

colonoscopy with NBI was also offered to the patient's first degree relatives and no colorectal polyps were found.

## References

1. Hyman NH, Anderson P, Blasyk H. Hyperplastic polyposis and the risk of colorectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2004;47.
2. Howarth KM, Lockett M, Polanco-Echeverry GM, Volikos E, Gorman M, et al. Molecular classification and genetic pathways in hyperplastic polyposis syndrome. *J Pathol*. 2007;212:378–85.
3. Boparai KS, Dekker E, van Eeden S, Polak MM, Bartelsman JF, Mathus-Vliegen EM, et al. Hyperplastic polyps and sessile serrated adenomas as a phenotypic expression of MYH-associated polyposis. *Gastroenterology*. 2008;135:2014–8.
4. Levin B, Lieberman DA, McFarland B, Smith RA, Brooks D, et al. Screening and Surveillance for the Early Detection of Colorectal Cancer and Adenomatous Polyps, 2008: A Joint Guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on

Colorectal Cancer, and the American College of Radiology. *CA Cancer J Clin*. 2008;58:130–60.

5. East JE, Saunders BP, Jass JR. Sporadic and syndromic hyperplastic polyps and serrated adenomas of the colon: classification, molecular genetics, natural history, and clinical management. *Gastroenterol Clin North Am*. 2008;37:25–46.

Pedro Bastos\*, Helder Cardoso, Frederico Ferreira, Pedro Pimentel-Nunes, Carla Bartosch, Conceição Souto-Moura, Armando Ribeiro and Guilherme Macedo

*Hospital S. Joao, Departamento de Gastroenterología, Porto, Portugal*

\*Corresponding author.

E-mail address: pedrobasta@gmail.com (P. Bastos).

doi:10.1016/j.gastrohep.2010.01.011

## ¿Hasta cuándo mantener el tratamiento combinado de biológicos e inmunomoduladores en la enfermedad inflamatoria intestinal?

### How long should combined therapy with biological and immunomodulatory agents be maintained in inflammatory bowel disease?

*Sr. Director:*

Hemos leído con interés el artículo de opinión de los doctores F. Gomollón y J.P. Gisbert<sup>1</sup> publicado recientemente en *Gastroenterología y Hepatología*. En este artículo se defiende que, aunque el tratamiento combinado con agentes biológicos e inmunomoduladores es más eficaz para obtener la remisión clínica y mantenerla durante los primeros meses, por razones de coste y seguridad debe tenderse a la monoterapia una vez la remisión clínica se ha logrado y/o mantenido durante un tiempo razonable. Coincidimos en la práctica totalidad de las opiniones y valoraciones que en él se expresan, excepto en lo que concierne al «mantenimiento de la remisión». En este apartado, los autores defienden la idoneidad de retirar los inmunomoduladores y seguir monoterapia con biológicos en todos los pacientes con enfermedad luminal y fracaso previo de inmunomoduladores; por otra parte, en los pacientes que no hubiesen sido tratados con inmunomoduladores previamente, los autores opinan que la monoterapia con inmunomoduladores es razonable si bien no será suficiente en un número importante de pacientes.

La retirada de biológicos en pacientes con enfermedad de Crohn luminal que han mantenido la remisión bajo tratamiento combinado ha sido evaluada en muy pocos estudios. Los 2 estudios publicados hasta el momento, basados en práctica clínica y con un número escaso de pacientes,

sugieren que alrededor del 60% de los pacientes mantienen la remisión clínica a los 12 meses<sup>2,3</sup>. Más recientemente, un estudio realizado por el GETAID francés solo publicado en forma de *abstract*<sup>4</sup>, y posteriormente al envío del artículo de Gomollón y Gisbert<sup>1</sup>, ha evaluado la retirada del biológico en 115 pacientes en tratamiento combinado durante un mínimo de 12 meses y en remisión libre de esteroides por un mínimo de 6 meses. La probabilidad de mantenerse en remisión al año fue del 57%, confirmando los resultados obtenidos en los estudios anteriormente citados. Cabe destacar que en estos 3 estudios los biológicos se introdujeron según práctica clínica, por lo que en su mayoría esto se produjo tras el fracaso de los inmunomoduladores. Además, el estudio francés constató que los niveles valle bajos de infliximab, una concentración baja de Hb, la presencia de lesiones endoscópicas y niveles séricos elevados de proteína C reactiva eran factores predictivos independientes de recaída, de forma que solo 3 de los 26 pacientes (11%) que en el momento de retirar el biológico presentaban uno o ninguno de estos factores presentaron recaída clínica tras una media de 12 meses de seguimiento. Por último, tanto el estudio de GETAID como un estudio retrospectivo recientemente publicado<sup>5</sup> han demostrado que, contrariamente a lo que se creía, la reintroducción de infliximab no se asocia a un mayor riesgo de fenómenos de inmunogenicidad, sugiriendo que administrar «cursos» del fármaco (a diferencia de administrar infusiones «a demanda») puede suponer una estrategia válida y segura que debería ser adecuadamente evaluada.

A pesar de lo que pueda parecer *a priori* razonable o lógico, ningún estudio (ni los que proceden de la práctica clínica) ha indicado que el uso previo de inmunomoduladores sea un factor predictivo de respuesta a los biológicos y mucho menos de recaída tras su retirada. Por tanto, a tenor de los datos expuestos, entendemos que el tratamiento combinado es superior en eficacia a la monoterapia; sin embargo, por cuestiones de seguridad, podría (o debería) plantearse la monoterapia en aquellos pacientes que

durante un tiempo razonable (>6-12 meses) no solo se mantengan en remisión clínica libre de esteroides, sino también en remisión biológica (niveles persistentemente normales de proteína C reactiva) y endoscópica (ausencia de lesiones). En estos casos (y en ausencia de estudios controlados), los datos clínicos disponibles sugieren que la monoterapia con inmunomoduladores es una opción tan viable y eficaz como la monoterapia con biológicos, independientemente de que exista fracaso previo de inmunomoduladores. De hecho, ésta supone la estrategia terapéutica seguida en nuestros 3 centros.

## Bibliografía

1. Gomollón F, Gisbert JP. ¿Es necesario asociar inmunomoduladores al tratamiento biológico en la enfermedad inflamatoria intestinal? *Gastroenterol Hepatol*. 2010;33:45-53.
2. Domènech E, Hinojosa J, Nos P, Garcia-Planella E, Cabré 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.
3. Molnár T, Farkas K, Miheller P, Nyári T, Szepes Z, Herszényi L, et al. Is the efficacy of successful infliximab induction therapy maintained for one year lasting without retreatment in different behavior types of Crohn's disease? *JCC- J Crohn Colitis*. 2008;2:322-6.

doi:10.1016/j.gastrohep.2010.02.008

4. Louis E, Vernier-Massouille G, Grimaud J, Bouhnik Y, Laharie D, Dupas JL, et al. Infliximab discontinuation in Crohn's disease patients in stable remission on combined therapy with immunosuppressors: a prospective ongoing cohort study. *Gastroenterology*. 2009;136:A-146.
5. Domènech E, Zabana Y, Mañosa M, Garcia-Planella E, Cabré E, Gassull MA. Infliximab reintroduction is not associated to a higher rate of immune-related adverse effects in patients with inflammatory bowel disease initially treated with a three-infusion induction regimen. *J Clin Gastroenterol*. 2010;44:34-7.

Eugeni Domènech<sup>a,d,\*</sup>, Antonio López San Román<sup>b</sup> y Esther Garcia-Planella<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, España

<sup>b</sup>Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

<sup>c</sup>Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

<sup>d</sup>Centro de Investigaciones Biomédicas en Red en Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Barcelona, España

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: edomenech.germanstrias@gencat.cat (E. Domènech).

## Carta respuesta

### Author's reply

Sr. Director:

Estamos totalmente de acuerdo con los autores de la carta en que son los datos y no la lógica o las suposiciones apriorísticas los que deben guiar las recomendaciones clínicas. Es más, aceptamos completamente que la opción que ellos proponen (en un paciente en tratamiento previo con azatioprina, casi siempre por dependencia previa de los esteroides, se produce una recaída, se induce la remisión con infliximab y con azatioprina, se mantiene el tratamiento combinado de 6-12 meses, y después para mantener la remisión se vuelve a la azatioprina) podría ser una alternativa válida, al menos en un subgrupo de pacientes. Sin embargo, y con la advertencia previa de que los datos disponibles proceden de estudios con poblaciones muy diferentes, lo que hace de la comparación entre estos un ejercicio muy arriesgado, nos gustaría matizar muy brevemente 3 aspectos:

- a) La opinión que emitimos se asemeja muchísimo a la que avala la revisión de la Guía de Consenso sobre Enfermedad de Crohn de la ECCO, recién publicada<sup>1</sup>.
- b) La afirmación de que «el tratamiento combinado es superior a monoterapia» sólo se sustenta (que sepamos) en el estudio SONIC, repetidamente comunicado y hasta

hoy no publicado en formato completo. Este ensayo se llevó a cabo en pacientes sin tratamiento inmunosupresor previo («naïves» para azatioprina), por lo que no sería automáticamente aplicable al tipo de paciente en el supuesto bajo discusión: aquel con fracaso del inmunosupresor previo. No olvidemos, en cualquier caso, que si se confirman los datos que conocemos el infliximab solo fue superior a la azatioprina a los 6 y a los 12 meses.

- c) La afirmación «ningún estudio (ni los que proceden de la práctica clínica) ha indicado que el uso previo de inmunomoduladores sea un factor predictivo de respuesta a los biológicos y mucho menos de recaída tras su retirada» no es totalmente exacta. Entre todos los ensayos publicados que conocemos, el que, a nuestro entender, mejor se asemeja a nuestro supuesto es un estudio de GETAID, pero no el que citan los autores de la carta, sino el estudio de Lémann et al de 2006<sup>2</sup>. En este trabajo el infliximab fue mucho más eficaz en el grupo «naïve» para azatioprina que en el grupo en el que se había utilizado azatioprina (y fracasado). Pero lo más interesante para nuestra discusión procede del análisis a largo plazo del mismo estudio, comunicado en forma de resumen en la DDW de 2008<sup>3</sup> y hasta donde llega nuestro conocimiento no publicado. Allí se demuestra específicamente que cuando se ha inducido una respuesta con infliximab y azatioprina y se retira el infliximab la tasa de recaídas es altísima, aunque se mantenga la azatioprina y, característicamente, es más alta en aquellos pacientes con fracaso previo de la azatioprina. Es un único ensayo, con un número limitado de pacientes, y comunicado sólo como resumen, pero describe exactamente el tipo de