



ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

El futuro de la enfermedad inflamatoria intestinal desde la perspectiva de la DDW 2012

Fernando Gomollón

Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Instituto de Investigación Sanitaria de Aragón (IIS), Facultad de Medicina de Zaragoza y Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Zaragoza, España

PALABRAS CLAVE

Enfermedad inflamatoria intestinal; Colitis ulcerosa; Enfermedad de Crohn; Azatioprina; Infliximab; Adalimumab; Vedolizumab; Golimumab; Dieta; Microbiota

Resumen La información nueva que ha sido comunicada en la DDW (Digestive Disease Week) nos permite especular sobre el futuro en la enfermedad inflamatoria intestinal (EII). La manipulación de la dieta y del microbioma probablemente tendrá un papel cada vez mayor en el tratamiento de las EII, y a más largo plazo en la prevención. En el tratamiento con biológicos, éstos se utilizarán cada vez antes y cada vez más, aunque la nueva información sobre niveles, cicatrización mucosa y los nuevos estudios comparativos permitirán utilizarlos de forma cada vez más precisa y personalizada. Además de infliximab, adalimumab, natalizumab y certolizumab se utilizarán otros biológicos, entre los cuales los primeros serán el ustekinumab, el golimumab y el vedolizumab. En el futuro próximo, la colitis ulcerosa será tratada tan frecuentemente con biológicos como la enfermedad de Crohn. Se desarrollarán nuevos modelos de atención que incluirán una participación cada vez mayor del paciente y de los enfermeros. La capacidad de predicción de los nuevos modelos de diagnóstico y pronóstico permitirá una mejor individualización de las decisiones.

© 2012 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Inflammatory bowel disease; Ulcerative colitis; Azathioprine; Infliximab; Adalimumab; Vedolizumab; Golimumab; Diet; Microbiota

The future of inflammatory bowel disease from the perspective of Digestive Disease Week 2012s

Abstract The new information presented in Digestive Disease Week has allowed us to speculate on the future of inflammatory bowel disease. Manipulation of diet and the microbioma will probably play an increasingly important role in the treatment of this disease and, in the long term, in its prevention. Biological agents will probably be used earlier and more widely; new information on levels of biological agents, mucosal healing and new comparative studies will also allow these agents to be used in a more precise and personalized way. In addition to infliximab, adalimumab, natalizumab and certolizumab, other biological agents will be employed; among the first of these to be used will be ustekinumab, golimumab and vedolizumab. In the near future, biological

Correo electrónico: fgomollon@gmail.com

agents will be used as frequently in ulcerative colitis as in Crohn's disease. New healthcare models will be developed that will progressively include greater participation among patients and nurses. The ability to predict new diagnostic and prognostic models will allow decisions to be more individualized.

© 2012 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Una parte fundamental de la labor médica es predecir el futuro¹. Obviamente no es una tarea fácil. En este ensayo (Fantasía, en términos musicales) vamos a tratar de prever lo que va a ocurrir en el mundo de la enfermedad inflamatoria intestinal (EI) en los próximos años. Para ello trataremos de poner en el contexto general la gran cantidad de información que se ha difundido en la reunión anual de la Asociación Americana de Gastroenterología (AGA). Conocida como DDW (Digestive Disease Week), ha reunido este año en San Diego a más de 17.000 profesionales implicados, de una u otra forma, en las enfermedades del aparato digestivo. Entre ellas, las EI ocupan en estos momentos un lugar privilegiado. Su prevalencia creciente, su impacto social y económico, y su gran interés científico consiguen reunir audiencias de cientos de personas, en salas donde se discute sobre un modelo experimental en un ratón transgénico en el que se ha inactivado parcialmente sólo un gen para, modificando su microbiota intestinal, demostrar si hay inflamación o no. En un interesante ejercicio de inteligencia colectiva, científicos con una preparación muy exigente se afanan en encontrar los puntos débiles del modelo, sus paralelismos con la enfermedad humana y las nuevas pistas que pueden sugerir para su prevención y tratamiento. Mi objetivo en este artículo es sugerir qué cambios se van a producir en el área de la EI en los próximos años. Para ello voy a seguir una metodología completamente subjetiva, sin pretender seleccionar exclusivamente aquello de inmediato interés clínico: en esta misma monografía hay 2 artículos que nos detallan las novedades de mayor interés práctico inmediato en las áreas de la epidemiología, el diagnóstico, el seguimiento, el tratamiento y la prevención de riesgos en la colitis ulcerosa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC). El objetivo de este pequeño ensayo es diferente. Tomando como punto de partida algunas comunicaciones muy concretas presentadas en la DDW 2012 sugeriremos qué temas van a ser de mayor interés clínico y también básico en los próximos años.

Dieta, microbiota y enfermedad inflamatoria intestinal

Suzanne Devkota presentó como comunicación oral sobre el efecto de la modificación de la dieta en la inflamación intestinal un trabajo que pocas semanas después ha sido publicado en *Nature*². Intuitivamente, cualquier persona relaciona la dieta con los síntomas de enfermedades intestinales, y una de las preguntas más repetidas en la primera consulta versa sobre la dieta. No es un tema sencillo de analizar

epidemiológicamente y, aunque es muy probable que esté entre los factores ambientales responsables de los cambios recientes en la epidemiología de las EI³, no se han encontrado asociaciones firmes entre un componente concreto de la dieta y las EI. Algunos datos sugieren, no obstante, que la dieta más rica en grasas y proteínas de origen animal podría mostrar una asociación con la incidencia de la enfermedad⁴. El cambio de la dieta puede tener efectos incluso terapéuticos y, sobre todo en niños, el uso de una nutrición enteral parece que puede cambiar la evolución de la enfermedad, una vez establecida⁵, al menos de forma transitória. El efecto de la microbiota sobre la enfermedad es complejo, pero indiscutible, como demuestran múltiples modelos experimentales. Lo más probable es que un potencial efecto de la dieta en la génesis o mantenimiento de la inflamación responda a una interacción entre los factores dietéticos y la microbiota que modifique el delicado equilibrio entre bacterias, virus, hongos y huésped⁶. En este extraordinario trabajo se prueba el concepto. Como la dieta occidental moderna se caracteriza por su importante contenido en grasa (que viene a representar de un 35 a un 40% de las calorías en la dieta media en muchos países) evalúan, en primer lugar, si hay diferencias entre una dieta baja en grasas y 2 dietas con alto contenido en grasas (el 37% de las calorías, como la dieta norteamericana media), una a base de ácidos grasos poliinsaturados procedentes de cárcamo y otra con grasa procedente de la leche. Cuando se administran a ratones no modificados genéticamente, la microbiota se modifica con una clara reducción de la biodiversidad y un cambio en el patrón de especies presentes. En el caso de la dieta con grasas procedentes de la leche, aparece además una bacteria prácticamente ausente en los otros grupos (*Bilophila wadsworthia*), bacteria que se ha demostrado patógena en otros modelos y aparece, por ejemplo, en muchos casos de apendicitis. Sin embargo, no aparece inflamación: simplemente cambia la microbiota. Cuando los mismos experimentos se hacen en ratones IL10^{-/-}, la inflamación hace acto de presencia, y es mucho más intensa y duradera en el grupo que ha tomado la grasa procedente de la leche. Pero los autores no se conforman con este resultado. Sólo en los ratones alimentados con el tercer tipo de dieta cambia el patrón de producción y eliminación de ácidos biliares, aumentando la proporción de ácido taurocólico en la bilis de forma muy llamativa. *B. wadsworthia* debe su nombre a su capacidad de aprovechar metabólicamente los ácidos biliares y, probablemente por ello, prolifera gracias al cambio que la dieta produce en la composición de la bilis, como se demuestra en varios experimentos en el estudio. Estos datos prueban el concepto de que en un animal con un determinado patrón genético (en este caso el déficit de IL10 que se ha demostrado capaz de causar EI en humanos⁷), un

cambio en la alimentación resulta en una proporción importante de animales en la aparición de una inflamación intestinal con el patrón típico de la EII. Por supuesto, no podemos extrapolar directamente al ser humano, porque las condiciones del laboratorio y la inmunología del ratón no son las condiciones de vida humanas ni nuestra inmunología. Tampoco podemos extraer conclusiones terapéuticas, puesto que en los experimentos publicados no se analiza el efecto de modificar la dieta después de estar la inflamación presente. Sin embargo, sí nos permite hacer la primera predicción. *En los próximos años prestaremos progresivamente más atención a la dieta de nuestros pacientes con EII⁸.* Por una parte será necesario para mejorar el estado de salud general de nuestros pacientes. Cuando consultan, su problema principal de salud suele ser la enfermedad inflamatoria, pero una vez controlada resulta prudente aprovechar el contacto con el sistema sanitario para tratar de influir positivamente en el estilo de vida del paciente. Será necesario estudiar qué opciones les convienen más a nuestros pacientes en cuanto a la dieta, y es seguro que los estudios sobre el microbioma contribuirán a sugerir ideas. Un cúmulo de datos indica que no iremos desencaminados si empezamos a recomendar disminuir la cantidad de grasa a nuestros pacientes. Recientemente se ha descrito que una dieta rica en grasas puede dificultar la absorción del hierro⁹, y hay datos que sugieren que la dieta rica en grasa puede aumentar la inflamación en diversos modelos, además de sus efectos sobre la salud general del paciente. Recomendar a nuestros pacientes que empiecen a prestar atención a su dieta es algo que deberíamos hacer ya en muchos casos, y es probable que se haga necesario y conveniente para ayudar al tratamiento de la propia EII en el futuro.

Ni contigo ni sin ti: las bacterias como protagonistas

Sin menospreciar a los artistas prehistóricos, hasta hace bien poco nuestro conocimiento sobre los trillones de microorganismos con los que convivimos podría calificarse de rupestre. Incluso en los estudios de laboratorio, apenas se podía distinguir como concepto básico que la microbiota era necesaria para que se produjera inflamación crónica en muchos modelos, y que de alguna forma el uso de antibióticos podía influir en algunos casos. En los últimos años se ha empezado a atisbar la enorme complejidad del microbioma intestinal¹⁰, se han empezado a encontrar diferencias entre el microbioma de los pacientes con EII y los controles¹¹, y se ha empezado a comprender que el funcionamiento correcto del sistema inmunológico intestinal y en realidad de todo el cuerpo es críticamente dependiente de un delicado equilibrio entre la microbiota intestinal y el huésped, desde su más tierna infancia (e incluso probablemente antes)¹². Algunos datos (como los señalados en el párrafo anterior sobre el estudio de Devkota² podrían incluso señalar a bacterias concretas, pero sin llegar a tanto detalle en la DDW se han comunicado ideas que superficialmente pueden parecer contradictorias, pero que en realidad no hacen sino confirmar lo compleja que es la biología.

Así, Martin Blaser demostró, en una magnífica conferencia, que una parte de la responsabilidad en los cambios epi-

demiológicos que estamos observando en las últimas décadas puede deberse a una *desaparición de microorganismos* o, al menos, a una sustancial reducción de la biodiversidad¹³. En estudios realizados en humanos se ha comprobado que un solo ciclo de tratamiento antibiótico tiene un impacto significativo sobre la biodiversidad del microbioma intestinal por lo menos durante 2 meses. Aunque la biodiversidad pueda recuperarse, otro ciclo de tratamiento la reducirá de nuevo (algo muy frecuente hoy en día en la infancia), y parece que tras varios tratamientos recuperar el *status quo* puede llevar años o incluso no ocurrir nunca. Algunos modelos experimentales han probado que una microbiota no patógena puede transformarse en patógena en las condiciones adecuadas y ser capaz de generar inflamación crónica cuando es trasplantada a otros animales¹⁴. No es imposible que los sucesivos cambios inducidos por los tratamientos antibióticos resulten finalmente en una microbiota con mayor facilidad para provocar un proceso inflamatorio. Es probable, por tanto, que uno de los factores ambientales que contribuyen a la frecuencia de la EII sea el uso de antibióticos en la infancia¹⁵. Paradójicamente, en algunas de las complicaciones de la EII establecida el uso de antibióticos puede resultar en una mejoría importante de la evolución, o incluso ser estrictamente necesario, como en los abscessos. En la DDW se presentaron los resultados de un ensayo clínico controlado que confirmaba que añadir ciprofloxacino al adalimumab para tratar la enfermedad perianal mejora significativamente los resultados¹⁶. Otra de las estrategias que está en sus comienzos es la manipulación directa de la microbiota mediante la introducción exógena de agentes probióticos, bacterianos o no, que desplacen el equilibrio hacia el control de la inflamación.

Mi predicción (optimista) es que en los próximos años podremos incidir en la EII a través del microbioma de muy diversas maneras. Sería deseable que una buena política antibiótica (necesariamente restrictiva) contribuyera a estabilizar o reducir la incidencia de nuevos casos, así como a disminuir la problemática asociada a *Clostridium difficile*. Sin duda aprenderemos más sobre la composición y funciones del microbioma, con lo que será posible manipularlo mediante el uso de prebióticos, probióticos y antibióticos o sus combinaciones, para contribuir a mejorar el control del proceso inflamatorio y de sus complicaciones.

Biológicos: antes, más, mejor y... más

No hace falta ser un profeta (es un alivio, ya que los profetas no existen) para anticipar que el papel de los biológicos será cada vez más importante en la EII. Por una parte, las manipulaciones de la dieta y de la microbiota es difícil que consigan controlar el proceso inflamatorio una vez que éste se ha desencadenado y alcanzado un cierto grado de intensidad y cronicidad. No hay perspectivas inmediatas de que dispongamos de buenos sistemas de prevención de la enfermedad. Por tanto seguiremos viendo muchos pacientes con EII, con procesos inflamatorios a veces muy intensos. Hace menos de 14 años que se introdujo el infliximab, pero ahora hay más de 600 anticuerpos monoclonales en desarrollo por la industria farmacéutica. Se están desarrollando en paralelo los biosimilares, e incluso la infección por el virus Ébola

puede controlarse con el uso de anticuerpos monoclonales¹⁷, en este caso además con una combinación de varios. Y mucha información conocida en la DDW confirma esta opinión. Por otra parte, tras muchos años de uso conocemos perfectamente las grandes limitaciones de los salicilatos, los corticoides y los inmunosupresores: pueden ser muy útiles, pero en muchos pacientes ocasionan toxicidades inaceptables o simplemente no funcionan.

Biológicos antes

Sabemos que la EC es inmunológicamente diferente al principio, aunque no sea muy fácil definir exactamente qué es ese principio¹⁸. Especialmente en reumatología se ha desarrollado el concepto de “ventana de oportunidad”, ese momento en el que el fármaco sería más útil, con menos riesgos, y evitando la progresión a fases con daño irreversible y la discapacidad asociada¹⁹. En la EII, la mayor parte de los datos disponibles sugiere que un tratamiento temprano con biológicos puede ser preferible, tanto en condiciones de ensayo clínico²⁰ como en los análisis post hoc de los estudios conocidos, en un ejemplo del mal uso del idioma, como “pivotales”. Pero si lo analizamos en profundidad, las pruebas son bastante débiles. El ensayo específicamente dedicado a ello²⁰ parece demostrar la eficacia de la estrategia de uso temprano frente a la de uso tardío, pero las diferencias entre los grupos no se limitan al punto temporal del uso del biológico: el grupo activo recibe mucho antes los inmunosupresores y recibe muchos menos esteroides. No podemos descartar que el daño observado en el grupo control no se deba a la evolución natural de la enfermedad, sino más bien al uso de corticoides (p. ej.). Los análisis post hoc mencionados (disponibles para infliximab, adalimumab y certolizumab) no resisten bien un ataque metodológico no demasiado exigente: se escogen los términos de comparación según conviene en cada ensayo, y cuando los resultados no llegan a ser significativos el concepto apriorístico es defendido con ardor basándose en la *tendencia*. Es sorprendente observar la escasa cantidad de estudios experimentales que tratan de evaluar los cambios según el momento del tratamiento. Por eso es del mayor interés un trabajo presentado en la DDW de metodología sencilla y transparente²¹. En un modelo experimental de EII en ratas (el modelo de peptidoglicano-polisacárido), los autores tratan la enfermedad con un agente antifactor de necrosis tumoral (anti-TNF) y de forma estandarizada evalúan los efectos del tratamiento en la inflamación (efecto inmediato y reversible) y la fibrosis (efecto tardío e irreversible). El protocolo es simple, y la comparación se establece entre tratamientos administrados el día 1, el día 7 o el día 14 después de iniciar el daño. Las diferencias son muy manifiestas, y cuando el tratamiento se inicia el día 1 apenas aparece fibrosis, sufriendo los animales un proceso inflamatorio mucho más benigno. Las diferencias entre el día 7 y el 14 no son tan espectaculares, pero siguen siendo significativas, incluso en lo que respecta a la fibrosis. Por supuesto, los resultados sólo son aplicables a este modelo experimental y al tratamiento con anti-TNF; pero es otro estudio que prueba un concepto: el momento en el que administremos el tratamiento puede ser clave para la evolución a largo plazo de la

enfermedad. Podemos establecer una predicción más: *tenemos a utilizar los agentes biológicos antes en las EII, tratando de minimizar el daño estructural responsable de gran parte de la incapacidad que causan estas enfermedades a largo plazo*, algo que ha probado ya ser eficaz en la artritis reumatoide¹⁹.

Biológicos más

Cuando la FDA (Food and Drug Administration), y posteriormente la EMA (European Medicines Agency) y el resto de agencias reguladoras del mundo aprobaron el uso de infliximab en la EC, la ficha técnica era muy restrictiva en sus indicaciones. Básicamente exigía el fracaso de todos los tratamientos previos para plantear el uso de infliximab. Como señalaron Paul Rutgeerts, Gert Van Asche y Severine Vermeire en una magnífica revisión²², en los primeros 10 años la lista de indicaciones se amplió considerablemente (hoy el infliximab tiene 16 indicaciones oficiales, p. ej.). No es probable que esta lista disminuya, sino, al contrario, que aumente. Hay 2 grandes factores que son responsables de este cambio. El primero es que los tratamientos de los que disponíamos en la “etapa prebiológica” eran (son y serán) claramente insuficientes. Así, cabe señalar cómo en la DDW el grupo GETAID ha confirmado con otro estudio²³ los malos resultados del AZTEC comunicados el año pasado²⁴. Aunque somos muchos los que pensamos que las tiopurinas son fármacos excelentes para controlar la enfermedad en muchos pacientes, su uso más temprano en la evolución de las EII no parece tener un efecto espectacular. Por supuesto no podemos descartar ciertos beneficios (en ambos estudios se reduce la necesidad de uso de corticoides), pero en ambos no se alcanza una diferencia significativa en el control clínico de la EC entre las tiopurinas y el placebo. Aunque nos queda un importante camino que recorrer en mejorar la implementación de los tratamientos en la práctica real, especialmente en el campo de la adherencia²⁵, los esfuerzos realizados en un buen número de unidades monográficas especializadas no dejan de subrayar las limitaciones de los tratamientos *prebiológicos*, la primera gran razón para que los biológicos se usen más. La segunda gran razón es que ya llevamos 14 años utilizándolos. La mayor barrera para el uso adecuado de los recursos es la barrera psicológica, que representa la resistencia al cambio en el ser humano. Contra lo que podría parecer, una formación académica más avanzada no es antídoto alguno para este mal. Entre la aparición de una novedad terapéutica relevante y su uso general por la mayoría de los clínicos median habitualmente no años, sino décadas. Ciento es que en algunos medios el factor más limitante ha sido el precio de estos agentes, inabordable en algunas zonas. Pero incluso en los que han podido pagar el precio, y a pesar de las grandes inversiones de la industria farmacéutica, su implantación ha sido muy lenta. En los últimos 5 años, sin embargo, se ha observado un gran cambio. Probablemente la incorporación de muchos médicos jóvenes a un campo en rápido desarrollo ha llevado a un cambio de hábitos. Además hemos aprendido a utilizarlos. Por todos estos factores podemos predecir que usaremos más los agentes biológicos en la EC, y todavía más en la CU.

Biológicos mejor

Más no significa siempre mejor, es más, en economía de la salud más a menudo significa peor²⁶. Sin embargo es posible que utilicemos algo más y mejor, si el proceso médico así lo requiere, y será particularmente probable cuando la intervención sea claramente más eficaz que las competidoras. Con el uso de infliximab aprendimos pronto que era peligroso no evaluar la presencia de una tuberculosis latente en el paciente y, más adelante, que una infección por virus de la hepatitis B podía reactivarse y causar la muerte del paciente. Aprendimos a usarlo *mejor*. Y, paradójicamente, el afán por la seguridad de los tratamientos que estos hechos negativos motivaron nos llevó a aprender mucho más sobre la toxicidad del resto de fármacos, especialmente los esteroides. Hemos aprendido a usar mejor no sólo los biológicos, sino también el resto de fármacos. Pero en el día a día junto al paciente todavía no podemos responder preguntas como: ¿funcionará en mi caso doctor?, ¿ahora que llevo 3 años bien me lo puede retirar?, ¿por qué ha dejado de funcionar en mi caso, ahora que llevaba 2 años bien? y otras muchas. Con los resultados de algunos estudios, como el recientemente publicado²⁷, podemos aproximarnos mejor a alguna de estas preguntas: podemos en cierto modo prever las probabilidades de recaída y valorar la retirada del fármaco con criterios más objetivos. Sin embargo, entre un 10 y un 20% de los pacientes pierde la respuesta cada año de tratamiento, por ejemplo con el infliximab²⁸, y nos es difícil saber por qué. Una parte del problema es que si bien teóricamente sabemos de la inmunogenicidad y de la farmacocinética variable según las personas, nuestro conocimiento es muy superficial y carecemos de herramientas útiles para evaluarlo. Todos hemos oído hablar de los valores de infliximab, adalimumab o certolizumab, o de la determinación de anticuerpos frente a estos agentes, y la bibliografía al respecto no es escasa²⁹. Sin embargo, las herramientas para medirlos no están disponibles con carácter general, y donde lo están son difíciles de interpretar, en parte por su gran complejidad técnica. En la DDW han aparecido muchos datos nuevos sobre esta área (es recomendable revisar los detalles en los otros 2 artículos de este mismo número de la revista). Hemos conocido que en muestras recogidas en los estudios ACT se confirma que los valores sanguíneos de infliximab tienen una cierta correlación con la respuesta clínica y endoscópica. Nos han mostrado como en la ECCO los resultados preliminares del estudio TAXIT³⁰, que confirman la importancia de la inmunogenicidad y demuestran que algunos cambios no son irreversibles (los anticuerpos anti-TNF pueden aparecer y luego desaparecer). Y se han facilitado los primeros datos sobre un nuevo sistema de ensayo, que parece fiable y permite analizar en la misma muestra el valor del fármaco y de los anticuerpos contra él. Éstos son algunos de los datos destacados entre otros muchos. Sin embargo, en algunas ocasiones son datos preliminares (como en el estudio TAXIT), en otras ocasiones sorprende el tipo de análisis (el nuevo método de evaluación no se comparó con ningún estándar externo o interno), y, lo que es más importante, los datos son todavía muy limitados porque este tipo de determinaciones no está disponible en la mayoría de los centros y se ha podido utilizar por pocos grupos de investigadores. *Podemos predecir que en los*

próximos años se realizarán estudios sobre farmacodinamia y farmacocinética de los agentes biológicos, y que de una forma u otra las determinaciones de valores del fármaco y de anticuerpos antifármaco formarán parte de la rutina, especialmente cuando haya que evaluar faltas de respuesta primaria y muy claramente al tomar decisiones sobre intensificación o retirada del tratamiento.

Biológicos... más

Más es una bonita palabra que podemos emplear en muchos sentidos. En el primer apartado nos hemos referido a que utilizaremos los biológicos de que disponemos en este momento (infliximab y adalimumab en la EC, adalimumab en la CU) en más pacientes y en más indicaciones. Ahora nos referimos a que vamos a utilizar más biológicos porque hay más agentes que estarán disponibles en el próximo futuro. Tras su aprobación por la EMA es muy probable que a finales de año dispongamos de adalimumab para su uso en la CU. Una comunicación de miembros de GETECCU³¹ confirmaba estudios previos^{32,33} que sugieren que el ustekinumab es una alternativa eficaz cuando fracasan los anti-TNF disponibles en el mercado, especialmente tras el fracaso primario. Pero centrándonos en la CU, en la DDW se comunicaron datos que parecen muy relevantes sobre 2 nuevas opciones: golimumab y vedolizumab. El golimumab es un anti-TNF con secuencia humana que ya está aprobado para su uso en la artritis reumatoide. En la DDW se comunicaron resultados³⁴ que confirman su eficacia superior a placebo en la CU. Si bien sus diferencias con el placebo en las tasas de remisión, siendo significativas y relevantes, no se pueden calificar de muy llamativas, las diferencias son más claras cuando se utiliza el criterio de cicatrización mucosa. Una vez más podemos preguntarnos, no sin cierta perplejidad, qué se pretende con estos ensayos en los que la definición de remisión es tan estricta y poco práctica. Siendo en realidad otro anti-TNF necesitamos adquirir experiencia clínica directa. Un aspecto interesante es que puede utilizarse por vía intravenosa y subcutánea, lo que (si aparece en ambas formas en el mercado) podría proporcionar una ventaja práctica al clínico, que podría adaptarse mejor a las dificultades de alguna fase de la enfermedad (si bien el estudio está realizado específicamente con la formulación subcutánea). Es posible que en la fase más aguda las circunstancias farmacocinéticas requieran de valores más altos y previsibles facilitados por la administración intravenosa³⁵, y que en la fase más crónica baste con valores más mantenidos con la comodidad de la administración subcutánea. El vedolizumab es un agente anti-integrina $\alpha 4\beta 7$, que está siendo evaluado hace años. En la DDW se presentaron los resultados de un ensayo clave que confirma que es un agente mucho más eficaz que el placebo en la obtención de la respuesta, en la obtención de la remisión y en la cicatrización de la mucosa³⁶. No se observó la aparición de ningún caso de leucoencefalopatía como la descrita con natalizumab, que no debería ocurrir dada la especificidad de la integrina, que se expresa sólo en el tejido intestinal. No es realista comparar entre ensayos clínicos diferentes, realizados con metodologías no siempre comparables y siempre en poblaciones distintas. Sin embargo, los resultados de los estudios con adalimumab, golimu-

mab y vedolizumab aparentemente muestran bastantes paralelismos. No siendo eficaces en todos los casos, las tasas de cicatrización mucosa alcanzadas son bastante altas. Por otra parte sabemos poco en cuanto a su posible combinación con inmunosupresores, la duración media de la respuesta o las características de la población que responde frente a la que no responde. Particularmente interesante resulta el vedolizumab³⁵, por 2 razones: confirma que un diseño basado en un concepto fisiopatológico inmunológico puede funcionar, y porque al explotar una vía diferente de control de la inflamación plantea la posibilidad teórica de ser eficaz en poblaciones diferentes o en escenarios clínicos distintos. Un paso más atrás, pero mostrando señales interesantes de posible eficacia, está todavía el desarrollo de la inmunización activa con un TNF-quinoide, que explota un paradigma de tratamiento totalmente diferente: tratar de inducir anticuerpos anti-TNF policlonales originados por el propio sistema inmunológico del paciente. En un porcentaje de hasta el 50% de los pacientes se llegó a obtener la remisión. Esta nueva aproximación abre una línea completamente nueva de tratamiento que, además, parece ser efectiva con un buen perfil de seguridad³⁷.

Por tanto, puedo predecir *que en el futuro la biodiversidad (si se me permite la expresión) de los tratamientos de las EII aumentará considerablemente*, y todos los datos de los que disponemos sugieren que la biodiversidad es buena para la vida en nuestro planeta.

Nuevos modelos de tratamiento

Sin restar interés a los fármacos, la dieta o el microbioma, el tratamiento de las EII plantea muchos otros retos. Necesitamos tratamientos nuevos y eficaces, métodos de diagnóstico y seguimiento más precisos, necesitamos conocer mejor la etiopatogenia de las EII. Pero nada de ello tendrá eficacia práctica si no llega al paciente y si el paciente no lo acepta. Por ello, un modelo de tratamiento de la enfermedad tiene que tener en cuenta el contexto social, los condicionantes socioeconómicos y la perspectiva del paciente, entre otras muchas cosas. También en la DDW había (dispersa, eso sí) información acerca de estos problemas. Así, un estudio europeo de gran interés³⁸ confirmaba la influencia determinante en el coste global que tiene el precio de los agentes biológicos³⁹, que podrían dejar de ser coste-efectivos (con la perspectiva social utilizada generalmente en estos estudios) en un momento determinado, tal vez hacia los 5 años de su uso como mantenimiento. Es indudable que a medio plazo los clínicos, la administración y la industria tenemos que diseñar modelos que, permitiendo el acceso sin trabas innecesarias del paciente al fármaco indicado, sean sostenibles para una sociedad en la que las enfermedades crónicas van a representar la porción de Obèlix⁴⁰ del pastel⁴¹. Un aspecto esencial en el que debemos trabajar a corto plazo es la mejora de la adherencia. Incluso en el tratamiento con biológicos representa un problema muy significativo sobre el que conocemos muy poco. Sabemos, eso sí, que existe y que es muy frecuente. Pero sabemos poco sobre sus causas y, sobre todo, sobre cómo cambiar las conductas del paciente. Tal vez sea difícil de abordar porque hemos utilizado una perspectiva demasiado

médica. Deberíamos cambiar el enfoque y buscar la perspectiva del paciente. Para ello tenemos que contar no sólo con el paciente, sino con 2 grupos más de profesionales. Necesitamos una perspectiva psicológica que describa qué razones mueven a un tipo de conducta y qué sistemas son eficaces para cambiarla. Necesitamos, además, la ayuda de las enfermeras. Su relación con el paciente es a menudo más cercana y, muy probablemente, podrán contribuir decisivamente a mejorar.

Puedo predecir *que en los próximos años se desarrollarán nuevos modelos de atención en los que el papel del profesional médico va a cambiar muy sustancialmente, dejando gran parte de los cuidados en manos del propio paciente y de la enfermera*. Pero también cambiará su enfoque con la ayuda de otros profesionales como ingenieros, biólogos, economistas o informáticos, que serán esenciales en el desarrollo de nuevos modelos de atención. Para su éxito será necesario un cambio fundamental de actitud del médico: su labor no será menos importante, pero dejará de ser el solista y deberá aceptar un rol en la orquesta más próximo al del primer violín: sin un buen concertino no hay una buena orquesta.

Cualquier modelo nuevo de atención ha de basarse, además, en otro pilar: la capacidad de predicción individualizada sobre la evolución de la enfermedad, lo que ha venido en llamarse *medicina personalizada*. Así, en la DDW se han presentado de nuevo trabajos que tratan de obtener de la información genética, de los biomarcadores y de datos fenotípicos de la enfermedad, modelos que permitan prever con mayor exactitud la evolución que cabe esperar en cada paciente en diversas circunstancias. Por ejemplo, en un interesante trabajo se trató de identificar qué casos son en realidad una EC de probable evolución tórpida entre los pacientes diagnosticados como CU⁴², así como en otros modelos se trataba de mejorar el diagnóstico o bien prever las complicaciones. Por citar otro ejemplo, utilizando muestras del estudio EPIC (estudio a gran escala epidemiológico en población europea que recoge muestras, datos nutricionales y luego sigue a miles de pacientes en varios países europeos a lo largo de los años) se confirma que los marcadores serológicos pueden tener un valor predictivo sobre la evolución de la enfermedad a largo plazo⁴³. Estos y otros modelos marcan el camino, pero todavía están lejos de conseguir valores predictivos o cocientes de riesgo que los hagan útiles en la clínica diaria cuando nos estamos enfrentando al paciente concreto. *Podemos predecir que en el futuro se desarrollarán modelos de predicción individuales fundados en una combinación de datos genéticos, biomarcadores y datos fenotípicos que permitirán precisar el diagnóstico y definir un pronóstico, con lo que podrá guiarse un tratamiento más personalizado*.

Mensajes para llevar a casa

- En el futuro, la modificación de la dieta y de la microbiota intestinal formará parte del tratamiento estándar de la EII.
- En el futuro utilizaremos los agentes biológicos antes en la evolución de la enfermedad con el fin de modificar su curso clínico y disminuir el daño no reversible.

- En el futuro utilizaremos más agentes biológicos. Los candidatos mejor situados son el ustekinumab en la EC refractaria a infliximab y/o adalimumab, y el golumumab y el vedolizumab en la CU.
- En el futuro utilizaremos mejor los agentes biológicos, porque conoceremos mejor las indicaciones, y porque utilizaremos los niveles de biológico y de anticuerpos antibiológico para guiar las decisiones terapéuticas.
- En el futuro trataremos de cambiar los modelos de asistencia, que serán más personalizados, y en los que la contribución del propio paciente y de otros profesionales, particularmente las enfermeras, será cada vez más decisiva.

Conflictos de intereses

El autor declara haber dado conferencias patrocinadas por Abbott, MSD, Faes-Farma y Ferring. Asimismo, ha sido consultor de Faes-Farma, Abbott y MSD, y ha recibido ayuda para investigación de MSD.

Bibliografía

1. Wagensberg J. *Más árboles que ramas: 1116 aforismos para navegar por la realidad*. Barcelona: Tusquets Editores; 2012.
2. Devkota S, Wang Y, Musch MW, Leone V, Fehlner-Peach H, Nadimpalli A, et al. Dietary-fat-induced taurocholic acid promotes pathobiont expansion and colitis in IL10^{-/-} mice. *Nature*. 2012;5:104-8.
3. Bernstein CH, Shanahan F. Disorders of a modern lifestyle: reconciling the modern epidemiology of inflammatory bowel diseases. *Gut*. 2008;57:1185-91.
4. Kou JK, Abraham B, El-Serag H. Dietary intake and risk of developing inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature. *Am J Gastroenterol*. 2011;106:563-73.
5. Cabré E, Gassull MA. Nutrition in inflammatory bowel disease: impact on disease and therapy. *Curr Opin Gastroenterol*. 2001;17:342-9.
6. Spor A, Koren O, Ley R. Unravelling the effects of the environment and host genotype on the gut microbiome. *Nat Rev Microbiology*. 2011;9:279-90.
7. Begue B, Verdier J, Rieux-Laucat F, Goulet O, Morali A, Canioni D, et al. Defective IL 10 signaling defining a subgroup of patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2011;106:1544-55.
8. Ferguson LR. Potential value of nutrigenomics in Crohn's disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2012;9:260-70.
9. Sonnweber T, Ress C, Nairz M, Theuri I, Schroll A, Murphy AT, et al. High-fat diet causes iron deficiency via hepcidin-independent reduction of duodenal iron absorption. *J Nut Biochemistry*. 2012. [Epub ahead of print].
10. The Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*. 2012;486:207-14.
11. Guarner F. Microbiota intestinal y enfermedades inflamatorias del intestino. *Gastroentero Hepatol*. 2011;34:147-54.
12. Chung H, Pamp SJ, Hill JA, Suran NK, Edelman SM, Troy EB, et al. Gut immune maturation depends on colonization with a host-specific microbiota. *Cell*. 2012;149:1578-93.
13. Cho I, Blaser MJ. The human microbiome: at the interface of health and disease. *Nat Rev Genetics*. 2012;13:260-70.
14. Garrett WS, Lord GM, Punit S, Lugo-Villarino G, Mazmanian S, Ito S, et al. Communicable ulcerative colitis induced by T-bet deficiency in the innate immune system. *Cell*. 2007;131:33-45.
15. Shaw SY, Blanchard JF, Bernstein CH. Association between the use of antibiotics in the first year of life and pediatric inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:2687-92.
16. Dewitt P, Hansen BE, Verhe E, Oldenburg B, Hommes DW, Pierick MJ, et al. Adding ciprofloxacin to adalimumab results in higher fistula closure rate in perianal fistulizing Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2012;142:S1160.
17. Qiu X, Audet J, Wong G, Pillet S, Bello A, Cabral T, et al. Successful treatment of ebola virus-infected cynomolgus macaques with monoclonal antibodies. *Sci Transl Med*. 2012;4:138ra81.
18. Ananthakrishnan AN, Binion DG. Improved efficacy of biological maintenance therapy in "Early" compared with "Late" Crohn's Disease: strike while the iron is hot with anti-TNF agents?. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:1583-5.
19. Isaacs JD. The changing face of rheumatoid arthritis: sustained remission for all? *Nat Rev Immunology*. 2010;10:605-11.
20. D'Haens G, Baert F, Van Assche G, Caenepeel P, Vergauwe P, Tuynman H, et al. Early combined immunosuppression on conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. *Lancet*. 2008;371:660-7.
21. Schmidlin-Ren P, Reingold LJ, Rittershaus AC, Brudi JS, Adler J, McKenna BJ, et al. AntiTNF therapy alters the natural history of experimental Crohn's disease when begun early, but not late, in the disease course. *Gastroenterology*. 2012;142:S191-2.
22. Rutgeerts P, Vermeire S, Van Assche G. Biological therapies for inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2009;136:1182-97.
23. Cosnes J, Bourrier A, Laharie D, Bouhnik Y, Nahon S, Bonnet J, et al. Accelerated step-care therapy with early azathioprine (AZA) vs. conventional step-care therapy in Crohn's disease. A randomized study. *Gastroenterology*. 2012;142 Suppl 1:S-161.
24. Sans M, López San-Román A, Esteve M, Bermejo F, García-Sánchez V, Torres Y, et al. Early use of azathioprine has a steroid sparing effect on recently diagnosed Crohn's disease patients. *Gastroenterology*. 2011;140:S-109.
25. Jackson CA, Clatworthy J, Robinson A, Horne R. Factors associated with non-adherence to oral medication for inflammatory bowel disease: a systematic review. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:525-39.
26. Porter ME, Olmsted Teisberg E. Redefining health care: creating value-based competition on results. Boston: Harvard Business Review Press; 2006.
27. 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.
28. Gisbert JP, Panés J. Loss of response and requirement of infliximab dose intensification in Crohn's disease: a review. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:760-7.
29. Chaparro M, Guerra I, Muñoz-Linares P, Gisbert JP. Systematic review: antibodies and anti-TNF levels in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012. [Epub ahead of print].
30. Vande Casteele N, Compernolle G, Ballet V, Van Assche G, Gils A, Vermeire S, et al. Results on the optimisation phase of the prospective controlled trough level adapted infliximab treatment (TAXIT) trial. *Gastroenterology*. 2012;142:S211-2.
31. Ginard D, Khorrami S, Marín-Jiménez I, Chaparro M, Aguas M, Muñoz F, et al. Effectiveness and safety of ustekinumab as rescue therapy in multi-drug resistant Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2012;142:S355.
32. Sandborn WJ, Feagan BG, Fedorak RN, Scherl E, Fleisher MR, Katz S, et al. A randomized trial of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with mo-

- derate-to-severe Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2008; 135:1130-41.
33. Sandborn WJ, Gasink C, Gao LL, Blank M, Johanns J, Guzzo C, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled phase2b study of ustekinumab, a human monoclonal antibody to IL-12/23p40, in patients with moderately to severely active Crohn's disease: results through week 22 From the Certifi Trial. *Gastroenterology*. 2011;140:S109.
34. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano CW, Strauss R, Johanns J, Zhang H, et al. 943d a phase 2/3 randomized, placebo-controlled, double-blind study to evaluate the safety and efficacy of subcutaneous golimumab induction therapy in patients with moderately to severely active ulcerative colitis: PURSUIT SC. *Gastroenterology*. 2012;142:S-161.
35. Ordas I, Mould DR, Feagan BG, Sandborn WJ. Anti-TNF monoclonal antibodies in inflammatory bowel disease: pharmacokinetics-based dosing paradigms. *Clin Pharmacol Ther*. 2012; 91:635-46.
36. Feagan B, Rutgeerts P, Sands BE, Sandborn WJ, Colombel JF, Hanauer S, et al. Induction therapy for ulcerative colitis: results of GEMINI I, a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter phase 3 trial. *Gastroenterology*. 2012; 142:S160-1.
37. Dewit O, Hebuterne X, Dupas J-L, Howaldt SM, Bures J, Schreiber S, et al. Results of a phase II, randomized, double-blind, controlled trial of the efficacy of active therapeutic immunization with TNF-kinoid in patients with moderate to severe Crohn's disease with secondary resistance to TNF antagonist. *Gastroenterology*. 2012;142:S567-8.
38. Odes SH, Vardi H, Greenberg D, Friger M, Stockbrugger RW, O'Morain C, et al. Cost-effectiveness of episodic or maintenance infliximab treatment versus standard treatment in a community-based incidence cohort of adult ulcerative colitis patients with 10-years follow-up. *Gastroenterology*. 2012;142:S-256.
39. Van der Valk ME, Mangen MJJ, Dijkstra G, Van Bodegraven AA, Fidder H, De Jong DJ, et al. AntiTNF therapy is a major cost-driver in inflammatory bowel disease: results from the COIN study. *Gastroenterology*. 2012;142:S263.
40. Goscinny R, Uderzo A. *Astèrix et Cleopatre*. Paris: Hachette; 1999.
41. European Strategy and Policy Analysis System (ESPAS). *Citizens in an interconnected and polycentric world. Global Trends. 2030*. European Union: Institute for Security Studies; 2012.
42. Essers JB, Ripke S, Neale B, Xavier RJ, Vu M, Dubinsky M, et al. Genetics, serologies, and smoking predict highly morbid Crohn's disease in erroneously diagnosed UC patients. *Gastroenterology*. 2012;142:S-39-40.
43. Van Schalk FD, Oldenburg B, Hart A, Siersema PD, Van Oijen MG, Bueno-De-Mesquita HD. Serological markers can predict inflammatory bowel disease years before the diagnosis: results from a nested case-control study within a european cohort study. *Gastroenterology*. 2012;142:S39.