



Gastroenterología y Hepatología

www.elsevier.es/gastroenterologia



ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Seguimiento de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal: novedades presentadas en la Digestive Disease Week 2014

Santiago García-López

Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

PALABRAS CLAVE

Enfermedad inflamatoria intestinal;
Colitis ulcerosa;
Enfermedad de Crohn;
Seguimiento;
Monitorización

KEYWORDS

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

Resumen Acerca de la monitorización de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, en la pasada Digestive Disease Week 2014 se han presentado muchos datos, con mayor o menor traducción práctica. En cuanto a la evaluación de la actividad de la enfermedad, se consolida la necesidad de su valoración objetiva. Dentro de las técnicas que utilizamos, aunque la endoscopia es indudablemente el patrón de referencia, se han presentado muchos datos sobre las menos invasivas. Así, la resonancia magnética, la tomografía computarizada y la ecografía (con algunas variantes) reafirman su importancia. También lo hace la calprotectina fecal, no solo en la enfermedad de colon, sino probablemente también en la del intestino delgado. Sobre la monitorización de los tratamientos, se han comunicado muchos datos sobre el uso de niveles en terapia anti-TNF. Además de los resultados con infliximab se han comunicado con adalimumab, y son muy congruentes. En la prevención del cáncer de colon parece que las guías clínicas consiguen su objetivo. También parece claro que hemos de avanzar y mejorar las técnicas endoscópicas convencionales. Finalmente hay otros aspectos que muy probablemente habrá que tener presentes en el control de nuestros enfermos, como su patrón de sueño o la ansiedad y la depresión.

© 2014 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Follow-up of patients with inflammatory bowel disease: developments presented at Digestive Disease Week 2014

Abstract A lot of data were reported about monitoring patients with inflammatory bowel disease, with varying degrees of practical applicability. Concerning the evaluation of disease activity, it was established that objective assessments are needed. Among the techniques that we use, although endoscopy is undoubtedly the reference standard, a lot of data were presented regarding less invasive techniques. The importance of MRIs, CTs and ultrasounds (with some variations) was thus reiterated. The importance of fecal calprotectin is also reiterated, not only for colon disease, but probably small intestine disease as well. Regarding treatment monitoring, a great deal was reported about anti-

TNF therapy, demonstrating again its potential role when properly used. In addition to results with infliximab, results with adalimumab were reported as very consistent. For colon cancer prevention, it seems that the clinical guidelines are achieving their objective. It also seems clear that we must improve conventional endoscopic techniques. Finally, there are other aspects that need to be considered when monitoring our patients, such as adequate sleeping patterns, anxiety or depression.

© 2014 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

En el congreso de la American Gastroenterological Association (AGA) 2013, aprendimos algunas cosas muy importantes, en mi opinión, sobre la monitorización de los pacientes con una enfermedad inflamatoria intestinal (EII), que poco a poco se van trasladando a la práctica clínica. Así, aprendimos que debemos seguir a todos los enfermos y de forma objetiva, porque su evolución depende, en gran medida, de la existencia de inflamación, no siempre sintomática. Diversas técnicas diagnósticas de medición de la actividad se van imponiendo, apoyándonos cada día más en ellas para la toma de nuestras decisiones terapéuticas. Este año, quizá no se han presentado datos tan relevantes como el pasado (sin duda se trata de una opinión y, por tanto, subjetiva), pero no dejan de ser muchos y muy interesantes y algunos de ellos clarifican algunas de las incertidumbres en la monitorización de estos enfermos. Intentaremos seleccionar los resultados con mayor importancia práctica y exponerlos demostrando su aplicabilidad.

Objetivos del tratamiento: ¿remisión endoscópica?, ¿debemos ir incluso más allá? ¿Haré una colonoscopia en todos los seguimientos?

Nuevamente se han presentado datos que reafirman la importancia de la curación mucosa, e incluso se ha ido más allá. En el caso de la colitis ulcerosa (CU), un estudio analizó un concepto relativamente nuevo, la remisión histológica, y si es posible obtenerla y su importancia¹. En este trabajo, obtener la normalización histológica fue factible, incluso desapareciendo los cambios arquitecturales considerados como residuales, crónicos. Otro trabajo analizó la concordancia entre la curación mucosa y la histológica en la CU y los factores predictores de ambas². En la gran mayoría de pacientes con curación mucosa existía también curación histológica, aunque en el 20% de ellos persistía inflamación histológica. Curiosamente, la proteína C reactiva (PCR) mostró cierta capacidad de detectar inflamación histológica en pacientes en curación mucosa.

En el caso de la enfermedad de Crohn (EC), un estudio en niños analizaba la capacidad de los anti-TNF para obtener curación mucosa y “transmural” (medidas por endoscopia y ecografía antes y tras el tratamiento)³. Se pudieron obtener ambas, con una buena correlación, mejor que con la clínica. La mejoría transmural se conseguía menos en presencia de lesión estructural (estenosis) previa al tratamiento. Otro

estudio sugiere que la remisión histológica también sería importante en la EC⁴. Se evaluó su importancia pronóstica, analizando su capacidad de predecir futuras recaídas en pacientes en remisión clínica. Aquellos enfermos con inflamación microscópica tuvieron un riesgo superior de reactivaciones clínicas a los 6, 12 y 24 meses, siendo las características que supusieron un mayor riesgo la criptitis y el incremento de eosinófilos en la lámina propia.

Conclusión práctica. Obtener una remisión lo más profunda posible es importante. No obstante, no siempre se puede conseguir y supone un “precio”, en términos económicos y de seguridad. Antes de incorporar algunos de estos “nuevos conceptos” a nuestra práctica clínica como objetivo terapéutico, se han de aclarar muchos aspectos prácticos, partiendo de su definición objetiva homogénea (p. ej., el caso de la curación histológica), y confirmar su importancia real para el paciente.

Valoración no invasiva de la actividad de la enfermedad inflamatoria intestinal

¿La calprotectina debe ser una exploración de rutina en todos los pacientes? ¿Vigilaré la posibilidad de recurrencia con calprotectina?

Son muchísimos los trabajos que evalúan la eficacia de la calprotectina fecal (CF) en diversos escenarios y, en general, confirman especialmente su capacidad no solo de detectar lesiones, sino de predecir recaídas antes de que se manifiesten. No obstante quedan problemas no resueltos, como el nivel de corte y la técnica a emplear.

Un estudio analizó su capacidad de predicción de recaída en pacientes con EII, tanto EC como CU, al suspender el tratamiento anti-TNF⁵. Hay pocos datos al respecto y sería interesante disponer de parámetros como la CF que permitieran estimar el riesgo de recaída antes de que se produjera. Es un estudio prospectivo que incluye 52 pacientes (17 EC, 30 CU y 5 colitis indeterminadas) en remisión clínica, endoscópica y basada en la CF (< 100 µg/g) tras, al menos, 1 año de tratamiento. Se siguieron 1 año desde la discontinuación del anti-TNF. Se determinó la CF mensualmente en los primeros 6 meses y, posteriormente, cada 2 meses y se practicó una colonoscopia en los meses 4 y 12 y si hubo recaída clínica. En esos pacientes, la CF se elevó mantenidamente antes de una reactivación clínica o endoscópica de la enfermedad, lo que permitiría usarla como un marcador de reactivación precoz. Otro estudio, español, mostraba la ca-

pacidad de la CF para detectar precozmente a pacientes con EC en tratamiento con adalimumab (ADA) y en riesgo de recaída en el futuro inmediato⁶. Así, 3 de cada 4 pacientes con CF elevada presentaron una recaída clínica en los 4 meses siguientes. El nivel de corte adecuado en este trabajo fue aproximadamente de 200 y se utilizó un test de determinación rápida.

Otra situación en la que sería muy interesante el uso de CF sería la detección precoz de recurrencia en la EC, lo que podría permitir un tratamiento individualizado precoz. Sabemos lo frecuente que es la recurrencia en esta enfermedad y que prevenirla es esencial; para eso es clave la endoscopia, ya que también sabemos que la recurrencia endoscópica precede a la clínica. Aunque de momento la colonoscopia es el método utilizado de forma general, conlleva evidentes inconvenientes. Los datos disponibles en este caso concreto con CF son escasos, pero se han comunicado algunos "novedosos". Así, una comunicación oral analizaba este aspecto, dentro del estudio POCER⁷. El estudio POCER analiza diversas estrategias de prevención de recurrencia y demuestra que la endoscopia a los 6 meses, acompañada del ajuste del tratamiento en función de los hallazgos, optimiza el ajuste del tratamiento. Pues bien, dentro de ese trabajo se realizan determinaciones seriadas de la CF y se analiza su correlación con los hallazgos endoscópicos. Los resultados muestran que la CF es un excelente marcador de la recurrencia endoscópica, con elevadas sensibilidad y valor predictivo negativo, muy superior a la PCR y a la clínica. Permitiría identificar a los pacientes que necesitan endoscopia, permitiendo evitarla hasta en un 40% de ellos.

Otro trabajo analiza su papel como potencial filtro previo a una enterorresonancia magnética (RM), también en pacientes con EC de intestino delgado, no operados en este caso⁸. Encuentran que la calprotectina sería un buen predictor de lesión en la entero-RM, pudiendo seleccionar a los pacientes que podrían beneficiarse de ella y modificar su manejo (valores predictivos positivo y negativo del 85 y el 73% para la existencia de actividad en la RM predijeron incluso la existencia de úlceras [$p = 0,017$] y ayudaron a diferenciar estenosis fibróticas e inflamatorias [$p = 0,006$]). En los pacientes que fueron operados, los hallazgos quirúrgicos e histológicos también corroboraron una adecuada correlación. Esta buena correlación con otras técnicas, concretamente con la entero-RM, se confirmó en otros trabajos, incluso en la EC de intestino delgado⁹.

No obstante, la CF no es ni mucho menos perfecta en todos los escenarios. Así, un estudio multicéntrico, bien realizado y muy interesante, mostraba que la PCR fue superior a la CF en la predicción precoz de la respuesta a infliximab (IFX) en CU en brote moderado a grave¹⁰. En este estudio se determinaban de forma seriada la CF y la PCR. La PCR fue superior como marcador precoz de respuesta a IFX, frente a la CF. El momento mejor para la determinación parece los días 4 y 7, para predecir ausencia de respuesta clínica o endoscópica. Solo se incluyeron 15 pacientes, pero son resultados muy interesantes y en un estudio bien realizado.

Conclusión práctica. La CF parece consolidar su utilidad como marcador de actividad en la CU y en la EC, incluso de intestino delgado, en diferentes escenarios prácticos, algu-

nos tan interesantes como la prevención de la recurrencia o la optimización de la terapia anti-TNF. Parece ya una determinación justificada en muchos pacientes, aunque en ocasiones como paso previo a otras técnicas "confirmatorias".

¿Novedades de las técnicas de imagen en la enfermedad inflamatoria intestinal?

La RM es nuevamente una de las técnicas más evaluadas. Así, en un estudio multicéntrico se confirma su precisión, fiabilidad y reproducibilidad. Este trabajo evaluó la concordancia de los estudios de RM-enterografía en la EC al realizarlos en diversos centros, con diversos equipos, pero empleando un protocolo similar¹¹. Se analizó la capacidad de detectar inflamación activa, la concordancia entre sus hallazgos por segmentos, su reproducibilidad, su tolerancia y su fiabilidad, con y sin enema de colon. En el estudio participaron 19 pacientes con EC en 3 centros en Europa y otros 3 en Estados Unidos. En 14 días, cada paciente se sometió a una colonoscopia seguida de 2 RM consecutivas, sin o con enema de colon. El protocolo fue consensuado entre todos los centros. Todas las imágenes fueron leídas e interpretadas centralmente, usando el índice MaRIA para 9 segmentos intestinales y global. El cumplimiento con el protocolo predefinido entre los centros fue del 97%, y la gran mayoría de las imágenes fueron catalogadas como de gran calidad. La interpretación y reinterpretación de las imágenes presentó una elevada correlación, en torno al 0,96. La concordancia entre el índice MaRIA y el CDEIS fue asimismo significativa, con y sin contraste ($r = 0,57$, $p = 0,018$ y $r = 0,59$, $p = 0,013$, respectivamente), mientras que no lo fue con el CDAI ($r = 0,3$, $p = 0,24$ y $r = 0,29$, $p = 0,26$, respectivamente), como tampoco lo fue la correlación CDEIS/CDAI ($r = 0,14$, $p = 0,57$). La prueba, con y sin enema, fue muy bien tolerada. Por motivos análogos, este grupo de investigadores analiza y concluye que en los ensayos clínicos multicéntricos, la RM es una técnica muy importante y que podría ser incluso superior a la endoscopia para incluir pacientes con enfermedad activa¹².

En cuanto a la ecografía, se comunicaron muchos resultados en EC y también en CU. Dos estudios^{3,13}, uno de ellos ya comentado antes³, mostraban la utilidad de la ecografía en la EC pediátrica para valorar la eficacia del tratamiento biológico. Incluso un análisis retrospectivo sugería que la utilidad de la ecografía con contraste sería similar a la entero-RM en la EC del intestino delgado, en la detección de lesiones y de complicaciones¹⁴. La ecografía podría ser también útil en evaluar la fibrosis utilizando elastografía¹⁵ o como apoyo para localizar estenosis, en este caso en combinación con la cápsula endoscópica "patency"¹⁶. Otro estudio evaluó en niños la utilidad de la ecografía cólica en el seguimiento de pacientes con CU, lo que lo hace novedoso¹⁷. Se trató de un estudio ciego, prospectivo, que comparó los hallazgos de la ecografía cólica frente a la colonoscopia en niños con CU en brote. La concordancia entre ambos métodos fue importante, tanto en la extensión (90%) como en la actividad (PUCAI; $r = 0,94$; curación mucosa $r = 0,90$; $p < 0,0001$).

Varios estudios evaluaron también la utilidad de la tomografía computarizada (TC). Mencionamos una comunicación oral que analizó la capacidad de la TC de doble energía en

la evaluación de las estenosis¹⁸. Esta técnica emplea 2 fuentes de energía, de bajo y alto voltaje, creando 2 imágenes solapadas después mediante una herramienta informática, que mejora las imágenes de la TC estándar. Los resultados muestran que esta técnica es útil en la EC con síntomas oclusivos, y es capaz de estimar la inflamación y predecir con elevado valor predictivo negativo (88%) qué pacientes no requerirán cirugía.

Conclusión práctica. Las técnicas de imagen son clave en la evaluación y monitorización de nuestros pacientes con EII. La RM parece consolidar su papel como exploración no invasiva más importante en la EC de intestino delgado. Es fiable, reproducible y bien tolerada, todo lo que la hace especialmente útil también en los ensayos clínicos, incluyendo a los pacientes adecuados. La ecografía también continúa demostrando datos sobre su eficacia, con sus diferentes modalidades y en diferentes escenarios, algunos poco explorados antes, como la CU. La TC, también con algunas “novedades” tecnológicas, reafirma su posición, en especial como exploración de urgencia, como podría ser la evaluación de estenosis, prediciendo la necesidad de cirugía.

Optimización/personalización de los tratamientos: ¿hay que hacer concentraciones de anti-TNF y anticuerpos ya, sin más dilación?

Conseguir lo mejor de los tratamientos ya disponibles sigue siendo esencial, no menos que la llegada de nuevos agentes terapéuticos. Un año más, la optimización de la terapia anti-TNF mediante la medición de sus concentraciones y de los anticuerpos frente a ellos ha sido objeto de muchos trabajos y muy interesantes.

Diferentes trabajos evalúan la implicación (incluso la búsqueda) de concentraciones de anti-TNF como objetivo terapéutico. Así, una comunicación oral analizó la eficacia de un protocolo prospectivo de tratamiento con IFX que perseguía el mantenimiento de unas concentraciones concretas del fármaco¹⁹. El resultado obtenido se comparó con un grupo de enfermos tratados de forma convencional. El aumento de dosis fue frecuente en el “grupo optimización” (hasta en el 44% de los pacientes del grupo), pero en ellos se discontinuó IFX significativamente menos que en el “grupo no optimizado” (el 10 frente al 31%, respectivamente; $p = 0,009$). Por lo tanto, la medición y mantenimiento de las concentraciones de IFX fue eficaz en los pacientes que respondieron al tratamiento. Ese mismo grupo de investigadores, en otra comunicación oral, comparó la eficacia de esta estrategia (ajuste prospectivo de las dosis del anti-TNF) frente al tratamiento combinado²⁰. Ambas persiguen mejorar la farmacocinética de los anti-TNF para mejorar su utilidad. Su conclusión fue que la monoterapia optimizada con IFX podría ser una alternativa al tratamiento combinado, aunque debería ser corroborado por los ensayos adecuados. Según algunos datos, concentraciones insuficientes podrían disminuir su eficacia, pero concentraciones excesivamente altas en el paciente en remisión podrían ser inadecuadas²¹.

Respecto a las concentraciones de ADA y sus anticuerpos (ATA), se presentó una comunicación muy interesante que

exploraba por primera vez un algoritmo de tratamiento basado en la farmacocinética usando como anti-TNF ADA²². Los resultados son bastante similares a los obtenidos con IFX y llevan a la conclusión de que los pacientes con concentraciones bajas de ADA sin ATA responden con elevada frecuencia (67%) a la optimización de dosis de ADA. Por el contrario, concentraciones bajas de ADA con ATA detectables se asocian a fallo de la optimización y debería considerarse el cambio a IFX. Concentraciones elevadas de ADA ($> 4,9 \mu\text{g/ml}$) se asocian a una respuesta escasa, de solo el 10%, a 2 anti-TNF (optimización y cambio), por lo que en estos casos se debería considerar cambiar a otro mecanismo de acción. Otras comunicaciones sobre farmacocinética con el uso de ADA fueron publicadas en forma de pósters²³⁻²⁵, y sus resultados van en la misma dirección que los obtenidos con IFX.

Diversos trabajos analizan la influencia de los inmunomoduladores concomitantes en la farmacocinética de los anti-TNF. Aunque los resultados no son todos homogéneos, en general añadir inmunomoduladores aumenta las concentraciones de los anti-TNF y disminuye sus anticuerpos. Los resultados en cuanto a la influencia de la dosis y momento en que se inician los inmunomoduladores, aspectos que pueden ser muy importantes, también varían. Así, un estudio analizó retrospectivamente, en 217 pacientes tratados con IFX o ADA, los niveles de anti-TNF y sus anticuerpos en función del tratamiento concomitante con inmunomoduladores y obtuvo resultados diferentes con IFX y ADA²⁶. Los sujetos tratados con IFX e inmunosupresores tuvieron una mayor probabilidad de alcanzar concentraciones superiores de IFX e inferiores de anticuerpos. La dosis de los inmunomoduladores no influyó en ninguno de estos aspectos farmacocinéticos. Por el contrario, en el caso de ADA el uso de inmunomoduladores no modificó, en este estudio, las concentraciones del fármaco ni la aparición de anticuerpos. En otros trabajos, la dosis de inmunomoduladores, e incluso el momento de su inicio, sí se mostró importante. Así, en un estudio observacional con azatioprina e IFX realizado en Miami²⁷, los pacientes con dosis adecuadas, medidas por concentraciones de tioguanin nucleótidos adecuados, tenían mejores concentraciones de IFX. Sin embargo, no existió correlación con la dosis por peso de azatioprina. Comenzar la tiopurina simultáneamente a IFX o recibirla ya previamente al inicio no disminuyó los anticuerpos frente a IFX (*odds ratio* [OR]: 0,75; intervalo de confianza [IC] del 9%, 0,13-4,3; $p = 0,75$). Sin embargo, en otro trabajo muy relevante, el inicio de tiopurinas 3 meses antes del tratamiento con ADA y ajustadas por concentraciones de tioguanin nucleótidos, sí mejoró la respuesta primaria y disminuyó la pérdida de respuesta secundaria²⁸. Se trata de un trabajo con limitaciones pero con un mensaje práctico muy importante, de confirmarse en futuros estudios.

En relación con la aparición de anticuerpos, un póster mostraba que el desarrollo de anticuerpos frente a un anti-TNF podría favorecer el desarrollo de anticuerpos a otro anti-TNF, como si algunos pacientes fueran especialmente proclives a desarrollar inmunidad frente a estos agentes. Este mismo trabajo mostraba también la elevada especificidad de los anticuerpos frente a un anti-TNF, sin reacciones cruzadas y que, por tanto, el cambio a otro anti-TNF en presencia de anticuerpos frente al primero no es inseguro²⁹.

La medición de concentraciones de anti-TNF y sus anticuerpos también podrían ayudar a optimizar el tratamiento por mejorar su seguridad. Los resultados comunicados en la Digestive Disease Week (DDW) 2014 apoyan los datos que relacionan aspectos farmacocinéticos con algunos efectos secundarios. Así, un estudio interesante de la universidad de Alberta analiza retrospectivamente los efectos adversos acaecidos en todos sus pacientes tratados consecutivamente con IFX entre 2012 y 2013, y su relación con las concentraciones de este agente (método ELISA propio), obtenidos inmediatamente antes de la perfusión³⁰. Las concentraciones bajas de IFX se asociaron con reacciones a la perfusión, mientras que las concentraciones altas lo hicieron a los efectos adversos dermatológicos. Esto refleja que estos efectos secundarios producidos por los anti-TNF probablemente pueden ser por diferentes mecanismos. Otro estudio comunicado en forma de póster, por autores españoles, analiza la relación de las reacciones infusionales y la existencia de anticuerpos, confirmando que aumenta su riesgo³¹. Otro póster no encontró relación entre las concentraciones de anti-TNF y la infección postoperatoria³².

Finalmente, además, el estudio farmacocinético permite evaluar, desde el punto de vista fisiopatológico, el porqué de la falta de respuesta primaria a los anti-TNF. En este sentido se comunicaron datos de un trabajo muy interesante, prospectivo, observacional y multicéntrico en el que pacientes *naïve* a anti-TNF, con brote moderado a grave de CU, son tratados con un agente anti-TNF y se analiza la evolución de las concentraciones en sangre, su expulsión en heces y la aparición de anticuerpos, en 10 momentos seriados durante las primeras 6 semanas³³. La farmacocinética de los anti-TNF fue analizada según un modelo no lineal de 2 compartimentos. Los niveles de IFX se midieron mediante dos métodos, RIA y cromatografía. Se incluyeron 20 pacientes y la respuesta endoscópica se evaluó en la semana 8, obteniéndola en 11 de ellos. Los diferentes aspectos farmacocinéticos y el aclaramiento presentaron variaciones interpersonales importantes, que oscilaron según la variable analizada, entre el 25 y el 130%. La mediana de concentración de anti-TNF antes de la tercera perfusión (semana 6) fue de 2,5 µg/ml en los no respondedores endoscópicos frente a 8,2 µg/ml en los respondedores ($p = 0,03$). Una concentración sérica de IFX ≤ 7 µg/ml en el día 42 fue el mejor punto de corte para predecir ausencia de respuesta endoscópica (OR: 36; IC del 95%, 1,8-719; $p = 0,03$). Siete de los 20 pacientes (3 de ellos con tiopurinas concomitantes) desarrollaron anticuerpos en las primeras 6 semanas (uno tan pronto como el día 18), lo que incrementó el aclaramiento (4 veces), redujo los niveles de IFX y su eficacia. La excreción fecal de IFX en el día 2 ya fue significativamente mayor en los no respondedores frente a los respondedores ($p = 0,02$). En otra comunicación en forma de póster también se analizó la relación entre las concentraciones de anti-TNF en no respondedores primarios, en este caso en la EC³⁵. Este análisis se realizó dentro del estudio Optimiza, asociándose las concentraciones bajas de anti-TNF al fallo primario a estos agentes en la inducción. Otros trabajos confirman la variabilidad interindividual entre pacientes con muchos factores implicados. Uno de ellos, ya mencionado, lo analiza de forma específica, prospectiva y utiliza ADA, determinada concentración, aclaramiento, biodisponibilidad, volumen de distribución y variabilidad inte-

rindividual de estos parámetros²⁵. Las concentraciones de ADA variaron mucho, así como el aclaramiento, con diversos factores que influyen significativamente. La existencia de ATA, el uso de esteroides y antibióticos y dosis más elevadas de ADA ($p > 0,05$) aumentaron el aclaramiento y disminuyeron la vida media de ADA. Concretamente, la existencia de ATA se asoció con un incremento de 5 veces en el aclaramiento de ADA. Otros factores del paciente (peso, albúmina, tipo de EII) mostraron una tendencia a la significación estadística. Además de este estudio específico se presentó otro póster que aportó, entre otras informaciones, datos al respecto³⁵. Se trata de un análisis que incluía la medición de concentraciones de IFX y sus anticuerpos en más de 8.200 muestras de más de 7.500 pacientes mediante uno de los tests más fiables (*homogenous mobility shift assay*; cromatografía HPLC). De las 8.281 muestras, 5.591 (67%) tenían concentraciones de IFX > 3 µg/ml y 1.575 (19%) tenían concentraciones detectables de ATI. Las concentraciones de IFX fueron mayores en los pacientes sin ATI. En el 43% de las muestras enviadas por efectos secundarios existían ATI, frente a solo en el 17-20% en otros grupos ($p < 0,001$). En este mismo grupo de muestras solicitadas por efectos adversos, el 51% de las que tenían ATI presentaban concentraciones muy elevadas (> 40 U/ml) en comparación con otros grupos. Muchas muestras analizadas por pérdida de respuesta o brote contenían una adecuada concentración de IFX y ausencia de ATI, lo que sugiere un mecanismo alternativo de actividad de la EII en estos pacientes.

No quisiera terminar sin comentar los datos de un póster, que a mi juicio es interesante. Un grupo de investigadores de Alberta evaluó si la determinación de parámetros objetivos, como las concentraciones de IFX y CF, podría mejorar la toma de decisiones en los pacientes en tratamiento en comparación con el manejo meramente clínico³⁶. El análisis incluye a 39 pacientes (27 EC y 12 CU) en los que se realizan mediciones de concentraciones, de CF y se calculan índices de actividad. Un panel de expertos toma una decisión terapéutica secuencial: inicialmente basada solo en la clínica y luego en la clínica y en la CF y finalmente en la clínica, CF y concentraciones, comparando luego las 3 decisiones. La discordancia entre la decisión clínica y la clínica más la FC fue del 28% y en todos los casos fue el cambio hacia la intervención terapéutica. Cuando se añadieron las concentraciones a la decisión terapéutica, esta fue diferente, con respecto a la clínica y CF, en el 25,6% de los casos, siendo la mayoría hacia no cambiar nada o a disminuir la dosis. En resumen, añadir la CF y las concentraciones a la toma de decisiones, con respecto a las meramente clínicas, cuando menos las cambia de forma significativa, lo que obliga a ser cuidadoso con su implementación. En mi opinión, aunque se trate de un póster, es muy interesante. Además tendríamos que tener presente que ante los mismos datos, médicos diferentes con mayor o menor experiencia (y no un panel de expertos), podrían tomar decisiones también diferentes, lo que sumaría un problema añadido.

Conclusión práctica. El uso de concentraciones de anti-TNF y anticuerpos consolida su utilidad, incluyendo ahora también más datos sobre ADA. Permitirá optimizar el uso de estos agentes, nos aproximará a la variabilidad de su metabolismo individual y, por tanto, mejorará la eficacia y segu-

ridad reales. Además, estas determinaciones nos ayudarán a comprender por qué no siempre funcionan estos fármacos en la EII. La aplicación de algoritmos de actuación, bien definidos y basados en sistemas de medición adecuados, será esencial para disminuir la variabilidad en la toma de decisiones clínicas y obtener los mejores resultados. Conseguirá optimizar el tratamiento con los agentes anti-TNF en diversas situaciones, individualizando mucho más la terapia y seguramente a un menor coste. No obstante sigue habiendo limitaciones reales no resueltas y aún no disponemos de los instrumentos adecuados (determinaciones, algoritmos), además de lo variado de los escenarios posibles y del gran impacto que su aplicación tendría, por lo que hemos de ser cautelosos en su uso más generalizado. El uso concomitante de inmunomoduladores parece importante.

Cáncer de colon en la enfermedad inflamatoria intestinal. ¿Abandonaré su vigilancia?

En esta DDW 2014, al menos en mi opinión, no se presentaron datos nuevos relevantes sobre el riesgo de desarrollar cáncer colorrectal (CCR) en los pacientes con EII. Sí creo importante recalcar que, también en mi opinión, en demasiadas ocasiones se siguen repitiendo datos antiguos y obsoletos, ya superados, que sobreestiman indudablemente este riesgo. No obstante es evidente que los métodos de prevención actuales pueden y deben mejorar mucho.

Dos comunicaciones orales ofrecen datos importantes relacionados con el CCR. La primera de ellas es un estudio del grupo GETAID, que evalúa una de las situaciones que constituye un problema práctico importante y frecuente, como es la posibilidad de que exista una neoplasia en una estenosis de colon³⁷. En esos casos, la cirugía siempre debe considerarse y en ocasiones pesa en la indicación la imposibilidad de descartar con seguridad un CCR subyacente, aunque este riesgo no es realmente bien conocido. Este trabajo de GETAID analiza retrospectivamente a los pacientes con EII sometidos a una resección intestinal por la enfermedad, y dentro de ellos los operados por estenosis. Todos los enfermos con evidencia preoperatoria de displasia o cáncer fueron excluidos. Entre los más de 5.000 pacientes con EII operados, 123 lo fueron por una estenosis de colon, 98 de ellos con una EC, 23 con una CU y 2 con una colitis indeterminada. En 73 de los 123 casos la estenosis no era franqueable por el endoscopio. En estos 123 pacientes operados por estenosis de colon, se encontró cáncer o displasia en un 3%, porcentaje claramente superior en el caso de las estenosis en la CU. Estos hallazgos son importantes a la hora de tomar decisiones en la práctica clínica.

La otra comunicación que nos gustaría destacar muestra el impacto que tiene en Estados Unidos la aplicación o no de las recomendaciones de las sociedades científicas en la prevención del CCR en la EII³⁸. Este trabajo evaluó la relación entre la aplicación o no de dichas recomendaciones en sujetos con CU y el estadio en el que se diagnosticaban los CCR en esos pacientes. Se empleó una base de datos nacional, en la que se identificaron los pacientes con CCR y CU, que para ser incluidos habían de haber sido sometidos a una colectomía total por CCR (o displasia). Treinta y dos casos

fueron incluidos en el análisis. La edad media de inicio de la CU era los 39 años, con una mediana desde el diagnóstico de CU hasta la colectomía por CCR de 22 años. De los 32 casos, 8 se encontraban en estadio avanzado (III o IV) en el momento de la colectomía. De ellos, 5 no habían seguido las recomendaciones de seguimiento de las guías clínicas y 3 sí. De los 24 casos con CCR en estadio I o II, 19 habían seguido las recomendaciones de las guías clínicas y 5 no. En resumen, parece que el seguimiento de los programas recomendados de prevención de CCR en la CU implica la detección de un eventual CCR en estadios más precoces: los pacientes que habían seguido las recomendaciones de prevención presentaron un 84% menos de probabilidad de tener un estadio avanzado si tenían un CCR (OR: 0,16, IC del 95%, 0,03-0,90). No obstante es evidente que el estudio presenta limitaciones metodológicas. Así, si bien es verdad que en los pacientes que no seguían las recomendaciones el riesgo de CCR avanzado al diagnóstico se incrementaba claramente, había muchos CCR en sujetos que seguían las recomendaciones, los números de pacientes con CCR son pequeños y el estudio no ofreció muchos datos sobre otros aspectos relevantes como la supervivencia.

Además de estas 2 comunicaciones se presentaron algunos resultados sobre cromosendoscopia en práctica clínica. Los datos previos han hecho que se esté imponiendo como el método ideal de prevención del CCR en la CU, aunque la evidencia acerca de su eficacia en la práctica habitual es escasa. Las comunicaciones en este sentido, en forma de pósters, mostraron hallazgos en cierta medida contradictorios. En uno de ellos la cromosendoscopia no se mostró más eficaz que la práctica habitual en detectar displasia³⁹. Por el contrario, el otro trabajo, en este caso español, reflejó resultados muy diferentes, mostrándose la cromosendoscopia muy eficaz⁴⁰.

Conclusión práctica. A pesar de que no hay nuevos datos sobre el riesgo de CCR en la CU (ni en la EC), su prevención específica está justificada; con toda seguridad, algunos pacientes se beneficiarán de estos programas que, cuando menos, podrían influir en el diagnóstico precoz (y quizá en el pronóstico). La manera de hacerlo aún no está clara, pero indudablemente la cromosendoscopia es una opción más eficiente.

Otros aspectos también pueden ser importantes en el seguimiento. ¿Tengo que estudiar los problemas de sueño sistemáticamente en mis pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal?

En los últimos años se está prestando atención a algunos aspectos como los psicológicos (serán tratados por la Dra. Chaparro) o las alteraciones del sueño, a las que me dedicaré a continuación. Los datos disponibles obligan ya a tomárnoslo en serio y hay quien habla de ello incluso como un “objetivo terapéutico” modificable.

La alteración del sueño es muy frecuente en la población general⁴¹ y también en otras enfermedades. Es el caso del reflujo gastroesofágico y de otras entidades con evidente componente inflamatorio, como el lupus sistémico, la es-

clerosis múltiple o la infección por virus de la inmunodeficiencia humana. Esta relación con procesos inflamatorios podría explicarse porque la falta de sueño induce la regulación al alza de algunas citocinas proinflamatorias, como el TNF, las interleucinas 1 y 6 e incluso la PCR, que pueden iniciar o perpetuar la inflamación, al menos desde el punto de vista teórico⁴². Esto establecería una eventual pero lógica relación con la EII; en ella, los pacientes presentan motivos para dormir menos, debido a su enfermedad, y agravados a veces por el uso concomitante de esteroides. Esta relación entre los problemas del sueño y la EII podría ser en un doble sentido: la posibilidad de reactivaciones de la enfermedad o incluso un aumento en su riesgo en las personas con privación del sueño.

En este último sentido se ha comunicado un estudio muy interesante y novedoso en esta DDW: una comunicación oral que sugiere que la reducción del sueño podría aumentar el riesgo de padecer una CU⁴³. Se trata de un estudio de cohortes prospectivo, que incluía más de 150.000 mujeres, en las que analizaba la incidencia de EII en el seguimiento. Así, en la evolución de estas mujeres se confirmaron más de 190 casos de EC y 230 de CU, en más de 2.200.000 personas-año de seguimiento. Un tiempo de sueño diario < 7 h aumentó el riesgo de CU (y no de EC). En el análisis multivariante, el factor sueño, en relación con otros como el tabaco o la depresión, mantuvo su influencia. También apoyarían esta relación algunos datos experimentales previos, como el incremento del riesgo de desarrollar colitis por DSS (dextrán sulfato sódico) en los animales sometidos a privación del sueño⁴⁴.

En cuanto a la relación entre la alteración en el sueño y la actividad de la enfermedad en pacientes con EII conocida, también hay datos interesantes, previos y nuevos comunicados en la DDW. Antes de tratar los datos de la DDW 2014, me gustaría recordar un estudio reciente ya publicado de la Universidad de Carolina del Norte, que investigó la probabilidad de nuevos brotes en pacientes con EC en remisión, de acuerdo a su patrón de sueño⁴⁵. La evaluación inicial mostró que hasta un 60% de los pacientes con EC presentaba alteraciones del sueño. Los pacientes con EC en remisión con alteraciones en el sueño tuvieron mayor probabilidad de recaídas. En la DDW 2014 se presentaron nuevos datos y concretamente 2 pósters que evaluaron objetivamente la calidad del sueño en la EII. Así, en el primero de ellos se incluyeron pacientes con EC y la medición del sueño fue de forma prospectiva y por medición subjetiva y también mediante un índice objetivo, usando un dispositivo similar a un reloj, sensible al movimiento⁴⁶. Se comprobó que las alteraciones del sueño fueron más frecuentes en los pacientes con EC activa que en aquellos con enfermedad inactiva y que en la población sana. En el segundo trabajo se evaluó, también de forma prospectiva, la calidad del sueño objetivamente en pacientes con EII y en controles pareados⁴⁷. Todos los sujetos se sometieron a una prueba del sueño ambulatoria, que analizaba sus fases, y los índices de apnea. Los pacientes con EII presentaron menos porcentaje de sueño REM y, sin embargo, no hubo diferencias entre los índices de apnea, aunque los casos de EII más activas tuvieron más episodios de desaturación.

Por último, solo comentar que un póster relacionó, de forma significativa y apoyando los resultados de una publi-

cación reciente⁴⁸, la alteración del sueño con la “fatiga”, uno de los síntomas más frecuentes en la EII y a veces de los que más influye en su calidad de vida⁴⁹.

Conclusión práctica. Los trastornos del sueño pueden tener su importancia en la EII. Además de constituir un probable factor de riesgo para su desarrollo, en los pacientes podrían ser un indicador de actividad, empeorar su evolución y constituirse, por tanto, quizá en un objetivo terapéutico. Mejorar el sueño podría incluso permitir romper un potencial círculo vicioso, en el que la actividad y la falta de sueño se retroalimentaran por su impacto en el patrón de citocinas, incidiendo negativamente en el paciente y su enfermedad. Es evidente que aún hay que confirmar esta relación, pero probablemente ya podemos incorporar algunas cosas a nuestra práctica clínica. Así, tenemos que prestar atención a las quejas de nuestros pacientes sobre su calidad del sueño (quizá incluso incorporarlo a la anamnesis de nuestros pacientes) y, probablemente, en algún caso estaría justificada su investigación objetiva (existen tests sencillos, previos a una investigación más compleja) e instaurar medidas sencillas para mejorarlo. Tenemos que estar atentos a los datos que vayan apareciendo, porque es posible que en el futuro nuestra intervención en este punto sea mayor. Al menos mejoraremos uno de los síntomas a los que menos caso hacemos, pero que más impacto tiene en la calidad de vida de nuestros enfermos: el cansancio o fatiga.

Conclusiones finales/puntos clave

- **Objetivos del tratamiento.** Obtener una remisión lo más profunda posible es importante y posible en muchos casos. No obstante, no siempre se puede conseguir y antes de incorporar a nuestra práctica clínica, como eventuales objetivos terapéuticos, algunos de los “nuevos conceptos” relacionados con la remisión profunda, o más allá, se han de aclarar aún muchos aspectos.

- **Valoración no invasiva de la actividad de la EII.** La CF consolida su utilidad como marcador de actividad en la CU y en la EC, incluso de intestino delgado, en diferentes escenarios prácticos, algunos tan interesantes como la prevención de la recurrencia. Parece el momento de comenzar a realizarla en muchos de nuestros pacientes, aunque en ocasiones como paso previo a otras técnicas “confirmatorias”.

Las técnicas de imagen son clave en la evaluación y monitorización de nuestros pacientes con EII. La RM es fiable, reproducible y bien tolerada, todo lo que la hace especialmente útil también en los ensayos clínicos, incluyendo a los pacientes adecuados. La ecografía también es eficaz, con sus diferentes modalidades y en diferentes escenarios, aunque siempre es dependiente del operador. La TC, también con algunas “novedades” tecnológicas, reafirma su posición, en especial como exploración de urgencia, como podría ser la evaluación de estenosis, prediciendo la necesidad de cirugía.

- **Optimización/personalización de los tratamientos: uso de niveles en los anti-TNF.** El uso de concentraciones de anti-TNF y anticuerpos consolida su utilidad, incluyendo ahora también más datos sobre ADA. Permitirá optimizar bastante el uso de estos agentes aproximándonos a la varia-

bilidad de su metabolismo individual, mejorando por tanto la eficacia y seguridad. No obstante, la cautela es necesaria y es esencial disponer de algoritmos de actuación perfectamente definidos y basados en sistemas de medición adecuados antes de su recomendación generalizada. Una vez perfeccionados constituirán una herramienta clave para disminuir la variabilidad en la toma de decisiones clínicas y obtener los mejores resultados. La toma concomitante de inmunomoduladores parece un factor importante.

- *Cáncer de colon en la EII.* Aunque el riesgo de CCR es más bajo de lo que se pensaba inicialmente, su prevención específica está justificada; con toda seguridad, algunos pacientes se beneficiarán de estos programas que, cuando menos, podrían influir en el diagnóstico precoz (y quizá en el pronóstico). Cómo hacerlo no está aún claro, pero seguro que algunos pacientes se benefician indudablemente de la cromoendoscopia.

- *Problemas del sueño en la EII.* Pueden tener su importancia en la EII. Además de constituir un probable factor de riesgo para su desarrollo, en los pacientes podrían ser un indicador de actividad y quizás un objetivo terapéutico. Mejorar el sueño podría incluso permitir romper un potencial círculo vicioso. Tenemos que prestar atención a las quejas de nuestros pacientes sobre su calidad del sueño (quizás incluso incorporarlo a la anamnesis de nuestros pacientes) y, probablemente, en algún caso estaría justificada su investigación objetiva (existen tests sencillos, previos a una investigación más compleja), seguida de medidas sencillas para mejorarlo. Estudios futuros clarificarán muchos aspectos aún por determinar sobre la importancia del sueño en la EII.

Conflicto de intereses

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

Bibliografía

- Christensen C, Erlich J, Hanauer SB, Rubin DT. Histological normalization in ulcerative colitis: a new treatment outcome. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-174.
- Christensen B, Erlich J, Hanauer SB, Rubin DT. Agreement between deep histological remission and mucosal healing in ulcerative colitis and predictors of each outcome. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-172.
- Civitelli F, Nuti F, Murciano M, Di Nardo G, Messina L, Oliva S, et al. Looking beyond deep remission: effect of biologic therapy on transmural healing evaluated by ultrasound in pediatric ileal Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-27.
- Brennan G, Melton SD, Spechler SJ, Feagins LA. Clinical implications of histologic abnormalities in ileocolonic biopsy of Crohn's patients in clinical remission. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-61.
- Molander P, Färkkilä MA, Ristimäki A, Salminen K, Kemppainen H, Blomster T, et al. Elevated fecal calprotectin predicts relapse in inflammatory bowel disease patients after stopping TNF α -blocking agents. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-187-8.
- Ferreiro R, Barreiro-de Acosta M, Lorenzo A, Domínguez-Muñoz E. Usefulness of a rapid test for fecal calprotectin as predictor of relapse in Crohn's disease patients under maintenance treatment with adalimumab. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-61.
- Wright EK, De Cruz P, Kamm MA, Hamilton AL, Ritchie KJ, Krijan S, et al. Faecal calprotectin is superior to faecal lactoferrin and S100A12 as a surrogate marker for post-operative Crohn's disease endoscopic recurrence. Prospective longitudinal endoscopic validation. Results from the POCER study. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-174.
- Cerrillo E, Beltrán B, Pous S, Echarri A, Salazar A, Sánchez G, et al. Is fecal calprotectin (FC) a useful tool for screening MR-enterography in inflammatory small bowel Crohn's disease (CD)? *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-61.
- Fasci-Spurio F, Kennedy NA, Wong L, MacLean P, Satsangi J, Glancy S, et al. Faecal calprotectin and ileal Crohn's disease: correlation with a small bowel MRI score for disease activity. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-231-2.
- Brandse JF, Jansen JM, Baars PA, Lowenberg M, Ponsioen C, Van den Brink GR, et al. Serum CRP is a better early marker for response to infliximab induction therapy than fecal calprotectin in patients with moderate to severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-55-6.
- Rimola J, Sandborn W, Higgins P, Coimbra A, Lu T, Rutgeerts PJ, et al. Feasibility, precision and reproducibility of MR enterography for detection of inflammation in Crohn's disease in a multicenter clinical trial. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-174.
- Sandborn W, Higgins P, Rimola J, Lu T, Coimbra A, Rutgeerts PJ, et al. Multicenter study to evaluate magnetic resonance enterography (MRE) for selection of Crohn's disease patients for inclusion into a therapeutic clinical trial. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-60-1.
- Novak KL, Kaplan G, Kellar A, Wilson A, Panaccione R, Ehteshami Afshar E, et al. Use of contrast enhanced transabdominal ultrasound in the prospective evaluation of Crohn's disease: contrast enhancement responsiveness and nonresponse to treatment with adalimumab. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-152-3.
- Calabrese E, Zorzi F, Stasi E, Lolli E, Condino G, Onali S, et al. Accuracy of small intestine contrast ultrasonography compared to magnetic resonance enterography in characterizing lesions in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-154.
- Dillman JR, Stidham RW, Johnson LA, Rubin JM, Higgins PD. Ultrasound shear wave elastography detects bowel wall fibrosis in ex vivo human Crohn's disease specimens. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-152.
- Shiotani A, Hata J, Fujita M, Matsumoto H, Tarumi K, Honda K, et al. Patency capsule combined with abdominal ultrasound to detect and confirm the site of small bowel strictures. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-153.
- Civitelli F, Di Nardo G, Nuti F, Oliva S, Aloï M, Ferrari F, et al. Usefulness of colonic ultrasonography in the follow-up of pediatric ulcerative colitis: a prospective, blind, comparative study versus colonoscopy. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-26.
- Adar T, Biron R, Shitrit AB, Wengrower D, Cytter Kuint R, Hadas Halpern I, et al. Dual energy computerized tomography (DE-CT). A novel decision making tool in predicting the need for surgery in patients with Crohn's disease and obstructing intestinal lesions. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-153-4.
- Vaughn BP, Martínez-Vázquez M, Patwardhan V, Moss AC, Sandborn WJ, Cheifetz AS. Prospective therapeutic drug monitoring to optimizing infliximab (IFX) maintenance therapy in patients with inflammatory bowel disease (IBD). *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-54.
- Vaughn BP, Martínez-Vázquez M, Patwardhan V, Moss AC, Sandborn WJ, Cheifetz AS. Pilot study of optimized monotherapy

- with infliximab for patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-55.
21. Lowenberg M, Brandse JF, Vos LM, Ponsioen C, Van den Brink GR, D'Haens GR. High infliximab trough levels are associated with impaired quality of life in IBD patients in clinical and biochemical remission on maintenance IFX therapy. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-450.
22. Roblin X, Rinaudo-Gaujous M, Del Tedesco E, Phelip JM, Genin C, Peyrin-Biroulet L, et al. Development of an algorithm incorporating pharmacokinetics of adalimumab in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-150.
23. Frederiksen MT, Ainsworth MA, Brynskov J, Thomsen O, Bendtzen K, Steenholdt C. Antibodies against infliximab are associated with increased risk of anti-adalimumab antibody development in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-238.
24. Baert FJ, Lockton S, Hauenstein S, Singh S, Gils A, Vermeire S. Antibodies to adalimumab predict inflammation in Crohn's patients on maintenance adalimumab therapy. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-242.
25. Dotan I, Yanai H, Ron Y, Kariv R, Fishman S, Yahav L, et al. Population pharmacokinetic evaluation of adalimumab reveals patient factors that increase adalimumab clearance and shorten half-life in inflammatory bowel disease patients. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-243.
26. Van Schaik T, Roopram RK, Maljaars PW, Ipenburg N, Verwey MH, Hardwick JC, et al. Influence of combination therapy with immune modulators on anti-TNF trough levels and antibodies in IBD patients. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-54.
27. Yarur A, Kubiliun M, Drake K, Hauenstein S, Barkin JS, Sussman DA, et al. 6-Thioguanine nucleotide concentrations are associated with higher trough levels of infliximab in patients on combination therapy. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-134-5.
28. Kariyawasam VC, Ward MG, Blaker PA, Anderson SH, Sanderson JD, Irving PM. Azathioprine decreases the risk of adalimumab primary non-response and secondary loss of response but only if adequately dosed. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-79.
29. Frederiksen MT, Ainsworth MA, Brynskov J, Thomsen O, Bendtzen K, Steenholdt C. Antibodies against infliximab are associated with increased risk of anti-adalimumab antibody development in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-238.
30. Huang V, Dhami N, Fedorak DK, Prosser C, Carol S, Kroeker KI, et al. Infliximab trough levels are correlated with infliximab-associated adverse events. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-1.
31. Martín Arranz MD, Martín Arranz E, Pascual Salcedo D, De Diego C, Gómez Senent S, Poza Cordon J, et al. Infliximab trough levels and antibodies: relationship with infusion reaction, immunomodulators and biological parameters. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-243.
32. Araki T, Okita Y, Fujikawa H, Toiyama Y, Tanaka K, Inoue Y, et al. Impact of perioperative serum infliximab concentration on surgical site infection in patients with inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-583.
33. Brandse JF, Van der Kleij D, Wolbink G-J, Rigter IM, Baars PA, Lowenberg M, et al. The pharmacokinetics of infliximab induction therapy in patients with moderate to severe ulcerative colitis.
34. Echarri A, Ferreira R, Fraga-Iriso R, Barreiro-de Acosta M, Cid J, De-Castro L, et al. Drug trough levels and primary non-response to anti-TNF therapy in moderate-severe Crohn disease. Results of the Optimiza study. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-247.
35. Van de Casteele N, Drake K, Hauenstein S, Levesque BG, Singh S, Sandborn W. Infliximab and antibody to infliximab concentrations in 7,613 patients shows indication for testing, association with loss of response and provides new insights into binding characteristics of anti-drug antibodies. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-242.
36. Huang V, Kroeker KI, Wang H, Prosser C, Carol S, Dhami N, et al. In IBD outpatients knowledge of fecal calprotectin and infliximab trough levels significantly alters clinical decision making. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-241-2.
37. Fumery M, Buisson A, Amiot A, Hebuerne X, Nancey S, Abitbol V, et al. Risk of dysplasia and cancer complicating colonic strictures in inflammatory bowel disease: a GETAID study. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-99.
38. Cole EB, Abbas A, Musa Yola I, Koleva YN, Khan N. Association between adherence to colorectal cancer surveillance guidelines and cancer staging at colectomy in ulcerative colitis patients. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-100.
39. Mooiweer E, Van der Meulen-De Jong AE, Dekker E, Ponsioen C, Fidler H, Siersema PD, et al. Implementing chromoendoscopy for surveillance in inflammatory bowel disease does not increase dysplasia detection compared to conventional colonoscopy with random biopsies: a retrospective study. *Gastrointest Endosc*. 2014;79 Suppl:AB571.
40. Carballal S, López-Cerón M, Ricart E, Rodríguez de Miguel C, Cuatrecasas M, Romero I, et al. Results of a chromoendoscopy - Based surveillance program for long-standing colonic inflammatory bowel disease. *Gastrointest Endosc*. 2014;79 Suppl: AB571.
41. Institute of Medicine (US) Committee on Sleep Medicine and Research; Colten HR, Altevogt BM, eds. Sleep disorders and sleep deprivation: an unmet public health problem. Washington, DC: National Academies Press; 2006.
42. Swanson GR, Burgess HJ, Keshavarzian A. Sleep disturbances and inflammatory bowel disease: a potential trigger for disease flare? *Expert Rev Clin Immunol*. 2011;7:29-36.
43. Ananthakrishnan AN, Khalili H, Konijeti GG, De Silva PS, Higuichi LM, Fuchs C, et al. Reduced sleep duration is associated with an increased risk of ulcerative colitis: a prospective cohort study. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-177.
44. Tang Y, Preuss F, Turek FW, Jakate S, Keshavarzian A. Sleep deprivation worsens inflammation and delays recovery in a mouse model of colitis. *Sleep Med*. 2009;10:597-603.
45. Ananthakrishnan AN, Long MD, Martin CF, Sandler RS, Kappelman MD. Sleep disturbance and risk of active disease in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11:965-71.
46. Iskandar H, Vivio E, Patel A, Sayuk GS, Ciorba MA. Characterization of sleep disturbance in active Crohn's disease using subjective and objective measures of sleep quality. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-600.
47. Shitrit AB, Shuali C, Adar T, Koslowsky B, Shteingart S, Goldin E. Sleep disorders in inflammatory bowel disease: incidence and use of ambulatory polysomnography. *Gastroenterology*. 2014; 146 Suppl 1:S-440.
48. Graff LA, Clara I, Walker JR, Lix L, Carr R, Miller N, et al. Changes in fatigue over 2 years are associated with activity of inflammatory bowel disease and psychological factors. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11:1140-6.
49. Dittrich AE, Madsen K, Dieleman LA, Halloran BP, Fedorak RN, Kroeker KI. IBD patients have significant fatigue, depression, and sleep disturbance, even in the absence of active disease. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-772.