Gastroenterol Hepatol. 2015;**38(Supl 1)**:13-19

Gastroenterología y Hepatología

www.elsevier.es/gastroenterologia

ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Tratamiento de las enfermedades inflamatorias intestinales

Fernando Gomollón

Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España
Facultad de Medicina, IIS Aragón, CIBEREHD, Zaragoza, España

PALABRAS CLAVE
Colitis ulcerosa;
Enfermedad de Crohn;
Tratamiento

Resumen Además de los anti-TNF y los inmunosupresores, poco a poco se va disponiendo de nuevas opciones en el tratamiento de las enfermedades inflamatorias intestinales. El vedolizumab ya ha sido aprobado por la Food and Drug Administration y la European Medicines Agency, y está demostrando su utilidad en el tratamiento de la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn incluso en casos refractarios a los anti-TNF. Otros anticuerpos dirigidos a otras dianas como el PF-00547659 (anti-MAd-CAM-1), el ustekinumab (anti-IL23/IL12) o el MEDI2070 (anti-IL23) muestran resultados esperanzadores en diversas situaciones clínicas. Mongersen (oligonucleótido antisentido, anti-Smad7) y ozanimod (modulador del SP-1) son nuevas alternativas que también han demostrado eficacia en condiciones de ensayo clínico en la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa, respectivamente. Algunos datos sugieren que el trasplante fecal podría ser eficaz en algunos pacientes, aunque globalmente no ha demostrado todavía su eficacia en las enfermedades inflamatorias intestinales. El trasplante autólogo de "*stem-cells*" ha probado su eficacia a medio plazo en la enfermedad de Crohn refractaria. El abanico de posibles tratamientos es cada vez más amplio, y la investigación futura debe concentrarse en la selección del tratamiento más adecuado para cada paciente y en los estudios comparativos entre las diversas opciones.
© 2015 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS
Ulcerative colitis;
Crohn´s disease;
Treatment

Treatment of inflammatory bowel diseases

Abstract In addition to immunosuppressive drugs and anti-TNF, there are a number of new options in the treatment of inflammatory bowel diseases. Vedolizumab has been approved by the FDA and EMA and has demonstrated utility both in the treatment of ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD), even in anti-TNF refractory patients. Other monoclonal antibodies with different targets such as PF-005447659 (antiMAd-CAM1), ustekinumab (anti-IL23/IL12) or MEDI2070 (anti-IL23) have shown promising results in distinct clinical scenarios. Mongersen (antisense oligonucleotide anti-Smad7) and oznimod (an SP-1 modulator) are new alternatives with proven efficacy in clinical trials in CD and UC, respectively. Some data suggest that faecal microbiota transplantation could be efficacious in individual patients, although controlled data do not show clear differences

Correo electrónico: fgomollon@salud.aragon.es

0210-5705/$ - see front matter © 2015 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

with placebo. Autologous stem-cell transplantation has shown long-term efficacy in "ultra-refractory" CD. The number of possible treatments is constantly increasing, and future research should focus both on the selection of the most appropriate treatment for any given patient and on comparative trials between options.
© 2015 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El tratamiento de las enfermedades inflamatorias intestinales (EII) es cada vez más complejo por 3 razones fundamentales: se reconoce una mayor variabilidad de escenarios clínicos; cada vez se dispone de más tipos de tratamientos, y se está en un constante proceso de aprendizaje sobre el mejor uso de los tratamientos ya disponibles. En este artículo se seleccionan entre las comunicaciones presentadas en la Digestive Disease Week (DDW) 2015 las que nos parecen más importantes para su aplicación presente o futura en nuestros pacientes, en 1 año en el que las novedades sobre el tratamiento son realmente numerosas.

Mejora de los tratamientos ya conocidos

Metotrexato en la colitis ulcerosa

El grupo francés (GETAID, www.getaid.org) presentó de nuevo los resultados del estudio METEOR (ya se habían presentado en la ECCO 2015 en Barcelona, como muchos de los ensayos que se mencionarán en el artículo), un estudio aleatorizado, doble ciego, prospectivo, que comparaba placebo y metotrexato a una dosis de 25 mg/semana en el tratamiento de la colitis ulcerosa (CU)[1]. Se incluían pacientes con dependencia a esteroides, y como criterio primario se evaluó el éxito del tratamiento (índice de Mayo ≤ 2, no colectomía, sin esteroides y ningún ítem del Mayo > 1) a las 16 semanas, además de estimar otras variables. Tras incluir 51 pacientes en el grupo placebo y 60 en el de metotrexato (comparables basalmente), 38 y 52 pacientes alcanzaron la semana 16 cumpliendo los criterios predeterminados para la evaluación. No se observó una diferencia significativa, ya que se alcanzó el objetivo definido como punto de evaluación primario (remisión completa) en el 20% de los pacientes tratados con placebo, frente al 32% de los pacientes tratados con metotrexato (diferencia de 12,1%; p = 0,15). Tampoco había diferencias significativas en la remisión endoscópica y, sin embargo, uno de los objetivos predefinidos, la remisión completa libre de esteroides en la semana 16, sí que se observó con mayor frecuencia en el grupo de tratamiento que en el de placebo (el 42 frente al 24%; 18,1 de delta; p = 0,04). El metotrexato fue bien tolerado, aunque las náuseas y los vómitos fueron más frecuentes que con el placebo. Este ensayo fue diseñado para responder definitivamente a la pregunta que nos hacemos a menudo los clínicos: ¿funciona el metotrexato en la CU como lo hace en la enfermedad de Crohn (EC)?[2]. El resultado queda, no obstante, abierto a interpretaciones. La más rigurosa es que no se alcanzó el objetivo primario del estudio, por lo tanto habría que concluir que el metotrexato no es superior al placebo en el tratamiento de la CU. Sin embargo, en mi opinión, cabe también concluir lo mismo que ya señalábamos en nuestra revisión previa[2]: es probable que en algunos pacientes con CU el metotrexato sí que sea efectivo, porque se observan diferencias entre los 2 grupos, algunas claras, que no permiten descartar su utilidad en casos individuales. Curiosamente, su papel como ahorrador de esteroides parece similar a lo que hace tantos años se describió con la EC[3].

¿Infliximab, adalimumab o certolizumab en la enfermedad de Crohn?

Ante la falta de estudios comparativos directos, nos vemos obligados a confiar en las comparaciones indirectas entre ensayos a la hora de valorar la eficacia y efectividad relativas de los diversos biológicos que utilizamos en las EII. Sin embargo, dichas comparaciones son harto difíciles de interpretar, puesto que las poblaciones analizadas son diferentes, los sistemas de evaluación de la respuesta no siempre son equiparables y porque hay grandes limitaciones metodológicas. El conjunto de datos disponible sugiere, no obstante, que al menos entre infliximab y adalimumab los resultados serían comparables en muchos escenarios clínicos, y ambos resultan ligeramente superiores a certolizumab[4]. De hecho, la evaluación retrospectiva comparativa entre infliximab y adalimumab en una única base de datos, extensa y poblacional, comunicada en la DDW confirmaba que no parecen existir diferencias significativas[5]. Para tratar de vencer las limitaciones de los estudios previos, Singh et al diseñaron una nueva aproximación analizando retrospectivamente la efectividad de los 3 antifactores de necrosis tumoral (anti-TNF) autorizados en Estados Unidos para el tratamiento de la EC obteniendo datos reales en poblaciones numerosas, en las que para minimizar el sesgo producido por los factores de confusión se emparejaban los casos uno a uno de acuerdo con una puntuación de propensión (teórica), que consideraba variables demográficas, uso de los recursos de salud, comorbilidad, comedicación e incluso el uso de otros medicamentos utilizados en las EII[6]. El infliximab fue superior en algunos análisis al adalimumab, puesto que se relacionó con menos ingresos hospitalarios por EII y con menos cirugías, sin mostrar más complicaciones. La persistencia en el tiempo del tratamiento fue similar con los 2 fármacos, lo que indica que en todo caso las diferencias no son muy relevantes a largo plazo. En varios análisis, el infliximab también pareció ser superior al certolizumab, mientras que no fue posible encontrar diferencias significativas entre certolizumab y adalimumab. En conjunto, parecía que infliximab es ligeramente superior a adalimumab y certolizumab en pacientes *naïve* a biológicos en la EC. Sin embargo, el estudio presenta serias limitaciones: por ejemplo, al tratarse de una base de datos administrativa es difí-

cil excluir fallos en la clasificación inicial de los pacientes como *naïves* a biológicos, lo que iría en contra de los biológicos más recientemente introducidos en el mercado. Desde otro punto de vista, las diferencias son tan pequeñas que en la EC parece que se confirman básicamente los resultados de los metaanálisis previos, que sugieren que la eficacia esperada es similar[4]: la eficacia no puede ser el factor diferenciador más importante a la hora de decidir entre uno u otro anti-TNF en el tratamiento inicial de la EC luminal.

¿Infliximab o adalimumab en la colitis ulcerosa?

La situación base es similar a la descrita en la EC y Singh et al aplican la misma metodología para hacer una comparación entre infliximab y adalimumab en la CU[7]. En este caso (y excluyendo el brote grave de colitis), no se observaron diferencias significativas en ninguno de los parámetros utilizados para comparar (hospitalizaciones, uso de corticoides, complicaciones infecciosas o terapia combinada). Con los datos disponibles, infliximab o adalimumab parecen opciones equiparables en el tratamiento de la CU *naïve* a biológicos. En un metaanálisis muy complejo metodológicamente se trató de responder la misma pregunta, incluyendo también los datos disponibles de vedolizumab[8]. La metodología es totalmente diferente y, sin embargo, las conclusiones son muy similares: tanto los datos procedentes de ensayos clínicos como los de estudios observacionales sugieren fuertemente que las diferencias de eficacia entre los diversos anti-TNF no son relevantes a la hora de tomar una decisión (excepto, insistimos, en el brote grave de colitis, en el que el infliximab es el único que ha probado su efectividad frente a placebo y frente al estándar previo, la ciclosporina). Precisamente se presentaron también los datos de seguimiento a largo plazo del estudio Cysif (que comparaba ciclosporina e infliximab en el brote grave de colitis), datos que confirman la equivalencia entre ambos tratamientos, incluso cuando el seguimiento se prolonga[9].

¿Se puede predecir la recaída cuando se retira el infliximab en el tratamiento de la enfermedad de Crohn?

Es una pregunta de extraordinaria relevancia en la práctica clínica[10]. La publicación del estudio STORI[11] sugería fuertemente que, si bien no es posible una predicción individual muy precisa, algunas características clínicas, biológicas y endoscópicas permitían evaluar la probabilidad de recidiva de una forma bastante exacta. La probabilidad de recaída parecía mínima si el paciente no mostraba signos de actividad clínica, la proteína C reactiva (PCR), la calprotectina (CP) y la hemoglobina eran normales, y no se demostraban lesiones endoscópicas. El conjunto de estos factores se aproxima bastante al concepto desarrollado en los últimos años en la bibliografía de "remisión profunda"[10]. Duricova et al evaluaron en un nuevo estudio si la "remisión profunda" indica realmente una baja probabilidad de recaída al retirar el anti-TNF[12]. Definían la remisión profunda como ausencia de actividad clínica, ausencia de actividad endoscópica (ausencia de úlceras, que en realidad es el dato endoscópico más reproducible entre diversos observadores) y CP < 150 mg/kg con PCR < 5 mg/l; los pacientes fueron evaluados sucesivamente con clínica y analítica (incluyendo CP) los meses 2, 4, 6, 9, 12, 15 y 18. Incluían un total de 61 pacientes, 44 tratados con infliximab y 17 con adalimumab, de los cuales eran evaluables para la remisión profunda 50. Tras retirar el anti-TNF en 27 pacientes en situación de remisión profunda y en 23 que no cumplían todos los criterios, se observó exactamente la misma curva de recaídas, con algo más del 50% de episodios de reactivación en 1 año de seguimiento. En realidad, solo la localización cólica de la enfermedad resultó ser un factor de buen pronóstico. Por supuesto, este estudio tiene limitaciones, particularmente un número de pacientes pequeño para analizar tantas variables, pero Kennedy et al presentaron también los resultados de un estudio similar realizado en Reino Unido, que evaluó a 613 pacientes con EC y 105 con CU[13]. Solo la leucocitosis, el valor de CP fecal y la edad (cuanta menor edad mayor tasa de recaídas) mantuvieron la significación estadística en el análisis multivariante, y además tuvieron una escasa capacidad discriminativa. Tomados en conjunto, ambos estudios confirman que es extraordinariamente difícil prever la evolución tras la retirada de un anti-TNF en la EC luminal y también en la CU, y que tras 1 año entre un 30 y un 50% de los pacientes habrá sufrido una recaída clínicamente relevante. Cabe señalar que la tasa de eficacia del anti-TNF al reintroducirlo en la EC fue del 93%, lo que indica que aunque haya una alta probabilidad de recaída, esta se puede tratar con éxito en la gran mayoría de los casos[13].

¿Es realmente eficaz el infliximab en la prevención de la recurrencia posquirúrgica en la enfermedad de Crohn?

Precisamente, la experiencia previa, bien resumida por Schwartz y Regueiro[14], sugiere que el infliximab es eficaz en la prevención de la recurrencia tras la intervención quirúrgica en la EC, aunque los estudios eran difíciles de interpretar por incluir un número escaso de pacientes y por un seguimiento no demasiado largo. Estudios recientes parecen confirmar la eficacia de los anti-TNF en la prevención de la recurrencia[15], pero siguen faltando datos a largo plazo. Por ello resulta especialmente interesante este estudio, que llegó a incluir 297 pacientes (150 tratados con placebo y 147 con infliximab), con un seguimiento programado de más de 6 años, lo que se adecúa mucho más a lo que realmente le interesa al clínico (en realidad al paciente) sobre la evolución de la EC[16]. Aunque el número de recaídas clínicas (recurrencias) fue superior en el grupo placebo (el 20 frente al 12,9% en la semana 76) la diferencia no fue significativa. Sí que fue claramente diferente la tasa de recidiva endoscópica (el 51,3 frente al 22,4%; p < 0,001), que se evaluó por un observador independiente de referencia para todos los centros. En este estudio se confirmaron, por tanto, los datos anteriores sobre la eficacia del infliximab para prevenir las lesiones endoscópicas, sin resultar en una diferencia clínicamente relevante, y con la aparición de efectos adversos con mayor frecuencia en el grupo de tratamiento. Los resultados no descartan la utilidad del infliximab, pero sugieren que hay que ser selectivos en su utilización y que se debe trabajar más en identificar los factores individuales predictivos de recurrencia[15,16]. Por otra parte, una pregunta muy importante por responder es si el anti-TNF es superior a los inmunosupresores, algo que esperamos pueda responder el estudio APPRECIA, de GETECCU, actualmente en fase de evaluación.

Nuevos tratamientos

Vedolizumab

Dentro de los nuevos fármacos de los que se va a disponer en un futuro próximo, el primero en llegar a los pacientes en la clínica diaria será vedolizumab, un anticuerpo monoclonal dirigido a la integrina $\alpha 4\beta 7$, con el objetivo de confirmar la eficacia demostrada del natalizumab en la EC17 sin el riesgo de toxicidad neurológica[18], al conseguir una selectividad gastrointestinal de su efecto[19]. Se presentaron numerosos estudios, que, por ejemplo, confirmaban su efectividad en la EC, tanto en la inducción de la remisión como en el mantenimiento[20,21], y subanálisis que mostraban su eficacia en la EC fistulizante[21]. Quizás, ya que los resultados de los ensayos clínicos esenciales tanto en EC como en CU se han publicado y discutido ampliamente[22,23], los estudios de más interés para el clínico comunicados en la DDW son los que reflejan las primeras experiencias clínicas amplias en la "vida real". Así, Stevens et al comunicaron su experiencia en un estudio en el que incluyeron a 42 pacientes, 22 con EC y 20 con CU, en los que anteriormente habían fracasado los anti-TNF (p. ej., en 13 pacientes se habían utilizado 2 anti-TNF y en 21, 3 diferentes)[24]. En estas poblaciones altamente refractarias se observaba una respuesta clínica en muchos pacientes. De hecho se alcanzaba la remisión en la semana 14 en el 50% de los pacientes con EC y en el 42% con CU. La respuesta no era siempre rápida, pero una vez obtenida se mantenía en la mayoría de los pacientes durante un tiempo largo, y todo ello con una tasa de efectos adversos relevantes muy baja (solo se observaron 2 efectos adversos atribuibles al fármaco y ninguno grave). Con matices, según el tipo de poblaciones incluidas, estos resultados de Stevens et al se confirmaron en series de otros hospitales y de diversos países, con algunos centros con más de 100 pacientes ya tratados[25-27]. En estos estudios observacionales se confirmaba la experiencia de los ensayos clínicos en los que, además, se encontró una tasa de reacciones infusionales muy baja (< 5%), reacciones que además fueron leves en la gran mayoría de los casos, como resumieron Sands et al en un análisis conjunto de los diversos ensayos clínicos publicados[28]. En todos estos estudios observacionales se confirmaba un buen perfil de seguridad, al menos durante 1 año, que obtener la respuesta podía ser costoso en tiempo en algunos pacientes y que una vez obtenida la tasa de pérdidas secundarias de respuesta parece baja. Aunque quizás sus resultados sean mejores en la CU está claro que el vedolizumab también constituye una alternativa en la EC[29]. Solo el tiempo y nuevos estudios permitirán situar al fármaco en el lugar más adecuado de los algoritmos de tratamiento en las EII[30,31].

Anti-MAdCAM-1 (PF-00547659)

Dentro de las estrategias que implican a las moléculas de adhesión[19] se detallaron los resultados de ensayos clínicos con el PF-00547659, un anticuerpo monoclonal anti-MAdCAM-1, tanto en EC como en CU. El estudio OPERA[32], comunicado por Sandborn et al, analizó la eficacia de este fármaco en el tratamiento de la EC, en el que a pesar de no alcanzarse el objetivo primario (la respuesta en la semana 12 no fue estadísticamente superior a la obtenida con placebo) parecía que al menos en los subgrupos con mayor inflamación basal el anticuerpo podría mostrar eficacia. En el estudio TURANDOT[33], realizado en pacientes con CU, los resultados fueron mucho más claros a favor del anticuerpo, que mostró eficacia tanto en la respuesta clínica como en la cicatrización mucosa, y fue más eficaz en los pacientes no tratados previamente con anti-TNF, con un cierto patrón dosis-respuesta[33]. Se necesitan trabajos más amplios, duraderos y, a ser posible, comparativos, antes de obtener conclusiones con este nuevo anticuerpo, que no mostró problemas de seguridad en ninguno de los estudios realizados.

Ustekinumab

Desde luego, la idea de que el ustekinumab puede ser muy útil en el tratamiento de la EC no es nueva. Este anticuerpo anti-IL-23/IL12 (actúa frente a la subunidad p40 que comparten ambas interleucinas) es de una eficacia muy elevada en la psoriasis, incluso evitando la progresión de la lesión ósea[34], y ya ha mostrado eficacia en la EC[35]. Su uso en la práctica ha sido todavía muy limitado por no haber sido aprobado por las agencias reguladoras y por su alto coste. Un grupo francosuizo recopiló la experiencia de 16 centros en el uso de ustekinumab en pacientes con EC "ultrarrefractaria"[36]. Con este calificativo se referían a 122 pacientes en los cuales se había producido el fracaso de un anti-TNF al menos en todos los casos, en el 97,5% habían fracasado las tiopurinas y/o el metotrexato, en un 85% se habían intentado 2 anti-TNF y en el 61% se había llevado a cabo al menos una resección quirúrgica. Aunque las pautas utilizadas fueron algo heterogéneas, se objetivó un claro beneficio clínico a los 3 meses en 79 pacientes (dos tercios), incluidos 8 de 12 con enfermedad perianal, con efectos adversos en 1 de cada 5 casos, pero relevantes solo en 4, y un único caso de interrupción del tratamiento. El beneficio se mantenía en la mayoría de los pacientes en un plazo medio/largo, y la efectividad en los casos de lesiones cutáneas asociadas era muy elevada: se observó una mejoría en 13 de 14 casos. Los datos de este estudio multicéntrico sugieren que el ustekinumab es una buena alternativa para el tratamiento de la EC refractaria, especialmente cuando se han tenido que retirar los anti-TNF por los efectos adversos cutáneos de tipo psoriasiforme (que no son infrecuentes).

MEDI2070, anti-IL23 en enfermedad de Crohn

Tratando de ser más selectivos frente a la IL23 se han diseñado varios anticuerpos monoclonales, uno de los cuales, el MEDI2070, dirigido frente a la subunidad p19, un anticuerpo humano IgG2, se ha probado en un estudio en pacientes refractarios a tratamiento con anti-TNF. El anticuerpo mostró mejor respuesta que el placebo en la semana 8 (el 49,2 frente al 26,7%; p = 0,01), una tasa de remisión numéricamente superior pero sin diferencias significativas también a la semana 8 (el 27,1 frente al 15%) y un efecto de reducción de más del 50% de la CP y la PCR en el 42,4% de los pacientes frente a un 10% del placebo (p < 0,001) (todos los objetivos estaban preespecificados en el protocolo), sin diferencias en efectos adversos. Aunque es un estudio realizado en 121 pacientes, y no se dispone de otros datos independien-

tes, parece claro que es una vía que hay que explorar en el tratamiento, confirmando que la vía de la IL23, esencial en la psoriasis[37], puede ser también muy importante en la EC, como sugerían los estudios con ustekinumab, y tal vez el uso de vías más selectivas se asocie a menores riesgos, algo que, por supuesto, está por probar.

Mongersen

La publicación reciente en el *New England Journal of Medicine* de un ensayo clínico sobre este oligonucleótido antisentido dirigido al mediador Samd7, con unos resultados que podríamos sin duda calificar de llamativos[38], máxime cuando se obtenían resultados en solo 2 a 4 semanas y con un fármaco oral, se siguió de una importante expectación, ponderada por el editorial acompañante de Severine Vermeire[39], que señalaba alguna de las debilidades del estudio, particularmente la relativa falta de parámetros objetivos para la evaluación de la respuesta. En la DDW, los autores del ensayo, sin embargo, publicaron de forma separada los datos relativos a la evaluación con instrumentos de medida basados en cuestionarios de lo que realmente importa al paciente *(patient reported outcomes*), cuestionarios que las agencias reguladoras van a requerir como sistema esencial en los ensayos del futuro, así como algunos subanálisis del estudio principal que se centraron en la posible influencia de la gravedad de la enfermedad en la respuesta[40,41]. Estos análisis confirmarían una eficacia clara del producto, tanto con este tipo de mediciones como con el uso del CDAI (índice de actividad del EC), de forma también dependiente de la dosis, como se demostraba en el ensayo principal. Aunque estos resultados no eliminan la principal debilidad del estudio (no se ha confirmado de forma independiente por otros grupos), por otra parte dan más validez a lo recogido en el ensayo clínico publicado, y sugieren con fuerza que esta línea de posible tratamiento se tiene que explorar en mayor profundidad.

Ozanimod

El desarrollo de moduladores del receptor de SP1 (esfingosina-1-fosfato) ha llevado al uso clínico en la esclerosis múltiple concretamente del fingolimod, un inhibidor no selectivo. En otras enfermedades se está probando la eficacia de regular el tráfico de células inmunológicas por este mecanismo[42], y tanto en la ECCO como en la DDW 2015 se han presentado los primeros resultados de un ensayo clínico realizado con un inhibidor más selectivo, el RPC1063, denominado por la Organización Mundial de la Salud como ozanimod[43]. En un ensayo que incluyó a 197 pacientes con CU se administró de forma aleatorizada y ciega placebo a 65 pacientes, 0,5 mg/día a 65 pacientes y 1 mg/día a 67. Las tasas de remisión (el 6,2 frente al 13,8 frente al 16,4%), de respuesta (el 36,9 frente al 53,8 frente al 58,2%) y de cicatrización mucosa (el 12,3 frente al 27,7 frente al 34,3%) (todo evaluado a las 8 semanas) mostraron con claridad que el nuevo fármaco puede tener efectos claros en el tratamiento eficaz de la CU. Aunque queda mucho por explorar, este mecanismo abre una vía completamente nueva para el tratamiento de las EII, una vía que vale la pena explorar con estudios más amplios en el futuro.

Trasplante fecal

Tras su indudable éxito en el tratamiento de las infecciones graves recidivantes por *Clostridium difficile*, el trasplante fecal se ensayó casi de forma inmediata por muchos grupos para el tratamiento de las EII, sobre todo de la CU. Hasta el momento los resultados comunicados no han sido buenos globalmente[44], aunque es realmente difícil analizar la experiencia comunicada dada la variedad de indicaciones, métodos, pacientes incluidos y sistemas de evaluación[45]. En la DDW 2015, el grupo de Ámsterdam comunicó los resultados de uno de los estudios metodológicamente mejor realizados hasta la fecha[46].

Se diseñó un ensayo controlado, en el cual el grupo experimental era sometido a un trasplante fecal, con heces procedentes de donantes seleccionados entre la población mientras que el grupo control también era sometido a todo el procedimiento, pero utilizando las propias heces del paciente. El análisis de los datos demostró que no se alcanzaron diferencias en los puntos preespecificados para el análisis, ni en el análisis por protocolo ni en el de intención de tratamiento, pues si bien numéricamente se observaron más remisiones en el grupo experimental, no se alcanzó la significación estadística. Aparentemente, por tanto, la conclusión ha de ser negativa. Sin embargo, en un análisis detallado caso por caso se objetivaba que en los casos en los que se producía respuesta (independientemente del grupo) había cambios en la microbiota que parecían seguir un patrón determinado, con un aumento de la diversidad y con una aproximación del patrón a la de las personas en remisión. Este resultado deja abierta la puerta para el futuro. Desde luego, el trasplante fecal tal y como se plantea actualmente no parece una gran idea, puesto que lo que se transfiere es demasiado inespecífico. Pero parece probable que al menos en algunos pacientes, el cambiar la microbiota, tal vez con el uso de varias cepas seleccionadas de bacterias, tal vez con sustancias que puedan ser las responsables de la eficacia de dichas cepas, podría tener un impacto en el curso natural de las EII. Otros estudios recientemente publicados sí que sugieren eficacia, al menos en algunos pacientes[47]. Es un área de investigación del máximo interés.

Trasplante autólogo de *stem-cells*

En la DDW 2015 se presentaron resultados ya con observación a largo plazo (2 años) del estudio ASTIC[48]. Tanto desde el punto de vista clínico como desde el punto de vista endoscópico parece que el uso en grupos muy seleccionados (pero muy refractarios) de este tratamiento puede conseguir la remisión de la EC en unos casos, y un cambio en su patrón evolutivo (p. ej., restaurando la respuesta perdida a otros tratamientos) en otros. Resulta obvio que el procedimiento es muy complejo, solo puede realizarse en centros especialmente preparados y no está en absoluto exento de riesgos; además es muy costoso (p. ej., tanto económicamente como en tiempo, hospitalizaciones y visitas para el paciente). Sin embargo, su toxicidad con los protocolos actuales parece aceptable, y en enfermedades no asequibles al tratamiento quirúrgico (en realidad, ni a ningún otro) puede representar una buena opción.

Conflicto de intereses

El autor ha recibido honorarios por asesoramiento y/o participación en actividades docentes de Abbvie, Hospira, Kern, Vifor, Pharmacosmos, Faes-Farma y Falk. Su grupo de investigación ha recibido ayudas de MSD y Abbvie. El autor ha recibido ayudas para asistencia a reuniones científicas de Abbvie y MSD.

Bibliografía

1. Carbonnel F, Colombel J-F, Filippi J, Katsanos K, Peyrin-Biroulet L, Allez M, et al. 745 Methotrexate for corticosteroid-dependent ulcerative colitis: results of a placebo randomized controlled trial. Gastroenterology. 2015;148:S-140.
2. Gomollón F, Rubio S, Charro M, García-López S, Muñoz F, Gisbert JP, et al. [Reccomendations of the Spanish Working Group on Crohn's Disease and Ulcerative Colitis (GETECCU) on the use of methotrexate in inflammatory bowel disease]. Gastroenterol Hepatol. 2015;38:24-30.
3. Feagan BG, Fedorak RN, Irvine EJ, Wild G, Sutherland L, Steinhart AH, et al. A comparison of methotrexate with placebo for the maintenance of remission in Crohn's disease. North American Crohn's Study Group Investigators. N Engl J Med. 2000;342:1627-32.
4. Singh S, Garg SK, Pardi DS, Wang Z, Murad MH, Loftus EV Jr. Comparative efficacy of biologic therapy in biologic-naive patients with Crohn disease: a systematic review and network meta-analysis. Mayo Clin Proc. 2014;89:1621-35.
5. Targownik L, Tennakoon A, Singh H, Nugent Z, Lix L, Bernstein CN. 925 Comparing long term outcomes between infliximab and adalimumab first time users for persons with inflammatory bowel disease. Gastroenterology. 2015;148:S-176.
6. Singh S, Sangaralingham LR, Heien H, Anderson SS, Shah N, Loftus EV. 922 Comparative effectiveness and safety of anti-TNF agents for Crohn's disease in biologic-naïve patients. Gastroenterology. 2015;148:S-175.
7. Singh S, Sangaralingham LR, Heien H, Anderson SS, Shah N, Loftus EV. 923 Comparative effectiveness and safety of infliximab and adalimumab for ulcerative colitis in biologic-naïve patients. Gastroenterology. 2015;148:S-175-6.
8. Vickers AD, Mody R, Bergman A, Ling CS, Ainsworth C, Medjedovic J, et al. Sa1257 Comparative efficacy of biologics in the treatment of moderately to severely active ulcerative colitis (UC): a systematic review and network meta-analysis. Gastroenterology. 2015;148:S-272.
9. Laharie D, Bourreille A, Branche J, Allez M, Bouhnik Y, Jerome F, et al. 829 Long-term outcomes in a cohort of patients with acute severe ulcerative colitis refractory to intravenous steroids treated with cyclosporine or infliximab. Gastroenterology. 2015;148:S-163.
10. Pariente B, Laharie D. Review article: Why, when and how to de-escalate therapy in inflammatory bowel diseases. Aliment Pharmacol Ther. 2014;40:338-53.
11. Louis E, Mary JY, Vernier-Massouille G, Grimaud JC, Bouhnik Y, Laharie D, et al. Maintenance of remission among patients with Crohn's disease on antimetabolite therapy after infliximab therapy is stopped. Gastroenterology. 2012;142:63-70 e5; quiz e31.
12. Duricova D, Bortlik M, Machkova N, Hruba V, Lukas M, Mitrova K, et al. 283 Deep remission in Crohn's disease does not prevent disease relapse after withdrawal of anti-TNFa therapy. Gastroenterology. 2015;148:S-61.
13. Kennedy NA, Warner BD, Johnston E, Flanders L, Hendy PA, Ding NS, et al. 288 Anti-TNF withdrawal in IBD: relapse and recapture rates and predictive factors from 160 patients in a pan-UK study. Gastroenterology. 2015;148:S-62.
14. Schwartz M, Regueiro M. Prevention and treatment of postoperative Crohn's disease recurrence: an update for a new decade. Curr Gastroenterol Rep. 2011;13:95-100.
15. De Cruz P, Kamm MA, Hamilton AL, Ritchie KJ, Krejany EO, Gorelik A, et al. Crohn's disease management after intestinal resection: a randomised trial. Lancet. 2015;385:1406-17.
16. Regueiro M, Feagan BG, Zou B, Johanns J, Blank M, Chevrier M, et al. 749 Infliximab for prevention of recurrence of post-surgical Crohn's disease following ileocolonic resection: a randomized, placebo-controlled study. Gastroenterology. 2015;148:S-141.
17. Sandborn WJ, Colombel JF, Enns R, Feagan BG, Hanauer SB, Lawrance IC, et al. Natalizumab induction and maintenance therapy for Crohn's disease. N Engl J Med. 2005;353:1912-25.
18. Van Assche G, Van Ranst M, Sciot R, Dubois B, Vermeire S, Noman M, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after natalizumab therapy for Crohn's disease. N Engl J Med. 2005;353:362-8.
19. Lobaton T, Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Review article: anti-adhesion therapies for inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther. 2014;39:579-94.
20. Lam MCW, Fu N, Rosenfeld G, Khanna R, Mosli MH, Bressler B, et al. Sa1256 Vedolizumab for induction of remission in Crohn's disease in adults, a systematic review and meta-analysis. Gastroenterology. 2015;148:S-271-2.
21. Feagan BG, Schwartz DA, Danese S, Rubin DT, Abhyankar B, Smyth MD, et al. Sa1261 Vedolizumab for the treatment of fistulizing Crohn's disease: an exploratory analysis of data from GEMINI 2. Gastroenterology. 2015;148:S-274.
22. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, Hanauer S, Colombel JF, Sands BE, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. N Engl J Med. 2013;369:711-21.
23. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, Hanauer S, Colombel JF, Sandborn WJ, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. N Engl J Med. 2013;369:699-710.
24. Stevens BW, Shelton E, Sauk J, Khalili H, Nguyen DD, White-Guthro M, et al. Tu1359 Efficacy of vedolizumab as induction therapy in refractory IBD patients following multiple anti-TNF therapy failures. Gastroenterology. 2015;148:S-869.
25. Christensen B, Goeppinger SR, Colman RJ, Siddiqui D, Yarur A, Bochenek AA, et al. Tu1350 Vedolizumab in the treatment of IBD: the University of Chicago Experience. Gastroenterology. 2015;148:S-866.
26. Vivio E, Kanuri ND, Dey N, Chen C-H, Gutiérrez A, Ciorba MA. Tu1369 Vedolizumab efficacy and safety in a tertiary care IBD clinical practice. Gastroenterology. 2015;148:S-871-2.
27. Oppenheim S, Wasan SK, Noronha A, Farraye FA, Miller HL. Tu1371 A retrospective review of response rates and risk of complications among inflammatory bowel diseases patients treated with vedolizumab. Gastroenterology. 2015;148:S-872.
28. Sands BE, Cohen RD, Isaacs KL, Fedorak RN, Abhyankar B, Sankoh S, et al. Sa1123 Infusion-related reactions with vedolizumab treatment in patients with UC or CD during the GEMINI 1 and GEMINI 2 clinical trials. Gastroenterology. 2015;148:S-232-3.
29. Gisbert JP, Domenech E. [Vedolizumab in the treatment of Crohn's disease]. Gastroenterol Hepatol. 2015;38:338-48.
30. Sands BE, Shafran I, Farraye FA, Cheifetz AS, Abhyankar B, Sankoh S, et al. Sa1273 Efficacy and safety of retreatment with vedolizumab in patients with Crohn's disease. Gastroenterology. 2015;148:S-278.
31. Sands BE, Shafran I, Farraye FA, Cheifetz AS, Abhyankar B, Sankoh S, et al. Sa1272 Efficacy and safety of retreatment with vedolizumab in patients with ulcerative colitis. Gastroenterology. 2015;148:S-278.

32. Sandborn W, Lee SD, Tarabar D, Louis E, Klopocka M, Klaus J, et al. 825 Anti-MAdCAM-1 antibody (PF-00547659) for active refractory Crohn's disease: results of the OPERA study. Gastroenterology. 2015;148:S-162.
33. Reinisch W, Sandborn W, Danese S, Cataldi F, Hebuterne X, Salzberg B, et al. 901a A randomized, multicenter double-blind, placebo-controlled study of the safety and efficacy of anti-MAdCAM antibody PF-00547659 (PF) in patients with moderate to severe ulcerative colitis: results of the TURANDOT study. Gastroenterology. 2015;148:S-1193.
34. Kavanaugh A, Ritchlin C, Rahman P, Puig L, Gottlieb AB, Li S, et al. Ustekinumab, an anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, inhibits radiographic progression in patients with active psoriatic arthritis: results of an integrated analysis of radiographic data from the phase 3, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT-1 and PSUMMIT-2 trials. Ann Rheum Dis. 2014;73:1000-6.
35. Leung Y, Panaccione R. Update on ustekinumab for the treatment of Crohn's disease. Gastroenterol Clin North Am. 2014;43:619-30.
36. Wils P, Bouhnik Y, Flourie B, Brixi H, Cosnes J, Allez M, et al. 595 Ustekinumab efficacy and safety in Crohn's disease patients refractory to conventional and anti-TNF therapy: a multicenter retrospective experience. Gastroenterology. 2015;148:S-115-6.
37. Gordon KB, Duffin KC, Bissonnette R, Prinz JC, Wasfi Y, Li S, et al. A phase 2 trial of guselkumab versus adalimumab for plaque psoriasis. N Engl J Med. 2015;373:136-44.
38. Monteleone G, Neurath MF, Ardizzone S, Di Sabatino A, Fantini MC, Castiglione F, et al. Mongersen, an oral SMAD7 antisense oligonucleotide, and Crohn's disease. N Engl J Med. 2015;372:1104-13.
39. Vermeire S. Oral SMAD7 antisense drug for Crohn's disease. N Engl J Med. 2015;372:1166-7.
40. Feagan BG, Khanna R, Neurath MF, Di Sabatino A, Ardizzone S, Pallone F, et al. Sa1262 Patient-reported outcomes with GED-0301 (mongersen), an oral Smad7 antisense oligonucleotide, in active Crohn's disease: correlation of PRO2 with CDAI score. Gastroenterology. 2015;148:S-274.
41. Monteleone G, Di Sabatino A, Ardizzone S, Pallone F, Zhan X, Rossiter G, et al. 826 Impact of severity and duration of active Crohn's disease on the clinical efficacy of mongersen (GED-0301), an oral Smad7 antisense oligonucleotide. Gastroenterology. 2015;148:S-162.
42. González-Cabrera PJ, Brown S, Studer SM, Rosen H. S1P signaling: new therapies and opportunities. F1000Prime Rep. 2014;6:109.
43. Sandborn W, Feagan BG, Wolf DC, D'Haens GR, Vermeire S, Hanauer SB, et al. 445 The TOUCHSTONE study: a randomized, double-blind, placebo-controlled induction trial of an oral S1P receptor modulator (RPC1063) in moderate to severe ulcerative colitis. Gastroenterology. 2015;148:S-93.
44. Colman RJ, Rubin DT. Fecal microbiota transplantation as therapy for inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. J Crohns Colitis. 2014;8:1569-81.
45. Kelly CR, Kahn S, Kashyap P, Laine L, Rubin D, Atreja A, et al. Update on fecal microbiota transplantation 2015: indications, methodologies, mechanisms, and outlook. Gastroenterology. 2015;149:223-37.
46. Rossen NG, Fuentes S, Van der Spek MJ, Tijssen JG, Hartman JHA, Duflou A, et al. Findings from a randomized controlled trial of fecal transplantation for patients with ulcerative colitis. Gastroenterology. 2015;149:110-8.e4.
47. Moayyedi P, Surette MG, Kim PT, Libertucci J, Wolfe M, Onischi C, et al. Fecal microbiota transplantation induces remission in patients with active ulcerative colitis in a randomized, controlled trial. Gastroenterology. 2015;149:102-9.e6.
48. Hawkey CJ, Allez M, Clark M, Labopin M, Lindsay JO, Rogler G, et al. 828 Prolonged regression of ileocolonic Crohn's disease following autologous haemopoetic stem cell transplantation: presentation on behalf of the Astic Trialists. Gastroenterology. 2015;148:S-163.