

Terapia para la enfermedad de Crohn: infliximab, azatioprina o combinación

Carolina Pavez O.², María Isabel Ruiz M.¹, Andrea Bretón I.¹, Soledad Palma R.¹, Pablo Del Barrio D.¹ y Roberto Candia B.²

Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease

Pregunta

En pacientes con enfermedad de Crohn moderada a grave, ¿la terapia combinada de Azatioprina con Infliximab es más efectiva que la monoterapia con Azatioprina o Infliximab para obtener remisión clínica?

Para responder a la pregunta clínica, se analiza el siguiente artículo de investigación: Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A,

Rachmilewitz D, Lichtiger S, D'Haens G, Diamond RH, Broussard DL, Tang KL, van de Woude CJ, Rutgeerts P, SONIC Study Group. Infliximab, Azathioprine, or Combination Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med* 2010; 362: 1383-95.

Contexto

La enfermedad de Crohn (EC) es una entidad clínica de causa desconocida y probablemente multifactorial. Se caracteriza por inflamación transmural del tracto gastrointestinal, presenta un curso crónico y recurrente con recaídas y remisiones. El manejo de la EC considera aspectos como la localización, gravedad y manifestaciones extraintestinales de la enfermedad. Las características de la enfermedad moderada grave (*Crohn's Disease Activity Index/CDAI 220-450*) incluyen refractariedad a terapia de primera línea, como sulfasalazina, mesalazina o corticoides y la presencia de síntomas como: fiebre, baja de peso significativa, sensibilidad o dolor abdominal y anemia¹. El manejo en agudo incluye el uso de corticoides sistémicos, mientras que los tiopurínicos (Azatioprina y 6-Mercaptopurina) han demostrado ser efectivos en mantener la remisión inducida por corticoides. La Azatioprina ha demostrado un efecto positivo en mantener la remisión de la EC en comparación al placebo, con un *Odds Ratio* (OR) de 2,32 y un Número Necesario a Tratar (NNT) de 6 y también ha demostrado su efecto en disminuir la dosis de corticoides, con OR de 5,22². Por otro lado, los agentes biológicos como, anticuerpos monoclonales anti-

Factor de Necrosis Tumoral a (*Tumor Necrosis Factor a / TNF-a*) (Infliximab, Adalimumab) han demostrado una respuesta clínica superior en pacientes con: EC activa de grado moderado-grave, EC refractaria o con respuesta insuficiente al tratamiento convencional, y en EC fistulizante^{3,4}.

La tendencia actual es a realizar terapia combinada para prevenir la resistencia, mediada por anticuerpos de los agentes biológicos⁵. Este estudio evalúa la eficacia de la terapias combinadas de azatioprina e infliximab *versus* la monoterapia con cada uno de estos fármacos.

Metodología

Características generales

Pacientes: Se evaluaron 508 pacientes mayores de 21 años con diagnóstico de EC de al menos 6 semanas de evolución, con un puntaje de actividad de 220 a 450 en el CDAI. Los pacientes eran: corticoides dependientes (puntaje CDAI \geq 220 puntos luego de la disminución de la dosis de corticoides) o considerados para un segundo curso de corticoides sistémicos en 12 meses, o los que no tuvieron respuesta a por lo menos 4 semanas de mesalazina (dosis \geq 2,4 g/día) o budesonida (dosis \geq 6 mg/día). Todos los pacientes entregaron consentimiento informado por escrito.

Criterios de exclusión: Pacientes que hubiesen recibido previamente azatioprina, 6-mercaptopurina, metotrexato o agentes biológicos anti TNF- α , pacientes con síndrome de intestino corto, ostomías, obstrucción sintomática, abscesos, antecedente de cirugía abdominal reciente (dentro de los 6 meses previos), antecedente de tuberculosis (TB) u otra infección granulomatosa, radiografía de tórax positiva para TB, test cutáneo de tuberculina con derivado de proteína purificada positivo, antecedente de infección por oportunistas reciente (dentro de los 6 meses previos), infección activa por virus hepatitis B o C, infección por virus de la inmunodeficiencia humana, esclerosis múltiple, cáncer, fenotipo lento de tiopurina metiltransferasa homocigoto o heterocigoto.

¹Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

²Departamento de Gastroenterología, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

Recibido: 19 de julio de 2011
Aceptado: 03 de agosto de 2011

Correspondencia a:

Carolina Pavez O.
Departamento de Gastroenterología
Facultad de Medicina
Pontificia Universidad Católica de Chile.
Marcoleta 367,
Santiago, Chile.
Tel: +56-2-3543820
E-mail: cdpavez@uc.cl

Medicina Basada en Evidencia en Gastroenterología

Todos los grupos fueron similares en cuanto a variables confundentes conocidas.

Intervención: Los pacientes fueron distribuidos en 3 grupos:

- 1) Azatioprina en cápsulas 2,5 mg/kg/día vía oral más infusión* endovenosa de placebo (n = 170).
- 2) Infliximab (Remicade, Centocor Ortho Biotech) en infusión* endovenosa de 5 mg/kg más cápsulas de placebo oral diario (n = 169).
- 3) Combinación de Azatioprina más infliximab (n = 169).

Período de 30 semanas.

*Las infusiones fueron administradas a las 0, 2 y 6 semanas y luego cada 8 semanas hasta la semana 30.

Resultados (outcome) evaluados: El *outcome* primario correspondió a la tasa de remisión clínica libre de corticoides a la semana 26, definida como la remisión clínica con puntaje CDAI inferior a 150 en pacientes que no recibieron budesonida en dosis diaria mayor de 6 mg, ni corticoides sistémicos por al menos 3 semanas. Los *outcomes* secundarios evaluados fueron los siguientes: tasas de remisión clínica libre de corticoides en tiempos de recolección de datos distintos a la semana 26, curación de la mucosa en pacientes que inicialmente presentaban úlceras, tasa de cualquier remisión, respuesta-70 y respuesta-100 (definidas como reducciones a partir del puntaje basal CDAI de al menos 70 y 100 puntos respectivamente), medición de la calidad de vida (puntaje *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*, IBDQ), dosis de corticoides en cada etapa de recolección de datos y el cambio en el nivel proteína C reactiva desde el basal a la semana 26.

Evaluación de la validez interna

- Diseño: Estudio clínico prospectivo randomizado
- Randomización: Se realizó una randomización centralizada, estratificada de acuerdo al centro, a la duración de la EC (< 3 ó > 3 años), y a la dosis de corticoides sistémicos (equivalente a < 20 mg ó > 20 mg de prednisona diarios). No describen si la randomización fue realizada por un *software* computacional u otro método.
- Secuencia de randomización: No se detalla el proceso. Sin embargo, impresiona que fue oculta a los miembros del equipo de investigación, dado que se describe una randomización centralizada.
- Grupos similares en relación a variables conocidas: Sí.
- Ciego: No se explicita en detalle, pero dada la utilización de un sistema de doble simulación para

el placebo, podemos asumir que los pacientes, los tratantes y administradores de las terapias eran ciegos. No es claro quién es el adjudicador de *outcomes*, pero si corresponde a los tratantes, debemos asumir que también es ciego. Se describe que el adjudicador de *outcome* colonoscópico fue ciego. No sabemos si los investigadores que analizan los datos son ciegos.

- Período de seguimiento: 30 semanas, sólo 318 pacientes completaron el protocolo.
Azatioprina: 50,6% (86/170).
Infliximab: 65,7% (111/169).
Azatioprina más Infliximab: 71,6% (121/169).

A pesar de lo anterior, el seguimiento se completó en 97,6% (en sólo 12 pacientes se perdió el seguimiento).

- Tipo de análisis: Por intención de tratar, excepto para evaluar el *outcome* secundario de curación de la mucosa. Este último fue analizado de acuerdo al protocolo que siguió el paciente durante el estudio.
- Co-intervenciones: Fueron similares para ambos grupos y correspondieron a mesalazina oral en dosis estables, corticoides sistémicos que disminuyeron a una tasa de al menos 5 mg/semana posterior a la semana 14, budesonida que después de la semana 14 fue disminuyendo en una tasa de 3 mg cada 2 semanas hasta una dosis de 6 mg/día o menos.
- Detención precoz por beneficio: No.

Resultados

En las Tablas 1, 2 y 3 se resumen los resultados de las distintas terapias.

Fueron evaluados por el CDAI y el IBDQ a las 0, 2, 6, 10, 18, 26, 34, 42 y 50 semanas. Se realizó una ileocolonoscopia basal y luego a las 26 semanas en los pacientes con úlceras mucosas en el examen basal, siendo grabadas en video e interpretadas por un único revisor ciego para la terapia asignada y para el momento del procedimiento (ileonoscopia basal o a la semana 26).

Comentarios

El estudio impresiona de buen nivel metodológico en general, sin embargo, existen defectos en el reporte de la metodología, lo que indica riesgo de sesgo.

Si bien el estudio es prospectivo y randomizado, no se describe en detalle el método de randomización y el ocultamiento de la secuencia de la randomización, en términos de la utilización de *softwares* computacio-

Tabla 1. Comparación del efecto de terapia combinada *versus* Azatioprina

Outcome	Tasa de eventos grupo azatioprina más infliximab	Tasa de eventos grupo azatioprina	RR (IC 95%)	RRA (IC 95%)	NNT (IC 95%)
Primario	0,56	0,3	1,89 (1,45- 2,47)	0,26 (0,17-0,37)	4 (3-6)

RR: riesgo relativo, RRA: reducción de riesgo absoluto, NNT: número necesario a tratar.

Tabla 2. Comparación del efecto de Infiximab *versus* Azatioprina

Outcome	Tasa de eventos grupo infliximab	Tasa de eventos grupo azatioprina	RR (IC 95%)	RRA	NNT
Primario	0,44	0,3	1,47 (1,11-1,96)	0,14 (0,04-0,24)	7 (4-24)

RR: riesgo relativo, RRA: reducción de riesgo absoluto, NNT: número necesario a tratar.

Tabla 3. Comparación del efecto de terapia combinada *versus* Infiximab

Outcome	Tasa de eventos grupo azatioprina más infliximab	Tasa de eventos grupo infliximab	RR (IC 95%)	RRA	NNT
Primario	0,56	0,44	1,28 (1,03-1,58)	0,128 (0,018-0,23)	8 (5-54)

RR: riesgo relativo, RRA: reducción de riesgo absoluto, NNT: número necesario a tratar.

nales y si la asignación de los pacientes a cada grupo fue realmente centralizada.

No se informa el ciego en los analizadores de datos

Más de un tercio de los pacientes inicialmente incluidos cumplían criterios de exclusión, rechazaron mantenerse en el estudio o tuvieron efectos adversos. Éstos no completaron el protocolo del estudio, pero lograron ser seguidos hasta la finalización del estudio. Este último punto es en parte solucionado mediante el análisis de los datos por intención de tratar, sin embargo, no es claro si los 12 pacientes que se perdieron del seguimiento fueron analizados bajo el principio del peor escenario clínico.

Relevancia de los resultados

Aplicabilidad externa: En cuanto a la aplicabilidad de esta terapia en nuestro medio es necesario hacer algunas consideraciones. La experiencia del uso de infliximab ha sido creciente, principalmente por el uso que se le ha dado a esta terapia en el área de reu-

matología, no obstante, los costos siguen siendo el principal inconveniente para su aplicación.

En cuanto a la realidad nacional, es necesario agregar también que en asociación a la terapia con infliximab se ha reportado un aumento en infecciones granulomatosas, especialmente TB. La frecuencia descrita es de aproximadamente 143 casos por 100.000 tratados⁶, los que aparecen en su mayoría dentro de los primeros 90 días de tratamiento, principalmente como reactivación de TB latente y que generalmente se manifiestan como enfermedad extrapulmonar o diseminada. Por esta razón, resulta de gran importancia en nuestro medio contar en forma masiva con un método de tamizaje distinto al test cutáneo, como por ejemplo, el cuantiferón que actualmente se utiliza en algunos centros del país. En pacientes con enfermedad latente, estaría indicada la terapia preventiva con isoniazida (HIN) por 9 meses. No está definido si se podrían administrar en forma concomitante⁷. Otro aspecto relevante es la ausencia de información del efecto de la terapia en el riesgo de cáncer colorrectal y mortalidad.

Medicina Basada en Evidencia en Gastroenterología**Conclusión**

La terapia combinada de azatioprina con infliximab aumenta significativamente las tasas de remisión clínica libre de corticoides en pacientes con enfermedad de Crohn moderada a grave comparada con la monoterapia con azatioprina o infliximab. La monoterapia

con infliximab fue más efectiva que azatioprina. Estos hallazgos sugieren que la terapia de elección en pacientes con enfermedad de Crohn es la terapia combinada, sin embargo, su aplicabilidad en nuestro medio está limitada por los costos involucrados y riesgo de reactivación de enfermedades granulomatosas aún prevalentes en nuestro país.

Referencias

- 1.- Lichtenstein GR, Hanauer SB, Sandborn WJ. Management of Crohn's disease in adults. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 465-83.
- 2.- Prefontaine E, Sutherland LR, MacDonald JK, Cepoiu M. Azathioprine or 6-mercaptopurine for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 21: CD000067.
- 3.- Steinhart H. Maintenance therapy in Crohn's disease. *Can J Gastroenterol* 2000; 14: 23C-8C.
- 4.- Gellona J, Zarronandia A, Zúñiga A. Infliximab en el tratamiento de la enfermedad de Crohn. *Rev Med Chile* 2006; 134: 320-25.
- 5.- Ducourau E, Mulleman D, Paintaud G, Chu Miow Lin D, Lauferon F, Ternant D, et al. Antibodies toward infliximab are associated with low infliximab concentration at treatment initiation and poor infliximab maintenance in rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther* 2011; 13: R105.
- 6.- Wallis RS, Broder MS, Wong JY, Hanson ME, Beenhouwer DO. Granulomatous infectious diseases associated with tumor necrosis factor antagonists. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 1261-5.
- 7.- Long R, Gardam M. Tumour necrosis factor-alpha inhibitors and the reactivation of latent tuberculosis infection. *CMAJ* 2003; 168: 1153-6.