



**FACULTAD DE FARMACIA  
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO**

**TÍTULO:”Posicionamiento y optimización de  
las terapias biológicas en el tratamiento de la  
Enfermedad Inflamatoria Intestinal”**

Autor: Sofía García López

D.N.I.:16090922F

Tutor: Elena Lobato Matilla

Convocatoria: Junio 2016

## RESUMEN

**OBJETIVO:** Elaborar un protocolo de uso de terapias biológicas en Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) basado en la evidencia clínica disponible y su optimización a través de la determinación de los niveles de fármaco y anticuerpo anti-fármaco (ADA).

**MATERIALES Y MÉTODOS:** Se ha realizado una revisión bibliográfica de la evidencia científica disponible incluyendo guías de práctica clínica, informes de evaluación de seguridad, eficacia y coste de los fármacos, informes de posicionamiento terapéutico y distintos artículos científicos de interés.

**RESULTADOS Y DISCUSIÓN.** El empleo de terapias biológicas, mayoritariamente anticuerpos monoclonales está contemplado en aquellos pacientes que fracasan a las terapias farmacológicas convencionales. El posicionamiento terapéutico es un proceso continuo, multidisciplinar y participativo, que pretende asegurar el acceso a los fármacos teniendo en cuenta criterios de eficacia, seguridad, calidad y coste, favoreciendo de esta manera el uso racional de los mismos. Así, en primera línea, se encuentran Infliximab, Adalimumab, Golimumab y como alternativas terapéuticas Certolizumab Vedolizumab y Ustekinumab.

Estos tratamientos, a pesar de ser altamente eficaces presentan una alta variabilidad individual en la respuesta, no resultando eficaces en un 20% de los pacientes y habiendo una pérdida de eficacia en un 40% con el paso del tiempo. Así pues, el foco de investigación en este campo en los últimos años, ha estado centrado en medir niveles de estos fármacos y sus correspondientes anticuerpos con el fin de ofrecer una medicina personalizada.

**CONCLUSIONES:** Las terapias biológicas tienen un papel importante en el manejo de EII, habiendo demostrado su eficacia en la inducción y mantenimiento de la remisión. Se deben emplear en primera línea los fármacos de menor coste a igual eficacia y seguridad. Así pues, se emplean en primer lugar Infliximab, Adalimumab, Golimumab, y en caso de fracaso en el tratamiento, Vedolizumab, Certolizumab y Ustekinumab.

Sin embargo, hay un alto porcentaje de pacientes que tienen ausencia o pérdida de respuesta a los mismos y en muchos casos está relacionada con la presencia de ADA. Por otro lado, existen pacientes denominados “respondedores estables” que serían candidatos a espaciar o disminuir la dosis de la terapia en el marco de un ensayo clínico ya que el mantenimiento indefinido de estos fármacos biológicos podrían suponer un riesgo para su salud.

La monitorización de los niveles de fármaco y de los anticuerpos anti- fármaco podría emplearse para guiar la actitud terapéutica de esta situación y podría implicar un uso más eficiente de los fármacos. No obstante, son necesarios más estudios para validar un algoritmo que nos permita optimizar los recursos.

## INTRODUCCIÓN

El término "Enfermedad Inflamatoria Intestinal crónica" (EII), incluye una amplia variedad de presentaciones y manifestaciones clínicas cuya característica principal es la inflamación crónica del tubo digestivo en diferentes localizaciones.

Se desconoce su etiología, aunque la teoría más aceptada es la que postula que el daño tisular se debe a la desregulación de la respuesta inmune del huésped frente a la flora bacteriana residente y a otros antígenos intraluminales en sujetos susceptibles genéticamente.

La cronicidad en el curso clínico de la EII consiste en alternar periodos de inactividad o quiescencia que se identifican con las fases de remisión, con periodos de actividad clínica de diferente intensidad que se denominan brotes o recidivas.

Actualmente, el concepto de EII engloba tres entidades:

- Enfermedad de Crohn (EC): enfermedad inflamatoria intestinal crónica que puede afectar de forma segmentaria y transmural a cualquier zona del tracto digestivo, desde la boca hasta el ano; presenta de forma característica granulomas no caseificantes.
- Colitis ulcerosa (CU): enfermedad inflamatoria intestinal crónica que afecta de forma difusa y continua con diferente extensión a la mucosa del colon.
- Colitis indeterminada (CI): enfermedad inflamatoria intestinal crónica que afecta exclusivamente al colon tras excluir la colitis infecciosa y otras causas de colitis. Las características clínicas, anatomopatológicas y endoscópicas no permiten clasificarla dentro de la colitis ulcerosa, ni de la enfermedad de Crohn.

La EC, la CU y la CI son tres entidades que a pesar de ser diferentes entre sí, tienen características comunes que en muchas ocasiones hacen difícil diferenciarlas. Para realizar el diagnóstico diferencial entre EC y CU es necesario apoyarse en las características clínicas, endoscópicas, radiológicas, histológicas, serológicas y en la evolución de la enfermedad a lo largo del tiempo.

Los principales síntomas de la EII son diarrea, fiebre, dolor abdominal, rectorragia, anemia, pérdida de peso, tenesmo, fatiga, lesiones anales y manifestaciones

extraintestinales. Estos aparecen o no y en mayor o menor grado de complicación en función de si se trata de CU o EC.<sup>1</sup>

El correcto manejo terapéutico de la EII exige una adecuada precisión diagnóstica en cuanto a la localización, extensión y actividad del proceso a lo largo de su evolución. Para determinar el tratamiento y seguimiento de la enfermedad es importante poder objetivar la actividad clínica. Para ello, se usan diversos índices que asocian parámetros clínicos y analíticos: los índices de actividad. En el Hospital General Universitario Gregorio Marañón a los pacientes con CU se les pasa el índice de Truelove (Tabla 1) y a los enfermos con EC el de Harvey-Bradshaw (Tabla 2). Sin embargo, el primer índice de este tipo, reconocido internacionalmente, fue el Índice de Actividad de la Enfermedad de Crohn (en inglés CDAI). Estos índices son especialmente útiles para establecer el grado de severidad, concepto de recidiva, remisión y éxito terapéutico.

También existen índices endoscópicos, que relacionan la gravedad de las lesiones con la actividad del brote y pruebas de laboratorio como la proteína C reactiva (PCR), el análisis de proteínas reactantes de fase aguda, citoquinas y de los anticuerpos ANCA y ASCA.

El examen de heces en los pacientes con EII puede aportar información útil, además de ser una prueba no invasiva. Se analizan proteínas como la alfa-1-antitripsina, calprotectina fecal y lactoferrina fecal ya que sus concentraciones se relacionan directamente con el grado de inflamación.<sup>2</sup>

Variable	1 punto	2 puntos	3 puntos
Número de deposiciones	< 4/día	4-5	≥ 6
Sangre en deposiciones	Intermitente	Frecuente	Continua
Temperatura (°C)	< 37°C	37- 37.8°C	> 37.8°C
Frecuencia cardiaca	< 80 por minuto	80-90 por minuto	> 90 por minuto
Hemoglobina (g/L):			
Hombres	>14	10-14	<10
Mujeres	>12	9-12	<9
Velocidad de Sedimentación (mm/h)	< 15	15-30	> 30

*Puntaje Total: 6: Enfermedad inactiva; 7-10 puntos: Crisis leve; 11-14. Crisis moderada; 15-18: Crisis grave.*

Tabla 1: Índice Truelove-Witts modificado

ÍNDICE DE HARVEY BRADSHAW PARA LA ENFERMEDAD DE CROHN					
Variable n°	Puntos				
1. Estado general	Muy bueno 0	Regular 1	Malo 2	Muy malo 3	Malísimo 4
2. Dolor abdominal	No 0	Ligero 1	Moderado 2	Intenso 3	
3. Número de deposiciones líquidas diarias (n puntos)					
4. Masa abdominal	No: 0	Dudosa: 1	Definida: 2	Definida y dolorosa: 3	
5. Complicaciones	Artralgia 1 Uveítis 1 Eritema nodoso 1 Aftas 1 Pioderma gangrenoso 1 Fístula anal 1 Otras fístulas 1 Abscesos 1				

Valoración índice: ≤4 remisión, 5-8 moderadamente activa, ≥9 marcadamente activa

Tabla 2: Índice de Harvey- Bradshaw

En cuanto al tratamiento, el principal objetivo es inducir y mantener la remisión de los síntomas, evitando complicaciones, la necesidad de cirugía y favoreciendo una mejor calidad de vida de los pacientes. Existen dos grandes grupos de tratamientos farmacológicos: los convencionales y los biológicos. En el primer grupo se incluyen aminosalicilatos, corticoesteroides e inmunosupresores (azatiopurinas, metotrexato, ciclosporina y tacrolimus).

El empleo de terapias biológicas está contemplado en las guías de práctica clínica en segunda línea para aquellos pacientes con EII moderada-severa y con inadecuada respuesta o contraindicación de las terapias convencionales.<sup>1</sup>

## OBJETIVOS

El objetivo principal de este trabajo es protocolizar el tratamiento con terapias biológicas según la eficiencia de los fármacos en la EII. Como objetivo secundario, se pretende incorporar la determinación de niveles de fármaco y anticuerpo anti-fármaco en la optimización del tratamiento.

## METODOLOGÍA

Para realizar un protocolo actualizado del tratamiento, se han revisado las últimas guías de práctica clínica disponibles (Canadian Guidelines for the Medical Management of Ulcerative Colitis in Nonhospitalized Patients) junto con informes de evaluación de los fármacos biológicos sobre su eficacia, seguridad y coste. La incorporación de la determinación de niveles de fármaco y anticuerpo anti- fármaco en la optimización del tratamiento está basada en los diferentes artículos científicos e informes de coste/ eficacia para el posicionamiento terapéutico.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### **Terapias biológicas**

Las terapias biológicas están constituidas por fármacos de carácter proteico (mayoritariamente, son anticuerpos monoclonales o fracciones de estos) dirigidos a regular la actividad de las proteínas que ejercen un papel clave en la compleja red de la respuesta inmune.<sup>1</sup>

#### **1. Anti-TNF**

Todos ellos son anticuerpos monoclonales IgG1 que actúan inhibiendo el **factor de necrosis tumoral alfa** (TNF $\alpha$ ). El factor de necrosis tumoral es una potente citocina proinflamatoria que ejerce múltiples funciones en el desarrollo de la inflamación a diversos niveles; de ahí la importancia de su inhibición en la EII. Los Anti- TNF están contraindicados en caso de hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes, pacientes con tuberculosis u otras infecciones graves como septicemia, abscesos e infecciones oportunistas, insuficiencia cardíaca moderada o grave.<sup>1</sup>

Dentro de este grupo contamos con:

- El **infiximab** (*Remicade*®): Se administra mediante perfusión por vía intravenosa. La dosis de inicio es de 5 mg/kg en las semanas 0, 2 y 6 y la misma de mantenimiento cada 8 semanas. Los datos disponibles no justifican prolongar el tratamiento con infiximab, en pacientes que no respondan a las 2 primeras dosis administradas. Está indicado en CU y EC.<sup>3</sup>
- El **adalimumab** (*Humira*®): Se administra por inyección subcutánea. La dosis de inicio es de 80 mg en la semana 0 + 40 mg en semana 2. En caso de que sea necesaria una respuesta más rápida: 160 mg en la semana 0 + 80 mg en semana 2. La dosis de mantenimiento es de 40 mg / 15 días. La terapia continuada debe ser cuidadosamente reconsiderada en pacientes que no hayan respondido dentro de las primeras 12 semanas de tratamiento. Está indicado en CU y EC.<sup>4</sup>
- El **golimumab** (*Simponi*®): Se administra por inyección subcutánea. La dosis inicial es de 200 mg, seguido de 100 mg en la semana 2. La dosis de mantenimiento depende del peso corporal del paciente, siendo 50 mg cada 4 semanas, si el peso es menor a 80 kg y de 100 mg cada 4 semanas si el peso es mayor o igual a 80 kg. Está indicado exclusivamente en CU.<sup>1</sup>
- El **certolizumab** (*Cimzia*®) La dosis de inicio es de 400 mg en las semanas 0, 2 y 4 y la de mantenimiento 400 mg / 4 semanas. La terapia continuada debe ser cuidadosamente reconsiderada en pacientes que no hayan respondido dentro de las primeras 12 semanas de tratamiento. Está aprobado por la FDA para EC aunque no por la EMA empleándose fuera de indicación.<sup>5</sup>

## 2. Vedolizumab (Entyvio)

Vedolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado de tipo IgG1 dirigido contra la integrina  $\alpha 4\beta 7$  de linfocitos humanos. El mecanismo de acción de vedolizumab se basa en el bloqueo exclusivo de la integrina  $\alpha 4\beta 7$ , mediador de la inflamación gastrointestinal. La integrina  $\alpha 4\beta 7$  se expresa en la superficie de

una subpoblación de linfocitos T que migran preferentemente al tracto gastrointestinal y que causan la inflamación característica de la CU y EC.

Está indicado en el tratamiento de ambas entidades nosológicas y está contraindicado en caso de hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes, infecciones graves activas (tuberculosis, sepsis, citomegalovirus y listeriosis), e infecciones oportunistas como leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP).

Se administra por vía intravenosa. La dosis de inicio es de 300mg iv semanas 0,2 y 6 y la de mantenimiento de 300mg/8 semanas. El tratamiento continuado debe reconsiderarse cuidadosamente si no se observan evidencias de beneficios terapéuticos en la semana 10.<sup>1</sup>

### **3. Ustekinumab (Stelara<sup>®</sup>)**

Es un anticuerpo monoclonal IgG1k totalmente humano que se une con gran afinidad y especificidad a la subunidad proteica p40 de las citocinas humanas IL-12 e IL-23 inhibiendo su actividad.

Actualmente se emplea fuera de indicación aunque ya se están desarrollando ensayos clínicos para demostrar su eficacia en EC (UNITI-I y II). Está contraindicado en caso de hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes, infecciones activas clínicamente importantes.

Se administra por vía subcutánea. La dosis de inicio es de 90 mg en la semana 0 y la de mantenimiento 90 mg / 8 semanas. La terapia continuada debe ser cuidadosamente reconsiderada en pacientes que no hayan respondido en la semana 4 tras iniciado el tratamiento.<sup>6</sup>


El posicionamiento terapéutico es un proceso continuo, multidisciplinar y participativo, que pretende asegurar el acceso a los fármacos teniendo en cuenta criterios de eficacia, seguridad, calidad y coste, favoreciendo de esta manera el uso racional de los mismos.


En la Comunidad de Madrid, el uso de estos fármacos en la EII, debido a su elevado impacto presupuestario, está incluido dentro del cuadro de indicadores farmacoeconómicos de la Consejería de Sanidad y su cumplimiento tiene una elevada importancia a la hora de valorar la gestión de los hospitales.


Así pues, a través de la medicina basada en la evidencia y con el fin de incrementar la eficacia de estas terapias, se establecen los niveles terapéuticos, empleando en primera línea los fármacos de menor coste a igual eficacia y seguridad.

Por lo tanto, el protocolo del tratamiento con fármacos biológicos sería:

Fármaco	Posología	Número administración año	Coste pac/año (€)				
			60 Kg	70 Kg	80 Kg	90 Kg	100 Kg
<b>INFLIXIMAB</b>	5 mg/kg/8 semanas	6,5					
<b>ADALIMUMAB</b>	40mg/14días	26					
<b>GOLIMUMAB</b>	50 mg/4 semanas	13					
<b>GOLIMUMAB</b>	100 mg/4 semanas	13					
<b>CERTOLIZUMAB</b>	200mg/2 semanas	26					
<b>VEDOLIZUMAB*</b>	300 mg/8 semanas	6,5					
<b>USTEKINUMAB**</b>	90mg/8 semanas	6,5					

 1ª Línea de tratamiento

 2ª Línea de tratamiento

 3ª Línea de tratamiento (requiere informe individualizado y aprobación de la dirección médica)

\*: 1ª línea en pacientes con antecedentes oncológicos recientes (menos de 5 años desde el inicio de la remisión tumoral). 2ª línea: fallo a un antiTNF (si el paciente tiene niveles adecuados del mismo).

\*\* : 3ª línea como fuera de ficha individualizado y previo VºBº de la Dirección Médica del centro.<sup>1</sup>

## **Optimización del tratamiento con terapias biológicas**

Se ha visto que el tratamiento con terapias biológicas en un 20% de los pacientes no resulta eficaz y en un 40% hay pérdida de eficacia a lo largo de los 3 primeros años. Teniendo en cuenta que el arsenal terapéutico es reducido, unido a la temprana edad del diagnóstico, es necesario un adecuado manejo de la farmacoterapia con el fin de no agotar la capacidad terapéutica de estos fármacos y garantizar su eficiencia.

La ausencia o pérdida de respuesta puede estar influida por la variabilidad inter- e intraindividual en la biodisponibilidad y farmacocinética de los fármacos, que dependen de la estructura del fármaco, la vía de administración, degradación y eliminación. Existen otros factores que influyen en el aclaramiento de los fármacos como los valores de albúmina, proteína C reactiva (PCR), índice de masa corporal, sexo, tipo de enfermedad (EC o CU) y actividad, citocinas inflamatorias, uso concomitante de inmunomoduladores y desarrollo de anticuerpos antifármaco (ADA).

Hay dos factores que toman parte en la variación interindividual. Primero, una gravedad elevada de la enfermedad previa al tratamiento está asociada a una disminución gradual de los niveles de fármaco. En segundo lugar, el sistema inmune puede no reconocer como propios los tratamientos biológicos generando ADA, que aumentan el aclaramiento del fármaco debido a la formación de inmunocomplejos que se eliminan por el sistema reticuloendotelial.

Muchos estudios han demostrado la asociación entre la presencia de ADA y la ausencia de respuesta. También pueden dar lugar a una disminución en el pico de concentración tras la administración, así como a la aparición de reacciones infusionales.

Las terapias biológicas son tratamientos de elevado coste y son empleados durante largos periodos de tiempo. Así pues, el foco de investigación en este campo en los últimos años, ha estado centrado en medir niveles de estos fármacos y sus correspondientes anticuerpos con el fin de ofrecer una medicina personalizada.<sup>7</sup>

### ***Infliximab***

En aquellos pacientes con pérdida de respuesta, las guías de práctica clínica establecen pautas para la intensificación de la terapia, aumentando la dosis o bien acortando el intervalo posológico.

El que un paciente sea respondedor o no comienza a ser visible a las **8-14 semanas** de iniciar el tratamiento. En el estudio de Vande Casteele et al. se analizaron de forma retrospectiva 1.232 muestras séricas de 90 pacientes con EC y CU tratados con infliximab para valorar la relación de los anticuerpos antiinfluximab (ATI) y niveles de fármaco con los marcadores inflamatorios y la evolución clínica. Mediante análisis ROC se observó que los pacientes con unos niveles valle de infliximab **< 13 g/ml en la semana 6** tenían una mayor probabilidad para la formación de ATI siendo aun mayor la probabilidad cuando los niveles eran **< 2,2 g/ml en la semana 14**.

Por lo tanto, se propone medir los niveles valle de infliximab tanto en la **semana 14** tras la inducción o en aquellos casos de pérdida de respuesta. Si los niveles de fármaco son bajos o indetectables, realizar una medición de ATI. Si los ATI son positivos y se mantienen en el tiempo se debería **modificar la terapia**. La presencia de niveles valle **< 2,2 g/ml en la semana 14** debería suponer la **suspensión del tratamiento** con infliximab ya que implica una pérdida de respuesta persistente y pueden producirse con mayor probabilidad reacciones infusionales.

Maser et al. analizaron a un grupo consecutivo de 105 pacientes con EC que recibieron tratamiento de inducción con infliximab seguido de tratamiento o bien **episódico o mantenido**, con el objetivo de evaluar en ambos grupos la formación de ATI, la concentración de fármaco y la evolución clínica. Se observó que aquellos pacientes con unos niveles detectables de fármaco tuvieron una mayor remisión clínica a las 52 semanas comparado con los que tenían niveles indetectables. Además, la formación de ATI y reacciones infusionales fueron mayores en el grupo de tratamiento episódico.

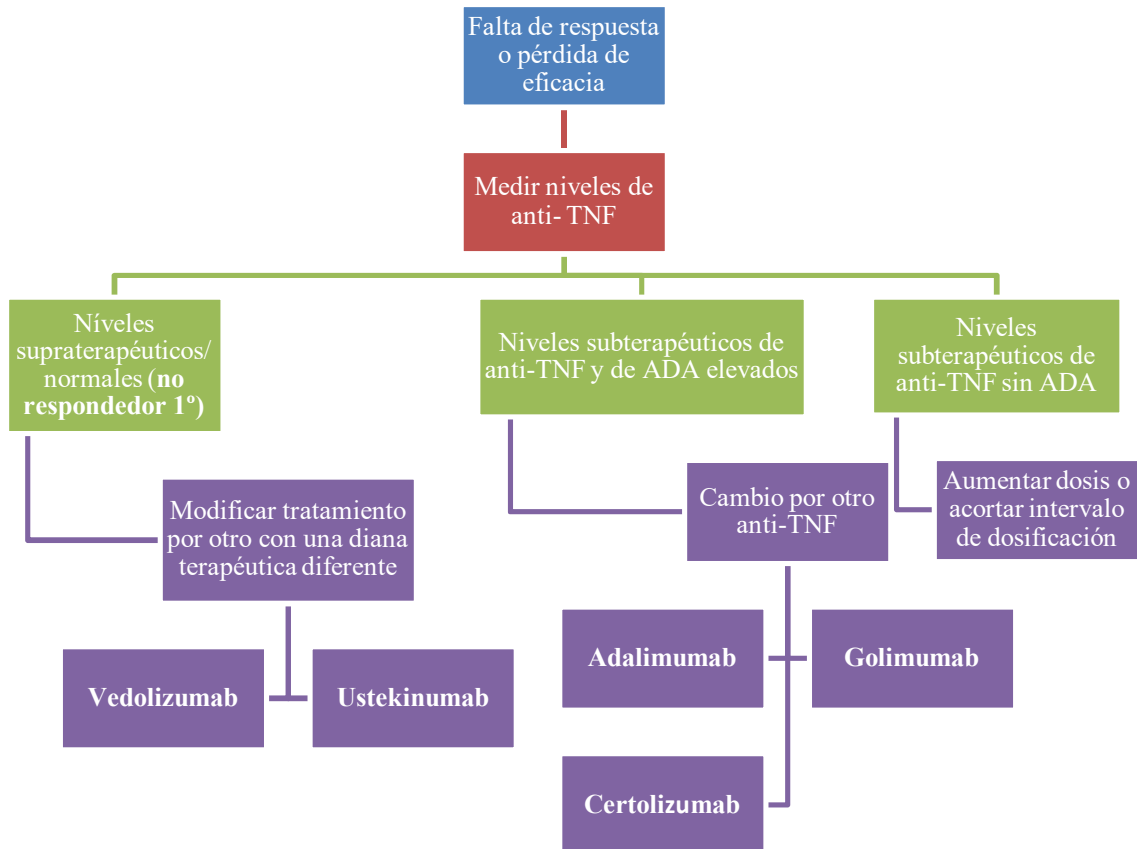
Por otro lado, se ha demostrado que niveles de infliximab superiores a 3- 4,1 g/mL y un descenso del 60% de los valores de PCR en la semana 14, predicen una respuesta sostenida. Los pacientes que alcanzan dichos niveles son denominados “respondedores estables” y serían candidatos a espaciar o disminuir la dosis de la terapia en el marco de un ensayo clínico ya que el mantenimiento indefinido de estos fármacos biológicos podrían suponer un riesgo para la salud del paciente (efectos secundarios, desarrollo de tumores...).

### ***Adalimumab***

En caso de falta de respuesta en la terapia de mantenimiento con adalimumab, para algunos pacientes puede ser beneficioso un aumento en la frecuencia de la dosificación a 40 mg semanales. Tener en cuenta que en la mayoría de los respondedores duraderos la concentración de adalimumab es > 5 mg/L y en los no respondedores más bajas o indetectables. Al igual que con el infliximab, la gran mayoría de no respondedores dan positivo a ADA.

El desarrollo de ADA puede reducirse con tratamiento intermitente con **corticoesteroides** o continuo con **azatiopurina** o **metotrexato** en combinación con el anti-TNF. La realización de una **terapia mantenida** en comparación con el tratamiento episódico también supone una menor tasa de ADA.<sup>7</sup>

**Algoritmo de manejo de fármacos biológicos guiado por niveles de anti-TNF y anticuerpos anti- TNF (ADAs) <sup>7</sup>**



## CONCLUSIÓN

Las terapias biológicas tienen un papel importante en el manejo de EEI, habiendo demostrado su eficacia en la inducción y mantenimiento de la remisión. Teniendo en cuenta que el arsenal terapéutico es reducido se deben emplear en primera línea los fármacos de menor coste a igual eficacia y seguridad. Así pues, se emplean en primer lugar los Anti-TNF (infliximab, adalimumab, golimumab) y en caso de fracaso en el tratamiento, vedolizumab, certolizumab y ustekinumab constituyen alternativas terapéuticas.

Sin embargo, hay un alto porcentaje de pacientes que tienen ausencia o pérdida de respuesta a los mismos. Hasta el momento, se ha realizado una intensificación de la dosis de anti-TNF guiado por la clínica y los parámetros bioquímicos. La utilización de la monitorización de los niveles de fármaco y de los anticuerpos anti- fármaco podría emplearse para guiar la actitud terapéutica de esta situación. Esta estrategia podría implicar un uso más eficiente de los fármacos y una mayor rentabilidad de los mismos evitando tratamientos innecesarios.

En aquellos casos en los que los niveles de fármaco son adecuados, se debe plantear espaciar o disminuir la dosis de la terapia sin afectar a la efectividad de la misma, puesto que la mayoría no responden a una intensificación de la dosis. A su vez, la detección de ADA y de bajos niveles de fármaco está asociada a una falta o pérdida de eficacia y se debe valorar en estos casos, la intensificación de la terapia o bien la suspensión de la misma. No obstante, son necesarios más estudios para validar un algoritmo que nos permita optimizar los recursos, ampliando el estudio con todos los fármacos biológicos así como en todo tipo de pacientes con EII.

A la vista del incremento del número de pacientes con estas enfermedades crónicas, ligado al consecuente incremento del gasto sanitario, el objetivo principal de la monitorización de los niveles de fármaco y anticuerpos frente al mismo es poder ofrecer una medicina personalizada, cuyo propósito es obtener la máxima eficiencia, seguridad y calidad de la farmacoterapia.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Gasull MA, Gomollón F, Hinojosa J, Obrador A. Enfermedad Inflamatoria Intestinal. 3 ed. Madrid. Aran Ediciones; 2007.
2. L. Quero Acosta, F. Arguelles Martin, M. Artieda Oseñalde, Nuevas herramientas no invasivas en el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad inflamatoria intestinal. Utilidad de las tradicionales. *Pediatr integral* 2007; XI(2):133-144.
3. Ficha técnica de Remicade (Infliximab). Disponible en:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000240/WC500050888.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000240/WC500050888.pdf) Fecha de revisión de la ficha técnica: Marzo 2012. Fecha de último acceso Octubre 2012.
4. Ficha técnica de Humira (Adalimumab). Disponible en:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000481/WC500050870.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000481/WC500050870.pdf) Fecha de revisión de la ficha técnica: Septiembre 2012. Fecha de último acceso Octubre 2012.
5. Ficha técnica de Cimzia (Certolizumab). Disponible en:  
[http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2012/125160s189lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/125160s189lbl.pdf) Fecha de revisión de la ficha técnica: Noviembre 2012. Fecha de último acceso Noviembre 2012.
6. Ficha técnica de Stelara (Ustekinumab). Disponible en:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000958/WC500058513.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000958/WC500058513.pdf) Fecha de revisión de la ficha técnica: Junio 2012. Fecha de último acceso Noviembre 2012.
7. López- Ibañez M, Marin- Jiménez I, Niveles de fármaco y anticuerpos antifármaco en el manejo clínico del paciente con enfermedad inflamatoria intestinal. *Gastroenterol Hepatol*. 2015. <http://dx.doi.org/10.2016/j.gastrohep.2015.09.012>

