

¿ESCALADA DE DOSIS O CAMBIO DE DIANA EN CASO DE FALTA O PÉRDIDA DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO BIOLÓGICO EN ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL?

Dose escalation or swap for loss of response to biological therapy in IBD?

Benítez Cantero JM

UGC APARATO DIGESTIVO. HOSPITAL UNIVERSITARIO REINA SOFÍA, IMIBIC, CIBEREHD. CÓRDOBA. ESPAÑA.

Resumen

La introducción de las terapias biológicas ha transformado el manejo de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII). Sin embargo, una proporción significativa de pacientes presenta falta de respuesta primaria o pérdida secundaria de respuesta durante el tratamiento. Este fenómeno representa uno de los principales retos terapéuticos en la práctica clínica y obliga a considerar diferentes estrategias de optimización. Entre ellas destacan la intensificación del tratamiento mediante aumento de dosis o reducción del intervalo de administración, y el cambio de mecanismo de acción del fármaco (*swap*). La elección entre estas estrategias depende de múltiples factores, incluyendo el tipo de fracaso terapéutico, los niveles séricos del fármaco, la presencia de anticuerpos antifármaco y el contexto clínico del paciente.

La monitorización terapéutica de fármacos se ha consolidado como una herramienta fundamental para comprender los mecanismos de pérdida de respuesta y orientar la toma de decisiones. Este artículo revisa la magnitud del problema de la pérdida de respuesta a los tratamientos biológicos en la EII, especialmente con los antiTNF, describe los principales mecanismos implicados y analiza la evidencia disponible para decidir entre intensificación del tratamiento o cambio de diana terapéutica.

Palabras clave: intensificación, *swap*, pérdida respuesta, biológicos, anti-TNF, enfermedad inflamatoria intestinal

José Manuel Benítez Cantero
Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.
jmbeni83@hotmail.com

Benítez Cantero JM. ¿Escala de dosis o cambio de diana en caso de falta o pérdida de respuesta al tratamiento biológico en enfermedad inflamatoria intestinal? RAPD 2026;49(4):138-146. DOI: 10.37352/2026494.1

Abstract

Biological therapies have transformed the management of inflammatory bowel disease (IBD). Nevertheless, a substantial proportion of patients experience primary non-response or secondary loss of response during treatment. This phenomenon represents a major therapeutic challenge and often requires treatment optimization strategies. Among these, dose escalation increasing dosage or interval shortening, and switching to a drug with a different mechanism of action (swap) are the most frequently considered approaches. The decision between these strategies depends on several factors, including the type of therapeutic failure, drug serum concentrations, anti-drug antibodies and the patient's clinical context. Therapeutic drug monitoring has emerged as a key tool to identify mechanisms of treatment failure and guide clinical decision-making. This article reviews the magnitude of loss of response to biological therapies in IBD, especially to anti-TNF agents, describes the underlying mechanisms and summarizes the available evidence to guide the choice between dose escalation and switching therapeutic targets.

Keywords: escalation, swap, loss of response, biological therapy, anti-TNF, inflammatory bowel disease.

Introducción

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) engloba un conjunto de trastornos inflamatorios crónicos del tracto gastrointestinal, principalmente la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa (CU). Ambas entidades se caracterizan por un curso clínico fluctuante, con períodos de actividad y remisión, y por un impacto significativo en la calidad de vida de los pacientes que la padecen.

Durante las últimas dos décadas, el tratamiento de la EII ha experimentado una profunda evolución gracias al desarrollo de terapias biológicas y, más recientemente, de pequeñas moléculas dirigidas frente a diferentes vías inflamatorias. Estas terapias avanzadas han demostrado una eficacia significativa para inducir y mantener la remisión clínica, conseguir la curación mucosa y reducir la necesidad de cirugía en pacientes con enfermedad moderada o grave. Sin embargo, a pesar de estos avances terapéuticos, una proporción importante de pacientes no responden al tratamiento desde el inicio o pierden la respuesta a lo largo del tiempo.

La *falta de respuesta primaria o fallo primario* se define como la ausencia de mejoría clínica tras completar la fase de inducción del tratamiento, evaluada habitualmente entre las semanas 12-14. Por otro lado, entendemos *pérdida secundaria*

de respuesta o fallo secundario a la reaparición de actividad inflamatoria durante la fase de mantenimiento en pacientes que inicialmente habían respondido al fármaco durante la inducción.

Cuando nos encontramos ante una pérdida de respuesta a un tratamiento (primaria o secundaria) debemos confirmar, por un lado, que la falta de mejoría o empeoramiento clínico se debe a la actividad inflamatoria de la EII. Para ello debemos emplear en la práctica clínica marcadores surrogados de inflamación (calprotectina fecal, proteína C reactiva) y/o pruebas que evalúen objetivamente dicha actividad (ileocolonoscopia, ecografía intestinal, enteroRM...). Es fundamental descartar otras causas responsables del empeoramiento clínico como son los mecanismos inflamatorios no relacionados con la EII (infección, colitis isquémica, vasculitis, diverticulitis...) o mecanismos no inflamatorios (síndrome intestino irritable, estenosis fibróticas, intolerancia a lactosa, cáncer, malabsorción de sales biliares, sobrecrecimiento bacteriano...).

Este problema de pérdida de respuesta plantea un desafío importante para el clínico ya que obliga a reconsiderar el esquema terapéutico. Las estrategias disponibles incluyen la intensificación del tratamiento mediante aumento de dosis o acortamiento del intervalo entre administraciones del mismo fármaco, el cambio a otro fármaco dentro de la misma clase terapéutica (*switch*) o el cambio a un agente con un mecanismo de acción diferente (*swap*). La elección entre estas alternativas requiere comprender los mecanismos responsables del fracaso terapéutico y valorar cuidadosamente el contexto clínico de cada paciente.

Magnitud del problema de la pérdida de respuesta

La pérdida de respuesta a los tratamientos biológicos constituye un fenómeno frecuente en la práctica clínica. Diversos estudios han evaluado la persistencia terapéutica y la eficacia a largo plazo de los antiTNF en pacientes con EII. En una cohorte belga de pacientes tratados con infliximab, Schnitzler y colaboradores observaron que aproximadamente un tercio de los pacientes experimentaba pérdida de respuesta durante el seguimiento¹. Resultados similares fueron descritos por Karmiris *et al.*, quienes analizaron la evolución de pacientes tratados con adalimumab y encontraron tasas comparables de pérdida de eficacia².

Los estudios a largo plazo han confirmado que este fenómeno no es excepcional. En un análisis multicéntrico internacional con más de mil pacientes tratados con infliximab, Juillerat *et al.* demostraron que una proporción significativa de

pacientes requería intensificación del tratamiento o cambio de fármaco durante el seguimiento a largo plazo³. En términos globales, se estima que la incidencia de pérdida de respuesta a los antiTNF oscila entre el 15 % y el 20 % por paciente-año⁴.

Otro aspecto interesante es conocer cuándo se produce la pérdida de respuesta a lo largo del tiempo. Este riesgo de pérdida de respuesta parece ser mayor durante el primer año de tratamiento. Schultheiss y colaboradores observaron que la incidencia de pérdida de respuesta fue mayor durante el primer año (17,2% paciente-año) y disminuyó significativamente con el tiempo, hasta 4,8% después de cuatro años. El primer año de exposición a antiTNF también se asociaba con un riesgo significativamente mayor de intensificación o suspensión del tratamiento; fenómenos que disminuyeron conforme aumentaba la duración del tratamiento. De hecho, los pacientes de esta cohorte que mantuvieron respuesta durante ≥ 2 años tenían bajo riesgo de pérdida de respuesta posterior⁵. Este hallazgo sugiere que los mecanismos de inmunogenicidad y variabilidad farmacocinética pueden desempeñar un papel importante en las fases iniciales del tratamiento. Entre los factores predictores asociados con la pérdida de respuesta a los antiTNF están la CU (vs EC) y el fenotipo estenosante y fistulizante de EC.

Aunque los biológicos no anti-TNF también pueden presentar pérdida de respuesta, algunos registros sugieren que su persistencia terapéutica podría ser superior. En una base de datos australiana que incluyó más de mil líneas terapéuticas avanzadas, Ko et al. observaron diferencias en la persistencia entre distintas clases de tratamientos biológicos, siendo significativamente menores para los fármacos antiTNF⁶. No obstante, la evidencia disponible aún es limitada y se necesitan más estudios comparativos.

Mecanismos de pérdida de respuesta

La pérdida de respuesta a los tratamientos biológicos puede explicarse por diferentes mecanismos farmacológicos y fisiopatológicos. Tradicionalmente se distinguen tres tipos principales de fracaso terapéutico: farmacodinámico, farmacocinético e inmunogénico.

El **fallo farmacodinámico** ocurre cuando el paciente presenta niveles séricos adecuados del fármaco, pero la enfermedad continúa activa. En este contexto, el bloqueo de la vía inflamatoria específica no resulta suficiente para controlar la actividad de la enfermedad. Este fenómeno refleja la complejidad de las redes inmunológicas implicadas en la EII, donde múltiples citocinas y vías de señalización contribuyen al proceso inflamatorio.

El **fallo farmacocinético** se caracteriza por niveles séricos subterapéuticos del fármaco en ausencia de anticuerpos antifármaco. Este fenómeno puede deberse a múltiples factores, entre ellos un aumento del aclaramiento del fármaco, un mayor volumen de distribución o pérdidas intestinales asociadas a inflamación grave. En estos casos, la optimización del tratamiento aumentando la dosis o reduciendo el intervalo de administración puede restaurar concentraciones terapéuticas adecuadas.

Por último, el **fallo inmunogénico** se produce cuando el sistema inmunitario del paciente genera anticuerpos dirigidos contra el fármaco biológico. Estos anticuerpos pueden neutralizar su efecto o acelerar su eliminación, reduciendo su eficacia clínica. La inmunogenicidad se ha descrito con mayor frecuencia en los tratamientos antiTNF, especialmente, cuando se utilizan en monoterapia.

Aunque, clásicamente, el fallo farmacocinético se consideraba el más frecuente (51%), seguido del farmacodinámico (30%) y el inmunogénico (19%)⁷; datos actualizados procedentes del grupo de Leuven estiman el fallo farmacodinámico como el principal mecanismo de pérdida de respuesta (73%), seguido del inmunogénico (16%) y farmacocinético (11%)⁸. Comprender estos mecanismos resulta esencial para seleccionar la estrategia terapéutica más adecuada. En este contexto, la monitorización terapéutica de fármacos ha adquirido un papel central en el manejo de la EII constituyendo una herramienta que permite comprender mejor las causas de pérdida de respuesta y mejorar la toma de decisiones clínicas.

Estrategias terapéuticas ante la pérdida de respuesta: escenarios clínicos.

Una vez confirmada la pérdida de respuesta y descartadas otras causas de empeoramiento clínico, el médico debe decidir entre diferentes estrategias terapéuticas. Las dos opciones principales son la intensificación del tratamiento o el cambio de mecanismo de acción.

Fallo primario

La clave para disminuir el fallo primario a antiTNF es la optimización del fármaco durante la inducción. El estudio prospectivo PANTS evaluó la relación entre los niveles séricos de infliximab y adalimumab durante la fase de inducción y los resultados clínicos a largo plazo. Los autores observaron que los pacientes con niveles más elevados tras la inducción (determinados en semana 14) tenían una mayor probabilidad de mantener la remisión clínica a lo largo del seguimiento, en

Estrategias terapéuticas ante la pérdida de respuesta a fármacos biológicos

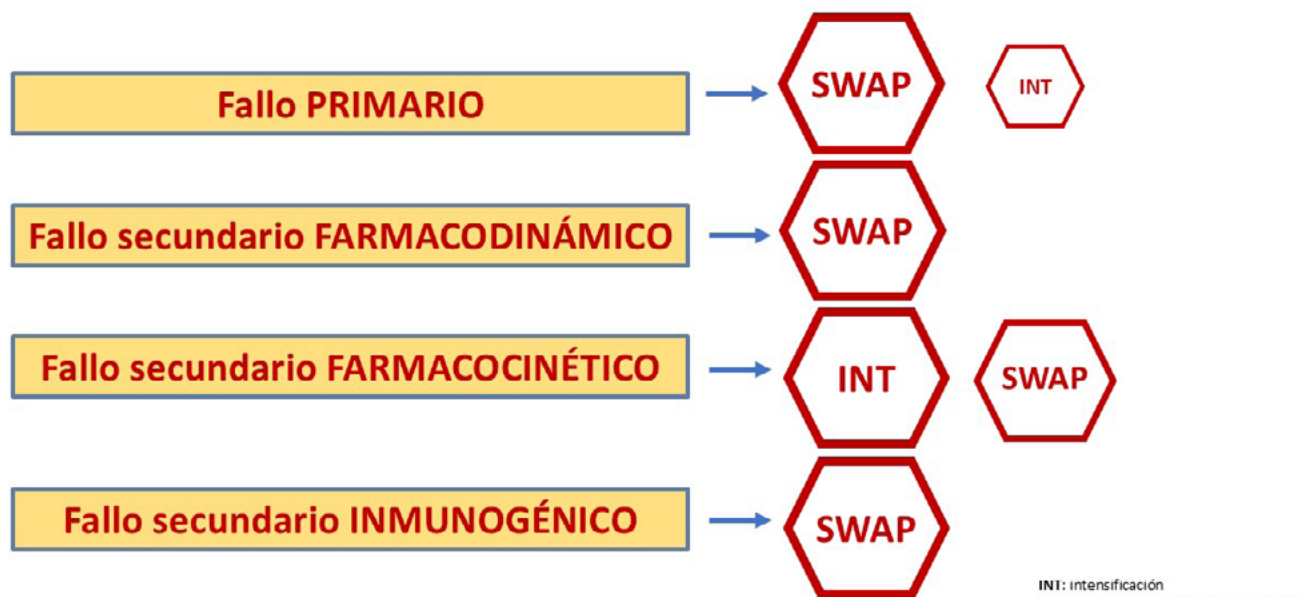


Figura 1. Estrategias terapéuticas ante la pérdida de respuesta a fármacos biológicos.

semana 54⁹. Por tanto, determinar niveles postinducción podría identificarnos subgrupos de pacientes que se benefician de una intensificación del fármaco de forma precoz.

A partir de estos datos se han propuesto concentraciones objetivo para diferentes fármacos. Aunque no hay umbrales terapéuticos claramente definidos, durante la fase de inducción se recomienda alcanzar niveles aproximados de 7–10 µg/ml para infliximab y superiores a 10–12 µg/ml para adalimumab^{10,11}. Estas concentraciones se han asociado con mejores resultados clínicos, mayores tasas de remisión a largo plazo y mayor probabilidad de curación mucosa.

El otro aspecto interesante que debemos tener en cuenta en esta fase inicial o de inducción, y que va ligado al anterior, es la inmunogenicidad. Uno de los conceptos importantes es que con antiTNF durante la inducción se desarrollan anticuerpos anti-fármaco que con los test habituales fármaco-sensibles no se detectan, pero que sí se detectan con test fármaco-tolerantes capaces de identificar anticuerpos en presencia de fármaco. En este contexto, Tournier *et al*¹² muestra una cohorte que incluía 108 pacientes con EC y CU, tratados con adalimumab e infliximab, a los que detectaron anticuerpos anti-fármaco en la semana 2. Observaron cómo aquellos pacientes que desarrollaron anticuerpos anti-fármaco de forma precoz (semana 2) presentaron una evolución más desfavorable en cuanto a mayores tasas de suspensión por

pérdida de respuesta a los 6 meses respecto a los pacientes que no desarrollaron anticuerpos; y esto ocurría tanto en los tratados con infliximab como con adalimumab. Por lo tanto, la posibilidad de monitorizar fármacos con test fármaco tolerantes nos permitiría detectar anticuerpos de forma precoz e identificar subgrupos de pacientes en riesgo para pérdida del fármaco en los meses posteriores.

La causa de suspensión del primer antiTNF condiciona el éxito del segundo antiTNF. Y entre las diferentes causas, el fallo primario es el que se relaciona con peores tasas de remisión conseguidas con el segundo antiTNF, alrededor del 34% frente al 41 % si la causa de suspensión del primer antiTNF es fallo secundario o del 78% si la suspensión del primero es por intolerancia¹³.

Pero, además, el fallo primario no sólo tiene un impacto negativo en el beneficio del segundo antiTNF, sino que también va a ser la situación en la que menos beneficio consigamos con otros biológicos no antiTNF en segundas líneas o sucesivas, ya que condiciona una respuesta 25% inferior en segunda línea respecto a fallo secundario o intolerancia¹⁴. Parecería razonable considerar en este segundo biológico indicado tras fallo primario del primer antiTNF, dosis de inducción más altas, combinación con inmunosupresor y optimización proactiva precoz.

Por tanto, ante un fallo primario la estrategia de swap sería la que aportaría a priori mayor beneficio, valorando la posibilidad de intensificación en determinadas situaciones, especialmente, si tenemos capacidad de monitorizar niveles postinducción con capacidad de detección de anticuerpos anti-fármaco.

Fallo secundario farmacodinámico (niveles terapéuticos)

En esta situación en la que el paciente presenta niveles terapéuticos adecuados, pero persiste la actividad inflamatoria, la intensificación suele ser poco eficaz. En estos casos, el cambio de mecanismo de acción (swap) puede ofrecer mejores resultados. Yanai et al. demostraron que los pacientes con niveles terapéuticos adecuados de anti-TNF tenían una probabilidad significativamente menor de recuperar la respuesta mediante intensificación (30%) frente a los que cambiaban a un fármaco con diferente mecanismo de acción (68%)¹⁵.

Roblin et al.¹⁶ compararon estas dos estrategias (intensificación vs swap) en pacientes con pérdida de respuesta a adalimumab con niveles terapéuticos. A los 24 meses, la discontinuación del tratamiento fue del 14,8% en el grupo de swap frente al 59,6% en el grupo de intensificación de adalimumab. Además, el tiempo libre de discontinuación fue significativamente mayor tras el cambio de fármaco (>24 meses vs 13,3 meses).

Por tanto, en pacientes con EII que presentan pérdida secundaria de respuesta de origen farmacodinámico, el cambio a un biológico con diferente mecanismo de acción es más eficaz que la optimización de la dosis del mismo fármaco.

Fallo secundario farmacocinético (niveles bajos, Acs -)

Yanai et al evaluó también este escenario clínico comparando dos estrategias, la intensificación del mismo antiTNF frente al cambio a otro antiTNF (switch) en una cohorte de 247 pacientes. El porcentaje de pacientes que consiguieron recuperar respuesta fue significativamente mayor en el grupo de intensificación frente a la del cambio a otro antiTNF (38% vs 0%). Por tanto, esta estrategia de intensificación resulta especialmente eficaz en pacientes con niveles séricos bajos del fármaco y ausencia de anticuerpos antifármaco, pudiendo restaurar concentraciones terapéuticas adecuadas y recuperar la respuesta clínica.

La siguiente pregunta con esta estrategia de optimización es qué pauta de intensificación es más beneficiosa, si incrementar la dosis o acortar el intervalo de administración. En general, combinar ambas pautas de aumentar dosis y reducir intervalo es lo mejor. Sin embargo, si analizamos ambas estrategias de forma independiente parece que doblar dosis obtiene mayores beneficios que acortar intervalo¹⁷. Este mecanismo de doblar la dosis puede parecer a priori contraintuitivo, ya que alcanza niveles pico más altos, pero niveles valle más bajos. Sin embargo, se intuye que la formación de anticuerpos antifármaco se suprime cuando las concentraciones de antiTNF alcanzan un cierto umbral al alcanzarse un estado de tolerancia, y este umbral se alcanzaría más fácil con concentraciones más altas que se consiguen doblando la dosis.

Los niveles de fármaco a alcanzar tras la intensificación no están claramente definidos y dependerán de los objetivos que se quieran conseguir. A objetivos más ambiciosos como la curación mucosa se requerirá mayor exposición del fármaco y, por tanto, mayores concentraciones que un objetivo menos exigente como la remisión clínica. Situaciones especiales como la enfermedad perianal precisan de niveles de fármaco aún mayores para conseguir resultados de remisión. De forma general, podríamos considerar niveles de infliximab >8 µg/ml y de adalimumab >12 µg/ml.

Otra cuestión de gran interés es conocer hasta cuándo mantener la estrategia de intensificación. Aunque la intensificación representa una estrategia eficaz en este contexto de pérdida de respuesta secundaria, un subgrupo de pacientes puede no responder a la intensificación (no respuesta terciaria) o no mantener una respuesta duradera con la intensificación (pérdida terciaria de respuesta). Existe una revisión sistemática y metaanálisis¹⁸ que evalúa esta respuesta a la intensificación del antiTNF. La respuesta a la intensificación (respuesta terciaria) fue más probable que la no respuesta dentro de los primeros 6 meses (RR 2,58; IC 95% 1,76–3,79). Sin embargo, más allá de los 6 meses la probabilidad de respuesta mantenida frente a la pérdida de respuesta fue similar (RR 1,10; IC 95% 0,75–1,61).

La no respuesta a la intensificación (no respuesta terciaria) ocurrió en hasta 45% de los pacientes dentro de los primeros 6 meses tras la intensificación, mientras que la pérdida de respuesta a la intensificación (pérdida terciaria de respuesta) más allá de los 6 meses se observó en hasta 64% de los pacientes. Con estos resultados parece razonable no prolongar de forma innecesaria la estrategia de intensificación, hacer una evaluación precoz de la misma, especialmente a

los 6 meses, y valorar el cambio de estrategia en caso de no conseguir respuesta.

Fallo secundario inmunogénico (niveles bajos, Acs +)

El desarrollo de anticuerpos antifármaco representa otro escenario frecuente. La presencia o formación de anticuerpos ocurren, sobre todo, en los primeros 12 meses, a partir de los cuales la curva adopta una forma de meseta. En este primer año se producen la mayoría de anticuerpos no transitorios, que son los que se van a asociar a la pérdida de respuesta. De ahí la importancia de determinar niveles de fármaco tras la inducción incluso en remisión clínica; ya que en este escenario, niveles subterapéuticos podrían asociarse a un incremento del riesgo de anticuerpos y un aumento de la actividad inflamatoria.

Cuando estos anticuerpos antifármaco se detectan en niveles elevados, la probabilidad de recuperar la respuesta mediante intensificación es baja, por lo que generalmente se recomienda cambiar a otro tratamiento biológico (swap).

Con frecuencia, el perfil farmacocinético del primer antiTNF se repite con el segundo antiTNF y los anticuerpos frente a un antiTNF predisponen al desarrollo de anticuerpos con el segundo antiTNF. Por tanto, la estrategia de switch a un segundo antiTNF tras un fallo inmunogénico con el primer antiTNF no sería más beneficiosa que el cambio a un fármaco con un diferente mecanismo de acción (swap).

¿Cuándo usar un segundo antiTNF tras fallo a un primer antiTNF?

En determinados pacientes puede considerarse el uso de un segundo antiTNF tras el fracaso del primero. Sin embargo, de forma generalizada el beneficio del cambio a un segundo antiTNF es inferior a si cambiamos a un fármaco con un mecanismo de acción diferente. Diversos estudios han demostrado que la eficacia del segundo anti-TNF depende en gran medida de la causa del fracaso del primero. Gisbert et al. observaron que los pacientes con fallo primario al primer anti-TNF presentaban tasas de remisión significativamente inferiores tras el cambio a un segundo anti-TNF¹³.

Asimismo, la presencia de anticuerpos frente a un anti-TNF puede aumentar el riesgo de desarrollar anticuerpos frente a un segundo fármaco de la misma clase. En este contexto, algunos autores recomiendan el uso concomitante de inmunosupresores con este segundo antiTNF con el objetivo de reducir la inmunogenicidad y mejorar la persistencia del tratamiento.

Por tanto, esta estrategia puede ser eficaz cuando la suspensión del primer fármaco se debe a efectos adversos. En cualquier caso dependerá de la indicación terapéutica y la probabilidad de respuesta del resto de opciones de tratamiento, como es el caso de situaciones particulares como la enfermedad perianal, manifestaciones extraintestinales,...

Estrategias terapéuticas ante la pérdida de respuesta en biológicos no antiTNF

La introducción de biológicos con mecanismos de acción distintos a los antiTNF ha ampliado significativamente las opciones terapéuticas disponibles para los pacientes con EII. Entre ellos destacan ustekinumab, vedolizumab, fármacos dirigidos frente a la vía de la interleucina-23 (risankizumab, mirikizumab y guselkumab) o inhibidores JAK.

A pesar de que la evidencia del manejo de pérdida de respuesta a estos fármacos es sustancialmente inferior a la disponible para los antiTNF, contamos con datos de optimización, sobre todo, de ustekinumab y vedolizumab. Aunque la utilidad de la monitorización con niveles de estos fármacos parece que es inferior respecto a los antiTNF, en la mayoría de los estudios se repite el concepto de que, a mayor exposición del fármaco, mayores concentraciones séricas del mismo y mayor probabilidad de conseguir resultados terapéuticos, tanto clínicos como endoscópicos.

Ustekinumab ha demostrado eficacia tanto en la EC como en la CU. No obstante, algunos pacientes también experimentan pérdida de respuesta durante el tratamiento. En este metaanálisis de 14 estudios¹⁹ se evaluó la pérdida de respuesta a ustekinumab. En EC, el riesgo anual de pérdida de respuesta a este fármaco fue del 21% paciente-año, precisando aproximadamente el 25% de los pacientes escalada de la dosis durante el seguimiento. La intensificación del tratamiento permitió recuperar la respuesta clínica en el 58% de los pacientes que habían presentado pérdida de respuesta secundaria. En la colitis ulcerosa, los datos son limitados, aunque alrededor del 35% de los pacientes requirieron ajuste de dosis en el único estudio disponible.

Entre las estrategias de optimización de ustekinumab que se recogen en la literatura y que permiten recuperar respuesta en una proporción de pacientes están la intensificación, acortando el intervalo cada 4 o 6 semanas, el mantenimiento intravenoso cada 4 semanas y la reinducción. Sin embargo, disponemos de dos ensayos recientes que cuestionan la utilidad de la optimización de ustekinumab ante la pérdida de respuesta. El estudio POWER²⁰ es un ensayo clínico aleatorizado que evaluó la reinducción iv

de ustekinumab en pacientes con pérdida de respuesta secundaria durante el mantenimiento con el fármaco subcutáneo cada 8 semanas, y aleatorizaron los pacientes a la reinducción iv o el mantenimiento subcutáneo. Se evaluaron resultados a las 16 semanas no encontrando diferencias significativas en respuesta clínica en ambos brazos de tratamiento. Sin embargo, sí se alcanzaron mejores resultados endoscópicos y biológicos con la reinducción intravenosa.

El estudio REScUE²¹ es un ensayo, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo que evaluó, en pacientes con EC y pérdida de respuesta secundaria a ustekinumab, si la intensificación cada 4 semanas aportaba un beneficio adicional frente a mantener el fármaco cada 8 semanas. En la semana 48, las tasas de remisión clínica sin corticoides, la remisión biológica y la respuesta y remisión endoscópica no mostraron diferencias significativas en ambos brazos.

Estos resultados deben reconsiderar la utilidad de la optimización de la dosis de ustekinumab en la práctica clínica habitual a favor de estrategias de tratamientos más eficaces.

En el caso de la pérdida de respuesta a vedolizumab, la intensificación del tratamiento mediante reducción del intervalo entre dosis o el uso de formulaciones subcutáneas semanales puede ser eficaz. Disponemos de resultados recientes del estudio PRIVADO²², un estudio prospectivo que evaluó, en pacientes con respuesta parcial a la inducción iv con vedolizumab, dos estrategias de mantenimiento: vedolizumab subcutáneo 108 mg cada 2 semanas frente a intensificación de vedolizumab iv cada 4 semanas. La remisión clínica libre de esteroides con normalización de calprotectina fecal fue significativamente mayor con el mantenimiento subcutáneo a la semana 26 (57% vs 25%, $p < 0,001$) y semana 52 (48 vs 25%, $p = 0,016$).

El estudio OPTI-VEDO²³ es un estudio multicéntrico que analiza la intensificación de vedolizumab subcutáneo a semanal cuando hay pérdida secundaria de respuesta a vedolizumab subcutáneo cada 2 semanas. Con esta estrategia de optimización se consiguió respuesta clínica libre de corticoides a los 3 meses en el 35% de EC y 43% en CU, siendo el principal predictor de respuesta a la intensificación la pérdida de respuesta secundaria (vs no respuesta primaria, OR 5,8).

Aunque la experiencia clínica aún es limitada en cuanto a las estrategias de optimización de fármacos como risankizumab o inhibidores JAK como upadacitinib, algunos

estudios sugieren que la reinducción o intensificación del tratamiento puede recuperar la respuesta en un porcentaje considerable de pacientes.

En el caso de mirikizumab se incluyen dentro de ficha técnica estrategias de optimización como la inducción extendida con tres dosis más intravenosas a partir de la semana 12 en caso de pacientes con una respuesta parcial a la inducción, o la reinducción con tres dosis intravenosas en aquellos pacientes que pierdan respuesta durante el mantenimiento.

Recientemente, se ha aprobado un nuevo inhibidor IL23 selectivo, guselkumab, que ha demostrado eficacia en pacientes con EC y CU activa moderada a grave. Aunque aún no disponemos de datos de pérdida de respuesta a largo plazo y necesidad de intensificación, en la ficha técnica se recoge una estrategia de optimización de dicho fármaco con mantenimiento de 200 mg cada 4 semanas a partir de la semana 12 en aquellos pacientes que a criterio médico no hayan conseguido un beneficio terapéutico adecuado tras la inducción.

Conclusiones

La pérdida de respuesta a los tratamientos biológicos continúa siendo uno de los principales retos en el manejo de la enfermedad inflamatoria intestinal. Aunque los avances terapéuticos han ampliado considerablemente las opciones disponibles, la optimización del tratamiento sigue siendo una estrategia habitual para maximizar los beneficios clínicos.

La monitorización terapéutica de niveles de fármaco desempeña un papel clave, especialmente con los antiTNF, en la identificación de los mecanismos de fracaso terapéutico y en la selección de la estrategia más adecuada para cada paciente. En general, el cambio a un fármaco con un mecanismo de acción distinto (swap) es la estrategia más favorable en la mayoría de las situaciones, especialmente en casos de fallo primario, fallo secundario farmacodinámico o fallo inmunogénico. La intensificación del tratamiento es especialmente útil en casos de fallo farmacocinético.

A medida que se disponga de más evidencia sobre los nuevos biológicos y pequeñas moléculas será posible definir con mayor precisión las estrategias óptimas para manejar la pérdida de respuesta y mejorar los resultados a largo plazo en los pacientes tratados con estos fármacos.

Bibliografía

1. Schnitzler F, Fidder H, Ferrante M, Noman M, Arijis I, Van Assche G, et al. Long-term outcome of treatment with infliximab in 614 patients with Crohn's disease. *Gut*. 2009;58(4):492-500.
2. Karmiris K, Paintaud G, Noman M, Magro F, Ferrante M, D'Haens G, et al. Long-term outcome of adalimumab therapy in Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2009;137(5):1628-1640.
3. Juillerat P, Wasan SK, Fowler SA, Santos MC, Coukos JA, Aumais G, et al. Efficacy and safety of infliximab in Crohn's disease: a 12-year single-center experience. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(8):1833-1841.
4. 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 alpha dose intensification in Crohn's disease. *J Gastroenterol*. 2017;52(5):535-554.
5. Schultheiss J, de Jong M, van Dop W, de Boer N, van Bodegraven A, Dijkstra G, et al. Predictors of loss of response to anti-TNF therapy in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2021;54(5):667-677.
6. Ko Y, Lin B, Yiu TH, Vande Casteele N, Leong RW. Persistence of advanced therapies in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2021;54(10):1244-1256.
7. Ding NS, Hart A, De Cruz P. Systematic review: predicting and optimising response to anti-TNF therapy in Crohn's disease – algorithm for practical management. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43(1):30-51.
8. Alsoud D, Verstockt B, Vermeire S. Letter: immunogenicity is not the root cause for loss of response to anti-TNF agents in patients with IBD in TDM era. *Aliment Pharmacol Ther*. 2022;55(8):1052-1053.
9. Kennedy NA, Heap GA, Green HD, Hamilton B, Bewshea C, Walker GJ, et al. Predictors of anti-TNF treatment failure in Crohn's disease (PANTS): a prospective, multicentre, observational cohort study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019;4(5):341-353. (Nota: El estudio PANTS fue publicado en *Lancet Gastroenterol Hepatol*).
10. Cheifetz AS, Abreu MT, Afif W, Cross RK, Dubinsky MC, Loftus EV Jr, et al. A comprehensive guide to therapeutic drug monitoring in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2021;116(10):2014-2025.
11. Sparrow MP, Papamichael K, Ward MG, Riviere P, Laharie D, Paul S, et al. Therapeutic drug monitoring of biologics in IBD: a practical guide. *J Crohns Colitis*. 2020;14(8):1121-1132.
12. Tournier Q, Paul S, Williet N, Charlois AL, Berger AE, Roblin X. Early detection of anti-drug antibodies during initiation of anti-tumour necrosis factor therapy predicts treatment discontinuation in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2021;53(11):1190-1200.
13. Gisbert JP, Chaparro M. Systematic review: the efficacy of a second anti-TNF after failure of a first anti-TNF in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41(7):613-623.
14. Singh S, George J, Boland BS, Vande Casteele N, Sandborn WJ. Primary non-response to tumor necrosis factor antagonists is associated with inferior response to second-line biologics in patients with inflammatory bowel diseases: a systematic review and meta-analysis. *J Crohns Colitis*. 2018;12(6):635-643.
15. Yanai H, Lichtenstein L, Assa A, Weiss B, Gryboski M, Lev-Tzion R, et al. Levels of drug and antidrug antibodies are associated with clinical response to anti-tumor necrosis factor therapy in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(3):522-530.
16. Roblin X, Duru G, Williet N, Boschetti G, Nancey S, Paul S. Swapping versus dose optimization in patients losing response to adalimumab with adequate drug levels. *Inflamm Bowel Dis*. 2022;28(Suppl 1):S155.
17. Dreesen E, Van Stappen T, Ballet V, Peeters M, Compernelle G, Tops S, et al. Anti-infliximab antibody concentrations can guide treatment intensification in patients with Crohn's disease who lose clinical response. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47(3):346-355.
18. Srinivasan A, Haifer C, Thin L, Connor S, Zhang L, Leong RW, et al. Systematic review and meta-analysis: evaluating response to empiric anti-TNF dose intensification for secondary loss of response in Crohn's disease. *Ther Adv Gastroenterol*. 2022;15:17562848221102582.
19. Yang H, Zhou C, Wu Q, Zhang S, Hu X, Wang Z. Systematic review with meta-analysis: loss of response and requirement of ustekinumab dose escalation in inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther*. 2022;55(7):764-777.

20. Schreiber S, Lee SD, van der Woude CJ, Marín-Jiménez I, Wolf DC, Schnoy E, et al. Ustekinumab intravenous reinduction after secondary loss of response in patients with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2025;31(12):3286-3297.

21. Bossuyt P, Rahier JF, Baert FJ, Louis E, Macken E, Lobaton T, et al. Low remission recapture after ustekinumab dose optimization in Crohn's disease: results of the randomized placebo-controlled double-blind REScUE study [resumen]. *Presentado en: Digestive Disease Week (DDW 2025); mayo 2025. Resumen 627.*

22. Macaluso FS, Fries W, Viola A, Cappello M, Melatti P, Mocciano F, et al.; Sicilian Network for Inflammatory Bowel Disease. Switching to subcutaneous administration may offer more profound remission compared to intensified intravenous therapy in patients with inflammatory bowel disease and partial response following induction with intravenous vedolizumab: the PRIVADO study. *J Crohns Colitis*. 2025;19(10):jjaf175.

23. Wils P, Altwegg R, Buisson A, Vuitton L, Nancey S, Richard N, et al.; Groupe d'Etude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif (GETAID). Subcutaneous vedolizumab dose intensification in inflammatory bowel disease patients: the OPTI-VEDO multicenter study from the GETAID. *J Crohns Colitis*. 2025 Sep 28;19(9):jjaf166.