



ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Epidemiología, seguimiento, monitorización y otros aspectos de la 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;
Monitorización;
Epidemiología;
Prevención del cáncer

Resumen No hay nuevos datos relevantes sobre la etiología de la enfermedad inflamatoria intestinal. Sí hay algunos acerca de la posible importancia en su génesis de ciertos nutrientes o fármacos, así como otros que abordan aspectos genéticos y su relación con la microbiota. En cuanto a la capacidad de predecir la evolución de la enfermedad, un trabajo muy interesante sugiere un gran potencial de los estudios serológicos en el caso de la enfermedad de Crohn. Acerca de la monitorización y seguimiento de los pacientes y su terapia, se consolida el valor de la resonancia y el potencial de la tomografía de baja radiación. También se confirma la utilidad de nuevos (y más cómodos) métodos de medición de calprotectina fecal en el domicilio del paciente. Avanzando en el camino de individualizar las terapias, nuevos resultados sobre los niveles de los anti-TNF y sus anticuerpos persiguen su mayor aplicabilidad práctica, por ejemplo buscando la utilidad de niveles no valle. Especialmente relevante nos parecen los resultados comunicados acerca del impacto que tiene la enfermedad en el paciente, bajo su perspectiva y en diversos ámbitos. Este impacto es importante tanto en el enfermo (y no solo en su calidad de vida, sino también en su salud mental, discapacidad, estrés, impacto económico, etc.) como en su entorno familiar. Finalmente se han comunicado resultados interesantes de estudios bien realizados en la prevención del cáncer colorrectal en la enfermedad inflamatoria. Aún mantienen a la cromosondoscopia como técnica clave, pero sugieren que el avance tecnológico podría terminar cambiando esta situación, simplificando la prevención.
© 2015 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

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

Epidemiology, follow-up, monitoring and other aspects of inflammatory bowel disease

Abstract There are no important new data on the aetiology of inflammatory bowel disease. However, some new data were presented on the possible importance of certain nutrients or drugs in the genesis of the disease, as well as other data related to genetic features and their relationship with the microbiota. A highly interesting study suggested

Monitoring;
Epidemiology;
Cancer prevention

the strong potential of serological studies in predicting the course of Crohn's disease. The value of magnetic resonance imaging and the potential of low-radiation-dose tomography were reaffirmed in the monitoring and follow-up of patients and their treatments. Studies also confirmed the utility confirmed of new (and more comfortable) methods of home measurement of faecal calprotectin levels. In individualized therapy, attempts are being made to increase the practical application of new results on anti-TNF levels and their antibodies, for example, by identifying the utility of non-trough levels. We believe that the results presented on the impact of the disease on patients themselves were especially important, from their own perspective and in diverse setting. This impact is important both for patients (not only because of the repercussions of the disease on their quality of life but also on their mental health, disability, stress, and financial situation, etc.) and for their families. Finally, interesting results were presented of well-performed studies on colorectal cancer prevention in inflammatory bowel disease. These results confirm chromoendoscopy as a key technique but suggest that technological advances could change this situation, thus simplifying prevention.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Un año más, en la Digestive Disease Week (DDW) se han comunicado múltiples resultados de trabajos sobre enfermedad inflamatoria intestinal (EII) referidos no solo a sus tratamientos, sino también a otros muchos aspectos, tales como su genética, epidemiología, cómo seguir a nuestros pacientes o el impacto de la EII en quien la padece y su entorno. Trataremos de mencionar los estudios en estas áreas cuyos resultados son relevantes y podrían tener aplicabilidad clínica en la práctica futura, agrupados en torno a aspectos prácticos o

cuestiones clínicas sin respuesta. Resumimos los mensajes clave y su posible aplicación en la tabla 1.

¿Es ya útil la genética para aplicarla en la práctica en la enfermedad inflamatoria intestinal?

La etiología de la EII continúa lejos de conocerse, un año más. La importancia de la genética está demostrada, aunque las expectativas iniciales aún no se han materializado y posiblemente queda mucho todavía para que apliquemos

Tabla 1 Resumen de los puntos clave/mensajes de la Digestive Disease Week (DDW 2015) en epidemiología, seguimiento y control de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal

1. *¿Es ya útil la genética para aplicarla en la práctica en la EII?*
De momento no. Los tests disponibles no permiten predecir el riesgo individual de desarrollar una EII o predecir su evolución. En un futuro, quizá se disponga de ellos, a lo mejor asociados a tests serológicos o relacionados con la microbiota
2. *¿Se dispone de nuevas herramientas para predecir la evolución de los pacientes con EII?*
De momento no. Los marcadores serológicos podrían ser una herramienta útil en la toma de decisiones terapéuticas, de confirmarse los datos de esta DDW
3. *¿Hay nuevos datos epidemiológicos relevantes en la EII?*
El desarrollo en ambiente rural, sobre todo durante los primeros años de vida, un consumo mayor de cinc e incluso las estatinas podrían ser factores protectores para el desarrollo de una EII. Estos datos son preliminares y han de confirmarse
4. *¿Se sabe algo nuevo sobre el impacto de la EII en la vida de los pacientes?*
Se confirma el impacto de la EII en las personas que la padecen, en muchos ámbitos de su vida y también en sus allegados y cuidadores. Se dispone de un instrumento validado que mide la discapacidad, aplicable también en investigación. El estrés puede influir negativamente en la EII. En la EII podría existir una mayor prevalencia de alteraciones psiquiátricas (depresión, ansiedad, etc.)
5. *¿Hay nuevas recomendaciones en el seguimiento de la EII y la monitorización de su tratamiento?*
 - La CF podría utilizarse como herramienta de monitorización a distancia y apoyo del autocontrol del paciente
 - Las pruebas de imagen consolidan su valor en la EII. La TC puede conseguir minimizar cada día uno de sus problemas fundamentales: la radiación
 - Los niveles de biológicos y sus anticuerpos reafirman su valor en el camino de individualizar el tratamiento, al que se incorporarán seguro otros biomarcadores
 - En la prevención del CCR en la EII, la cromosendoscopia aún es la técnica recomendada (detección de displasia), pero es posible que nuevas técnicas futuras permitan una eficacia similar sin el empleo de colorantes reales

CF: calprotectina fecal; CCR: cáncer colorrectal; EII: enfermedad inflamatoria intestinal; TC: tomografía computarizada.

aspectos genéticos a la práctica clínica de nuestro día a día.

No obstante, en esta DDW se ha comunicado un estudio que creo interesante comentar, porque explora la relación entre la genética y la microbiota, uno de los factores ambientales que parece más importante. De forma muy resumida, este trabajo sugiere que la genética podría modular la microbiota intestinal¹. Diferentes polimorfismos genéticos del huésped, en este caso una cohorte de 918 sujetos sanos familiares de primer grado de personas con enfermedad de Crohn (EC), se asociaron con diferencias en la diversidad y composición de la microbiota. Resulta muy interesante, aunque estos resultados no permiten asegurar que estas diferencias en la microbiota se relacionen con el desarrollo de EC. Es el mayor trabajo que evalúa este aspecto y en sujetos asintomáticos. En este sentido, recientemente se ha publicado un test que podría permitir evaluar la microbiota y la disbiosis, con implicaciones aún no conocidas pero prometedoras².

Conclusión práctica: de momento no hay tests genéticos útiles aplicables en la práctica, ya que no permiten predecir, para un sujeto concreto, su riesgo individual de desarrollar una EII o, cuando ya la presenta, su evolución. Actualmente, la historia familiar de un paciente nos permite estimar mejor el riesgo de desarrollar una EII. En el futuro, seguro que dispondremos de tests útiles, alguno de los cuales probablemente explorará la relación genética-microbiota.

¿Seremos capaces de predecir, de forma fiable, la evolución de nuestros pacientes?

Sin duda, esta es otra necesidad clínica muy importante y no resuelta. En este sentido, y como reflejo de la importancia de la microbiota en la EII, diversos estudios ya clásicos han explorado la potencial utilidad de métodos serológicos aplicados a la EII. Se basan en la determinación de algunos anticuerpos contra bacterias comensales lumbales, que podrían reflejar una respuesta inmune atípica frente a ellas. Aunque la reactividad varía entre individuos, algunos de estos anticuerpos o su combinación parecen asociarse con aspectos de la EII, como el riesgo de desarrollarla, o con su evolución, en especial en la EC.

En la DDW 2015 se han presentado algunos estudios relevantes, que sugieren que la serología en la EC tendría una clara utilidad clínica, por su valor predictivo. Uno de ellos, con resultados nítidos y tremendamente interesantes, mostró su capacidad de identificar una posible peor evolución (desarrollo de fenotipo complicado), incluso antes del diagnóstico de EC³. Se trata de un análisis preliminar de un grupo de pacientes dentro del estudio PREDITCS (Proteomic Research and Discovery in Crohn's disease Translational Science), en el que se recoge suero de forma prospectiva y sistemática a personal militar. Analiza resultados de 100 jóvenes que se habían alistado en el ejército y posteriormente presentaron una EC. De cada sujeto se dispone de suero de cuando se alistó (sano) y posteriormente de forma anual. Se analizan los sueros de aproximadamente 2, 4 y 6 años antes del diagnóstico de EC y se determinan 6 marcadores serológicos (ASCA-IgA, ASCA-IgG, anti-OmpC, anti-CBir1,

anti-A4-Fla2 y anti-FlaX). El estudio demostró que algunos de estos marcadores ya eran positivos, a títulos elevados, años antes del diagnóstico de EC y, sobre todo (objetivo del estudio), que su presencia y acumulación predijo el desarrollo de un fenotipo complicado, también incluso antes del diagnóstico de EC. Otro estudio sugiere que la serología ayudaría a identificar a los pacientes con riesgo de recurrencia poscirugía. Es también un subanálisis, en este caso del estudio POCER⁴, en el que se analizó si existían factores serológicos que permitieran predecir la recurrencia poscirugía en la EC⁵. Se determinaron los marcadores ASCA, anti-OmpC, anti-CBir1, anti-A4-Fla2 y anti-FlaX. Los resultados mostraron que el anticuerpo anti-FlaX, así como un mayor número de marcadores serológicos positivos antes de la intervención, predijo y se asoció con la recurrencia.

Conclusión práctica: es probable que los marcadores serológicos tengan una utilidad para predecir la evolución de la EII en distintos escenarios. Si se confirman estos datos, en el futuro podrían incorporarse a nuestra práctica para la toma de decisiones terapéuticas.

¿Existen nuevos datos epidemiológicos relevantes en la enfermedad inflamatoria intestinal?

La epidemiología constituye una herramienta muy útil para analizar diversos aspectos no bien conocidos de las enfermedades, como su historia natural, el impacto final de los tratamientos e incluso indagar en su etiología.

Este año se han reportado datos interesantes sobre varios de estos aspectos, algunos de los cuales se tratarán a continuación, mientras que otros, como los referidos a la historia natural, son tratados por la Dra. Chaparro en su capítulo. Así, mencionaré 3 trabajos que intentan identificar factores potencialmente implicados en el desarrollo de la EII. El primero de ellos analizó el papel de la dieta y en concreto de la ingesta de cinc⁶ en el desarrollo de EII. Es un estudio prospectivo llevado a cabo en 2 grandes cohortes de mujeres, concretamente dentro del Nurses' Health Study I y II. En este estudio se cumplimentaban cada 2 años unos cuestionarios sobre estilos de vida y salud, entre ellos la dieta y otros muchos factores (tabaco, vitamina D, ingesta de fibra, etc.). Se incluyó a más de 170.000 mujeres, el seguimiento fue muy amplio y se analizaron los casos incidentes de EII y los factores relacionados. Un consumo elevado de cinc se asoció con una clara reducción del riesgo de desarrollar una EC (en torno al 40%), resultado que no alcanzó la significación estadística en el caso de la colitis ulcerosa (CU). El segundo trabajo analizó el impacto potencial del desarrollo en ambiente rural o urbano en el riesgo de desarrollar una EII⁷. Es un estudio poblacional llevado a cabo en Canadá, una de las zonas del mundo con mayor prevalencia de EII. Se realizó sobre bases de datos administrativas, ligadas al código postal, que permitían identificar cohortes de todos los residentes de 3 zonas del país e identificar los casos incidentes de EII entre los años 1999 y 2010. Se utilizó una cohorte de niños nacidos después de 1991 para calcular la ratio estandarizada de incidencia para residentes que vivieron de forma continua du-

rante sus 5 primeros años de vida en ambiente rural o urbano. Se identificaron más de 40.000 casos incidentes. Los resultados no fueron homogéneos, pero sí relativamente similares en las 3 regiones y, en general, la residencia en zona rural se asoció a una menor incidencia de EII. Este efecto fue especialmente claro en los niños. Asimismo, vivir de forma continuada durante los 5 primeros años de vida en ambiente rural se relacionó con un menor riesgo de desarrollar una EII. Finalmente se destaca un tercer trabajo que analizó la posible influencia de los fármacos en el desarrollo de una EII⁸. Es un estudio caso control, también realizado a partir de bases de datos administrativas, que incluyó 87.579 nuevos casos de EII y 189.526 controles. Algunos antibióticos, así como los estrógenos solos (no en combinaciones), se asociaron con un mayor riesgo estadístico de desarrollar una EII. Entre los fármacos aparentemente protectores, las estatinas fueron, con mucho, los de mayor efecto, sobre todo para el desarrollo de una EC (disminuyeron su riesgo casi en un 40%) y en pacientes mayores. Se encuentran entre los fármacos más comúnmente prescritos en el mundo y datos previos sugieren su efecto inmunomodulador, que podría ser beneficioso en el caso de la EII⁹.

Conclusión práctica: los aspectos ambientales posiblemente son importantes en el desarrollo de la EII, pero son muy poco conocidos. Entre ellos, la dieta, los fármacos o el desarrollo en ambiente rural o urbano, sobre todo durante los primeros años de vida, podrían influir. Algunos de los estudios referidos muestran datos muy sorprendentes por su “contundencia”, pero tienen limitaciones muy evidentes y se han de validar en nuevas cohortes antes de asumirlos como ciertos y aplicarlos.

¿Disponemos de nuevos datos sobre el impacto de la enfermedad inflamatoria intestinal en la vida de los pacientes y su entorno?

Está demostrado que la EII tiene un impacto negativo muy importante en la calidad de vida de los pacientes. Muchas dimensiones de su vida, e incluso de la vida de sus allegados, se ven afectadas, si bien este impacto no está siempre bien cuantificado. Además, la perspectiva del paciente es cada día más valorada y tenida en cuenta.

En la DDW 2015, los datos comunicados al respecto fueron abundantes y relevantes. Así, se presentó un estudio cuyo objetivo fue validar un índice de discapacidad en la EII, denominado International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF), disponible recientemente¹⁰. Esta comunicación analizó el ICF en una cohorte independiente de pacientes con EII para validarlo formalmente, además de desarrollar un score útil también en investigación¹¹. Otro estudio español, publicado como póster, validó un índice autoadministrado para la discapacidad laboral en la CU¹². Otro trabajo analizó la influencia del estrés crónico no solo en la calidad de vida de los pacientes con EII, sino también en la actividad de la enfermedad¹³. Se trató de un estudio prospectivo que mostró elevadas tasas de estrés crónico en la EII y las asoció con una peor calidad de vida y con un in-

cremento de la actividad inflamatoria, lo que, además, llevó a un mayor consumo de recursos sanitarios. Otro interesante estudio analizó la aparición de alteraciones psiquiátricas en la EII¹⁴. Es uno de los primeros estudios que demuestran cierta relación con los trastornos mentales y, por tanto, sugiere que se debería investigar de forma más habitual en nuestros pacientes. Otro estudio interesante por lo novedoso evaluó costes indirectos y cargas en las familias/cuidadores de pacientes con EII¹⁵. Es un trabajo que analizó el impacto en los cuidadores, en este caso los padres, de niños con EII. Se evaluó la productividad, absentismo e incluso las alteraciones psicológicas de los padres que cuidan a estos niños, a través de una base de datos muy amplia que identificó a los pacientes y a sus familias. Los padres de niños con EII fueron menos productivos y faltaron más al trabajo que sus controles pareados. Finalmente, y relacionado en cierta medida, se presentaron varios estudios que analizaron el gasto en recursos sanitarios de estos enfermos. Se sabe que puede ser muy elevado, pero no es uniforme en absoluto, aspecto poco evaluado. Así, sería interesante poder identificar a los pacientes que van a necesitar un gasto de recursos mayor, objetivo de un estudio presentado por el grupo de Pittsburgh¹⁶. Comparó en su base de datos los 100 pacientes que más consumo en recursos sanitarios requirieron en los últimos 5 años, con un grupo de 300 pacientes situados en la media. Llama la atención una tremenda diferencia en los costes entre los que más gastan y la media, en torno a 30 veces más. En cuanto a los datos demográficos, aquellos presentan mayores tasas de desempleo, trastornos psiquiátricos, otras comorbilidades y reciben más frecuentemente opiáceos, esteroides y anti-TNF. Resulta “llamativo” cómo, a veces, con una carga similar de enfermedad (o que no se sabe diferenciar), esta se comporta de forma muy diferente entre pacientes. Plantea muchas preguntas aún sin respuestas y pone de manifiesto que la enfermedad es el resultado de ella misma y su relación con cada sujeto que la padece.

Conclusión práctica: nuevamente se confirma el impacto de la EII en los pacientes, y no solo en ellos sino también en sus allegados y cuidadores. Se dispone de un índice que mide el “daño” producido en términos de discapacidad, ahora validado en una cohorte independiente y útil para la investigación. El estrés puede influir negativamente en los enfermos y se debe tener en cuenta en su manejo, así como la mayor presencia de alteraciones como la depresión, la ansiedad y otras. Este impacto es también económico (personal y en la sociedad) y muy variable.

¿Qué hay de nuevo en el seguimiento de la enfermedad inflamatoria intestinal y en la monitorización de su tratamiento?

Antes de comenzar con las técnicas complementarias y medición de valores, me gustaría destacar un estudio meramente clínico pero interesante, que comparó en la CU la existencia de rectorragia y los hallazgos de la endoscopia¹⁷. Sus resultados, en 221 pacientes, muestran que la hemorragia rectal se correlaciona estrechamente, en sensibilidad y especificidad, con la lesión endoscópica; en concreto, si no

hay rectorragia es muy probable que apenas haya lesión endoscópica.

Calprotectina fecal

Su utilidad está demostrada, por ejemplo, en estudios muy recientemente publicados, algunos españoles. Dos de ellos confirman la correlación de la calprotectina fecal (CF) con la enterorresonancia magnética (eRM) y los hallazgos quirúrgicos ileales en la EC¹⁸ y con la endoscopia y la histología en la CU^{19,20}. Otro trabajo de este año 2015 destaca su importancia en la toma de decisiones prácticas, en este caso junto con los valores de anti-TNF²¹.

En la DDW 2015 se presentaron varios estudios interesantes, quizá no tantos como en años previos. Solo destacaré uno de ellos, que muestra la utilidad de la determinación de CF en el domicilio del enfermo mediante un test rápido denominado CalproSmart, que se basa en un sencillo método colorimétrico llevado a cabo mediante una app para móviles, que no supone más de 25 min en total²². Se incluyeron 22 pacientes a los que se realizaron 894 determinaciones de CF mediante test de ELISA convencional en laboratorio y 638 mediante CalproSmart. La determinación en casa, y por el propio enfermo, de la CF mediante la técnica en evaluación mostró una baja variabilidad y una elevada correlación con el test de ELISA convencional, sobre todo en sensibilidad y valor predictivo positivo.

Conclusión práctica: la CF se refuerza como una prueba diagnóstica útil en el control de la EII, y podría ser una herramienta interesante para su monitorización a distancia y apoyo del autocontrol del paciente.

Técnicas de imagen

Destacaría un par de estudios de esta DDW 2015. El primero correlacionó eRM y cápsula endoscópica en la EC, que cuantificó la inflamación medida por ambos estudios²³. Incluyó pacientes con EC de intestino delgado en remisión o con actividad leve, a quienes se realizó inicialmente una eRM y posteriormente una cápsula endoscópica. Comparó los índices de inflamación para intestino delgado distal por ambos métodos (MaRIA y Lewis score y CECDAI), así como con la CF y la proteína C reactiva (PCR). La correlación entre la inflamación medida por cápsula endoscópica y eRM fue significativa y superior en los pacientes con actividad endoscópica más marcada, mientras que la correlación con la CF fue discreta, aunque mejor que con la PCR. El segundo trabajo abordó la utilidad de la colonografía por tomografía computarizada (TC) a “ultra baja” dosis de radiación²⁴. A pesar de que algunas ventajas de la TC se ven limitadas por la radiación que conlleva, es factible reducirla mediante diversas modificaciones que minimizan el “ruido” manteniendo su validez. En este trabajo se aplicó un sistema de ultra baja radiación y se analizó su utilidad para evaluar la mucosa en la CU comparándola con la colonoscopia óptica. Se trató de un estudio prospectivo en 75 casos de CU, a los que se practicó el mismo día una colonoscopia óptica y una colonografía por TC de baja radiación. Se ob-

tuvo una buena correlación entre los hallazgos mucosos medidos por TC y por colonoscopia. Otras variantes de la TC, como la de energía dual, también podrían ser útiles en otros escenarios²⁵.

Conclusión práctica: las pruebas de imagen consolidan su valor en la evaluación de los pacientes con EII. La TC podría conseguir minimizar uno de sus problemas fundamentales: la radiación.

Niveles de agentes biológicos

El uso de niveles de biológicos y sus anticuerpos se incorporará indudablemente de forma rutinaria a nuestra práctica en el futuro, aunque cuándo y con qué “fuerza” no está aún bien determinado. En el caso de los anti-TNF, el escenario con utilidad mejor establecida es la pérdida de respuesta, si bien también hay otros, como la optimización de la inducción o la retirada del tratamiento. Es menos claro su papel para “dirigir” las dosis en el mantenimiento usando estrategias proactivas de acuerdo a niveles “objetivo” o rango terapéutico, aún no definidos adecuadamente.

En la DDW 2015 se han comunicado varios trabajos acerca del uso de niveles de anti-TNF y sus anticuerpos, alguno destacable. El primero de ellos evaluó la posibilidad de emplear determinaciones no valle, sino entre dosis²⁶. Esto tendría su importancia práctica en muchos centros en los que disponer de estos resultados se demora, porque permitiría acelerar la toma de decisiones y el ajuste de dosis. En este estudio se comprobó que, en el mantenimiento de los pacientes en remisión bajo tratamiento, los valores detectados en la semana 4 o 6 permitieron predecir los niveles valle (4 o 2 semanas después, respectivamente). El segundo trabajo, en este caso además español, analizó la utilidad de los niveles de adalimumab en la inducción, escenario en el que los datos son mucho menores y parece que son superponibles a los obtenidos con infliximab²⁷. La obtención de niveles elevados durante la inducción (semana 8) supuso una mayor tasa de respuesta y remisión en la semana 14. Incluso se pudieron detectar niveles “objetivo” con importante valor predictivo de respuesta/remisión. Un tercer estudio relevante evaluó la importancia relativa de los niveles y la “carga” inflamatoria en la inducción (ratio TNF/PCR), y esta última pareció más importante²⁸. Esto vuelve a poner en duda el concepto de “inflamación no mediada por TNF α ”, que se atribuye a los no respondedores primarios, con una potencial optimización de la eficacia de estos agentes en este escenario. Recomiendo la lectura de 3 estudios referidos al tratamiento con agentes anti-TNF publicados muy recientemente, que dejan claro que aún se puede mejorar en su uso y que muy probablemente necesitará de la medición de niveles, entre otras cosas²⁹⁻³¹.

Respecto a vedolizumab, también se presentaron datos preliminares sobre niveles. Así, un póster comunicó resultados de práctica clínica sobre niveles y anticuerpos medidos mediante HMSA (*homogeneous mobility shift assay*)³². No menos interesante es un estudio que sugirió la posible utilidad de otro biomarcador en el tratamiento con vedolizumab: los niveles plasmáticos de MADCAM-1³³. Dichos niveles

disminuyen tras la administración de vedolizumab y podrían ser un biomarcador individual farmacodinámico de una adecuada exposición al agente terapéutico, indicador precoz de eficacia, anterior a la respuesta clínica y potencialmente más sensible que sus niveles en plasma.

Conclusión práctica: los valores de biológicos y sus anticuerpos contribuirán a su uso más eficiente, con el fin último de individualizar el tratamiento, al que se incorporarán seguro otros biomarcadores.

Prevención del cáncer colorrectal en la enfermedad inflamatoria intestinal

Se acepta que la toma de biopsias aleatorias no es un buen sistema de detección de la displasia como prevención del cáncer colorrectal (CCR) en la EII, y la cromoendoscopia es el estándar recomendado por los consensos de expertos³⁴. Sin embargo, su uso no se ha generalizado y su aplicación práctica tiene algunas dificultades, entre otras las derivadas del uso de colorantes. El avance tecnológico de los aparatos de endoscopia, con la mejora de la alta definición y los filtros digitales, quizá podría hacer menos necesario el uso de colorantes, lo que sería sin duda una ventaja.

En la DDW 2015 se han comunicado 2 estudios de calidad en la prevención del CCR en la EII, e incluyen en su análisis la utilidad de estas nuevas tecnologías. El primero de ellos comparó 3 métodos (endoscopia de alta definición, alta definición con cromoendoscopia, alta definición con cromoendoscopia electrónica) en un estudio aleatorizado para la detección de displasia en la CU³⁵. Se incluyó a 95 pacientes con CU de larga evolución y en remisión. Se usó el patrón de Kudo y Paris para la clasificación endoscópica y el de Viena para las lesiones neoplásicas. La mayoría de las lesiones displásicas fueron detectadas por la endoscopia de alta definición, que fue superior, junto con la endoscopia con cromoendoscopia digital, a la cromoendoscopia convencional. A pesar de las limitaciones (escaso número de pacientes, no se realizan todas las técnicas consecutivamente en un mismo paciente, solo un endoscopista en todo el estudio), los resultados obligan a replantearse el papel de la cromoendoscopia óptica en la era de la endoscopia de alta definición y con nuevos y cada día mejores filtros digitales. El segundo estudio también es un ensayo aleatorio y controlado, que en este caso comparó endoscopia de alta definición con luz blanca frente a alta definición y cromoendoscopia con colorante³⁶. En el análisis se incluyó a 103 pacientes con CU de larga evolución sometidos a programa de cribado. La colonoscopia de alta definición con cromoendoscopia mejoró la detección de lesiones displásicas y con solo 8 min de tiempo más por exploración.

Conclusión práctica: la cromoendoscopia es la técnica recomendada para detectar la displasia y prevenir el CCR en los pacientes con CU. Sin embargo es posible que nuevas técnicas futuras permitan una eficacia similar sin el empleo de colorantes reales. En cualquier caso, y en espera de resultados de ensayos amplios, siempre se debería emplear endoscopios de alta definición y practicar la endoscopia con el paciente en remisión y adecuada preparación.

Conflicto de intereses

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

Bibliografía

1. Turpin W, Espin-Garcia O, Shestopaloff K, Xu L, Silverberg MS, Smith M, et al. Genome-wide association of composition and diversity of the intestinal bacterial phyla in healthy first degree relatives (FDR) of Crohn's disease (CD) subjects. *Gastroenterology*. 2015;148:S-140.
2. Casén C, Vebø HC, Sekelja M, Hegge FT, Karlsson MK, Cierniejewska E, et al. Deviations in human gut microbiota: a novel diagnostic test for determining dysbiosis in patients with IBS or IBD. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;42:71-83.
3. Choung RS, Stockfisch TP, Princen F, Maue AC, De Vroey B, Porter CK, et al. Longitudinal status of serological markers predict Crohn's disease phenotype before diagnosis: a 'PREDICTS' study. *Gastroenterology*. 2015;148:S-22.
4. 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.
5. Hamilton AL, Kamm MA, Selvaraj F, Princen F, De Cruz P, Wright EK, et al. Serological antibodies for the prediction of post-operative recurrent Crohn's disease results from the POCER study. *Gastroenterology*. 2015;148:S-116.
6. Ananthakrishnan AN, Khalili H, Song M, Higuchi LM, Richter JM, Chan AT. Zinc intake and risk of Crohn's disease and ulcerative colitis: a prospective cohort study. *Gastroenterology*. 2015;148:S-3.
7. Benchimol EI, Kaplan G, Nguyen GC, Jones JL, Guttman A, et al. The influence of rural/urban environment on the risk of inflammatory bowel disease in Canada: a population-based and birth cohort study from the Canadian Gastro-Intestinal Epidemiology Consortium (CanGIEC). *Gastroenterology*. 2015;148:S-3.
8. Ungaro RC, Atreja A, Chang H, Colombel J-F. Statins associated with decreased risk of new onset IBD. *Gastroenterology*. 2015;148:S-4.
9. Desai CS, Martin SS, Blumenthal RS. Non-cardiovascular effects associated with statins. *BMJ*. 2014;349:g3743.
10. Peyrin-Biroulet L, Cieza A, Sandborn WJ, Coenen M, Chowers Y, Hibi T, et al; International Programme to Develop New Indexes for Crohn's Disease (IPNIC) group. Development of the first disability index for inflammatory bowel disease based on the international classification of functioning, disability and health. *Gut*. 2012;61:241-7.
11. Gower-Rousseau C, Sarter H, Tavernier N, Savoye G, Fumery M, Duhamel A, et al. Validation of the inflammatory bowel disease disability index in a population-based cohort. *Gastroenterology*. 2015;148:S-39.
12. Vergara M, Calvet X, Sicilia B, Ramos A, Gomollón F. Validation of a self-reported ulcerative colitis work disability questionnaire (UCWDQ). *Gastroenterology*. 2015;148:S-845.
13. Ramos Rivers C, Szigethy E, Baker K, Hashash JG, Dunn MA, Regueiro M, et al. Does persistent stress impact quality of life and disease course in patients with IBD? A 4 year prospective study. *Gastroenterology*. 2015;148:S-39.
14. Jinjavadia R, Hart BR, Parekh R, Shah SP, Liangpunsakul S, Kaur N. Rates of mental disorders are high among individuals with inflammatory bowel disease in United States. *Gastroenterology*. 2015;148:4:S-40.
15. Kahn SA, Lin C-W, Ozbay B, Chao J, Skup M. The indirect costs and family burden of pediatric Crohn's disease in the United States. *Gastroenterology*. 2015;148:S-40.

16. Click BH, Ramos Rivers C, Hashash JG, Dunn MA, Barrie A, Schwartz M, et al. Demographic predictors of high-cost inflammatory bowel disease patients: a prospective 5-year study. *Gastroenterology*. 2015;148:S-40.
17. O'Byrne S, Keir ME, Cabanski CR, Zhao R, Colombel J-F, Panes J, et al. Rectal bleeding accurately reflects level of mucosal inflammation in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2015;148:S-44.
18. Cerrillo E, Beltrán B, Pous S, Echarri A, Gallego JC, Iborra M, et al. P. Fecal calprotectin in ileal Crohn's disease: relationship with magnetic resonance enterography and a pathology score. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21:1572-9.
19. Theede K, Holck S, Ibsen P, Ladelund S, Nordgaard-Lassen I, Mertz Nielsen A. Level of fecal calprotectin correlates with endoscopic and histologic inflammation and identifies patients with mucosal healing of ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015; doi: 10.1016/j.cgh.2015.05.038. [Epub ahead of print].
20. Guardiola J, Lobatón T, Rodríguez-Alonso L, Ruiz-Cerulla A, Arajol C, Loayza C, et al. Fecal level of calprotectin identifies histologic inflammation in patients with ulcerative colitis in clinical and endoscopic remission. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12:1865-70.
21. Huang VW, Prosser C, Kroeker KI, Wang H, Shalapay C, Dhani N, et al. Knowledge of fecal calprotectin and infliximab trough levels alters clinical decision-making for IBD outpatients on maintenance infliximab therapy. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21:1359-67.
22. Nakarai A, Kato J, Hiraoka S, Takashima S, Takei D, Inokuchi T, et al. Ulcerative colitis patients in clinical remission demonstrate correlations between fecal immunochemical test results, mucosal healing, and risk of relapse. *Gastroenterology*. 2015;148:S-194.
23. Kopylov U, Klang E, Ben-Horin S, Yablecovitch D, Lahat A, Neuman S, et al. Quantification of inflammation in small bowel Crohn's disease patients by videocapsule endoscopy and magnetic resonance enterography. *Gastroenterology*. 2015;148:S-72.
24. Miyamura M, Takeuchi K, Arai T, Kasai R, Yamada A, Suzuki Y. The Usefulness of ultra-low dose CT colonography for assessing mucosal inflammation in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2015;148:S-74.
25. Adar T, Biron R, Shitrit AB, Wengrower D, Kuint RC, Halper IH, et al. Dual energy computerized tomography (DE-CT) for predicting the need for surgery in patients with Crohn's disease and obstructing intestinal lesions - Results of a double blind prospective study. *Gastroenterology*. 2015;148:S-192.
26. Hoekman DR, Lowenberg M, Mathôt RA, D'Haens GR. Non-Trough IFX concentrations reliably predict trough levels and accelerate dose-adjustment in Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 2015;148:S-107.
27. Chaparro M, Guerra I, Iborra M, Cabriada Nuño JL, Bujanda L, Taxonera C, et al. Correlation between adalimumab serum levels and remission after the induction phase in Crohn's disease patients. *Gastroenterology*. 2015;148:S-107.
28. Billiet T, Cleynen I, Ballet V, Claes K, Princen F, Sing S, et al. Drug concentrations and antibodies to infliximab are inferior to the impact of disease burden in primary non-response to infliximab in Crohn's disease patients. *Gastroenterology*. 2015;148:S-62.
29. Yarur AJ, Jain A, Sussman DA, Barkin JS, Quintero MA, Princen F, et al. The association of tissue anti-TNF drug levels with serological and endoscopic disease activity in inflammatory bowel disease: the ATLAS study. *Gut*. 2015; doi: 10.1136/gutjnl-2014-308099. [Epub ahead of print].
30. Castele NV, Ferrante M, Van Assche G, Ballet V, Compennolle G, Van Steen K, et al. Trough concentrations of infliximab guide dosing for patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2015;148:1320-9.
31. Martínez-Vázquez M, Patwardhan VR, Moss AC, Sandborn WJ, Cheifetz AS. Proactive therapeutic concentration monitoring of infliximab may improve outcomes for patients with inflammatory bowel disease: results from a pilot observational study. *Vaughn BP1. Inflamm Bowel Dis*. 2014;20:1996-2003.
32. Salbato J, Westin S, Reddy R, Donthi N, Jain A, Singh S. Validation of a Homogenous Mobility Shift Assay (HMSA) for the measurement of vedolizumab (VLM) and anti-Vlm antibodies in inflammatory bowel disease (IBD) patient serum. *Gastroenterology*. 2015;148:S-852.
33. Boland BS, Rivera-Nieves J, Jain A, Kirkland R, Liu X, Kondragunta V, et al. Soluble MAdCAM-1: a potential biomarker for response to vedolizumab. *Gastroenterology*. 2015;148:S-106-7.
34. Laine L, Kaltenbach T, Barkun A, McQuaid KR, Subramanian V, Soetikno R. SCENIC international consensus statement on surveillance and management of dysplasia in inflammatory bowel disease. *Gastrointest Endosc*. 2015;81:489-501.
35. Iacucci M, Gasia MF, Urbanski SJ, Parham M, Kaplan G, Panaccione R, et al. A randomized comparison of high definition colonoscopy alone with high definition dye spraying and electronic virtual chromoendoscopy using iSCAN for detection of colonic dysplastic lesions during IBD surveillance colonoscopy. *Gastroenterology*. 2015;148:S-4.
36. Mohammed N, Kant P, Abid F, Rotimi O, Prasad P, Hamlin JP, et al. High definition white light endoscopy (HDWLE) versus high definition with chromoendoscopy (HDCE) in the detection of dysplasia in long standing ulcerative colitis: a randomized controlled trial. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2015;81:AB148.