

Enfermedad Inflamatoria Intestinal: Nuevos desafíos

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) engloba dos entidades principales: enfermedad de Crohn (EC) y colitis ulcerosa (CU). Ambas son enfermedades crónicas mediadas por el sistema inmunitario que afectan el tracto gastrointestinal y cursan con brotes de actividad inflamatoria que se alternan con períodos de remisión. Su etiología es multifactorial, implicando factores genéticos, ambientales, inmunológicos y microbiota intestinal alterada ¹.

La incidencia de la EII ha aumentado en regiones tradicionalmente consideradas de baja prevalencia, como América Latina y Asia, lo que plantea nuevos desafíos epidemiológicos y terapéuticos ^{2,3}.

Este artículo analiza los nuevos desafíos en el manejo de la EII, abordando la “ventana de oportunidad”, el enfoque basado en objetivos terapéuticos (treat-to-target), y las dificultades actuales en el tratamiento y abordaje de esta enfermedad.

Ventana de oportunidad

El concepto de ventana de oportunidad en la EII hace referencia al periodo temprano en el curso de la enfermedad donde una intervención adecuada puede modificar su evolución natural y prevenir complicaciones irreversibles ⁴. La evidencia sugiere que, en esta fase inicial, el sistema inmunológico aún conserva cierto grado de plasticidad y la inflamación podría incluso ser reversible. Esto permitiría que el tratamiento efectivo pueda evitar la progresión hacia un estado crónico de inflamación persistente con daño tisular acumulativo. En la EC, estudios han demostrado que la introducción temprana de terapia biológica se asocia con una menor necesidad de cirugía y hospitalización, así como con mayores tasas de remisión sostenida ^{5,6}. De manera similar, en la CU, una estrategia de tratamiento intensificado en estadios precoces podría mejorar el control de la inflamación y reducir la progresión hacia formas más graves de la enfermedad y al requerimiento de colectomía.

A pesar de la creciente disponibilidad de fármacos dirigidos ^{7,8}, la implementación clínica de este concepto sigue siendo un desafío. Uno de los retos para poder implementar el tratamiento temprano radica en el retraso diagnóstico y en la enfermedad subclínica.

En estudios de incidencia se estima que el retraso diagnóstico desde el inicio de los síntomas podría ser de hasta 9 meses, en países como Italia ⁹ o España ¹⁰, siendo el retraso significativamente mayor para la EC. De todas formas, y aún en la actualidad, hasta un 20-30% de los pacientes con EC debutan ya con un patrón complicado ¹⁰, lo que hace pensar que el proceso inflamatorio se inició mucho tiempo antes en forma de enfermedad subclínica, por lo que el período de la “ventana de oportunidad” podría verse drásticamente reducido.

En países en vías de desarrollo, también se debe tener en cuenta que podría existir la confusión del cuadro clínico con enfermedades infecciosas como la tuberculosis intestinal o la amebiasis, situación que también podría retrasar el diagnóstico de una EII. En estas regiones con desigualdad en la distribución de recursos, la falta de unidades especializadas en EII puede hacer que los pacientes sean tratados en centros con menor experiencia, donde las decisiones terapéuticas pueden no alinearse con la evidencia más actualizada.

A pesar de la disponibilidad de herramientas como biomarcadores fecales y séricos, junto con técnicas de imagen, muchos pacientes permanecen con terapia convencional durante largos periodos antes de que se considere una intensificación del tratamiento. En parte, esto ocurre porque persiste la idea de que la EII debe tratarse de manera escalonada, en lugar de adoptar estrategias proactivas que prioricen un control temprano de la inflamación con terapias más eficaces ⁵. Aunque los biológicos han demostrado un perfil de seguridad favorable cuando se usan adecuadamente, persisten barreras psicológicas que llevan a postergar su inicio hasta que el daño estructural ya es evidente.

Treat-to-Target: Un cambio de paradigma en la EII

El enfoque Treat-to-Target (T2T) ha emergido como un cambio de paradigma en el manejo de la EII, basado en la premisa de que la estrategia terapéutica no debe limitarse únicamente al control sintomático, sino que debe dirigirse a la resolución objetiva de la inflamación para mejorar los desenlaces a largo plazo ¹¹. Inspirado en modelos de tratamiento exitosos en otras enfermedades crónicas, como la artritis reumatoide, el T2T en EII propone un manejo proactivo en el que los objetivos terapéuticos son predefinidos y el tratamiento se ajusta de manera dinámica en función de la respuesta del paciente. Este enfoque, al igual que la ventana de oportunidad, busca prevenir la progresión de la enfermedad, reducir las complicaciones y minimizar la necesidad de intervenciones quirúrgicas o tratamientos de rescate.

El T2T en EII se basa en definir objetivos terapéuticos claros y medibles. Antes, la respuesta al tratamiento se evaluaba solo por mejoría clínica, pero ahora se reconoce que la inflamación subclínica puede persistir, aumentando el riesgo de brotes y daño estructural. Biomarcadores como la calprotectina fecal y la PCR, junto con la endoscopia, enterorresonancia y ecografía intestinal, son esenciales en la monitorización. Actualmente, la remisión endoscópica es un objetivo clave, ya que se asocia con menor riesgo de hospitalización, cirugía y progresión de la enfermedad ¹².

El T2T requiere un seguimiento estrecho y ajustes dinámicos según la evolución del paciente. A diferencia de un enfoque reactivo

basado en síntomas, el tight control implica monitorización sistemática para detectar inflamación residual y actuar de forma proactiva. Si no se alcanza el objetivo terapéutico en un tiempo determinado, se deben optimizar dosis, combinar terapias o cambiar de estrategia. Estudios clínicos han validado este enfoque, demostrando que mejora las tasas de remisión sostenida y reduce la carga inflamatoria en comparación con el manejo convencional basado solo en síntomas ¹³.

A pesar de la sólida evidencia que respalda el enfoque T2T, su implementación en la práctica clínica aún enfrenta importantes desafíos. Entre ellos, destacan la falta de acceso universal a pruebas de monitorización, la variabilidad en la disponibilidad de terapias avanzadas y la necesidad de un cambio de mentalidad tanto entre clínicos como pacientes. Además, objetivos como la curación histológica en la CU o la curación transmural en la EC, aunque prometedores, siguen siendo en gran medida inalcanzables en la práctica actual. Se requiere mayor evidencia, con estudios robustos y seguimientos a largo plazo, para determinar la viabilidad de estos objetivos y su impacto real en la evolución de la enfermedad.

Otros retos en el tratamiento de la EII

Otros retos actuales en el tratamiento de la EII empezarán por la escasa implicación de los pacientes en la toma de decisiones, en gran parte porque el sistema sanitario no los ha integrado de forma activa en el manejo de su enfermedad.

Otro problema es el uso persistente de esteroides, a pesar de sus múltiples efectos adversos y de no estar indicados para el mantenimiento de la remisión en la EII. Su uso prolongado debería ser estrictamente una terapia puente hacia opciones más efectivas y seguras.

Por último, en las últimas dos décadas, nos enfrentamos al reto de “romper el techo terapéutico”, que refleja la dificultad de mejorar las tasas de remisión mantenida con las terapias actuales. Los ensayos clínicos muestran que las tasas de remisión profunda y sostenida, aunque superiores al placebo, siguen siendo subóptimas. En estudios pivotales, estas tasas oscilan entre el 20 % y el 40 %, lo que indica que una proporción significativa de pacientes no logra un control adecuado de la inflamación.¹⁴ Este problema no solo se debe a la eficacia limitada de los tratamientos, sino también a la pérdida de respuesta, la inmunogenicidad y los efectos adversos, lo que afecta la adherencia.

Conclusión

El manejo de la EII aún enfrenta desafíos terapéuticos, pese a los avances en su manejo. La ventana de oportunidad destaca la importancia del tratamiento temprano, pero el retraso diagnóstico y el acceso limitado a terapias avanzadas lo dificultan. El enfoque T2T busca un control proactivo de la inflamación, aunque su implementación es variable. Persisten problemas como el uso excesivo de esteroides, la baja participación del paciente y la dificultad para mejorar las tasas de remisión sostenida (“romper el techo terapéutico”).

Referencias

1. Chang JT. Pathophysiology of Inflammatory Bowel Diseases. *N Engl J Med*. 2020 Dec;383(27):2652–64. DOI: 10.1056/NEJMra2002697. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33382932/>
2. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet* (London, England). 2017 Dec;390(10114):2769–78. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32448-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32448-0). Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0140673617324480>
3. Kaplan GG, Windsor JW. The four epidemiological stages in the global evolution of inflammatory bowel disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021 Jan;18(1):56–66. DOI: 10.1038/s41575-020-00360-x. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33033392/>
4. Danese S, Fiorino G, Fernandes C, Peyrin-Biroulet L. Catching the therapeutic window of opportunity in early Crohn's disease. *Curr Drug Targets*. 2014;15(11):1056–63. DOI:10.2174/1389450115666140908125738. https://www.researchgate.net/publication/265419102_Catching_the_Therapeutic_Window_of_Opportunity_in_Early_Crohn%27s_Disease
5. D'Haens G, Baert F, van Assche G, Caenepeel P, Vergauwe P, Tuynman H, et al. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial *Lancet* [Internet] 2008 Feb
6. Noor NM, Lee JC, Bond S, Dowling F, Brezina B, Patel K V, et al. A biomarker-stratified comparison of top-down versus accelerated step-up treatment strategies for patients with newly diagnosed Crohn's disease (PROFILE): a multicentre, open-label randomised controlled trial. *lancet Gastroenterol Hepatol*. 2024 May;9(5):415–27. DOI:10.1016/S2468-1253(24)00034-7. Available from: https://www.researchgate.net/publication/378428618_A_biomarker-stratified_comparison_of_top-down_vs_accelerated_step-up_treatment_strategies_for_patients_with_newly_diagnosed_Crohn%27s_disease_PROFIL_E_a_multicentre_open-label_randomised_controlled_t
7. Gordon H, Minozzi S, Kopylov U, Verstockt B, Chaparro M, Buskens C, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *J Crohns Colitis*. 2024 Oct;18(10):1531–55. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjae091. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38877997/>

8. Sicilia B, García-López S, González-Lama Y, Zabana Y, Hinojosa J, Gomollón F. GETECCU 2020 guidelines for the treatment of ulcerative colitis. Developed using the GRADE approach. *Gastroenterol Hepatol*. 2020 Aug;43 Suppl 1:1–57. DOI: 10.1016/j.gastrohep.2020.07.001 . <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32807301/>
9. Cantoro L, Di Sabatino A, Papi C, Margagnoni G, Ardizzone S, Giuffrida P, et al. The Time Course of Diagnostic Delay in Inflammatory Bowel Disease Over the Last Sixty Years: An Italian Multicentre Study. *J Crohns Colitis*. 2017 Aug;11(8):975–80. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjx041 . Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28333328/>
10. Chaparro M, Garre A, Núñez Ortiz A, Diz-Lois Palomares MT, Rodríguez C, Riestra S, et al. Incidence, Clinical Characteristics and Management of Inflammatory Bowel Disease in Spain: Large-Scale Epidemiological Study. *J Clin Med*. 2021 Jun;10(13). doi: 10.3390/jcm10132885. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34209680/>
11. Turner D, Ricciuto A, Lewis A, D’Amico F, Dhaliwal J, Griffiths AM, et al. STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target strategies in IBD. *Gastroenterology*. 2021 Apr;160(5):1570–83. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.12.031 . Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33359090/>
12. Barreiro-de Acosta M, Vallejo N, de la Iglesia D, Uribarri L, Bastón I, Ferreiro-Iglesias R, et al. Evaluation of the Risk of Relapse in Ulcerative Colitis According to the Degree of Mucosal Healing (Mayo 0 vs 1): A Longitudinal Cohort Study. *J Crohns Colitis*. 2016 Jan;10(1):13–9. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjv158 . Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26351390/>
13. Colombel J-F, Panaccione R, Bossuyt P, Lukas M, Baert F, Vaňásek T, et al. Effect of tight control management on Crohn’s disease (CALM): a multicentre, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet (London, England)*. 2017 Dec;390(10114):2779–89. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32641-7 . <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29096949/>
14. + Alsoud D, Verstockt B, Fiocchi C, Vermeire S. Breaking the therapeutic ceiling in drug development in ulcerative colitis. *lancet Gastroenterol Hepatol*. 2021 Jul;6(7):589–95. DOI: 10.1016/S2468-1253(21)00065-0. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34019798/>

Yamile Zabana, MD PhD

Coordinadora de la Unidad de Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Servicio de Gastroenterología.

Hospital Universitari Mútua Terrassa, Terrassa. España.

Presidente del Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU)