



GRUPO ESPAÑOL DE TRABAJO
EN ENFERMEDAD DE CROHN Y COLITIS ÚLCEROSA

Enfermedad Inflamatoria Intestinal al Día

www.elsevier.es/eii



REVISIÓN

Investigación clínica en 2016: artículos destacados



G. Trejo, A. Marco-Marqués, S.V. Hernández y M.M. Boscá-Watts*

Unidad de EII, Servicio de Medicina Digestiva, Universidad de Valencia, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Valencia, España

Recibido el 26 de febrero de 2017; aceptado el 16 de marzo de 2017

PALABRAS CLAVE

Investigación clínica;
Año 2016;
Enfermedad de
Crohn;
Colitis ulcerosa

Resumen En el año 2016, se han publicado numerosos artículos de calidad sobre la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa (CU). La importancia de la dieta o de los gérmenes en la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), la repercusión de la EII en la calidad de vida, el papel de la calprotectina o la posibilidad de usar el PET en el seguimiento de la EII son algunos de los temas a destacar.

El tratamiento ha sido foco de numerosos ensayos, consolidando el infliximab (sugiriendo niveles en la semana 2), el adalimumab y el golimumab, como tratamientos de primera línea, apoyando el uso de ustekinumab en EC, y dejando el metotrexato como último recurso en la CU, salvo en artropatía. Por otro lado, se han sugerido alternativas como células madre, biosimilares y nuevos fármacos.

© 2017 Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Clinical research;
Year 2016;
Crohn's disease;
Ulcerative colitis

Clinical research of 2016: the most relevant

Abstract Many high quality articles were published in 2016 regarding Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC). The importance of diet and microbes in inflammatory bowel disease (IBD), the burden of IBD on patient quality of life are some of the relevant topics. The role of calprotectin or the possibility of using PET for follow-up is also highlighted.

IBD treatment has been the focus of numerous clinical trials, which have consolidated infliximab (suggesting levels in week 2), adalimumab, and golimumab as front-line treatment. The use of ustekinumab in CD is supported, with methotrexate being left as a last resort, except in the case of arthropathy. Other treatments investigated that are worth mentioning were stem cells, other biosimilar, and new drugs.

© 2017 Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU). Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: inflamatoriahcu@gmail.com (M.M. Boscá-Watts).

Introducción

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) abarca un amplio abanico de enfermedades crónicas (enfermedad de Crohn [EC], colitis ulcerosa [CU], colitis indeterminada y las colitis microscópicas) que afectan al intestino, y cursan en brotes. Su alta prevalencia e incidencia, el hecho de que predominantemente afectan a una población joven en activo, que los tratamientos son caros, inespecíficos y no exentos de efectos secundarios, y, sobre todo, que su causa sigue siendo desconocida, hacen de esta enfermedad una diana primordial para la investigación.

Tan solo en PubMed, hay 4.461 referencias de artículos publicados en 2016 sobre *inflammatory bowel disease*. Para acotar la búsqueda, se ha incluido el término *human*, reduciendo el número a 1.552, y *clinical trial*, con lo que se reduce a 65 publicaciones. De estas, se han elegido las de mayor rigor metodológico o resultados más trascendentes, tanto positivos como negativos, en inglés o en español. Para asegurarnos de no excluir estudios españoles importantes del año 2016, que no fuesen ensayos clínicos aleatorizados, se introdujeron los términos *inflammatory bowel disease and spain* y se filtró por *humans* y el año 2016. De los 58 artículos españoles que cumplían esos criterios, se han incluido los más relevantes, aunque todos mostraban un elevado nivel de calidad.

A continuación, se resumen algunos de los artículos de investigación clínica seleccionados en función de los criterios anteriormente expuestos, clasificados según traten temas epidemiológicos, de metodología diagnóstica o tratamiento, de la EC y de la CU.

Epidemiología

La implicación de la dieta en el riesgo de padecer EII es una duda que surge frecuentemente en la consulta. Los pacientes a menudo asocian sus brotes a determinadas transgresiones dietéticas, pero los médicos generalmente les decimos que la dieta no influye en la actividad de su EII. En 2016, se ha retomado la investigación del papel de la dieta. Destacan 2 estudios: uno de Limdi et al.¹, que evalúa las creencias de los pacientes, y otro, de Racine et al.², que busca la relación de determinados patrones dietéticos con la EC y la CU.

Limdi et al. evaluaron las creencias y comportamientos dietéticos en 400 pacientes con EII de Manchester (Reino Unido)¹. Cerca del 48% consideraban que la dieta era el factor causal inicial de su enfermedad, el 57% que podía desencadenar un brote, el 60% que sus síntomas empeoraban con determinados alimentos y el 66% evitaban algunos alimentos para prevenir brotes, con mayor influencia de estas creencias en pacientes con EC. Además, la mitad de ellos nunca habían recibido consejos dietéticos, lo que pone de manifiesto la necesidad de educar a los pacientes y aumentar el conocimiento sobre la enfermedad y su relación con la dieta.

Por otro lado, dentro del estudio prospectivo EPIC europeo sobre cáncer se estableció otro de casos y controles, para analizar el riesgo de los diversos patrones dietéticos en el desarrollo de la EII². Se disponía de una población muestral de 366.351 participantes con EII, incluyendo 256 casos

incidentes de CU, 117 con EC y 4 controles emparejados por cada caso de EII.

En el análisis global, se observó que no había un patrón de dieta asociado al riesgo de desarrollar EC o CU. Sin embargo, al excluir los casos que ocurrieron dentro de los primeros 2 años después de la evaluación de la dieta, hubo una asociación positiva entre un alto consumo de azúcar y refrescos y CU. Concretamente, se observó que un desequilibrio dietético, basado en un elevado consumo de azúcares y refrescos, y pocas frutas y, sobre todo, escasa ingesta de verduras, se asociaba a un riesgo aumentado de tener CU (OR de 1,68; IC 95%: 1,00-2,82; $p=0,02$). No se encontró ninguna relación significativa con la EC. Los autores refieren que, al tratarse de un subanálisis, los resultados se deben interpretar con cautela y que son necesarios nuevos estudios cuyo objetivo principal sea el comprobar este vínculo².

La etiología de la EII sigue siendo un enigma, pero se han descrito numerosos factores genéticos y ambientales como posibles factores implicados. Los gérmenes y, en concreto, las micobacterias, han sido objeto de estudio en múltiples ocasiones, sobre todo en relación con la EC³.

El género de las micobacterias se caracteriza por encontrarse en el medio ambiente y una subespecie, la *Mycobacterium avium paratuberculosis*, se ha relacionado o está presente en pacientes tanto con EC como con CU, aunque no está establecido un mecanismo fisiopatológico que explique que dicha bacteria desencadene el inicio de la enfermedad inflamatoria.

Timms et al.⁴ analizaron en biopsias colónicas, obtenidas mediante colonoscopia, de 105 sujetos —42 controles, 22 EC, 20 CU y 21 con aftas en íleon terminal— la presencia de esta micobacteria. En 6 pacientes con EC (29%) y 3 con CU (%) se detectó positividad para *Mycobacterium paratuberculosis* (mediante métodos específicos basados en proteína C reactiva [PCR]), frente a ninguno del grupo control. La diferencia fue significativa en los pacientes con EC respecto de los controles ($p=0,02$).

Los autores de este estudio sugieren que la *M. paratuberculosis* podría actuar como un gatillo y desencadenar toda una cascada inflamatoria que desarrollaría EC o CU. Se necesitan, sin embargo, estudios con mayor tamaño muestral para poder establecer una causa-efecto. El problema fundamental para ello es metodológico, dada la gran dificultad de cultivar en muestras de tejidos este tipo de bacterias. Concluyen en su publicación que debemos recordar siempre el género *Mycobacterium* como posible causa de enfermedad inflamatoria o incluso como enfermedad independiente que simule la misma⁴.

En un estudio de otra índole, DeBruyn et al.⁵ tratan un tema muy debatido: la capacidad inmunogénica y la reacción frente a las vacunas de los pacientes con EII, por su inmunosupresión mantenida. Este estudio específicamente valora la inmunogenicidad de la vacuna contra la influenza en pacientes tratados con infliximab de mantenimiento.

Se trata de un ensayo aleatorizado realizado en 137 pacientes con EII tratados con infliximab de mantenimiento que recibieron la vacuna antigripal inactivada 2012/2013 en el momento de la infusión de infliximab ($n=69$) o entre infusiones ($n=68$). Extrajeron muestras de suero antes y después de la vacunación para medir los títulos de inhibición de la hemaglutinación, definiendo protección serológica cuando los títulos posvacunación eran $\geq 1:40$.

Al comparar los sujetos vacunados en el momento de infliximab con los vacunados a mitad de ciclo, se observó una protección serológica en un 67% frente a un 66% para H1N1, un 43% frente a un 49% para H3N2 y un 69% frente a un 79% para influenza B. Ninguno de los pacientes presentó un incremento en la actividad de la enfermedad atribuible a la vacunación.

Así pues, concluyen que la protección serológica a la vacuna de la gripe se logra, aproximadamente, en solo un 45 a 80%, que el momento de la administración de la vacuna respecto de la infusión de infliximab no influye en la obtención de protección serológica, y que la vacuna contra la gripe es bien tolerada. Por lo tanto, se recomienda la vacunación de la gripe en cualquier momento durante el tratamiento con infliximab en pacientes con EII⁵.

La EII tiene relación con múltiples entidades clínicas. Una de ellas es la disfunción eréctil, que no se suele tener en cuenta al evaluar un paciente con EII. Kao et al.⁶ han realizado un estudio poblacional sobre la disfunción eréctil en la EII en Taiwán, utilizando como fuente de datos aquellos pacientes registrados en el sistema de seguros de salud desde el año 2000 al 2011.

La muestra del estudio fueron aquellos pacientes con diagnóstico de EII y el evento de medición de interés fue el desarrollo de disfunción eréctil, definido como la incapacidad para obtener o mantener una erección para conseguir una relación sexual satisfactoria. Para cada paciente con EII se seleccionaron 4 controles que no tenían la enfermedad y que también estaban en el registro nacional de salud.

En total se identificaron 1.845 casos con diagnóstico reciente de EII con una edad media de 50 años y 7.380 controles sin EII con una edad media de 49 años. El análisis estadístico mostró un incremento en los diagnósticos de disfunción eréctil en aquellos pacientes con EII, expresado en una incidencia acumulada del 1,36%. Los pacientes con EII tenían una mayor prevalencia de comorbilidades y uso de medicamentos relacionados con la disfunción eréctil: enfermedad arterial coronaria, enfermedad arterial periférica y enfermedad renal crónica, y toma de medicamentos como opiáceos o esteroides

Por ello, se realizó un análisis en aquellos pacientes que no tenían ninguna comorbilidad asociada salvo EII y desarrollo de disfunción eréctil, obteniendo un riesgo de disfunción eréctil de 2,46 (IC 95%: 1,32-4,58; $p < 0,05$) en comparación con pacientes sin EII (1,4; IC 95%: 1,22-4,20; $p < 0,05$). Tras el ajuste por edad, sexo, presencia o ausencia de comorbilidades y medicación, el riesgo de desarrollar disfunción eréctil en pacientes con EII quedó establecido en 1,64 (IC 95%: 1,07-2,52; $p < 0,05$).

Los autores refieren que, al tratarse de un estudio poblacional, epidemiológico, la relación causa-efecto no está claramente establecida, pero que, de confirmarse, el daño endotelial y microvascular podría ser una de las hipótesis para explicar esta comorbilidad. Comentan que en la práctica clínica diaria debemos tener en cuenta este aspecto, ya que puede influir de manera notable en la calidad de vida de los pacientes⁶.

Diagnóstico y seguimiento

La endoscopia es el patrón oro para el diagnóstico y seguimiento de pacientes con EC. En la búsqueda de un enfoque

menos invasivo para el seguimiento de estos pacientes, Kuwaki et al.⁷ llevaron a cabo un estudio cuyo objetivo fue examinar si la F-fluorodesoxiglucosa (FDG) por PET podía convertirse en una herramienta útil. Valoraron 12 pacientes tratados mediante granulocitoaféresis, controlados mediante el índice de actividad de la enfermedad de Crohn (CDAI). De los 12 pacientes, 6 mostraron mejoría significativa del CDAI y una menor captación de FDG-PET en las áreas regionales de intestino afectas, mientras que aquellos en quienes el índice de CDAI no mejoró no se observaron cambios.

Los autores sugieren que se abre una posibilidad de seguimiento no invasiva en pacientes tratados con granulocitoaféresis, sin embargo, se requieren estudios con mayor número de pacientes para validar los resultados⁷.

Wright et al.⁸ intentan validar el uso de marcadores biológicos para el control de la EC. Evalúan los niveles de la calprotectina fecal (CF), lactoferrina (LF) y la S100A12 (SF) y su correlación con los hallazgos endoscópicos. Analizaron 135 pacientes con EC, con criterios quirúrgicos, de manera prospectiva y aleatorizada. Un total de 319 muestras de heces fueron analizadas para CF, LF y SF antes de la resección intestinal, y a los 6, 12, y 18 meses tras la misma. La colonoscopia se realizó a los 6 o 18 meses. La recurrencia endoscópica se evaluó mediante la puntuación de Rutgeerts, a ciegas. Así mismo se midió la PCR y el CDAI.

Las concentraciones de CF, LF y SF fueron elevadas antes de la cirugía (mediana: 1.347, 40,9 y 8,4 mg/g, respectivamente). A los 6 meses de la intervención las concentraciones disminuyeron en todos los parámetros (166, 3 y 0,9 mg/g) y fueron más altas en la recurrencia que en la remisión de la enfermedad (CF: 275 frente a 72 mg/g, $p < 0,001$; LF: 5,7 frente a 1,6 mg/g, $p = 0,007$; SF: 2,0 frente a 0,8 mg/g, $p = 0,188$). La CF y LF se correlacionaron significativamente con la presencia y gravedad de la recurrencia endoscópica, mientras que la SF y la PCR no lo hicieron.

Por ello, proponen utilizar de manera habitual la calprotectina o la LF en el postoperatorio para valorar la recurrencia, mientras que la colonoscopia se dejaría para casos en los que exista discordancia clínico-biológica. La realización de nuevos estudios clínicos que valoren esta propuesta es importante para la creación de protocolos de uso rutinario⁸.

Mirsepasi-Lauridsen et al.⁹ compararon 3 test de medida de calprotectina mediante ELISA (CALPRO, HK325 y EK-CAL) en su capacidad de detectar EII y distinguir entre actividad o quiescencia. CALPRO demostró la mejor especificidad (96%). En la segunda parte del estudio, se utilizó el test CALPRO para relacionar los valores de CF y la actividad, según índices clínicos (el *Simple Clinical Colitis Activity Index* [SCCAI], el *Harvey Bradshaw Index* [HBI] y el *Modified Pouchitis Disease Activity Index* [MPDAI]). Los niveles de CALPRO demostraron una buena capacidad para distinguir actividad en pacientes con CU (mediana de niveles de calprotectina de 150 mg/kg en CU activa y 39 mg/kg en CU inactiva) y pacientes con reservorio (mediana de niveles de calprotectina de 296 mg/kg en actividad y 117 mg/kg si la enfermedad estaba inactiva), pero no en pacientes con EC.

Existen diferencias en cuanto al manejo del paciente con EII según centro y especialista. Para mejorar esta situación, Lee et al. incorporaron una sesión educativa de 1 h en su servicio de Gastroenterología sobre el manejo de la

enfermedad dirigida a médicos especialistas en formación en Florida (EE. UU.). Se revisaron 50 historias clínicas antes y después de haber recibido esta sesión, comprobando una mejoría en la recogida de datos durante la visita al paciente después de la sesión, sin haber diferencias en cuanto al año de formación¹⁰.

La CU se caracteriza por episodios de remisión y recaídas, con una variabilidad considerable entre individuos. Para agilizar el seguimiento de los pacientes con CU, Marín-Jiménez et al.¹¹ evaluaron el rendimiento diagnóstico del índice simple de actividad clínica de la colitis SCCAI, realizado online por los pacientes con CU, desde su domicilio, mediante un estudio prospectivo, no intervencionista, con seguimiento del paciente durante 6 meses (evaluación clínica a los 3 y 6 meses por el paciente y por el médico). Se evaluó el rendimiento diagnóstico del SCCAI realizado por el paciente en su domicilio comparándolo con el mismo índice evaluado por el gastroenterólogo en el hospital. La correlación de puntuación del SCCAI por los pacientes y el médico fue del 85% sobre el estado de remisión o actividad (IC 95%: 80,8-88,6), con un valor predictivo negativo de actividad de la enfermedad de un 94,5% (91,4-96,6). La disponibilidad de herramientas validadas como estas posibilita la monitorización remota y el seguimiento flexible en pacientes con CU en remisión, permitiendo así la valoración médica solo de pacientes más graves.

La EII puede afectar el desempeño laboral del paciente. Vergara et al.¹² realizaron un estudio con el objetivo de desarrollar y validar un cuestionario español breve de discapacidad laboral de la enfermedad de Crohn (sCDWDQ), partiendo del cuestionario original de CDWDQ que previamente habían elaborado y validado. El CDWDQ, que lo realiza el propio paciente, incluye 16 ítems. Se acortó el CDWDQ para facilitar su uso en la investigación y la práctica diaria. Se analizaron las respuestas de los pacientes (n = 108) al cuestionario de discapacidad de trabajo de EC (CDWDQ) de 16 ítems, para obtener el sCDWDQ de 9 ítems. Ciento cincuenta y un pacientes fueron incluidos en la fase de validación del cuestionario breve. La validez convergente fue confirmada por las correlaciones entre el sCDWDQ y la actividad clínica (r = 0,66, p < 0,01), cuestionario de calidad de vida, cuestionario de EII corto IBDQ-9 (r = 0,74, p < 0,001), Euroqol-5D (r = 0,63, p < 0,01), escala visual analógica del EuroQol-5D (r = 0,54, p < 0,01) y el deterioro global del trabajo (r = 0,66, p < 0,01). Se concluyó que el sCDWDQ es una herramienta simple, válida y fiable para detectar, medir y monitorizar la discapacidad laboral en la EC¹².

Tratamiento

La anemia y la deficiencia de hierro son muy frecuentes en la EII. Pocos estudios han evaluado cómo afectan estas carencias en la calidad de vida de los pacientes con EII. García-López et al.¹³ realizaron un estudio prospectivo, multicéntrico y observacional en 72 pacientes con EII, que fueron tratados con hierro carboximaltosa intravenoso en una o 2 sesiones, valorando la respuesta, la eficacia (corrección de la anemia o aumento de Hb ≥ 2 g/dl) y la calidad de vida del paciente a la semana 2 y a la semana 12 tras la terapia con hierro. Se evaluó además la actividad de la EII antes y después del tratamiento. El estudio demostró que el

uso de dosis altas de hierro carboximaltosa i.v. (máximo 1 g o 20 mg/kg por infusión) es seguro y efectivo, con una eficacia rápida (corrección de la anemia casi completa a las 2 semanas) y una mejoría en la calidad de vida. No observaron empeoramiento de las características clínicas o biológicas de la actividad de la EII.

La hipovitaminosis D es común en la población pediátrica con EII, y la dosis óptima de reposición no está correctamente establecida. Simek et al.¹⁴ compararon 2 regímenes (5.000 UI de vitamina D3/10 kg de peso/semana frente a 10.000 UI de vitamina D3/10 kg de peso/semana, durante 6 semanas por vía oral), en pacientes pediátricos y adolescentes, con déficit de vitamina D y EII. Objetivaron un mayor aumento de los niveles de 25(OH)D en el grupo de mayor dosis a las 8 semanas del inicio del estudio, sin diferencias en cuanto a raza. Los niveles de 25(OH)D a las 12 semanas presentaron una reducción, lo que implica la necesidad de una terapia a largo plazo o de mantenimiento. No hubo cambios en cuanto a los niveles séricos de calcio y PTH, ni se comunicaron efectos adversos. Los autores no añadieron suplementación con calcio, con una tendencia a la mejoría de los niveles de calcemia al corregir la deficiencia de vitamina D.

El arsenal terapéutico de la EII incluye el metotrexato, cuya eficacia es evidente en la EC pero no ha sido establecida en la CU. Por ello, Carbonnel et al.¹⁵ llevaron a cabo un estudio doble ciego, controlado con placebo, para evaluar el metotrexato parenteral 25 mg como tratamiento encaminado a reducir la corticodependencia e inducir la remisión clínica en pacientes con CU.

Se reclutaron un total de 111 pacientes con CU corticodependiente en 26 hospitales de Europa de 2007 a 2013. Se les administró de 10 a 40 mg/día de prednisona al inicio del estudio para posteriormente ser designados al azar, ya sea a placebo o a metotrexato a dosis de 25 mg i.m. o s.c. semanales durante 24 semanas. El criterio de valoración principal fue la remisión libre de esteroides, definida como una puntuación de Mayo < 2 y la completa retirada de esteroides en la semana 16. El objetivo secundario incluyó las remisiones clínica (Mayo ≤ 2 y ningún ítem > 1) y endoscópica sin esteroides en las semanas 16 o 24.

Como resultados, la remisión libre de esteroides en la semana 16 fue alcanzada por 19 de 60 pacientes que recibieron metotrexato y 10 de 51 pacientes que recibieron placebo, con una diferencia del 12,1% (IC 95%: -4,0% al 28,1%; p = 0,15). La proporción de pacientes en remisión clínica libre de esteroides en la semana 16 fue del 41,7% en el grupo de metotrexato y del 23,5% en el grupo placebo, con una diferencia del 18,1% (IC 95%: 1,1% a 35,2%, p = 0,04), concluyendo que el metotrexato parenteral no fue superior en la inducción de la remisión libre de esteroides en pacientes con CU, pero que puede inducir la remisión clínica junto con esteroides logrando una reducción de su dosis¹⁵.

La utilidad de los niveles de infliximab en el tratamiento de los pacientes con EII sigue siendo motivo de controversia. Por ello, Kobayashi et al.¹⁶ han querido averiguar si los niveles de infliximab en la semana 2 de 82 pacientes con CU pueden predecir la respuesta a corto y largo plazo. Obtuvieron una asociación estadísticamente significativa de los niveles con la remisión clínica en la semana 14 (OR: 8,07; IC 95%: 2,84-27,07; p < 0,001) y la curación mucosa en la semana 30 —con colonoscopia—, sin diferencias en cuanto a

características basales o resultados analíticos de los pacientes, como se había sugerido en estudios previos. Concluyen que los niveles de fármaco en la semana 2 proporcionan una ayuda para tomar decisiones tempranas de intensificación o cambio de fármaco.

El tratamiento de la CU tiene intención de curar la mucosa y mantener la remisión evitando la progresión de la enfermedad. Iborra et al.¹⁷ realizaron un estudio de cohortes utilizando datos del registro ENEIDA con el fin de evaluar la efectividad real del adalimumab en la CU y de identificar factores predictores de remisión.

Se incluyeron 263 pacientes (87 naïf y 176 previamente expuestos al anti-TNF alfa). Se evaluó a las 12 semanas la repuesta, remisión clínica y las tasas de remisión endoscópica, siendo del 51, 26 y 14%, respectivamente. El grupo naïf demostró una mejor respuesta al tratamiento que el grupo expuesto a anti-TNF a corto plazo y al año ($p=0,01$). Las tasas de eventos adversos fueron mayores en pacientes con exposición previa al anti-TNF. La falta de respuesta primaria al tratamiento anti-TNF previo y la enfermedad grave fueron predictores de una remisión clínica más pobre. En el estudio se observó que los niveles bajos de PCR y de CF basal fueron predictores de la remisión clínica, por lo que podrían ser predictores de la efectividad del tratamiento¹⁷.

Otro estudio que buscaba evaluar la eficacia en la práctica clínica del fármaco, una vez comercializado para su uso en EII, fue el de golimumab en pacientes con CU, de Bosca-Watts et al.¹⁸. Realizaron un estudio prospectivo y multicéntrico en la Comunidad Valenciana para evaluar la eficacia a corto plazo (14 semanas) del golimumab en la CU. Aunque el tamaño muestral fue bajo (33 pacientes), comprobaron que, como se observa en estudios de otros fármacos biológicos, la mejor respuesta se obtiene en pacientes naïf a anti-TNF. Así mismo, observaron que, en el 70% de los pacientes corticodependientes, el golimumab posibilitó la retirada de los esteroides, que el 55% de los pacientes presentaron respuesta clínica a las 14 semanas, y que en el 27% de los pacientes fue necesaria la intensificación del fármaco¹⁸.

Se ha descrito la psoriasis como un efecto secundario paradójico de la terapia con anti-TNF. Guerra et al.¹⁹ realizaron un estudio para determinar la incidencia, características clínicas y el tratamiento de la psoriasis inducida por la terapia anti-TNF en una gran cohorte nacional de pacientes con EII que fueron identificados a partir de datos de ENEIDA. Los pacientes que desarrollaron psoriasis por fármacos anti-TNF fueron los casos, mientras que los pacientes tratados con anti-TNF sin psoriasis fueron los controles.

La tasa de incidencia de psoriasis obtenida fue del 0,5% (IC 95%: 0,4-0,6) por paciente/año. El sexo femenino y ser fumador/exfumador se asociaron a un mayor riesgo de psoriasis. Los esteroides tópicos fueron el tratamiento de elección para las lesiones cutáneas, logrando respuesta clínica en el 78% de los pacientes. El 60% de los pacientes que iniciaron tratamiento con otro agente anti-TNF presentaron una recurrencia de la psoriasis. En 45 pacientes (37%), el tratamiento anti-TNF tuvo que ser definitivamente retirado. Se concluyó que la tasa de incidencia de psoriasis inducida por la terapia anti-TNF es mayor en mujeres y en fumadores/exfumadores. En la mayoría de los pacientes, las lesiones cutáneas se controlaron con esteroides tópicos, y, en más de la mitad de los pacientes que cambiaron a otro

agente anti-TNF, reapareció la psoriasis. En la mayoría de los pacientes, la terapia anti-TNF podría mantenerse¹⁹.

Los fármacos biosimilares parecen ser una opción terapéutica actual con eficacia y efectos similares respecto a los fármacos biológicos originales. Un estudio prospectivo, multicéntrico, observacional de cohortes fue diseñado para examinar la eficacia, seguridad e inmunogenicidad de CT-P13, biosimilar a infliximab, en el tratamiento de inducción de EC y CU²⁰. Se incluyeron 210 pacientes con EII (126 EC y 84 CU), y se recogieron datos demográficos y se aplicó una estrategia de vigilancia armonizada. La remisión clínica temprana y la respuesta bioquímica precoz se evaluaron en la semana 14, la remisión clínica libre de esteroides se evaluó en la semana 30. El nivel terapéutico del fármaco se controló mediante técnicas inmunoenzimáticas convencionales.

En la semana 14, el 81,4% de los pacientes con EC y el 77,6% de los pacientes con CU mostraron respuesta clínica, considerada como una disminución de 70 puntos en el índice de CDAI o más del 50% de reducción de fístulas tratándose de EC y una disminución de más de 3 puntos en la puntuación de Mayo para la CU. El 53,6 y el 58,6% de los pacientes con EC y CU, respectivamente, estaban en remisión clínica, que fue considerada cuando el índice de CDAI fue inferior a 150 o ausencia de fístula para EC y una puntuación de Mayo menor de 3 puntos para la CU.

Los autores sugieren que este ensayo clínico indica que CT-P13 es seguro y eficaz en la inducción de la remisión clínica y de la respuesta tanto para EC como para CU, siendo en la práctica clínica diaria una opción terapéutica válida²⁰.

Las distintas dianas terapéuticas sobre las que los nuevos fármacos biológicos actúan han supuesto un avance en el tratamiento de la EII. El ustekinumab es un anticuerpo monoclonal que actúa en la subunidad p40 de las interleucinas 12 y 23. Feagan et al.²¹ han evaluado la eficacia de ustekinumab en la inducción y el mantenimiento de la EC con actividad moderada y grave.

Se realizó una asignación al azar en 2 grupos que recibían ustekinumab 130 mg i.v. o 6 mg/kg peso versus placebo, para la inducción, y 90 mg s.c. cada 8 o 12 semanas de mantenimiento versus placebo. En la primera parte del ensayo (la inducción) se incluyeron 741 no respondedores primarios o secundarios a fármacos anti-TNF, o que hubiesen presentado efectos secundarios importantes a los mismos, y 628 pacientes tratados de forma estable con tratamientos convencionales (incluyendo antibióticos, inmunosupresores, 5-ASA, corticoides —prednisona <40 mg/día o budesonida <9 mg/día—, o anti-TNF, pero sin falta de respuesta o sin efectos secundarios relevantes). De los respondedores a la inducción con ustekinumab (reducción de 100 puntos o más del CDAI en la semana 6), 397 fueron aleatorizados para recibir 90 mg de ustekinumab s.c. cada 8 o 12 semanas, o placebo, de mantenimiento, considerándose respuesta un CDAI ≤ 150 en la semana 44.

Las tasas de respuestas tanto para la terapia de inducción como de mantenimiento fueron significativamente superiores en los grupos tratados con ustekinumab, mientras que los efectos adversos fueron similares en todos los grupos.

Concluyen que ustekinumab es una nueva opción terapéutica en pacientes con EC, ya sea grave o moderada, y sin respuesta a terapias convencionales, incluidos fármacos anti-TNF²¹. Hasta ahora, el ustekinumab formaba parte del tratamiento de rescate como fármaco de uso compasivo,

sin tener unas pautas claras de administración en la EC. Este estudio ha permitido apoyar el uso de ustekinumab como tratamiento de pacientes con EC no respondedores a anti-TNF, o con efectos secundarios relevantes a dichos fármacos, así como establecer las dosis, vías e intervalos de administración del mismo.

En la búsqueda de nuevos fármacos, Monteleone et al.²² habían llevado a cabo un ensayo fase 2 con un oligonucleótido antisentido frente a Smad7 denominado mongersen. Este actúa inhibiendo la proteína Smad7 que interviene en la señalización del factor TGF- β , fundamental en la cascada inflamatoria. Observaron que mongersen había inducido la remisión clínica del 60% de los pacientes con enfermedad activa, y realizaron un análisis post-hoc para determinar la eficacia y seguridad del nuevo fármaco.

Pacientes con EC corticodependiente fueron aleatorizados para recibir mongersen 10, 40 o 160 mg/día o placebo durante 2 semanas; y seguidos durante 10 semanas. La respuesta se evaluó mediante el CDAI (remisión clínica: puntuación < 150 y respuesta clínica: reducción del CDAI \geq 100 puntos) en las semanas 2, 4 y 12 de estos subgrupos.

Las tasas de remisión con este nuevo fármaco fueron significativamente mayores mientras mayor fue la dosis del fármaco utilizado. Las tasas de eventos adversos fueron similares en todos los grupos de tratamiento. Mongersen fue seguro y bien tolerado. El valor de la PCR y el tiempo de evolución de la EC no influyeron en el resultado de este nuevo fármaco. Estos datos difieren de los generados anteriormente a partir de ensayos con infliximab, adalimumab y certolizumab, en los que se observó que la menor duración de la enfermedad se asoció significativamente con una mayor probabilidad de inducir y mantener la remisión en la EC.

La razón por la que existe una respuesta diferente a estos tratamientos es desconocida, pero podría reflejar la expresión dominante de la diana farmacológica en el intestino de los pacientes, ya que se sabe que la producción de TNF puede cambiar durante el curso de la EC, mientras que la expresión de Smad7 se mantiene elevada en pacientes con enfermedad temprana y establecida. Se necesitarán más estudios en el futuro, sobre todo de no inferioridad, para poder utilizar como opción terapéutica este fármaco²².

La EC tiene un fuerte componente poligénico, aunque no es una condición clásica autoinmune. Algunos casos reportados y series sugieren que el trasplante de células madres hematopoyéticas (TCHS) puede beneficiar a algunos pacientes con EC. Hawkey et al.²³ realizaron un ensayo clínico con 2 grupos paralelos aleatorizados para comprobarlo. Se seleccionaron pacientes de entre 18-50 años que presentarían deterioro en la calidad de vida debido a EC refractaria a pesar del tratamiento con 3 o más fármacos (inmunosupresores, biológicos o corticoides), no susceptibles de tratamiento quirúrgico.

Un total de 23 pacientes recibieron trasplante de TCHS más tratamiento estándar de la EC y 22 pacientes (grupo control) fueron tratados con tratamiento convencional de EC y un TCHS diferido al año. No se encontraron diferencias estadísticas entre los 2 grupos en cuanto a la remisión sostenida de la enfermedad al año, pero sí en cuanto a la aparición de mayor toxicidad en el grupo trasplantado. Los resultados de este estudio no respaldan el uso habitual de esta técnica en pacientes con EC refractaria²³.

La enfermedad perianal es uno de los aspectos de la EC más complejos de manejar, sobre todo si hay fístulas. Se han establecido varias estrategias de tratamiento de la enfermedad perianal; una de las más novedosas es la utilización de células madre. El ensayo clínico titulado: «Células madre alogénicas derivadas del tejido adiposo como tratamiento para fístulas perianales complejas en la enfermedad de Crohn» trata de comprobar su eficacia y seguridad. Panés et al.²⁴ realizaron un estudio doble ciego aleatorizado multicéntrico, en 7 países europeos, durante 3 años, en el que se reclutaron 212 pacientes. A 107 se les administró una sola inyección intralesional de 120 millones de células Cx601, y a 105 pacientes 24 ml de solución salina (placebo). Como criterio de respuesta se tuvo en cuenta el cierre de la totalidad de las fístulas en la semana 24 y la ausencia de colecciones comprobadas mediante resonancia magnética. Se obtuvo una respuesta del 50% en los tratados con células madre versus el 34% con placebo. Seis pacientes del grupo que habían recibido células madre presentaron abscesos perianales frente a 9 del grupo placebo, y proctalgia 5 frente a 9, respectivamente. Concluyen que la utilización de células madre puede resultar una opción terapéutica en pacientes con fístulas perianales, sin respuesta a tratamientos convencionales o biológicos, pero que hacen falta más estudios de práctica clínica habitual, reproducibles, para poder establecer esta opción terapéutica de uso rutinario.

La EII se asocia frecuentemente a dolor abdominal crónico, independientemente de la actividad de la misma. Volz et al.²⁵ han realizado un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, comparado con placebo, en 20 pacientes con EII en los que se ha aplicado estimulación con corriente transcraneal directa sobre el córtex motor (2 mA, 20 min, una sesión al día durante 5 días consecutivos en el grupo de tratamiento y durante 30 s en el grupo de control), observando una reducción del dolor abdominal en el grupo de tratamiento. Este estudio sugiere la efectividad de la estimulación transcraneal y la participación de mecanismos centrales en la producción del dolor crónico.

El dolor crónico, previamente abordado, influye negativamente en la calidad de vida de pacientes con EII, pero hay muchos otros aspectos que también la merman. La terapia cognitivo-conductual (TCC) puede ser útil para mejorar la calidad de vida relacionada con la salud en los pacientes con EII, aunque a veces puede haber ciertos problemas de accesibilidad. McCombie et al.²⁶ diseñaron un ensayo aleatorizado de TCC computarizada autoadministrada en 113 pacientes comparado con 86 pacientes que seguían el manejo habitual sin TCC. Los cuestionarios de calidad de vida general y asociada a EII mejoraron en el grupo de tratamiento tras 12 semanas, pero estos resultados no se mantuvieron 6 meses después. Los autores refieren que el principal problema del estudio es el elevado número de pérdidas, que podrían estar producidas por el diseño de la web, la cantidad de tiempo que debían dedicar los pacientes y la falta de contacto con un terapeuta.

Conclusión

Se han publicado numerosos estudios de calidad en 2016, que van a repercutir en nuestro manejo diario de la EII, tanto desde el punto de vista epidemiológico, con más respuestas

que poder dar a aquellos pacientes que nos preguntan sobre la dieta, por ejemplo, o del diagnóstico, con nuevas técnicas de seguimiento y consolidación de marcadores como la calprotectina, o del tratamiento, con nuevos fármacos biológicos o demostración de la efectividad de los ya existentes (como el ustekinumab), o tratamientos locales como la inyección de células madre en la enfermedad perianal.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Autoría

Todos los autores han colaborado por igual en la búsqueda bibliográfica y en el resumen de la misma.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Agradecimientos

Agradecemos al Dr. Miguel Mínguez y al Dr. Francisco Mora sus correcciones y aportaciones.

Bibliografía

- Limdi JK, Aggarwal D, McLaughlin JT. Dietary practices and beliefs in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2016;22:164–70, <http://dx.doi.org/10.1097/MIB.0000000000000585> PMID 26717318.
- Racine A, Carbonnel F, Chan SS, Hart AR, Bueno-de-Mesquita HB, Oldenburg B, et al. Dietary patterns and risk of inflammatory bowel disease in Europe: Results from the EPIC Study. *Inflamm Bowel Dis.* 2016;22:345–54, <http://dx.doi.org/10.1097/MIB.0000000000000638> PMID 26717318.
- Bosca-Watts MM, Tosca J, Anton R, Mora M, Mínguez M, Mora F. Pathogenesis of Crohn's disease: Bug or no bug. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2015;6:1–12, <http://dx.doi.org/10.4291/wjgp.v6.i1.1> PMID 25685606.
- Timms VJ, Daskalopoulos G, Mitchell HM, Neilan BA. The Association of *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* with inflammatory bowel disease. *PLoS One.* 2016;11:e0148731, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0148731> PMID 26849125.
- DeBruyn J, Fonseca K, Ghosh S, Panaccione R, Gasia MF, Ueno A, et al. Immunogenicity of influenza vaccine for patients with inflammatory bowel disease on maintenance infliximab therapy: A randomized trial. *Inflamm Bowel Dis.* 2016;22:638–47, <http://dx.doi.org/10.1097/MIB.0000000000000615> PMID 26595551.
- Kao CC, Lin CL, Huang WY, Cha TL, Lin TY, Shen CH, et al. Association between inflammatory bowel disease and erectile dysfunction: A nationwide population-based study. *Inflamm Bowel Dis.* 2016;22:1065–70, <http://dx.doi.org/10.1097/MIB.0000000000000695>
- Kuwaki K, Mitsuyama K, Kaida H, Takedatsu H, Yoshioka S, Yamasaki H, et al. A longitudinal study of FDG-PET in Crohn disease patients receiving granulocyte/monocyte apheresis therapy. *Cytotherapy.* 2016;18:291–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcyt.2015.10.010> PMID 26700210.
- Wright EK, Kamm MA, de Cruz P, Hamilton AL, Ritchie KJ, Keenan JI, et al. Comparison of fecal inflammatory markers in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2016;22:1086–94, <http://dx.doi.org/10.1097/MIB.0000000000000671> PMID 26818420.
- Mirsepasi-Lauridsen HC, Bachmann Holmetoft U, Ingdam Halkjær S, Angeliki Krogfelt K, Munk Petersen A. Comparison of three commercial fecal calprotectin ELISA test kits used in patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol.* 2016;51:211–7, <http://dx.doi.org/10.3109/00365521.2015.1081399>
- Lee AJ, Kraemer DF, Smotherman C, Eid E. Providing our fellows in training with education on inflammatory bowel disease health maintenance to improve the quality of care in our health care system. *Inflamm Bowel Dis.* 2016;22:187–93, <http://dx.doi.org/10.1097/MIB.0000000000000573>
- Marín-Jiménez I, Nos P, Domènech E, Riestra S, Gisbert JP, Calvet X, et al. Diagnostic performance of the simple clinical colitis activity index self-administered online at home by patients with ulcerative colitis: CRONICA-UC Study. *Am J Gastroenterol.* 2016;111:261–8, <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2015.403>
- Vergara M, Sicilia B, Prieto L, Casellas F, Ramos A, Gomollón F, et al. Development and validation of the Short Crohn's Disease Work Disability Questionnaire. *Inflamm Bowel Dis.* 2016;22:955–62, <http://dx.doi.org/10.1097/MIB.0000000000000678>
- García-López S, Bocos JM, Gisbert JP, Bajador E, Chaparro M, Castaño C, et al. High-dose intravenous treatment in iron deficiency anaemia in inflammatory bowel disease: Early efficacy and impact on quality of life. *Blood Transfus.* 2016;14:199–205, <http://dx.doi.org/10.2450/2016.0246-15>
- Simek RZ, Prince J, Syed S, Sauer CG, Martineau B, Hofmekler T, et al. Pilot study evaluating efficacy of 2 regimens for hypovitaminosis D repletion in pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016;62:252–8, <http://dx.doi.org/10.1097/MPG.0000000000000915>
- Carbonnel F, Colombel JF, Filippi J, Katsanos KH, Peyrin-Biroulet L, Allez M, et al., European Crohn's and Colitis Organisation.; Groupe d'Étude Thérapeutique des Affections Inflammatoires Digestives. Methotrexate is not superior to placebo for inducing steroid-free remission, but induces steroid-free clinical remission in a larger proportion of patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2016;150:380–8, <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2015.10.050> PMID 26632520.
- Kobayashi T, Suzuki Y, Motoya S, Hirai F, Ogata H, Ito H, et al. First trough level of infliximab at week 2 predicts future outcomes of induction therapy in ulcerative colitis: results from a multicentre prospective randomized controlled trial and its post hoc analysis. *J Gastroenterol.* 2016;241–51, <http://dx.doi.org/10.1007/s00535-015-1102-z>
- Spanish Working Group on Crohn's Disease and Ulcerative Colitis (GETECCU)Iborra M, Pérez-Gisbert J, Bosca-Watts MM, López-García A, García-Sánchez V, López-Sanromán A, et al. Effectiveness of adalimumab for the treatment of ulcerative colitis in clinical practice: Comparison between anti-tumour

- necrosis factor-naïve and non-naïve patients. *J Gastroenterol.* 2016, <http://dx.doi.org/10.1007/s00535-016-1274-1>
18. Bosca-Watts MM, Cortes X, Iborra M, Huguet JM, Sempere L, Garcia G, et al. Short-term effectiveness of golimumab for ulcerative colitis: Observational multicenter study. *World J Gastroenterol.* 2016;22:10432–9, <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v22.i47.10432> PMID 28058024.
 19. Spanish GETECCU group (ENEIDA project) Guerra I, Pérez-Jeldres T, Iborra M, Algaba A, Monfort D, Calvet X, et al. Incidence clinical characteristics, and management of psoriasis induced by anti-TNF therapy in patients with inflammatory bowel disease: A nationwide cohort study. *Inflamm Bowel Dis.* 2016;22:894–901, <http://dx.doi.org/10.1097/MIB.0000000000000757>
 20. Gece KB, Lovász BD, Farkas K, Banai J, Bene L, Gasztonyi B, et al. Efficacy and safety of the biosimilar infliximab CT-P13 treatment in inflammatory bowel diseases: A prospective, multicentre nationwide cohort. *J Crohns Colitis.* 2016;10:133–40, <http://dx.doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjv220> PMID 26661272.
 21. UNITI-IM-UNITI Study Group Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, Jacobstein D, Lang Y, Friedman JR, et al. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2016;375:1946–60.
 22. Monteleone G, di Sabatino A, Ardizzone S, Pallone F, Usiskin K, Zhan X, et al. Impact of patient characteristics on the clinical efficacy of mongsersen (GED-0301), an oral Smad7 antisense oligonucleotide, in active Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;43:717–24, <http://dx.doi.org/10.1111/apt.13526> PMID 26766141.
 23. Hawkey CJ, Allez M, Clark MM, Labopin M, Lindsay JO, Ricart E, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for refractory Crohn disease: A randomized clinical trial. *JAMA.* 2015;314:2524–34, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2015.16700>
 24. Panés J, García-Olmo D, van Assche G, Colombel JF, Reinisch W, Baumgart DC, et al., ADMIRE CD Study Group Collaborators. Expanded allogeneic adipose-derived mesenchymal stem cells (Cx601) for complex perianal fistulas in Crohn's disease: A phase 3 randomised, double-blind controlled trial. *Lancet.* 2016;388:1281–90, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31203-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31203-X) PMID 27477896.
 25. Volz MS, Farmer A, Siegmund B. Pain reduction of chronic abdominal pain in patients with inflammatory bowel disease through transcranial direct current stimulation: a randomized controlled trial. *Pain.* 2016;157:429–37, <http://dx.doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000386>
 26. McCombie A, Gearry R, Andrews J, Mulder R, Mikocka-Walus A. Does computerized cognitive behavioral therapy help people with inflammatory bowel disease? A randomized controlled trial. *Inflamm Bowel Dis.* 2016;22:171–81, <http://dx.doi.org/10.1097/MIB.0000000000000567>