



PROGRESOS EN GASTROENTEROLOGÍA

Marcadores de evolución de la enfermedad inflamatoria intestinal tratada con inmunomoduladores o agentes biológicos

Yago González-Lama, María Isabel Vera, Marta Calvo y Lluís Abreu*

Unidad de Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid, España

Recibido el 30 de octubre de 2009; aceptado el 1 de noviembre de 2009
Disponible en Internet el 1 de febrero de 2010

PALABRAS CLAVE

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

KEYWORDS

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

Resumen

El inicio de un tratamiento inmunosupresor o biológico en un paciente con enfermedad inflamatoria intestinal puede ver modificada la historia natural de su enfermedad; por el contrario, la eficacia no es universal y se pueden acarrear efectos adversos graves.

Se trata de encontrar factores capaces de predecir la respuesta a las diferentes opciones terapéuticas con el fin de poder elegir con mejor criterio la alternativa terapéutica más adecuada a cada paciente. Esto cobraría más importancia aún si el clínico pudiera modificar alguno de estos marcadores de evolución para tener así la posibilidad de cambiar la evolución de la enfermedad del paciente.

Se han estudiado marcadores epidemiológicos, biológicos, clínicos, endoscópicos, radiológicos, genéticos e incluso proteómicos, además de otros relativos a la propia enfermedad o al tratamiento en cuestión. La utilidad real de cada uno de ellos y la evidencia que los sostiene se discuten brevemente en este trabajo.

© 2009 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Markers of the course of inflammatory bowel disease treated with immunomodulators or biological agents

Abstract

Immunosuppressive or biological treatment in patients with inflammatory bowel disease can modify the natural history of their disease, although these treatments are not universally effective and can have severe adverse effects. Attempts have been made to identify predictive factors of response to the various therapeutic options in order to aid the choice of the most appropriate therapeutic alternative in each patient. The possibility of modifying any one of these predictive factors would be of great interest since it would provide the opportunity to alter the course of the disease. Epidemiological, biological, clinical, endoscopic, radiological, genetic and even proteomic markers have been studied, in addition

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: abreu@terra.es (L. Abreu).

to others related to the disease itself or to specific treatments. The present article briefly discusses the real use of each of these markers and the evidence supporting their utility.
© 2009 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

A pesar de los constantes adelantos en el conocimiento más íntimo de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) y del incremento continuo de su arsenal terapéutico, el abordaje del paciente con enfermedad de Crohn (EC) o colitis ulcerosa (CU) está todavía lleno de interrogantes.

Clásicamente, el abordaje terapéutico de los casos más complejos ha venido incluyendo fármacos inmunosupresores, fundamentalmente tiopurínicos, como la azatioprina (AZA), y más recientemente, además, los llamados tratamientos biológicos, anticuerpos dirigidos específicamente contra lo que se consideran sustancias que ejercen una acción pivotal en la génesis del proceso inflamatorio en la EII; concretamente, en el momento actual disponemos de 2 anticuerpos monoclonales contra el factor de necrosis tumoral (TNF) α : uno quimérico y murino (el infliximab [IFX]) y otro humano (el adalimumab [ADA]).

El inicio de cualquiera de estos tratamientos supone un hito en la vida del paciente, que si bien puede ver alterada para mejor la historia natural de su enfermedad, debe conocer que la eficacia está lejos de ser universal y ninguno está exento de efectos adversos o complicaciones graves.

Por este motivo, se han realizado innumerables esfuerzos por encontrar factores capaces de predecir la respuesta, marcadores de la evolución que cada uno de estos pacientes puede esperar bajo cualquiera de estos tratamientos con el ánimo de poder llevar a cabo una mejor selección de los pacientes susceptibles de tratarse de esta manera.

En este trabajo se revisarán brevemente las diferentes herramientas de las que disponemos en la práctica clínica, su utilidad real y la evidencia que las sostiene. Cabe destacar que, si bien buena parte de ellas vienen dadas por el paciente o su situación, algunas de ellas sí son susceptibles de modificarse debido a la acción del clínico, y pueden lograr así modificar la evolución de la enfermedad en estos pacientes.

Factores epidemiológicos

Tabaquismo

El tabaquismo, tanto el activo como el pasivo, se ha identificado clásicamente como un marcador de mal pronóstico para la EC en general, y está asociado a un mayor número de brotes, de hospitalizaciones, a más probabilidad de precisar tratamientos de segunda línea y a una peor evolución de la enfermedad perianal¹⁻³. Además, ha sido el único factor epidemiológico identificado como predisponente para la recurrencia posquirúrgica⁴.

Sin embargo, su efecto deletéreo sobre los beneficios que podrían ejercer los tratamientos biológicos en la EII no está claro. Así, existen varios trabajos que demuestran una correlación negativa entre el tabaquismo y la respuesta al IFX^{5,6}, si bien no está confirmada por otras experiencias⁷⁻¹⁰.

Por otra parte, los estudios más amplios sobre la utilidad del ADA en la EC no identifican el tabaquismo como factor capaz de predecir una mala respuesta a este tratamiento¹¹⁻¹³. Así pues, y aunque es bien conocido el efecto negativo del tabaquismo sobre la EC, el hecho de que un paciente sea fumador no debería influir sobre la decisión de comenzar tratamiento con biológicos, a tenor de la evidencia disponible en el momento actual¹⁴. No obstante, en ningún caso se ha de menospreciar el efecto que la abstención tabáquica puede desempeñar en un paciente con EC, cualquiera que sea su situación.

Edad

La relación entre la edad y la respuesta a los diferentes tratamientos todavía suscita controversia. Si bien existe alguna experiencia que indica una asociación negativa entre la edad y la respuesta al IFX¹⁵⁻¹⁷, existen otras muchas que no apoyan esta cuestión, fundamentalmente en lo referente a la EC^{5-7,10,18}.

Con respecto a la CU, la única revisión sistemática disponible encuentra efectivamente diferencias estadísticamente significativas, aunque contradictorias, que indican una mayor eficacia del IFX en CU en pacientes en edad pediátrica¹⁹. Es necesario tener en cuenta que, además de que es difícil encontrar una justificación para una presunta diferencia en la eficacia entre niños y adultos, no existe ningún trabajo diseñado con este fin y son escasos los estudios que incluyen ambos tipos de población, por lo que no se debe conceder demasiado peso a este tipo de conclusiones.

Otro factor por tener en cuenta, íntimamente unido al anterior, es el tiempo de evolución de la enfermedad. Si bien parece lógico que la carga de enfermedad esté ligada a la duración de ésta, su papel en la predicción de la respuesta a tratamientos inmunosupresores o biológicos es controvertido^{10,19,20}. Se ha sugerido que una de las razones por las que el estudio que evaluó la eficacia del IFX a largo plazo en la edad pediátrica²¹ arrojó mejores resultados que los llevados a cabo en adultos²² era la diferencia en el tiempo de evolución de la enfermedad (1,6 años de media en los niños frente a 7 años de media en los adultos). De hecho, dentro de la población pediátrica se ha podido identificar esta variable como marcador pronóstico²³. Además, estudios realizados con otros tratamientos biológicos, como el ADA²⁴ o el certolizumab²⁵, han encontrado una mayor tasa de respuesta en aquellos pacientes con una evolución más corta de su enfermedad.

Factores asociados a la enfermedad

Extensión de la enfermedad

Se ha indicado en repetidas ocasiones que la extensión de la enfermedad, ya sea CU o EC, influiría en la respuesta al tratamiento. Así, se ha observado una mejor respuesta al IFX

en pacientes con afectación colónica exclusiva¹⁵ y peor en el caso de afectación ileal¹⁸; sin embargo, otros estudios no han confirmado esto hallazgos^{6,10}.

Por otra parte, a pesar de que se ha identificado una mayor extensión de la CU como un marcador negativo de la evolución de estos pacientes en tratamiento con IFX²⁰, esto no se ha visto corroborado por estudios más amplios¹⁹.

Tipo de enfermedad: enfermedad fistulizante

Se ha apuntado que la afectación fistulosa es un marcador de mejor evolución frente a aquellos con afectación luminal^{7,9}, mejor aún si el tratamiento médico de la enfermedad fistulizante se combina con un procedimiento quirúrgico²⁶. No obstante, es cierto que este grupo de pacientes parece tener más posibilidades de recidiva tras la suspensión del tratamiento²⁷. Por otra parte, la presencia de fístulas menos habituales o más complejas, como por ejemplo las rectovaginales, no debería suponer una peor respuesta a los tratamientos biológicos²⁸.

A la hora de intentar predecir la respuesta de este tipo de pacientes al IFX, se ha identificado la presencia de proctitis activa como un marcador de mal pronóstico²⁹.

Naturaleza de la enfermedad: indicación del tratamiento biológico

Se ha indicado que los pacientes con una enfermedad corticorretractaria podrían tener mejor respuesta al IFX que aquellos que acceden a este tratamiento por un problema de dependencia a corticoides. Esto se comprobó en varios estudios llevados a cabo en pacientes con CU, fundamentalmente el estudio multicéntrico y controlado ACT 1³⁰⁻³², si bien una revisión sistemática posterior, que incluye casi un millar de pacientes, no apoya esta conclusión¹⁹.

Factores asociados al tratamiento

Posología del tratamiento

A pesar de que la dosis adecuada de AZA sigue siendo un punto controvertido, existe evidencia científica suficiente para considerar la dosis de 2,5 mg/kg como aquella con más probabilidades de proporcionar un efecto beneficioso, traducido en respuesta clínica, a tenor de los resultados de un metaanálisis reciente³³.

Con respecto a los tratamientos biológicos anti-TNF, también parece claro que respetar la pauta de inducción recomendada (0, 2.^a y 6.^a semana para el IFX; 160–80 mg para el ADA) y su posterior tratamiento de mantenimiento supone una mayor probabilidad de alcanzar el éxito terapéutico^{8,10,22,34-36}.

En relación con la dosis, no parece que el hecho de doblar la dosis de IFX aumente las posibilidades de lograr la respuesta, habida cuenta de los resultados de estudios aleatorizados y controlados que evalúan ambas dosis en distintos grupos, tanto en pacientes con EC como con CU, por lo que la dosis recomendada es, en principio, la de 5 mg/kg en la inducción y el mantenimiento^{19,34}.

Finalmente, cabe destacar que si bien existen numerosos trabajos que acreditan la utilidad del ADA en pacientes que perdieron la respuesta o se hicieron intolerantes al IFX, parece que la eficacia del ADA en estos pacientes es menor que si nunca hubieran recibido IFX³⁷.

Tiopuril-metil transferasa y metabolitos de la azatioprina

Aproximadamente uno de cada 3 pacientes tratados con inmunosupresores tiopurínicos es resistente o intolerante a ellos³³. El conocimiento disponible acerca del metabolismo de las tiopurinas permite establecer, desde el punto de vista teórico, una relación entre los niveles de una de las 3 enzimas que compiten en este proceso, la tiopuril-metil transferasa (TPMT) y la cantidad de metabolitos activos de la AZA (6-tioguanina [6TGN]), de tal forma que a menor cantidad de TPMT, mayor cantidad de 6TGN y al revés³⁸. Dado que conocemos que los 6TGN son los causantes tanto de la eficacia como de la mielotoxicidad de las tiopurinas, se ha intentado establecer un rango de eficacia y seguridad tanto de la TPMT como de estos metabolitos activos.

Dos metaanálisis demuestran que las probabilidades de alcanzar la respuesta terapéutica con la AZA son mayores cuanto mayores sean los niveles séricos de la 6TGN, y llegan incluso a establecer un rango para la eficacia que estaría entre 230 y 260 pmol/10⁸ RBC. Sin embargo, este dato está lejos de ser útil desde el punto de vista de la práctica clínica, ya que la sensibilidad y la especificidad que estos puntos de corte aportan a la hora de discriminar pacientes respondedores de aquellos no respondedores son escasas^{39,40}. Por otra parte, los valores de la actividad de la TPMT que se han propuesto como rangos de eficacia son muchos y muy diferentes entre sí, por lo que es difícil extraer una conclusión fiable⁴¹⁻⁴⁵. Una de las razones por las que no está claramente establecida la utilidad de ninguno de estos parámetros es que se trata de estudios pequeños, retrospectivos o transversales en la mayoría de los casos. Más aún, un estudio reciente, prospectivo, multicéntrico y español diseñado a tal fin no consigue demostrar que la determinación sistemática de la TPMT o de los metabolitos activos de la AZA sean útiles para predecir u optimizar la respuesta a las tiopurinas⁴⁶.

Inmunogenicidad del tratamiento biológico y tratamiento inmunosupresor concomitante

No está claro si el tratamiento inmunosupresor concomitante es un factor predictor de respuesta al tratamiento biológico; de hecho, pocos aspectos del tratamiento anti-TNF son tan controvertidos. Sobre la base de la premisa de que el tratamiento inmunosupresor reduciría la inmunogenicidad del tratamiento biológico y con ello aumentaría su eficacia se ha venido recomendando este tratamiento combinado⁴⁷.

De esta forma, existen varias experiencias clínicas reportadas en las que se identifica este punto como un hecho asociado a una mejor respuesta al IFX^{5,6,10,18,48}, si bien esto no se ha corroborado por todos los estudios^{7,49}.

Por otra parte, llama la atención que los grandes estudios multicéntricos, aleatorizados y controlados, diseñados para

evaluar la eficacia del IFX tanto en la EC como en la CU no han encontrado diferencias en la respuesta entre los pacientes que reciben tratamiento combinado con inmunosupresores frente a aquéllos en monoterapia con IFX⁵⁰. De la misma forma, otros ensayos aleatorizados y controlados de similares características a los anteriores, llevados a cabo con ADA¹¹⁻¹³ o incluso con otros tratamientos biológicos^{51,52}, llegaron a conclusiones similares a este respecto. Es necesario tener en cuenta que ninguno de estos trabajos se diseñó para este fin, por lo que es probable que las poblaciones de pacientes incluidos con enfermedad activa e inmunosupresores no sea del todo comparable a la de pacientes incluidos con enfermedad activa pero sin ellos. No obstante, y a pesar de que el mayor período de seguimiento es de un año, es cierto que su gran tamaño, la estabilidad del tratamiento inmunosupresor en cualquiera de los ensayos y la aleatorización realizada en todos ellos permiten dar cierto peso a estos hallazgos. En esta línea, y a la luz de la experiencia desarrollada en Reumatología, un estudio aleatorizado y controlado se diseñó para evaluar si el tratamiento combinado con metotrexate era superior a la monoterapia con IFX, sin llegar a encontrar diferencias significativas⁵³.

Recientemente, se llevó a cabo un ensayo clínico con el fin de valorar la repercusión de suspender el tratamiento inmunosupresor en pacientes que se encontraban en remisión tras 6 meses de tratamiento combinado con IFX. En este estudio no se observó que aquellos pacientes que continuaron bajo tratamiento combinado tuvieron menor pérdida de respuesta o mayor tasa de curación mucosa que aquellos que siguieron con monoterapia, al cabo de un seguimiento de 2 años, lo que está en sintonía con lo anterior. Sin embargo, en este último grupo de pacientes sí se observó la presencia de niveles significativamente superiores de proteína C reactiva (PCR) y menores concentraciones séricas de IFX⁵⁴. Habida cuenta de que ambos factores se han identificado en otros estudios como marcadores de mal pronóstico⁵⁵⁻⁵⁷, los autores del trabajo son cautos a la hora de recomendar la supresión generalizada del tratamiento inmunosupresor.

Así pues, y en relación con lo anterior, existen varios trabajos que demuestran que el tratamiento combinado disminuye la inmunogenicidad del IFX, permite una mayor concentración de IFX en el suero de los pacientes y disminuye de manera efectiva la tasa de anticuerpos frente a IFX; todo ello se ha relacionado con una mayor tasa de respuesta al IFX y una menor tasa de reacciones infusionales⁵⁶⁻⁶⁰. A su vez, la presencia de reacciones infusionales se ha relacionado con una mayor pérdida de respuesta al IFX⁶¹. En este sentido es destacable que existen datos muy similares correspondientes al ADA, y se ha relacionado también la pérdida de respuesta con los niveles séricos de ADA⁶², por lo que es fácil suponer que ambos biológicos tengan un comportamiento muy similar a este respecto.

Finalmente y en otro reciente ensayo clínico, multicéntrico, internacional y controlado, pacientes que nunca habían recibido inmunosupresores ni biológicos se aleatorizaron para recibir AZA y placebo, IFX y placebo o tratamiento combinado con AZA e IFX. Los resultados a los 6 meses y al año demuestran mejores tasas de remisión clínica y curación mucosa en el grupo de pacientes que recibieron tratamiento combinado⁶³. No hay que olvidar que

este trabajo, específicamente diseñado para ponderar la necesidad de combinar biológicos con tiopurinas, se desarrolla en un escenario clínico concreto, ya que enrola pacientes *naïve* y su seguimiento se limita, de momento, al año, por lo que sus resultados no tienen por qué ser del todo contrarios a lo anteriormente expuesto.

A la luz de todo lo descrito, cabe suponer que el efecto beneficioso del tratamiento combinado no sea constante durante la evolución del paciente; así, una experiencia retrospectiva recientemente reportada sobre 123 pacientes seguidos más de 5 años describe cómo el efecto protector del inmunosupresor podría quedar diluido a partir del segundo año⁶⁴.

Así pues y en conclusión, el tratamiento inmunosupresor concomitante parece ejercer algún tipo de efecto beneficioso sobre el tratamiento biológico en monoterapia y ser, por tanto, un marcador de buena evolución, si bien la magnitud de este beneficio, especialmente a largo plazo, está por elucidarse.

Marcadores biológicos

El papel de los marcadores biológicos en la EI es un tema controvertido, si bien parece claro que tienen una utilidad real a la hora de diagnosticar, evaluar, realizar un seguimiento o establecer un pronóstico acerca de la EI^{55,65}. De hecho, se ha llegado a indicar que las concentraciones séricas de alguno de ellos podrían ser útiles para estimar con cierta fiabilidad la probabilidad de responder a los tratamientos biológicos⁶⁶.

Proteína C reactiva

Los niveles de PCR no están influidos por el empleo de ningún fármaco, sino que las modificaciones en sus niveles séricos guardan estrecha relación con las variaciones en la inflamación del proceso patológico subyacente, por lo que a su vez supone un buen marcador de la respuesta a los diferentes tratamientos administrados⁵⁵.

De este modo, se ha descrito que una PCR superior a 45 mg/l es capaz de predecir la necesidad de colectomía en el seno de un brote grave de CU, ya sea en tratamiento con esteroides intravenosos o ciclosporina^{67,68}.

Por otra parte, se ha comprobado que una PCR elevada (> 5 mg/l) se asocia a una mayor respuesta a cualquiera de los tratamientos biológicos en pacientes con EC^{11,12,52,69-71}, si bien es cierto que una proporción no desdeñable de pacientes con PCR normal también responde al tratamiento^{69,72}. En cualquier caso, el punto de corte de la PCR que permitiría distinguir aquellos pacientes con más posibilidades de responder a uno de estos tratamientos biológicos no está del todo establecido, y puede oscilar entre 5 y 10 mg/l^{69,71}.

Marcadores fecales

Tanto la calprotectina como la lactoferrina fecal se elevan específicamente en el seno de la enfermedad intestinal al ser la expresión en las heces de la migración de los neutrófilos a la mucosa intestinal. Ambas son muy estables en las heces y se determinan por procedimientos sencillos y

baratos (ELISA), aunque tienen la desventaja de que los niveles de calprotectina en heces se podrían elevar tras la ingesta de antiinflamatorios no esteroideos o inhibidores de la bomba de protones; por su parte, la experiencia con la lactoferrina es mucho menor. En ambos casos se considera que son marcadores fiables de lesiones mucosas, por lo que su monitorización podría sustituir a la revisión endoscópica^{55,65,73,74}.

En este sentido, se ha indicado que la normalización de valores de calprotectina o lactoferrina fecales sería un indicador fiable de que se ha logrado la curación endoscópica⁷⁵⁻⁷⁷. Habida cuenta de que se considera que los pacientes que no llegan a alcanzar este objetivo terapéutico tienen más posibilidades de presentar una recidiva clínica⁷⁸, estos marcadores fecales podrían desempeñar un papel como marcadores de evolución.

Desde otro punto de vista, una elevación marcada de estos marcadores supondría lesiones más graves y, posiblemente, con peor pronóstico. Un reciente estudio, amplio pero retrospectivo, describe diferentes rangos de calprotectina al ingreso de pacientes con un brote grave de CU asociados a la resistencia a los esteroides, al IFX o incluso a la colectomía⁷⁹; aunque los resultados de este trabajo no son especialmente llamativos, ya que las áreas bajo las curvas ROC son bajas y los valores predictivos, tanto positivo como negativo, también lo son, sí parece una idea interesante sobre la que se han de desarrollar más estudios.

Marcadores inmunológicos

La presencia de diferentes marcadores serológicos se ha asociado a diferentes formas de EII. Dado que estos anticuerpos expresan diferentes mecanismos de inflamación y se asocian a un perfil de citocinas particular, podrían desempeñar un papel como marcadores de evolución⁸⁰.

Así, se ha comprobado que una combinación de anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos positivos y anti-*Sacharomyces cerevisiae* negativos se asocia a una mala respuesta a los tratamientos biológicos, tanto en pacientes con EC como con CU^{16,81}.

Recientemente, se han descrito nuevos anticuerpos frente a diferentes antígenos microbianos, otros marcadores serológicos que, probablemente combinados con los anteriores, aumentarán las posibilidades de establecer un diagnóstico y predecir la evolución de los pacientes con EII, aunque su papel real está todavía por aclararse⁸².

Marcadores clínicos

Se han hecho numerosos esfuerzos por identificar variables clínicas, fácil y rápidamente detectables, que fueran capaces de predecir la respuesta a los diferentes tratamientos en la EII.

Esto cobra especial interés en el caso de la CU grave y resistente, en la que la precocidad en la toma de decisiones puede ser vital para el paciente. Así, se han identificado numerosas variables, todas ellas ligadas a una mala situación clínica, capaces de predecir una mala respuesta a la ciclosporina o al IFX: trombocitosis, n.º de deposiciones, fiebre, taquicardia, hipoalbuminemia, etc^{17,68,83}. Es destacable el valor que se le ha concedido al índice de Ho,

compuesto casi exclusivamente por variables clínicas (n.º de deposiciones, dilatación colónica e hipoalbuminemia), cuya utilidad en predecir la mala respuesta a la ciclosporina de manera precoz se ha comprobado en una cohorte y se ha validado en otra cohorte de un centro distinto⁸⁴.

Por el contrario, a pesar de existir numerosas series de pacientes con EC tratados con inmunosupresores o biológicos, no se han descrito variables clínicas capaces de predecir la respuesta.

Marcadores endoscópicos

En la actualidad, los objetivos terapéuticos deberían ir encaminados a la modificación del curso evolutivo de la EII, y buscar la detención de su progresión y, por tanto, de la aparición de las complicaciones, así como la reducción de las intervenciones quirúrgicas, la tasa de hospitalización y el empleo de corticoides. En este sentido, se concede cada vez mayor importancia a los hallazgos endoscópicos como marcadores de evolución de la enfermedad, sobre todo desde que somos capaces de alcanzar la curación endoscópica con algunos de los tratamientos al uso, y podemos relacionarla estrechamente con todo lo anterior. De hecho, la llamada «curación de la mucosa» es ya un objetivo terapéutico indudable no sólo en el seno de ensayos clínicos sino también, y cada vez más, en la práctica clínica diaria.

Curación mucosa en la enfermedad de Crohn

En realidad, la curación de la mucosa ya se había notificado con el uso de los corticoides^{85,86}, de los inmunosupresores⁸⁷⁻⁸⁹ y de los biológicos⁹⁰, sin haberse comunicado una clara modificación en el curso evolutivo de estas enfermedades.

Sin embargo, varios años después se publicó una reducción de la tasa de hospitalización y de cirugía con el uso de los biológicos^{22,91}, y se indicó, por tanto, un cambio en la historia natural de estos procesos y se lo relacionó con los hallazgos endoscópicos. Además, no sólo parecía que el uso de biológicos modificara el curso evolutivo de estos pacientes, sino que en función de la estrategia elegida del tratamiento con IFX los resultados eran diferentes. Así, en el subestudio endoscópico del ACCENT I, el tratamiento de mantenimiento con IFX cada 8 semanas logró unas tasas de curación mucosa completa superiores a las obtenidas con el tratamiento episódico⁹¹.

De hecho, un estudio poblacional prospectivo realizado en la etapa previa al uso de los biológicos, que incluía a 495 pacientes con EC y CU con un seguimiento de 5 años, encontró que la curación de la mucosa tras un año de tratamiento se asociaba a una reducción en la necesidad de cirugía y a una reducción de las complicaciones en ambas, así como a una disminución en la necesidad de los corticoides en la EC⁹².

Recientemente se ha comunicado el impacto de la curación mucosa en pacientes con EC tratados con IFX a largo plazo⁷⁸. En este estudio se incluyó a 214 pacientes con EC bajo tratamiento con IFX, de los que se disponía de colonoscopia previa al tratamiento y posterior a la última infusión. Obtuvo una tasa de curación mucosa el 68% de los pacientes respondedores a IFX, con un 45% de curación mucosa completa, es decir, con ausencia de lesiones, un 22% de curación mucosa parcial o mejoría de las lesiones previas y en un 32% ausencia de curación mucosa. Tanto la tasa de

curación mucosa, incluida la curación mucosa completa, como la tasa de respuesta clínica fue significativamente superior en el grupo de tratamiento programado cada 8 semanas desde el principio frente al tratamiento episódico.

La curación mucosa se relacionó con el beneficio clínico sostenido a largo plazo y, del mismo modo, la mayoría de los pacientes que alcanzaban el beneficio clínico sostenido tenían curación mucosa. Esto se ha comprobado en otros trabajos que incluyen seguimientos hasta de 4 años⁹³. Por otro lado, se redujo la necesidad de cirugía y de hospitalización de los pacientes que alcanzaron curación mucosa frente a los que no la obtuvieron.

Se podría especular que la ausencia de curación mucosa en pacientes en remisión clínica podría deberse a la existencia de lesiones muy evolucionadas y probablemente irreversibles, mientras que el control de las lesiones en las fases precoces de la enfermedad conduciría a la curación mucosa y podría evitar el desarrollo de lesiones inflamatorias complicadas e irreversibles.

Por otro lado, parece que la aparición de nuevas lesiones en el neoleon terminal de los pacientes intervenidos, es decir, la recurrencia endoscópica, precede a la recurrencia clínica, de tal modo que los pacientes sin lesiones o con lesiones leves tendrán una tasa de recurrencia clínica inferior al 10% a los 5 años de la cirugía, mientras que la recurrencia endoscópica grave se acompaña de recurrencia clínica en el 90% de los casos⁹⁴. En este sentido, 2 estudios recientes demuestran que la administración de IFX tras la resección intestinal es segura y efectiva en la prevención de la recurrencia endoscópica e histológica en la EC^{95,96}.

Por tanto, parece que la curación de la mucosa podría evitar el curso evolutivo hacia la inflamación incontrolada con el consiguiente desarrollo de complicaciones, como la aparición de fístulas, estenosis y obstrucción, por lo que sería un marcador de evolución muy fiable. Pero aún quedan muchos interrogantes por responder, como el momento óptimo de comprobación de la curación mucosa y la definición exacta de curación mucosa, es decir, ¿hablamos de la desaparición de todas las lesiones o simplemente la mejoría o la reducción de éstas se considera curación mucosa? Esto nos conduciría a la estandarización de los índices para la certificación de esta curación. Por otro lado, hemos de tener en cuenta que hay una variabilidad interobservador en este campo, por lo que endoscopistas experimentados deberían realizar las exploraciones. Además, se ha de tener en consideración la discrepancia clinicoendoscópica para intentar aclarar el valor real de la curación mucosa y la seguridad de que la determinación de ésta sirva o no para cambiar la actitud terapéutica.

Por otro lado, no está claro que la curación de la mucosa traduzca la totalidad de lo que acontece en la pared intestinal, sobre todo en la EC, por lo que sería interesante valorar si la curación histológica o incluso la normalización de toda la pared intestinal valorada mediante técnicas radiológicas, como la enterorresonancia, podrían ofrecer más datos sobre la evolución de estos pacientes.

Curación mucosa en la colitis ulcerosa

El principal objetivo del tratamiento en la CU ha sido durante muchos años la remisión clínica. Sin embargo,

recientemente se está planteando la necesidad de considerar la remisión endoscópica e histológica con el ánimo de lograr la curación mucosa. Uno de los motivos se centra en la relación que parece que existe entre la actividad inflamatoria y el cáncer colorrectal en estos pacientes⁹⁷⁻¹⁰⁰. Por otro lado, la curación mucosa parece tener un papel importante en determinar la eficacia terapéutica y el pronóstico a largo plazo de los pacientes con CU, esto es, como marcador de la evolución de estos pacientes bajo los distintos tratamientos¹⁰¹.

Así, por ejemplo, se ha comprobado que el tratamiento con aminosalicilatos, en concreto con mesalamina MMX, logra la curación mucosa en un porcentaje significativo de pacientes, que se incrementa al prolongar el tratamiento^{102,103}. Se ha comprobado, además, que los pacientes con bajo tratamiento con aminosalicilatos obtienen respuesta endoscópica además de clínica y presentan una menor tasa de recidiva al año que los que sólo alcanzan la remisión clínica¹⁰⁴.

El uso de IFX también se asocia a una mejoría endoscópica. Además, los pacientes con CU en brote moderado-grave con una puntuación 0-1 en el índice endoscópico en la semana 8 tienen menos riesgo de recidiva a los 7 meses que los que presentan índices superiores. Todo ello indica que los pacientes con CU que alcanzan la curación mucosa tienen un menor riesgo de recidiva^{19,30}.

En diferentes estudios se ha comprobado, además, que la curación mucosa se relaciona también con una reducción de la tasa de colectomía⁹² y que el grado de inflamación histológica predice la tasa de colectomía y la hospitalización en pacientes con CU¹⁰⁵.

Finalmente, y aunque en forma de experiencias aisladas, también sabemos que el ADA es capaz de conseguir y mantener la curación mucosa en aquellos pacientes en los que se ha empleado¹⁰⁶.

Así, pues, la curación mucosa parece tener un papel importante en la valoración de la eficacia terapéutica y el pronóstico a largo plazo en la CU, y se relaciona con un riesgo bajo de recaída, de desarrollo de cáncer colorrectal, de colectomía y una mejoría en la calidad de vida¹⁰¹, lo que sin duda la convierte en un fiable marcador de buena evolución y, por tanto, en un objetivo terapéutico.

Marcadores radiológicos

El desarrollo de la resonancia magnética nuclear (RMN) ha permitido un estudio más exhaustivo de toda la pared intestinal, y se ha alcanzado la situación en que la entero-RMN se ha convertido probablemente en la técnica radiológica de elección para valorar los tramos del intestino inaccesibles a la endoscopia, e incluso como alternativa a ésta a la hora de diagnosticar o valorar la actividad¹⁰⁷⁻¹⁰⁹. Sin embargo, sus bondades como marcador de evolución no se han explorado aún, más allá de lo que como clínicos podemos inferir de lo ya expuesto en relación con la utilidad de la endoscopia.

El papel de la RMN en el diagnóstico y la clasificación de las fístulas en los pacientes con EC perianal es indiscutible. Ha demostrado poseer una elevada precisión diagnóstica (entre el 76 y el 100%) en la clasificación de las fístulas y los abscesos en estos pacientes¹¹⁰⁻¹¹², y la concordancia con los hallazgos quirúrgicos es cercana al 90%^{113,114}. De hecho, su

realización previa a la exploración anal bajo anestesia condiciona un cambio en el abordaje quirúrgico en el 10–15% de los casos¹¹⁴. Este hecho permite evitar la formación de abscesos perianales en los pacientes tratados con anti-TNF- α ^{115,116}. En los últimos tiempos, la combinación de esta técnica con la ultrasonografía endoanal ha mejorado aún más los resultados y la fiabilidad del estudio^{117,118}.

No obstante, y a pesar de que existen escasos datos al respecto, la RMN no parece ser útil en la predicción de respuesta al tratamiento con anti-TNF- α ²⁹. Sí podría tener utilidad en la valoración de la respuesta al tratamiento de inducción y mantenimiento^{110,119}, puesto que se ha observado una mejoría de los parámetros radiológicos que traducen actividad inflamatoria en aquellos pacientes que mantienen la respuesta clínica al tratamiento¹¹⁰.

En definitiva, no existe evidencia de que la RMN constituya por el momento un marcador de evolución fiable, ni siquiera para la enfermedad perianal. Tal vez sería necesaria la realización de estudios que valoren si la suspensión del tratamiento biológico en aquellos pacientes con respuesta completa mantenida podría basarse en los cambios radiológicos observados en la RMN. En este sentido y sin embargo, resulta alentador un estudio que, aunque pequeño y retrospectivo, apunta la posibilidad de que la ultrasonografía endoanal sí sea capaz de identificar un subgrupo de pacientes con mejor evolución, y que tal vez podrían incluso suspender el tratamiento biológico¹²⁰.

Marcadores genéticos

La investigación sobre el impacto que en la evolución de la enfermedad o en la respuesta a los tratamientos farmacológicos pueden tener los diferentes polimorfismos de los distintos genes que se reconocen implicados en el proceso etiopatogénico de la EII no solo es exhaustiva, sino que además crece de forma exponencial en todo el mundo. Sin embargo, todavía está lejos el momento en el que podamos trasladar estos avances a la práctica clínica.

Uno de los grupos de genes más estudiados en relación con la resistencia a los diferentes tratamientos farmacológicos es el denominado *multidrug resistance*; concretamente, se han relacionado diferentes polimorfismos del *multidrug resistance 1* con la resistencia a la AZA¹²¹ o a la ciclosporina¹²².

En relación con los tratamientos biológicos, se han investigado polimorfismos de los diferentes genes conocidos que se hallan implicados en cada uno de los frentes en los que el IFX ejerce su acción.

Así, otro grupo ampliamente estudiado en este sentido es el de las mutaciones del gen *NOD2/CARD15*, en el cromosoma 16, primer gen identificado de susceptibilidad a la EC. Dado que este gen desempeña un papel en la activación del NF- $\kappa\beta$ y su consiguiente producción de citocinas, incluido el TNF- α , se hipotetizó que las mutaciones de este gen podrían resultar en una respuesta distinta al IFX; sin embargo, este extremo no se ha llegado a demostrar^{123,124}.

Diferentes polimorfismos en los genes que codifican para el propio TNF- α o su receptor también se han estudiado, sin encontrar asociaciones significativas^{125,126}. Sin embargo, estudios más recientes sí han encontrado diferencias en la

respuesta de los pacientes con EC al estudiar diferentes polimorfismos en diferentes superfamilias de los receptores del TNF- α , al menos en la población japonesa¹²⁷.

Resultados más alentadores se han obtenido al estudiar los diferentes genes que desempeñan un papel en la apoptosis celular, ya que es conocido que éste es uno de los mecanismos por los que el IFX es eficaz; así, genotipos concretos del Fas-ligando y de la caspasa parecen tener mejores tasas de respuesta al IFX¹²⁸. Más recientemente, se ha propuesto un modelo presuntamente capaz de predecir la respuesta a IFX en pacientes con EC basado en la detección de diferentes mutaciones de genes apoptóticos y la presencia o no de algunas variables clínicas; aunque atractivo, esta proposición del «índice apoptótico farmacogenético» debe corroborarse en más estudios¹²⁹.

Por otra parte, los genes implicados en la lisis celular mediada por el complemento, en la que además interviene el IFX, también se han estudiado con resultados interesantes; así, de entre los diferentes genotipos de los genes que codifican para el receptor de la fracción Fc de la inmunoglobulina, localizado en la membrana celular de los macrófagos o las células NK, parece que es el VV el que se asocia claramente a una mayor tasa de respuesta al IFX en pacientes con EC^{130,131}.

Además, se ha investigado si los polimorfismos de los genes que se han implicado en la génesis de ATI podrían tener un valor en la predicción de la aparición de estos ATI y, por consiguiente, ser capaces de predecir la respuesta a largo plazo; sin embargo, no se ha conseguido asociar ninguno de estos polimorfismos a la inducción o no de estos anticuerpos¹³².

Finalmente, las líneas de investigación más novedosas han llevado a la evaluación de la expresión de determinados genes en la mucosa colónica, y se ha identificado un panel de genes cuya expresión o no en la mucosa podría estar ligada a la resistencia de la CU al IFX¹³³.

Marcadores proteómicos

Un nuevo campo se ha abierto recientemente en la búsqueda de marcadores de evolución de la EII tratada con biológicos al comenzar a darle valor a los biomarcadores proteómicos. Así, se ha publicado recientemente el primer estudio piloto proteómico en 20 pacientes con EC tratados con IFX, en el que parece que el metabolismo plaquetario, a través del factor de agregación plaquetario 4, desempeñaría un papel decisivo en la respuesta al tratamiento con IFX¹³⁴. Aunque es preciso disponer de más estudios que exploren más a fondo este campo, resultados tan llamativos en estudios pioneros no dejan de ser prometedores.

Conclusiones

Es difícil hacer una adecuada evaluación de la información que se puede extraer de la literatura médica acerca de los marcadores de la evolución de estos pacientes con EII que precisan tratamiento inmunosupresor o biológico: los estudios disponibles son heterogéneos entre sí y casi ninguno está diseñado para evaluar la utilidad de uno u otro marcador.

De hecho, son muchos los campos que se han explorado en la búsqueda de marcadores de evolución para estos pacientes y, sin embargo, son pocas las herramientas de las que realmente disponemos en la práctica clínica real, pocas las que se avalan por una experiencia suficientemente importante como para ser realmente fiables y nos ayuden a seleccionar más adecuadamente los pacientes que se beneficiarán de unos u otros tratamientos.

Con los datos que podemos manejar en el momento actual, es probable que la combinación de marcadores genéticos, serológicos, clínicos y endoscópicos nos ayuden a identificar subgrupos de pacientes con un posible curso evolutivo desfavorable de una manera precoz, es decir, antes del desarrollo de lesiones y complicaciones irreversibles. Ello nos permitirá la opción terapéutica de instaurar un tratamiento biológico precoz que pudiese frenar o controlar la respuesta inflamatoria y, por tanto, modificar en lo posible el curso evolutivo natural de la enfermedad. Por otra parte, existen muchas líneas de investigación que no tardarán en arrojar más luz sobre esta área, lo que nos permitirá decidir con más criterio la mejor opción terapéutica para un paciente concreto.

En definitiva, los marcadores biológicos, inmunológicos o clínicos han demostrado una fiabilidad suficiente como para emplearse habitualmente, si bien no están exentos de serias limitaciones. Las pruebas de imagen, desde la endoscopia hasta las últimas técnicas radiológicas, suponen una, cada vez más, ayuda inestimable que tendremos que aprender a administrar de forma racional. El futuro, sin duda, nos pondrá en una realidad clínica en la que los condicionantes genéticos de cada individuo nos guiarán por los algoritmos de toma de decisiones. Pero, lo que con seguridad supone un apasionante reto para el gastroenterólogo de hoy es identificar y ahondar en el conocimiento de aquellas variables sobre las que se puede intervenir: el inicio precoz de los tratamientos, la adecuada dosis o posología, el uso o no de tratamientos combinados, el tabaquismo, etc., en definitiva, un mejor uso de los recursos terapéuticos a nuestro alcance que nos permita proporcionar el mejor tratamiento al mayor número posible de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Sicilia B, López Miguel C, Arribas F, López Zaborras J, Sierra E, Gomollon F. Environmental risk factors and Crohn's disease: A population-based, case-control study in Spain. *Dig Liver Dis.* 2001;33:762-7.
- van der Heide F, Dijkstra A, Weersma RK, Albersnagel FA, van der Logt EM, Faber KN, et al. Effects of active and passive smoking on disease course of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2009;15:1199-207.
- Birrenbach T, Bocker U. Inflammatory bowel disease and smoking: A review of epidemiology, pathophysiology, and therapeutic implications. *Inflamm Bowel Dis.* 2004;10:848-59.
- Nos P, Domenech E. Postoperative Crohn's disease recurrence: A practical approach. *World J Gastroenterol.* 2008;14:5540-8.
- Parsi MA, Achkar JP, Richardson S, Katz J, Hammel JP, Lashner BA, et al. Predictors of response to infliximab in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2002;123:707-13.
- Arnott ID, McNeill G, Satsangi J. An analysis of factors influencing short-term and sustained response to infliximab treatment for Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;17:1451-7.
- Fefferman DS, Lodhavia PJ, Alsahtli M, Falchuk KR, Peppercorn MA, Shah SA, et al. Smoking and immunomodulators do not influence the response or duration of response to infliximab in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2004;10:346-51.
- Rutgeerts P, Van Assche G, Vermeire S. Review article: Infliximab therapy for inflammatory bowel disease-seven years on. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;23:451-63.
- Orlando A, Colombo E, Kohn A, Biancone L, Rizzello F, Viscido A, et al. Infliximab in the treatment of Crohn's disease: Predictors of response in an Italian multicentric open study. *Dig Liver Dis.* 2005;37:577-83.
- González-Lama Y, López-San Román A, Marin-Jiménez I, Casis B, Vera I, Bermejo F, et al. Open-label infliximab therapy in Crohn's disease: A long-term multicenter study of efficacy, safety and predictors of response. *Gastroenterol Hepatol.* 2008;31:421-6.
- Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh D, et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: The CLASSIC-I trial. *Gastroenterology.* 2006;130:323-33.
- Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh DG, et al. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: Results of the CLASSIC II trial. *Gut.* 2007;56:1232-9.
- Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Panaccione R, et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: The CHARM trial. *Gastroenterology.* 2007;132:52-65.
- Narula N, Fedorak RN. Does smoking reduce infliximab's effectiveness against Crohn's disease? *Can J Gastroenterol.* 2009;23:121-5.
- Laharie D, Salzmann M, Boubekeur H, Richey F, Amouretti M, Quinton A, et al. Predictors of response to infliximab in luminal Crohn's disease. *Gastroenterol Clin Biol.* 2005;29:145-149.
- Ferrante M, Vermeire S, Katsanos KH, Noman M, Van Assche G, Schnitzler F, et al. Predictors of early response to infliximab in patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2007;13:123-8.
- Huaman Rios JW, Casellas Jorda F, Malagelada Benapres JR. Predictive factors of poor response to intravenous cyclosporine in steroid-refractory ulcerative colitis. *Rev Esp Enferm Dig.* 2009;101:163-71.
- Vermeire S, Louis E, Carbonez A, Van Assche G, Noman M, Belaiche J, et al. Demographic and clinical parameters influencing the short-term outcome of anti-tumor necrosis factor (infliximab) treatment in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol.* 2002;97:2357-63.
- Gisbert JP, González-Lama Y, Mate J. Systematic review: Infliximab therapy in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;25:19-37.
- González-Lama Y, Fernández-Blanco I, López-San Román A, Taxonera C, Casis B, Tabernero S, et al. Open-label infliximab therapy in ulcerative colitis: A multicenter survey of results and predictors of response. *Hepatogastroenterology.* 2008;55:1609-14.
- Hyams J, Crandall W, Kugathasan S, Griffiths A, Olson A, Johanns J, et al. Induction and maintenance infliximab therapy for the treatment of moderate-to-severe Crohn's disease in children. *Gastroenterology.* 2007;132:863-73 quiz 1165-1166.

22. Rutgeerts P, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, et al. Comparison of scheduled and episodic treatment strategies of infliximab in Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2004;126:402–13.
23. Kugathasan S. Prolonged duration of response to infliximab in early pediatric Crohn's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2001;33(Suppl 1):S40–3.
24. Scheriber S, Reinisch W, Colombel JF, Sandborn WJ, Hommes DW, Li J. Early Crohn's disease shows high levels of remission to therapy with adalimumab: Subanalysis of charm. *Gastroenterology*. 2007;132:147.
25. Sandborn WJ, Colombel JF, Panes J, Scholmerich J, McCalom J, Schreiber S. Higher remission and maintenance of response rates with subcutaneous monthly Certolizumab Pegol in patients with recent-onset Crohn's Disease: Data from PRECISE 2. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(Suppl 1):S384.
26. Luna-Chadid M, Pérez Calle JL, Mendoza JL, Vera MI, Bermejo AF, Sánchez F, et al. Predictors of response to infliximab in patients with fistulizing Crohn's disease. *Rev Esp Enferm Dig*. 2004;96:379–81.
27. Domenech E, Hinojosa J, Nos P, García-Planella E, Cabre E, Bernal I, et al. Clinical evolution of luminal and perianal Crohn's disease after inducing remission with infliximab: How long should patients be treated? *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;22:1107–13.
28. Sands BE, Blank MA, Patel K, van Deventer SJ. Long-term treatment of rectovaginal fistulas in Crohn's disease: Response to infliximab in the ACCENT II Study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004;2:912–20.
29. Tougeron D, Savoye G, Savoye-Collet C, Koning E, Michot F, Lerebours E. Predicting factors of fistula healing and clinical remission after infliximab-based combined therapy for perianal fistulizing Crohn's disease. *Dig Dis Sci*. 2009;54:1746–52.
30. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2005;353:2462–76.
31. Russell GH, Katz AJ. Infliximab is effective in acute but not chronic childhood ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004;39:166–70.
32. Gornet JM, Couve S, Hassani Z, Delchier JC, Marteau P, Cosnes J, et al. Infliximab for refractory ulcerative colitis or indeterminate colitis: An open-label multicentre study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;18:175–81.
33. Pearson DC, May GR, Fick G, Sutherland LR. Azathioprine for maintaining remission of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000:CD000067.
34. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: The ACCENT I randomised trial. *Lancet*. 2002;359:1541–9.
35. Rutgeerts P, Van Assche G, Vermeire S. Optimizing anti-TNF treatment in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2004;126:1593–610.
36. Loftus EV, Pan X, Zurawski P, Chao J, Mulani P. Dosage pattern of adalimumab in real-world clinical practice and predictors of dosage increase in patients with Crohn's disease in the US. *Gastroenterology*. 2009;136:S1040.
37. Ma C, Panaccione R, Heitman S, Devlin SM, Ghosh S, Kaplan GG. Systematic review: The short- and long-term efficacy of adalimumab following discontinuation of infliximab. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;15;30(10):977–86.
38. Dubinsky MC, Lamothe S, Yang HY, Targan SR, Sinnott D, Theoret Y, et al. Pharmacogenomics and metabolite measurement for 6-mercaptopurine therapy in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2000;118:705–13.
39. Osterman MT, Kundu R, Lichtenstein GR, Lewis JD. Association of 6-thioguanine nucleotide levels and inflammatory bowel disease activity: A meta-analysis. *Gastroenterology*. 2006;130:1047–53.
40. Gisbert JP, González-Lama Y, Mate J. Monitoring of thiopurine methyltransferase and thiopurine metabolites to optimize azathioprine therapy in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol*. 2006;29:568–83.
41. Ansari A, Arenas M, Greenfield SM, Morris D, Lindsay J, Gilshenan K, et al. Prospective evaluation of the pharmacogenetics of azathioprine in the treatment of inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;28:973–83.
42. Ansari A, Hassan C, Duley J, Marinaki A, Shobowale-Bakre EM, Seed P, et al. Thiopurine methyltransferase activity and the use of azathioprine in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002;16:1743–50.
43. Cuffari C, Dassopoulos T, Turnbough L, Thompson RE, Bayless TM. Thiopurine methyltransferase activity influences clinical response to azathioprine in inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004;2:410–7.
44. Dubinsky MC, Yang H, Hassard PV, Seidman EG, Kam LY, Abreu MT, et al. 6-MP metabolite profiles provide a biochemical explanation for 6-MP resistance in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2002;122:904–15.
45. Lennard L, Lilleyman JS. Individualizing therapy with 6-mercaptopurine and 6-thioguanine related to the thiopurine methyltransferase genetic polymorphism. *Ther Drug Monit*. 1996;18:328–34.
46. González-Lama Y, Bermejo F, López-Sanromán A, García-Sánchez V, Esteve M, Cabriada JL, et al. Lack of efficacy of systematic determination of TPMT activity and azathioprine metabolites during follow up of inflammatory bowel disease patients undergoing thiopurinic therapy: The multicenter prospective METAZA study. *Gut*. 2009 En prensa.
47. Travis SP, Stange EF, Lemann M, Oresland T, Chowers Y, Forbes A, et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *Gut*. 2006;55:i16–35.
48. Mendoza JL, García-Paredes J, Cruz Santamaria DM, Lana R, Ramírez Fernández E, Rodríguez Asteaga E, et al. Infliximab treatment and prognostic factors for response in patients with Crohn's disease. *Rev Esp Enferm Dig*. 2002;94:269–79.
49. Cohen RD, Tsang JF, Hanauer SB. Infliximab in Crohn's disease: First anniversary clinical experience. *Am J Gastroenterol*. 2000;95:3469–77.
50. Lichtenstein GR, Diamond RH, Wagner CL, Fasanmade AA, Olson AD, Marano CW, et al. Clinical trial: Benefits and risks of immunomodulators and maintenance infliximab for IBD-subgroup analyses across four randomized trials. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;30:210–26.
51. Schreiber S, Khaliq-Kareemi M, Lawrance IC, Thomsen OO, Hanauer SB, McColm J, et al. Maintenance therapy with certolizumab pegol for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2007;357:239–50.
52. Sandborn WJ, Colombel JF, Enns R, Feagan BG, Hanauer SB, Lawrance IC, et al. Natalizumab induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2005;353:1912–25.
53. Feagan BG, Mc Donald J, Ponich T. A randomized trial of methotrexate (MTX) in combination with infliximab (IFX) for the treatment of Crohn's disease (CD). *Gastroenterology*. 2008;134:682c.
54. Van Assche G, Magdelaine-Beuzelin C, D'Haens G, Baert F, Noman M, Vermeire S, et al. Withdrawal of immunosuppression in Crohn's disease treated with scheduled infliximab maintenance: A randomized trial. *Gastroenterology*. 2008;134:1861–8.
55. Gisbert JP, González-Lama Y, Mate J. Role of biological markers in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol*. 2007;30:117–29.
56. Maser EA, Vilella R, Silverberg MS, Greenberg GR. Association of trough serum infliximab to clinical outcome after scheduled maintenance treatment for Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4:1248–54.

57. Seow CH, Newman A, Irwin SP, Steinhart AH, Silverberg MS, Greenberg GR. Trough serum infliximab: A predictive factor of clinical outcome for infliximab therapy in acute ulcerative colitis. *Gut*. 2010;59(1):49–54.
58. Hanauer SB, Wagner CL, Bala M, Mayer L, Travers S, Diamond RH, et al. Incidence and importance of antibody responses to infliximab after maintenance or episodic treatment in Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004;2:542–53.
59. Baert F, Noman M, Vermeire S, Van Assche G, D'Haens G, Carbonez A, et al. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2003;348:601–8.
60. Vermeire S, Noman M, Van Assche G, Baert F, D'Haens G, Rutgeerts P. Effectiveness of concomitant immunosuppressive therapy in suppressing the formation of antibodies to infliximab in Crohn's disease. *Gut*. 2007;56:1226–31.
61. Moss AC, Fernández-Becker N, Jo Kim K, Cury D, Cheifetz AS. The impact of infliximab infusion reactions on long-term outcomes in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;28:221–7.
62. Karmiris K, Paintaud G, Noman M, Magdelaine-Beuzelin C, Ferrante M, Degenne D, et al. Influence of trough serum levels and immunogenicity on long-term outcome of adalimumab therapy in Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2009;137(5):1628–40.
63. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, et al. One year data from the SONIC Study: A randomized, double-blind trial comparing infliximab and infliximab plus azathioprine to azathioprine in patients with Crohn's disease naïve to immunomodulators and biologic therapy. *Gastroenterology*. 2009;136:116.
64. Moss AC, Kim KJ, Fernández-Becker N, Cury D, Cheifetz AS. Impact of concomitant immunomodulator use on long-term outcomes in patients receiving scheduled maintenance infliximab. *Dig Dis Sci*. 2009. doi:10.1007/s10620-009-0856-7.
65. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Laboratory markers in IBD: Useful, magic, or unnecessary toys? *Gut*. 2006;55:426–31.
66. Sandborn WJ. Optimizing anti-tumor necrosis factor strategies in inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol Rep*. 2003;5:501–5.
67. Travis SP, Farrant JM, Ricketts C, Nolan DJ, Mortensen NM, Kettlewell MG, et al. Predicting outcome in severe ulcerative colitis. *Gut*. 1996;38:905–10.
68. Cacheux W, Seksik P, Lemann M, Marteau P, Nion-Larmurier I, Afchain P, et al. Predictive factors of response to cyclosporine in steroid-refractory ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 2008;103:637–42.
69. Louis E, Vermeire S, Rutgeerts P, De Vos M, Van Gossum A, Pescatore P, et al. A positive response to infliximab in Crohn disease: Association with a higher systemic inflammation before treatment but not with -308 TNF gene polymorphism. *Scand J Gastroenterol*. 2002;37:818–24.
70. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Colombel JF, Panaccione R, et al. Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab: A randomized trial. *Ann Intern Med*. 2007;146:829–38.
71. Sandborn WJ, Feagan BG, Stoinov S, Honiball PJ, Rutgeerts P, Mason D, et al. Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2007;357:228–38.
72. Su C, Lichtenstein GR. Are there predictors of remicade treatment success or failure? *Adv Drug Deliv Rev*. 2005;57:237–45.
73. Tibble JA, Bjarnason I. Fecal calprotectin as an index of intestinal inflammation. *Drugs Today (Barc)*. 2001;37:85–96.
74. Jones J, Loftus Jr EV, Panaccione R, Chen LS, Peterson S, McConnell J, et al. Relationships between disease activity and serum and fecal biomarkers in patients with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6:1218–24.
75. Roseth AG, Aadland E, Grzyb K. Normalization of faecal calprotectin: A predictor of mucosal healing in patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*. 2004;39:1017–20.
76. Buderus S, Boone J, Lysterly D, Lentze MJ. Fecal lactoferrin: A new parameter to monitor infliximab therapy. *Dig Dis Sci*. 2004;49:1036–9.
77. Sipponen T, Karkkainen P, Savilahti E, Kolho KL, Nuutinen H, Turunen U, et al. Correlation of faecal calprotectin and lactoferrin with an endoscopic score for Crohn's disease and histological findings. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;28:1221–9.
78. Schnitzler F, Fidler H, Ferrante M, Noman M, Arijis I, Van Assche G, et al. Mucosal healing predicts long-term outcome of maintenance therapy with infliximab in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15:1295–301.
79. Ho GT, Lee HM, Brydon G, Ting T, Hare N, Drummond H, et al. Fecal calprotectin predicts the clinical course of acute severe ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:673–8.
80. Gisbert JP, Gomollon F, Mate J, Pajares JM. The role of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) and anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies (ASCA) in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol*. 2003;26:312–24.
81. Vasiliauskas E. Recent advances in the diagnosis and classification of inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol Rep*. 2003;5:493–500.
82. Ferrante M, Henckaerts L, Joossens M, Pierik M, Joossens S, Dotan N, et al. New serological markers in inflammatory bowel disease are associated with complicated disease behaviour. *Gut*. 2007;56:1394–403.
83. Lees CW, Heys D, Ho GT, Noble CL, Shand AG, Mowat C, et al. A retrospective analysis of the efficacy and safety of infliximab as rescue therapy in acute severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26:411–9.
84. Aceituno M, García-Planella E, Heredia C, Zabana Y, Feu F, Domenech E, et al. Steroid-refractory ulcerative colitis: Predictive factors of response to cyclosporine and validation in an independent cohort. *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14:347–52.
85. Ewe K, Bottger T, Buhr HJ, Ecker KW, Otto HF, German Budesonide Study Group. Low-dose budesonide treatment for prevention of postoperative recurrence of Crohn's disease: A multicentre randomized placebo-controlled trial. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1999;11:277–82.
86. Hellers G, Cortot A, Jewell D, Leijonmarck CE, Lofberg R, Malchow H, et al. The IOIBD Budesonide Study Group. Oral budesonide for prevention of postsurgical recurrence in Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1999;116:294–300.
87. D'Haens G, Geboes K, Ponette E, Penninckx F, Rutgeerts P. Healing of severe recurrent ileitis with azathioprine therapy in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1997;112:1475–81.
88. D'Haens G, Geboes K, Rutgeerts P. Endoscopic and histologic healing of Crohn's (ileo-) colitis with azathioprine. *Gastrointest Endosc*. 1999;50:667–71.
89. Mantzaris GJ, Christidou A, Sfakianakis M, Roussos A, Koilakou S, Petraki K, et al. Azathioprine is superior to budesonide in achieving and maintaining mucosal healing and histologic remission in steroid-dependent Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15:375–82.
90. D'Haens G, Van Deventer S, Van Hogezaand R, Chalmers D, Kothe C, Baert F, et al. Endoscopic and histological healing with infliximab anti-tumor necrosis factor antibodies in Crohn's disease: A European multicenter trial. *Gastroenterology*. 1999;116:1029–34.
91. Rutgeerts P, Diamond RH, Bala M, Olson A, Lichtenstein GR, Bao W, et al. Scheduled maintenance treatment with infliximab is superior to episodic treatment for the healing of mucosal ulceration associated with Crohn's disease. *Gastrointest Endosc*. 2006;63:433–42 quiz 464.

92. Frostie KF, Jahnsen J, Moum BA, Vatn MH. Mucosal healing in inflammatory bowel disease: Results from a Norwegian population-based cohort. *Gastroenterology*. 2007;133:412–22.
93. Baert F, Moortgat L, Van Assche G, Caenepeel P, Vergauwe P, De Vos M, et al. Mucosal healing predicts sustained clinical remission in patients with early-stage Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2009. doi:10.1053/j.gastro.2009.09.056.
94. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, Beyls J, Kerremans R, Hiele M. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1990;99:956–63.
95. Regueiro M, Schraut W, Baidoo L, Kip KE, Sepulveda AR, Pesci M, et al. Infliximab prevents Crohn's disease recurrence after ileal resection. *Gastroenterology*. 2009;136:441–50 e441; quiz 716.
96. Yamamoto T, Umegae S, Matsumoto K. Impact of infliximab therapy after early endoscopic recurrence following ileocolonic resection of Crohn's disease: A prospective pilot study. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15:1460–6.
97. Loftus Jr EV. Epidemiology and risk factors for colorectal dysplasia and cancer in ulcerative colitis. *Gastroenterol Clin North Am*. 2006;35:517–31.
98. Itzkowitz SH, Yio X. Inflammation and cancer IV. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: The role of inflammation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2004;287:G7–17.
99. Rutter M, Saunders B, Wilkinson K, Rumbles S, Schofield G, Kamm M, et al. Severity of inflammation is a risk factor for colorectal neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2004;126:451–9.
100. Rutter MD, Saunders BP, Wilkinson KH, Rumbles S, Schofield G, Kamm MA, et al. Cancer surveillance in longstanding ulcerative colitis: Endoscopic appearances help predict cancer risk. *Gut*. 2004;53:1813–6.
101. Lichtenstein GR, Rutgeerts P. Importance of mucosal healing in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2009. doi:10.1002/ibd.20997.
102. Sandborn WJ, Kamm MA, Lichtenstein GR, Lyne A, Butler T, Joseph RE. MMX Multi Matrix System mesalazine for the induction of remission in patients with mild-to-moderate ulcerative colitis: A combined analysis of two randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26:205–15.
103. Kalady MF, de Campos-Lobato LF, Stocchi L, Geisler DP, Dietz D, Lavery IC, et al. Predictive factors of pathologic complete response after neoadjuvant chemoradiation for rectal cancer. *Ann Surg*. 2009. doi:10.1097/SLA.0b013e3181b91e63.
104. Meucci G, Fasoli R, Saibeni S, Valpiani D, Gullotta R, Colombo E, et al. Prognostic significance of endoscopic remission in patients with active ulcerative colitis treated with oral and topical mesalazine: Preliminary results of a prospective, multicenter study. *Gastroenterology*. 2006;130.
105. Rubin DT, Huo D, Hetzel JT, Bunnag AP, Sedrak M, Hart JA, et al. Increased degree of histological inflammation predicts colectomy and hospitalization in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2007;132.
106. Barreiro-de Acosta M, Lorenzo A, Domínguez-Munoz JE. Adalimumab in ulcerative colitis: Two cases of mucosal healing and clinical response at two years. *World J Gastroenterol*. 2009;15:3814–6.
107. Rimola J, Rodríguez S, Ayuso C. Magnetic resonance enterography in Crohn's disease: A new diagnostic tool? *Med Clin (Barc)*. 2008;130:580–4.
108. Rimola J, Rodríguez S, García-Bosch O, Ordas I, Ayala E, Aceituno M, et al. Magnetic resonance for assessment of disease activity and severity in ileocolonic Crohn's disease. *Gut*. 2009;58:1113–20.
109. Rimola J, Rodríguez S, García-Bosch O, Ricart E, Pages M, Pellise M, et al. Role of 3.0-T MR colonography in the evaluation of inflammatory bowel disease. *Radiographics*. 2009;29:701–19.
110. Van Assche G, Vanbeckevoort D, Bielen D, Coremans G, Aerden I, Noman M, et al. Magnetic resonance imaging of the effects of infliximab on perianal fistulizing Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*. 2003;98:332–9.
111. Hagggett PJ, Moore NR, Shearman JD, Travis SP, Jewell DP, Mortensen NJ. Pelvic and perineal complications of Crohn's disease: Assessment using magnetic resonance imaging. *Gut*. 1995;36:407–10.
112. Chapple KS, Spencer JA, Windsor AC, Wilson D, Ward J, Ambrose NS. Prognostic value of magnetic resonance imaging in the management of fistula-in-ano. *Dis Colon Rectum*. 2000;43:511–6.
113. Lunniss PJ, Barker PG, Sultan AH, Armstrong P, Reznick RH, Bartram CI, et al. Magnetic resonance imaging of fistula-in-ano. *Dis Colon Rectum*. 1994;37:708–18.
114. Bartram C, Buchanan G. Imaging anal fistula. *Radiol Clin North Am*. 2003;41:443–57.
115. Topstad DR, Panaccione R, Heine JA, Johnson DR, MacLean AR, Buie WD. Combined seton placement, infliximab infusion, and maintenance immunosuppressives improve healing rate in fistulizing anorectal Crohn's disease: A single center experience. *Dis Colon Rectum*. 2003;46:577–83.
116. Guidi L, Ratto C, Semeraro S, Roberto I, De Vitis I, Papa A, et al. Combined therapy with infliximab and seton drainage for perianal fistulizing Crohn's disease with anal endosonographic monitoring: A single-centre experience. *Tech Coloproctol*. 2008;12:111–7.
117. Buchanan GN, Halligan S, Bartram CI, Williams AB, Tarroni D, Cohen CR. Clinical examination, endosonography, and MR imaging in preoperative assessment of fistula in ano: Comparison with outcome-based reference standard. *Radiology*. 2004;233:674–81.
118. Sun G, Wasko CA, Hsu S. Acneiform eruption following anti-TNF-alpha treatment: A report of three cases. *J Drugs Dermatol*. 2008;7:69–71.
119. Bell SJ, Halligan S, Windsor AC, Williams AB, Wiesel P, Kamm MA. Response of fistulating Crohn's disease to infliximab treatment assessed by magnetic resonance imaging. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;17:387–93.
120. Schwartz DA, White CM, Wise PE, Herline AJ. Use of endoscopic ultrasound to guide combination medical and surgical therapy for patients with Crohn's perianal fistulas. *Inflamm Bowel Dis*. 2005;11:727–32.
121. Mendoza JL, Urcelay E, Lana R, Martin MC, López N, Guijarro LG, et al. MDR1 polymorphisms and response to azathioprine therapy in patients with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2007;13:585–90.
122. Daniel F, Lorient MA, Seksik P, Cosnes J, Gornet JM, Lemann M, et al. Multidrug resistance gene-1 polymorphisms and resistance to cyclosporine A in patients with steroid resistant ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2007;13:19–23.
123. Vermeire S, Louis E, Rutgeerts P, De Vos M, Van Gossom A, Belaiche J, et al. NOD2/CARD15 does not influence response to infliximab in Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2002;123:106–11.
124. Mascheretti S, Hampe J, Croucher PJ, Nikolaus S, Andus T, Schubert S, et al. Response to infliximab treatment in Crohn's disease is not associated with mutations in the CARD15 (NOD2) gene: An analysis in 534 patients from two multicenter, prospective GCP-level trials. *Pharmacogenetics*. 2002;12:509–15.
125. Mascheretti S, Hampe J, Kuhbacher T, Herfarth H, Krawczak M, Folsch UR, et al. Pharmacogenetic investigation of the TNF/TNF-receptor system in patients with chronic active Crohn's disease treated with infliximab. *Pharmacogenomics J*. 2002;2:127–36.
126. Pierik M, Vermeire S, Steen KV, Joossens S, Claessens G, Vlietinck R, et al. Tumour necrosis factor-alpha receptor 1 and 2 polymorphisms in inflammatory bowel disease and their

- association with response to infliximab. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;20:303–10.
127. Matsukura H, Ikeda S, Yoshimura N, Takazoe M, Muramatsu M. Genetic polymorphisms of tumour necrosis factor receptor superfamily 1A and 1B affect responses to infliximab in Japanese patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;27:765–70.
 128. Hlavaty T, Pierik M, Henckaerts L, Ferrante M, Joossens S, van Schuerbeek N, et al. Polymorphisms in apoptosis genes predict response to infliximab therapy in luminal and fistulizing Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;22:613–26.
 129. Hlavaty T, Ferrante M, Henckaerts L, Pierik M, Rutgeerts P, Vermeire S. Predictive model for the outcome of infliximab therapy in Crohn's disease based on apoptotic pharmacogenetic index and clinical predictors. *Inflamm Bowel Dis.* 2007;13:372–9.
 130. Louis E, El Ghoul Z, Vermeire S, Dall'Ozzo S, Rutgeerts P, Paintaud G, et al. Association between polymorphism in IgG Fc receptor IIIa coding gene and biological response to infliximab in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;19:511–9.
 131. Louis EJ, Watier HE, Schreiber S, Hampe J, Taillard F, Olson A, et al. Polymorphism in IgG Fc receptor gene FCGR3A and response to infliximab in Crohn's disease: A subanalysis of the ACCENT I study. *Pharmacogenet Genomics.* 2006;16:911–4.
 132. Magdelaine-Beuzelin C, Vermeire S, Goodall M, Baert F, Noman M, Assche GV, et al. IgG1 heavy chain-coding gene polymorphism (G1m allotypes) and development of antibodies-to-infliximab. *Pharmacogenet Genomics.* 2009;19:383–7.
 133. Arijis I, Li K, Toedter G, Quintens R, Van Lommel L, Van Steen K, et al. Mucosal gene signatures to predict response to infliximab in patients with ulcerative colitis. *Gut.* 2009 Dec;58(12):1612–9.
 134. Meuwis MA, Fillet M, Lutteri L, Maree R, Geurts P, De Seny D, et al. Proteomics for prediction and characterization of response to infliximab in Crohn's disease: A pilot study. *Clin Biochem.* 2008;41:960–7.