



ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Novedades sobre la eficacia, optimización y seguridad de los tratamientos de la enfermedad inflamatoria intestinal

María Chaparro

Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de la Princesa, Instituto de Investigación Sanitaria Princesa (IP) y Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Madrid, España

PALABRAS CLAVE

Enfermedad inflamatoria intestinal; Colitis ulcerosa; Enfermedad de Crohn; Azatioprina; Infliximab; Adalimumab

Resumen En la Digestive Disease Week 2012 se han presentado numerosos trabajos sobre el tratamiento, la monitorización y la seguridad de los fármacos en la enfermedad inflamatoria intestinal. Se han evaluado nuevas indicaciones de los tratamientos previamente aprobados, principalmente en la enfermedad perianal y en la prevención de la recurrencia posquirúrgica. Además se han aportado nuevos datos sobre marcadores biológicos que podrían ayudarnos en el seguimiento de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. Se han presentado diversos estudios sobre la seguridad de los fármacos tiopurínicos y anti-TNF durante el embarazo. Pero, sin duda, gran parte de la atención se ha centrado en los estudios que determinan los valores de fármacos anti-TNF y anticuerpos contra dichos fármacos, evaluando nuevas técnicas con mayor exactitud diagnóstica, su correlación con la respuesta clínica y su utilidad en la optimización del tratamiento de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.

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

KEYWORDS

Inflammatory bowel disease; Ulcerative colitis; Crohn's disease; Azathioprine; Infliximab; Adalimumab

Advances in the efficacy, optimization and safety of treatments for inflammatory bowel disease

Abstract In Digestive Disease Week 2012, numerous studies were presented on the treatment, monitoring and safety of drugs in inflammatory bowel diseases. New indications for previously approved treatments were evaluated, mainly in perianal disease and the prevention of postsurgical recurrence. New data were provided on biological markers that could help in the follow-up of patients with inflammatory bowel disease. Several studies were presented on the safety of thiopurine drugs and anti-tumor necrosis factor (TNF) agents during pregnancy. However, much of the meeting was centered on studies determining levels of anti-TNF agents and antibodies against them, evaluating new techniques with greater accuracy in determining levels of these agents and antibodies against them, their correlation with clinical response and their utility in optimizing the treatment of patients with inflammatory bowel disease.

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

Introducción

La Digestive Disease Week (DDW) 2012 ha incluido numerosas comunicaciones sobre distintos aspectos del manejo de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII). El objetivo de este artículo es revisar los trabajos que han destacado por su relevancia clínica y que aportan novedades acerca de los tratamientos, la optimización de éstos así como aspectos relacionados con su seguridad, en los pacientes con EII.

¿Qué formulación de mesalazina debo administrar para optimizar el tratamiento en los pacientes con colitis ulcerosa?

Los 5-aminosalicilatos constituyen la primera línea de tratamiento en los pacientes con colitis ulcerosa (CU) leve-moderada. Se recomienda el empleo de distintas formulaciones de mesalazina en función de la extensión de la CU, de modo que la concentración sea máxima en las zonas más afectadas. Stobaugh et al presentaron un estudio en el que se comparó la concentración en los distintos segmentos del colon de las formulaciones de mesalazina: oral con liberación dependiente de pH, de liberación prolongada en sistema multimatriz (MMX), enema, espuma y suppositorio¹. Mediante un simulador virtual -STELLA- se estimó la concentración de mesalazina en los distintos segmentos del colon tras la administración de una dosis de cada una de estas formulaciones. Para la estimación se tuvo en cuenta el tiempo de tránsito cólico, considerándose en función de que el paciente estuviera en remisión (1 deposición al día) o con actividad leve-moderada (6 deposiciones al día). En el supuesto del paciente en remisión, las concentraciones en el colon derecho y transverso fueron más altas con la mesalazina de liberación dependiente de pH, en colon descendente y sigma con la mesalazina MMX y en el recto con los enemas. En el supuesto del paciente en actividad, la concentración de mesalazina alcanzada en sigma y recto disminuyó significativamente con las formulaciones orales; en sigma, los valores fueron máximos con la espuma y en recto con los enemas. Finalmente se observó que las concentraciones rectales de mesalazina tras la administración de tratamiento tópico fueron más altas si la aplicación se realizaba tras la deposición. Los resultados de este estudio ponen de manifiesto la importancia del tratamiento con mesalazina tópica en el caso de brote de CU, sugieren que los enemas serían la formulación óptima (en lugar de los supositorios) para el tratamiento de la inflamación rectal, y que podría recomendarse a los pacientes que la aplicación por vía rectal se realice tras la deposición para que las concentraciones sean máximas¹.

¿Es eficaz la budesonida en el mantenimiento de la remisión de la colitis ulcerosa?

Los corticoides son el tratamiento de primera línea en los pacientes con CU con actividad leve-moderada y en aquellos con un brote leve que no han respondido al tratamiento con 5-aminosalicilatos. Estos fármacos son eficaces en la

inducción de la remisión en el brote agudo, pero su administración se asocia con la aparición de numerosos efectos adversos. Con el objetivo de disminuir los efectos secundarios derivados del tratamiento con estos fármacos se han desarrollado formulaciones de esteroides orales de acción tópica, con la ventaja de tener escasa absorción sistémica y, por tanto, menos efectos adversos.

La budesonida es un corticoide oral con efecto local y con una disponibilidad sistémica muy baja, ya que se metaboliza prácticamente en su totalidad en su primer paso por el hígado. Por su menor impacto sobre el eje hipotálamo-hipofiso-suprarrenal, induce menos efectos secundarios que los esteroides clásicos. Sin embargo, la budesonida se absorbe en el ileón y en el colon ascendente, por lo que no alcanzaría los tramos distales del colon, que son los que con más frecuencia se afectan en la CU. La tecnología MMX permite modificar la molécula de budesonida, de modo que llegaría hasta zonas distales del colon, por lo que podría ser una opción para el tratamiento de la inflamación en esta localización. La budesonida MMX a dosis de 9 mg administrada durante 8 semanas había demostrado ser eficaz en la inducción de la remisión en la CU leve-moderada. En la DDW 2012 se presentaron los resultados de un estudio que evaluó su eficacia como tratamiento de mantenimiento². Se incluyeron pacientes con CU en remisión clínica, que se aleatorizaron a recibir budesonida-MMX 6 mg/24 h o placebo. La probabilidad de recidiva fue menor en el grupo tratado con budesonida que en el de placebo (el 41 frente al 60%; p < 0,05), sin observar un mayor porcentaje de efectos secundarios en los tratados con budesonida (el 21% en ambos grupos). Para evaluar su impacto a nivel sistémico se midieron los valores de cortisol plasmáticos, que permanecieron dentro de los rangos normales a lo largo de todo el estudio³. Tras 12 meses de tratamiento, la función adrenal fue normal en la mayoría de los pacientes, y similar en los tratados con budesonida que en el grupo control (el 70 frente al 82%)⁴. Por lo tanto, los resultados de estos estudios sugieren que el tratamiento con budesonida MMX podría ser una opción eficaz y segura para el mantenimiento de la remisión en los pacientes con CU.

La ciclosporina es eficaz en la colitis ulcerosa corticorreductaria. ¿Y el tacrolimus?

Los inhibidores calcineurínicos y el infliximab (IFX) son opciones terapéuticas en la CU corticorreductaria. En pacientes con CU grave corticorreductaria el estudio CYSIF (Cyclosporin Versus Infliximab in Severe Acute Ulcerative Colitis Refractory to Intravenous Steroid) constató un 85% de respuesta a corto plazo, tanto para ciclosporina como para IFX⁵. El tacrolimus, un inhibidor calcineurínico como la ciclosporina, podría ser eficaz en esta situación clínica. No obstante, la evidencia sobre su eficacia en la CU es más escasa. En la DDW se presentaron los resultados de 3 estudios acerca de la eficacia del tacrolimus en la CU corticorreductaria. El primero de ellos, presentado por Protic et al, comparó la respuesta a corto plazo (semana 6) de ciclosporina 2 mg/kg/24 h intravenoso (i.v.), tacrolimus oral (0,05 mg/kg/12 h hasta alcanzar valores de 5-10 ng/ml) e IFX a dosis de 5 mg/kg a las 0, 2 y 6 semanas⁶. Los autores

no observaron diferencias en cuanto a tasa de remisión, respuesta, colectomía y efectos adversos entre los 3 grupos de tratamiento.

Aoki et al presentaron los resultados de un estudio aleatorizado en el que 113 pacientes con CU grave corticorrefractaria fueron aleatorizados a recibir ciclosporina i.v. 2 mg/kg/día y tacrolimus oral (0,05-0,15 mg/kg) durante 2 semanas como tratamiento de inducción de la remisión⁷. Los pacientes que alcanzaron la remisión tras el tratamiento de inducción realizaron un seguimiento de 12 meses. El porcentaje de remisión, tanto a corto plazo como a los 12 meses de tratamiento, fue similar en ambos grupos⁷.

Los valores séricos terapéuticos del tacrolimus cuando éste se administra por vía oral se alcanzan tras aproximadamente 5 días de tratamiento, lo que supone una importante limitación para su empleo en el tratamiento de la CU grave corticorrefractaria. Fujii et al evaluaron su eficacia en un grupo de 18 pacientes con CU corticorrefractaria a los que se administró el tacrolimus i.v. a dosis de 0,025 ng/kg/24 h para mantener valores séricos del fármaco entre 10 y 17 ng/ml, tras lo cual se continuó con el tratamiento por vía oral⁸. El 56% de los pacientes alcanzó la remisión a corto plazo (2 semanas). Las concentraciones séricas terapéuticas de tacrolimus se alcanzaron en 24 h. Por otro lado, el tratamiento fue bien tolerado y los efectos adversos presentados fueron leves⁸. Por tanto, el tratamiento con tacrolimus parece eficaz para evitar la colectomía en pacientes con CU corticorrefractaria, aunque estos resultados deben ser validados en una cohorte más amplia de pacientes.

En un paciente con colitis ulcerosa corticorrefractaria que respondió a ciclosporina en un brote previo, ¿puedo usar de nuevo la ciclosporina?

La ciclosporina ha demostrado ser eficaz en la CU corticorrefractaria, pero no se ha evaluado su utilidad en los pacientes que recidivan tras haber alcanzado la remisión en un brote previo mediante inhibidores calcineurínicos. El objetivo de este estudio presentado por Hiraoka et al fue evaluar el efecto de la readministración de anticalcineurínicos en pacientes con CU que respondieron inicialmente al tratamiento con estos fármacos⁹. Durante el período de estudio, 46 pacientes recibieron tratamiento con anticalcineurínicos; de ellos, 37 respondieron al primer tratamiento. De los pacientes que respondieron, 19 (51%) recidivaron, y de ellos, 12 pacientes fueron tratados de nuevo con inhibidores calcineurínicos. Únicamente 2 pacientes alcanzaron la remisión y otros 2 tuvieron respuesta. De ellos, 3 recidivaron de nuevo en los primeros 6 meses. En el análisis multivariante, el único factor que se asoció con aumento de resistencia al tratamiento fue la readministración de los calcineurínicos (*odds ratio [OR]*: 22). Por tanto, la administración de inhibidores calcineurínicos en los pacientes que recidivan tras alcanzar la remisión con estos fármacos es poco eficaz. En estos pacientes, la administración de anti-TNF o la colectomía debería, por tanto, considerarse⁹.

¿Cuál es la efectividad del adalimumab en la colitis ulcerosa en la práctica clínica?

Dos ensayos clínicos controlados han demostrado que el adalimumab (ADA) es más eficaz que el placebo en la inducción y el mantenimiento de la remisión en pacientes con CU moderada-grave. No obstante, su efecto en términos absolutos es modesto y, por tanto, su verdadero beneficio terapéutico, debatido. Con respecto a la utilidad del ADA en la CU en la práctica clínica, se presentó en la DDW un estudio con 82 pacientes con CU activa (el 72% de ellos tratados con IFX previamente)¹⁰. La mayoría (80%) recibió la dosis de inducción recomendada (160/80 mg en las semanas 0 y 2) y 40 mg/2 semanas de mantenimiento. El 30% de los pacientes requirió la intensificación del tratamiento a 40 mg/semana. El porcentaje de pacientes en remisión fue del 16 (13/82), 27 (20/78) y 35% (26/75) en las semanas 12, 24 y 54, respectivamente. El 22% de los pacientes tuvo que someterse a colectomía a lo largo del seguimiento. Es de destacar que el haber fracasado a un anti-TNF previo no influyó en la probabilidad de alcanzar la remisión ni en el riesgo de colectomía. Por tanto, los autores concluyen que, en la práctica clínica, el ADA podría ser una opción terapéutica en los pacientes con CU, si bien el porcentaje de remisión alcanzado a corto plazo fue modesto y la tasa de colectomía relativamente elevada¹⁰.

¿El inicio precoz del tratamiento con azatioprina en la enfermedad de Crohn mejora el pronóstico de los pacientes?

El inicio precoz del tratamiento con fármacos tiopurínicos -desde el momento del diagnóstico- en niños con enfermedad de Crohn (EC) ha demostrado mejorar su pronóstico al disminuir, de forma significativa, la aparición de brotes de la enfermedad a lo largo del seguimiento¹¹. El objetivo del estudio multicéntrico español AZTEC (Early use of Azathioprine has a Steroid Sparing Effect on Recently Diagnosed Crohn's Disease Patients), presentado en la DDW del año pasado, fue confirmar el beneficio del tratamiento precoz con fármacos tiopurínicos en adultos con EC¹². Las conclusiones de este estudio fueron que, aunque los pacientes tratados con azatioprina tuvieron un menor requerimiento de esteroides, el porcentaje de pacientes en remisión al final de seguimiento fue similar en el grupo tratado con azatioprina que en el grupo placebo¹².

Este año se han presentado los resultados de un estudio realizado por GETAID con un objetivo similar al del AZTEC¹³. Se incluyeron pacientes con diagnóstico reciente de EC (menos de 6 meses) y factores de riesgo de mal pronóstico (menores de 40 años, enfermedad perianal o necesidad de tratamiento esteroideo en los 3 primeros meses desde el diagnóstico). El porcentaje de pacientes en remisión, la necesidad de tratamiento anti-TNF y de cirugía abdominal o perianal fueron similares en el grupo tratado con azatioprina y en el grupo placebo. Aproximadamente, el 60% de los pacientes del grupo control requirió tratamiento inmunosupresor en una mediana de 5 meses. Los resultados de este estudio son similares a los del previamente mencionado estudio AZTEC; sus autores sugieren

que el tratamiento precoz con azatioprina en adultos con EC no se asocia con una mejor evolución, ni siquiera en pacientes con factores de riesgo de mal pronóstico. Además, más de un tercio de los pacientes no requerirá inmunosupresores a lo largo del seguimiento. Por tanto, estos datos no apoyan el uso generalizado de los fármacos tiopurínicos en pacientes con EC desde el momento del diagnóstico¹³.

¿El tratamiento concomitante con azatioprina mejora la eficacia del adalimumab en los pacientes con enfermedad de Crohn?

Existen resultados controvertidos acerca de los beneficios del tratamiento concomitante con azatioprina e IFX en pacientes que previamente han fracasado a la azatioprina¹⁴⁻¹⁵. El ADA es un anticuerpo monoclonal enteramente humano, por lo que se supone que es menos inmunogénico. La evidencia del tratamiento concomitante con ADA e inmunosupresores es más escasa y aún más debatida que con IFX. Reenaers et al presentaron los resultados de un estudio que evaluó si el tratamiento combinado con azatioprina y ADA era más eficaz que el tratamiento con ADA en monoterapia en la EC¹⁶. La administración del tratamiento combinado en el primer semestre se asoció con una mayor duración de la remisión clínica y una menor necesidad de intensificación del tratamiento. Sin embargo, los requerimientos de cirugía y la aparición de complicaciones perianales fueron similares en ambos grupos¹⁶.

En los pacientes con enfermedad de Crohn que han fracasado a los fármacos aprobados para su enfermedad, ¿de qué otros tratamientos médicos disponemos?

Aproximadamente un 40% de los pacientes con EC que inicialmente presentan respuesta a los fármacos anti-TNF la pierden a lo largo del tiempo. El cambio a otro fármaco anti-TNF podría ser una opción eficaz en los pacientes en los que estos fármacos han fracasado previamente por pérdida de respuesta o, quizás principalmente, por intolerancia.

El certolizumab está aprobado por la FDA para la inducción y el mantenimiento de la remisión en los pacientes con EC. Stein et al presentaron un estudio que evaluaba la efectividad del certolizumab y observaron que el 17% de los pacientes alcanzó la remisión con el tratamiento, el 24% la respuesta y el 34% fue no respondedor; el 25% de los pacientes perdió la respuesta a lo largo del tiempo¹⁷. El 29% recibió una nueva dosis de inducción y el 8% requirió la intensificación del tratamiento por respuesta incompleta. El tratamiento previo con anti-TNF no se asoció con una menor respuesta inicial al tratamiento, aunque sí fue un factor predictor de la necesidad de incremento de la dosis¹⁷.

El ustekinumab es un anticuerpo monoclonal contra la IL-12/23 que ha demostrado eficacia en la inducción y mantenimiento de la remisión en los pacientes con EC^{18,19}. Hasta ahora no disponíamos de datos sobre la eficacia de

ustekinumab en la práctica clínica. En la DDW se presentaron los resultados de un estudio multicéntrico español en el que se incluyeron 33 pacientes con EC refractarios a diversos tratamientos, de los cuales más de la mitad había fracasado al menos a 2 inmunosupresores y la mayoría al menos a 2 anti-TNF²⁰. El 27% respondió después de la inducción y el 45% mantuvo la remisión a largo plazo. Los autores concluyen que el ustekinumab es un tratamiento eficaz y seguro en los pacientes con EC refractaria a los tratamientos²⁰.

¿El tratamiento con anti-TNF en los pacientes con enfermedad de Crohn previo a la cirugía aumenta el riesgo de complicaciones posquirúrgicas?

Uno de los aspectos más controvertidos en el paciente con EI que debe someterse a cirugía es el posible impacto de los fármacos que el paciente estaba recibiendo en la aparición de complicaciones posquirúrgicas. En la DDW se presentaron sendos metaanálisis cuyo objetivo fue evaluar el incremento del riesgo de complicaciones por el tratamiento anti-TNF en pacientes con EC que se someten a tratamiento quirúrgico. En el primero de ellos se incluyeron 7 estudios con datos de 1.213 pacientes²¹. Se observó una tendencia a un mayor desarrollo de complicaciones en los pacientes tratados con IFX, aunque no se alcanzó la significación estadística (OR: 1,58; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,9-2,7). El tratamiento preoperatorio con IFX no se asoció con un aumento del riesgo de mortalidad a los 30 días de la intervención, ni de necesidad de reintervención quirúrgica, ni de aparición de complicaciones menores tras la cirugía²¹.

Por su parte, en el metaanálisis de Kopylov et al se incluyeron 8 estudios con datos de 1.641 pacientes²². Se observó que el tratamiento preoperatorio con anti-TNF se asociaba con un aumento del riesgo de infecciones en los pacientes con EC (OR: 1,5; IC del 95%, 1,08-2,08). Además se evidenció una tendencia al aumento del riesgo de cualquier tipo de complicación, aunque este incremento no alcanzó la significación estadística (OR: 1,7; IC del 95%, 0,9-3,2)²².

Los resultados de estos estudios sugieren una tendencia a un mayor riesgo de complicaciones posquirúrgicas, principalmente de infecciones, en los pacientes con EC en tratamiento preoperatorio con IFX. No obstante, otras variables de interés, como la gravedad del brote o el estado nutricional del paciente, no fueron consideradas en estos metaanálisis, por lo que no se puede descartar que sean variables de confusión.

Cuando el paciente con enfermedad de Crohn se ha sometido a una resección intestinal, ¿realmente se “resetea” la enfermedad?

Algunos autores consideran que tras la resección quirúrgica del segmento afectado, la EC “empieza de nuevo”; de hecho, la evolución posquirúrgica se ha propuesto como modelo para estudiar la historia natural de la EC. En la DDW

2012 se presentaron los resultados de un interesante estudio en el que se evaluó la expresión de genes en la mucosa intestinal de pacientes con EC²³. Se observó que el patrón de expresión era muy similar entre los pacientes con recurrencia tras una cirugía reciente (menos de 2 años) y aquellos con una enfermedad activa de larga evolución. Sin embargo, la expresión de genes entre estos grupos y los pacientes con EC de reciente diagnóstico fue muy diferente. En el caso de los pacientes de reciente diagnóstico se observó un predominio de expresión de genes relacionados con la respuesta inflamatoria, sugiriendo que el tratamiento con fármacos antiinflamatorios es más efectivo en estas fases iniciales de la enfermedad²³.

¿Es eficaz el adalimumab en la prevención de la recurrencia posquirúrgica?

El IFX ha demostrado ser más eficaz que el placebo en la prevención de la recurrencia posquirúrgica en los pacientes con EC. Disponemos de pocos datos acerca de la eficacia del ADA en este escenario clínico. Armuzzi et al presentaron los resultados de un estudio en el que se evaluó la eficacia del ADA comparado con azatioprina en la prevención de la recurrencia posquirúrgica en pacientes con EC²⁴. Al año de la cirugía, la recurrencia endoscópica fue menor en el grupo tratado con ADA (el 9 frente al 40%), aunque la diferencia no alcanzó la significación estadística, probablemente debido al reducido tamaño muestral (11 pacientes en cada grupo)²⁴.

En la DDW se presentó otro estudio que evaluó la eficacia de ADA en la prevención de la recurrencia posquirúrgica²⁵. Se incluyeron 29 pacientes con EC que habían sido sometidos a una resección quirúrgica y a los que se les administró ADA como prevención de la recurrencia. Aproximadamente la mitad había recibido IFX previamente. Un año tras la cirugía, el 21% tuvo recurrencia endoscópica y el 37% recurrencia radiológica. Los autores concluyeron que ADA es bien tolerado y eficaz en la prevención de la recurrencia en pacientes con EC y alto riesgo de recidiva²⁵.

¿Es efectivo el adalimumab en las fistulas perianales en los pacientes con enfermedad de Crohn naïve a los fármacos anti-TNF?

Castaño et al realizaron un estudio en el que se incluyeron pacientes con EC y fistulas perianales naïve al tratamiento con fármacos anti-TNF que recibían ADA como primer biológico para el tratamiento de las fistulas²⁶. Se incluyeron 46 pacientes, el 83% con fistulas complejas. Considerando únicamente las fistulas complejas, el 66% respondió en el sexto mes (el 45% remisión y el 21% respuesta parcial) y el 39% en el mes 12 (el 29% remisión y el 10% respuesta). Tras la intensificación del tratamiento con ADA, la remisión se alcanzó en el 33% de los pacientes en los que se llevó a cabo por ausencia de respuesta y en el 33% de los que se realizó por respuesta parcial. En el análisis multivariante, tener una fistula compleja fue el único factor que se asoció con una menor respuesta al tratamiento²⁶.

¿Cuál es el abordaje terapéutico más eficaz para el tratamiento de las fistulas perianales en los pacientes con enfermedad de Crohn?

Armuzzi et al publicaron un estudio en el que se combinó el tratamiento anti-TNF y la colocación de setones en el abordaje de la fistula perianal compleja²⁷. Se incluyeron 49 pacientes, de los cuales 16 recibían tratamiento combinado con inmunosupresores. El tiempo medio de tratamiento con anti-TNF fue de 16 meses y los trayectos fistulosos cicatrizaron en el 51% de los pacientes. El porcentaje de cicatrización de los trayectos fistulosos fue mayor en los que recibieron tratamiento combinado, anti-TNF más inmunosupresor, que en los que recibieron anti-TNF en monoterapia (el 87 frente al 33%)²⁷.

¿Cuál es el grado de reproducibilidad del índice endoscópico de Mayo en la práctica clínica?

La cicatrización de las lesiones mucosas se ha convertido en el objetivo terapéutico en los pacientes con EI no sólo en el contexto de los estudios de investigación, sino también en la práctica clínica, ya que ha demostrado asociarse a una disminución en el riesgo de brotes, la necesidad de hospitalización y el tratamiento quirúrgico. En el caso de la CU, el índice endoscópico de Mayo es el que más se emplea actualmente para estandarizar las lesiones de la mucosa. Keyashian et al presentaron un estudio cuyo objetivo fue conocer la concordancia intra e interindividual de este índice²⁸. Cinco endoscopistas expertos evaluaron 100 endoscopias en pacientes con CU. La concordancia interobservador, en general, fue baja (kappa, 0,34), siendo mayor en los índices extremos (de 0 y 3). Sin embargo, el acuerdo intraobservador fue bueno-excelente, con un índice kappa de 0,74, que fue máximo para la puntuación de 0 (kappa, 0,93) y mínimo para la de 3 (kappa, 0,65). Los resultados de este estudio sugieren que la aplicabilidad del índice endoscópico de Mayo es limitada debido a la baja concordancia interobservador. Esto debe tenerse en cuenta al evaluar la cicatrización mucosa en los ensayos clínicos y en la práctica clínica²⁸.

¿Cuál es la utilidad de la proteína C reactiva en la monitorización y el manejo de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal?

Los marcadores biológicos se emplean habitualmente en la práctica clínica para la monitorización de los pacientes con EI como signo indirecto del control de la inflamación y, por tanto, de la cicatrización de las lesiones mucosas. El marcador biológico más empleado habitualmente es la proteína C reactiva (PCR) y, aunque su uso está muy extendido, pocos estudios se habían realizado hasta ahora dirigidos a conocer su exactitud diagnóstica en los pacientes con EI. Rosenberg et al evaluaron 101 pacientes con CU en remisión clínica, de los cuales el 13% presentaba signos de actividad endoscópica²⁹. La concentración de PCR fue significativamente menor en los pacientes que tenían remisión endoscópica. Una PCR <

2 mg/dl predijo la presencia de cicatrización mucosa, con una sensibilidad del 64% y una especificidad del 91%. La PCR fue el único marcador que se asoció con el riesgo de recidiva²⁹.

En la DDW también se publicaron los resultados de un subanálisis del estudio STORI, cuyo objetivo fue evaluar el valor de la monitorización con PCR y calprotectina fecal para predecir la recidiva en pacientes con EC en remisión clínica en los que se había interrumpido el tratamiento con IFX³⁰. Se incluyeron 113 pacientes, de los cuales el 41% recidió en una mediana de 10 meses. Mediante curvas ROC se seleccionó el mejor punto de corte para predecir la recidiva, que fue de 6,1 mg/l para la PCR (sensibilidad del 71% y especificidad del 74%) y de 305 µg/g para la calprotectina fecal (sensibilidad del 70%, especificidad del 74%). Por lo tanto, incluso seleccionando *ad hoc* el mejor punto de corte, la capacidad de la PCR y de la calprotectina fecal para la predicción de recidiva en este estudio fue limitada³⁰.

En el estudio RASH se evaluó la evolución de los pacientes con EII al interrumpir los anti-TNF tras 1 año de tratamiento³¹. Se incluyeron 187 pacientes en tratamiento con anti-TNF, de los cuales la mayoría (78%) estaba en remisión al año de iniciar el tratamiento; el 14% de los pacientes con EC y el 11% de los pacientes con CU habían precisado intensificación de la dosis del fármaco. El tratamiento con fármacos biológicos tuvo que reintroducirse en la mitad de los pacientes por recidiva de la EII, tras una mediana de 8 meses, a pesar de haber estado éstos previamente en remisión durante 1 año. Estar en tratamiento con esteroides durante la inducción, el tratamiento previo con anti-TNF y la necesidad previa de intensificar el tratamiento fueron factores predictores de recidiva. Sin embargo, el valor de la PCR en el momento de la interrupción del tratamiento no se asoció con un mayor riesgo de presentar un brote³¹.

¿Qué aporta la medición de la concentración sérica de albúmina para el manejo de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal?

La determinación de la concentración sérica de albúmina podría ser de utilidad en el manejo de los pacientes con EII: los valores bajos de albúmina podrían indicar una mayor gravedad del brote y, por tanto, un mayor riesgo de refractariedad a los tratamientos, así como un mayor deterioro clínico del paciente, lo que podría predisponer al desarrollo de complicaciones. En la DDW se han publicado diversos estudios que sugieren la posible utilidad de este marcador biológico. En el primero de ellos se incluyeron 40 pacientes con CU grave corticorrefractaria, que recibieron tratamiento con IFX³². En el 20% de los pacientes fracasó el tratamiento y tuvieron que someterse finalmente a una colectomía. En el análisis multivariante, tener valores bajos de albúmina (< 2,6 mg/dl) y el incremento del número de neutrófilos fueron los factores que se asociaron con un mayor riesgo de colectomía³².

Sambuelli et al presentaron un estudio cuyo objetivo fue identificar factores predictores de colectomía en pacientes con CU grave corticorrefractarios en tratamiento con IFX³³. La mayor actividad clínica, la edad más avanzada al inicio del IFX y los valores bajos de albúmina sérica fueron factores predictores de colectomía. La presencia de cicatrización

mucosa, tal y como se había descrito previamente, fue un factor protector de colectomía³³.

Finalmente, Oussalah et al realizaron un estudio en el que se incluyeron 169 pacientes con CU que iniciaban tratamiento con IFX³⁴. En el análisis multivariante, la concentración de albúmina > 3,9 g/dl y de plaquetas < 302.000/l fueron los marcadores que mostraron una mayor capacidad de predicción de recidiva, con un área bajo la curva ROC > 90%³⁴.

¿Cuál es el papel actual de la medición de los valores de anti-TNF y de sus anticuerpos en la optimización del tratamiento?

Los anti-TNF, IFX y ADA son eficaces en el tratamiento de los pacientes con EII. Sin embargo, más de un 30% de los pacientes no responderán a estos tratamientos y un porcentaje relevante de los que inicialmente responden requerirá dosis más altas de tratamiento para mantener la respuesta a lo largo del tiempo³⁵. Disponemos de evidencia que sugiere que la pérdida de respuesta podría deberse a la falta de valores adecuados (terapéuticos) del fármaco, así como a la formación de anticuerpos contra éste^{36,37}. Se ha sugerido que los anticuerpos podrían asociarse con un mayor riesgo de reacciones de hipersensibilidad al fármaco y que también podrían favorecer su aclaramiento o bloquear el efecto, contribuyendo en cierta medida a la pérdida de eficacia del tratamiento. Por todo esto se ha propuesto que la dosificación individualizada del anti-TNF podría ser útil para la optimización del tratamiento^{36,37}.

La técnica más empleada hasta ahora para la detección de anti-TNF y anticuerpos es el ELISA, pero una de sus principales limitaciones a la hora de la detección de anticuerpos es la interacción de éstos con el fármaco circulante. La otra técnica utilizada es el radioinmunoanálisis, que requiere para su realización la manipulación de radioisótopos, siendo éste uno de sus principales inconvenientes. Por ello se están desarrollando distintas técnicas con el objetivo de que sean exactas, seguras y aplicables para determinar las concentraciones de fármacos y anticuerpos en la práctica clínica. En la DDW de este año se han presentado diversos estudios que evalúan estas nuevas técnicas.

Las potenciales aplicaciones de la medición de los valores de anti-TNF y de anticuerpos contra el fármaco serían: optimizar el tratamiento para inducir la remisión, predecir la pérdida de respuesta, seleccionar la mejor estrategia terapéutica ante la pérdida de respuesta y monitorizar los valores del fármaco para mantener la remisión.

En la DDW 2012 se presentaron 3 estudios que evaluaban la relación entre los valores de anti-TNF y la respuesta al tratamiento en los pacientes con CU. Reisnich et al realizaron un subanálisis de los estudios ACT, observando que las concentraciones más elevadas de IFX se asociaban con una mayor probabilidad de respuesta al tratamiento³⁸. No obstante, los autores constataron una amplia variabilidad entre las concentraciones de fármaco requeridas en cada paciente para obtener la remisión clínica; por otra parte, la medición se realizó con un ELISA *in-house* y, por lo tanto, los resultados no son generalizables.

Murthy et al analizaron los valores de IFX en pacientes con CU refractaria a esteroides, observando que la presen-

cia de valores de IFX por debajo de 2 mg/dl se asociaba con un mayor riesgo de colectomía, con independencia de los valores de anticuerpos³⁹. Finalmente, Kevans et al observaron que los pacientes con CU corticorrefractaria con concentraciones indetectables de IFX tras la inducción (probablemente por un aclaramiento más rápido del fármaco), presentaron un mayor riesgo de fallo al tratamiento y colectomía, lo que sugiere que la pauta de inducción con IFX de 5 mg/kg en las semanas 0, 2 y 6 podría no ser la más apropiada y que la administración de una pauta de inducción más acelerada podría mejorar la respuesta en estos pacientes con CU y un aclaramiento acelerado del IFX⁴⁰.

Otra de las supuestas utilidades de la medición de los valores de fármacos y anticuerpos es la monitorización de la dosis de tratamiento y la modificación de la pauta para prevenir la pérdida de eficacia. En la DDW 2012 se han presentado 2 estudios con resultados contradictorios. Hibi et al realizaron un estudio en el que se incluyó a 48 pacientes que habían respondido a la dosis de inducción de IFX⁴¹. Los investigadores observaron que el 75% de los que tenían valores de IFX > 1 µg/ml en la semana 15 mantenían la respuesta en la semana 54, mientras que esto sólo ocurría en el 33% de los que tenían valores < 1 µg/ml. Los autores concluyen que la disminución de los valores de IFX precede a la pérdida de la respuesta⁴¹. Sin embargo, estos hallazgos no fueron confirmados por Yanai et al⁴², que concluyen que se necesitan más estudios que nos permitan determinar la capacidad de las mencionadas determinaciones para predecir el mantenimiento de la remisión⁴².

La aplicación más importante de la medición de los valores de anti-TNF y anticuerpos frente al fármaco es su utilidad para optimizar el tratamiento y mejorar el pronóstico de los pacientes con EII. En este sentido se han realizado diversos estudios que correlacionan los valores de anti-TNF con la respuesta al tratamiento, pero ninguno había analizado hasta ahora si el ajuste del tratamiento basado en los valores de fármaco y anticuerpos dentro de una determinada ventana terapéutica es más eficaz que el control clínico convencional. Éste es precisamente el objetivo del estudio TAXIT: evaluar la utilidad de la optimización del tratamiento con IFX basándose en los valores del fármaco. El objetivo primario fue la remisión clínica y biológica (PCR < 5 mg/l) al año. Antes de la aleatorización se ajustaron los valores del fármaco, de modo que todos los pacientes tuvieran valores de entre 3 y 7. Curiosamente, a pesar de que todos los pacientes estaban en remisión en el momento de la inclusión, sólo el 44% tenía valores de IFX en el rango adecuado, el 26% se encontraba por encima y hasta un 30% los tenía por debajo del límite terapéutico (o incluso indetectables). Los pacientes con valores de fármaco < 3 µg/ml tenían cifras de PCR significativamente más altas (aunque dentro de la normalidad) que los pacientes con valores de IFX más altos.

¿Es necesario el cribado del cáncer de piel en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal?

El tratamiento con fármacos tiopurínicos podría aumentar el riesgo de cáncer de piel no melanoma. En la actualidad, no

hay recomendaciones sobre la realización de revisiones dermatológicas en los pacientes con EII. Perera et al presentaron un estudio con el objetivo de evaluar la incidencia de cáncer de piel no melanoma en pacientes con EII, que fue del 18%. El haber estado expuesto a tiopurínicos y metotrexato, el sexo masculino, la edad más avanzada y el mayor tiempo de evolución de la EII se asociaron con un mayor riesgo de desarrollo de neoplasia de piel. Los autores sugieren que las revisiones dermatológicas para la detección de cáncer de piel no melanoma deberían recomendarse, ya que su incidencia acumulada (18%) supera la incidencia de cáncer colorrectal, cuyo cribado se realiza rutinariamente en estos pacientes.

¿Cómo se debe descartar la presencia de tuberculosis latente en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal?

En la actualidad se recomienda el cribado de tuberculosis (TBC) en los pacientes antes del inicio del tratamiento con fármacos anti-TNF. Se ha sugerido que los tests de detección de liberación de interferón gamma (IGRA) podrían ser más específicos (no se modifican por la vacuna con bacilo de Calmette Guerin) y más sensibles que el test cutáneo de la tuberculina para la detección de tuberculosis latente⁴³. El objetivo de un estudio presentado en la DDW fue evaluar la capacidad de los IGRA para diagnosticar TBC y el impacto de los inmunosupresores en su precisión diagnóstica. Se incluyeron 9 estudios, con un total de 1.309 pacientes. La concordancia de los 2 tests IGRA disponibles, el Quantiferón y del T-SPOT, con el test cutáneo fue del 85 y el 72%, respectivamente. En la mayoría de los casos, la discordancia se debió a un resultado negativo del test IGRA, con un test cutáneo positivo. El tratamiento con fármacos inmunosupresores disminuyó la probabilidad de resultado positivo en todos los grupos: Quantiferón (OR: 0,37) y test cutáneo (OR: 0,28). Los resultados de este estudio no confirmaron la ventaja de un test sobre el otro. Los autores concluyeron que el tratamiento con fármacos inmunosupresores parece afectar negativamente el resultado de todos los tests de cribado de TBC (test cutáneo de la tuberculina e IGRA). Por lo tanto se recomienda descartar la TBC latente lo antes posible, desde el diagnóstico de la EII, antes de que se inicien tratamientos con fármacos inmunosupresores.

¿Cuál es la tasa de conversión de los test de cribado de tuberculosis a lo largo del seguimiento?

Algunos autores han observado una elevada tasa de positivización de los tests cutáneos de la tuberculina en los pacientes en tratamiento con fármacos anti-TNF, sugiriendo que quizás deberían repetirse de forma periódica. Bermejo et al evaluaron la tasa de conversiones de los test de cribado de la TBC (test cutáneo de tuberculina y Quantiferón) en pacientes con EII en tratamiento con anti-TNF⁴⁴. La tasa de conversión fue de 0,83% por paciente-año de seguimiento, con una incidencia acumulada del 2,7%. Estos resultados fueron similares a los de otro estudio publicado por Papay

et al, que evidenció una incidencia acumulada de seroconversión a lo largo del seguimiento del 4,2%⁴⁵.

Finalmente, en el estudio de Stone et al se incluyeron 2.792 pacientes con EII o artritis reumatoide que habían recibido al menos 1 dosis de tratamiento anti-TNF desde enero de 2003 hasta diciembre de 2006⁴⁶. El 0,3% de los pacientes fue diagnosticado de TBC una mediana de 4 semanas desde el inicio del tratamiento. A lo largo del estudio, el test se repitió en aproximadamente el 9% de los pacientes y, de ellos, ninguno fue positivo⁴⁶.

¿Cuál es el impacto de la actividad de la enfermedad inflamatoria intestinal en la evolución del embarazo?

Aproximadamente el 25% de las pacientes con EII concebirá después del diagnóstico de la enfermedad. La presencia de actividad de la enfermedad es el factor que más se ha relacionado con un mayor riesgo de mala evolución del embarazo⁴⁷. Por otro lado, el mantenimiento de los tratamientos para la EII durante la gestación es motivo de preocupación, tanto para las pacientes como para los médicos que las atienden. Ujihara et al presentaron un estudio en el que se incluyeron 90 gestaciones en 63 pacientes con CU; el 21% tenía actividad leve y el 11% moderada en el momento de la concepción⁴⁸. Un 40% de las pacientes sufrió empeoramiento de la CU durante la gestación, siendo mayor la probabilidad en las que se encontraban en brote en el momento de la concepción (el 48 frente al 14%). El porcentaje de abortos fue significativamente mayor en las pacientes con actividad que en las que estaban en remisión (el 29 frente al 10%). Finalmente, el porcentaje de recidiva de la CU fue significativamente mayor en las pacientes sin tratamiento que en las que lo mantuvieron a lo largo de la gestación (el 56 frente al 27%)⁴⁸.

¿Son seguros los fármacos tiopurínicos y los anti-TNF durante el embarazo en las pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal?

Los hallazgos del estudio de Uhijara et al confirman la importancia del control de la EII para la buena evolución del embarazo⁴⁸. La mayoría de los fármacos empleados para la EII no se asocia con un mayor riesgo de efectos adversos para la madre y el recién nacido. Sin embargo, el empleo de los tiopurínicos y, sobre todo, de los anti-TNF, sigue siendo controvertido, ya que la experiencia con estos fármacos es aún limitada.

En la DDW 2012 se presentó un estudio multicéntrico español en el que se incluyeron aproximadamente 600 embarazos en pacientes con EII, de los cuales 253 habían estado expuestos a tiopurínicos o anti-TNF⁴⁹. Las pacientes de la cohorte expuesta tenían una mayor prevalencia de EC, cirugía previa por la EC, consumo de tabaco y actividad de la EC que las no expuestas. A pesar de ello, la evolución desfavorable del embarazo fue igualmente frecuente en ambos grupos (el 27 frente al 32%). La prevalencia de aborto espontáneo, parto pretérmino, bajo peso al nacer e ingreso

en la unidad de cuidados intensivos fue similar en las cohortes de expuestos y no expuestos. En el análisis multivariante, el tratamiento con fármacos tiopurínicos fue el único factor *protector* de mala evolución del embarazo, mientras que la edad de la madre mayor de 35 años fue el único factor asociado con una mala evolución del embarazo. Finalmente, el tratamiento con anti-TNF no tuvo impacto alguno sobre la evolución del embarazo⁴⁹.

Marchioni et al presentaron los resultados de un metaanálisis cuyo objetivo fue evaluar la seguridad de los anti-TNF durante el embarazo en pacientes con EII⁵⁰. Se incluyeron los datos de 50 estudios, de los cuales 13 eran series de casos, 36 casos clínicos y 2 estudios prospectivos con grupo control. El número total de gestaciones expuestas a fármacos anti-TNF fue de 471. El 86% de las gestaciones resultó en recién nacidos vivos. El porcentaje de malformaciones fue del 4%, sin que pudiera identificarse un patrón específico en ellas. El porcentaje de muerte fetal (incluyendo abortos espontáneos y muertes fetales) fue del 8%. El 5,7% tuvo bajo peso al nacer (similar a la población general) y el 19% parto pretérmino (algo más elevado que la población general pero similar a lo esperado en pacientes con EII no expuestas a anti-TNF)⁵⁰.

¿Son seguros los anti-TNF a largo plazo en los niños expuestos a estos fármacos durante la gestación?

A pesar de que hay evidencia creciente de la seguridad de los fármacos anti-TNF durante la gestación, la mayoría de los estudios evalúa únicamente los efectos a corto plazo, casi todos hasta el momento del nacimiento y, sólo unos pocos, unos meses después del parto. Los fármacos anti-TNF atraviesan la placenta y podrían, de algún modo, afectar el desarrollo del niño⁵¹.

En la DDW 2012 se presentaron los resultados del estudio PIANO, que es un registro prospectivo de gestaciones de madres con EII expuestas a tiopurinas o anti-TNF. Hasta el momento del análisis se habían incluido 1.052 mujeres, de las cuales 797 ya habían finalizado la gestación (337 no expuestas, 265 expuestas a tiopurinas, 102 expuestas a anti-TNF y 59 a ambos)⁵². La tasa de abortos espontáneos fue del 4,1% y la de malformaciones congénitas del 4,6%. El uso de fármacos tiopurínicos y anti-TNF no se asoció con un mayor riesgo de aparición de complicaciones. La mayoría de los niños (72%) habían sido alimentados con lactancia materna, sin observarse un mayor riesgo de complicaciones por este motivo. Los parámetros de crecimiento del niño y el desarrollo de cada etapa fueron similares en los niños de todos los grupos de exposición a los 4, 9 y 12 meses del nacimiento⁵². Los autores de este estudio concluyen que los niños nacidos de madres expuestas a tiopurinas o anti-TNF no tienen un mayor riesgo de malformaciones congénitas, desarrollo anormal del recién nacido u otras complicaciones, comparados con los hijos de madres no expuestas a estos tratamientos. No obstante se observó un aumento del riesgo de infecciones entre los 9 y los 12 meses de edad en los hijos de madres expuestas a anti-TNF y tiopurinas durante el embarazo (riesgo relativo: 1,5; IC del 95%, 1,08-2,09). Teniendo en cuenta que no se detecta fármaco anti-TNF en

la sangre del niño a esta edad, de confirmarse este hallazgo sugeriría la presencia de una alteración en el desarrollo del sistema inmune. Estos niños continuarán el seguimiento hasta los 4 años para conocer si este aumento en el riesgo de infecciones es transitorio o persiste en el tiempo⁵².

¿Cuál es el riesgo de recidiva para las madres que interrumpen el tratamiento anti-TNF durante el embarazo?

Debido a la falta de conocimiento del impacto del tratamiento con anti-TNF en el desarrollo del sistema inmunológico en los niños se recomienda minimizar su exposición a los anti-TNF; por ello se ha sugerido la interrupción de éste en el tercer trimestre de la gestación, siempre que sea posible. En la DDW 2012 se presentó un estudio con el objetivo de conocer la evolución de la enfermedad en las pacientes que interrumpen el IFX en el segundo trimestre de la gestación y confirmar si esta estrategia disminuye los valores de fármaco en la sangre del cordón del recién nacido⁵³. Se incluyeron 16 pacientes, de las cuales 12 estaban en remisión e interrumpieron el tratamiento en el segundo trimestre de la gestación, ninguna de ellas presentando recidiva de la EC. En las restantes 4 pacientes, que no estaban en remisión, se suspendió el IFX entre las semanas 30 y 32. Los valores de IFX en la sangre del cordón fueron significativamente menores en los recién nacidos cuyas madres habían interrumpido más precozmente el tratamiento.

Este mismo grupo analizó el efecto de la interrupción del ADA, cuya vida media es más corta que la del IFX, en la evolución de la EC en pacientes gestantes⁵⁴. En todas las pacientes se suspendió el tratamiento en el segundo trimestre de la gestación y las 2 únicas pacientes que presentaron recidiva de la EC fueron las que estaban en tratamiento con ADA a dosis intensificada (40 mg/semana)⁵⁴.

Los resultados de estos 2 estudios sugieren que la interrupción de los anti-TNF en el segundo trimestre de la gestación en pacientes en remisión es seguro para la madre y reduce la exposición del feto al fármaco. No obstante, esta estrategia no parece adecuada cuando la madre recibe tratamiento con el fármaco a dosis intensificada.

Mensajes para llevar a casa

- El tratamiento con budesonida MMX podría ser una opción eficaz y segura para el mantenimiento de la remisión en pacientes con CU.
- El tacrolimus podría ser tan eficaz como la ciclosporina en el tratamiento de la CU corticorrefractaria.
- El tratamiento con inhibidores calcineurínicos en pacientes que recidivan tras haber alcanzado la remisión con estos fármacos en un brote previo es poco eficaz. En estos pacientes deberían considerarse otras opciones terapéuticas como los anti-TNF o la colectomía.
- El ADA podría ser una opción terapéutica para los pacientes con CU en la práctica clínica.
- La introducción precoz (desde el diagnóstico) del tratamiento con azatioprina no ha demostrado mejorar el pronóstico de los pacientes con EC.

- Los resultados de algunos estudios sugieren una tendencia a un mayor riesgo de complicaciones posquirúrgicas, principalmente de infecciones, en los pacientes con EC en tratamiento preoperatorio con IFX.
- La EC no se “resetea” tras la cirugía, por lo que hay que prevenir la recurrencia posquirúrgica adecuadamente.
- Los anti-TNF previenen la recurrencia posquirúrgica endoscópica en un mayor porcentaje de pacientes que la azatioprina.
- ADA parece eficaz en la prevención de la recurrencia posquirúrgica y en el tratamiento de las fistulas perianales.
- El tratamiento combinado de las fistulas perianales (mediante drenaje quirúrgico, tiopurinas y anti-TNF) es la opción más eficaz.
- La aplicabilidad del índice de Mayo endoscópico es limitada, debido a la baja concordancia interobservador.
- Aproximadamente la mitad de los pacientes con EII en remisión recidivan a los pocos meses de suspender de forma electiva el tratamiento anti-TNF.
- La PCR y la albúmina podrían ser útiles para la monitorización de los pacientes con EII.
- Los valores de anti-TNF y anticuerpos se correlacionan con la respuesta a estos fármacos y su seguridad, aunque su verdadera utilidad clínica aún no está establecida.
- El tratamiento con fármacos tiopurínicos es seguro durante el embarazo.
- El tratamiento con anti-TNF parece seguro durante el embarazo, tanto para la madre como para el recién nacido.
- Los datos sobre el impacto de los anti-TNF en el desarrollo del sistema inmune del niño son escasos; se recomienda minimizar la exposición a estos fármacos durante la gestación, interrumpiendo la administración durante el segundo trimestre en casos seleccionados.

Conflictos de intereses

La autora declara haber participado como ponente y recibido becas de investigación de MSD y Abbott.

Bibliografía

1. Stobaugh DJ, Deepak P, Hannon B, Ehrenpreis ED. Predicting regional colonic concentrations of 5-aminosalicylic acid (5-ASA) from oral and topical therapy with dynamic modeling in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2012;142:S389.
2. Sandborn WJ, Danese S, Ballard E, Moro L, Jones RJ, Bagin R, et al. Efficacy of budesonide MMx(r) 6 mg QD for the Maintenance of remission in patients with ulcerative colitis: results from a phase III, 12 month safety and extended use Study. *Gastroenterology*. 2012;142:S564.
3. Travis S, Danese S, Ballard E, Moro L, Jones RJ, Bagin R, et al. Safety analysis of budesonide MMx 6 mg used for the maintenance of remission in patients with ulcerative colitis: results from a phase III, 12 month safety and extended use study. *Gastroenterology*. 2012;142:S566-7.
4. Lichtenstein GR, Danese S, Ballard E, Moro L, Jones RJ, Bagin R, et al. Effect of budesonide MMx 6 mg on the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis in patients with ulcerative colitis: results from a phase III, 12 month safety and extended use study. *Gastroenterology*. 2012;142:S785.

5. Laharie D, Bourreille A, Branche J, Allez M, Bouhnik Y, Filippi J, et al. Cyclosporin versus infliximab in severe acute ulcerative colitis refractory to intravenous steroids: a randomized trial. *Lancet.* En prensa 2011.
6. Protic M, Schoepfer A, Frei P, Juillerat P, Mottet C, Mwinyi J, et al. Comparative short-term response and remission rates for tacrolimus, cyclosporine and infliximab for steroid-refractory ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2012;142:S358.
7. Aoki H, Furukawa R, Suzuki Y. Oral tacrolimus versus cyclosporine a in patients with moderate to severe ulcerative colitis refractory to corticosteroids. *Gastroenterology.* 2012;142:S205.
8. Fujii T, Naganuma M, Saito E, Nagahori M, Watanabe M. Intravenous tacrolimus therapy can rapidly induce remission in refractory ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2012;142:S356.
9. Hiraoka S, Kato J, Suzuki H, Hirakawa T, Akita M, Saito S, et al. Readministration of calcineurin inhibitors is not effective for ulcerative colitis patients who relapsed after remission by treatment with calcineurin inhibitors. *Gastroenterology.* 2012;142:S799.
10. Armuzzi A, Biancone L, Daperno M, Coli A, Annese V, Ardizzone S, et al. Adalimumab in active ulcerative colitis: a real-life observational study. *Gastroenterology.* 2012;142.
11. Markowitz J, Grancher K, Kohn N, Lesser M, Daum F. A multicenter trial of 6-mercaptopurine and prednisone in children with newly diagnosed Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2000;119:895-902.
12. 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:S109.
13. 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.
14. Van Assche G, Magdalaine-Beuzelin C, D'Haens G, Baert F, Norman M, Vermeire S, et al. Withdrawal of immunosuppression in Crohn's disease treated with scheduled infliximab maintenance: a randomized trial. *Gastroenterology.* 2008;134:1861-8.
15. Sokol H, Seksik P, Carrat F, Nion-Larmurier I, Vienne A, Beauregarie L, et al. Usefulness of co-treatment with immunomodulators in patients with inflammatory bowel disease treated with scheduled infliximab maintenance therapy. *Gut.* 2010;59:1363-8.
16. Reinaers C, Louis E, Belaiche J, Keshav S, Travis S. Immunosuppressive co-treatment with adalimumab (ADA) may be more effective than ada monotherapy for maintaining remission in Crohn's disease (CD). *Gastroenterology.* 2012;142:S352.
17. Stein AC, Rubin DT, Hanauer SB, Cohen RD. Predictors of clinical response, re-induction dose, and dose increase with cetolizumab pegol in Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2012;142:S355-6.
18. 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 moderate-to-severe Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2008;135:1130-41.
19. Sandborn WJ, Gasink C, Gao LL, Blank M, Johanns J, Guzzo C, et al. A Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2b 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.
20. 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.
21. Rosenfeld G, Qian H, Bressler B. Post-operative complications following pre-operative infliximab use in Crohn's disease patients undergoing abdominal surgery: a meta-analysis. *Gastroenterology.* 2012;142:S248.
22. Kopylov U, Ben-Horin S, Zmora O, Eliakim AR, Katz LH. Anti-TNFs and post-operative complications in Crohn's disease: systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology.* 2012;142:S250.
23. Arijs I, Van der Goten J, De Hertogh G, Ferrante M, Machiels K, Van Lommel L, et al. Mucosal gene expression differences between early and post-operative recurrent/late ileal Crohn's disease suggest increased inflammatory load in early disease. *Gastroenterology.* 2012;142:S881.
24. Armuzzi A, Felice C, Marzo M, Pugliese D, Andrisani G, Papa A, et al. Prevention of postoperative recurrence with azathioprine or anti-TNF alpha in patients with Crohn's disease: an open-label pilot study. *Gastroenterology.* 2012;142:S780.
25. Aguas M, Bastida G, Cerrillo E, Beltrán B, Iborra M, Muñoz F, et al. Impact of adalimumab in the prevention of postoperative recurrences of Crohn's disease in high-risk patients. *Gastroenterology.* 2012;142:S384.
26. Castaño-Milla C, Chaparro M, Saro C, Barreiro-de Acosta M, García-Albert AM, Bujanda L, et al. Effectiveness of adalimumab in the treatment of perianal fistulas in patients with Crohn's disease naïve to anti-TNF: a multicenter study. *Gastroenterology.* 2012;142:S348.
27. Armuzzi A, Marzo M, Felice C, Pugliese D, Andrisani G, Parella A, et al. Complex perianal Crohn's disease: effectiveness of combined seton placement and anti-TNF alpha agents in monotherapy or in association with immunosuppressants. *Gastroenterology.* 2012;142:S354.
28. Keyashian K, Surma BL, Williams JT, Cohen RD, Hanan IH, Raftals LH, et al. Interobserver and intraobserver agreement of the mayo score of endoscopic activity in ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2012;142:S660.
29. Rosenberg LN, Lawlor G, Gifford AE, Falchuk KR, Wolf JL, Cheifetz AS, et al. Predictors of deep remission in patients with inactive ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2012;142:S660-S1.
30. De Suray N, Salleron J, Vernier-Massouille G, Grimaud JC, Bouhnik Y, Laharie D, et al. Close monitoring of CRP and fecal calprotectin is able to predict clinical relapse in patients with Crohn's disease in remission after infliximab withdrawal. A sub-analysis of the Stori Study. *Gastroenterology.* 2012;142:S149.
31. Molnár T, Farkas K, Nagy F, Lakatos PL, Szepes Z, Pal M, et al. High restarting rate among patients with Crohn's disease after cessation of one-year treatment period with biologics: result of National Rash Study. *Gastroenterology.* 2012;142:S352-3.
32. Kennedy N, Van Ross J, Hare N, Ho G, Drummond H, Shand A, et al. Acute severe ulcerative colitis: the last twelve years in Edinburgh. *Gastroenterology.* 2012;142.
33. Sambuelli A, Gil AH, Negreira SM, Huernos SP, Goncalves SA, Tirado PR, et al. Predictive factors for colectomy in severe corticosteroid (CS) refractory ulcerative colitis (UC) treated with infliximab (IFX). *Gastroenterology.* 2012;142:S362.
34. Oussalah A, Aimone-Gastin I, Salignac S, Bigard MA, Gueant JL, Peyrin Birolet L. Predictors of clinical remission in ulcerative colitis patients treated with anti-TNF: results from a prospective study. *Gastroenterology.* 2012;142:S656-7.
35. Gisbert JP, Panes J. Loss of response and requirement of infliximab dose intensification in Crohn's disease: a review. *Am J Gastroenterol.* 2009;104:760-7.
36. Chaparro M, Guerra I, Muñoz-Linares P, Gisbert JP. Systematic review: antibodies and anti-TNF-alpha levels in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012. [Epub ahead of print].
37. Guerra I, Chaparro M, Bermejo F, Gisbert JP. Utility of measuring serum concentrations of anti-TNF agents and anti-drug antibodies in inflammatory bowel disease. *Curr Drug Metab.* 2011;12:594-8.

38. Reinisch W, Feagan BG, Rutgeerts PJ, Adedokun OJ, Cornillie FJ, Diamond R, et al. Infliximab concentration and clinical outcome in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2012;142:S114.
39. Murthy S, Kevans K, Seow C, Newman A, Steinhart A, Silverberg M, et al. Association of serum infliximab and antibodies to infliximab to long-term clinical outcome in acute ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2012;142.
40. Kevans D, Murthy S, Iacono A, Silverberg MS, Greenberg GR. Accelerated clearance of serum infliximab during induction therapy for acute ulcerative colitis is associated with treatment failure. *Gastroenterology*. 2012;142.
41. Hibi T, Sakuraba A, Watanabe M, Motoya S, Ito H, Sato N, et al. Decrease in serum infliximab level precedes loss of clinical response and can be easily detected by the elevation of C-reactive protein in Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2012;142:S388.
42. Yanai H, Mlynarsky L, Ron Y, Ben Yehoyada M, Yeshuron D, Santo EM, et al. The questionable value of infliximab trough levels during prolonged maintenance therapy. *Gastroenterology*. 2012;142:S788-9.
43. Lalvani A, Pareek M. Interferon gamma release assays: principles and practice. *Enferm Infect Microbiol Clin*. 2010;28:245-52.
44. Bermejo F, Algaba A, Chaparro A, Taxonera C, López-Sanroman A, Guerra I. How frequent are conversions of tuberculosis (TBC) screening tests among inflammatory bowel disease (IBD) patients under anti-TNF treatment? *Gastroenterology*. 2012;142:S667.
45. Papay P, Primas C, Eser A, Novacek G, Winkler F, Frantal S, et al. Retesting for latent tuberculosis in patients with inflammatory bowel disease after exposure to biologics. *Gastroenterology*. 2012;142:S669.
46. Stone C, Chen J, Armbrecht E. Utility of annual testing for tuberculosis infection during treatment with anti-tumor necrosis factor alpha medications. *Gastroenterology*. 2012;142:S206.
47. Gisbert JP. Safety of immunomodulators and biologics for the treatment of inflammatory bowel disease during pregnancy and breast-feeding. *Inflamm Bowel Dis*. 2010;16:881-95.
48. Ujihara M, Ando T, Ishiguro K, Maeda O, Watanabe O, Hibi S, et al. Appropriate pharmaceutical management is crucial for pregnant women complicated by ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2012;142:S251-2.
49. Casanova MJ, Chaparro M, Domenech E, Barreiro-de Acosta M, Bermejo F, Iglesias Flores E, et al. Safety of immunomodulators and anti-TNF drugs for the treatment of inflammatory bowel disease (IBD) during pregnancy. *Gastroenterology*. 2012;142:S362-3.
50. Marchioni R, Blonski W, Lichtenstein G. TNF-alpha inhibitor therapy and fetal risk: a systematic literature review. *Gastroenterology*. 2012;142:S248-9.
51. Chaparro M, Gisbert JP. Transplacental transfer of immunosuppressants and biologics used for the treatment of inflammatory bowel disease. *Curr Pharm Biotechnol*. 2011;12:765-73.
52. Mahadevan U, Martin C, Sandler R, Kane S, Dubinsky M, Lewis J, et al. PIANO: A 1,000 patient prospective registry of pregnancy outcomes in women with IBD exposed to immunomodulators and biologic therapy. *Gastroenterology*. 2012;142:S149.
53. Zelinkova Z, Van der Ent C, Bruin K, Van Baalen O, Vermeulen H, Smalbraak H, et al. Early discontinuation of infliximab during pregnancy reduces neonatal exposure to infliximab and is safe for the inflammatory bowel disease patients. *Gastroenterology*. 2012;142.
54. Zelinkova Z, Van der Ent C, Kuipers E, Van der Woude CJ. Prospective assessment of the adalimumab discontinuation during pregnancy in inflammatory bowel disease patients. *Gastroenterology*. 2012;142:S385-6.