



Gastroenterología y Hepatología

www.elsevier.es/gastroenterologia



ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Seguimiento de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal

Santiago García-López

Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

PALABRAS CLAVE

Enfermedad inflamatoria intestinal;
Colitis ulcerosa;
Enfermedad de Crohn;
Seguimiento

Resumen En la Digestive Disease Week (DDW) se presentan muchos datos acerca de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII). Aquellos sobre nuevos tratamientos son especialmente “vistosos” para los gastroenterólogos, así como también lo son las informaciones sobre seguridad. Otros datos, como los relativos al “seguimiento” de la enfermedad, pueden tener una menor importancia percibida. Sin embargo, las informaciones presentadas este año son, en mi opinión, realmente relevantes, porque pueden suponer cambios significativos en nuestra práctica. Así, se han comunicado resultados que sugieren fuertemente que los pacientes con EII asintomática, en concreto en enfermedad de Crohn (EC), presentan frecuentemente complicaciones en su evolución. Además, en los casos de EC que, aun asintomáticos, presentan signos biológicos de inflamación, esto es especialmente cierto. Por otra parte parece claro que la ausencia de sintomatología no implica ausencia de inflamación. De estas observaciones emerge un doble mensaje práctico: debemos seguir a los pacientes y evaluarlos de forma objetiva. En cuanto a cómo evaluar objetivamente esta actividad de la EII se han presentado muchos resultados. La endoscopia reafirma su valor pronóstico y objetividad, concretamente con datos nuevos sobre el único índice validado, el UCEIS, en la colitis ulcerosa. Junto a la endoscopia, técnicas menos invasivas como las pruebas de imagen (la enterorresonancia magnética, la enterotomografía computarizada e incluso la ecografía, con y sin contraste) y los marcadores fecales, reafirman su papel en diversos escenarios y muestran cierto valor predictivo. Finalmente se han presentado muchos estudios que confirman la utilidad terapéutica de los niveles de anti-TNF y sus anticuerpos, en algunos escenarios y con algunas limitaciones.

© 2013 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Correo electrónico: sgarcia.lopez@gmail.com

KEYWORDS

Inflammatory bowel disease;
Ulcerative colitis;
Crohn's disease;
Follow-up

Follow-up of patients with inflammatory bowel disease

Abstract Multiple data were presented on inflammatory bowel disease (IBD) in Digestive Disease Week (DDW). Of particular interest to gastroenterologists were those on novel treatments and information on safety. Other data, such as those relating to disease “follow-up”, were possibly of lesser interest. However, the information reported this year was, in my opinion, highly important, because it could lead to significant changes in clinical practice. Thus, results presented strongly suggest that patients with asymptomatic IBD, specifically Crohn's disease (CD), often develop complications during their clinical course. Moreover, this is especially true in patients with CD and biological signs of inflammation, despite being asymptomatic. In addition, it seems clear that the absence of symptoms does not imply an absence of inflammation. These observations indicate a dual practical message: patients should be followed-up and objectively evaluated. Multiple data were presented on how to objectively evaluate disease activity in IBD. The prognostic value and objectivity of endoscopy has been reaffirmed, specifically with new data on the only validated index, the UCEIS, in ulcerative colitis. Together with endoscopy, the role of less invasive techniques such as imaging tests (magnetic resonance enterography, computed tomography enterography and even echography, with and without contrast agent) and fecal markers has been reaffirmed in several conditions and these techniques have a certain predictive value. Finally, many studies were reported that confirm the therapeutic activity of levels of anti-TNF and its antibodies in certain conditions and with some limitations.

© 2013 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

¿Debemos seguir a todos los pacientes con enfermedad inflamatoria, incluso a aquellos asintomáticos?

A la hora de establecer recomendaciones sobre el seguimiento de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) nos encontramos con un problema esencial: nuestra incapacidad de predecir la historia natural de un paciente concreto. Si bien es cierto que podemos identificar a un grupo de pacientes en los que su evolución previsible es desfavorable o al menos complicada y, por tanto, requieren un seguimiento estrecho, en la gran mayoría somos incapaces de hacerlo. Esto es especialmente interesante en los sujetos asintomáticos, sobre todo en la enfermedad de Crohn (EC), en la que la existencia de lesiones no siempre asocia síntomas y, sin embargo, podría teóricamente implicar complicaciones futuras. Es el modelo evolutivo que preconizan autores muy expertos (¡y una de las diapositivas más clásicas en muchas reuniones científicas!), en el que la actividad inflamatoria inicialmente precedería a los síntomas que aparecerían conforme el daño estructural progresa¹, siendo todo ello la base lógica del “tratamiento precoz”. No obstante se trata de un modelo con muchos aspectos desconocidos, y en esta Digestive Disease Week (DDW) 2013 se han presentado datos especialmente interesantes al respecto. Así, 2 comunicaciones orales se centran en la evolución de lo que ambas han denominado “Crohn silente”, en cierta medida un “nuevo” concepto. Aunque lógicamente la definición no está “estandarizada” y no es la misma en ambos estudios, los resultados si van en el mismo sentido.

En la primera comunicación, de un grupo francés², se observó que la tasa de complicaciones en los pacientes con EC asintomáticos pero con lesiones, no es desdeñable. Concretamente, este estudio compara la evolución de esos enfermos con otras 2 cohortes dentro de una base de datos muy amplia, macheados por edad, sexo y fecha de encuentro de las lesiones endoscópicas: *a*) pacientes operados con recurrencia morfológica pero asintomáticos (sería el grupo, en cierta medida, similar, aunque con una evolución previa no favorable, ya que condujo a la cirugía), y *b*) enfermos clínicamente activos al diagnóstico. La variable primaria evaluada fue el tiempo hasta la primera reactivación clínica en los grupos “EC silente” y “EC operados con recurrencia solo morfológica”, analizando también, en los 3 grupos, el tiempo hasta desarrollar una complicación y hasta requerir una intervención. Se identificaron 43 pacientes con EC silente. Durante el seguimiento, su riesgo acumulado a 5 años de desarrollar síntomas, complicaciones y cirugía fue muy similar al observado en los pacientes con EC operada y recurrencia solo morfológica (el 64, 22 y 10%, respectivamente, en la EC silente frente al 64, 33 y 10% en la EC operada recurrencia solo morfológica). Por el contrario, la evolución fue significativamente peor en los enfermos con síntomas al diagnóstico, con tasas acumuladas a 5 años de aparición de complicaciones y cirugía, del 56 ($p < 0,001$) y el 47% ($p = 0,004$), respectivamente. En los 3 primeros años de seguimiento, el porcentaje de pacientes que presentaba un brote anualmente no fue diferente entre los grupos silente y postoperatorio, pero superior en el grupo activo al diagnóstico. En los años posteriores, dicho porcentaje se igualó en

los 3 grupos. En resumen, aunque quedan muchos aspectos concretos por conocer, los resultados mostraron que la evolución de la EC silente (lesiones endoscópicas en paciente asintomático) conlleva riesgos relevantes, siendo similar a la de la EC operada con recurrencia solo morfológica en cuanto a la reactivación clínica, complicaciones y cirugía. Ello implicaría que el seguimiento de los sujetos con EC silente es necesario y quizá similar al recomendado en los pacientes intervenidos.

En la segunda comunicación, un estudio del grupo de Pittsburg aborda una situación similar, aunque concretamente se centra en evaluar la importancia de una proteína C reactiva (PCR) elevada en esos casos de EC asintomática³. Los autores plantean la hipótesis de que los pacientes con EC sin síntomas pero con elevación de la PCR (como evidencia biológica de inflamación), en comparación con aquellos con PCR normal, podrían tener más riesgo de peor evolución. Para ello analizan un registro de datos de enfermos con EII, evaluados prospectivamente, a los que se recogía un cuestionario de calidad de vida (*short inflammatory bowel disease questionnaire*, SIBDQ), calculaba índices de actividad y determinaba la PCR. Los sujetos con un índice SIBDQ > 50 (buena calidad de vida) y con una determinación de PCR disponible de ese mismo día constituyeron la población de estudio. Se incluyeron más de 750 pacientes, de los que 178 cumplían los criterios de inclusión (EC con buena calidad de vida y con determinación de PCR de ese mismo día), encontrando una PCR elevada en el 24%. Analizaron la evolución en los 2 años siguientes, que fue muy diferente en ambos grupos. Globalmente, el 14% del total de pacientes con EC asintomática presentó reactivación clínica e ingreso. En el caso de los pacientes con PCR elevada al inicio, esta tasa fue del 37 frente al 7% en aquellos con PCR normal. En el análisis multivariado, la elevación de la PCR se asoció significativamente y de forma muy clara con el riesgo de hospitalización (*odds ratio*: 6,82; intervalo de confianza [IC] del 95%, 2,50-18,58; $p < 0,0001$). En resumen, en los sujetos con EC asintomática no es infrecuente (casi 1 de cada 4) la existencia de PCR elevada, como marcador de inflamación. Este grupo de enfermos tiene un riesgo de reactivación y hospitalización más de 6 veces superior, en los 2 años siguientes, a aquellos con PCR normal. Ello implicaría que en los sujetos asintomáticos con EC debemos descartar objetivamente la existencia de inflamación y si existe sería preciso un seguimiento estrecho.

La implicación de estos datos para la práctica clínica es evidente: *a)* tenemos que seguir a todos los pacientes, ya que pueden presentar complicaciones, y *b)* tenemos que evaluar objetivamente su situación (inflamación), ya que frecuentemente hay una “desconexión” entre síntomas e inflamación, sistémica o local. Esta recomendación de medir objetivamente la actividad de la EII viene reforzada porque “lo contrario” es también posible, es decir, los pacientes pueden presentar síntomas que no sean por actividad inflamatoria de su enfermedad, lo que podría llevar a tratamientos innecesarios, con sus riesgos y costes. En este sentido, una comunicación oral mostraba que los sujetos con colitis ulcerosa (CU) en remisión (clínica, analítica y endoscópica) referían síntomas digestivos con bastante frecuencia, cuya causa no conocemos⁴. Para terminar, estos datos también sugieren que el concepto de oportunidad/ventana

terapéutica para un tratamiento precoz es real y hay que contemplarlo, aunque hay que demostrar antes su conveniencia, sopesando ventajas e inconvenientes y concretar muchos aspectos pendientes.

¿Cómo evaluar la situación de los pacientes?

En el apartado previo se ha enfatizado que la actividad de la EII ha de ser evaluada de forma objetiva y resulta evidente que en el futuro vamos en esta dirección. En cuanto a “cómo” evaluarla, la técnica que se emplee tiene que aunar, junto a su capacidad de objetivar el proceso inflamatorio (e idealmente cuantificarlo), seguridad, simplicidad e incluso comodidad para el paciente. Por lo tanto, ninguna de las técnicas disponibles actualmente es perfecta, todas tienen sus pros y sus contras. El debate, esencialmente entre endoscopia y técnicas menos invasivas, está abierto y en esta DDW se han presentado datos interesantes al respecto. En general apoyan el valor de casi todas estas técnicas, aunque en distintos escenarios clínicos y con particularidades que comentaremos.

Endoscopia

Se reafirma su papel como medidor de la actividad de la EII y su capacidad de predicción. Uno de los datos más interesantes lo es en parte porque trata del índice UCEIS⁵. Este es un índice bien construido, y es el primer y único instrumento endoscópico validado para medir la gravedad de la actividad inflamatoria en la EII. Es el primer estudio con este índice que demuestra que también predice la evolución clínica. Se incluyen pacientes con brote grave de CU y se analiza la relación entre la gravedad endoscópica, medida por el índice UCEIS, y la evolución posterior (necesidad de terapia de rescate y de colectomía). A mayor gravedad en la endoscopia, peor evolución. Así, cuando el UCEIS al ingreso fue de 7/8, casi todos los pacientes necesitaron tratamiento de rescate con infliximab (IFX) o ciclosporina. En resumen, en la CU, la gravedad endoscópica medida por el índice UCEIS predice la evolución clínica en pacientes graves. Por ello, debería tenerse en cuenta incluso para la indicación precoz de tratamiento de rescate con IFX o ciclosporina en pacientes con brote grave de CU. En otro trabajo se analiza si el conocimiento previo de la clínica influye en la evaluación del UCEIS⁶. En este estudio, 40 investigadores son entrenados (y comprobada y evaluada su capacitación, obtenida entre 4 y 7 vídeos de entrenamiento) y posteriormente aleatoriamente divididos en 2 grupos para evaluar la gravedad endoscópica en una serie de vídeos: unos conocen y otros no los síntomas de los casos visionados. Además, se practicó una evaluación externa centralizada y ciega de los mismos vídeos llevada a cabo por varios grupos, con varios investigadores cada uno, que hacen una lectura independiente cuya media se calcula. Se analiza el coeficiente de variación entre los evaluadores y la concordancia entre ellos, que fue buena, inter e intraobservadores, a pesar de algunas diferencias. En resumen, el conocimiento previo de los síntomas del paciente no parece afectar de forma relevante el cálculo del índice UCEIS. Como era previsible, la evaluación cen-

tralizada redujo la variabilidad en el cálculo del índice respecto a los cálculos por investigadores individuales. Estos datos supondrían una validación adicional del UCEIS. Destacamos una última comunicación referente a la endoscopia, por lo novedoso que supone. En dicho trabajo se pretende analizar si la eficacia del tratamiento con un antifactor de necrosis tumoral (anti-TNF) puede predecirse mediante la cuantificación de la expresión del TNF en las células del intestino⁷. Para detectar in vivo la expresión de dichas moléculas en las células del colon se aplica, por endoscopia y mediante un catéter-spray, un anticuerpo anti-TNF fluorescente en la zona de mucosa inflamada de pacientes con EC. Posteriormente se practica una endomicroscopia confocal, que pone de manifiesto y cuantifica el TNF expresado en la mucosa. Dicha expresión del TNF en la mucosa predice la respuesta al tratamiento con un anti-TNF con una sensibilidad y especificidad muy altas, de más del 90 y 85%, respectivamente, con cifras similares de valores predictivos positivo y negativo. En resumen, es la primera vez que se pone de manifiesto que la demostración in vivo de la expresión del TNF en la mucosa de pacientes con EII puede predecir la respuesta terapéutica a agentes anti-TNF y, por tanto, abre un nuevo camino de personalización de la terapéutica mediante el uso de anticuerpos fluorescentes in vivo.

Técnicas de imagen radiológicas

Se comunicaron bastantes datos interesantes sobre enterotomografía computarizada (TC) y, especialmente, sobre ecografía y enteroresonancia magnética (RM).

En cuanto a la *ecografía*, técnica disponible en cualquier centro, se presentaron varios estudios en los que se mostró útil. En una comunicación oral se analizó el valor de la ecografía en la respuesta a terapia anti-TNF⁸. Se empleó ecografía con contraste para evaluar lesiones de EC en intestino delgado mediante un nuevo índice cuantitativo desarrollado por los autores. Este índice (SLIC, *sonographic lesion index for CD*) incluye diversas variables (grosor de la pared, diámetro de la luz y longitud de la zona afectada, número de lesiones, fistulas, alteraciones del tejido graso mesentérico, adenopatías, abscesos), combinadas en un modelo que da una puntuación. Se analiza su capacidad para evaluar el daño intestinal y el cambio que detecta con el tratamiento anti-TNF. Se incluyen 29 pacientes, tratados por patología luminal, que se valoran ecográfica y clínicamente antes y después del tratamiento de inducción. El índice SLIC mejoró claramente más en los pacientes que respondieron frente a los que no lo hicieron. Al año de tratamiento, el índice SLIC continuaba mejor y también el subíndice de grosor de la pared. Estos hallazgos sugieren que la ecografía, usando el índice SLIC, podría ser una nueva herramienta útil como medida de control de eficacia del tratamiento con anti-TNF.

Sobre la *entero-RM*, probablemente la técnica más atractiva en la EII por la información que suministra y ausencia de radiación, se presentaron numerosos estudios, especialmente en la EC, que apoyan su utilidad. Como sabemos, los datos disponibles son menores en la evaluación de colon. En este sentido, mencionar un trabajo en el que los autores evalúan simultáneamente intestino delgado y colon en la EC, mediante enterocolonografía por RM, analizando su ca-

pacidad en predecir reactivaciones⁹. Destacar que la preparación para la prueba no incluía enema, sino tan solo la administración de contraste oral. Es un estudio prospectivo en el que se practica el mismo día la RM y una endoscopia (ileocolonoscopy o enteroscopia de doble balón, calculando el SES-CD), además de una PCR y el cálculo del CDAI. En este proceso se utiliza un índice nuevo para la RM, basado en el SES-CD en los pacientes con EC, con el que se correlacionó bien. Se incluyeron 92 pacientes seguidos 3 años, a menos que la reactivación se produzca antes. La enterocolonografía por RM predijo la hospitalización y necesidad de cirugía con una eficacia similar o superior a la endoscopia. Incluso en pacientes en remisión clínica, PCR y endoscopia normales, la RM tuvo capacidad de predecir la reactivación clínica. En resumen, parece que la enterocolonografía por RM podría ser útil para la valoración global del intestino y predecir el riesgo de mala evolución, identificando pacientes en riesgo, incluso entre aquellos sin lesiones endoscópicas (mucosa). En la discusión, tras la presentación del estudio, se plantearon algunas preguntas que no fueron adecuadamente contestadas, tales como si la evaluación fue ciega, cómo fue el entrenamiento de los evaluadores y la concordancia entre ellos, aspectos que habrá que despejar en la publicación definitiva. En otro trabajo se analiza la utilidad de la RM para ayudar al cirujano a planear la intervención de un paciente con EC¹⁰. Se incluyeron de forma prospectiva 75 enfermos operados por EC complicada, a los que se les realizó una entero-RM en los 30 días previos. De los 75 casos, en 39 la intervención inicialmente fue laparoscópica, aunque en 6 tuvo que ser reconvertida a cirugía abierta (6/39; 15%). Se analizó la utilidad de la RM en detectar lesiones (por segmentos y por pacientes) y cambiar en la estrategia quirúrgica. Las imágenes de la RM fueron interpretadas por 2 radiólogos expertos y ciegos para el caso, y los hallazgos correlacionados con los quirúrgicos. La concordancia entre los 2 observadores fue excelente. La eficacia de la entero-RM para detectar inflamación, engrosamiento, estenosis, absceso y fístula fue en todos en torno al 85% (análisis por paciente). En 68/75 casos (90,7%), la entero-RM predijo la estrategia y el abordaje quirúrgico correctos. Por contra, en 7/75 casos quirúrgicos (9,3%, 3 falsos positivos: 2 fístulas enterocólicas y 1 estenosis anastomótica; y 4 falsos negativos: 3 fístulas enterocólicas a duodeno y vesícula y un absceso mesentérico) la estrategia (tipo de resección o estrictuloplastia, n = 5) y/o el abordaje (conversión de laparoscópica a cirugía abierta, n = 2) cambió, con discordancia con los hallazgos de la RM. En conclusión, la RM preoperatoria predice correctamente la estrategia quirúrgica en la mayor parte de los pacientes con EC. Es especialmente útil antes de la cirugía laparoscópica, dado que la existencia de lesiones no sospechadas puede conducir a la conversión a cirugía abierta.

Marcadores fecales

Como tema de actualidad que son, esencialmente por su carácter no invasivo y potencial sencillez y comodidad, se presentaron muchos datos en esta DDW.

Los más numerosos fueron sobre la *calprotectina fecal* (CF) y la gran mayoría demuestra su utilidad. Es una protei-

na presente en el citosol de los granulocitos neutrófilos y en los macrófagos, que se libera a los líquidos biológicos cuando hay inflamación. Es estable hasta 7 días a temperatura ambiente y sus valores en heces tienen buena correlación con la inflamación mucosa en la EII medida por endoscopia. Destacamos algunos de los trabajos presentados, por sus resultados novedosos. Uno de ellos analiza la capacidad de la CF como predictor de la evolución de la EII en pacientes asintomáticos¹¹. El estudio se realizó en un registro muy amplio de pacientes (más de 22.000 determinaciones en más de 16.200 sujetos) de los que se disponía de datos demográficos y de la enfermedad, y se incluyeron en el análisis aquellos cuyo seguimiento tras la determinación de CF superaba el año. En esos pacientes (> 650), la evolución en el año siguiente (definida como progresión en la clasificación de Montreal, hospitalización o cirugía) fue sustancialmente peor si la CF al inicio era > 200 µg/g. Esto sugiere que la CF podría usarse como marcador de evolución desfavorable en pacientes asintomáticos y, por tanto, considerarse una vez más una “oportunidad de tratamiento”. Otro trabajo interesante también analiza la capacidad de predicción de la evolución de la EII, pero específicamente tras tratamiento con un anti-TNF y a medio plazo. Así, en una comunicación oral, además de la correlación entre CF y endoscopia se analizó la capacidad de la CF en predecir la respuesta prolongada (al año de tratamiento) a la terapia anti-TNF¹². Se incluyeron 63 pacientes correlativos con un brote de EII que precisó tratamiento anti-TNF. Se analizaba, además de los factores clínicos habituales, la relación entre los valores de CF y la situación clínica (índices de actividad) y endoscópica (CDEIS, Mayo) pre y postratamiento y 1 año después. La correlación entre la inflamación intestinal y la CF fue evidente. Además, en el análisis de regresión logística múltiple, la CF fue el único factor relacionado con la remisión clínica y curación mucosa al año de tratamiento, tanto para pacientes con CU como con EC, independientemente de su localización. Si el análisis se limitaba a los pacientes con CU y EC cólica o ileocólica, la sensibilidad disminuía ligeramente pero la especificidad aumentaba. En resumen, una CF baja tras el tratamiento de inducción predijo la remisión clínica y cicatrización mucosa al año ($p = 0,0001$ en ambas comparaciones, con puntos de corte, respectivamente, 168 y 121 µg/g), tanto en la CU como en la EC. Esto implicaría que la CF podría usarse como un marcador para estimar la eficacia a medio plazo de los agentes anti-TNF tras el control de un brote, prediciendo la respuesta clínica y endoscópica al año. Cifras bajas de CF implicarían una baja tasa de pérdida de respuesta, al menos en el año siguiente. Finalmente, un póster analizaba prospectivamente y comparado con endoscopia e histología, la utilidad en el diagnóstico y seguimiento entre los diversos métodos de análisis disponibles, concretamente 8¹³. Todos ellos mostraron una utilidad similar para el diagnóstico y estimación de la actividad, excepto si es leve, difícil de diferenciar de la inactividad.

La utilidad de *otros marcadores fecales* es menos conocida. En este sentido se presentó una comunicación oral utilizando hemoglobina fecal¹⁴. Este trabajo compara la CF con la hemoglobina fecal en la detección de inflamación activa en los pacientes con EII medida por endoscopia. Se incluyeron 164 pacientes consecutivos con EC cólica y CU en programa de cribado, a los que se determinó la CF y la he-

moglobina fecales y, posteriormente, se realizó una colonoscopia, cuyo resultado se evaluó por 3 endoscopistas expertos. Todas las lecturas son ciegas para el resto de resultados. Se observó una buena correlación entre la existencia de inflamación activa y los valores tanto de CF como de hemoglobina fecal, similar tanto en la EC como en la CU, y con valores predictivos positivos y negativos también similares. La combinación de ambos tests mejoró discretamente su valor predictivo por separado. En resumen, la hemoglobina fecal pudo detectar a los pacientes con EII activa con un valor predictivo similar a la CF.

En resumen, todas las técnicas descritas pueden desempeñar un papel en la práctica clínica, con ventajas y limitaciones. La elección entre una u otra depende de aspectos del caso concreto al que atendemos y, por supuesto, de condicionantes locales y medio en el que trabajamos. Incluso la combinación de ellas podrá ser necesaria en algunos pacientes concretos. La endoscopia tiene como ventaja esencial su objetividad. Las técnicas de imagen y los marcadores fecales serán muy posiblemente cada día más utilizados, por su carácter menos invasivo. No obstante, eso seguramente no relegará por completo a la endoscopia, cuyo uso probablemente no irá a menos.

Seguimiento del tratamiento: individualización y optimización terapéutica

Es un aspecto importante y con tantos datos “nuevos” que merece su apartado específico. Todos los tratados y artículos sobre tratamiento de la EII mencionan la “individualización” terapéutica, aspecto que sin duda “dista mucho de ser real”. Así, debemos reconocer que nuestras decisiones terapéuticas se basan más bien en crear “grupos homogéneos” de pacientes, que a veces tienen poco de homogéneos. Clara expresión de ello son las guías clínicas, sin duda imprescindibles, y sus algoritmos de tratamiento. En esta DDW 2013 se han comunicado muchos estudios que suponen un claro avance en optimizar las terapias e idealmente incluso individualizarlas. Nos referimos a trabajos que persiguen saber qué pacientes van a responder y predecir sus riesgos antes de iniciar un tratamiento, qué hacer ante la falta o pérdida de eficacia o incluso ante una respuesta larga y prolongada. Recordamos, nuevamente, que cuando hablamos de eficacia/respuesta/pérdida de respuesta, su evaluación debe ser claramente definida, probablemente de forma objetiva y no meramente sintomática.

El tratamiento sobre el que más datos se han comunicado en este sentido son, indudablemente, los agentes anti-TNF y, en concreto, especialmente sobre el uso de sus niveles y los de sus anticuerpos. Tras años de emplear estos agentes persisten muchos aspectos sin resolver en su uso práctico. Así, el porqué de la ausencia de respuesta primaria, qué hacer ante la pérdida de respuesta o ante la remisión prolongada, o el riesgo de reiniciarlos tras una suspensión prolongada, constituyen algunos ejemplos. En general, en muchos de estos aspectos está implicada la diferente farmacocinética de estas moléculas grandes, con capacidad antigénica: la generación de anticuerpos contra el agente terapéutico y su consiguiente aclaramiento en plasma. Por ello, y como ya se ha demostrado en varios trabajos, la

determinación de los valores del anti-TNF y el anticuerpo contra él puede ser muy útil para entender “qué está sucediendo” farmacocinéticamente y, consecuentemente, tomar la mejor decisión posible en situaciones concretas difíciles. Así, se han presentado datos sobre IFX, adalimumab (ADA) e incluso sobre golimumab en algunos de estos escenarios clínicos.

En el caso de IFX, ya disponíamos de datos previos que mostraban su utilidad, pero en esta DDW se han comunicado nuevos resultados. Uno de los trabajos, en mi opinión, más interesantes y con el valor de tratarse de un estudio controlado, evaluó la utilidad de los niveles de IFX y su anticuerpo (ATI) en la pérdida de respuesta¹⁵. Se trata de un estudio prospectivo controlado, multicéntrico, aleatorizado y doble ciego, que comparó en pacientes que han perdido la respuesta inicial, la utilidad de un algoritmo terapéutico basado en los niveles de IFX y ATI frente a la actuación clásica. Se incluyeron 69 casos de EC respondedores primarios a IFX y con pérdida de respuesta en el mantenimiento; aleatoriamente, 36 de ellos recibieron directamente intensificación de IFX (tratamiento habitual, no guiado por determinación de niveles) y 33 se trataron de acuerdo al algoritmo terapéutico basado en los niveles de IFX y ATI. Según los valores de uno u otro se indicó intensificación, cambio de anti-TNF o incluso cambio a otro biológico no anti-TNF. Así, si los niveles de IFX eran bajos y había ATI, se indicó el cambio a ADA (pérdida de respuesta atribuible a inmunogenicidad), mientras que si los niveles de IFX eran bajos pero no había ATI se indicó intensificación. Los enfermos con valores de IFX altos, independientemente de los de ATI, fueron reevaluados pero no tratados con anti-TNF, ya que se consideró una pérdida de respuesta por mecanismo diferente al anti-TNF. Se comparó la eficacia y coste (semana 12) de ambas pautas, y el objetivo primario fue conseguir con el nuevo algoritmo una eficacia no inferior con un menor coste. Tanto en el análisis por protocolo como por intención de tratamiento, la eficacia en ambos grupos (tratamiento clásico, tratamiento guiado por niveles) fue similar. Sin embargo, los costes fueron muy inferiores en el grupo guiado por niveles. Así, en el análisis por protocolo, la eficacia obtenida fue del 47 frente al 53% ($p = 0,78$; diferencia -5%), mientras que el coste fue de 5.204 frente a 11.760 dólares ($p < 0,001$). En resumen, en el manejo de la pérdida de respuesta a IFX, el uso de sus niveles y los de su anticuerpo para guiar las decisiones terapéuticas parece muy útil, optimizando costes, sin una menor eficacia y probablemente evitando exposición innecesaria a tratamiento a dosis elevadas. Otro trabajo analizó, en este mismo escenario, el valor de la determinación de niveles en la eficacia definida como la cicatrización de la mucosa¹⁶. Se trata de un estudio prospectivo, observacional, que incluyó 52 pacientes consecutivos con EII en tratamiento con IFX a dosis de 5 mg/kg, tras respuesta inicial y que la habían perdido posteriormente. Se incrementó la dosis a 10 mg/kg y se analizó la evolución clínica y endoscópica y su relación con los valores de IFX y ATI, medidos antes de la intensificación y a las 8 semanas. Tras la intensificación, el 50% de pacientes alcanzó curación mucosa, independientemente del tipo de EII. El incremento en la concentración de IFX obtenido se correlacionó directamente con la cicatrización mucosa, nuevamente independientemente del tipo de EII, en paralelo a los 4 cuartiles. Así, un incremento

de la concentración de IFX $> 0,5 \mu\text{g/ml}$ tuvo un valor predictivo positivo para obtener la respuesta mucosa del 0,79. En el análisis multivariante, los factores asociados con la cicatrización mucosa fueron 2: el incremento de IFX con el tratamiento y una cifra baja de IFX ($< 2 \mu\text{g/l}$) junto a una baja de ATI (< 200) previos a la intensificación. En resumen, la determinación de niveles de IFX y sus anticuerpos, ante un paciente respondedor con pérdida de respuesta, puede predecir la obtención de respuesta mucosa y, por lo tanto, puede ayudar en la toma de decisiones. Otra comunicación oral a destacar evaluó la capacidad de los niveles de IFX y ATI para predecir el riesgo y eficacia de la reintroducción del tratamiento tras un periodo de suspensión prolongado¹⁷. Se trata de un estudio prospectivo que incluyó 128 pacientes consecutivos con EII (105 EC, 23 CU) en los que se reinició IFX tras más de 6 meses de suspensión (media: 15 meses; rango, 6-125). Es de destacar que en 29 de ellos el motivo de la suspensión había sido la pérdida de respuesta o una reacción infusional y que se incluyeron pacientes con tratamiento episódico, lo que supone un mayor riesgo inmunogéno. Además de analizar los factores clínicos potencialmente implicados, se determinaron los valores de IFX y ATI de forma seriada: justo antes del reinicio (valores de ATI) y tras este, antes de la segunda y tercera perfusiones (valores de IFX y ATI). Se evaluó la eficacia (clínica y biológica) y la seguridad, y la influencia que en ellos tuvieron los parámetros habituales y los niveles (IFX y ATI). La reintroducción fue eficaz (respuesta del 84,5% a la semana 14, del 70% al año y del 61% al final del seguimiento [> 4 años de media]) y segura (tasa de reacciones infusionales del 19%, siendo solo en el 12% suficientemente importante para retirar definitivamente el tratamiento). El análisis multivariado mostró que predecían una mayor respuesta a corto plazo el cotratamiento con inmunomoduladores al reinicio (6; IC del 95%, 1,3-27; $p = 0,019$) y la ausencia de ATI (0,14; IC del 95%, 0,026-0,74; $p = 0,021$); a largo plazo, los factores que predecían mayor tasa de respuesta fueron los valores altos de IFX precoces tras el reinicio (0,34; IC del 95%, 0,13-0,85; $p = 0,021$) y que el motivo de discontinuación hubiera sido la remisión o el embarazo (0,37; IC del 95%, 0,15-0,92; $p = 0,033$). En cuanto a la seguridad, la ausencia de anticuerpos predecía un reinicio seguro. En resumen, el reinicio de IFX tras una suspensión prolongada parece en general eficaz y seguro. La existencia de títulos altos de IFX y ausencia de ATI precozmente tras la reinducción son factores que predicen significativamente buena evolución. Con estos resultados, los autores recomiendan: a) asociar inmunomoduladores al reinicio, si el paciente no los recibía, porque disminuyen el riesgo de anticuerpos y, por tanto, el riesgo de reacciones infusionales; b) comenzar con perfusión lenta de IFX y administrar 3 dosis de reinducción, y c) medir los valores de fármaco precozmente (entre las semanas 6 y 14) e incluso modificar la pauta terapéutica en consecuencia. Consideran que incluso podría reiniciarse IFX en los pacientes en los que fue previamente retirado por pérdida de respuesta o reacción infusional, ya que la existencia de anticuerpos es un fenómeno claramente dinámico y puede ser temporal. En 2 estudios se evaluó otro aspecto importante aún no resuelto, la influencia de estos fármacos y su seguridad previa a una cirugía, añadiendo también la determinación de niveles. Ambos estudios fueron realizados por el mismo grupo, con

metodología muy similar, en los que se analizó por separado para la CU y para la EC la relación entre la concentración preoperatoria de anti-TNF y la evolución postoperatoria precoz. En ambos se utilizó una misma base de datos prospectiva, para identificar a los pacientes con EII operados en los que se disponía de suero de los 7 días previos, que permitía determinar valores de anti-TNF (IFX, ADA y golimumab), cuya ulterior interpretación fue ciega para la evolución postoperatoria. Todos los pacientes fueron operados por el mismo cirujano. En el estudio que analizó a los pacientes con CU, no se observó efecto negativo de la existencia de valores de anti-TNF en sangre en la evolución posterior, mientras que el que analizó los pacientes con EC sí la encontró. El análisis sobre pacientes operados por una CU¹⁸ incluyó más de 90 casos y la cirugía practicada fue una colectomía subtotal (45%) o la creación de un reservorio (55%). Los pacientes fueron divididos en 2 grupos: aquellos con fármaco en sangre indetectable (75) y aquellos en los que sí lo era (19), analizando también subgrupos en función de la concentración, dentro de este grupo. Ambos grupos eran comparables en el resto de aspectos: sexo, edad, tratamientos previos o tipo de cirugía. La evolución postoperatoria de los pacientes con y sin anti-TNF detectables fue similar, incluso en el subgrupo con valores más elevados, en lo referente a morbilidad postoperatoria (el 42 frente al 41%; $p = 0,95$), complicaciones infecciosas (el 11 frente al 13%; $p = 0,74$) o tasa de reingreso en los 30 días tras la intervención (el 21 frente al 20%; $p = 0,92$). Esta falta de asociación entre valores de anti-TNF y curso postoperatorio se cumplió independientemente de la cirugía realizada. En resumen, en este estudio la existencia y los valores de biológico anti-TNF en plasma en el momento de la cirugía no influyó en el curso posterior en pacientes con CU. Sin embargo, en el análisis de los operados por una EC, los resultados fueron diferentes¹⁹. Se incluyeron más de 120 casos. El análisis realizado sobre los valores de anti-TNF fue el mismo (indetectables y detectables, estratificados con sus distintos subgrupos), así como las variables de evolución analizadas. Aunque se observó una mayor incidencia de morbilidad postoperatoria global (el 32 frente al 18%), complicaciones infecciosas (el 22 frente al 10%) y reingresos tras la cirugía (el 16 frente al 7%) en los pacientes con biológicos detectables en sangre, ninguna de estas diferencias alcanzó la significación estadística. Sin embargo, si se analiza específicamente el subgrupo de pacientes con valores más altos de anti-TNF ($> 8 \mu\text{g/ml}$) sí se alcanzó, con respecto a aquellos con valores indetectables, la significación estadística en las complicaciones infecciosas (el 26 frente al 10%; $p = 0,03$) y en la tasa de reingresos (el 20 frente al 7%; $p = 0,05$). En resumen, los pacientes con EC que presentaron valores altos de anti-TNF en plasma y fueron operados tuvieron un mayor riesgo de infecciones y reingresos precoces tras la cirugía. Lógicamente debemos considerar estos resultados, ambos, con la prudencia debida.

Sobre niveles de ADA, agente acerca del que disponemos de menos datos, en la DDW 2013 se presentaron bastantes estudios y casi todos ellos en la misma dirección, sugiriendo la utilidad de dichas determinaciones, similar a lo que sucede con IFX. Destacamos una presentación oral en la que se analizó la relación entre dichos niveles y la respuesta clínica y biológica²⁰. Este trabajo prospectivo incluyó 113 pacientes

con EII (la mayoría EC y tratados previamente con IFX) bajo tratamiento con ADA, no seleccionados, a los que se determinó la concentración de sus niveles y los de sus anticuerpos (ATA) y su relación con la PCR y con la situación clínica, medida tanto como la autopercepción del enfermo como por índices habituales. Existían valores detectables de ADA en más del 90%, con mucha variación entre ellos, estimándose como “bajos” en el 34%. La prevalencia de ATA fue del 19%. La mayoría (dos tercios) de pacientes con ATA detectables también tenía niveles detectables de ADA, aunque con una media inferior. Incluso en presencia de ATA, a mayor concentración de ADA menor concentración de PCR. La presencia de valores bajos de ADA y ATA positivos se asoció con una mayor inflamación (PCR) y con una peor situación percibida por el paciente. En resumen, la prevalencia de niveles contra ADA fue mayor de lo descrito previamente. Los niveles de ADA y su anticuerpo tienen una asociación similar a la que sucede con IFX en la respuesta clínica y biológica, medida por PCR, por lo que su utilidad clínica también parece similar. En otro estudio, en este caso presentado como póster, se confirma también una correlación entre aspectos farmacológicos y la situación de la mucosa, además de con los marcadores inflamatorios²¹. En sus resultados los valores que ellos consideran elevados de ADA ($> 5 \mu\text{g/ml}$) se correlacionan bien con menos actividad inflamatoria en la mucosa y con cifras de PCR más bajas. Además, combinar ADA con inmunosupresores elevó en general sus valores. Para terminar, en otro estudio con ADA se analizó la inmunogenicidad de 2 pautas de intensificación: 40 mg semanales (pauta habitual) frente a 80 mg cada 2 semanas²². Compararon la formación de ATA y los valores de ADA obtenidos en las 2 pautas, para descartar que la dosificación de 80 mg cada 2 semanas fuera más inmunogénica, y lo relacionaron con la eficacia clínica. Se analizó una cohorte de casi 60 pacientes con EII (48 EC y 9 CU) que fueron tratados con inducción con ADA seguida de mantenimiento, a dosis normales o que precisaron escalar el tratamiento, a 40 mg cada semana o 80 mg cada 2 semanas. La tasa de remisión sin esteroides en el seguimiento no fue diferente entre los 2 regímenes de intensificación (80 mg 2 semanas 75,1% frente a 40 mg semanal 66,6%; $p = 0,81$) y similar a los pacientes con dosis normal (69,2%). Los niveles medios de ADA en ambos grupos de intensificación fueron similares (80 mg 2 semanas 20,2 $\mu\text{g/ml}$ frente a 40 mg semanal 19,1 $\mu\text{g/ml}$) y con tendencia a ser mayores frente al grupo 40 cada 2 semanas (12,5 $\mu\text{g/ml}$). La aparición de ATA en toda la cohorte fue del 14% y similar en los 3 grupos: 80 mg cada 2 semanas (12,5%), 40 mg semanal (16,6%), 40 mg cada 2 semanas (15,3%). En resumen, para los pacientes que requieren escalar la dosis de ADA, la dosis de 80 mg cada 2 semanas presenta una tasa de inmunogenicidad similar a la dosis de 40 mg semanales, con una eficacia similar.

En cuanto a los datos sobre golimumab, un póster analizó los resultados farmacocinéticos en los estudios pivote de desarrollo de este agente²³. La concentración de golimumab en suero fue aproximadamente proporcional a la dosis administrada y se asoció con una mayor tasa de eficacia, tanto en la inducción como en el mantenimiento, mientras que no lo hizo con el riesgo de infecciones.

En el futuro, casi con certeza conseguiremos establecer un algoritmo de actuación en las pérdidas de respuesta, e incluso en las remisiones prolongadas, basado en los niveles de

anti-TNF y su anticuerpo, que dirigirá nuestra pauta terapéutica de una forma objetiva y racional, optimizando su uso, en eficacia, coste y seguridad. De momento, aún no disponemos de este algoritmo, ni de muchos de sus detalles, como en qué momento hay que hacer las determinaciones o los puntos de corte “exactos” (o nuevamente y más probable... ¡individuales!). Las herramientas descritas previamente para monitorizar la inflamación (respuesta a los fármacos), que incluso pueden tener cierto valor predictivo en la evolución, y seguro algún método novedoso futuro, como lo descrito para la endomicroscopia, podrán también servirnos de ayuda.

Conclusiones/mensajes para recordar

1. La EI asintomática...

- Conlleva riesgos en su evolución, al menos en la “EC silente”, aunque quedan aspectos por conocer.
- Si la “EC silente” presenta inflamación activa (demostrado por una PCR elevada) parece tener un riesgo de mala evolución (reactivación, complicaciones y cirugías) más de 6 veces superior y podría ser > 30% a los 2 años.
- En la “EC silente” hay una importante “desconexión” síntomas/inflamación local o sistémica, que quizá podría alcanzar el 25% de los casos.
- Debe ser seguida siempre, de forma “proactiva”, clínicamente y también valorada objetivamente su actividad. Queda por definir cómo exactamente.
- La posibilidad de una intervención terapéutica precoz (con la intención de modificar el curso posterior) se debe tener en cuenta, pero quedan muchas lagunas antes de recomendarla adecuadamente.

2. El seguimiento de los pacientes con EI...

- Debe ser mediante técnicas objetivas y activo.
- Endoscopia, técnicas de imagen (preferible sin radiación) y marcadores fecales son útiles y hay que definir en qué escenarios se debe emplear cada una, probablemente con una tendencia general a técnicas no invasivas, pero no olvidando la endoscopia.
- Nuestras decisiones se basarán cada día más en estas técnicas.

3. Optimización del tratamiento, niveles de agentes anti-TNF y sus anticuerpos.

- Una vez resueltos algunos problemas técnicos, serán la guía de actuación ante la pérdida de respuesta o remisión prolongada y la necesidad de reintroducción, probablemente con un menor coste y mayor seguridad.
- Los datos con IFX son ya muy abundantes, cada día hay más con ADA, y en el mismo sentido.

Conflicto de intereses

El autor ha participado como ponente y recibido ayudas de investigación y para asistencia a congresos de Abbvie, FAES, Falk, Ferring, MSD y Shire.

Bibliografía

1. Pariente B, Cosnes J, Danese S, Sandborn WJ, Lewin M, Fletcher JG, et al. Development of the Crohn's disease digestive damage score, the Lémann score. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17:1415-22.
2. Esch A, Bourrier A, Seksik P, Nion-Larmurier I, Sokol H, Beaugerie L et al. What is the prognosis of silent Crohn's disease?. *Gastroenterology.* 2013;144 Suppl 1:S102.
3. Vargas EJ, Ramos Rivers CM, Regueiro M, Baidoo L, Barrie A, Schwartz M, et al. silent Crohn's disease: elevated C reactive protein in asymptomatic patients and risk of subsequent hospitalization. *Gastroenterology.* 2013;144 Suppl 1:S102.
4. Strid H, Jonefjäll B, Ohman L, Törnblom H, et al. Abdominal pain and symptoms of indigestion in ulcerative colitis in remission are common and associated with poor psychological well-being. *Gastroenterology.* 2013;144 Suppl 1:S12.
5. Corte CJ, Fernandopulle AN, Catuneanu A, Burger DC, et al. Correlation between the ulcerative colitis endoscopic index of severity (UCEIS) and outcomes in acute severe ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2013;144 Suppl 1:S102.
6. Sandborn W, Schnell D, Krzeski P, Colombel J-F, et al. Influence of symptom knowledge and history on disease scoring with the ulcerative colitis endoscopic index of severity (UCEIS). *Gastroenterology.* 2013;144 Suppl 1:S103.
7. Atreya R, Neumann H, Neufert C, Waldner MJ, et al. In vivo molecular imaging using fluorescent anti-TNF antibodies and confocal laser endomicroscopy predicts response to anti-TNF therapy in Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2013;144 Suppl 1:S85-6.
8. Zorzi F, Zuzzi S, Stasi E, Bevivino G, et al. Bowel damage after biological therapy assessed by sonographic lesion index for Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2013;144 Suppl 1:S92.
9. Fujii T, Naganuma M, Kitazume Y, et al. MR enterocolonography can predict clinical recurrence of Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2013;144 Suppl 1:S102.
10. Spinelli A, Fiorino G, Bazzi P, Bonifacio C, et al. Value of preoperative magnetic resonance enterography to predict surgical findings and to guide decisions in Crohn's disease: a prospective study. *Gastroenterology.* 2013;144 Suppl 1:S1050.
11. Kennedy NA, Chang J, Guy M, Smith T, et al. Elevated faecal calprotectin predicts disease progression in Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2013;144 Suppl 1:S105.
12. Guidi L, Marzo M, Andrisani G, Felice C, et al. Prediction of clinical response and mucosal healing at one year by faecal calprotectin assay after induction with anti-TNF alpha agents in IBD patients. *Gastroenterology.* 2013;144 Suppl 1:S91.
13. Labaere D, Smismans A, Van Olmen A, Christiaens P, et al. Clinical comparison of eight different calprotectin immunoassays for the diagnosis and follow-up of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2013;144 Suppl 1:S422.
14. Mooiweer E, Fidler H, Van Erpecum KJ, Siersema PD, et al. Determination of fecal hemoglobin is equally effective as fecal calprotectin in identifying inflammatory bowel disease patients with active endoscopic inflammation. *Gastroenterology.* 2013;144 Suppl 1:S103.
15. Steenholdt C, Brynskov J, Thomsen O, Munck LK, et al. Treatment of secondary infliximab failure in Crohn's disease based on serum levels of infliximab and antibodies against infliximab: the Danish study of optimizing infliximab therapy in Crohn's disease (Do It Crohn) randomized clinical trial. *Gastroenterology.* 2013;144 Suppl 1:S22.
16. Paul S, Del Tedesco E, Marotte H, Clavel L, Phelip JM, Peyrin-Biroulet L, et al. Therapeutic drug monitoring of infliximab and mucosal healing in inflammatory bowel disease: a prospective study. *Gastroenterology.* 2013;144 Suppl 1:S92.

17. Baert FJ, Drobne D, Ballet V, Gils A, et al. Trough levels and antidrug antibodies predict safety and success of restarting infliximab after a long drug holiday. *Gastroenterology*. 2013;144 Suppl 1:S91-2.
18. Lau CC, Dubinsky M, Melmed GY, Vasiliauskas EA, et al. Preoperative serum biologic levels do not impact postoperative outcomes in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2013;144 Suppl 1:S189-90.
19. Lau CC, Dubinsky M, Melmed GY, Vasiliauskas EA, et al. Higher preoperative serum biologic levels are associated with postoperative complications in Crohn's disease patients. *Gastroenterology*. 2013;144 Suppl 1:S190.
20. Velayos FS, Sheibani S, Lockton S, Hauenstein S, et al. Prevalence of antibodies to adalimumab (ATA) and correlation between ata and low serum drug concentration on CRP and clinical symptoms in a prospective sample of IBD patients. *Gastroenterology*. 2013;144 Suppl 1:S91.
21. Yarur AJ, Deshpande AR, Sussman DA, Hauenstein S, et al. Serum adalimumab levels and antibodies correlate with endoscopic intestinal inflammation and inflammatory markers in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2013;144 Suppl 1:S774-5.
22. Ben-Bassat O, Hauenstein S, Iacono A, Irwin SP, et al. Serum adalimumab and immunogenicity in IBD patients after 80 mg biweekly maintenance therapy. *Gastroenterology*. 2013;144 Suppl 1:S771.
23. Adedokun OJ, Xu Z, Marano CW, Strauss R, et al. Pharmacokinetics and exposure-response relationship of golimumab in patients with moderately to severely active ulcerative colitis: results from phase 2/3 induction and maintenance studies. *Gastroenterology*. 2013;144 Suppl 1:S228-9.