

# STRIDE II Podcast

---

**Dra. Julie Ann Lough (00:06):**

Hola y bienvenidos al pódcast de EMG-Health. Soy la Dra. Julie Ann Lough y soy divulgadora científica y productora de televisión. Me alegra estar hoy aquí con ustedes para presentar un pódcast sobre la enfermedad inflamatoria intestinal, patrocinado por Abbvie.

En este episodio trataremos el camino, desde la publicación hasta la práctica, de la selección de objetivos terapéuticos en torno a la iniciativa para la enfermedad inflamatoria intestinal conocida como STRIDE-II. Para hablar de este tema, hoy me acompañan tres expertos en el campo de la EII.

El profesor Dan Turner, director del Instituto de gastroenterología pediátrica y nutrición y especialista en enfermedad inflamatoria intestinal del Shaare Zedek Medical Centre de Jerusalén, en Israel; la profesora Iris Dotan, directora de la división de Gastroenterología en el Rabin Medical Centre de Petah Tikva, en Israel; y el profesor y Dr. Axel Dignass, jefe del departamento de Medicina y profesor de Medicina en el hospital Agaplesion Markus de Fráncfort, Alemania.

Juntos, hablarán de la creación de directrices de tratamiento para un objetivo específico, de las diferentes consideraciones a la hora de monitorizar la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa, y nos explicarán cómo poner en práctica directrices de tratamiento para un objetivo específico en la actividad asistencial.

Les doy la bienvenida a este pódcast.

¡Empecemos! Empezaré por usted, profesora Dotan. Me gustaría que nos remontáramos hasta hace unos años para hablar del trabajo original de selección de objetivos terapéuticos en la enfermedad inflamatoria intestinal. Es decir, el trabajo original STRIDE de 2015. Usted trabajó en ese proyecto, así como en el STRIDE-II. ¿Cuáles han sido los principales resultados? Y también me pregunto, ¿por qué se ha tenido que revisar para acabar creando un STRIDE-II?

**Profesora Dotan (01:47):**

Muchas gracias por su pregunta, Julianne. Esto es muy importante, porque cuando hablamos del STRIDE-II siempre tenemos que tener presente de dónde venimos. La "selección de objetivos terapéuticos, parte uno" se publicó en 2015 después de que un grupo de médicos de la Organización Internacional para el Estudio de las Enfermedades Inflamatorias Intestinales se reuniera con el fin de formalizar recomendaciones que no existían hasta entonces, formalizar recomendaciones de seguimiento y objetivos terapéuticos. ¿Cuáles son los objetivos terapéuticos para pacientes con enfermedades inflamatorias intestinales? Por supuesto, esto se basó en la opinión de los expertos y pudimos avanzar a medida que había cada vez más datos y más opciones. También tuvimos más objetivos terapéuticos a medida que tuvimos tratamientos más avanzados, si queremos ser más específicos.

**(02:47)** Por ejemplo, si comparamos el STRIDE-II con el STRIDE-I, vemos que se ha añadido el tiempo hasta la respuesta esperada, la remisión y la curación endoscópica con diferentes tratamientos que se han presentado para incorporar los objetivos del tratamiento. Así que esto era algo importante que no se incluyó en el STRIDE I. La respuesta clínica y la remisión, así como la normalización de la proteína C-reactiva se presentaron como objetivos inmediatos y a corto plazo. La calprotectina fecal, ¿verdad? Teníamos seis años más de experiencia. Por lo tanto, la reducción de la calprotectina fecal a un nivel aceptable era un objetivo de tratamiento intermedio oficial. Los objetivos pediátricos, por supuesto, son muy importantes. No se incluyeron en el primer informe, y esto era una parte importante. Y, por supuesto, tratar la calidad de vida, el intervalo de seis años entre STRIDE-I y STRIDE-II, permitió que el trabajo en STRIDE-II empezase mucho antes de su propia publicación, por supuesto; recuperación de la calidad de vida entonces. Creo que hoy todos somos conscientes de su importancia. Y la ausencia de incapacidad se añadió a la curación endoscópica por ejemplo como objetivos a largo plazo.

**Dra. Julie Ann Lough (03:59):**

Una pregunta relacionada que quizá le gustaría contestar, profesora Dotan, o profesor Dignass o profesor Turner: Aquí hablan de la importancia de valorar la calidad de vida. ¿Realmente los médicos han estado ignorando esto con los pacientes o es que ahora tenemos mejores herramientas para medir la calidad de vida?

**Profesora Dotan (04:20):**

Es un tema muy importante, y no es que los médicos lo hayan estado ignorando; creo que es lo primero que preguntamos a un paciente cuando viene a la consulta. Le preguntamos: "¿Cómo se encuentra?". Así que la respuesta a esta pregunta también es calidad de vida e incluye la respuesta comunicada por el paciente, ¿verdad? "Me encuentro bien, o no me encuentro bien. Tengo dos, tres o 12 deposiciones al día y mi dolor abdominal es así o así, etc." Así que la calidad de vida está incluida pero, por supuesto, hay mucho más, y creo que, en primer lugar, somos más conscientes de que hay discapacidades importantes y perturbaciones en la calidad de vida de los pacientes con enfermedades inflamatorias intestinales, como pérdida del empleo, bajas laborales, pérdida de tiempo para estudiar, incapacidad de hacer actividades con la familia e interacciones personales y la calidad de vida en general, como fatiga, tristeza, temas emocionales y mentales relacionados con algunos de los síntomas de las enfermedades inflamatorias intestinales, así como algunos de los mecanismos biológicos relacionados.

**(05:37)** Así que, en primer lugar, tenemos más conocimiento y, en segundo lugar, hemos mejorado (aunque todavía estamos lejos de alcanzar la perfección), hemos mejorado la manera de medir la calidad de vida. Creo también que tener más herramientas para medir la calidad de vida ya es un avance, pero todavía estamos lejos de donde creo que debemos estar.

**Dra. Julie Ann Lough (05:57):**

**Fantástico. Profesor Turner y profesor Dignass: ¿Les gustaría añadir algo?**

**Profesor Turner (06:02):**

STRIDE-II llevó el concepto de STRIDE-I al siguiente nivel, poniendo todo en perspectiva y en el contexto adecuado. Así que sí: la eliminación de la inflamación sigue siendo la parte más importante del objetivo a largo plazo del tratamiento de nuestros pacientes. Creo que el tiempo ha hecho que STRIDE-II ponga al paciente en el centro no solo en el sentido de las consecuencias a largo plazo de la inflamación, sino también respecto a los síntomas y a cómo se siente el paciente.

**Profesor Dignass (06:34):**

Creo que nuestras formas de abordar el tratamiento han cambiado considerablemente en los últimos 70 años. Por tanto, ahora tenemos un enfoque más holístico. Observamos todas las perspectivas de los pacientes, y también estamos en la época de la toma de decisiones compartidas, y contamos con muy buenas pruebas y muy buenos datos que nos muestran que las perspectivas de los pacientes y las de los médicos a veces pueden ser muy diferentes. Hay algo muy importante respecto la relación beneficio-riesgo, que es algo de lo que siempre nos preocupamos. A los pacientes a veces no les importa la curación histológica o la curación que muestran los análisis: lo que quieren es la remisión clínica, no tener efectos secundarios en su tratamiento, y quieren tener una mejor y mayor calidad de vida que les permita hacer su trabajo, tener una vida social normal y creo que esto es algo muy importante, y que se ha reflejado muy bien en las nuevas directrices STRIDE-II. Existen varios nuevos objetivos que se deben conseguir y que creo que están mucho más equilibrados que en la directriz STRIDE o la recomendación STRIDE anteriores.

**Dra. Julie Ann Lough (07:49):**

Supongo, profesor Dignass, y esto me lleva a la siguiente pregunta, que cuando hablaban de la importancia del trabajo conjunto entre el paciente y el médico para la gestión de estas enfermedades y la importancia de que los pacientes entiendan lo que están haciendo,

algunos de los cambios más importantes en el tratamiento de la colitis ulcerosa y de la enfermedad de Crohn se centran en el campo de los biológicos y las moléculas pequeñas. ¿Cómo están cambiando el panorama del tratamiento de los pacientes con EII?

**Profesor Dignass (08:21):**

Creo que se ha producido un cambio importante en el panorama, que nos ha aportado nuevas herramientas que permiten, por ejemplo, lograr la curación de la mucosa, lo que lleva a la curación endoscópica e incluso a la curación histológica. Si nos remontamos a hace 50 o 60 años, solo teníamos esteroides, y sabemos bastante bien que en la mayoría de los pacientes pueden mejorar los síntomas clínicos, que pueden conseguir una respuesta clínica, la remisión clínica, pero que solo una cantidad muy, muy, muy pequeña de los pacientes alcanza la curación endoscópica o incluso la curación histológica. Creo que incluso si nos remontamos a poco antes de la era de los biológicos, tenemos grandes datos de Escandinavia, la cohorte IBSEN, que muestra que, si consigues la curación de la mucosa, obtienes una progresión de la enfermedad mucho mejor tanto en el caso de la enfermedad de Crohn como de la colitis ulcerosa. Pero en los últimos 20 años hemos tenido estudios fantásticos, creo que incluso en los últimos 10 años; hemos podido disponer de estudios fantásticos que muestran que hacer un seguimiento más exhaustivo de los pacientes, del control del tratamiento para un objetivo específico, puede ayudarnos a llegar más lejos.

**(09:30)** Un estudio que me gustaría destacar, por ejemplo, es el estudio CALM, dirigido por Jean-Frederic Colombel, nuestro gran amigo, que muestra que si tienes pacientes con enfermedad de Crohn temprana y los tratas en un grupo (era un estudio aleatorizado) con un control más estrecho, de forma que esos pacientes no sean solo controlados clínicamente con CDAI y PRO, sino también a través del control de la calprotectina fecal, de la proteína C-reactiva, estas son unas herramientas fantásticas con las que ahora contamos, y que se compararon con resultados de pacientes cuyo tratamiento se limitó al tratamiento clínico habitual en esa época, por lo que solo se les administró prednisolona y CDAI durante un año, y hubo un beneficio importante con mejores resultados a largo plazo, mejor remisión, mejor curación endoscópica en comparación con el grupo que siguió el tratamiento clínico.

**(10:35)** Creo que este estudio demostró que, si seguíamos este enfoque más estrecho, podemos conseguir más cosas. Ahora tenemos el estudio REACT 2 en curso, y tuvimos el ensayo POCER también con adalimumab en enfermedad posoperativa. Ensayo STATUS con ustekinumab, por lo que existen varios biológicos, una muy, muy buena prueba de que podemos conseguir algunos objetivos, y tendremos muchas, muchas más opciones a nuestro alcance en un futuro muy muy cercano. Creo que con las moléculas pequeñas, y me refiero a los inhibidores de la JAK, a la modulación S1P, o a los nuevos fármacos IL-23 con los que contamos actualmente tenemos un fantástico arsenal terapéutico con el que podemos conseguir objetivos que hace 10 años o incluso hace cinco años estaban lejos de nuestro alcance.

**Dra. Julie Ann Lough (11:33):**

Entonces, parece que muchos de estos nuevos fármacos representan una auténtica revolución en el campo de la EII, por lo que imagino que debe ser muy emocionante.

Una de las cosas que han mencionado es cómo podemos entender un poco mejor los biomarcadores. Las mejoras en la monitorización y detección de los metabolitos ¿han marcado una gran diferencia también? ¿Y por qué pueden decidir qué objetivos se pueden tratar?

**Profesor Dignass (12:02):**

Sí, creo que la calprotectina no es realmente tan nueva, pero se han realizado muchos estudios clínicos que han demostrado que la calprotectina es una herramienta sencilla y bastante fiable para mostrar la actividad intestinal relativamente, no al 100 %, pero similar a una endoscopia. Y es una herramienta no invasiva, lo que me parece fantástico. Seguimos usando la antigua proteína C-reactiva que, en mi opinión, es muy útil en pacientes con enfermedad de Crohn; no tanto en pacientes con colitis ulcerosa, en los que puedes tener una proteína C-reactiva completamente normal, pero hay una inflamación considerable y estas son dos herramientas no invasivas y muy fáciles de usar.

Otra herramienta, que también se ha incluido ahora en la directriz STRIDE-II, es la ecografía intestinal. Esto es algo de lo que no se ha hablado en la mayoría de partes del mundo. En Italia y Alemania la hemos usado durante más de 20, 30 años y es como nuestro examen clínico ampliado. Podemos usarla a diario porque los gastroenterólogos lo están haciendo, y es una herramienta no invasiva que te permite ver la inflamación en la enfermedad de Crohn, incluso puedes ver la actividad transmural, puedes ver complicaciones como la enfermedad fistulizante o la formación de abscesos. Creo que con estas tres herramientas que tenemos a mano y ahora utilizadas más ampliamente en muchos países por todo el mundo, tenemos mejores recursos terapéuticos para evaluar de verdad a nuestros pacientes, porque en el STRIDE-I solo había una evaluación clave (ya estaban los resultados informados por los pacientes), pero implicaba muchas endoscopias, y a los pacientes no les gustan las endoscopias, especialmente por la limpieza intestinal previa, y es un procedimiento invasivo.

**Dra. Julie Ann Lough (13:53):**

**Profesor Turner, usted es uno de los primeros autores de este trabajo tan importante. Háblenos del proceso de creación y del desafío de conseguir un consenso entre todos los participantes. ¿Cómo consiguieron poner todo el conocimiento en el campo de la EII en común para crear este excelente trabajo?**

**Profesor Turner (14:16):**

La verdad es que, al principio, no pensamos que el trabajo iba a ser como resultó ser al final. Al principio, nuestra intención era hacer una pequeña actualización del STRIDE-I con la bibliografía nueva que se había publicado desde entonces, y destacar pocas cosas más. Pero cuando se lo enseñamos a nuestros amigos, Axel e incluso yo mismo, a la Organización Internacional de la EII, la IOIBD, nos comentaron que era un trabajo importante que podría influir en la atención a los pacientes en todo el mundo, y que debíamos hacer un trabajo más exhaustivo y una búsqueda de bibliografía adecuada y revisar todos los manuscritos de manera sistemática. Así que incorporamos a cuatro magníficos bibliógrafos que revisaron más de 11 000 resúmenes, recuperaron cientos de manuscritos completos y todos los datos por objetivos, temáticas y años, y en muy poco tiempo pudimos obtener el patrón de los datos publicados hasta ahora y pudimos reunir todos los objetivos. Una vez hecho esto, enviamos todos los datos y los resultados de nuestra revisión sistemática a todos los miembros del IOIBD y tuvimos una especie de proceso Delphi limitado, hasta que alcanzamos un consenso.

**(15:50)** En ese aspecto, la pandemia de la COVID-19 ha sido una ventaja porque la gente se acostumbró a trabajar con Zoom. En proyectos anteriores de la IOIBD era necesario hacer debates presenciales, pero pronto cambiamos a hacer las reuniones en Zoom y esto facilitó llegar a acuerdos. Así que, unos cuantos debates y unas cuantas vueltas a las tablas más tarde, terminamos por conseguir un documento final. Cuando vimos la revisión sistemática hecha por los compañeros, nos dimos cuenta de que era un trabajo de gran envergadura. Habían revisado tantos documentos... y decidimos elaborar un manuscrito más corto, solo con el resumen, pero también crear un material adicional con una revisión más amplia para aquellos que quisieran profundizar en los detalles. Por tanto, la revisión de la bibliografía y el material adicional es un trabajo enorme que han realizado nuestros cuatro fantásticos compañeros.

**Dra. Julie Ann Lough (17:00):**

**Sin duda es una obra muy completa. Recomiendo a todo el mundo que lea la información adicional si realmente quieren tener una buena visión general de los descubrimientos tan interesantes en el campo del tratamiento por objetivos terapéuticos.**

**Profesora Dotan, esto enlaza bastante bien con el hecho de que, como ha comentado, ha trabajado en el estudio original STRIDE y en el STRIDE-II, y que ha sido un proyecto que ha implicado la colaboración de muchas personas. ¿Cómo decide qué objetivos va a intentar tratar, qué hace que ese objetivo sea el objetivo ideal para tratar en todos los pacientes de EII?**

**Profesora Dotan (17:32):**

Creo que un punto esencial es que debe ser relevante y significativo para el paciente. ¿Y qué quiere decir que sea significativo? Por supuesto, es fácil ver por qué los resultados clínicos pueden ser significativos porque el paciente dice "me siento bien" o "me siento mejor" o "estoy mejorando". Así que objetivos clínicos como la frecuencia de las deposiciones, el dolor abdominal, el sangrado rectal, etc., son importantes. Esto es bastante fácil de ver. Y, por supuesto, cuando se produce la remisión clínica, ya sabemos que para pacientes en remisión clínica (y esto es relevante para la enfermedad de Crohn y para la colitis ulcerosa por igual), esto se asocia a otros resultados beneficiosos. Así que es fácil pensar por qué los marcadores clínicos son importantes y se pueden considerar objetivos. Cuando pasamos a los objetivos endoscópicos, una de las diferencias que tenemos es que actualmente los datos sugieren que los pacientes en curación endoscópica tienen mejores resultados que son relevantes, dependiendo una vez más de si los mides respecto a la colitis ulcerosa o a la enfermedad de Crohn; pero por lo general tienes mejores resultados, mejor calidad de vida, menos hospitalizaciones, menos complicaciones y menos intervenciones quirúrgicas.

**(18:46)** Hablemos ahora de algunos de los objetivos. Lo anterior explica por qué, en el STRIDE-II por ejemplo, no se consignaban histología y curación histológica en colitis ulcerosa como resultado, sino que se sugerían como resultado porque hay datos emergentes que apuntan a que se está convirtiendo en un objetivo significativo, especialmente porque está relacionado con mejores resultados. Pero, hasta ahora, los datos son mayoritariamente retrospectivos, no controlados, el nivel de calidad de los datos puede ser menos óptimo, etc. Así es como eliges los objetivos: tienen que ser significativos, relevantes para los pacientes, tienes que disponer de datos suficientes para decir que es un objetivo importante... Y creo que hasta ahora no lo hemos dicho pero, cuando decimos "es un objetivo importante", queremos decir que tiene consecuencias clínicas, y quizá podamos debatir esto al final. Pero si es un objetivo que es importante, significa que si tratamos al paciente con el fármaco A y no alcanzamos ese objetivo incluso después de la optimización, quiere decir que tendremos que añadir el fármaco B al fármaco A, cambiar el fármaco A al fármaco C, etc. Así que esta es una declaración muy responsable, por tanto, decir que al "esto es un objetivo", debemos elegirlos con mucho cuidado.

**Dra. Julie Ann Lough (20:03):**

**Esto me lleva a otro tema relacionado.**

**Una de las cosas en las que se fijan ustedes son los resultados reportados por el paciente. ¿Pueden los médicos hacer algo más o existen más herramientas que nos permitan cuantificar mejor esos PROs para que podamos hacer un mejor seguimiento y convertirlos en un mejor objetivo para el tratamiento?**

**Profesora Dotan (20:22):**

Le agradezco que me haga esta pregunta. Por supuesto, los resultados reportados por el paciente pueden ser un poco complejos de cuantificar, porque es algo muy subjetivo, ¿verdad? Esto formaba parte de la crítica al índice de actividad de la enfermedad de Crohn, que incluía la sensación general de los pacientes. Como afirmación adicional diré que, aunque sea algo subjetivo, es importante incluir los sentimientos de los pacientes. Actualmente tenemos nuevas herramientas. Tenemos el IBD Disk, tenemos maneras de hacer un seguimiento de los resultados de los pacientes. Tenemos maneras de cuantificar y, por supuesto, tenemos muchos datos relacionados en formato digital y en aplicaciones que nos ayudan a cuantificar cómo se sienten los pacientes a diario. Por eso creo que hacer un seguimiento de los pacientes es muy útil.

**Dra. Julie Ann Lough (21:14):**

**Vayamos al grano. La colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn están clasificadas como enfermedades inflamatorias intestinales, pero como la colitis ulcerosa solo afecta al colon, se deben establecer diferentes objetivos en el enfoque de tratamiento para un objetivo específico. ¿Nos puede hablar un poco acerca de qué se consideran objetivos adecuados para la enfermedad de Crohn?**

**Profesor Dignass (21:34):**

Sí, Julie, creo que hace bien en plantear eso. Recomendamos uno o varios objetivos compuestos, y es una combinación de resultados reportados por el paciente. Es la curación endoscópica, es el uso de biomarcadores y es la calidad de vida y la incapacidad. ¿Y por qué nos decantamos por esto? Los índices clínicos o los resultados comunicados por el paciente a veces son subjetivos. Son muy, muy importantes, pero todos sabemos que la enfermedad inflamatoria intestinal y el síndrome del intestino irritable se superponen y, a veces, son difíciles de distinguir si solo nos fiamos de los resultados comunicados por el paciente. Para la enfermedad de Crohn tenemos el PRO-2, el dolor abdominal y la frecuencia de las deposiciones, y el PCDAI (índice de actividad de la enfermedad de Crohn pediátrica) para los niños, y en el documento hemos incluido algunas recomendaciones de lo que se debe conseguir. La curación endoscópica nos lleva a un marcador más objetivo, y se ha clasificado como objetivo más a largo plazo, por lo que es también importante y se puede evaluar por sigmoidoscopia o colonoscopia, quizá por una capsuloendoscopia. Es muy complicado debatir la puntuación, por lo que no voy a entrar en más detalle en este punto, pero también tenemos los biomarcadores y la normalización de la proteína C-reactiva. Es algo que sabíamos desde hace mucho tiempo, pero ahora la calprotectina fecal está en alza porque sabemos que es mucho, mucho más sensible en algunos aspectos y realmente refleja mejor la inflamación del intestino. Así que es muy parecido a lo que vemos en una endoscopia. La calidad de vida, como se ha mencionado anteriormente, es muy importante para un enfoque holístico del paciente y, en definitiva, el objetivo que queremos conseguir es la ausencia de incapacidad y la normalización de la calidad de vida relacionada con la salud. Y luego están otros puntos que creo que Iris ya ha mencionado y tratado un poco.

**(23:40)** Por ejemplo, la curación transmural. Esto es extremadamente importante para la enfermedad transmural pero, hace varios años, realmente no podíamos ni siquiera monitorizar esto. Y ahora, con la resonancia magnética (RM), con ecografía intestinal podemos monitorizarlo, pero todavía no contamos con datos suficientes y perfectos que muestren realmente que lo podemos conseguir, por lo que no estamos ante un objetivo formal. Se consideró su evaluación y quizá en el STRIDE-III, con los datos adicionales que tendremos, será aún más importante. Y si pasamos a la histología, en este momento, ni siquiera la mencionamos para la enfermedad de Crohn. Es un objetivo formal para la colitis ulcerosa, pero los datos sobre curación histológica, sobre mejora histológica para la enfermedad de Crohn eran realmente escasos y no sabíamos cómo definirlos. Y esto también es muy complicado, por ejemplo, en pacientes con enfermedad de Crohn, en la que la mayoría de pacientes tienen enfermedad ileal o enfermedad del intestino delgado, y ni siquiera podemos llegar al área que es importante para evaluar la histología. Así que creo que se hablará más de todo esto en los próximos años.

**Dra. Julie Ann Lough (24:54):**

**Entonces, Prof. Turner, obviamente acabamos de escuchar cuáles son los objetivos para la enfermedad de Crohn y cómo difieren de los del tratamiento para la colitis ulcerosa. Por tanto, ¿cuáles son los diferentes objetivos que se deberían tratar en los pacientes con colitis ulcerosa?**

**Profesor Turner (25:08):**

Cuando empezamos a redactar el manuscrito, teníamos dos tablas y cifras distintas: una para la enfermedad de Crohn y otra para la colitis ulcerosa, pero nos dimos cuenta bastante pronto de que la mayoría de objetivos se pueden expresar del mismo modo en ambos casos. La respuesta sintomática, la remisión sintomática, la calprotectina fecal, la proteína C-reactiva, VSG (la velocidad de sedimentación globular), la curación endoscópica... todos estos son objetivos igual de importantes para ambas enfermedades. La manera de medir cada objetivo puede diferir y, por tanto, hemos añadido una tabla para especificar cómo definir cada uno de los conceptos en la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa. Por ejemplo, si quieres tener curación histológica en la colitis ulcerosa, quieres que el umbral de la calprotectina sea inferior a 100 o a 70. Si solo quieres un índice de curación endoscópica Mayo 0 o 1, entonces menos de 250 quizá sea suficiente. En la enfermedad de Crohn tienes diferentes umbrales para diferenciar la curación endoscópica de la curación transmural, y también tenemos algunos datos al respecto. Y, obviamente, la manera de medir la respuesta sintomática puede

ser mucho más sencilla en la colitis ulcerosa que en la enfermedad de Crohn, pues la asociación entre los síntomas y la curación endoscópica es mucho más cercana en la colitis ulcerosa. Así que aproximadamente esos estarán en remisión clínica completa en la colitis ulcerosa: sin ningún síntoma, una deposición completa al día, sin ninguna sangre. La probabilidad de que este paciente tenga como mucho una colitis media, una subpuntuación endoscópica del índice Mayo 0 o 1, será del 80 %. Y si a esto le añades una calprotectina fecal normal hace que aumente a casi el 100 % o el 95 %. En el caso de la enfermedad de Crohn, debemos fiarnos más de marcadores objetivos, como la proteína C-reactiva y VSG (la velocidad de sedimentación globular). Esto no significa que en la colitis ulcerosa no observemos la velocidad de sedimentación globular y la proteína C-reactiva, y no significa que en la enfermedad de Crohn no nos preocupemos por los síntomas. Es solo el énfasis y la manera de medir el umbral lo que diferencia las dos enfermedades y, en el margen, como Axel dijo antes, existe la curación histológica en la colitis ulcerosa, que parece ser más significativa en el resultado del paciente que en la enfermedad de Crohn.

**(27:39)** Dado que la colitis ulcerosa es una enfermedad más repentina, no es raro ver una inflamación importante en la colitis ulcerosa y, dos meses después, observar que la mucosa está bien; y puedes tener una curación endoscópica completa durante un año y, de nuevo, un mes después, volver a la mucosa, al intestino, y ver que está gravemente inflamado. En la enfermedad de Crohn, la evolución es menos activa, por lo que se desarrollará más lentamente, tendrás más inflamación con el tiempo, y responderá más lentamente al tratamiento. Por tanto, la manera de evaluar el objetivo del tratamiento en estas dos enfermedades puede ser un poco diferente, aunque el concepto será el mismo.

**Dra. Julie Ann Lough (28:22):**

**Profesor Turner, no hay un santo remedio que consiga que los pacientes se encuentren mejor de la noche a la mañana. ¿Cómo pueden los médicos reevaluar los objetivos y ajustar los tratamientos en consecuencia y ser realistas con los pacientes sobre cuánto tiempo pasará hasta que vean resultados?**

**Profesor Turner (28:38):**

De ahí que uno de los retos a los que los médicos tuvieron que enfrentarse cuando se presentó en STRIDE-I la noción de curación endoscópica fue qué hacer en los siguientes seis a 12 meses. ¿No tenemos un objetivo específico en el que debemos fijarnos? Obviamente, todos lo hacemos, por lo que había una pequeña laguna entre la práctica clínica y el auténtico objetivo general que se había propuesto. Y los diferentes objetivos relacionados con el tiempo intentaban reflejar lo que los médicos hacemos en la consulta. Por tanto, cuando asignas un tratamiento, en primer lugar quieres ver una respuesta clínica y luego quieres ver una remisión clínica. Si una persona tiene tres diarreas con sangre al día, no te preocupas por la proteína C-reactiva o por una calprotectina desequilibrada. Obviamente, este paciente es muy activo y no estamos haciendo lo que debemos hacer, y vamos a cambiar el tratamiento basándonos en los síntomas clínicos y ya está; pero esto lo podemos hacer durante un periodo de tiempo muy corto.

**(29:42)** A veces decimos que los esteroides tardan tres semanas en hacer efecto, pero no tienes que esperar tres semanas para decidir qué tratamiento asignar si hay otra fase en ese periodo que necesita respuesta. Quieres ver una tendencia, quieres ver qué pasa en una semana, si se observa una tendencia, si el paciente está mejorando y, por tanto, vamos a esperar otra semana para ver si llegamos al punto de remisión clínica a las dos o tres semanas; y si después de una semana de tratamiento con esteroides ves cero respuesta, quizá tengas que hacer algo más. Pero tendremos varios puntos de tiempo, tendremos tiempo para una respuesta clínica, tiempo para la remisión clínica, tiempo para la remisión endoscópica, para la normalización o la inducción en el valor de la calprotectina fecal y si se está complicando un poco más que simplemente decir que hay o no hay curación endoscópica, pero vamos a hacerlo de todas formas en la consulta. **(30:41)** Así que vamos a empezar un tratamiento o una medicación con el paciente. Le diremos al paciente: "No se preocupe, pasarán una o dos semanas antes de que empiece a sentirse mejor". Quiero decir, esto es parte de lo que hacemos a diario, por eso el STRIDE-II ha tenido en cuenta este escenario de consulta diaria y le ha dado un formato de tabla más intuitiva o de objetivos relacionados con el tiempo. Con esto añadimos otra tabla al tiempo

para la remisión y la respuesta a cada una de las diferentes intervenciones, basadas en una revisión sistemática de las pruebas, pero también en el grupo Delphi, cuando preguntamos a los expertos de AD de la IOIBD, basándose en su experiencia, ¿cuánto tiempo tarda en hacer efecto? Y esperamos que esta tabla sea útil para los médicos.

**Dra. Julie Ann Lough (31:30):**

**En el papel se ve muy claro, sin duda. Antes de pasar a un debate general, voy a terminar mi pregunta final para la profesora Dotan.**

**Hemos oído hablar de los objetivos de tratamiento sugeridos y los abordajes que se deben seguir. Cuando compara esto con el primer informe STRIDE, ¿cuál cree que es el principal valor añadido? Es decir, ¿cómo hemos avanzado en este campo con estas directrices STRIDE-II ?**

**Profesora Dotan (31:55):**

Creo que ha habido un progreso importante entre STRIDE-I y STRIDE-II. Es sorprendente ver cuántos cambios se han producido y cómo se han actualizado las afirmaciones. Pero creo que entre los mensajes clave que se deben destacar, en primer lugar, está que un objetivo de tratamiento importante es el alivio sintomático, en la respuesta sintomática. Se ha valorado como el más alto y eso es lo más importante. Ahora, si queremos alcanzar la remisión sintomática y la normalización de la proteína C-reactiva, entonces debemos disminuir la calprotectina hasta un valor aceptable y un crecimiento normal en los niños. Y creo que es necesario destacar eso. Y al final, los objetivos que se eligieron hoy son la curación endoscópica, la normalización en la calidad de vida y la ausencia de incapacidad. Estos serían los objetivos a largo plazo. Así que creo que lo primero es que este es el planteamiento tal y como lo vemos y, por supuesto, esto se puede ver en el manuscrito STRIDE y, por supuesto, en cada presentación, creo que desde entonces estamos hablando de los objetivos del tratamiento. Las actualizaciones son, de hecho, muy importantes.

**(33:07)** Si vamos a los detalles, el tiempo de respuesta esperada, y de eso acaba de hablar el profesor Turner, por lo que no voy a volver a eso, pero creo que poner plazos en nuestros objetivos es muy importante. Las respuestas clínicas y la remisión y también la normalización de la proteína C-reactiva como objetivos a intermedio y corto plazo, lo que significa que tenemos que utilizar nuestros fármacos, pero no esperar seis o 12 meses para conseguir lo que se define como objetivos a corto plazo. La reducción de la calprotectina fecal a un nivel aceptable, y ha habido mucho debate sobre qué es un valor aceptable pero que, en primer lugar, haya una reducción en la calprotectina fecal fue importante y se añadió como objetivo de tratamiento intermedio formal y, por supuesto, los objetivos pediátricos son una adición importante. El restablecimiento de la calidad de vida y la ausencia de incapacidad, para ponerlo negro sobre blanco, es un objetivo de tratamiento definido por la IOIBD, y creo que es muy importante y no solo definir la curación de la mucosa es un objetivo a largo plazo muy importante. Y, por supuesto, la sugerencia que ya se ha comentado aunque no afirmado, de que la curación transmural y la curación histológica son objetivos de tratamiento importantes en la enfermedad de Crohn y en la colitis ulcerosa, respectivamente. Creo que estas son adiciones muy importantes entre el STRIDE-I y el STRIDE-II.

**Dra. Julie Ann Lough (34:32):**

**Sin duda, hemos avanzado mucho. Supongo que el principal aprendizaje para los profesionales médicos sería este: hay objetivos claros que se pueden tratar y, para el resto, se trata de revisar y reevaluar, revisar y reevaluar y establecer plazos realistas.**

**Profesora Dotan (34:47):**

Totalmente de acuerdo. Lo has resumido muy bien y creo que lo que debemos saber todos es que no es solo un plan que debatir, presentar o aprender de memoria sino que, como has dicho, tiene importantes repercusiones clínicas, y debemos ajustar nuestros programas de tratamiento a estos objetivos y, por supuesto, ser realistas. Por lo tanto, no hay ningún requisito ni supuesto de que si no



alcanzamos un objetivo a corto plazo determinado en dos semanas tengamos que cambiar todo el plan estratégico. Creo que debemos destacar esto también. A veces vemos pacientes que, en unos pocos meses, han cambiado tres o cuatro mecanismos de acción. Actualmente tenemos varios mecanismos de acción, por lo que no es necesario hacer eso; pero existe esta guía y, de nuevo, la guía es una ayuda importante, pero es solo una guía. Así que hay que ser realista, pragmático, pero también ajustarse a lo que es importante para tus pacientes. Y creo que el requisito es que no tenemos que quedarnos con el mismo fármaco para toda la vida si no hemos alcanzado nuestros objetivos. Las repercusiones clínicas son muy importantes.

**Dra. Julie Ann Lough (35:56):**

**Fantástico. Bien, hemos hablado mucho sobre los objetivos que pretendemos tratar. Profesora Dotan: no siempre es posible, por muchos motivos, tratar exactamente por objetivos. Quiero decir que, si esto ocurre con los pacientes, ¿deben los médicos abandonar toda esperanza? ¿O qué alternativas tienen? ¿Y cómo sabemos que hemos hecho lo suficiente por nuestros pacientes? Y quizá aceptar que en algunos pacientes no sea posible tratar por objetivos.**

**Profesora Dotan (36:25):**

Esta es una pregunta realmente importante. De hecho, creo que es un tema que no tocamos lo suficiente porque algunos pacientes son más difíciles de tratar y, por cierto: existe otra iniciativa de la IOIBD que ahora está intentando definir exactamente quiénes son estos pacientes que son difíciles de tratar. Pero creo que, como regla general, no debemos aceptar que haya que abandonar toda esperanza, y que siempre hay esperanza para los pacientes y para el tratamiento. Creo que, en primer lugar, debemos reconocer que los fármacos no son la solución para todo. Y cuando digo que los fármacos no son la solución para todo, debemos pensar en la dieta como ayuda para los pacientes y como tratamiento para los pacientes. Existe más ayuda para eso en pacientes con enfermedad de Crohn y, por supuesto, es una ayuda preliminar. Y ahora hay estudios a mayor escala para estudiarlo de manera más controlada y objetiva, pero la dieta siempre puede ser un tratamiento o una intervención adicional que puede llevar el estado del paciente de una situación a otra.

**(37:30)** Debemos recordar siempre que la cirugía es una opción válida para pacientes con enfermedad de Crohn que hay que plantear cada vez antes a día de hoy. Y también para pacientes con colitis ulcerosa con un resultado potencialmente, en cierto modo, más complejo. Por tanto, dieta y cirugía son potencialmente dos lados del espectro de los fármacos que son intervenciones importantes. Debemos recordar que los fármacos de hoy puede ser parte del arsenal terapéutico de mañana. Estamos casi en ese punto: tenemos que ver qué se puede hacer para mejorar la situación del paciente, sabiendo que en medio año o en un año, el paciente puede ser idóneo para participar en un ensayo clínico de un fármaco adicional que se tiene que aprobar. Así que, en el campo de los fármacos, también hay siempre esperanza. Y, por supuesto, tenemos que ver si existen factores corregibles que hayan contribuido a que este paciente no saque el máximo partido de la intervención que le hemos sugerido. Por ejemplo, ¿el paciente está tomando fármacos no esteroideos? ¿Existe algo en el entorno del paciente que haga que no haya alcanzado la remisión completa, como nos habría gustado? **(38:40)** Y, de nuevo, mucho de esto se debe a fármacos que reconocemos o a suplementos que el paciente está tomando y de los que no somos conscientes, o a determinados comportamientos de los pacientes. Por tanto, creo que podemos tener en cuenta todo esto con un enfoque muy completo, muy holístico. Un enfoque holístico para los pacientes. Y creo que, en general, nunca decimos que no en medicina, pero creo que es importante decir que nunca perdemos la esperanza. También es importante para los pacientes saber que siempre hay una alternativa que podemos plantear.

**Dra. Julie Ann Lough (39:16):**

**Siempre hay esperanza, y siempre hay que intentarlo de nuevo. O a lo mejor hay que hacer algún cambio. Profesor Dignass, algunas de las críticas a este enfoque de tratamiento para objetivos específicos es que es muy prescriptivo, y también hay quien opina que quizá sea demasiado simplista. ¿Qué contestaría a esas críticas?**

**Profesor Dignass (39:34):**

Creo que este punto es muy importante, y creo que mis queridos amigos y colegas Iris y Dan ya han tratado muchos de estos puntos. A algunos médicos que tratan a pacientes con EII les gustaría tener un libro de recetas para solo tener que seguir la receta y ya está, prescribir los fármacos y hacer el seguimiento; pero como todos sabemos, estamos hablando de EII. No solo se trata de enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa: es la colitis indeterminada, son pacientes con manifestaciones extraintestinales, así que quizá esto sea simplificar demasiado. Estamos hablando de dos o tres enfermedades que se agrupan juntas y quizá son 50 enfermedades distintas. Por qué un paciente con enfermedad de Crohn a veces solo tiene una pequeña afección en el intestino delgado, por qué una afección del intestino grueso, por qué una enfermedad fistulizante. Creo que no es tan simple, pero estoy muy, muy contento con las recomendaciones del STRIDE-II porque ofrecen una base para un tratamiento individual y más personalizado para nuestros pacientes.

**(40:36)** Tienes un plazo muy bueno, puedes definir objetivos, tienes objetivos relacionados con el tiempo, dispones de varios abordajes para tratar y monitorizar a los pacientes y creo que sería incluso mejor e incluso más agradable, por así decirlo, empezar con una medicación X y después utilizar una medicación Y o una combinación de X e Y y, si esto no funciona, hacerlo al revés; pero estamos hablando de evidencia, de datos clínicos y, en este momento, no tenemos estos datos y creo que nadie en el mundo puede decir cuál es la secuencia perfecta y en qué combinación y esto es lo que lo hace tan complicado. Pero creo que, de momento, está bien equilibrado. Y es realmente una sugerencia útil porque, como ya he dicho antes, veo a muchos pacientes que han recibido ocho tratamientos distintos durante un año.

**(41:37)** Ninguno ha sido realmente evaluado y, en el momento en el que veo al paciente en mi consulta, realmente no puedo decir si ha funcionado o si no ha funcionado. Porque no se reevaluaron los tratamientos. Entonces, ¿lo hemos conseguido o no? Ni siquiera el paciente lo sabe. Una pregunta que hago siempre al paciente es: "¿ha notado alguna mejora?". "Sí, estoy mejor, pero me han dicho que sigue habiendo sangre en mis heces". Y creo que esto es muy útil con estas recomendaciones, que realmente se pueden utilizar a diario en la consulta. Y creo que es una ventaja importante comparado con el STRIDE-I porque recuerdo cuando se presentaron al principio: se hablaba de aquellas endoscopias cada tres meses, y todo el mundo pensaba que eso era ridículo. ¿Cómo puedes evaluar a un paciente cada tres meses? Ahora, con estos objetivos distintos, estos diferentes enfoques para supervisar la monitorización no invasiva, creo que las recomendaciones de STRIDE ofrecen algo que es realmente útil para el médico experto en el tratamiento de pacientes con EII. No es algo para un médico general que ve a un paciente con EII una vez al año, porque no tiene experiencia en qué fármacos se pueden usar y en qué secuencia.

**Dra. Julie Ann Lough (42:52):**

Creo que es probablemente un buen punto con el que finalizar, que estas directrices son buenas, que no es un enfoque que valga para todos los pacientes porque cada paciente con EII tiene una manifestación única de la enfermedad, y la manera de sobrellevarla y su calidad de vida también serán únicas. Y, como ha comentado, profesora Dotan, siempre hay esperanza, siempre hay una opción; si este fármaco no funciona con este objetivo, ahora tenemos objetivos más prácticos, así que no tenemos por qué hacer endoscopias invasivas más a menudo a los pacientes, y podemos conseguir objetivos fácilmente accesibles y estudiarlos. Y tenemos opciones para revisarlos y "Si no funciona, quizá tenga que ajustar la medicación y probar a hacer las cosas de otra una manera ligeramente distinta", por lo que es un buen manual para utilizarlo en forma de directrices.

Tengo una pregunta final para todos. Dos de ustedes han mencionado la probabilidad de un STRIDE-III. ¿Qué es lo que más les interesa en el campo de la EII en este momento, y qué respuestas espera que el STRIDE-III dé a los grandes interrogantes? Empecemos con el profesor Turner.

**Profesor Turner (43:59):**

Francamente, con el STRIDE-II no somos buenos en predecir la enfermedad adecuadamente. Por eso nos hemos ido a objetivos más centrados en evaluar la respuesta al tratamiento. Creo que si podemos afinar nuestros procedimientos, quizá con aprendizaje automático, con diferentes disciplinas, con un análisis más profundo de las muestras, con biomarcadores que proporcionen un enfoque integrador, que puedan evaluar con más precisión quién ha respondido y quién responderá al siguiente fármaco, se podría afinar mucho la manera de situar los objetivos en una línea temporal. Puede que demos un pequeño paso atrás en la predicción así que, al principio, sabremos mejor qué fármacos prescribir a qué pacientes y, una vez que demos con el fármaco adecuado, la tasa de éxito será más alta y quizá podamos omitir algunos objetivos intermedios que ahora tenemos y cambiarlos por objetivos integradores más sofisticados. Y el otro aspecto, por supuesto, es la histología y la curación transmural, pero esto es algo en lo que estamos trabajando, aunque no creo que para esto esperemos al STRIDE-III. Creo que en los próximos dos años estas dos modalidades estarán listas para su uso.

**Dra. Julie Ann Lough:**

**¿Profesor Dignass?**

**Profesor Dignass (45:29):**

Para añadir algo a lo que ha comentado Dan, diría que la predicción de la enfermedad es muy importante. Creo que también es muy importante la predicción de la respuesta a cualquiera de los tratamientos que tenemos, como pasa con los oncólogos, que pueden medir los marcadores y saben que ese fármaco no funcionará y qué fármaco funcionará mucho, mucho mejor, por lo que esto ayudaría a evitar tratar a pacientes con fármacos que no funcionan y que pueden tener varios efectos secundarios. Eso tiene mucho peso y estoy ansioso por trabajar de esa manera. Iris mencionó al principio que necesitamos monitorización molecular, así como mejores herramientas no invasivas para monitorizar a nuestros pacientes sin hacer endoscopias. Sé que parece de ciencia ficción y, si estuviéramos en el año 2050, 2300... quizá para entonces tengamos algunas herramientas en nuestras manos que no necesiten estos marcadores invasivos.

**(46:28)** Ya tenemos algunos datos, por ejemplo, de Markus Neurath, Raya Atreya, donde intentaron ver qué fármacos respondían mejor. Esto es demasiado complicado. No puedes usarlo en una consulta, pero creo que es un primer paso. Y lo que realmente espero es que los análisis de big data y la inteligencia artificial nos ayuden a tener todos los datos, estos 1100 documentos, 11 000 documentos que utilizaremos para el futuro STRIDE-III, para evaluarlos, para reunir todos los datos y con esto ayudar a implementar ciertos algoritmos que harán el tratamiento mucho, mucho más fácil. Y para ser realmente honesto, estoy estudiando los nuevos fármacos que están saliendo o las nuevas terapias combinadas, porque la mayoría de los objetivos que nos gustaría conseguir no se pueden conseguir en la EII. Por ejemplo, con la psoriasis es muy sencillo: alcanzas muchos de estos objetivos en el 90 % de los pacientes. Con todo lo que tenemos a nuestro alcance actualmente, llegamos al 50 % o menos. Y, por ejemplo, las nuevas JAK están mostrando algo que es considerablemente mejor que todo lo que tenemos hasta ahora, aunque personalmente creo que no todo es bueno y no todo es perfecto, por lo que estoy esperando a una combinación de fármacos, con diferentes mecanismos de acción, con la esperanza de que tengamos incluso más mecanismos a nuestro alcance para realmente conseguir los objetivos que queremos conseguir.

**Dra. Julie Ann Lough (48:01):**

**Fantástico. Y finalmente, profesora Dotan, ¿qué es lo que espera con más interés?**

**Profesora Dotan (48:04):**

En primer lugar, entre STRIDE-II y STRIDE-III, que sin duda creo que acabará llegando, creo que antes de nada debemos fijarnos en la situación que teníamos con el STRIDE-II. En concreto, si la curación histológica y la curación transmural son realmente las afirmaciones con las que empezaremos en

el STRIDE-III. Así que esto es lo que más ansío: ayudar, demostrar que efectivamente, si podemos obtener estos objetivos, ¿el paciente estará mejorando realmente (eso lo primero)? Y, lo segundo, ¿a qué precio? ¿Cuál es el número necesario para tratarlos y cuál es el número con el que les haremos daño? ¿Es ese resultado que estamos alcanzando con nuestros pacientes realmente significativo? Esto va a ser muy emocionante porque si alcanzamos la curación histológica y la curación transmural en la enfermedad de Crohn, entonces, teóricamente, estaremos volviendo a un intestino normal.

**(48:56)** SY esto será lo más parecido a una cura que hayamos conseguido. Si podemos lograrlo con fármacos que ya existen en algunas combinaciones o con los fármacos que saldrán en los próximos años, el panorama va a ser interesantísimo. Además, creo que veremos más y más objetivos basados en el microbioma y los metabolitos. Creo que utilizaremos nuestros fármacos para conseguir también más homeostasis del contenido del intestino, tanto si nos fijamos en las muestras de heces como si lo hacemos en la transcripción o en las muestras de la mucosa, por lo que creo que esto proporcionará unos objetivos potencialmente más sofisticados que los que tenemos actualmente. Asumiendo que estos pueden ser muy locales y probablemente no representen todas las áreas del intestino. Es por eso que estoy segura de que trataremos estos planteamientos en los próximos años. Y hablando de intervenciones,

**(49:51)** por supuesto, todos estamos deseando que lleguen esas intervenciones. No creo que sean una panacea. Sin embargo, creo que habrá abordajes adicionales: por ejemplo terapias combinadas, nuevas moléculas pequeñas importantes y nuevos mecanismos de acción. Y como ya he mencionado, creo firmemente en la dieta como forma de intervenir; no solo como soporte nutricional, sino como una forma intervenir que puede ser terapéutica para los pacientes. Así que espero que esa sea una de las intervenciones que incluyamos en una "tabla para el futuro STRIDE-III" que nos diga cuánto debemos esperar hasta que la incorporación de una intervención dietética ayude a un mecanismo de acción, A o B, en nuestros pacientes. Es por eso que espero lo que nos depara el futuro con interés.

**Dra. Julie Ann Lough (50:38):**

**Qué buena manera de acabar.**

Bien, para resumir lo que hemos visto del STRIDE-II: existen muchos objetivos alcanzables, que ahora son más accesibles en términos de monitorización y quizá menos invasivos para los pacientes. La importancia de reevaluar si el tratamiento con esos objetivos se produce en un plazo aceptable y la reevaluación correspondiente si no lo es, y la consideración de que pueden existir diferentes vías. También tenemos las notas positivas con las que hemos finalizado, así como tratamientos muy esperanzadores que saldrán a la luz pronto, y es muy probable que haya un STRIDE-III, y posiblemente un STRIDE-IV, a medida que entendamos mejor las vías de tratamiento de la EII.

Muchas gracias a todos por acompañarme en este pódcast.

Y esto ha sido todo para este episodio. Espero que este resumen de hoy sobre la implementación de los hallazgos del STRIDE-II les haya parecido tan interesante como a mí.

Gracias, profesor Dan Turner, profesora Iris Dotan y profesor Axel Dignass. Gracias a los tres por su tiempo y por compartir su conocimiento. A todos nuestros oyentes: si este episodio les ha parecido interesante, les invito a suscribirse para no perderse ninguno el próximo pódcast. Cada viernes publicaremos un nuevo episodio.

Hasta entonces, cuídense mucho. ¡Hasta pronto!

ABBV-AA-00309-FM

Version 1.0

Approved December 2021