



# Gastroenterología y Hepatología

[www.elsevier.es/gastroenterologia](http://www.elsevier.es/gastroenterologia)



## ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

### Enfermedad inflamatoria intestinal en la Digestive Disease Week 2016: novedades en epidemiología, seguimiento, monitorización y control terapéutico, y prevención del cáncer de colon

Santiago García-López

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

#### PALABRAS CLAVE

Enfermedad inflamatoria intestinal; Enfermedad de Crohn; Colitis ulcerosa; Seguimiento; Monitorización; Niveles de agentes biológicos; Epidemiología; Prevención del cáncer de colon

**Resumen** En la Digestive Disease Week 2016 se han comunicado algunos datos interesantes, aunque de valor muy relativo, sobre un eventual papel de algunos alimentos en la enfermedad inflamatoria intestinal. También se han presentado otros datos epidemiológicos de interés, varios de ellos sobre su historia natural. Algunos trabajos han abordado un aspecto muy necesario para el clínico práctico, como es encontrar factores predictivos individuales. Desafortunadamente, los avances presentados son relativos, a destacar quizás un estudio que sugiere que un parámetro tan sencillo como es la monocitosis, podría ser un claro factor predictor de mala evolución (resultados muy llamativos, pero con muchas limitaciones). Si hay datos más relevantes sobre la monitorización y optimización de los tratamientos biológicos, buscando su individualización. Disponemos de nuevos estudios sobre niveles de diferentes anti-TNF, vedolizumab e incluso ustekinumab. También se comunicó un trabajo que pretendía estimar la seguridad de los tratamientos anti-TNF según aspectos genéticos (y clínicos) del paciente. Sobre la monitorización de la enfermedad en sí misma, no hay nuevas evidencias que vayan a cambiar nuestra práctica habitual. En la prevención del cáncer de colon, los datos presentados tampoco modificarán nuestra actuación práctica clínica, pero se comunicó un estudio con una novedosa y prometedora estrategia. Se trata del uso de un nuevo panel de ADN en heces, con resultados muy prometedores en la detección de displasias de alto grado o cáncer colorrectal en estos pacientes.

© 2016 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

#### KEYWORDS

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

**Inflammatory bowel disease in Digestive Disease Week 2016: advances in epidemiology, follow-up, treatment monitoring, optimisation and individual tailoring, and colon cancer prevention**

**Abstract** In Digestive Disease Week 2016, interesting data were presented on the eventual role of certain foods in inflammatory bowel disease, although the value of these data is relative. Also of interest were epidemiological studies, of which several analysed the

Correo electrónico: sgarcia.lopez@gmail.com

Monitoring;  
Values of biologic  
agents;  
Epidemiology;  
Colon cancer  
prevention

natural history of the disease. Some presentations dealt with the search for individual predictive factors, a pressing need in clinical practice. Unfortunately, some of the findings presented were of dubious value. A study suggesting that a simple parameter as increased blood monocytes could be a clear predictive factor of poor outcome could perhaps be highlighted (the results were striking but had multiple limitations). In contrast, more interesting data were presented on monitoring and optimising biological therapy in the search for an individually-tailored approach. New studies were presented on the levels of distinct anti-TNF agents, vedolizumab and even ustekinumab. One study aimed to estimate the safety of anti-TNF agents on the basis of the patient's genetic (and clinical) features. There is no new evidence that will change our clinical practice. Equally, the data on colon cancer prevention will not modify our clinical practice, although one study reported a promising new strategy, consisting of the use of a new stool DNA test, with very promising results in the detection of high-grade dysplasia or colorectal cancer in these patients.

© 2016 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

Un año más, la Digestive Disease Week (DDW) ofrece muchísima información sobre la enfermedad inflamatoria intestinal (EI). Además de la relativa a “nuevos tratamientos”, la más “vistosa”, son muchos los datos presentados sobre “otros aspectos”, tales como su epidemiología, la optimización de terapias ya utilizadas, la monitorización del paciente o la prevención del cáncer de colon (CCR). Este año, en mi opinión, los avances en estas áreas no son tantos, pero intentaré recalcar a continuación aquellos con traducción práctica y que resumo en la tabla 1.

### ¿Existe algún avance relevante en la etiología o epidemiología de la enfermedad inflamatoria intestinal?

Los estudios epidemiológicos en busca del descubrimiento de los factores etiológicos de la EI se centran, un año más, en la dieta, la microbiota, la genética y su interrelación. Los trabajos relacionados con la dieta presentan limitaciones muy importantes, innatas a la forma de extraer los datos (encuestas de valor muy relativo), a potenciales factores de confusión (otros nutrientes como la fibra, etc.) o a su relación con la microbiota, como se puso de manifiesto en todas las discusiones posteriores a las comunicaciones. Uno de ellos<sup>1</sup> intentó encontrar alimentos que pudieran relacionarse con exacerbaciones de la enfermedad, en concreto en la colitis ulcerosa (CU), como nos sugieren a veces los pacientes y algunas publicaciones previas<sup>2,3</sup>. Barnes et al evalúan la influencia de la dieta occidental, con exceso de carnes, proteínas y grasas saturadas, en relación con el consumo de frutas y verduras, en un estudio prospectivo, observacional y multicéntrico en 412 pacientes con CU estable en tratamiento con mesalazina. Se identificaron muchos nutrientes potencialmente asociados al desarrollo de brotes de la CU (como el aceite de coco, la lactosa a altas dosis o el ácido linolénico), aunque ningún patrón de consumo específico, como por ejemplo de carne, proteínas o alcohol. Otro trabajo analizó el potencial papel del sodio y el potasio en la dieta en el desarrollo de EI<sup>4</sup>, así como su relación

con algunos genes. Se llevó a cabo sobre los estudios de salud de enfermería americanos, conocidos trabajos amplios en curso, en los casos incidentes mediante un análisis caso-control. El consumo de potasio se asoció, de manera inversa, con el desarrollo de enfermedad de Crohn (EC), asociado también a algunos polimorfismos de un solo nucleótido (*single nucleotide polymorphism [SNP]*) concretos, relacionados con la vía de la IL-23. Otro estudio se centró en el eventual papel del hierro en la dieta<sup>5</sup>. Se llevó a cabo también sobre los estudios de salud de enfermería, y analizó el riesgo con el hierro, las carnes rojas y su relación con los genes implicados en la vía de la autofagia. No se encontró relación estadísticamente significativa entre el consumo de hierro ni carne en la EI, aunque sí alguna tendencia. Es fácil intuir que estas conclusiones son muy débiles, por las tremendas limitaciones del trabajo, y que no permiten establecer ningún tipo de recomendación. Otro estudio analizó el potencial papel de la fruta<sup>6</sup>, en este caso en el escenario concreto de la reservoritis. Sus resultados sugieren que el consumo de fruta protegió del desarrollo de reservoritis. Finalmente, otro trabajo evaluó el potencial papel del consumo de oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polioles fermentables (*fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols [FODMAP]*)<sup>7</sup>, en las exacerbaciones de la EI. Nuevamente, las conclusiones son muy débiles, pero mostró, tras analizar 365 pacientes (201 con EC y 164 con CU), un potencial efecto negativo de uno solo de los FODMAP, la lactosa, que incrementó los síntomas y la inflamación en la CU y la inflamación en la EC. Insistimos en las importantes limitaciones de todos estos trabajos.

Otros estudios epidemiológicos interesantes comunicados exploraron la *historia natural de la EI*, de los que comentaré dos. El primero de ellos analizó con qué frecuencia se obtiene la curación mucosa en la CU tras el año de su diagnóstico<sup>8</sup>. En una cohorte poblacional de 6 países asiáticos se investigó qué proporción de casos de CU incidentes (nuevos diagnósticos desde 2011 a 2014) alcanzaron la cicatrización mucosa al año de tratamiento, y qué factores lo predijeron. Entre estos 154 casos nuevos de CU, al diagnóstico la actividad endoscópica fue grave (Mayo 3) en el 32%, moderada (Mayo 2) en el 40% y leve (Mayo 1) en el 28%. Al

**Tabla 1** Resumen de las novedades prácticas en la DDW 2016 en epidemiología, seguimiento, monitorización y control terapéutico, y prevención del cáncer de colon (CCR) en la enfermedad inflamatoria intestinal (EII)

*¿Existe algún avance relevante en la etiología o historia natural de la EII?*

No. Apenas hemos avanzado en encontrar la etiología de la EII. En cuanto a la historia natural de la EII, un estudio sugiere que en los pacientes con CU estables tras 1 año con tratamiento anti-TNF, retirarlo no es recomendable, si bien queda por demostrar de forma firme. Si se retira en algún caso se recomienda continuar con tiopurinas

*¿Disponemos de mejores factores predictores de la evolución individual de nuestros pacientes con EII?*

No. Un estudio de valor relativo sugiere que la monocitosis o la composición corporal podría ser un factor a tener en cuenta. También parece que los casos de EII recién diagnosticados hacen un mayor uso de los servicios de urgencias, que quizás podríamos optimizar

*¿Qué hay de nuevo en el seguimiento/monitorización de la EII y de sus tratamientos?*

Los niveles de anti-TNF son útiles para tomar decisiones en la práctica clínica ante la pérdida de respuesta secundaria, pero no han probado su utilidad como monitorización proactiva o como factor pronóstico. En el caso de la enfermedad perianal podrían ser necesarios niveles más elevados

*¿Existen avances prácticos importantes en la prevención del CCR en la EII?*

No cambiaremos nuestra práctica clínica de momento. Un nuevo método molecular de detección de ADN metilado en heces parece prometedor en la prevención del CCR en la EII. No obstante, de momento debemos seguir las recomendaciones de las guías actuales como mejor manera de intentar prevenir el CCR en nuestros pacientes con EII, aunque su aplicación con matices individuales es razonable. Debemos considerar el riesgo de otros tumores en nuestros pacientes con EII

CU: colitis ulcerosa; TNF: factor de necrosis tumoral.

año de evolución, la cicatrización mucosa (entendida como Mayo 0 o 1, fue del 47%, y se encontró una mejoría en el 44% [Mayo 0 el 18%]). Predijeron la cicatrización mucosa al año el sexo femenino y la menor gravedad endoscópica al diagnóstico. El segundo estudio que mencionaré es también muy interesante y se describe en detalle en otro capítulo. Fiorino et al analizaron qué sucede tras la suspensión del tratamiento antifactor de necrosis tumoral (anti-TNF) en la CU<sup>9</sup>. Incluyeron pacientes con CU estable, al menos 12 meses y sin necesidad previa de optimización de infliximab (IFX), y analizaron retrospectivamente la evolución posterior de 2 cohortes: aquellos que discontinúan IFX frente a los que lo mantienen. La tasa de recaídas, en un seguimiento amplio, fue muy superior en los pacientes que discontinuaron el anti-TNF. De las estrategias seguidas tras la discontinuación, la mejor fue el tratamiento con tiopurinas, con o sin mesalazina asociada, frente a esta última sola ( $p = 0,032$ ). Ante una recaída, el retratamiento con IFX obtuvo la respuesta en el 77,1%, aunque la remisión solo la alcanzó el 50%. La tasa de reacciones infusionales fue del 17% y una cifra muy similar de efectos adversos de otro tipo.

**Conclusión práctica.** No hemos avanzado apenas en encontrar la etiología de la EII. Dicho esto, la epidemiología es una herramienta muy útil en este sentido y pone de manifiesto que los aspectos ambientales son importantes en el desarrollo de la EII, aunque no bien conocidos. Entre ellos, la dieta y la microbiota, además de otros como los fármacos o el desarrollo en ambiente rural o urbano, parecen influir. Su interacción con la genética está también por descubrir. En los pacientes con CU estables tras 1 año con tratamiento anti-TNF, retirarlo implica una elevada tasa de reactivaciones. Si se retira en algún caso, se recomienda continuar con tiopurinas.

**¿Se dispone de mejores factores predictores de la evolución individual de nuestros pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal?**

Constituye sin duda una necesidad clínica que nos permitiera ajustar mucho más individualmente el riesgo-beneficio del manejo de nuestros pacientes con EII. Desafortunadamente, esta DDW 2016 no ha solucionado este problema.

Una comunicación oral presentada sugiere que un parámetro tan sencillo como es la monocitosis sería un firme factor predictor de mala evolución<sup>10</sup>. Merece la pena destacarlo y mencionarlo, porque sus resultados son muy llamativos y proviene de un grupo, como es el de Pittsburgh, que históricamente ha realizado estudios muy relevantes en este sentido. Este año presentan sus datos con este sencillo marcador, la monocitosis, células de conocido papel en la respuesta innata inadecuada a la flora intestinal. Llevan a cabo un análisis de 6 años de revisión de su base de datos prospectiva y analizan la evolución de los pacientes con o sin monocitosis. Los resultados son sorprendentes: aquellos con monocitosis tuvieron una clara peor evolución, con una enfermedad más grave, mayor consumo de fármacos, mayor asistencia a urgencias, mayor número de ingresos y cirugías, de forma independiente. Indudablemente, este estudio presenta importantes limitaciones, como quedó patente en la discusión (p. ej., decir que se consideró como monocitosis simplemente una cifra aislada elevada durante todo el seguimiento, o mencionar que no se analizaron sus causas en ningún momento incluyendo el papel de algunos fármacos), pero los datos son cuando menos muy llamativos y la determinación de los monocitos es sencilla y rutinaria.

Otro trabajo a destacar, por los escasos datos disponibles en el tema que aborda, analiza el uso de los servicios de urgencias por los pacientes con EII<sup>11</sup>. Este estudio analizó

con qué frecuencia acuden a urgencias los pacientes con EII, cuáles lo hacen más, cuánto duran sus visitas y cuándo ingresan, además de tratar de identificar si existen factores que predicen estos aspectos. Es un estudio retrospectivo caso-control a partir de la base de datos poblacional de Manitoba, que incluyó a casi 3.700 pacientes con EII (casi 3.400 casos prevalentes y 300 incidentes) y más de 21.500 controles pareados por edad y sexo. Los pacientes con EII acudieron a urgencias más que los controles, su evaluación en urgencias fue más prolongada y con una probabilidad de ingreso superior. Como factores predictores de la asistencia a urgencias se encontraron la duración de la enfermedad y el uso de esteroides y narcóticos. La duración de la visita en urgencias fue superior a los controles, y mayor cuando el motivo era sintomatología “intestinal”, y la frecuencia con la que fueron ingresados fue superior. Todos estos aspectos fueron más acusados en los casos “incidentes” (en proceso diagnóstico de la enfermedad o en su período inicial de tratamiento). Los pacientes tratados con anti-TNF acudían a urgencias tanto como el resto, pero ingresaban menos. Es un estudio con múltiples limitaciones, entre ellas que no sabemos si estas visitas a urgencias fueron razonables o no, así como los ingresos correctamente indicados o no.

**Conclusión práctica.** No disponemos de nuevos factores aplicables a la clínica en este momento que permitan predecir la evolución de un paciente concreto. La monocitosis o la composición corporal (véase más adelante) podrían ser factores implicados. Los casos de EII recién diagnosticados, probablemente hacen un mayor uso de los servicios de urgencias que quizás podríamos optimizar.

### ¿Qué hay de nuevo en el seguimiento/monitorización de la enfermedad inflamatoria y de sus tratamientos?

Sobre la monitorización de la enfermedad en sí misma, en mi opinión, no hay resultados que modifiquen nuestra práctica clínica. Mencionaremos un solo estudio sobre ecografía, metodológicamente bien realizado. Si hay datos más interesantes sobre la monitorización, optimización e individualización de los tratamientos biológicos, sobre los que se han comunicado nuevos estudios con datos especialmente relevantes sobre niveles de los diferentes anti-TNF, además de sobre vedolizumab (VDZ) e incluso sobre ustekinumab (UTK). También se comunicó un trabajo que pretende estratificar la seguridad de los tratamientos según determinantes genéticos del paciente.

### Seguimiento de la enfermedad inflamatoria intestinal

La importancia potencial de la ecografía es evidente, pero no disponemos de índices validados y sencillos. Además, los que hay suelen cuantificar el daño intestinal más que la actividad<sup>12</sup>. Un trabajo de la DDW 2016 desarrolla un nuevo índice de ecografía, sencillo y con validación posterior<sup>13</sup>. En una cohorte de 161 pacientes desarrolla el índice, mediante una comparación por segmentos frente a la endoscopia. Posteriormente valida externamente el índice en una co-

horta prospectiva de 63 enfermos. Incluye como parámetros ecográficos el engrosamiento de la pared, la ecogenicidad de la grasa mesentérica, los ganglios mesentéricos, la hiperemia, además de las complicaciones. El parámetro ecográfico más importante como predictor de la actividad fue el engrosamiento de la pared.

La importancia del control de la nutrición quedó patente en otro estudio multicéntrico español<sup>14</sup>, que investiga no solo aspectos muy detallados del estado nutricional en la EII, sino también qué razones y causas subyacen. El estudio fue prospectivo e incluyó a más de 1.200 pacientes con EC y CU atendidos consecutivamente en las unidades participantes. La prevalencia de malnutrición fue del 28%. En el 10% de los pacientes se encontró una fuerza muscular por debajo del percentil 10. Los factores asociados al riesgo de malnutrición fueron una historia de cirugía abdominal previa, la EII activa o evitar alimentos durante un brote de la actividad. La mitad de los pacientes cree que algunos alimentos le pueden desencadenar un brote, casi el 70% modifica sus hábitos alimenticios tras el diagnóstico e incluso casi el 90% evita algunos alimentos con la intención de prevenir los brotes.

### Monitorización, optimización e individualización del tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal

Me centraré esencialmente en las terapias biológicas. Revisaré a continuación algunos estudios comunicados, cuyo objetivo es individualizar el tratamiento mediante identificación de los mejores candidatos a recibir estas terapias (mayor probabilidad de respuesta y menor probabilidad de efectos secundarios) y maximizar su eficacia. La Dra. Chapparro aborda en su artículo de esta misma monografía algunos trabajos también interesantes en este mismo sentido, cuya lectura recomiendo.

– *Identificación de los mejores candidatos a terapias biológicas.* Constituiría indudablemente una excelente forma de optimizar su uso, que no se ha conseguido hasta la fecha ni se ha solucionado en esta DDW, aunque sí se comunicaron algunos datos en ese sentido. Así, en la búsqueda de factores predictivos de respuesta, una comunicación oral sugería que la composición corporal podría ser uno de ellos<sup>15</sup>. Ding et al evaluaron la evolución de los pacientes y su respuesta a los anti-TNF de acuerdo a la composición corporal (no el índice de masa corporal, sino la composición en músculo y grasa). Sorprende que dicha medición se realizó mediante tomografías computarizadas periódicas. En cualquier caso, la miofie-nia se relacionó con una peor respuesta primaria a anti-TNF. Se sugiere que la masa libre de grasa se podría utilizar para una mejor dosificación del anti-TNF. Otro factor, menos discriminativo, podría ser el sexo, de forma que un póster sobre una cohorte en Países Bajos sugería que las mujeres podrían tener una peor respuesta a anti-TNF, al menos a largo plazo<sup>16</sup>. En cualquiera de los casos parece que el fallo primario a los anti-TNF es un factor de mal pronóstico futuro en la EII<sup>17</sup>. La otra forma de optimizar los tratamientos sería conocer sus riesgos antes de iniciarlos. Así, una comunicación oral evaluó la

seguridad de diversos tratamientos buscando determinantes clínicos o genéticos predictores individuales de efectos secundarios<sup>18</sup>. En la cohorte de pacientes con EI de su centro hospitalario (Michigan; cohorte PRISM) realizaron un estudio genético de determinados SNP potencialmente relacionados y análisis de factores clínicos. De los 1.333 pacientes con EI, 133 habían presentado ingresos relacionados con infecciones, aunque ninguna fatal. Fueron más frecuentes en la EC, sobre todo de patrón penetrante. Los esteroides, inmunomoduladores y biológicos no se asociaron con mayor riesgo de infecciones. Nueve SNP sí aumentaron el riesgo, 2 de ellos de forma evidente, siendo posible elaborar un índice de riesgo genético predictivo de infecciones. Analizaron los factores clínicos por separado y en combinación al índice genético, y comprobaron que estos mejoran la estimación basal del riesgo individual de infecciones ante los tratamientos. Entre las limitaciones del estudio destacar el tamaño muestral, que no permitió revisar el efecto de la combinación de fármacos, o no haber analizado específicamente la gravedad de la infección, ni los "tiempos" en que se produjo.

– *Maximizar la eficacia de las terapias biológicas.* Niveles y optimización en diferentes escenarios: los datos más relevantes son con anti-TNF y, dentro de ellos, el estudio quizás más importante es el llamado TAILORIX<sup>19</sup>. Se trata de un ensayo aleatorizado y controlado en la EC luminal activa, cuyo objetivo es investigar si el tratamiento dirigido ("tailor") por niveles, con IFX en combinación con inmunosupresores, es más eficaz. Está siendo llevado a cabo en varios centros en Países Bajos, Bélgica y Francia. Todos los pacientes presentan una EC activa (CDAI [índice de actividad de la enfermedad de Crohn] > 220), con datos objetivos de inflamación (proteína C reactiva [PCR] y/o calprotectina elevadas) y úlceras visibles en la endoscopia, y son naïve a anti-TNF. Los pacientes se aleatorizaron en 3 ramas, cada una con 40 pacientes previstos, 2 de control por niveles, con diferente protocolo, y 1 de control rutinario, sin niveles. La variable primaria de respuesta fue la remisión sin esteroides en todas las visitas entre las semanas 22 y 54, junto con la ausencia de úlceras en las semanas 52-54. Se incluyeron 122 pacientes y no hubo diferencias entre los 3 grupos de tratamiento en la variable primaria, así como tampoco en otras variables secundarias, como la existencia de úlceras o la necesidad de intensificación (lógicamente esta se produjo más frecuentemente por reactivación clínica en los pacientes tratados sin ajuste por niveles). En otro interesante y metodológicamente bien realizado estudio, Tedesco et al analizaron la importancia de las dosis de azatioprina en el tratamiento combinado. En pacientes en remisión profunda, naïve a inmunosupresores e IFX previamente, la reducción de azatioprina a la mitad no supuso, al año de seguimiento, cambios en la tasa de reactivación o un empeoramiento en los niveles de IFX<sup>20</sup>. Por el contrario, la retirada de azatioprina sí se asoció a una disminución de los niveles de IFX, aunque no a una mayor tasa de reactivaciones. Otros trabajos, aunque no de un diseño metodológico tan adecuado, exploraron el valor de los niveles en escenarios concretos y con resultados relevantes. Así, se comunicó uno de los estudios más importantes en la

utilidad de los niveles en la enfermedad perianal<sup>21</sup>, situación en la que es especialmente importante optimizar la eficacia de los anti-TNF. Se trata de un estudio observacional multicéntrico, basado en sus registros prospectivos, que incluyó pacientes con enfermedad perianal activa, con al menos 14 semanas de tratamiento y niveles de anti-TNF en las 4 semanas "circundantes". La variable principal del estudio fue la cicatrización de las fistulas (presentes, pero sin drenaje espontáneo ni a la presión) y una de las secundarias su cierre completo (desaparición de la fistula). Se incluyeron 117 enfermos, el 62% en tratamiento combinado, y se comprobó una buena correlación entre los niveles y la cicatrización de las fistulas, aunque no con su cierre completo. Los pacientes que cicatrizaron sus fistulas tuvieron niveles de IFX muy superiores a los que no (18,5 frente a 6,5 µg/ml; p < 0,0001). Niveles > 10 fueron un factor independiente para obtener la cicatrización de las fistulas, y se precisaron niveles muy elevados en algunos casos. La conclusión de este trabajo sería que la monitorización de los niveles podría ser muy útil en la EC perianal, siendo posible quizás optimizar su eficacia. Existen limitaciones, una vez más algunas patentes en la discusión tras la comunicación, como el diseño retrospectivo y la ausencia de pruebas de imagen, o que no se analizó si habían incrementado las dosis tras conocer los niveles y, si así fue, si ello había sido eficaz o no. Otra comunicación analizó la utilidad de los niveles de anti-TNF en la gestación<sup>22</sup>. Se trata de un estudio observacional (no se realizaron cambios ante los resultados), ciego, que incluyó gestantes con EI estables en tratamiento con anti-TNF evaluando sus niveles (15 mujeres con IFX y 11 con adalimumab). La concentración de IFX cambió durante el embarazo (no se ajustó la dosis al peso en cada momento), aumentando progresivamente, mientras que la de adalimumab se mantuvo estable. En cada grupo, 5 mujeres recibían inmunomoduladores, sin encontrar diferencias en las concentraciones del anti-TNF. Este estudio viene a sugerir que podría ser razonable medir los niveles durante la gestación. Quizás podría ser útil medir los niveles antes de la gestación y utilizarlos como referencia durante ésta.

Con otros biológicos, también se presentaron datos nuevos. Sobre VDZ se comunicó un análisis post hoc del estudio GEMINI 1, que evaluó si los niveles precoces de VDZ se correlacionaban con su eficacia posterior<sup>23</sup>. Los niveles en la semana 6 se correlacionaron con la remisión clínica en la semana 14 y parecen predictivos de la evolución en la semana 52. De todos los pacientes tratados con VDZ, solo el 3,7% presentó anticuerpos frente a VDZ en algún momento, y un 1% en 2 o más determinaciones hasta la semana 52. No se estratificaron por asociación o no con inmunomoduladores, ni se disponía de datos sobre la albúmina. En conclusión, los niveles en la semana 6 podrían identificar de forma precoz a pacientes en tratamiento con VDZ y aún sintomáticos, que van a responder probablemente más adelante, evitando retirar el tratamiento. También podrían reducir la necesidad de una dosis adicional en la semana 10<sup>24</sup>. El tamaño de la muestra fue pequeño y, por lo tanto, no se pueden extraer recomendaciones fuertes, aunque sí sugiere que se necesitan más estudios. Sobre UTK se presentó un

trabajo cuyo objetivo fue analizar la correlación entre sus niveles y las situaciones clínica, bioquímica y endoscópica<sup>25</sup>. Los pacientes incluidos fueron todos refractarios a anti-TNF y se analizaron 2 cohortes, una prospectiva ( $n = 24$ , se realizan niveles y se analiza la eficacia en las semanas 10 y 26) y otra retrospectiva ( $n = 35$ ), cuyos resultados se combinan cuando es conveniente estadísticamente. UTK obtuvo una eficacia importante, pero solo quería destacar aquí los resultados sobre niveles y anticuerpos. Así, niveles elevados de UTK consiguieron mejores tasas de normalización de PCR y mayor eficacia endoscópica. El uso de inmunomoduladores no modificó, en este trabajo, los niveles de UTK. No se identificaron anticuerpos frente a UTK en ningún caso. Son datos indudablemente preliminares y con limitaciones, pero interesantes y prometedores.

**Conclusión práctica.** Los niveles de anti-TNF (y sus anticuerpos) son útiles para tomar decisiones en la práctica clínica ante la pérdida de respuesta secundaria, pero aún no han probado su utilidad como monitorización proactiva o como factor pronóstico. En el caso de la enfermedad perianal podrían ser necesarios niveles más elevados. Se dispone de nuevos datos sobre niveles de otros biológicos, aunque no modifican nuestra práctica clínica actual.

### ¿Existen avances prácticos importantes en la prevención del cáncer de colon en la enfermedad inflamatoria intestinal?

En esta DDW 2016 se dedicaron varias mesas de debate y repaso a la prevención del CCR en la EII, que han puesto de manifiesto que no es ni mucho menos un tema resuelto, incluso en las bases conceptuales que lo sustentan. Las recomendaciones actuales dejan atrás el concepto “displasia no visible”, que justificaba las biopsias aleatorias, confiando la prevención a visualizar la displasia mediante la cromoendoscopia. Sin embargo, quizás la pregunta realmente clave no está tan clara, ¿estamos disminuyendo el CCR con esta estrategia preventiva en la EII? La historia de la prevención en otros cánceres, como la mamografía en el cáncer de mama o el PSA (antígeno prostático específico) en el de próstata, debería obligarnos a ser cautos en nuestras recomendaciones. Desafortunadamente, a pesar de lo interesante de estas sesiones, en la DDW 2016 no se han comunicado demasiados datos nuevos, aunque algunos sí son relevantes.

Uno de los trabajos más interesantes y novedosos, en mi opinión, viene del uso de técnicas moleculares. Se trata de un estudio que tiene como objetivo evaluar la utilidad de la medición en heces de un nuevo panel de ADN metilado para detectar CCR o displasia<sup>26</sup>. Es un trabajo multicéntrico con 3 poblaciones independientes, de metodología muy correcta, que analiza las muestras centralmente y de forma ciega, y que obtiene la sensibilidad y la especificidad en relación con la colonoscopia, en diferentes grupos de pacientes con EII. El test alcanzó una excelente sensibilidad y especificidad para detectar CCR o displasia de alto grado, que no varió entre los grupos con distinto riesgo basal, con una tasa muy baja de falsos positivos. Los datos no son tan favorables en la displasia de bajo grado. En mi opinión se

trata de unos excelentes resultados y de una estrategia muy prometedora para la detección de CCR o displasia de alto grado en la EII. Otro trabajo comunicado pretendía evaluar el riesgo individual de CCR (y otros cánceres) y la implicación en su génesis no solo de aspectos relacionados con la enfermedad, sino también de los tratamientos o pruebas diagnósticas radiológicas<sup>27</sup>. El estudio, realizado en Asia, identificó los pacientes con diagnóstico de EII en el registro de Hong Kong, entre los años 1990 y 2014, que posteriormente presentaron un cáncer. Se analizaron los datos demográficos y relativos a la EII, tratamiento y procedimientos radiológicos. La exposición radiológica se consideró como elevada si había superado los 50mSv, mientras que la exposición a los diferentes fármacos se consideró de forma dicotómica (sí/no). Se incluyeron casi 2.500 pacientes en el análisis definitivo, 960 con EC y 1.472 con CU, ambos grupos con amplio seguimiento, con más de 22.500 personas-año. Los sujetos con EC recibieron mayores dosis de radiación y existían diferencias en el tratamiento médico de EC y CU. Se encontraron cánceres de diferente tipo y localización, como cabía esperar en una población y un seguimiento amplios. No se objetivó un incremento en el riesgo global de cáncer en la CU y sí en la EC, que presentó un exceso neto de riesgo del 48%. Este riesgo se debió a un aumento en el riesgo de CCR en varones y también de cáncer de intestino delgado en jóvenes con afectación de tramos altos. Los pacientes con EII y elevada exposición a radiación tuvieron un mayor riesgo de cáncer, tanto CCR como extradigestivo. El uso de mesalazina se mostró como factor protector de CCR y también de cáncer extraintestinal, en CU y EC. Este trabajo tiene limitaciones evidentes, por su compleja metodología, con muchos factores de confusión posibles o no analizados, como fue, por ejemplo, el tabaquismo, no controlado en el análisis y muy criticado en la discusión posterior. No obstante, estos datos sugieren, una vez más, que el riesgo de cáncer no es el mismo entre todos los pacientes con EII. La relevancia de estos resultados se pone de manifiesto al tener en cuenta los de otro estudio canadiense, que sugiere que la mortalidad por CCR en la EII no habría disminuido en los últimos 25 años<sup>28</sup>. Este estudio caso control, aunque con las limitaciones propias de estar realizado sobre registros y bases de datos, fue poblacional y quedó patente su valor para el objetivo que se planteó. Analizó el riesgo de los pacientes con EII de desarrollar CCR y de morir por ello, en 3 períodos: 1987-1993, 1994-2001 y 2002-2013. No se apreció una disminución firme del riesgo de CCR en la EII, ni tampoco de su mortalidad.

**Conclusión práctica.** Un nuevo método molecular de detección de ADN metilado en heces parece prometedor en la prevención del CCR en la EII. No obstante, seguir las recomendaciones de las guías actuales es la mejor manera de intentar prevenir el CCR en nuestros pacientes con EII. Considerar su riesgo y en lo posible estratificarlo, aunque no se disponga de factores bien definidos, es un objetivo en la práctica clínica. Finalmente, no solo existe el CCR, de forma que debemos tener presentes otros potenciales tumores en la EII, como el cáncer de intestino delgado. El uso adecuado de las técnicas de imagen podría ayudar en su prevención.

## Conflictos de intereses

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

## Bibliografía

1. Barnes EL, Nestor MA, Onywadume L, De Silva PS, Korzenik JR. A Prospective Study: The Role of Diet in Exacerbations of Patients With Ulcerative Colitis in Remission on Monotherapy With Mesalamine. *Gastroenterology*. 2016;150 Suppl 1:S5-6.
2. Yates CM, Calder PC, Ed Rainger G. Pharmacology and therapeutics of omega-3 polyunsaturated fatty acids in chronic inflammatory disease. *Pharmacol Ther*. 2014;141:272-82.
3. Barbalho SM, Goulart Rde A, Quesada K, Bechara MD, De Carvalho Ade CA. Inflammatory bowel disease: can omega-3 fatty acids really help? *Ann Gastroenterol*. 2016;29:37-43.
4. Khalili H, Malik S, Awasthi A, Ananthakrishnan AN, Garber J, Higuchi LM, et al. Dietary Sodium and Potassium Intake, Immune Tolerance and Risk of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2016;150 Suppl 1:S19-20.
5. Khalili H, De Silva PS, Ananthakrishnan AN, Lochhead P, Richter J, Sauk J, et al. Dietary Iron and Red Meat Consumption, Autophagy, and Risk of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2016;150 Suppl 1:S20-1.
6. Godny L, Maharshak N, Yahav L, Fliss Isakov N, Gophna U, Tulchinsky H, et al. Fruit Consumption May Protect Against the Development of Intestinal Inflammation via Modification of Microbial Composition. *Gastroenterology*. 2016;150 Suppl 1:S21.
7. Vagianos K, Sexton K, Bernstein M, Hu P, Zhao K, Bernstein CN, et al. Dietary Lactose Consumption Is Associated With Both Increased Symptoms and Intestinal Inflammation in IBD. *Gastroenterology*. 2016;150 Suppl 1:S41-2.
8. Leung M, Tang W, Niamul G, Wang Y-F, Ouyang Q, Yu HH, et al. Mucosal Healing in Ulcerative Colitis in the First Year of Diagnosis: Results From a Population-Based Inception Cohort Study From Six Countries in Asia. *Gastroenterology*. 2016;150 Suppl 1:S7-8.
9. Fiorino G, Ellul P, Muscat M, Karatzas P, Silva M, Peixoto A, et al. Infliximab Discontinuation Is Associated With a Higher Risk for Relapse in Patients With Ulcerative Colitis in Remission: A Multinational Collaborative Retrospective Study. *Gastroenterology*. 2016;150 Suppl 1:S6.
10. Cherfane C, Anderson AJ, Ramos Rivers C, Schwartz M, Barrie A, Hashash JG, et al. Dunn, and others. Is Monocytosis a Biomarker of Severity in Inflammatory Bowel Disease? Analysis of a 6 Year, Prospective Natural History Registry. *Gastroenterology*. 2016;150 Suppl 1:S42.
11. Nugent Z, Singh H, Targownik L, Strome T, Snider C, Bernstein CN. Emergency Department Use by Persons With IBD; A Population Based Study. *Gastroenterology*. 2016;150 Suppl 1:S6.
12. Panés J, Bouzas R, Chaparro M, García-Sánchez V, Gisbert JP, Martínez de Guereñu B, et al. Systematic review: the use of ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance. Imaging for the diagnosis, assessment of activity and abdominal complications of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34:125-45.
13. Novak KL, Panaccione R, Ghosh S, Kaplan G, Bruining DH, Wilson S. A Simple, Validated Ultrasonographic Score for the Detection of Inflammation in Established Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 2016;150 Suppl 1:S213.
14. Casanova MJ, Chaparro M, Molina B, Merino O, Nuevo-Siguairo OK, Dueñas-Sadornil C, et al. Prevalence of Malnutrition and Nutritional Characteristics of Patients With Inflammatory Bowel Disease (IBD). *Gastroenterology*. 2016;150 Suppl 1:S89.
15. Ding NS, Malietzis G, Lung PF, Yip WM, Penez L, Ganeshanathan T, et al. Body Composition Profile: A Predictor of Therapeutic Outcome in Patients With Moderate to Severe Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 2016;150 Suppl 1:S48-9.
16. Lie MR, Kreijne JE, Van der Woude CJ. Gender Differences in Adalimumab Continuation Rates, Results of a Prospective Crohn's Disease Cohort. *Gastroenterology*. 2016;150 Suppl 1:S809.
17. Buhl S, Steenholdt C, Borghede MK, Rasmussen M, Brynskov J, Thomsen O, et al. Long-Term Outcomes After Primary Infliximab Treatment Failure in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. 2016;150 Suppl 1:S809.
18. Sasidharan S, Yajnik V, Khalili H, Garber J, Giallourakis C, Xavier R, et al. Genetic Risk Factors for Serious Infections in Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology*. 2016;150 Suppl 1:S224-5.
19. D'Haens GR, Vermeire S, Lambrecht G, Baert FJ, Bossuyt P, Nachury M, et al. Drug-Level Based Dosing Versus Symptom-Based Dose Adaptation in Patients With Crohn's Disease: A Prospective, Randomized Multicenter Study (TAILORIX). *Gastroenterology*. 2016;150 Suppl 1:S143.
20. Del Tedesco E, Paul S, Marotte H, Jarlot C, Williet N, Phelip JM, et al. Azathioprine Dose Reduction in Inflammatory Bowel Disease Patients on Combination Therapy: A Prospective Study. *Gastroenterology*. 2016;150 Suppl 1:S143-4.
21. Yarur A, Kanagalal V, Stein D, Czul F, Agrawal D, Zadvorna Y, et al. Higher Infliximab Trough Levels Are Associated With a Higher Rate of Perianal Fistula Healing in Patients With Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 2016;150 Suppl 1:S105-6.
22. Seow CH, Leung Y, Afshar EE, Tanyingoh D, Bindra GK, Stewart MJ, et al. Pregnancy Alters the Pharmacokinetics of Infliximab and Adalimumab in IBD Women. *Gastroenterology*. 2016;150 Suppl 1:S105.
23. Osterman MT, Roblin X, Glover SC, Navaneethan U, Popa MA, Wyant T, et al. Association of Vedolizumab Drug Concentrations at or Before Week 6 With Remission at Week 14 in Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis Patients From GEMINI 1. *Gastroenterology*. 2016;150 Suppl 1:S105.
24. Paul S, Williet N, Claudez P, Fauvet M, Del Tedesco E, Jarlot C, et al. Serum Vedolizumab Assay at Week 6 Predicts Sustained Clinical Remission and Lack of Recourse to Optimisation in IBD. *Gastroenterology*. 2016;150 Suppl 1:S410.
25. Battat R, Kopylov U, Bessisow T, Bitton A, Cohen A, Martel M, et al. Association of Ustekinumab Trough Concentrations With Clinical, Biochemical and Endoscopic Outcomes. *Gastroenterology*. 2016;150 Suppl 1:S144-5.
26. Kisiel JB, Allawi HT, Klepp P, Sander T, Taylor WR, Yab TC, et al. Novel Stool DNA Markers for Inflammatory Bowel Disease Associated Colorectal Cancer and High Grade Dysplasia: High Specificity Across Three Independent International Populations. *Gastroenterology*. 2016;150 Suppl 1:S48.
27. Ng SC, Lee TW, Tang CM, Wong CL, Lam TY, Lam V, et al. Cancer Risk and Predictors in 2,432 Chinese Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Population-Based Cohort Study. *Gastroenterology*. 2016;150 Suppl 1:S6-7.
28. Singh H, Nugent Z, Lix L, Targownik N, Samadder NJ, Bernstein CN. There Is No Decrease in the Mortality From IBD Associated Colorectal Cancers Over 25 Years: A Population Based Analysis. *Gastroenterology*. 2016;150 Suppl 1:S226-7.