y no naïve</i>	14	19	29	66					

20	Casanova (28)	2019	R	A	CU+EC	IFX+ADA+ CZP+GOL	No <i>naïve</i>	18	230	1122	20.5	RI o ID	Remisión	161	230	42	
21	Casellas 2015 (50)		P	A	EC	ADA	<i>Naïve y no naïve</i>	36	3	28	11						
22	Castaño 2015 (51)		R	A	EC	ADA	<i>Naïve</i>	12	9	46	20	RI	Remisión	3	9	33	
23	Caviglia 2007 (52)		R	A	CU	IFX	-	24	0	10	0						
					EC	IFX	-	24	3	40	7.5						
24	Cesarini 2014 (53)		R	A	CU	IFX	<i>Naïve</i>	24				RI o ID	Respuesta	37	41	90	
													Remisión	19	41	46	
												RI	Respuesta	24	26	92	
													Remisión	9	26	35	
												RI	Respuesta	13	15	87	
													Remisión	10	15	67	
25	Chaparro (54)	2011	R	A	EC	IFX	<i>Naïve</i>	41	35	309	11	RI o ID	Respuesta	34	35	96	

													Remisión	20	35	56
26	Chaparro (55)	2012	R	A	EC	IFX	Naïve	22	33	197	17	-	Respuesta	26	33	79
													Remisión	11	33	33
27	Cheng 2017 (56)		R	P	CU	IFX	Naïve	24	60	113	53	RI o ID	Respuesta	36	60	60
					EC	IFX	Naïve	24	19	35	54	RI o ID	Respuesta	12	35	34
28	Choi 2014 (57)		R	A	EC	ADA	Naïve	18	5	36	14					
						IFX	Naïve	18	0	36	0					
29	Choi 2017 (58)		R	P	EC	IFX	Naïve	16	14	29	48	RI o ID	Respuesta	17	21	80
					CU	IFX	Naïve	16	7	10	70					
30	Church 2014 (59)		R	P	EC	IFX	Naïve	21	79	157	50					
31	Clark 2019 (60)		R	A	EC	IFX	No naïve	24	8	17	47					
32	Cohen 2012 (61)		R	A	EC	ADA	Naïve y no naïve	55	31	75	41					
33	Cordero 2011 (62)		P	A	EC	ADA	No naïve	12	18	25	72					

34	DeRidder (63)	2008	R	P	EC	IFX	Naïve	41	40	66	61										
35	DeBruyn 2017 (64)		R	P	EC	IFX	Naïve	19	102	178	57										
36	D'Haens 2018 (21)		P	A	EC	IFX	Naïve	12	16	40	40										
37	Dignass 2019 (24)		R	A	CU	IFX	Naïve	24	75	114	66										
												CU	ADA	Naïve	24	49	125	39			
												CU	GOL	Naïve	24	27	47	57			
38	Dreesen 2018 (65)		R	A	EC	IFX	Naïve					RI o ID	RI+ID	Respuesta	65	103	63				
												ID		Respuesta	24	45	53				
												RI		Respuesta	33	45	73				
												RI o ID		Respuesta	8	13	61				
39	Dubinsky (66)	2016	P	P	EC	ADA	Naïve y no naïve	12	35	93	38	RI		Respuesta	20	35	57				
												RI		Remisión	11	35	31				
												RI		Respuesta	13	18	72				

											RI	Remisión	8	18	44
						No naïve	12	17	42	40	RI	Respuesta	7	17	41
											RI	Remisión	3	17	18
40	Dumitrescu 2015 (67)	R	A	CU	IFX	Naïve					RI o ID	Respuesta	87	157	55
												Remisión	28	157	18
41	Dupont 2016 (68)	R	P	EC	IFX	Naïve	-	65	187	35					
42	Duveau 2016 (69)	R	A	EC	ADA	Naïve y no naïve	-	124	430	29	RI o ID	Respuesta	99	124	80
43	Echarri 2015 (70)	P	A	EC	ADA	Naïve	24	12	68	18	RI	Respuesta	9	12	75
44	Falaiye 2014 (71)	R	A	CU+EC	IFX	Naïve	12	18	29	62	RI o ID	Respuesta	7	18	39
45	Fernandes 2019 (72)	R	A	CU+EC	IFX	Naïve y no naïve	12	25	149	17					
				CU+EC	IFX	Naïve y no naïve	24	38	149	25.5					

46	Fernández-Salazar 2015 (73)	R	A	CU	IFX	Naïve	38	53	144	37					
47	Fiorino 2017 (74)	P	A+P	CU+EC	IFX	Naïve y no naïve	3	74	399	16					
48	Fortea-Ormaechea 2011 (75)	R	A	EC	ADA	Naïve y no naïve	9	57	174	33					
49	Frederiksen 2014 (76)	R	A	CU+EC	ADA	No naïve	9	21	57	37					
50	García bosch 2013 (77)	R	A	CU	ADA	Naïve y no naïve	12	18	48	37.5	-	Respuesta	15	18	83
											-	Remisión	8	18	44
51	Ghaly 2015 (78)	R	A	EC	IFX+ADA	Naïve y no naïve					-	Respuesta	40	55	73
52	Gofin 2019 (79)	R	P	EC	IFX+ADA	Naïve	19	18	98	18					
53	Gonczi 2017 (80)	P	A	CU+EC	ADA	Naïve y no naïve	12	22	112	20					

								24	33	112	29						
54	Gonzaga (81)	2009	R	A	EC	IFX	Naïve	49	56	111	50						
55	González 2008 (82)	Lama	R	A	EC	IFX	Naïve	28	15	114	13	RI o ID	Respuesta	10	15	67	
56	Grover 2014 (83)		R	P	EC	IFX	Naïve	12	13	47	28	-	Respuesta	7	13	54	
57	Guerbau 2017 (84)		P	A	EC	IFX	Naïve y no naïve	12	43	140	30						
58	Guidi 2018 (85)		P	A	CU+EC	IFX	Naïve	3	37	52	71						
59	Ho 2008 (86)		R	A	EC	ADA	No naïve	12	13	22	59						
60	Ho 2009 (87)		R	A+P	EC	ADA	Naïve y no naïve	6	24	98	24						
					EC	ADA	Naïve	12	2	10	20						
					EC	ADA	No naïve	12	28	88	32						
					EC	ADA	Naïve y no naïve	24	54	98	55						

61	Hussey 2016 (88)	R	A	CU	ADA	<i>Naïve y no naïve</i>	19	13	55	24					
62	Hyams 2010 (89)	P	P	CU	IFX	<i>Naïve</i>	30	11	34	33					
63	Hyams 2007 (18)	P	P	EC	IFX	<i>Naïve</i>	12	9	52	17	ID	Respuesta	5	9	56
64	Iborra 2017 (90)	R	A	CU	ADA	<i>Naïve y no naïve</i>	12	93	263	35					
					ADA	<i>Naïve</i>	12	21	87	24					
					ADA	<i>No naïve</i>	12	72	176	41					
65	Inokuchi 2019 (91)	R	A	EC	IFX	<i>Naïve</i>	83	54	183	29.5					
				EC	ADA	<i>Naïve</i>	43	6	80	7.5					
66	Juillerat 2015 (92)	R	A	EC	IFX	<i>Naïve y no naïve</i>	-	77	250	31					
67	Juliao 2013 (93)	R	A	CU	IFX	<i>Naïve</i>	27	4	28	14	RI	Respuesta	4	4	100
68	Kang 2016 (94)	P	P	EC	IFX	<i>Naïve</i>	12	7	72	10					
69	Karmiris 2009 (95)	P	A	EC	ADA	<i>No naïve</i>	20	102	156	65	RI	Respuesta	73	102	72

70	Katz 2012 (96)	R	A	EC	IFX	Naïve	-					RI o ID	Respuesta	123	168	73
												RI	Respuesta	37	56	66
												ID	Respuesta	86	112	77
71	Kelly 2017 (97)	R	A	CU+EC	IFX	Naïve						RI o ID	Respuesta	82	143	57
													Remisión	69	143	48
72	Kierkus 2015 (20)	P	P	EC	IFX	Naïve	12	16	84	19						
73	Kiss 2011 (98)	R	A	EC	ADA	Naïve y no naïve	12	33	201	16						
74	Knyazev 2018 (29)	P	A	EC	CRP	Naïve y no naïve	24	3	39	8						
75	Knyazev 2016 (99)	R	A	CU	IFX	Naïve	-	5	45	11	-		Remisión	4	5	80
76	Knyazev 2017 (100)	P	A	EC	ADA	Naïve y no naïve	28	6	70	9						
77	Kopylov 2011 (101)	R	A	EC	IFX	Naïve						RI	Respuesta	38	55	70
				EC	IFX	Naïve						RI o ID	Respuesta	26	39	67

78	Kunovski (102)	2020	R	A	CU	IFX	<i>Naïve</i>	12	43	396	11						
						ADA	<i>Naïve</i>	12	34	172	20						
79	Lam 2014 (103)		R	A	EC	IFX	<i>Naïve</i>	12	34	68	50						
80	Lees 2009 (104)		R	A+P	CU+EC	ADA	No <i>naïve</i>	12	16	30	53						
81	Lin 2012 (105)		R	A	EC	IFX	<i>Naïve</i>	60	34	94	36	RI o ID	Respuesta	24	30	80	
82	Lindsay (106)	2013	R	A+P	EC	IFX	<i>Naïve</i>	12	9	380	2						
						IFX	<i>Naïve</i>	24	19	380	5						
83	Lindsay (107)	2017	R	A	CU	IFX+ADA		24	139	538	26						
					EC	IFX+ADA	<i>Naïve</i>	24	126	657	19						
84	Ling 2018 (108)		R	P	EC	IFX	<i>Naïve</i>	24	26	43	60	RI o ID	Respuesta	14	26	54	
85	Llaó 2016 (109)		P	A	CU	IFX	-	18	8	15	53						
86	Lofberg 2012 (110)		P	A	EC	ADA	<i>Naïve y no naïve</i>	5	131	945	14	RI	Remisión	46	131	35	

87	Lopez Palacios 2008 (111)	R	A	EC	ADA	No naïve	24	6	22	27	RI	Respuesta	4	6	66
88	Ma 2015 (112)	R	A	CU	IFX	Naïve	39	36	66	54					
				CU	ADA	Naïve	35	18	36	50					
89	Ma 2014 (113)	R	A	EC	IFX	Naïve	40	60	117	51					
				EC	ADA	Naïve	28	23	38	61					
				EC	ADA	No naïve	28	41	63	65					
90	Ma 2016 (114)	R	A	EC	IFX+ADA	Naïve	38	116	190	61					
91	Ma 2014 (bis) (115)	R	A	EC	ADA	Naïve y no naïve	-				-	Respuesta	74	92	80
92	Magro 2014 (116)	R	A	EC	IFX	Naïve	84	55	163	34					
				CU	IFX	Naïve	84	19	52	37					
93	Martineau 2017 (26)	R	A	EC	GOL	No naïve	18	51	115	44	-	Respuesta	27	51	53
94	Merras 2016 (27)	P	P	EC	GOL	No naïve	*	1	6	17					

95	Molnar 2012 (117)	R	A	EC	IFX	<i>Naïve</i>	12	3	35	9					
				EC	ADA	<i>Naïve</i>	12	3	10	30					
				EC	ADA	<i>No naïve</i>	12	13	16	81					
96	Moon 2015 (30)	R	A	EC	CZP	<i>Naïve y no naïve</i>	26	43	358	12					
97	Motoya 2018 (118)	P	A+P	EC	ADA	<i>Naïve y no naïve</i>					RI	Respuesta	16	28	57
				EC	ADA	<i>Naïve y no naïve</i>					RI	Remisión	10	28	35
					ADA	<i>Naïve</i>					RI	Respuesta	6	9	67
					ADA	<i>Naïve</i>					RI	Remisión	5	9	56
					ADA	<i>No naïve</i>					RI	Respuesta	10	19	53
					ADA	<i>No naïve</i>					RI	Remisión	5	19	26
98	Moroi 2019 (119)	R	A	EC	IFX	<i>Naïve</i>	36	17	62	27					
					ADA	<i>Naïve</i>	36	0	7	0					

99	Murthy 2015 (120)	R	A	CU	IFX	Naïve	12	59	116	51							
100	Narula 2016 (121)	P	A	EC	IFX	Naïve	24	35	251	14							
				EC	ADA	Naïve	24	9	111	8							
101	Nedelkopoulou 2018 (122)	R	P	CU	IFX	Naïve	20	2	10	20							
102	Ng 2009 (123)	P	A	EC	ADA	No naïve	12	2	7	29	RI	Respuesta	2	2	100		
103	Nichita 2010 (124)	R	A	EC	ADA	Naïve y no naïve	12	13	55	24	RI o ID	Respuesta	8	13	62		
												Remisión	6	13	46		
104	Nuti 2014 (125)	R	P	EC	IFX+ADA	Naïve y no naïve	36	27	78	35							
105	O'Donnell 2015 (126)	R	A+P	EC	IFX	Naïve	36	133	287	46							
				CU	IFX	Naïve	36	84	125	67							
106	Olivares 2019 (127)	P	A	CU+EC	ADA	Naïve	18.	15	33	45							

					CU+EC	ADA	No naïve	18.	37	53	70						
					CU	ADA	Naïve y no naïve	6.	7	43	16						
					EC	ADA	Naïve y no naïve	6.	21	43	49						
					CU	ADA	Naïve y no naïve	18.	28	43	65						
					EC	ADA	Naïve y no naïve	20.	24	43	56						
107	Orlando (128)	2012	P	A	EC	ADA	Naïve y no naïve	14.	15	110	14						
108	Osterman (129)	2017	R	A	EC	IFX	Naïve	12	42	381	11						
						ADA	Naïve	12	16	196	8						
109	Oussalah (130)	2009	R	A	EC	ADA	No naïve	36	7	53	13	RI	Remisión	6	7	86	

110	Oussalah (131)	2010	R	A	CU	IFX	Naïve	18	36	80	45						
111	Panaccione (132)	2010	P	A	EC	ADA	Naïve	12	71	260	27						
								24	105	260	40						
112	Paredes (133)	2020	P	A	CU+EC	IFX	Naïve	12	2	31	6						
					CU+EC	IFX	Naïve	24	12	31	39	-	Respuesta	6	12	50	
					CU	IFX	Naïve	24	3	31	10						
					EC	IFX	Naïve	24	9	31	29						
113	Pariente (134)	2012	R	A	CU+EC	IFX	Naïve					RI o ID	Respuesta	27	39	69	
114	Park 2016 (135)		R	A	EC	IFX	Naïve	36	86	582	15						
115	Patel 2017 (136)		R	A	EC	IFX+ADA+ CZP+GOL	Naïve	6	640	4569	14						
							Naïve	12	1097	4569	24						

						<i>Naïve</i>	24	1553	4569	34					
						<i>Naïve</i>	36	1782	4569	39					
				CU	IFX+ADA+	<i>Naïve</i>	6	272	1699	16					
					CZP+GOL	<i>Naïve</i>	12	475	1699	28					
						<i>Naïve</i>	24	680	1699	40					
						<i>Naïve</i>	36	748	1699	44					
116	Paul 2013 (137)	P	A	CU+EC	IFX	<i>Naïve y no naïve</i>					ID	Remisión	30	52	58
117	Peters 2014 (138)	R	A	EC	ADA	<i>Naïve</i>	24	45	167	27					
				EC	ADA	<i>No naïve</i>	24	135	271	50					
118	Peyrin 2007 (139)	P	A	EC	ADA	<i>No naïve</i>	12	6	24	25					
119	Pollinger 2019 (140)	R	A	CU	ADA	<i>Naïve</i>	12	49	154	32					
120	Preda 2016 (141)	R	A	EC	IFX	<i>Naïve</i>	36	26	129	20	-	Remisión	11	26	42

				EC	ADA	<i>Naïve</i>	20	19	136	14	-	Remisión	16	19	84
121	Qazi 2016 (142)	P	A	CU+EC	IFX	<i>Naïve</i>	24	10	75	13					
122	Regueiro 2007 (143)	R	A	EC	IFX	<i>Naïve y no naïve</i>	30	54	108	50	RI o ID	Respuesta	41	54	76
123	Reinisch 2013 (144)	P	A	CU	ADA	<i>Naïve</i>	12	110	445	25					
124	Renna 2016 (145)	P	A	CU	ADA	<i>No naïve</i>	< 6	1	21	5					
125	Renna 2018 (146)	R	A	CU	ADA	<i>Naïve y no naïve</i>	10	50	118	42	RI	Respuesta	23	50	46
126	Riis 2012 (147)	R	A	EC	IFX	<i>Naïve</i>	59	10	58	17					
				EC	ADA	<i>Naïve</i>	36	1	19	5					
127	Roblin 2014 (148)	P	A	CU+EC	ADA	<i>Naïve</i>					RI	Remisión	30	82	36
128	Roblin, 2016 (149)	P	A	EC	IFX	<i>Naïve</i>	20	30	119	25					
129	Roblin 2015 (150)	P	A	CU+EC	IFX	<i>Naïve</i>	20	10	93	11					
130	Rostholder 2012 (151)	R	A	CU	IFX	<i>Naïve</i>	12	27	50	54	RI o ID	Remisión	5	27	19

131	Rubin 2012 (152)	R	A	EC	ANTI TNF	-	24	531	1398	38						
132	Russo 2009 (153)	R	A	CU	IFX	<i>Naïve</i>	15	2	38	5	RI o ID	Respuesta	0	2	0	
133	Rutka 2016 (154)			CU	ADA	<i>Naïve y no naïve</i>	12	13	73	18						
134	Sandborn 2007 (19)	P	A	EC	ADA	<i>Naïve</i>	12	89	204	44	-	Remisión	37	89	42	
135	Sandborn 2016 (155)	R	A	CU	IFX	<i>Naïve</i>	11	166	424	39						
				CU	ADA	<i>Naïve</i>	11	138	380	36						
136	Sands 2004 (17)	P	A	EC	IFX	<i>Naïve</i>	12	28	96	29	RI	Respuesta	12	21	57	
137	Sartini 2018 (156)	R	A	CU	ADA	<i>Naïve y no naïve</i>	24	17	32	53						
				EC	ADA	<i>Naïve y no naïve</i>	24	58	149	39						
138	Sazuka 2012 (157)	R	A	EC	IFX	<i>Naïve</i>	21	30	74	40						

139	Schnitzler (158)	2009	P	A	EC	IFX	Naïve	55	218	547	40						
140	Seo 2017 (159)		R	A	EC	ADA	Naïve y no naïve	17	45	254	18						
141	Seow 2010 (160)		P	A	CU	IFX	Naïve	14	74	115	64	RI o ID	Remisión	29	74	39	
142	Shapiro (161)	2015	R	P	CU+EC	IFX	Naïve	12	35	87	40	RI o ID	Respuesta	30	35	86	
143	Sierra 2016 (162)		R	A	CU	ADA	Naïve y no naïve	12	16	37	43						
144	Sprakes (163)	2012	P	A	EC	IFX	Naïve	24	18	173	10						
145	Srinivasan (164)	2018	R	A	EC	IFX+ADA	Naïve y no naïve	12	55	423	13						
146	Stein 2014 (31)		R	A	EC	CZP	Naïve y no naïve	124	10	87	11						
147	Steenholdt (22)	2015	P	A	EC	IFX	Naïve					RI	Respuesta	19	36	53	

148	Sutharsan 2013 (165)	P	A	EC	ADA	Naïve					RI	Respuesta	9	14	64
				EC	ADA	Naïve						Remisión	8	14	57
149	Suzuki 2015 (166)	P		EC	IFX	Naïve					ID	Respuesta	23	39	59
				EC	IFX	Naïve						Remisión	13	39	36
150	Suzuki 2019 (167)	R	A	EC	ADA	Naïve y no naïve	12	14	95	15	ID	Remisión	8	12	67
				EC	ADA	Naïve	12	9	78	12		Remisión	5	8	62.5
				EC	ADA	No naïve	12	5	17	29		Remisión	2	4	50
151	Suzuki 2017 (168)	P	A	CU	ADA	Naïve	36	36	190	19					
152	Swoger 2010 (169)	R	A	EC	ADA	No naïve	12	59	118	50					
153	Tajiri 2018 (170)	P	P	EC	IFX	Naïve	12	5	14	36	ID	Remisión	3	5	60
154	Takeuchi 2019 (171)	R	P	CU+EC	IFX	Naïve	24	11	17	65					
				CU	IFX	Naïve	24	4	5	80					

				EC	IFX	<i>Naïve</i>	24	7	12	58								
155	Taxonera (172)	2015	R	A	CU	IFX	<i>Naïve</i>					-	Respuesta	54	79	68		
			R	A	CU	IFX	<i>Naïve</i>					-	Remisión	41	79	52		
156	Taxonera (173)	2014	R	A	EC	IFX	<i>Naïve</i>	13	16	59	27							
			R	A	CU	IFX	<i>Naïve</i>	9	16	38	42							
157	Taxonera (bis) (174)	2017	R	A	CU	ADA	<i>Naïve</i>	24	12	68	18	RI o ID	Respuesta	7	12	58		
												RI o ID	Remisión	2	12	17		
								ADA	<i>No naïve</i>	24	64	116	55	RI o ID	Respuesta	26	64	41
														RI o ID	Remisión	13	64	20
158	Taxonera (175)	2017	R	A	CU	GOL	<i>Naïve y no naïve</i>	12	31	114	27	RI o ID	Respuesta	22	31	71		
159	Taxonera (176)	2011	R	A	CU	ADA	<i>No naïve</i>	12	11	30	37	RI	Respuesta	8	11	73		

160	Tigue 2017 (177)	R	A	CU	IFX + ADA	-	12	3	38	8							
				EC	IFX + ADA		12	2	24	8							
161	Tkacz 2014 (178)	R	A	EC	IFX	Naïve	9	18	106	17							
162	Tursi 2018 (179)	R	A	CU	ADA	Naïve y no naïve	18	9	56	16							
163	Vahabnezhad 2014 (180)	R	A+P	EC	IFX	Naïve	30	65	150	43	RI o ID	Respuesta	40	65	62		
				CU	IFX	Naïve	25	7	22	32	RI o ID	Respuesta	4	7	57		
164	Vanassche 2012 (181)	P	A	EC	IFX	Naïve	12	6	37	16							
165	Vandevondel 2018 (182)	R	A	CU	ADA	Naïve y no naïve	6	129	231	56	RI	Respuesta	77	129	60		
166	Vatansever 2014 (183)	P	A	EC	IFX+ADA	-	12	3	35	9							
167	Verstock 2018 (184)	R	A	EC	ADA	Naïve	12	27	116	23	-	Respuesta	19	27	70		

				EC	ADA	Naïve	18	43	116	37					
168	Viazis 2015 (185)	P	A	EC	IFX+ADA	Naïve	28	31	132	23	RI o ID	Remisión	25	31	81
169	Watanabe 2014 (186)	P	A	EC	ADA	Naïve y no naïve	34	40	79	51	DI	Respuesta	8	8	100
												Remisión	6	8	75
170	West 2008 (187)	R	A	EC	ADA	No naïve	12	8	30	27	RI	Respuesta	6	8	75
171	Wolf 2014 (188)	P	A	CU	ADA	Naïve y no naïve	3	20	123	16	RI	Respuesta	9	20	45
												Remisión	4	20	20
172	Yamada 2014 (189)	R	A	CU	IFX	Naïve	36	17	24	71	RI o ID	Remisión	16	17	94
173	Yokoyama 2016 (190)	R	A	EC	IFX+ADA	Naïve y no naïve	18	8	107	7					

Tabla 1: Estudios incluidos en el metaanálisis. TNF: factor de necrosis tumoral. n: número de pacientes en los que se realizó intensificación del tratamiento.

N: Número de pacientes incluidos en el estudio. n': número de pacientes en los que la intensificación fue efectiva. N': número de pacientes en los que se

realizó intensificación del tratamiento. Diseño del estudio: P: prospectivo. R: retrospectivo. Población: A: población adulta. P: población pediátrica. CU: colitis ulcerosa. EC: enfermedad de Crohn. IFX: infliximab. ADA: adalimumab. CZP: certolizumab pegol. GOL: golimumab. ID: incremento de dosis. RI: reducción del intervalo de administración.

Tasa de intensificación

Tras doce meses de seguimiento

Se analizaron 67 estudios con un seguimiento medio de 12 meses. En pacientes *naïve*, la tasa de intensificación osciló entre un 2% y un 80%, con una tasa de intensificación global del 26% (IC95% 22-31, $I^2 = 96\%$, 39 estudios), como se muestra en la figura 2.

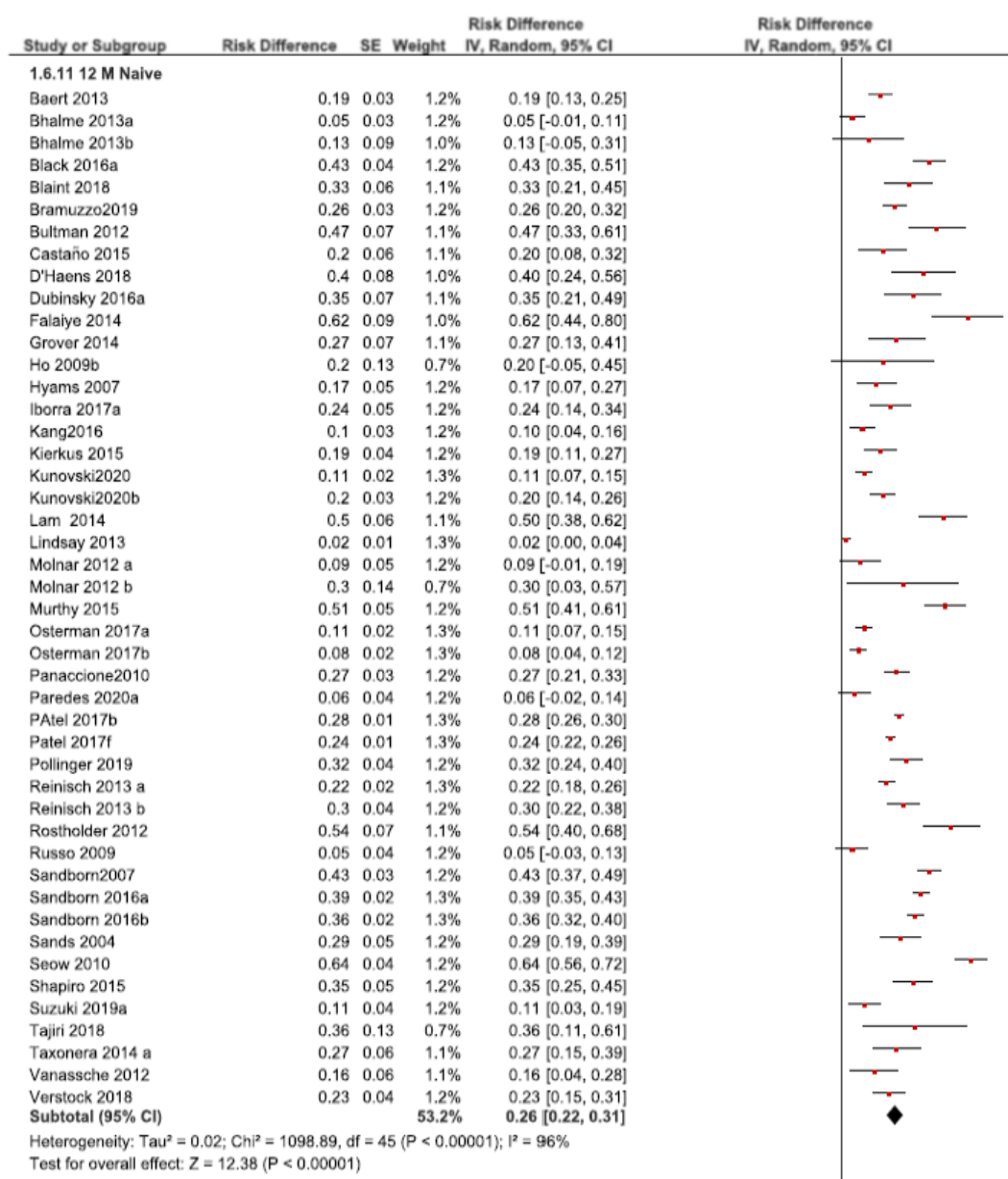


Figura 2: Tasa de intensificación tras seguimiento medio de 12 meses en pacientes *naïve* a

tratamiento anti-TNF. SE: error estándar (por sus siglas en inglés); IV: varianza inversa (por sus siglas en inglés); CI: intervalo de confianza (por sus siglas en inglés).

En pacientes no *naïve*, la tasa de intensificación osciló entre el 7% y el 81%, con una tasa de intensificación global del 39% (IC95% 32-47, $I^2 = 86%$, 19 estudios), como se muestra en la figura 3.

La tasa de intensificación tras doce meses de seguimiento fue estadísticamente mayor en pacientes no *naïve* en comparación con pacientes *naïve* al tratamiento ($p < 0.05$).

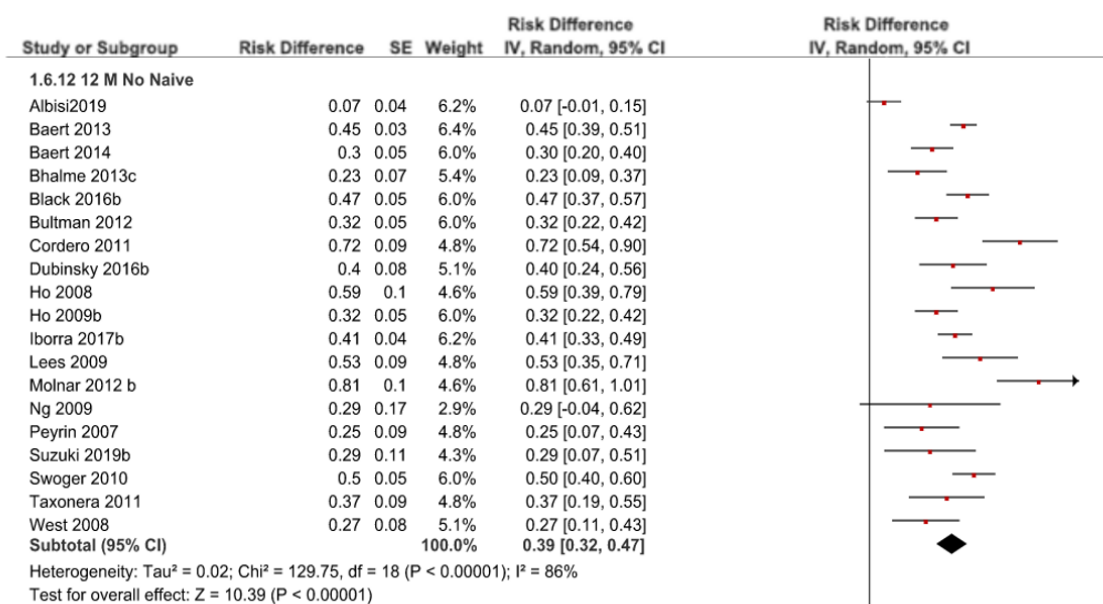


Figura 3: Tasa de intensificación tras seguimiento medio de 12 meses en pacientes no *naïve* a tratamiento anti-TNF. SE: error estándar (por sus siglas en inglés); IV: varianza inversa (por sus siglas en inglés); CI: intervalo de confianza (por sus siglas en inglés).

La tasa de intensificación tras doce meses de seguimiento fue estadísticamente mayor en pacientes con CU que en pacientes con EC ($p < 0.05$). No se encontraron diferencias entre los distintos subgrupos en cuanto al fármaco anti-TNF utilizado (infliximab o adalimumab), como se muestra en la

tabla 2.

Anti-TNF	CU/EC	Tasa de intensificación		Número de estudios incluidos
		(%, IC95%)	I^2 (%)	
IFX	CU+EC	27 (20-34)	97	25
IFX	CU	36 (20-53)	98	7
IFX	EC	20 (13-26)	92	14
ADA	CU+EC	27 (21-33)	92	15
ADA	CU	29 (23-35)	86	6
ADA	EC	25 (15-36)	94	9

Tabla 2: Tasa de intensificación tras seguimiento medio de 12 meses en pacientes naïve a tratamiento anti-TNF, según tipo de enfermedad inflamatoria intestinal y fármaco anti-TNF utilizado. TNF: Factor de necrosis tumoral. IC: Intervalo de confianza. IFX: infliximab. ADA: adalimumab. CU: colitis ulcerosa. EC: Enfermedad de Crohn.

Tras treinta y seis meses de seguimiento

Se analizaron 25 estudios con un seguimiento medio de 36 meses. Solo hubo un estudio con este intervalo de seguimiento en pacientes no naïve por lo que no se pudo realizar el análisis de este subgrupo. En pacientes naïve, la tasa de intensificación osciló entre un 0% y un 70%, con una tasa de intensificación global del 34% (IC95% 27-41, $I^2 = 98\%$, 18 estudios), como se muestra en la figura 4.

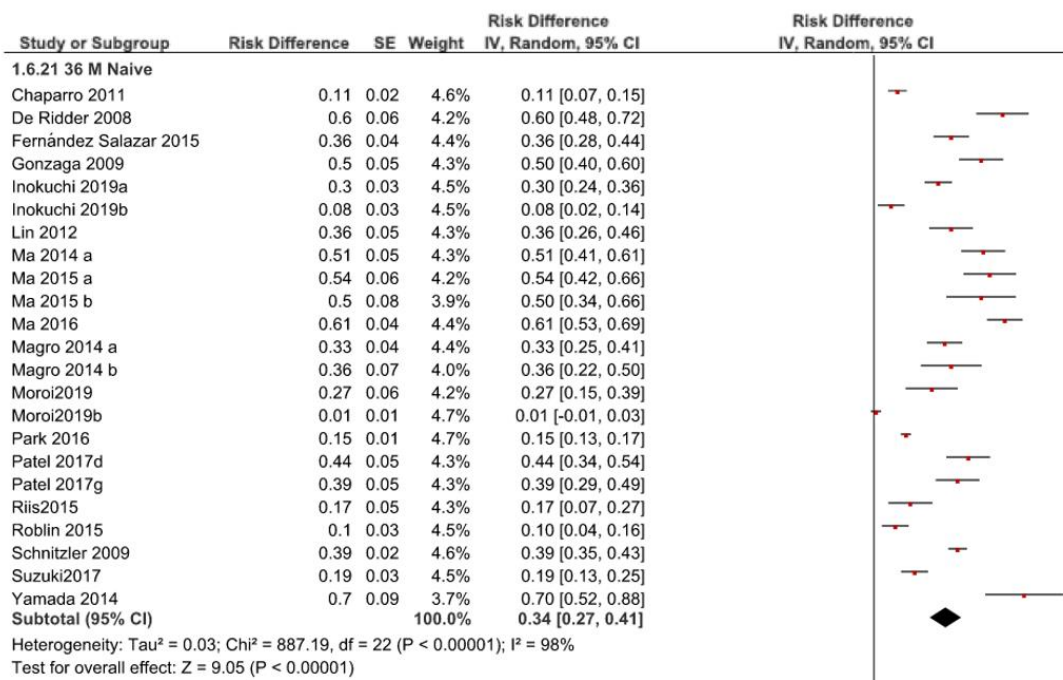


Figura 4: Tasa de intensificación tras seguimiento medio de 36 meses en pacientes naïve a tratamiento anti-TNF. SE: error estándar (por sus siglas en inglés); IV: varianza inversa (por sus siglas en inglés); CI: intervalo de confianza (por sus siglas en inglés)

No se encontraron diferencias entre los distintos subgrupos en cuanto a condición médica o el fármaco anti-TNF utilizado (infliximab o adalimumab) como se muestra en la tabla 3.

Anti-TNF	CU/EC	Tasa de intensificación (%, IC95%)	I ² (%)	Número de estudios incluidos
IFX	CU+EC	36 (28 - 43)	96	15
IFX	CU	48 (34 - 62)	82	4
IFX	EC	32 (24 - 40)	96	12

ADA	CU+EC	24 (7 – 40)	92	4
ADA	CU	34 (3 - 64)	92	2
ADA	EC	3 (-4 - 11)	80	2

Tabla 3: Tasa de intensificación tras seguimiento medio de 36 meses en pacientes *naïve* a tratamiento anti-TNF, según tipo de enfermedad inflamatoria intestinal y fármaco anti-TNF utilizado. TNF: Factor de necrosis tumoral. IC: Intervalo de confianza. IFX: infliximab. ADA: adalimumab. CU: colitis ulcerosa. EC: Enfermedad de Crohn.

Seguimiento a corto plazo

Se analizaron 17 estudios con un intervalo de seguimiento medio entre 3 y 9 meses. En pacientes *naïve*, la tasa de intensificación osciló entre un 14% y un 71%, con una tasa de intensificación global del 29% (IC95% 31-37, $I^2 = 96\%$, 5 estudios).

Se realizó un análisis de sensibilidad comparativo entre las tasas de intensificación de los pacientes *naïve* con distintos intervalos de seguimiento (es decir, 3-9 meses versus 12 meses versus 36 meses) sin encontrar diferencias significativas.

Eficacia de la intensificación

Tasa de respuesta a la intensificación

La tasa de respuesta a la intensificación osciló entre un 0% y un 96% en pacientes *naïve* y del 41% al 75% en pacientes no *naïve*.

La tasa global de respuesta a corto plazo a la intensificación empírica fue del 64% (IC95% 49-

78, $I^2 = 99\%$, 33 estudios) para pacientes *naïve* y 58% (IC95% 46-70, $I^2 = 72\%$, 8 estudios) en pacientes no *naïve*, respectivamente. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos subgrupos. Las tasas de respuesta a corto plazo tras la intensificación en pacientes *naïve* y no *naïve* aparecen representadas en la figura 5.

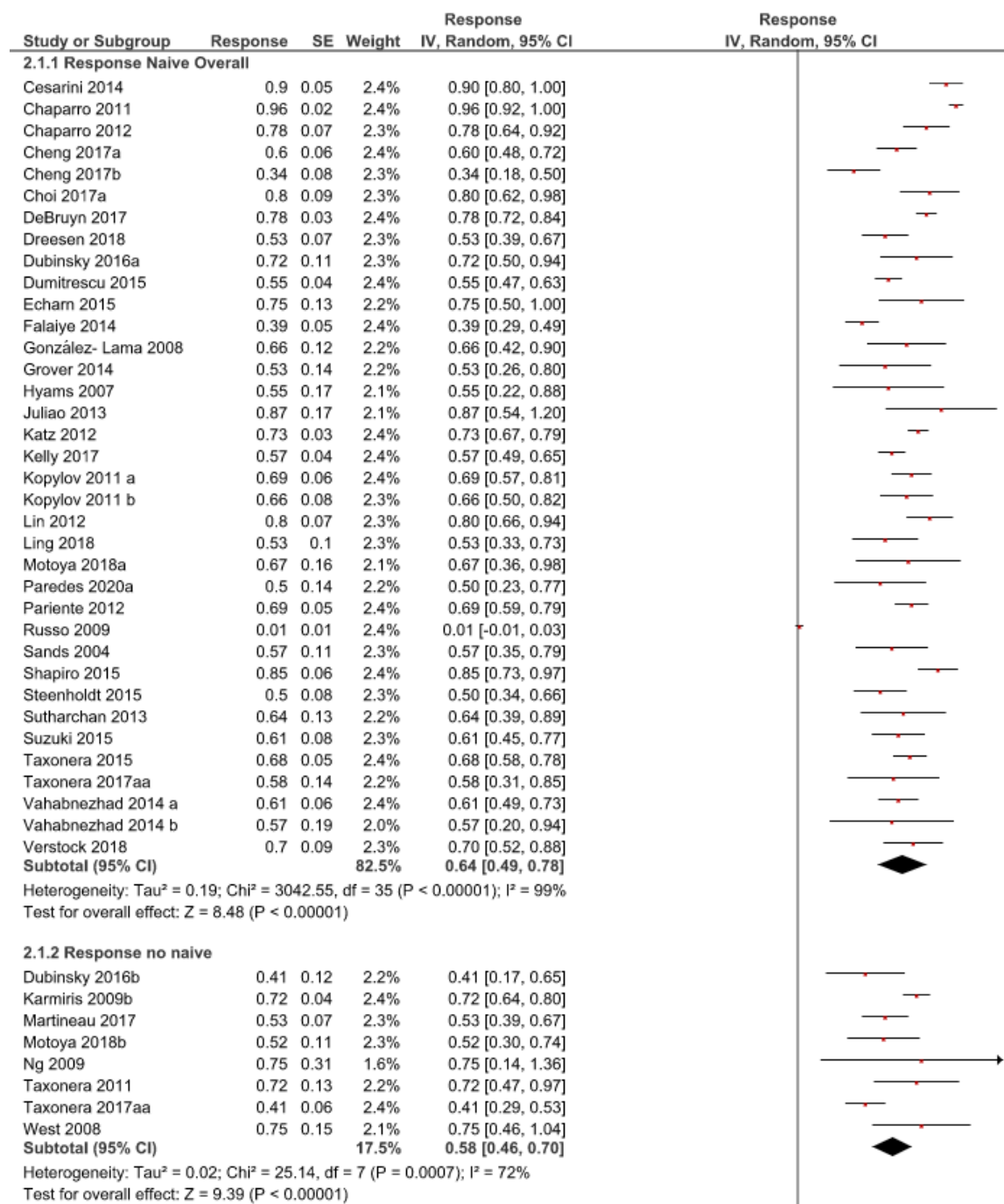


Figura 5: Tasa de respuesta tras la intensificación en pacientes naïve y no naïve a tratamiento anti-TNF. SE: error estándar (por sus siglas en inglés); IV: varianza inversa (por sus siglas en inglés); CI: intervalo de confianza (por sus siglas en inglés).

No se encontraron diferencias entre los distintos subgrupos en cuanto a condición médica o al fármaco anti-TNF utilizado (infliximab o adalimumab), como se muestra en la tabla 4. Tampoco entre los distintos regímenes de intensificación.

Anti-TNF	CU/EC	Tasa de respuesta (%, IC95%)	I ² (%)	Número de estudios incluidos
IFX	UC+EC	65 (49 - 80)	99	26
IFX	CU	62 (29 -95)	99	8
IFX	EC	67 (59 -75)	91	16
ADA	CU+CD	64 (57 -71)	0	6
ADA	CU	58 (48 -68)	NA	1
ADA	EC	70 (60 -80)	0	5

Tabla 4: Tasa de respuesta tras la intensificación en pacientes naïve a tratamiento anti-TNF. IFX: infliximab. ADA: adalimumab. CU: colitis ulcerosa. EC: Enfermedad de Crohn. NA: No aplica (ante la inclusión de un único estudio en este subgrupo).

Tasa de remisión tras la intensificación

La tasa de remisión osciló entre un 17% y un 94% en pacientes *naïve* y del 17% al 85% en pacientes no *naïve*.

La tasa global de remisión a la intensificación empírica fue del 48% (IC95% 39-57, $I^2 = 92\%$, 23 estudios) para pacientes *naïve* y 44% (IC95% 17-71, $I^2 = 95\%$, 6 estudios) en pacientes no *naïve*. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos subgrupos. Las tasas de remisión a corto plazo tras la intensificación en pacientes *naïve* y no *naïve* aparecen representadas en la figura 6.

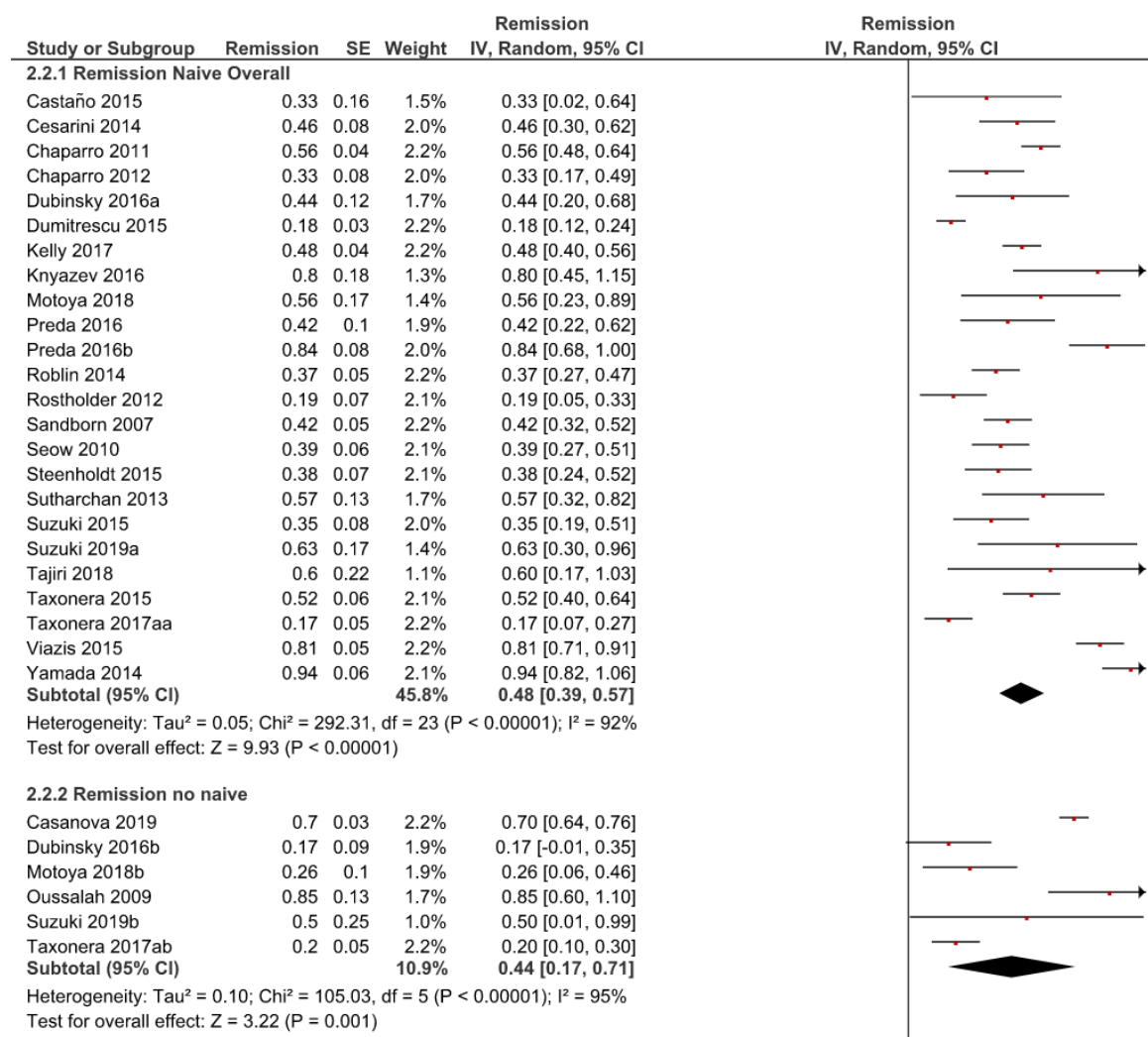


Figura 6: Tasa de remisión tras la intensificación en pacientes *naïve* y no *naïve* a tratamiento anti-TNF. SE: error estándar (por sus siglas en inglés); IV: varianza inversa (por sus siglas en inglés);

CI: intervalo de confianza (por sus siglas en inglés).

No se encontraron diferencias entre los distintos subgrupos en cuanto a condición médica o el fármaco anti-TNF utilizado, como se muestra en la tabla 5. Tampoco entre los distintos regímenes de intensificación.

Anti-TNF	CU/EC	Tasa de remisión (%, IC95%)	I ² (%)	Número de estudios incluidos
IFX	CU+EC	46 (34-59)	93	14
IFX	CU	50 (25-74)	96	7
IFX	EC	43 (33-53)	60	6
ADA	CU+EC	44 (30-57)	86	9
ADA	CU	17 (07-27)	NA	1
ADA	EC	49 (35-64)	76	7

Tabla 5: Tasa de remisión tras la intensificación en pacientes naïve a tratamiento anti-TNF. IFX: infliximab. ADA: adalimumab. CU: colitis ulcerosa. EC: Enfermedad de Crohn. NA: No aplica (ante la inclusión de un único estudio en este subgrupo).

Población pediátrica

Un total de 24 estudios incluyeron datos respecto a población pediátrica (menor de 18 años). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas al compararlos con la población adulta

en términos de tasa de intensificación o eficacia del tratamiento. La tasa de intensificación tras doce meses de seguimiento en pacientes *naïve* fue del 29% (IC95% 21-37%, $I^2 = 81\%$, 9 estudios).

Ensayos clínicos aleatorizados

Se encontraron cinco ensayos clínicos controlados y aleatorizados que presentaban la tasa de intensificación global después de 12 meses de seguimiento en pacientes *naïve*, que fue del 29% (IC95% 18-41, $I^2 = 88\%$, 5 estudios). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas cuando se compararon estos resultados con el subgrupo de estudios observacionales.

Análisis de sensibilidad

Se investigaron fuentes potenciales de heterogeneidad mediante la exclusión de valores extremos de algunos estudios en ciertos subgrupos, como la tasa de intensificación tras 12 meses de tratamiento (41, 106, 129, 133, 153, 171), la tasa de intensificación tras 36 meses de tratamiento (91, 119), o las tasas de respuesta (153) y remisión (67, 151, 174, 189).

Se exploraron también los efectos de la inclusión de diferentes periodos de seguimiento en el mismo subgrupo, excluyendo los estudios con meses de seguimiento extremos dentro de los diferentes subgrupos (41, 153, 155). Por último, se estudiaron los efectos del uso de distintos regímenes de inducción dentro de los estudios que utilizaron adalimumab (19, 132, 144). En todos los casos, los resultados no presentaron variaciones significativas tras el análisis de sensibilidad; y tampoco se redujo la heterogeneidad, que continuó siendo considerable (>75%).

Riesgo de sesgo

Se calculó el riesgo de sesgo en los seis ensayos clínicos aleatorizados incluidos, cuyos resultados se han sintetizado en la figura 7. Las características de cada uno de los estudios de forma individualizada se han incluido en el apartado Anexos (Anexo I). Ninguno de los estudios presentó alto riesgo de sesgo en ninguno de los ítems evaluados. La mayoría de los estudios presentaron bajo riesgo de sesgo de selección, con una adecuada generación de la secuencia de aleatorización y ocultación de la secuencia de asignación, ambas especificadas en los distintos protocolos analizados. También presentaron en su mayoría bajo riesgo de sesgo de realización, con un adecuado cegamiento de los participantes y del personal. En cuatro de los estudios no se describe sin embargo cegamiento de los evaluadores (17-19, 22). Se ha considerado que presentan bajo riesgo de sesgo aquellos en los que la medida del resultado incluye escalas o variables claramente objetivas, ya que en ese caso no parece probable que los resultados estén influidos por la ausencia de cegamiento. Sin embargo, en dos de los estudios esto no se pudo asegurar ante el uso únicamente de una escala clínica validada, que incluye algún parámetro probablemente influenciado por la subjetividad del clínico. Estos dos estudios por tanto se han considerado como riesgo poco claro de sesgo de detección.

Todos los estudios se han calificado como de bajo riesgo de sesgo de notificación, ya que los resultados preespecificados en los distintos protocolos han sido posteriormente descritos.

En cuanto al sesgo de desgaste, se ha considerado también bajo riesgo de sesgo para los estudios incluidos. En su mayoría presentan pérdidas similares en los diferentes brazos de los estudios, con motivos de abandono especificados. En caso contrario, se ha considerado que el efecto de los resultados faltantes no debería tener una repercusión clínicamente relevante sobre el parámetro observado. Además, en dos de los ensayos clínicos se han utilizado únicamente los datos de uno de los brazos de los estudios (19, 22). Por todo ello se han calificado finalmente como bajo riesgo de sesgo.

En su conjunto, se puede concluir que la mayoría de los seis ensayos clínicos aleatorizados evaluados presentaron bajo riesgo de sesgo para la mayoría de los ítems evaluados.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)
D'Haens 2018	+	+	+	+	+	+
Hyams 2007	+	+	?	?	+	+
Kierkus 2015	+	+	?	+	+	+
Sandborn 2007	+	+	+	?	+	+
Sands 2004	+	?	+	+	+	+
Steenholdt 2015	+	+	+	+	+	+

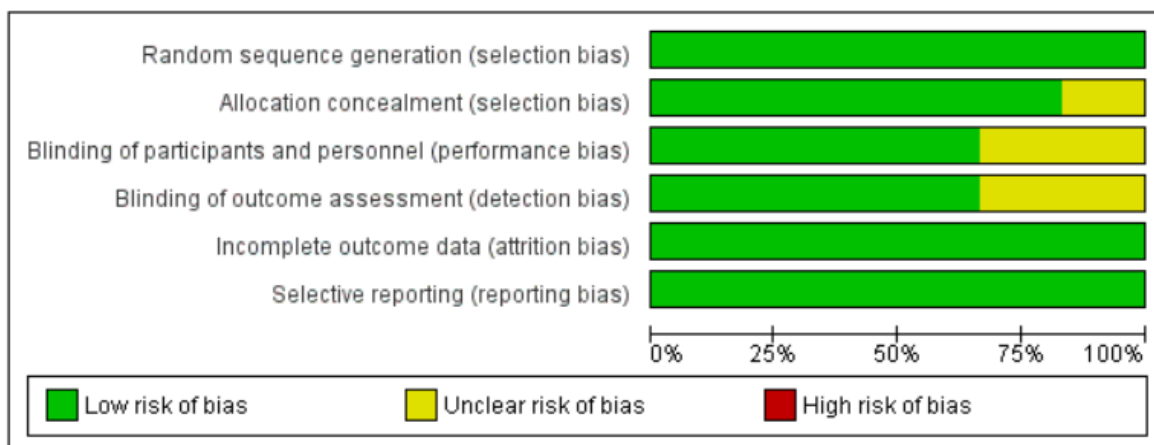


Figura 7: Resumen de la evaluación del riesgo de sesgo en los ensayos clínicos aleatorizados incluidos en la presente revisión sistemática.

Sesgo de publicación

Se utilizó el gráfico de embudo de Begg (*funnel plot*) para estimar la posibilidad de sesgo de publicación en los estudios que evaluaron la tasa de intensificación a los 12 meses de seguimiento en pacientes *naïve* y no *naïve*, así como los estudios que evaluaron la eficacia de la intensificación, estimada como respuesta y remisión a la intensificación del tratamiento, en pacientes *naïve*. En ninguno de dichos subgrupos se encontraron claros sesgos de publicación.

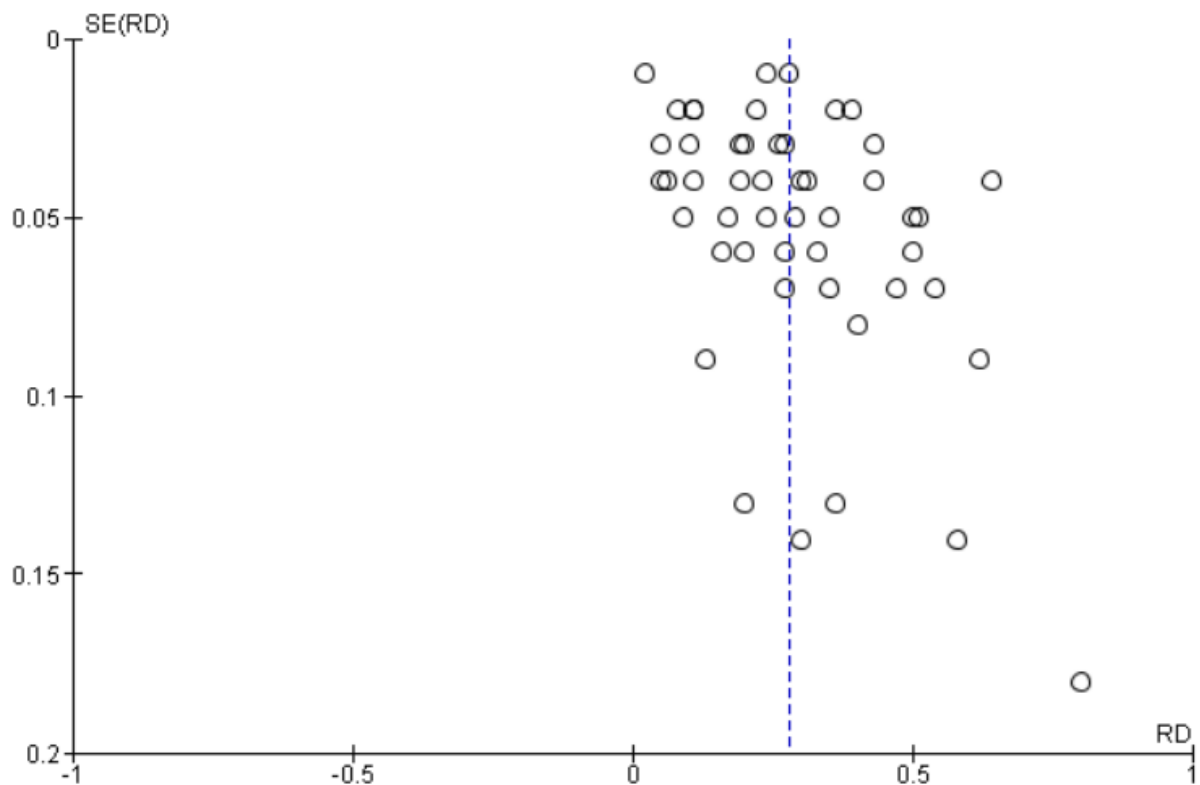


Figura 8: Funnel plot de la tasa de intensificación tras 12 meses de seguimiento en pacientes *naïve* a tratamiento anti-TNF.

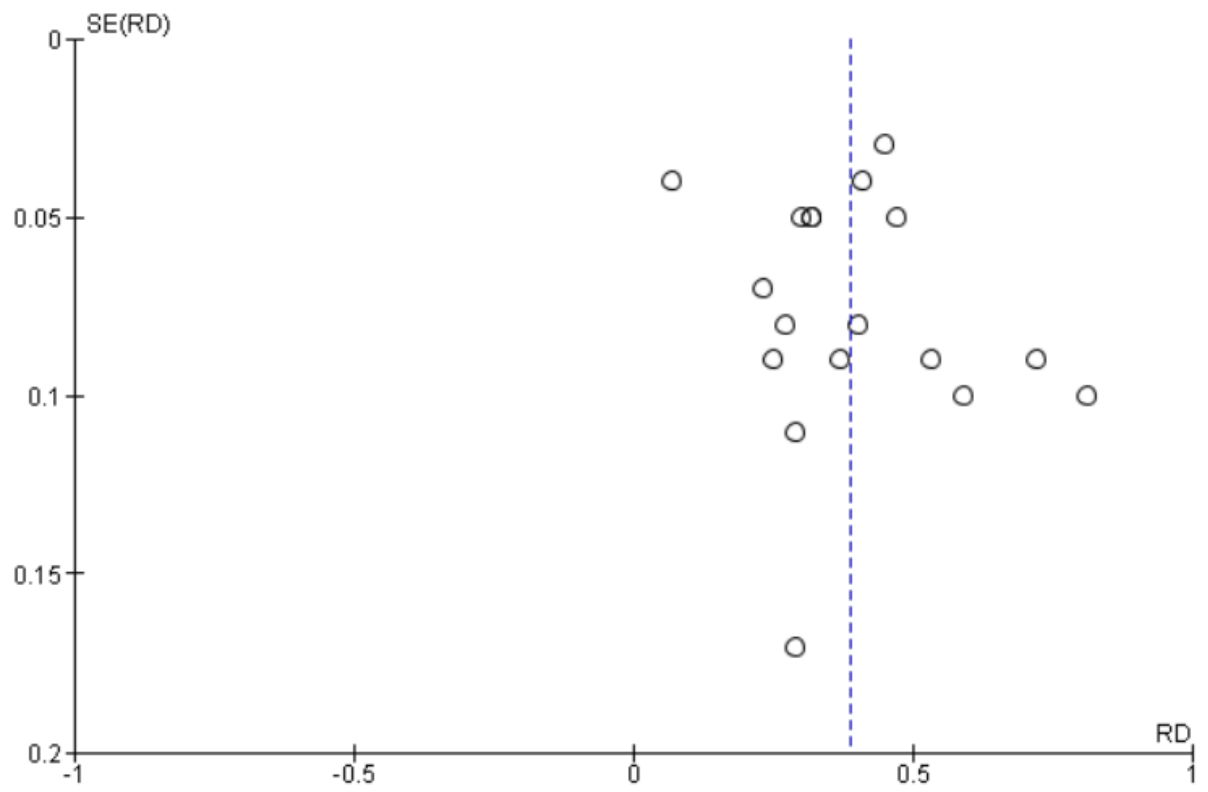


Figura 9: Funnel plot de la tasa de intensificación tras 12 meses de seguimiento en pacientes no naïve a tratamiento anti-TNF.

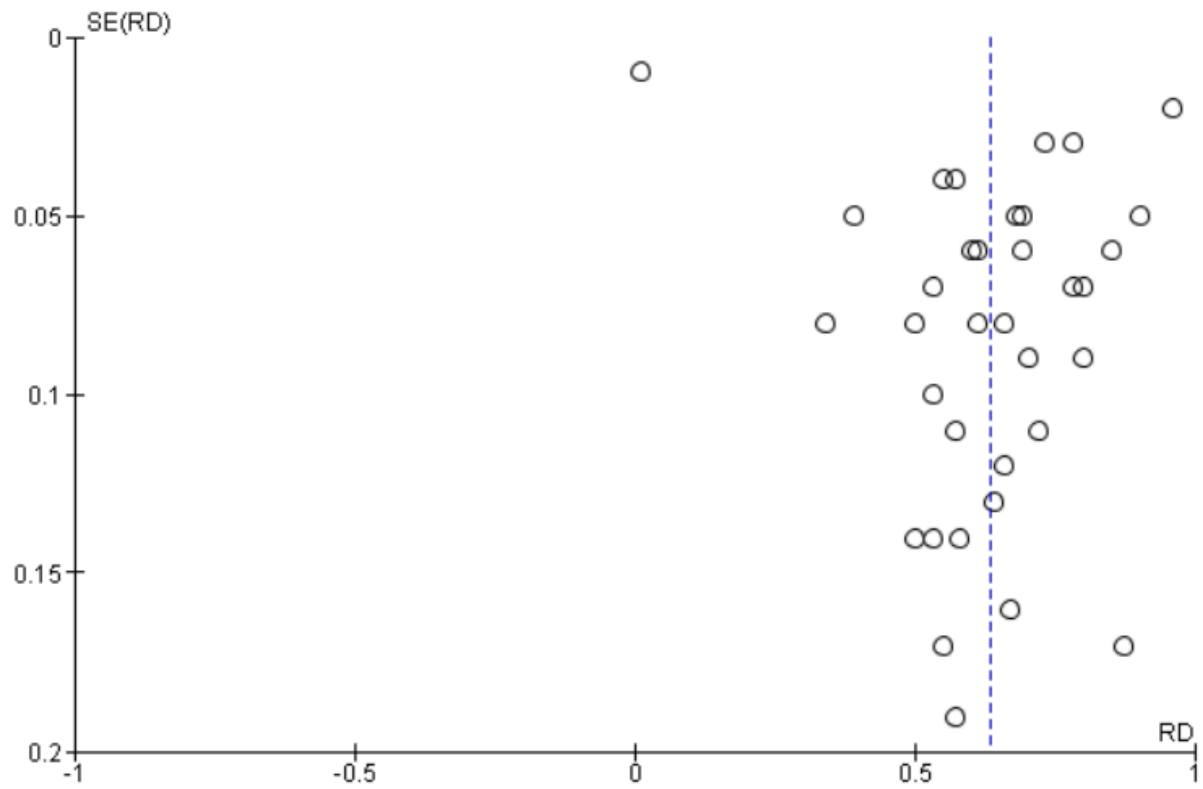


Figura 10: Funnel plot de la respuesta tras la intensificación en pacientes naïve al tratamiento anti-TNF.

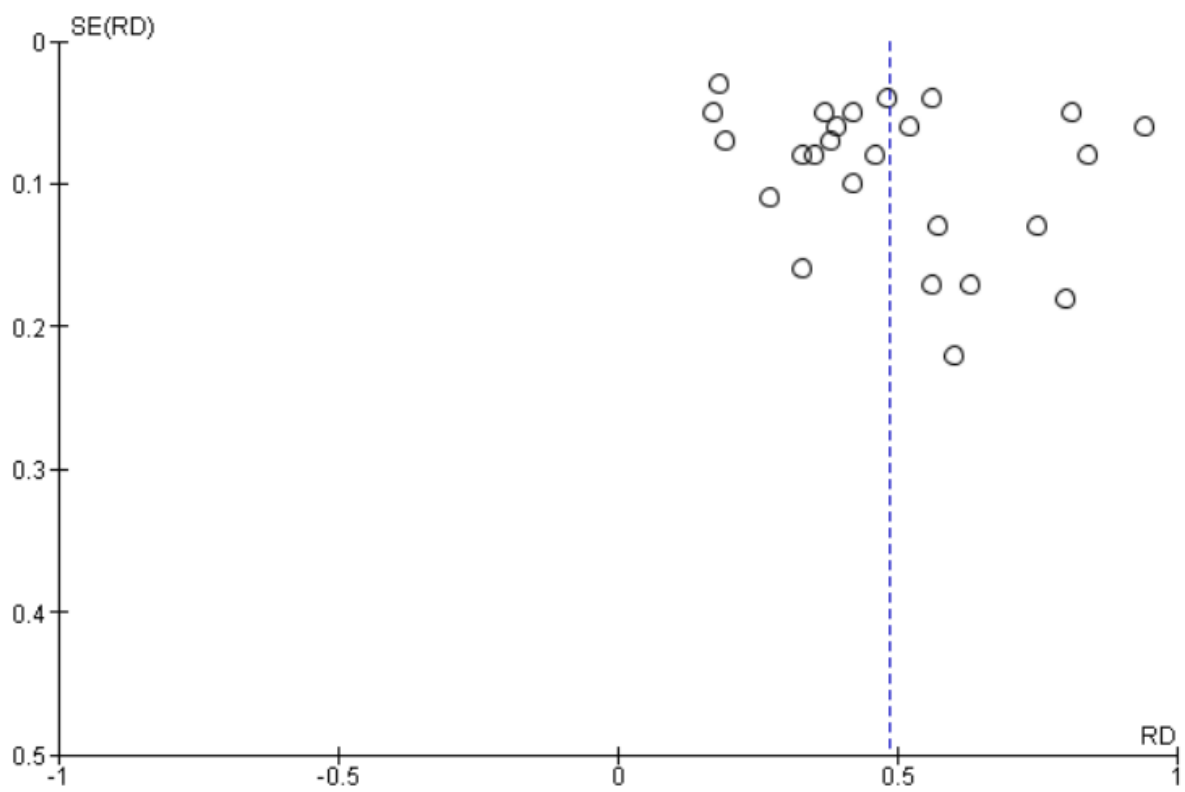


Figura 11: Funnel plot de la remisión tras la intensificación en pacientes naïve al tratamiento anti-TNF.

V. DISCUSIÓN

Pérdida de respuesta secundaria. Mecanismos para recapturar la respuesta. Intensificación como estrategia terapéutica

El fracaso del tratamiento biológico durante la fase de mantenimiento, tras una adecuada respuesta a la inducción, representa un desafío terapéutico por varias razones. Por un lado, se desconoce la causa exacta por la que sucede esta pérdida de respuesta. Por otro lado, no existe consenso en la literatura respecto a la definición de la pérdida de respuesta secundaria (191, 192). Por último, cabe destacar que los fármacos anti-TNF están indicados en las formas graves o refractarias de la enfermedad, en las que las líneas de tratamiento restantes son escasas.

Causas de la pérdida de respuesta secundaria

Se han postulado múltiples teorías para explicar la pérdida de respuesta. Por ejemplo, la existencia de vías inflamatorias alternativas no relacionadas con el factor de necrosis tumoral, o la posibilidad de que incluso el bloqueo de la actividad del factor de necrosis tumoral pueda promoverlas. Se sabe, por ejemplo, que el TNF-alfa disminuye la producción de interferón alfa, y por tanto los fármacos anti-TNF aumentan la producción del mismo (3).

Otra explicación propuesta implica un aumento del aclaramiento del fármaco debido a alteraciones en su farmacocinética, mediadas o no por una producción de anticuerpos frente al fármaco.

La farmacocinética de los fármacos anti-TNF está determinada por varios factores; entre ellos destacan el modo de administración, su vida media (mayor en moléculas completamente humanas que en formas quiméricas o murinas), las concentraciones pico y valle del fármaco (9), y su aclaramiento o catabolismo (cuya localización anatómica aún no ha sido totalmente identificada) (193, 194).

Todos estos factores determinan la ventana terapéutica del fármaco y con ello la periodicidad de su administración y la dosis del mismo. No se ha demostrado hasta el momento la utilidad de alcanzar una determinada concentración pico de estos fármacos; pero sí del mantenimiento de un

determinado nivel mínimo del fármaco a nivel sanguíneo. Aunque la evidencia al respecto es escasa (195, 196), parece que el descenso de niveles séricos del fármaco por debajo de un determinado umbral se relaciona con una pérdida en su eficacia clínica, y que el aumento de la exposición al fármaco es capaz de “recapturar” esta respuesta. Si bien no se ha demostrado una correlación lineal entre niveles del fármaco y respuesta al mismo, estos hallazgos constituyen una de las bases fisiopatológicas propuestas para justificar la intensificación del tratamiento como estrategia terapéutica.

El uso de la tasa de intensificación como marcador subrogado de la pérdida de respuesta

Existe importante heterogeneidad para la definición de la pérdida de respuesta secundaria entre los estudios publicados, que han utilizado diversos índices de actividad en las distintas formas de la enfermedad y los diferentes fármacos, y que además difieren habitualmente de las tasas de respuesta y remisión detectadas posteriormente en la práctica clínica habitual (197).

Por ello, una alternativa propuesta es considerar la pérdida de respuesta como aquel aumento de actividad de la enfermedad que obliga a un cambio de estrategia terapéutica por parte del clínico.

En la actualidad se disponen de varias opciones para contrarrestar la pérdida de eficacia del tratamiento anti-TNF: aumentar la dosis de este o disminuir el intervalo de administración, asociar un inmunomodulador, cambiar de fármaco anti-TNF o cambiar la diana terapéutica. Por ello, no se puede considerar la optimización de la dosis del fármaco anti-TNF como un sinónimo de pérdida de respuesta secundaria. Sí puede ser considerada, sin embargo, un buen marcador subrogado de la misma, al tratarse de una medida utilizada frecuentemente en la práctica clínica habitual y cuyo éxito ha sido establecido en múltiples estudios (9, 11).

Los inconvenientes lógicos de utilizar esta aproximación son, por un lado, la “pérdida” de los pacientes en los que se adoptan otras medidas mencionadas anteriormente, y que se encuentran al mismo nivel en el algoritmo de decisiones, y la posibilidad de que la intensificación se haya realizado sin haber confirmado el aumento de la actividad de la enfermedad de forma objetiva.

La tasa de intensificación del tratamiento anti-TNF se ha escogido como marcador subrogado para la elaboración de esta revisión sistemática por varios motivos. En primer lugar, se trata de un parámetro objetivo y con una relativa facilidad en su identificación en los distintos estudios (10). Y, consecuentemente, ello permite evaluar con detalle tanto su frecuencia como su eficacia.

Intensificación guiada por la monitorización farmacológica

Actualmente, existe la posibilidad de realizar una intensificación basada en la medición de niveles y anticuerpos frente al fármaco anti-TNF en pacientes con reactivación de la enfermedad (198, 199). De esta manera, en caso de niveles bajos del fármaco con presencia de anticuerpos frente al mismo, se podría optar por cambiar de anti-TNF; en caso de niveles adecuados y ausencia de anticuerpos, habría que asumir una vía inflamatoria diferente y sería necesario cambiar de diana terapéutica; y únicamente en caso de niveles bajos y ausencia de anticuerpos se plantearía la intensificación del tratamiento anti-TNF (200, 201).

Esta estrategia busca apoyarse en datos objetivos sobre el mecanismo que ha contribuido al fracaso terapéutico y así mejorar la eficacia del tratamiento. Sin embargo, la evidencia para esta recomendación es contradictoria y es en su mayoría de baja calidad (7).

En la presente revisión, se han excluido los estudios en los que la intensificación fue realizada basándose en la determinación de niveles plasmáticos de anti-TNF, debido a esta falta de consenso para su recomendación y al objetivo primario de utilizar la intensificación empírica como marcador subrogado de la pérdida de respuesta y evaluar su eficacia.

Tasa de intensificación

Varias revisiones han evaluado previamente la incidencia de pérdida de respuesta definida como intensificación (10, 11, 202, 203), estimando que ocurre en aproximadamente un tercio de los

pacientes. En el presente estudio, la tasa de intensificación global al año de seguimiento fue del 26% para pacientes *naïve* a anti-TNF y del 39% en pacientes no *naïve* a dicho tratamiento, cifras que están en concordancia con la evidencia previamente publicada, si bien el presente estudio es el que incluye a un mayor número de pacientes realizado hasta la actualidad.

Comparación entre pacientes *naïve* y no *naïve* a fármacos anti-TNF

La tasa de intensificación fue significativamente mayor en pacientes con fracaso previo de un fármaco anti-TNF. De hecho, en la gran mayoría de estudios incluidos que evaluaron pacientes tanto *naïve* como no *naïve*, la incidencia de la pérdida de respuesta fue mayor en estos últimos (13, 37, 41, 66, 87, 90, 117, 127, 138, 167, 169, 174). Esto establece uno de los hallazgos más relevantes del presente estudio, enfatizando que, aunque los fármacos anti-TNF pueden ser eficaces cuando se emplean en pacientes con fracaso previo de los mismos, el riesgo de pérdida de eficacia y consiguiente necesidad de intensificación aumentan en estas circunstancias.

Comparación entre pacientes con colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn

En el presente estudio, la tasa de intensificación tras doce meses de seguimiento fue mayor en los pacientes con CU en comparación con aquellos con EC; de hecho, entre los estudios incluidos en los que se especificaba la tasa de remisión por condición clínica, la mayoría han presentado una mayor tasa de intensificación en pacientes con CU (116, 126, 136, 171, 173), aunque no todos (127, 133). Esto constituye otro hallazgo de interés de esta revisión, ya que por un lado, no existen estudios con el objetivo primario de comparar la tasa de intensificación en EC frente a CU, y además, las revisiones previas mencionadas se han centrado en su mayoría en la tasa de intensificación en la EC (10, 11, 202), por lo que existe menos evidencia disponible respecto a la intensificación en pacientes con CU.

Son varias las razones que se han postulado para explicar este hallazgo, aunque ninguna está

totalmente establecida. Por un lado, se ha sugerido la presencia de una mayor carga inflamatoria en los pacientes con CU; de hecho, algunos estudios han propuesto la realización de una inducción acelerada del fármaco en el brote grave de CU (204). Por otro lado, se ha apuntado que existe un aclaramiento acelerado del fármaco en los pacientes con actividad cólica extensa y sobre todo en el brote grave de CU (205); bien por pérdidas fecales (206), o por factores que aún desconocemos y que puedan afectar a la farmacocinética del fármaco anti-TNF en pacientes con CU (116, 160). De hecho, se ha observado que la presencia de niveles indetectables del fármaco anti-TNF en pacientes con CU parece ser más frecuente que en pacientes con EC, y que esto se relaciona con la pérdida de respuesta y con la presencia de generación de anticuerpos frente a este (160).

Todo ello podría justificar la necesidad de una mayor exposición al fármaco para conseguir y mantener la remisión clínica en pacientes con CU, especialmente aquellos que presentan un brote grave, frente a aquellos afectados de EC.

Comparación entre infliximab y adalimumab

Respecto al anti-TNF utilizado, ante la escasez de estudios con certolizumab y golimumab, únicamente se han podido realizar comparaciones entre infliximab y adalimumab. La comparación entre la tasa de intensificación de pacientes bajo tratamiento con estos dos últimos fármacos ha sido planteada con especial interés ante la posibilidad de que infliximab, debido a su naturaleza quimérica, pudiera promover una mayor respuesta inmunogénica y por tanto un mayor aclaramiento del fármaco y una mayor pérdida de respuesta. Sin embargo, no se han encontrado diferencias significativas en la tasa de intensificación de los dos fármacos en ninguno de los subgrupos de pacientes. Esto orienta a un carácter multifactorial de la fisiopatología de la pérdida de respuesta secundaria y una necesidad de ampliar las líneas de investigación a este respecto.

Cinética de la tasa de intensificación

La influencia del tiempo en la tasa de intensificación no ha sido estudiada con detalle en las revisiones previas (10, 11). De hecho, se ha expresado habitualmente la incidencia de esta en número de pacientes por año de tratamiento, pese a que la evidencia disponible muestra un curso no lineal en la pérdida de respuesta a lo largo del tiempo (136).

En la presente revisión, la media del número de meses de seguimiento desde el inicio del tratamiento hasta la necesidad de intensificación del mismo presentó una gran variabilidad entre los estudios incluidos, desde 2,7 a 18 meses. Sin embargo, cabe destacar que no se encontraron diferencias al comparar la tasa de intensificación a corto plazo, a los 12 meses y a los 36 meses de seguimiento, lo cual apoya el hecho de que la pérdida de respuesta se produce en su mayoría durante el primer año de tratamiento biológico. Las causas de esto último son de nuevo desconocidas, al igual que otros muchos aspectos de la fisiopatología de la pérdida de respuesta al tratamiento anti-TNF.

La eficacia de la intensificación

En revisiones previas se ha estimado la eficacia de la intensificación en torno al 50-70% de los pacientes si esta es definida como el restablecimiento de la respuesta clínica, y del 40% si es definida como remisión clínica (11, 192).

En el presente estudio, las tasas de respuesta y remisión en pacientes *naïve* han sido del 64 y el 48% respectivamente. Esto es congruente con los hallazgos de revisiones previas, con la ventaja añadida de ser el estudio que incluye a un mayor número de pacientes de los realizados hasta la actualidad.

Al realizar la comparación con pacientes no *naïve* a tratamiento anti-TNF se encontró una tendencia hacia una menor eficacia de la intensificación en estos pacientes, si bien no estadísticamente significativa. Tampoco se encontraron diferencias entre las diferentes estrategias de intensificación (a saber, aumento de dosis frente a reducción del intervalo de administración), al igual que en la literatura previa (198).

La intensificación del tratamiento supone por tanto una medida terapéutica eficaz, que consigue recuperar la respuesta clínica en la mayoría de los pacientes, incluso siendo realizada de forma empírica (esto es, sin determinar los niveles plasmáticos del fármaco anti-TNF), por lo que parece razonable recomendar su uso previo a plantear el cambio a otro anti-TNF o de diana terapéutica. Sin embargo, cabe destacar que la mayoría de los estudios han evaluado la eficacia de intensificación a corto plazo, sin especificar el tiempo de seguimiento posterior. Son necesarias por tanto nuevas líneas de investigación sobre este aspecto con el fin de establecer la eficacia de la intensificación a largo plazo y poder realizar recomendaciones firmes al respecto.

Limitaciones y fortalezas del estudio

El presente trabajo presenta una serie de limitaciones, algunas de las cuales ya se han señalado en apartados anteriores.

En primer lugar, la equivalencia entre pérdida de respuesta secundaria e intensificación no es exacta, como ya se ha mencionado, y puede dar lugar a interpretaciones erróneas si no se confirma de forma objetiva la actividad de la enfermedad.

Además, hay ciertos factores que pueden modificar la tasa de intensificación que no se han incluido como variables en el estudio, como puede ser el uso concomitante de inmunomoduladores. Se ha postulado la posibilidad de que el uso de inmunomoduladores pueda disminuir la inmunogenicidad frente a los fármacos anti-TNF y consecuentemente la pérdida de respuesta. Sin embargo, de momento su uso no ha demostrado de forma robusta una mejoría en el pronóstico a largo plazo, y las guías actuales recomiendan la monoterapia con anti-TNF más que el tratamiento combinado en el mantenimiento (a largo plazo) de estos pacientes (12, 207). Asimismo, en la mayoría de los estudios incluidos no se especifica si los pacientes asociaban tratamiento concomitante con inmunomoduladores, por lo que finalmente no se ha incluido como variable en la presente revisión sistemática.

Se han excluido también los estudios basados en la monitorización farmacológica de los niveles de anti-TNF, ya que el objetivo del estudio era determinar la frecuencia (y la eficacia) de la intensificación empírica, no basada en la medición de niveles del fármaco. Además, al igual que en el caso del uso de inmunomoduladores, la intensificación en base a la medición de niveles del fármaco o de anticuerpos frente al mismo no presenta suficiente evidencia ni consenso para su recomendación de forma generalizada en la práctica clínica habitual.

Respecto al análisis de la calidad metodológica de los diferentes estudios, se ha realizado el cálculo del riesgo de sesgo en los ensayos clínicos aleatorizados, pero no de la totalidad de los estudios. Esto es debido a la gran heterogeneidad encontrada en los estudios observacionales incluidos en cuanto a diseño y número de pacientes incluidos. Se ha calculado por tanto el riesgo de sesgo únicamente en seis estudios, con un total de 512 pacientes (el 1,5% de la población incluida en el estudio). Todos los estudios han mostrado un bajo riesgo de sesgo en la mayoría de los ítems evaluados. Se ha realizado además una comparación entre la tasa de intensificación de estudios aleatorizados y no aleatorizados sin encontrar diferencias entre ambos tipos de estudios.

Finalmente, la heterogeneidad encontrada en el análisis de prácticamente todos los subgrupos ha sido considerable (mayor del 75%), lo cual podría restar robustez a los resultados obtenidos. Se ha realizado un análisis de sensibilidad para tratar de encontrar las fuentes de dicha heterogeneidad, como se ha explicado en el apartado correspondiente. Esta elevada heterogeneidad se debe probablemente a la diversidad tanto clínica como metodológica de los distintos estudios incluidos, que engloban diversos tipos de enfermedad inflamatoria intestinal, distintos fármacos, diferentes metodologías, etc. Desafortunadamente, no se ha logrado identificar las variables clínicas o metodológicas que expliquen esta elevada heterogeneidad.

Respecto a las fortalezas del estudio, cabe destacar que se trata de la revisión respecto a la intensificación de fármacos anti-TNF en EII que incluye un mayor número de estudios, y por tanto de pacientes. Esto no sólo ha permitido confirmar los datos obtenidos en revisiones previas respecto a la frecuencia con la que se produce la intensificación del tratamiento anti-TNF, sino elevar considerablemente el nivel de certeza y precisión de nuestro conocimiento respecto a la misma.

Además, se han realizado múltiples subanálisis, atendiendo a diversas variables que pueden afectar al curso de la enfermedad y la respuesta al tratamiento anti-TNF (el tipo de EII, el fármaco empleado, el uso de tratamientos anti-TNF previos, el tiempo de seguimiento, el régimen de intensificación utilizado...). Se ha confirmado que es más frecuente la intensificación en pacientes con tratamiento anti-TNF previo, y se ha aumentado la información con respecto a la intensificación en pacientes con CU, en los que la evidencia previa disponible era considerablemente menor que en EC, permitiendo además comparar ambas poblaciones por primera vez en una revisión de estas características. Asimismo, el análisis de los diferentes intervalos de seguimiento de los estudios ha permitido ampliar el conocimiento de la cronología de la tasa de intensificación, que no había sido estudiada en profundidad en anteriores revisiones.

Finalmente, con respecto a la eficacia de la intensificación, también se ha confirmado con solidez (en un número de estudios y de pacientes considerablemente superior a los incluidos en análisis previos) que se trata de una medida terapéutica eficaz, sin que influya el régimen de intensificación elegido.

VI. CONCLUSIONES

A partir del análisis de los estudios incluidos en la presente revisión sistemática con metaanálisis, se pueden extraer las siguientes conclusiones:

1. La pérdida de respuesta secundaria a los fármacos anti-TNF y la consecuente intensificación del tratamiento ocurre de forma frecuente en la EII.
2. La tasa de intensificación es mayor en pacientes con fracaso previo a un primer fármaco anti-TNF que en aquellos *naïve* a dicho tratamiento.
3. Aproximadamente una cuarta parte de los pacientes con EII *naïve* al tratamiento anti-TNF requieren intensificación de la dosis a los 12 meses de tratamiento, mientras que esto es necesario en un tercio de los pacientes no *naïve*.
4. La necesidad de intensificación del tratamiento anti-TNF parece ser mayor en los pacientes con CU que en aquellos con EC.
5. En pacientes *naïve*, la intensificación empírica del tratamiento anti-TNF es una medida eficaz, con unas tasas aproximadas de respuesta y remisión a corto plazo del 60% y del 50%, respectivamente.
6. No existen diferencias entre la eficacia de la intensificación mediante el aumento de dosis o la disminución del intervalo de administración del anti-TNF, siendo ambas estrategias igualmente válidas.

VII. BIBLIOGRAFÍA

1. Burisch J, Jess T, Martinato M, Lakatos PL. The burden of inflammatory bowel disease in Europe. *Journal of Crohn's & colitis*. 2013;7(4):322-37.
2. Regueiro González JR, López Larrea C, González Rodríguez S, Martínez Naves E. *Inmunología. Biología y patología del sistema inmune*. Editorial Médica Panamericana. 4ª Edición 2010. p. 132-43.
3. Chowers Y, Sturm A, Sans M, Papadakis K, Gazouli M, Harbord M, et al. Report of the ECCO workshop on anti-TNF therapy failures in inflammatory bowel diseases: biological roles and effects of TNF and TNF antagonists. *Journal of Crohn's & colitis*. 2010;4(4):367-76.
4. Sands BE, Siegel CA. Crohn's disease. Feldman, M. Friedman, L.S. Brandt, L.J. Sleisenger and Fordtran's *Gastrointestinal and Liver Disease E-Book: Pathophysiology, Diagnosis, Management, Expert Consult Premium Edition - Enhanced Online Features*: Elsevier Health Sciences; 2010. p. 1990-2022.
5. Van Deventer SJ. Review article: targeting TNF alpha as a key cytokine in the inflammatory processes of Crohn's disease--the mechanisms of action of infliximab. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 1999;13 Suppl 4:3-8; discussion 38.
6. García FG. *Tratado de terapéutica en enfermedad inflamatoria intestinal*: Springer Healthcare; 2019.
7. Torres J, Bonovas S, Doherty G, Kucharzik T, Gisbert JP, Raine T, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *Journal of Crohn's & colitis*. 2020;14(1):4-22.
8. Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, Karmiris K, Katsanos K, Kopylov U, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. *Journal of Crohn's & colitis*. 2017;11(7):769-84.
9. 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. *Journal of Crohn's & colitis*. 2010;4(4):355-66.
10. Gisbert JP, Panés J. Loss of response and requirement of infliximab dose intensification in Crohn's disease: a review. *The American journal of gastroenterology*. 2009;104(3):760-7.
11. Billioud V, Sandborn WJ, Peyrin-Biroulet L. Loss of response and need for adalimumab dose intensification in Crohn's disease: a systematic review. *The American journal of gastroenterology*. 2011;106(4):674-84.
12. Raine T, Bonovas S, Burisch J, Kucharzik T, Adamina M, Annese V, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2021;16(1):2-17.
13. Black CM, Yu E, McCann E, Kachroo S. Dose Escalation and Healthcare Resource Use among Ulcerative Colitis Patients Treated with Adalimumab in English Hospitals: An Analysis of Real-World Data. *PLoS One*. 2016;11(2):e0149692.
14. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ (Clinical research ed)*. 2021;372:n71.
15. Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ (Clinical research ed)*. 2011;343:d5928.

16. Higgins JPT, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*: Wiley; 2011.
17. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, Chey WY, Feagan BG, Fedorak RN, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *The New England journal of medicine*. 2004;350(9):876-85.
18. Hyams J, Crandall W, Kugathasan S, Griffiths A, Olson A, Johanns J, et al. Induction and maintenance infliximab therapy for the treatment of moderate-to-severe Crohn's disease in children. *Gastroenterology*. 2007;132(3):863-73; quiz 1165-6.
19. Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh DG, et al. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial. *Gut*. 2007;56(9):1232-9.
20. Kierkuś J, Iwańczak B, Wegner A, Dadalski M, Grzybowska-Chlebowczyk U, Łazowska I, et al. Monotherapy with infliximab versus combination therapy in the maintenance of clinical remission in children with moderate to severe Crohn disease. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2015;60(5):580-5.
21. D'Haens G, Vermeire S, Lambrecht G, Baert F, Bossuyt P, Pariente B, et al. Increasing Infliximab Dose Based on Symptoms, Biomarkers, and Serum Drug Concentrations Does Not Increase Clinical, Endoscopic, and Corticosteroid-Free Remission in Patients With Active Luminal Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 2018;154(5):1343-51.e1.
22. Steenholdt C, Brynskov J, Thomsen O, Munck LK, Fallingborg J, Christensen LA, et al. Individualized Therapy Is a Long-Term Cost-Effective Method Compared to Dose Intensification in Crohn's Disease Patients Failing Infliximab. *Digestive diseases and sciences*. 2015;60(9):2762-70.
23. Bossuyt P, Baert F, D'Heygere F, Nakad A, Reenaers C, Fontaine F, et al. Early Mucosal Healing Predicts Favorable Outcomes in Patients With Moderate to Severe Ulcerative Colitis Treated With Golimumab: Data From the Real-life BE-SMART Cohort. *Inflammatory bowel diseases*. 2019;25(1):156-62.
24. Dignass A, Waller J, Cappelleri JC, Modesto I, Kissler A, Dietz L, et al. Living with ulcerative colitis in Germany: a retrospective analysis of dose escalation, concomitant treatment use and healthcare costs. *Journal of medical economics*. 2020;23(4):415-27.
25. Taxonera C, Rodríguez C, Bertolotti F, Menchén L, Arribas J, Sierra M, et al. Clinical Outcomes of Golimumab as First, Second or Third Anti-TNF Agent in Patients with Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis. *Inflammatory bowel diseases*. 2017;23(8):1394-402.
26. Martineau C, Flourié B, Wils P, Vaysse T, Altwegg R, Buisson A, et al. Efficacy and safety of golimumab in Crohn's disease: a French national retrospective study. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2017;46(11-12):1077-84.
27. Merras-Salmio L, Kolho KL. Golimumab Therapy in Six Patients With Severe Pediatric Onset Crohn Disease. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2016;63(3):344-7.
28. Casanova MJ, Chaparro M, Mínguez M, Ricart E, Taxonera C, García-López S, et al. Effectiveness and Safety of the Sequential Use of a Second and Third Anti-TNF Agent in Patients With Inflammatory Bowel Disease: Results From the Eneida Registry. *Inflammatory bowel diseases*. 2020;26(4):606-16.

29. Knyazev OV, Kagramanova AV, Lishchinskaya AA, Samsonova NG, Orlova NV, Rogozina VA, et al. Efficacy and tolerability of certolizumab pegol in Crohn's disease in clinical practice. *Terapevticheskii arkhiv*. 2018;90(6):74-80.
30. Moon W, Pestana L, Becker BD, Loftus EV, Hanson KA, Bruining DH, et al. Effectiveness and safety of certolizumab pegol for crohn's disease in a large cohort followed at a tertiary care center. *Gastroenterology*. 2015;148(4):S871.
31. Stein AC, Rubin DT, Hanauer SB, Cohen RD. Incidence and predictors of clinical response, re-induction dose, and maintenance dose escalation with certolizumab pegol in Crohn's disease. *Inflammatory bowel diseases*. 2014;20(10):1722-8.
32. Afif W, Leighton JA, Hanauer SB, Loftus EV, Jr., Faubion WA, Pardi DS, et al. Open-label study of adalimumab in patients with ulcerative colitis including those with prior loss of response or intolerance to infliximab. *Inflammatory bowel diseases*. 2009;15(9):1302-7.
33. Alvisi P, Arrigo S, Cucchiara S, Lionetti P, Miele E, Romano C, et al. Efficacy of adalimumab as second-line therapy in a pediatric cohort of Crohn's disease patients who failed infliximab therapy: the Italian Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition experience. *Biologics : targets & therapy*. 2019;13:13-21.
34. Armuzzi A, Biancone L, Daperno M, Coli A, Annese V, Ardizzone S, et al. Adalimumab in active ulcerative colitis: A "real-life" observational study. *Gastroenterology*. 2012;142(5):S351.
35. Assa A, Hartman C, Weiss B, Broide E, Rosenbach Y, Zevit N, et al. Long-term outcome of tumor necrosis factor alpha antagonist's treatment in pediatric Crohn's disease. *Journal of Crohn's & colitis*. 2013;7(5):369-76.
36. Baert F, Vande Casteele N, Tops S, Noman M, Van Assche G, Rutgeerts P, et al. Prior response to infliximab and early serum drug concentrations predict effects of adalimumab in ulcerative colitis. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2014;40(11-12):1324-32.
37. Baert F, Glorieus E, Reenaers C, D'Haens G, Peeters H, Franchimont D, et al. Adalimumab dose escalation and dose de-escalation success rate and predictors in a large national cohort of Crohn's patients. *Journal of Crohn's & colitis*. 2013;7(2):154-60.
38. Baki E, Zwickel P, Zawierucha A, Ehehalt R, Gotthardt D, Stremmel W, et al. Real-life outcome of anti-tumor necrosis factor α in the ambulatory treatment of ulcerative colitis. *World journal of gastroenterology*. 2015;21(11):3282-90.
39. Bálint A, Rutka M, Kolar M, Bortlik M, Duricova D, Hrubá V, et al. Infliximab biosimilar CT-P13 therapy is effective in maintaining endoscopic remission in ulcerative colitis - results from multicenter observational cohort. *Expert opinion on biological therapy*. 2018;18(11):1181-7.
40. Bálint A, Farkas K, Palatka K, Lakner L, Miheller P, Rácz I, et al. Efficacy and Safety of Adalimumab in Ulcerative Colitis Refractory to Conventional Therapy in Routine Clinical Practice. *Journal of Crohn's & colitis*. 2016;10(1):26-30.
41. Bhalme M, Sharma A, Keld R, Willert R, Campbell S. Does weight-adjusted anti-tumour necrosis factor treatment favour obese patients with Crohn's disease? *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2013;25(5):543-9.
42. Bor R, Farkas K, Fábrián A, Bálint A, Milassin Á, Rutka M, et al. Clinical role, optimal timing and frequency of serum infliximab and anti-infliximab antibody level

measurements in patients with inflammatory bowel disease. *PLoS One*. 2017;12(3):e0172916.

43. Bortlik M, Duricova D, Malickova K, Machkova N, Bouzkova E, Hrdlicka L, et al. Infliximab trough levels may predict sustained response to infliximab in patients with Crohn's disease. *Journal of Crohn's & colitis*. 2013;7(9):736-43.

44. Bossuyt P, Baert F, D'Heygere F, Nakad A, Louis E, Fontaine F, et al. Early mucosal healing in patients with moderate to severe ulcerative colitis treated with golimumab predicts favorable outcomes: Data from the real-life be-smart cohort. *United European Gastroenterology Journal*. 2017;5(5):A23.

45. Bouguen G, Laharie D, Nancey S, Hebuterne X, Flourie B, Filippi J, et al. Efficacy and safety of adalimumab 80 mg weekly in luminal Crohn's disease. *Inflammatory bowel diseases*. 2015;21(5):1047-53.

46. Bramuzzo M, Arrigo S, Romano C, Filardi MC, Lionetti P, Agrusti A, et al. Efficacy and safety of infliximab in very early onset inflammatory bowel disease: a national comparative retrospective study. *United European gastroenterology journal*. 2019;7(6):759-66.

47. Brandes A, Groth A, Gottschalk F, Wilke T, Ratsch BA, Orzechowski HD, et al. Real-world biologic treatment and associated cost in patients with inflammatory bowel disease. *Zeitschrift fur Gastroenterologie*. 2019;57(7):843-51.

48. Bultman E, de Haar C, van Liere-Baron A, Verhoog H, West RL, Kuipers EJ, et al. Predictors of dose escalation of adalimumab in a prospective cohort of Crohn's disease patients. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2012;35(3):335-41.

49. Cameron FL, Wilson ML, Basheer N, Jamison A, McGrogan P, Bisset WM, et al. Anti-TNF therapy for paediatric IBD: the Scottish national experience. *Archives of disease in childhood*. 2015;100(4):399-405.

50. Casellas F, Herrera De Guise C, Robles V, Torrejón A, Navarro E, Borrueal N. Long-term normalization of quality of life in patients with Crohn's disease following maintenance therapy with adalimumab. *Enfermedad Inflamatoria Intestinal al Dia*. 2015;14(1):5-10.

51. Castaño-Milla C, Chaparro M, Saro C, Barreiro-de Acosta M, García-Albert AM, Bujanda L, et al. Effectiveness of adalimumab in perianal fistulas in crohn's disease patients naive to anti-TNF therapy. *Journal of clinical gastroenterology*. 2015;49(1):34-40.

52. Caviglia R, Ribolsi M, Rizzi M, Emerenziani S, Annunziata M, Cicala M. Maintenance of remission with infliximab in inflammatory bowel disease: efficacy and safety long-term follow-up. *World journal of gastroenterology*. 2007;13(39):5238-44.

53. Cesarini M, Katsanos K, Papamichael K, Ellul P, Lakatos PL, Caprioli F, et al. Dose optimization is effective in ulcerative colitis patients losing response to infliximab: a collaborative multicentre retrospective study. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*. 2014;46(2):135-9.

54. Chaparro M, Panes J, García V, Mañosa M, Esteve M, Merino O, et al. Long-term durability of infliximab treatment in Crohn's disease and efficacy of dose "escalation" in patients losing response. *Journal of clinical gastroenterology*. 2011;45(2):113-8.

55. Chaparro M, Martínez-Montiel P, Van Domselaar M, Bermejo F, Pérez-Calle JL, Casis B, et al. Intensification of infliximab therapy in Crohn's disease: efficacy and safety. *Journal of Crohn's & colitis*. 2012;6(1):62-7.
56. Cheng J, Hamilton Z, Smyth M, Barker C, Israel D, Jacobson K. Concomitant Therapy with Immunomodulator Enhances Infliximab Durability in Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *Inflammatory bowel diseases*. 2017;23(10):1762-73.
57. Choi GK, Collins SD, Greer DP, Warren L, Dowson G, Clark T, et al. Costs of adalimumab versus infliximab as first-line biological therapy for luminal Crohn's disease. *Journal of Crohn's & colitis*. 2014;8(5):375-83.
58. Choi SY, Kang B, Lee JH, Choe YH. Clinical Use of Measuring Trough Levels and Antibodies against Infliximab in Patients with Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *Gut and liver*. 2017;11(1):55-61.
59. Church PC, Guan J, Walters TD, Frost K, Assa A, Muise AM, et al. Infliximab maintains durable response and facilitates catch-up growth in luminal pediatric Crohn's disease. *Inflammatory bowel diseases*. 2014;20(7):1177-86.
60. Clark-Snustad KD, Singla A, Lee SD. Efficacy of Infliximab in Crohn's Disease Patients with Prior Primary-Nonresponse to Tumor Necrosis Factor Antagonists. *Digestive diseases and sciences*. 2019;64(7):1952-8.
61. Cohen RD, Lewis JR, Turner H, Harrell LE, Hanauer SB, Rubin DT. Predictors of adalimumab dose escalation in patients with Crohn's disease at a tertiary referral center. *Inflammatory bowel diseases*. 2012;18(1):10-6.
62. Cordero Ruiz P, Castro Márquez C, Méndez Rufián V, Castro Laria L, Caunedo Álvarez A, Romero Vázquez J, et al. Efficacy of adalimumab in patients with Crohn's disease and failure to infliximab therapy: a clinical series. *Revista española de enfermedades digestivas : organo oficial de la Sociedad Española de Patología Digestiva*. 2011;103(6):294-8.
63. de Ridder L, Rings EH, Damen GM, Kneepkens CM, Schweizer JJ, Kokke FT, et al. Infliximab dependency in pediatric Crohn's disease: long-term follow-up of an unselected cohort. *Inflammatory bowel diseases*. 2008;14(3):353-8.
64. deBruyn JC, Jacobson K, El-Matary W, Carroll M, Wine E, Wrobel I, et al. Long-term Outcomes of Infliximab Use for Pediatric Crohn Disease: A Canadian Multicenter Clinical Practice Experience. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2018;66(2):268-73.
65. Dreesen E, Van Stappen T, Ballet V, Peeters M, Compennolle G, Tops S, et al. Anti-infliximab antibody concentrations can guide treatment intensification in patients with Crohn's disease who lose clinical response. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2018;47(3):346-55.
66. Dubinsky MC, Rosh J, Faubion WA, Jr., Kierkus J, Ruemmele F, Hyams JS, et al. Efficacy and Safety of Escalation of Adalimumab Therapy to Weekly Dosing in Pediatric Patients with Crohn's Disease. *Inflammatory bowel diseases*. 2016;22(4):886-93.
67. Dumitrescu G, Amiot A, Seksik P, Baudry C, Stefanescu C, Gagniere C, et al. The outcome of infliximab dose doubling in 157 patients with ulcerative colitis after loss of response to infliximab. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2015;42(10):1192-9.
68. Dupont-Lucas C, Sternszus R, Ezri J, Leibovitch S, Gervais F, Amre D, et al. Identifying Patients at High Risk of Loss of Response to Infliximab Maintenance Therapy in Paediatric Crohn's Disease. *Journal of Crohn's & colitis*. 2016;10(7):795-804.

69. Duveau N, Nachury M, Gerard R, Branche J, Maunoury V, Boualit M, et al. Adalimumab dose escalation is effective and well tolerated in Crohn's disease patients with secondary loss of response to adalimumab. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*. 2017;49(2):163-9.
70. Echarri A, Ollero V, Barreiro-de Acosta M, Fernández-Villaverde A, Hernández V, Lorenzo A, et al. Clinical, biological, and endoscopic responses to adalimumab in antitumor necrosis factor-naive Crohn's disease: predictors of efficacy in clinical practice. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2015;27(4):430-5.
71. Falaiye TO, Mitchell KR, Lu Z, Saville BR, Horst SN, Moulton DE, et al. Outcomes following infliximab therapy for pediatric patients hospitalized with refractory colitis-predominant IBD. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2014;58(2):213-9.
72. Fernandes SR, Bernardo S, Simões C, Gonçalves AR, Valente A, Baldaia C, et al. Proactive Infliximab Drug Monitoring Is Superior to Conventional Management in Inflammatory Bowel Disease. *Inflammatory bowel diseases*. 2020;26(2):263-70.
73. Fernández-Salazar L, Barrio J, Muñoz F, Muñoz C, Pajares R, Rivero M, et al. Frequency, predictors, and consequences of maintenance infliximab therapy intensification in ulcerative colitis. *Revista espanola de enfermedades digestivas : organo oficial de la Sociedad Espanola de Patologia Digestiva*. 2015;107(9):527-33.
74. Fiorino G, Manetti N, Variola A, Bossa F, Rizzuto G, Armuzzi A, et al. The prosit-bio cohort of the IG-IBD: A prospective observational study of patients with inflammatory bowel disease treated with infliximab biosimilars. *Gastroenterology*. 2016;150(4):S92.
75. Fortea-Ormaechea JI, González-Lama Y, Casis B, Chaparro M, López Serrano P, Van Domselaar M, et al. Adalimumab is effective in long-term real life clinical practice in both luminal and perianal Crohn's disease. The Madrid experience. *Gastroenterologia y hepatologia*. 2011;34(7):443-8.
76. Frederiksen MT, Ainsworth MA, Brynskov J, Thomsen OO, Bendtzen K, Steenholdt C. Antibodies against infliximab are associated with de novo development of antibodies to adalimumab and therapeutic failure in infliximab-to-adalimumab switchers with IBD. *Inflammatory bowel diseases*. 2014;20(10):1714-21.
77. García-Bosch O, Gisbert JP, Cañas-Ventura A, Merino O, Cabriada JL, García-Sánchez V, et al. Observational study on the efficacy of adalimumab for the treatment of ulcerative colitis and predictors of outcome. *Journal of Crohn's & colitis*. 2013;7(9):717-22.
78. Ghaly S, Costello S, Beswick L, Pudipeddi A, Agarwal A, Sechi A, et al. Dose tailoring of anti-tumour necrosis factor-alpha therapy delivers useful clinical efficacy in Crohn disease patients experiencing loss of response. *Internal medicine journal*. 2015;45(2):170-7.
79. Gofin Y, Matar M, Shamir R, Assa A. Therapeutic Drug Monitoring Increases Drug Retention of Anti-Tumor Necrosis Factor Alpha Agents in Pediatric Patients With Crohn's Disease. *Inflammatory bowel diseases*. 2020;26(8):1276-82.
80. Gonczi L, Kurti Z, Rutka M, Vegh Z, Farkas K, Lovasz BD, et al. Drug persistence and need for dose intensification to adalimumab therapy; the importance of therapeutic drug monitoring in inflammatory bowel diseases. *BMC gastroenterology*. 2017;17(1):97.
81. Gonzaga JE, Ananthakrishnan AN, Issa M, Beaulieu DB, Skaros S, Zadvornova Y, et al. Durability of infliximab in Crohn's disease: a single-center experience. *Inflammatory bowel diseases*. 2009;15(12):1837-43.

82. González-Lama Y, López-San Román A, Marín-Jiménez I, Casis B, Vera I, Bermejo F, et al. Open-label infliximab therapy in Crohn's disease: a long-term multicenter study of efficacy, safety and predictors of response. *Gastroenterologia y hepatologia*. 2008;31(7):421-6.
83. Grover Z, Biron R, Carman N, Lewindon P. Predictors of response to Infliximab in children with luminal Crohn's disease. *Journal of Crohn's & colitis*. 2014;8(8):739-46.
84. Guerbau L, Gerard R, Duveau N, Staumont-Sallé D, Branche J, Maunoury V, et al. Patients with Crohn's Disease with High Body Mass Index Present More Frequent and Rapid Loss of Response to Infliximab. *Inflammatory bowel diseases*. 2017;23(10):1853-9.
85. Guidi L, Pugliese D, Tonucci TP, Berrino A, Tolusso B, Basile M, et al. Therapeutic Drug Monitoring is More Cost-Effective than a Clinically Based Approach in the Management of Loss of Response to Infliximab in Inflammatory Bowel Disease: An Observational Multicentre Study. *Journal of Crohn's & colitis*. 2018;12(9):1079-88.
86. Ho GT, Smith L, Aitken S, Lee HM, Ting T, Fennell J, et al. The use of adalimumab in the management of refractory Crohn's disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2008;27(4):308-15.
87. Ho GT, Mowat A, Potts L, Cahill A, Mowat C, Lees CW, et al. Efficacy and complications of adalimumab treatment for medically-refractory Crohn's disease: analysis of nationwide experience in Scotland (2004-2008). *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2009;29(5):527-34.
88. Hussey M, Mc Garrigle R, Kennedy U, Holleran G, Kevans D, Ryan B, et al. Long-term assessment of clinical response to adalimumab therapy in refractory ulcerative colitis. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2016;28(2):217-21.
89. Hyams JS, Lerer T, Griffiths A, Pfefferkorn M, Stephens M, Evans J, et al. Outcome following infliximab therapy in children with ulcerative colitis. *The American journal of gastroenterology*. 2010;105(6):1430-6.
90. Iborra M, Pérez-Gisbert J, Bosca-Watts MM, López-García A, García-Sánchez V, López-Sanromán A, et al. Effectiveness of adalimumab for the treatment of ulcerative colitis in clinical practice: comparison between anti-tumour necrosis factor-naïve and non-naïve patients. *Journal of gastroenterology*. 2017;52(7):788-99.
91. Inokuchi T, Takahashi S, Hiraoka S, Toyokawa T, Takagi S, Takemoto K, et al. Long-term outcomes of patients with Crohn's disease who received infliximab or adalimumab as the first-line biologics. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2019;34(8):1329-36.
92. Juillerat P, Sokol V H, Yajnik, Froehlich F, Beaugerie L, Cosnes J, et al. Factors associated with durable response to infliximab 5 years and beyond: A multi center international cohort. *United European Gastroenterology Journal*. 2013;1(1):A33.
93. Juliao F, Marquez J, Aristizabal N, Carlos Y, Julio Z, Gisbert JP. Clinical efficacy of infliximab in moderate to severe ulcerative. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18:S18.
94. Kang B, Choi SY, Kim HS, Kim K, Lee YM, Choe YH. Mucosal Healing in Paediatric Patients with Moderate-to-Severe Luminal Crohn's Disease Under Combined Immunosuppression: Escalation versus Early Treatment. *Journal of Crohn's & colitis*. 2016;10(11):1279-86.

95. Karmiris K, Paintaud G, Noman M, Magdelaine-Beuzelin C, Ferrante M, Degenne D, et al. Influence of trough serum levels and immunogenicity on long-term outcome of adalimumab therapy in Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2009;137(5):1628-40.
96. Katz L, Gisbert JP, Manoogian B, Lin K, Steenholdt C, Mantzaris GJ, et al. Doubling the infliximab dose versus halving the infusion intervals in Crohn's disease patients with loss of response. *Inflammatory bowel diseases*. 2012;18(11):2026-33.
97. Kelly OB, Donnell SO, Stempak JM, Steinhart AH, Silverberg MS. Therapeutic Drug Monitoring to Guide Infliximab Dose Adjustment is Associated with Better Endoscopic Outcomes than Clinical Decision Making Alone in Active Inflammatory Bowel Disease. *Inflammatory bowel diseases*. 2017;23(7):1202-9.
98. Kiss LS, Szamosi T, Molnar T, Miheller P, Lakatos L, Vincze A, et al. Early clinical remission and normalisation of CRP are the strongest predictors of efficacy, mucosal healing and dose escalation during the first year of adalimumab therapy in Crohn's disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2011;34(8):911-22.
99. Knyazev OV, Parfenov AI, Kagramanova AV, Ruchkina IN, Shcherbakov PL, Shakhpazyan NK, et al. [Long-term infliximab therapy for ulcerative colitis in real clinical practice]. *Terapevticheskii arkhiv*. 2016;88(8):46-52.
100. Knyazev OV, Kagramanova AV, Ruchkina IN, Fadeeva NA, Lishchinskaya AA, Boldyreva ON, et al. [Efficacy of adalimumab for Crohn's disease in real clinical practice]. *Terapevticheskii arkhiv*. 2017;89(2):20-7.
101. Kopylov U, Mantzaris GJ, Katsanos KH, Reenaers C, Ellul P, Rahier JF, et al. The efficacy of shortening the dosing interval to once every six weeks in Crohn's patients losing response to maintenance dose of infliximab. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2011;33(3):349-57.
102. Kunovszki P, Judit Szántó K, Gimesi-Országh J, Takács P, Borsi A, Bálint A, et al. Epidemiological data and utilization patterns of anti-TNF alpha therapy in the Hungarian ulcerative colitis population between 2012-2016. *Expert opinion on biological therapy*. 2020;20(4):443-9.
103. Lam MC, Lee T, Atkinson K, Bressler B. Time of infliximab therapy initiation and dose escalation in Crohn's disease. *World journal of gastroenterology*. 2014;20(1):214-8.
104. Lees CW, Ali AI, Thompson AI, Ho GT, Forsythe RO, Marquez L, et al. The safety profile of anti-tumour necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease in clinical practice: analysis of 620 patient-years follow-up. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2009;29(3):286-97.
105. Lin KK, Velayos F, Fisher E, Terdiman JP. Durability of infliximab dose intensification in Crohn's disease. *Digestive diseases and sciences*. 2012;57(4):1013-9.
106. Lindsay JO, Chipperfield R, Giles A, Wheeler C, Orchard T. A UK retrospective observational study of clinical outcomes and healthcare resource utilisation of infliximab treatment in Crohn's disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2013;38(1):52-61.
107. Lindsay JO, Armuzzi A, Gisbert JP, Bokemeyer B, Peyrin-Biroulet L, Nguyen GC, et al. Indicators of suboptimal tumor necrosis factor antagonist therapy in inflammatory bowel disease. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*. 2017;49(10):1086-91.

108. Ling J, Buurman D, Ravikumara M, Mews C, Thacker K, Grover Z. Accelerated Step-Up Infliximab Use Is Associated with Sustained Primary Response in Pediatric Crohn's Disease. *Digestive diseases and sciences*. 2018;63(4):1003-10.
109. Llaó J, Naves JE, Ruiz-Cerulla A, Romero C, Mañosa M, Lobatón T, et al. Tratamiento de mantenimiento con azatioprina o infliximab en pacientes con colitis ulcerosa corticorrefractarios respondedores a las 3 dosis de inducción de infliximab. *Enfermedad Inflamatoria Intestinal al Día*. 2017;16(1):15-20.
110. Lofberg R, Louis E, Reinisch W, Robinson A, Kron M, Camez A, et al. Clinical outcomes in patients with moderate versus severe Crohn's disease at baseline: Analysis from CARE. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2012;6:S94.
111. López Palacios N, Mendoza JL, Taxonera C, Lana R, Fuentes Ferrer M, Díaz-Rubio M. [Adalimumab induction and maintenance therapy for Crohn's disease. An open-label study]. *Revista española de enfermedades digestivas : organo oficial de la Sociedad Española de Patología Digestiva*. 2008;100(11):676-81.
112. Ma C, Huang V, Fedorak DK, Kroeker KI, Dieleman LA, Halloran BP, et al. Outpatient Ulcerative Colitis Primary Anti-TNF Responders Receiving Adalimumab or Infliximab Maintenance Therapy Have Similar Rates of Secondary Loss of Response. *Journal of clinical gastroenterology*. 2015;49(8):675-82.
113. Ma C, Huang V, Fedorak DK, Kroeker KI, Dieleman LA, Fedorak RN. Crohn's disease outpatients treated with adalimumab have an earlier loss of response and requirement for dose intensification compared to infliximab. *Gastroenterology*. 2014;146(5):S457-S8.
114. Ma C, Beilman CL, Huang VW, Fedorak DK, Kroeker KI, Dieleman LA, et al. Anti-TNF Therapy Within 2 Years of Crohn's Disease Diagnosis Improves Patient Outcomes: A Retrospective Cohort Study. *Inflammatory bowel diseases*. 2016;22(4):870-9.
115. Ma C, Huang V, Fedorak DK, Kroeker KI, Dieleman LA, Halloran BP, et al. Adalimumab dose escalation is effective for managing secondary loss of response in Crohn's disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2014;40(9):1044-55.
116. Magro F, Rodrigues-Pinto E, Lopes S, Macedo G. Earlier need of infliximab intensification in ulcerative colitis than in Crohn's disease. *Journal of Crohn's & colitis*. 2014;8(10):1331-2.
117. Molnár T, Farkas K, Nyári T, Szepes Z, Nagy F, Wittmann T. Frequency and predictors of loss of response to infliximab or adalimumab in Crohn's disease after one-year treatment period - a single center experience. *Journal of gastrointestinal and liver diseases : JGLD*. 2012;21(3):265-9.
118. Motoya S, Watanabe M, Wallace K, Lazar A, Nishimura Y, Ozawa M, et al. Efficacy and Safety of Dose Escalation to Adalimumab 80 mg Every Other Week in Japanese Patients with Crohn's Disease Who Lost Response to Maintenance Therapy. *Inflammatory intestinal diseases*. 2018;2(4):228-35.
119. Moroi R, Shiga H, Endo K, Yamamoto K, Kuroha M, Kanazawa Y, et al. Long-Term Prognosis of Japanese Patients with Crohn's Disease Treated by Switching Anti-Tumor Necrosis Factor- α Antibodies. *Inflammatory intestinal diseases*. 2020;5(1):11-9.
120. Murthy SK, Greenberg GR, Croitoru K, Nguyen GC, Silverberg MS, Steinhart AH. Extent of Early Clinical Response to Infliximab Predicts Long-term Treatment Success in Active Ulcerative Colitis. *Inflammatory bowel diseases*. 2015;21(9):2090-6.

121. Narula N, Kainz S, Petritsch W, Haas T, Feichtenschlager T, Novacek G, et al. The efficacy and safety of either infliximab or adalimumab in 362 patients with anti-TNF- α naïve Crohn's disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2016;44(2):170-80.
122. Nedelkopoulou N, Vadamalayan B, Vergani D, Mieli-Vergani G. Anti-TNF α Treatment in Children and Adolescents With Combined Inflammatory Bowel Disease and Autoimmune Liver Disease. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2018;66(1):100-5.
123. Ng SC, Plamondon S, Gupta A, Burling D, Swatton A, Vaizey CJ, et al. Prospective evaluation of anti-tumor necrosis factor therapy guided by magnetic resonance imaging for Crohn's perineal fistulas. *The American journal of gastroenterology*. 2009;104(12):2973-86.
124. Nichita C, Stelle M, Vavricka SR, El-Wafa AA, De Saussure P, Straumann A, et al. Clinical experience with adalimumab in a multicenter swiss cohort of patients with Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2009;136(5):A681.
125. Nuti F, Viola F, Civitelli F, Alessandri C, Aloï M, Dilillo A, et al. Biological therapy in a pediatric Crohn disease population at a referral center. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2014;58(5):582-7.
126. O'Donnell S, Stempak JM, Steinhart AH, Silverberg MS. Higher Rates of Dose Optimisation for Infliximab Responders in Ulcerative Colitis than in Crohn's disease. *Journal of Crohn's & colitis*. 2015;9(10):830-6.
127. Olivares D, Alba C, Pérez I, Roales V, Rey E, Taxonera C. Differences in the need for adalimumab dose optimization between Crohn's disease and ulcerative colitis. *Revista espanola de enfermedades digestivas : organo oficial de la Sociedad Espanola de Patologia Digestiva*. 2019;111(11):846-51.
128. Orlando A, Renna S, Mocciaro F, Cappello M, Di Mitri R, Randazzo C, et al. Adalimumab in steroid-dependent Crohn's disease patients: prognostic factors for clinical benefit. *Inflammatory bowel diseases*. 2012;18(5):826-31.
129. Osterman MT, Haynes K, Delzell E, Zhang J, Bewtra M, Brensinger CM, et al. Effectiveness and Safety of Immunomodulators With Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy in Crohn's Disease. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2015;13(7):1293-301.e5; quiz e70, e72.
130. Oussalah A, Babouri A, Chevaux JB, Stancu L, Trouilloud I, Bensenane M, et al. Adalimumab for Crohn's disease with intolerance or lost response to infliximab: a 3-year single-centre experience. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2009;29(4):416-23.
131. Oussalah A, Evesque L, Laharie D, Roblin X, Boschetti G, Nancey S, et al. A multicenter experience with infliximab for ulcerative colitis: outcomes and predictors of response, optimization, colectomy, and hospitalization. *The American journal of gastroenterology*. 2010;105(12):2617-25.
132. Panaccione R, Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, D'Haens GR, Robinson AM, et al. Adalimumab sustains clinical remission and overall clinical benefit after 2 years of therapy for Crohn's disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2010;31(12):1296-309.
133. Paredes Méndez JE, Alosilla Sandoval PA, Vargas Marcacuzco HT, Mestanza Rivas Plata AL, Gonzá Les Yovera JG. [Loss of response to anti-TNF therapy in inflammatory bowel disease: experience in a reference hospital in Lima - Peru]. *Revista de*

gastroenterologia del Peru : organo oficial de la Sociedad de Gastroenterologia del Peru. 2020;40(1):22-8.

134. Pariente B, Pineton de Chambrun G, Krzysiek R, Desroches M, Louis G, De Cassan C, et al. Trough levels and antibodies to infliximab may not predict response to intensification of infliximab therapy in patients with inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel diseases*. 2012;18(7):1199-206.

135. Park SH, Hwang SW, Kwak MS, Kim WS, Lee JM, Lee HS, et al. Long-Term Outcomes of Infliximab Treatment in 582 Korean Patients with Crohn's Disease: A Hospital-Based Cohort Study. *Digestive diseases and sciences*. 2016;61(7):2060-7.

136. Patel H, Lissos T, Rubin DT. Indicators of suboptimal biologic therapy over time in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease in the United States. *PLoS ONE*. 2017;12(4).

137. Paul S, Del Tedesco E, Marotte H, Rinaudo-Gaujous M, Moreau A, Phelip JM, et al. Therapeutic drug monitoring of infliximab and mucosal healing in inflammatory bowel disease: a prospective study. *Inflammatory bowel diseases*. 2013;19(12):2568-76.

138. Peters CP, Eshuis EJ, Toxopeüs FM, Hellemons ME, Jansen JM, D'Haens GR, et al. Adalimumab for Crohn's disease: long-term sustained benefit in a population-based cohort of 438 patients. *Journal of Crohn's & colitis*. 2014;8(8):866-75.

139. Peyrin-Biroulet L, Laclotte C, Bigard MA. Adalimumab maintenance therapy for Crohn's disease with intolerance or lost response to infliximab: an open-label study. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2007;25(6):675-80.

140. Pöllinger B, Schmidt W, Seiffert A, Imhoff H, Emmert M. Costs of dose escalation among ulcerative colitis patients treated with adalimumab in Germany. *The European journal of health economics : HEPAC : health economics in prevention and care*. 2019;20(2):195-203.

141. Preda C, Fulger L, Gheorghe L, Gheorghe C, Goldis A, Trifan A, et al. Adalimumab and Infliximab in Crohn's disease - real life data from a national retrospective cohort study. *Current health sciences journal*. 2016;42(2):115-24.

142. Qazi T, Shah B, El-Dib M, Farraye FA. The Tolerability and Efficacy of Rapid Infliximab Infusions in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Digestive diseases and sciences*. 2016;61(2):589-96.

143. Regueiro M, Siemanowski B, Kip KE, Plevy S. Infliximab dose intensification in Crohn's disease. *Inflammatory bowel diseases*. 2007;13(9):1093-9.

144. Reinisch W, Sandborn WJ, Panaccione R, Huang B, Pollack PF, Lazar A, et al. 52-week efficacy of adalimumab in patients with moderately to severely active ulcerative colitis who failed corticosteroids and/or immunosuppressants. *Inflammatory bowel diseases*. 2013;19(8):1700-9.

145. Renna S, Orlando E, Macaluso FS, Maida M, Affronti M, Giunta M, et al. Letter: a prospective real life comparison of the efficacy of adalimumab vs. golimumab in moderate to severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;44(3):310-1.

146. Renna S, Mocciaro F, Ventimiglia M, Orlando R, Macaluso FS, Cappello M, et al. A real life comparison of the effectiveness of adalimumab and golimumab in moderate-to-severe ulcerative colitis, supported by propensity score analysis. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*. 2018;50(12):1292-8.

147. Riis A, Martinsen TC, Waldum HL, Fossmark R. Clinical experience with infliximab and adalimumab in a single-center cohort of patients with Crohn's disease. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2012;47(6):649-57.
148. Roblin X, Rinaudo M, Del Tedesco E, Phelip JM, Genin C, Peyrin-Biroulet L, et al. Development of an algorithm incorporating pharmacokinetics of adalimumab in inflammatory bowel diseases. *The American journal of gastroenterology*. 2014;109(8):1250-6.
149. Roblin X, Duru G, Williet N, Del Tedesco E, Cuilleron M, Jarlot C, et al. Development and Internal Validation of a Model Using Fecal Calprotectin in Combination with Infliximab Trough Levels to Predict Clinical Relapse in Crohn's Disease. *Inflammatory bowel diseases*. 2017;23(1):126-32.
150. Roblin X, Marotte H, Leclerc M, Del Tedesco E, Phelip JM, Peyrin-Biroulet L, et al. Combination of C-reactive protein, infliximab trough levels, and stable but not transient antibodies to infliximab are associated with loss of response to infliximab in inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's & colitis*. 2015;9(7):525-31.
151. Rostholder E, Ahmed A, Cheifetz AS, Moss AC. Outcomes after escalation of infliximab therapy in ambulatory patients with moderately active ulcerative colitis. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2012;35(5):562-7.
152. Rubin DT, Uluscu O, Sederman R. Response to biologic therapy in Crohn's disease is improved with early treatment: an analysis of health claims data. *Inflammatory bowel diseases*. 2012;18(12):2225-31.
153. Russo EA, Harris AW, Campbell S, Lindsay J, Hart A, Arebi N, et al. Experience of maintenance infliximab therapy for refractory ulcerative colitis from six centres in England. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2009;29(3):308-14.
154. Rutka M, Bálint A, Farkas K, Palatka K, Lakner L, Miheller P, et al. [Long-term adalimumab therapy in ulcerative colitis in clinical practice: result of the Hungarian multicenter prospective study]. *Orvosi hetilap*. 2016;157(18):706-11.
155. Sandborn WJ, Sakuraba A, Wang A, Macaulay D, Reichmann W, Wang S, et al. Comparison of real-world outcomes of adalimumab and infliximab for patients with ulcerative colitis in the United States. *Current medical research and opinion*. 2016;32(7):1233-41.
156. Sartini A, Scaioli E, Liverani E, Bellanova M, Ricciardiello L, Bazzoli F, et al. Retention Rate, Persistence and Safety of Adalimumab in Inflammatory Bowel Disease: A Real-Life, 9-Year, Single-Center Experience in Italy. *Digestive diseases and sciences*. 2019;64(3):863-74.
157. Sazuka S, Katsuno T, Nakagawa T, Saito M, Saito K, Matsumura T, et al. Concomitant use of enteral nutrition therapy is associated with sustained response to infliximab in patients with Crohn's disease. *European journal of clinical nutrition*. 2012;66(11):1219-23.
158. Schnitzler F, Fidler H, Ferrante M, Noman M, Arijs I, Van Assche G, et al. Long-term outcome of treatment with infliximab in 614 patients with Crohn's disease: results from a single-centre cohort. *Gut*. 2009;58(4):492-500.
159. Seo H, Ye BD, Song EM, Lee SH, Chang K, Lee HS, et al. Long-Term Outcomes of Adalimumab Treatment in 254 Patients with Crohn's Disease: A Hospital-Based Cohort Study from Korea. *Digestive diseases and sciences*. 2017;62(10):2882-93.

160. Seow CH, Newman A, Irwin SP, Steinhart AH, Silverberg MS, Greenberg GR. Trough serum infliximab: a predictive factor of clinical outcome for infliximab treatment in acute ulcerative colitis. *Gut*. 2010;59(1):49-54.
161. Shapiro JM, Subedi S, Machan JT, Cerezo CS, Ross AM, Shalon LB, et al. Durability of Infliximab Is Associated With Disease Extent in Children With Inflammatory Bowel Disease. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2016;62(6):867-72.
162. Sierra M, García-Alvarado M, Ferreiro R, Muñoz F, Barreiro-de Acosta M. Efficacy of adalimumab treatment in steroid-dependent ulcerative colitis patients. *Enfermedad Inflamatoria Intestinal al Dia*. 2016;15(2):44-9.
163. 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. *Journal of Crohn's & colitis*. 2012;6(2):143-53.
164. Srinivasan A, Vasudevan A, McFarlane A, Sparrow MP, Gibson PR, Van Langenberg DR. Anti-TNF Re-induction Is as Effective, Simpler, and Cheaper Compared With Dose Interval Shortening for Secondary Loss of Response in Crohn's Disease. *Journal of Crohn's & colitis*. 2018;12(3):280-8.
165. Sutharshan K, Geary RB. Temporary adalimumab dose escalation is effective in Crohn's disease patients with secondary non-response. *Journal of Crohn's & colitis*. 2013;7(7):e277-8.
166. Suzuki Y, Matsui T, Ito H, Ashida T, Nakamura S, Motoya S, et al. Circulating Interleukin 6 and Albumin, and Infliximab Levels Are Good Predictors of Recovering Efficacy After Dose Escalation Infliximab Therapy in Patients with Loss of Response to Treatment for Crohn's Disease: A Prospective Clinical Trial. *Inflammatory bowel diseases*. 2015;21(9):2114-22.
167. Suzuki T, Mizoshita T, Sugiyama T, Hirata Y, Kimura Y, Suzuki Y, et al. Adalimumab Dose-Escalation Therapy Is Effective in Refractory Crohn's Disease Patients with Loss of Response to Adalimumab, Especially in Cases without Previous Infliximab Treatment. *Case reports in gastroenterology*. 2019;13(1):37-49.
168. Suzuki Y, Motoya S, Hanai H, Hibi T, Nakamura S, Lazar A, et al. Four-year maintenance treatment with adalimumab in Japanese patients with moderately to severely active ulcerative colitis. *Journal of gastroenterology*. 2017;52(9):1031-40.
169. Swoger JM, Loftus EV, Jr., Tremaine WJ, Faubion WA, Pardi DS, Kane SV, et al. Adalimumab for Crohn's disease in clinical practice at Mayo clinic: the first 118 patients. *Inflammatory bowel diseases*. 2010;16(11):1912-21.
170. Tajiri H, Motoya S, Kinjo F, Maemoto A, Matsumoto T, Sato N, et al. Infliximab for pediatric patients with Crohn's disease: A Phase 3, open-label, uncontrolled, multicenter trial in Japan. *PLoS One*. 2018;13(8):e0201956.
171. Takeuchi I, Kaburaki Y, Arai K, Shimizu H, Hirano Y, Nagata S, et al. Infliximab for very early-onset inflammatory bowel disease: A tertiary center experience in Japan. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2020;35(4):593-600.
172. Taxonera C, Barreiro-de Acosta M, Calvo M, Saro C, Bastida G, Martín-Arranz MD, et al. Infliximab Dose Escalation as an Effective Strategy for Managing Secondary Loss of Response in Ulcerative Colitis. *Digestive diseases and sciences*. 2015;60(10):3075-84.
173. Taxonera C, Olivares D, Mendoza JL, Díaz-Rubio M, Rey E. Need for infliximab dose intensification in Crohn's disease and ulcerative colitis. *World journal of gastroenterology*. 2014;20(27):9170-7.

174. Taxonera C, Iglesias E, Muñoz F, Calvo M, Barreiro-de Acosta M, Busquets D, et al. Adalimumab Maintenance Treatment in Ulcerative Colitis: Outcomes by Prior Anti-TNF Use and Efficacy of Dose Escalation. *Digestive diseases and sciences*. 2017;62(2):481-90.
175. Taxonera C, Bertolotti F, Rodríguez C, Menchen L, Arribas J, Martínez-Montiel P, et al. Real-life experience with golimumab in ulcerative colitis patients according to prior anti-TNF use. *Gastroenterology*. 2016;150(4):S979.
176. Taxonera C, Estellés J, Fernández-Blanco I, Merino O, Marín-Jiménez I, Barreiro-de Acosta M, et al. Adalimumab induction and maintenance therapy for patients with ulcerative colitis previously treated with infliximab. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2011;33(3):340-8.
177. Tighe D, Hall B, Jeyarajah SK, Smith S, Breslin N, Ryan B, et al. One-Year Clinical Outcomes in an IBD Cohort Who Have Previously Had Anti-TNFα Trough and Antibody Levels Assessed. *Inflammatory bowel diseases*. 2017;23(7):1154-9.
178. Tkacz J, Lofland JH, Vanderpoel J, Ruetsch C. Infliximab dosing patterns in a sample of patients with Crohn's disease: results from a medical chart review. *American health & drug benefits*. 2014;7(2):87-93.
179. Tursi A, Elisei W, Faggiani R, Allegretta L, Valle ND, Forti G, et al. Effectiveness and safety of adalimumab to treat outpatient ulcerative colitis: A real-life multicenter, observational study in primary inflammatory bowel disease centers. *Medicine*. 2018;97(34):e11897.
180. Vahabnezhad E, Rabizadeh S, Dubinsky MC. A 10-year, single tertiary care center experience on the durability of infliximab in pediatric inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel diseases*. 2014;20(4):606-13.
181. Van Assche G, Vermeire S, Ballet V, Gabriels F, Noman M, D'Haens G, et al. Switch to adalimumab in patients with Crohn's disease controlled by maintenance infliximab: prospective randomised SWITCH trial. *Gut*. 2012;61(2):229-34.
182. Van de Vondel S, Baert F, Reenaers C, Vanden Branden S, Amininejad L, Dewint P, et al. Incidence and Predictors of Success of Adalimumab Dose Escalation and De-escalation in Ulcerative Colitis: a Real-World Belgian Cohort Study. *Inflammatory bowel diseases*. 2018;24(5):1099-105.
183. Vatansever A, Çekiç C, Ekinci N, Yüksel ES, Avcı A, Aslan F, et al. Effects of mucosal TNF-alpha levels on treatment response in Crohn's disease patients receiving anti-TNF treatment. *Hepato-gastroenterology*. 2014;61(136):2277-82.
184. Verstockt B, Moors G, Bian S, Van Stappen T, Van Assche G, Vermeire S, et al. Influence of early adalimumab serum levels on immunogenicity and long-term outcome of anti-TNF naive Crohn's disease patients: the usefulness of rapid testing. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2018;48(7):731-9.
185. Viazis N, Koukouratos T, Anastasiou J, Giakoumis M, Triantos C, Tsolias C, et al. Azathioprine discontinuation earlier than 6 months in Crohn's disease patients started on anti-TNF therapy is associated with loss of response and the need for anti-TNF dose escalation. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2015;27(4):436-41.
186. Watanabe M, Hibi T, Mostafa NM, Chao J, Arora V, Camez A, et al. Long-term safety and efficacy of adalimumab in Japanese patients with moderate to severe Crohn's disease. *Journal of Crohn's & colitis*. 2014;8(11):1407-16.

187. West RL, Zelinkova Z, Wolbink GJ, Kuipers EJ, Stokkers PC, van der Woude CJ. Immunogenicity negatively influences the outcome of adalimumab treatment in Crohn's disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2008;28(9):1122-6.
188. Wolf D, D'Haens G, Sandborn WJ, Colombel JF, Van Assche G, Robinson AM, et al. Escalation to weekly dosing recaptures response in adalimumab-treated patients with moderately to severely active ulcerative colitis. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2014;40(5):486-97.
189. Yamada S, Yoshino T, Matsuura M, Minami N, Toyonaga T, Honzawa Y, et al. Long-term efficacy of infliximab for refractory ulcerative colitis: results from a single center experience. *BMC gastroenterology*. 2014;14:80.
190. Yokoyama K, Yamazaki K, Katafuchi M, Ferchichi S. A Retrospective Claims Database Study on Drug Utilization in Japanese Patients with Crohn's Disease Treated with Adalimumab or Infliximab. *Advances in therapy*. 2016;33(11):1947-63.
191. 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. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2016;43(1):30-51.
192. Ben-Horin S, Chowers Y. Review article: loss of response to anti-TNF treatments in Crohn's disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2011;33(9):987-95.
193. Tabrizi MA, Tseng CM, Roskos LK. Elimination mechanisms of therapeutic monoclonal antibodies. *Drug Discov Today*. 2006;11(1-2):81-8.
194. Mould DR, Green B. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of monoclonal antibodies: concepts and lessons for drug development. *BioDrugs*. 2010;24(1):23-39.
195. Maser EA, Villela R, Silverberg MS, Greenberg GR. Association of Trough Serum Infliximab to Clinical Outcome After Scheduled Maintenance Treatment for Crohn's Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2006;4(10):1248-54.
196. St Clair EW, Wagner CL, Fasanmade AA, Wang B, Schaible T, Kavanaugh A, et al. The relationship of serum infliximab concentrations to clinical improvement in rheumatoid arthritis: results from ATTRACT, a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2002;46(6):1451-9.
197. Roda G, Jharap B, Neeraj N, Colombel JF. Loss of Response to Anti-TNFs: Definition, Epidemiology, and Management. *Clinical and translational gastroenterology*. 2016;7(1):e135.
198. Paredes JM, Moreno-Osset E. Manejo práctico de la intensificación del tratamiento biológico en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. *Enfermedad Inflamatoria Intestinal al Día*. 2016;15(3):96-103.
199. Feuerstein JD, Nguyen GC, Kupfer SS, Falck-Ytter Y, Singh S. American Gastroenterological Association Institute Guideline on Therapeutic Drug Monitoring in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. 2017;153(3):827-34.
200. Guerra I, Chaparro M, Bermejo F, Gisbert JP. Measurement of anti-TNF agents and anti-drug antibodies serum levels in patients with inflammatory bowel disease. *Current drug metabolism*. 2014;15(9):875-81.
201. Chaparro M, Guerra I, Muñoz-Linares P, Gisbert JP. Systematic review: antibodies and anti-TNF- α levels in inflammatory bowel disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2012;35(9):971-86.

202. Qiu Y, Chen BL, Mao R, Zhang SH, He Y, Zeng ZR, et al. Systematic review with meta-analysis: loss of response and requirement of anti-TNF α dose intensification in Crohn's disease. *Journal of gastroenterology*. 2017;52(5):535-54.
203. Gemayel NC, Rizzello E, Atanasov P, Wirth D, Borsi A. Dose escalation and switching of biologics in ulcerative colitis: a systematic literature review in real-world evidence. *Current medical research and opinion*. 2019;35(11):1911-23.
204. Gibson DJ, Heetun ZS, Redmond CE, Nanda KS, Keegan D, Byrne K, et al. An accelerated infliximab induction regimen reduces the need for early colectomy in patients with acute severe ulcerative colitis. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2015;13(2):330-5.e1.
205. Kevans D, Murthy S, Mould DR, Silverberg MS. Accelerated Clearance of Infliximab is Associated With Treatment Failure in Patients With Corticosteroid-Refractory Acute Ulcerative Colitis. *Journal of Crohn's & colitis*. 2018;12(6):662-9.
206. Brandse JF, van den Brink GR, Wildenberg ME, van der Kleij D, Rispens T, Jansen JM, et al. Loss of Infliximab Into Feces Is Associated With Lack of Response to Therapy in Patients With Severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2015;149(2):350-5.e2.
207. Torres J, Bonovas S, Doherty G, Kucharzik T, Gisbert JP, Raine T, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2019;14(1):4-22.
208. 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; quiz 591.

VIII. ANEXOS

Anexo I: Evaluación del riesgo de sesgo de los seis ensayos clínicos aleatorizados incluidos. Se incluyen tablas explicativas de los diferentes parámetros con los que se calcula el riesgo de sesgo de los seis ensayos clínicos incluidos en el presente estudio.

Ítem	Evaluación	Apoyo para la valoración
Generación de la secuencia aleatorizada. Sesgo de selección	Bajo riesgo	Cita: "Patients were randomized 1:1:1 at inclusion into 3 double-blind IFX maintenance regimens"
Ocultación de la secuencia. Sesgo de selección	Bajo riesgo	Cita: "Randomization at week 0 was centrally performed online (ClinInfo, Lyon, France), balanced by permutation blocks the size of which was not disclosed to investigators, and stratified by center, and previous use of azathioprine, 6-mercaptopurine, or methotrexate".
Sesgo de realización	Bajo riesgo	Cita: "The CRF automatically calculated the IFX dose to be given and forwarded this dose to the hospital pharmacies for preparation of the infusion but blinded for the investigators, study site staff, and patients".
Sesgo de detección	Bajo riesgo	Comentario: No especificado. Sin embargo, es poco probable que la medida del resultado esté influenciada por la falta de cegamiento. Los objetivos primarios incluyen escalas validadas (ej. valor de escala CDAI < 150), o parámetros objetivos como ausencia de úlceras endoscópicas a las 54 semanas, ausencia de cirugía o ausencia de fistulas.

Sesgo de desgaste	Bajo riesgo	<p>Cita: "Early Dropout. Thirty-five (29%) of the patients dropped out of the trial before week 54: 13 (29%) of 45 in DIS1, 8 (22%) of 37 in DIS2, and 14 (35%) of 40 in the control group, after a median of 2.9, 4.6, and 5.8 months, respectively. The main reasons for dropout were lack of improvement (n = 17) and withdrawal of consent (n = 11)".</p> <p>Comentario: Los datos de resultado faltantes son similares en ambos grupos, con motivos similares para los mismos, que se especifican.</p>
Sesgo de notificación	Bajo riesgo	Comentario: Todos los resultados preespecificados están descritos.

Tabla 1. Tabla de riesgo de evaluación sesgo para el estudio "D'Haens 2018" (21). CRF: Case Record Form; IFX: infliximab; CDAI: Crohn's Disease Activity Index.

Ítem	Evaluación	Apoyo para la valoración
Generación de la secuencia aleatorizada. Sesgo de selección	Bajo riesgo	Cita: "Patients who met these criteria, as assessed by the principal investigators, were randomized in a 1:1 ratio"
Ocultación de la secuencia. Sesgo de selección	Bajo riesgo	Cita: "Patient allocation to treatment group was performed using an adaptive, stratified design with investigational site as the strata".
Sesgo de realización	Riesgo poco claro	Cita: "The pharmacist prepared the infusion (infliximab, REMICADE®, Centocor, Inc., Malvern, PA), which was administered in an open-label manner". Comentario: No existe cegamiento. No es probable que los resultados estén influidos por la falta del mismo pero no se puede asegurar, por lo que se decide calificar como riesgo poco claro de sesgo.
Sesgo de detección	Riesgo poco claro	Cita: "At each visit, the components of the PCDAI score were measured" Comentario: No se describe cegamiento de los evaluadores. No es probable que los resultados estén influidos por la falta del mismo pero no se puede asegurar, por lo que se decide calificar como riesgo poco claro de sesgo.
Sesgo de desgaste	Bajo riesgo	Cita: "Twenty-four (21.4%) of the 112 patients who entered the study discontinued the study through week 54; 9 discontinued before or at week 10, and 15 discontinued

		<p>following randomization at week 10 (with 6 of these patients discontinuing after crossover). A greater proportion of patients receiving infliximab every 12 weeks discontinued therapy due to an adverse event".</p> <p>Comentario: Los datos de resultado faltantes difieren en ambos grupos. Sin embargo, los motivos se especifican, y el efecto de los resultados faltantes no debería tener una repercusión clínicamente relevante sobre el efecto observado. Además, para el presente estudio se han utilizado únicamente los datos de uno de los brazos del ensayo clínico, por lo que se decide calificar como bajo riesgo de sesgo.</p>
Sesgo de notificación	Bajo riesgo	Comentario: Todos los resultados preespecificados están descritos.

Tabla 2. Tabla de evaluación del riesgo de sesgo para el estudio "Hyams 2007" (18). PCDAI Pediatric Crohn's Disease Activity Index.

Ítem	Evaluación	Apoyo para la valoración
Generación de la secuencia aleatorizada. Sesgo de selección	Bajo riesgo	Cita: "Randomization list was prepared for 100 patients in groups of 10. A total of 100 randomization envelopes were prepared with subsequent numbers".
Ocultación de la secuencia. Sesgo de selección	Bajo riesgo	Cita: "Randomization list was prepared for 100 patients in groups of 10. A total of 100 randomization envelopes were prepared with subsequent numbers. Central off-site randomization service by envelope system provided treatment allocation".
Sesgo de realización	Riesgo poco claro	Comentario: No existe cegamiento. No es probable que los resultados estén influidos por la falta del mismo pero no se puede asegurar, por lo que se decide calificar como riesgo poco claro de sesgo.
Sesgo de detección	Bajo riesgo	Comentario: No existe cegamiento. Sin embargo, es poco probable que la medida del resultado esté influenciada por la falta del mismo. Los objetivos primarios incluyen variables clínicas mediante el uso escalas validadas (ej. valor de escala PCDAI < 10) y parámetros objetivos medidos mediante escalas de actividad endoscópica (ej. SES-CD).
Sesgo de desgaste	Bajo riesgo	Cita: "A total of 15 of them, however, were excluded because they did not reach the clinical response (n=11) or experienced AEs (n=4) during the induction treatment. (...) Lost to follow-up (n = 0); Discontinued intervention (n = 0)".

		Comentario: Los datos de resultado faltantes son iguales en ambos grupos; los abandonos se producen durante la inducción con el fármaco por motivos que se especifican.
Sesgo de notificación	Bajo riesgo	Comentario: "Todos los resultados preespecificados están descritos".

Tabla 3. *Tabla de evaluación del riesgo de sesgo para el estudio "Kierkus 2015" (20). PCDAI Pediatric Crohn's Disease Activity Index; SES-CD: Simple Endoscopic Score for Crohn Disease.*

Ítem	Evaluación	Apoyo para la valoración
<p>Generación de la secuencia aleatorizada.</p> <p>Sesgo de selección</p>	<p>Bajo riesgo</p>	<p>Cita: "At week 4, those in remission were randomly assigned in a 1:1:1 ratio".</p> <p>Cita del estudio "CLASSIC I" (208): "An interactive voice response system generated and implemented the randomization sequence using a block size of 8 per center (see Appendix 1 for participating centers). The interactive voice response system (IVRS) assigned patients to their groups, and all participants remained blinded to group assignments".</p>
<p>Ocultación de la secuencia. Sesgo de selección</p>	<p>Bajo riesgo</p>	<p>Cita: "Assignment to randomised treatment was done centrally".</p>
<p>Sesgo de realización</p>	<p>Bajo riesgo</p>	<p>Cita: "A pharmacist or designee dispensed the study drug according to detailed instructions provided by Abbott Laboratories to each of the study sites. (...) For the randomised cohort, the patients, study coordinators, and study investigators were all blinded to treatment assignments.</p> <p>Cita del estudio "CLASSIC I" (208): "A pharmacist blinded to the identity of the study drug prepared each injection of adalimumab or an identical-appearing placebo".</p>
<p>Sesgo de detección</p>	<p>Riesgo poco claro</p>	<p>Comentario: No se describe cegamiento de los evaluadores. No es probable que los resultados estén influidos por la falta</p>

		del mismo pero no se puede asegurar, por lo que se decide calificar como riesgo poco claro de sesgo.
Sesgo de desgaste	Bajo riesgo	Comentario: Se incluyen los datos de resultado faltantes de todos los grupos (en la Figura 1 en el artículo original) así como los motivos que lo han ocasionado. Además, estos datos están equilibrados entre los distintos grupos. Por último, para el presente estudio se han utilizado únicamente los datos de uno de los brazos del ensayo clínico. Por todo ello, se decide calificar como bajo riesgo de sesgo.
Sesgo de notificación	Bajo riesgo	Comentario: "Todos los resultados preespecificados están descritos".

Tabla 4. Tabla de evaluación del riesgo de sesgo para el estudio "Sandborn 2007" (19).

Ítem	Evaluación	Apoyo para la valoración
<p>Generación de la secuencia aleatorizada.</p> <p>Sesgo de selección</p>	<p>Bajo riesgo</p>	<p>Cita: " At week 14, those with a response were randomly assigned to receive an infusion of either placebo (...) or infliximab. (...) Patients without a response were also randomly assigned to a maintenance regimen of either placebo or infliximab to permit a secondary analysis of the proportion of patients who had a response to continued treatment after having had no response to the initial treatment.</p> <p>A computer-generated adaptive randomization scheme was used, which included the study site, the number of draining fistulas at base line (one vs. more than one), and the presence or absence of active bowel disease at base line.</p>
<p>Ocultación de la secuencia. Sesgo de selección</p>	<p>Riesgo poco claro</p>	<p>Comentario: No se describe el método de ocultación de la secuencia de asignación, por lo que no se aporta información suficiente para permitir una evaluación del riesgo de sesgo.</p>
<p>Sesgo de realización</p>	<p>Bajo riesgo</p>	<p>Cita: " A pharmacist prepared each infusion of infliximab or an identical appearing placebo. Neither the patients nor the study investigators were aware of the treatment assignment. (...) Crossovers were masked so that patients and physicians remained unaware of the treatment assignment.</p>
<p>Sesgo de detección</p>	<p>Bajo riesgo</p>	<p>Cita: "A complete response was defined as the absence of draining fistulas".</p>

		Comentario: Es poco probable que la medida del resultado esté influenciada por la falta de cegamiento, ya que el parámetro utilizado es la presencia o ausencia de fístulas, que es una variable dicotómica y objetiva.
Sesgo de desgaste	Bajo riesgo	Comentario: Se incluyen los datos de resultado faltantes de todos los grupos (Tabla 3 del artículo original) así como los motivos que lo han ocasionado; además, estos datos están equilibrados entre los distintos grupos, sin diferencias estadísticamente significativas entre los mismos.
Sesgo de notificación	Bajo riesgo	Comentario: "Todos los resultados preespecificados están descritos".

Tabla 5. Tabla de evaluación del riesgo de sesgo para el estudio "Sands 2004" (17).

Ítem	Evaluación	Apoyo para la valoración
Generación de la secuencia aleatorizada. Sesgo de selección	Bajo riesgo	Cita: "Randomisation was performed centrally by an independent person (block randomisation in blocks of 20; sequentially numbered opaque envelopes)".
Ocultación de la secuencia. Sesgo de selección	Bajo riesgo	Cita: "Randomisation was performed centrally by an independent person (block randomisation in blocks of 20; sequentially numbered opaque envelopes)".
Sesgo de realización	Bajo riesgo	<p>Cita: "Patients were blinded to randomisation group and results of serum analyses. Physicians were blinded to IFX and IFX Ab test results from patients in the IFX escalation group". (...) Physicians were not completely blinded because they had to use the results of analyses of serum IFX and IFX Abs in the treatment of those patients who were randomised to the algorithm group".</p> <p>Comentario: Es poco probable que la medida del resultado esté influenciada por la falta de cegamiento, ya que la actitud a seguir ante unos u otros resultados de la medida de niveles plasmáticos de fármaco y anticuerpos está preespecificada en el protocolo (Figura 1 en el artículo original). Además, únicamente se han utilizado los datos de uno de los brazos del ensayo clínico para el presente estudio</p>
Sesgo de detección	Bajo riesgo	Cita: "Clinical response was defined as a > 70 point reduction in CDAI from baseline in luminal disease and a reduction in active fistulas of > 50 % from baseline in fistulizing disease.

		<p>Clinical remission was defined as CDAI < 150 and complete closure of all fistulas despite gentle pressure".</p> <p>Comentario: No existe cegamiento. Sin embargo, es poco probable que la medida del resultado esté influenciada por la falta del mismo. Los objetivos primarios incluyen variables clínicas mediante el uso escalas validadas (ej. valor de escala CDAI) y parámetros objetivos, como presencia o ausencia de fístulas.</p>
Sesgo de desgaste	Bajo riesgo	<p>Cita: "Withdrawals were due to insufficient effect of IFX intensification, except in one patient who developed an acute severe infusion reaction to IFX".</p> <p>Comentario: Las pérdidas de ambos brazos del estudio vienen especificadas en la Figura 2 del artículo original, mostrando diferencias entre ambos grupos (dos abandonos en el grupo de intervención frente a 8 abandonos en el grupo control). Sin embargo, los motivos se especifican; además, para el presente estudio se han utilizado únicamente los datos de uno de los brazos del ensayo clínico, por lo que se decide calificar como bajo riesgo de sesgo.</p>
Sesgo de notificación	Bajo riesgo	<p>Comentario: "Todos los resultados preespecificados están descritos".</p>

Tabla 6. Tabla de evaluación del riesgo de sesgo para el estudio "Steenholdt 2015" (22). CDAI: Crohn's Disease Activity Index; IFX: infliximab.