

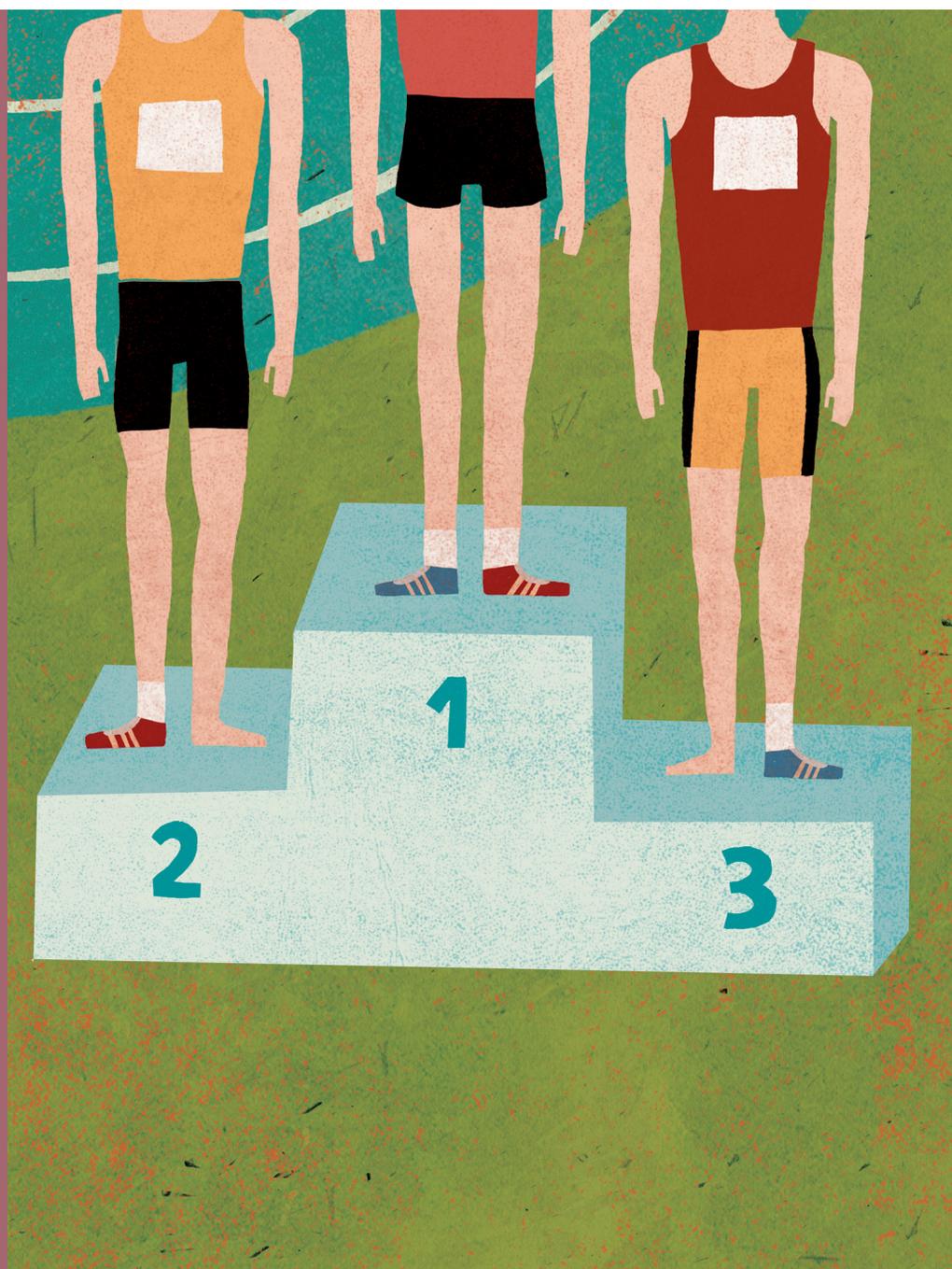
Azatioprina, infliximab o terapia combinada en el tratamiento a largo plazo de la enfermedad de Crohn

EUGENI DOMÈNECH MORRAL Y EDUARD CABRÉ GELADA

Sección de Enfermedades Inflammatorias Intestinales-Gastroenterología. Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona (Barcelona). España. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD).

Puntos clave

- En pacientes con enfermedad de Crohn (EC) activa tributaria a tratamiento con esteroides convencionales, corticodependiente o corticorresistente, el tratamiento combinado con azatioprina e infliximab es superior a cualquiera de ellos en monoterapia, en términos de eficacia clínica y curación mucosa a medio plazo.
- La monoterapia con azatioprina no constituye una alternativa terapéutica en la EC activa, pero debería evaluarse su asociación a otras terapias de inducción como los esteroides.
- El tratamiento combinado, además de resultar más eficaz, mejora la aplicabilidad a medio-largo plazo del tratamiento con infliximab, ya que se asocia a una menor incidencia de reacciones agudas a la infusión y obtiene mayores concentraciones de fármaco en relación con la monoterapia con infliximab.
- Todavía se desconoce si el cambio a monoterapia (infliximab o azatioprina) en pacientes con buena respuesta al tratamiento combinado puede efectuarse con seguridad, cuándo y en qué subgrupos de pacientes.



Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, et al; SONIC Study Group. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2010;362:1383-95.

Resumen

Estudio prospectivo, aleatorizado y doble ciego, que compara la eficacia terapéutica de azatioprina (AZA) por vía oral a dosis de 2,5 mg/kg/día, infliximab (IFX) por vía intravenosa a razón de 5 mg/kg, administrado en las semanas 0, 2, 6 y cada 8, o ambos fármacos en combinación, durante 30 semanas en pacientes con enfermedad de Crohn (EC) activa que no habían sido tratados previamente con inmunomoduladores ni agentes antifactor de necrosis tumoral (anti-TNF). Los investigadores podían asociar (iniciar o incrementar dosis) esteroides sistémicos al tratamiento asignado durante las primeras 14 semanas, si bien a partir de ese momento debía iniciarse la reducción de los mismos a razón de 5 mg semanales. De forma basal y al final del período de estudio, así como en distintos momentos de éste, se realizaban evaluaciones de la actividad clínica (CDAI) y calidad de vida (IBDQ);

asimismo, se practicó una ileocolonoscopia en el momento de la inclusión y, en aquellos pacientes que presentaron úlceras en la endoscopia inicial, se repitió a las 26 semanas. La remisión clínica (índice CDAI < 150 puntos) en la semana 26 y en ausencia de esteroides constituyó el objetivo primario del estudio, si bien los pacientes podían seguir en una extensión del estudio hasta completar 50 semanas.

Se incluyó a un total 508 pacientes (170 AZA, 169 IFX, 169 AZA + IFX) en un total de 92 centros participantes, sin que existieran diferencias significativas respecto a las características demográficas y clínicas basales entre los distintos grupos de tratamiento. A las 26 semanas, el 56,8% de los pacientes en el grupo AZA + IFX se hallaban en remisión clínica libre de esteroides, por el 44,4% en el grupo IFX ($p = 0,02$) y el 30% en el grupo AZA ($p < 0,001$ respecto a AZA + IFX y $p = 0,006$ respecto a IFX). El 55% de los pacientes (280 de los 508 iniciales) fueron incluidos en el estudio de extensión y en la semana 50 se obtuvieron resultados similares. La tasa de curación mucosa a las 26 semanas resultó también superior en el grupo AZA + IFX (43,9%) en relación con el grupo IFX (30,1%; $p = 0,006$) y al grupo AZA (16,5%; $p < 0,001$ respecto a AZA + IFX y $p = 0,02$ respecto a IFX). No existieron diferencias entre los grupos de tratamiento respecto a la tasa de efectos adversos. Sin embargo, la incidencia de reacciones agudas a la infusión resultó significativamente mayor en el grupo IFX comparado con el grupo AZA + IFX (el 16,6 frente al 5%; $p < 0,001$).

Comentario

Los agentes anti-TNF han revolucionado los conceptos terapéuticos en la EC. Los tímidos intentos de introducción temprana de fármacos más efectivos pero con un mayor riesgo de efectos adversos¹, iniciados en la década de los noventa para intentar cambiar la historia natural de la enfermedad, se han visto ahora fortalecidos por la disponibilidad de unos fármacos que se caracterizan por ser potentes y rápidos en su acción terapéutica, y que sirven tanto para inducir como para mantener la remisión de la actividad inflamatoria de la enfermedad. Sin embargo, la mayoría de los estudios realizados hasta ahora con agentes biológicos estaban dirigidos a demostrar su eficacia sólo frente a placebo, con la finalidad de obtener su aprobación y difundir su uso. Más allá de la evidencia, la práctica clínica se ha encargado de mostrar que se trata de los fármacos más potentes y eficaces (al menos a medio plazo) disponibles para la EC, incluso más de lo que sugerían los estudios pivotaes. De una forma poco racional, surgió una "batalla" desigual entre agentes biológicos y fármacos inmunosupresores en la que ambos bandos se esforzaban en demostrar su grandeza y las miserias del contrincante. Los costes económicos, la posibilidad de desarrollo de taquiflaxia (o, si se prefiere, pérdida de respuesta) y los serios interrogantes acerca del perfil de seguridad hacen aconsejable la realización no sólo de estudios que confronten fármacos entre sí, sino la evaluación de verdaderas "estrategias terapéuticas" (cómo, cuándo, cuáles y cuántos fármacos utilizar) para conocer cuál es la política de tratamiento más eficaz, más segura y económicamente sostenible, en cada momento de la enfermedad.

Muy pocos estudios han evaluado hasta ahora "estrategias" de tratamiento en la EC². El estudio SONIC tiene por virtud ser

uno de ellos. Probablemente de forma algo inesperada, el primer dato impactante fue la superioridad del tratamiento combinado sobre la monoterapia con IFX; este hecho parece ir más allá de la mera prevención de inmunogenicidad (es decir, de la taquiflaxia) que puede suponer el uso concomitante de inmunomoduladores, ya que a las 10 semanas de iniciado el tratamiento ya existían diferencias significativas entre ambos grupos. Esta superioridad en eficacia se mantuvo tanto a las 30 como a las 50 semanas. Además, el tratamiento combinado confirmó dos hechos previamente descritos: en primer lugar, que reduce la incidencia de inmunogenicidad (reacciones agudas a la infusión) de forma significativa ya a los 6 meses. En segundo lugar, y probablemente en relación con el mismo fenómeno, que la monoterapia con IFX se asocia a valores valle del fármaco significativamente menores, cuya trascendencia clínica todavía está por establecer.

El estudio también demostró que cualquiera de las dos estrategias que incluían IFX resultaba claramente más eficaz que la monoterapia con AZA. Quizás el resultado en sí no sorprendió, pero sí la diferencia en las tasas de remisión. Sin embargo, existen razones metodológicas para pensar que estas diferencias podrían haber sido menores si el diseño del estudio hubiese sido otro. Las tiopurinas se utilizan como tratamiento de mantenimiento de la remisión y no como inducción; aunque el uso de esteroides al inicio del estudio estaba permitido, muchos investigadores coinciden en declarar que el diseño ideal hubiese debido comparar los grupos de IFX con un grupo tratado con esteroides a dosis plenas asociados a AZA, lo cual reflejaría la práctica clínica habitual. Este mismo hecho podría haber influido también en las

tasas de curación mucosa, evaluadas de forma quizás demasiado temprana en el grupo AZA.

Por último, este estudio desvela un fenómeno que viene siendo demasiado frecuente, especialmente en los estudios promovidos por la industria farmacéutica: la inclusión inadecuada de pacientes. Resulta alarmante que el 36% de los pacientes no presentasen lesiones significativas en la ileocolonoscopia, cuando supuestamente presentaban actividad moderada a grave de la enfermedad según el índice clínico de actividad. Este hecho forzó a los autores a concluir que, en ausencia de lesiones mucosas, el tratamiento con IFX no ofrecía más beneficios terapéuticos que la monoterapia con azatioprina.

Hasta ahora, la asociación de inmunomoduladores a los agentes biológicos se mantenía por un tiempo limitado y con el único objetivo de reducir la inmunogenicidad de los últimos (reacciones agudas a la infusión, taquifilaxia)³. Sin duda alguna, los resultados del estudio SONIC han removido los cimientos sobre los que hasta ahora se basaba el uso cotidiano de agentes biológicos en muchos centros. La superioridad del tratamiento combinado frente a la monoterapia en términos de eficacia choca frontalmente con el mayor riesgo de infecciones graves/opportunistas (y ¿carcinogénesis?)^{4,5}. Este estudio debe suponer el primer paso para empezar a resolver algunas de las cuestiones que todavía persisten: ¿se limitan las diferencias en eficacia sólo a pacientes *naïve* para inmunomoduladores?, ¿podemos cambiar a monoterapia (AZA o IFX) en algún momento o en algún subgrupo de pacientes?

Bibliografía



1. Markowitz J, Grancher K, Kohn N, Lesser M, Daum F. A multicenter trial of 6-mercaptopurine and prednisone in children with newly diagnosed Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2000;119:895-902.
2. 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*. 2008;371:660-7.
3. Vermeire S, Noman M, Van Assche G, Baert F, D'Hane 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.
4. Toruner M, Loftus EV Jr, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Orenstein R, Sandborn WJ, et al. Risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2008;134:929-36.
5. Rosh JR, Gross T, Mamula P, Griffiths A, Hyams J. Hepatosplenic T-cell lymphoma in adolescents and young adults with Crohn's disease: a cautionary tale? *Inflamm Bowel Dis*. 2007;13:1024-30.