

Metas y estrategias de la terapia anti-TNF en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal

J.K. Yamamoto-Furusho*

Clínica de Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Departamento de Gastroenterología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, México D.F., México

Resumen

La terapia anti-factor de necrosis tumoral (anti-TNF) está dirigida a pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) que han fallado o han sido intolerantes al tratamiento convencional a base de 5-aminosalicilatos, esteroides, inmunomoduladores como las tiopurinas, metotrexato e inhibidores de calcineurina. Las metas actuales de la terapia biológica anti-TNF van enfocadas a la cicatrización de la mucosa que ha impactado en la reducción en el número de hospitalizaciones y cirugías con la consecuente mejoría en la calidad de vida de los pacientes con EII. Además se han planteado otros objetivos como el tratamiento combinado, el protocolo descendente (*top-down*) para pacientes con factores de mal pronóstico como el patrón fistulizante (enfermedad perianal) en la enfermedad de Crohn (EC) y que la duración hasta el momento es indefinida. Finalmente resaltar que constituye una terapia segura ya que no incrementa el riesgo de infecciones graves ni cáncer.

Palabras clave: Terapia anti-TNF. Colitis ulcerosa. Enfermedad de Crohn. Cicatrización de la mucosa.

Abstract

Anti-TNF therapy is addressed to patients with inflammatory bowel disease (IBD) that have failed or are intolerant to conventional therapy using 5-aminosalicylates, steroids, immunomodulators such as thiopurines, methotrexate and inhibitors of calcineurin. The current goals of anti-TNF biologic therapy are focused on mucosal healing decreasing the number of hospitalizations and surgeries with consequent improvement in the quality of life of patients with IBD. Another goals have also been proposed such as combination therapy or the down ward protocol (top-down) for patients with poor prognostic factors such as fistulizing pattern (perianal disease) in Crohn's disease (CD) and whose duration until now is indefinite. Finally emphasize that it is a safe therapy because it doesn't increase the risk of serious infections or cancer. (IBD Rev. 2015;1:5-14)

Corresponding author: Jesús K. Yamamoto-Furusho, kazuofurusho@hotmail.com

Key words: Anti-TNF therapy. Ulcerative colitis. Crohn's disease. Mucosal healing.

Correspondencia:

*Jesús K. Yamamoto-Furusho

Clínica de Enfermedad Inflamatoria Intestinal

Departamento de Gastroenterología

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Vasco de Quiroga 15, Col. Sección XVI. Tlalpan, C.P. 14000

México, D.F., México.

E-mail: kazuofurusho@hotmail.com

Fecha de recepción: 11-11-2015

Fecha de aceptación: 30-11-2015

Introducción

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) está comprendida por dos entidades patológicas: la colitis ulcerosa crónica idiopática (CUCI) y la enfermedad de Crohn (EC). No existe cura para estas enfermedades, la meta en el tratamiento de la EII es inducir y mantener la remisión. Los tratamientos convencionales incluyen ácido 5-aminosalicílico, corticoesteroides e inmunomoduladores como las tiopurinas (azatioprina [AZA] y 6-mercaptopurina) y el metotrexato.

Aunque la enfermedad leve generalmente se puede controlar con 5-aminosalicilatos, los pacientes con actividad moderada a grave generalmente requieren del uso de corticoesteroides para controlar sus síntomas. Estos fármacos controlan de forma inadecuada la enfermedad en una gran proporción de pacientes y el uso crónico de corticoesteroides está asociado a efectos adversos bien conocidos.

Es por estas razones que existe una necesidad de utilizar nuevas terapias que comprendan un tratamiento a largo plazo que mantenga la remisión clínica y endoscópica con el fin de reducir la exposición a corticoesteroides. Las terapias biológicas tienen como blanco las vías inmunológicas específicas que han sido probadas en pacientes con EII, ha sido estudiada especialmente la terapia anti-factor de necrosis tumoral (anti-TNF) en un intento para aumentar las opciones de tratamiento y mejorar los resultados clínicos.

Terapias anti-factor de necrosis tumoral α

El infliximab es un anticuerpo monoclonal IgG1 quimérico (contiene una parte humana 75% y una parte murina 25%) de administración intravenosa que se une al TNF- α con gran afinidad, neutralizando así su actividad biológica. El infliximab ha demostrado su eficacia para la inducción y el mantenimiento de la remisión en EC en los ensayos clínicos ACCENT 1¹ y ACCENT 2² y para la CUCI en los ensayos ACT I y ACT II³.

El adalimumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 completamente humano que inhibe la actividad de TNF- α al bloquear su interacción con sus receptores de superficie p55 y p57, su administración es subcutánea. También ha sido demostrada su efectividad para la inducción y el mantenimiento de la remisión en EC en los ensayos CLASSIC I⁴, CLASSIC II⁵, CHARM⁶, ADHERE⁷ y GAIN⁸ y para CUCI en los estudios ULTRA 1⁹ y ULTRA 2¹⁰.

El certolizumab pegol es una fracción Fab' pegilada totalmente humanizada (95%) de un anticuerpo monoclonal anti-TNF con alta afinidad al TNF- α , y al no contener la porción FC no induce la activación del complemento, la respuesta citotóxica celular dependiente de anticuerpos o la apoptosis *in vitro*. Su uso está únicamente aprobado para EC y se ha demostrado su eficacia en los estudios PRECISE 1¹¹ y PRECISE 2¹².

El golimumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 de administración subcutánea completamente humano que se une al TNF- α y bloquea su acción. Se ha comprobado su eficacia en pacientes con CUCI en el estudio PURSUIT-SC¹³.

En la tabla 1 se enlistan todas las terapias anti-TNF disponibles en pacientes con EII.

Los desenlaces actuales del uso de la terapia anti-TNF se describen a continuación.

Cicatrización de la mucosa

La cicatrización de la mucosa se ha propuesto como una meta en el tratamiento de la EII. Se ha asociado a la cicatrización de la mucosa con un control más efectivo de la enfermedad, remisión libre de esteroides, con menores procedimientos quirúrgicos, menor número de hospitalizaciones, mejor calidad de vida y disminución en el uso de esteroides^{14,15}.

No está claro cómo se debe definir la cicatrización de la mucosa en pacientes con EII. No se sabe si se deben clasificar de acuerdo a criterios endoscópicos, histopatológicos o ambos. Una razón para considerar a la cicatrización de la mucosa como meta terapéutica es la pobre correlación observada entre los

Tabla 1. Terapias anti-TNF para pacientes con EII

Anti-TNF	Composición	Tipo de EII	Estudios
Infliximab	Anticuerpo monoclonal IgG1 quimérico de humano y ratón compuesto de una región variable murina y de una región IgG1 constante humana	EC	ACCENT 1 ACCENT 2
		CUCI	ACT 1 ACT 2
Adalimumab	Anticuerpo monoclonal IgG1 completamente humano	EC	CLASSIC I CLASSIC II CHARM ADHERE GAIN
		CUCI	ULTRA 1 ULTRA 2
Certolizumab pegol	Fragmento Fab' de un anticuerpo monoclonal IgG1 que carece de la porción Fc, la región de la bisagra está unida covalentemente con dos cadenas de 20 kDa de polietilenglicol	EC	PRECISE 1 PRECISE 2
Golimumab	Anticuerpo monoclonal IgG1 completamente humano	CUCI	PURSUIT-SC

índices de actividad clínica y endoscópica, esto parece indicar que los índices clínicos no son suficientes para evaluar la actividad^{16,17}.

Actualmente no existe ninguna definición validada de cicatrización en la mucosa para EC, pero se ha definido como ausencia de úlceras en la mucosa en todos los segmentos examinados en la endoscopia. Un consenso de expertos de la Organización Internacional de IBD definió en 2007 a la cicatrización de la mucosa en CUCI como una restauración de la apariencia normal en la endoscopia de una región que anteriormente se encontraba inflamada y una ausencia completa de úlceras, friabilidad, sangre, erosiones y signos macroscópicos e histológicos de inflamación^{16,18-22}.

En el estudio ACCENT 1¹ se realizó un subestudio endoscópico donde se observó que a la semana 10, 29% de los pacientes que habían recibido 3 infusiones de infliximab alcanzaron la cicatrización de la mucosa, comparado con 3% de los pacientes que solo habían recibido una infusión ($p = 0.006$). A la semana 54, el 50% de los pacientes con tratamiento calendarizado con infliximab logró cicatrización

completa, comparado con el 7% de los pacientes con tratamiento episódico ($p = 0.007$). En el mismo estudio, los pacientes que lograron la cicatrización de la mucosa con infliximab tuvieron un periodo libre de recaídas más prolongado que aquellos que no alcanzaron la cicatrización. Ningún paciente con cicatrización de la mucosa a las semanas 10 y 54 fue hospitalizado, comparado con los pacientes que alcanzaron la cicatrización solo en una ocasión (25%) y los que no alcanzaron la cicatrización en ninguna de las semanas (46%), sugiriendo que la cicatrización de la mucosa predice una reducción en las hospitalizaciones.

En los estudios ACT 1 y ACT 2³ se evaluó la cicatrización de la mucosa a la semana 8, en ACT 1 se alcanzó en el 62% de los pacientes y en el ACT 2 en el 60.3% de los pacientes tratados con infliximab, comparados con el 33.9 y 30.9% de los pacientes tratados con placebo ($p < 0.001$ en ambos casos). La proporción de pacientes con CUCI tratados con infliximab en remisión clínica a la semana 30 fue cuatro veces mayor en los pacientes con cicatrización de la mucosa a la semana 8 (48.3 vs. 9.5%, respectivamente).

El ensayo MUSIC²³ es un estudio fase abierta que evaluó la mejoría endoscópica de pacientes con EC activa tratados con certolizumab pegol, a la semana 10 se encontró que 5% de los pacientes lograron cicatrización de la mucosa.

En el estudio EXTEND²⁴ que evaluó la eficacia del adalimumab en pacientes con EC se evaluó la cicatrización de la mucosa a la semana 52 y se encontró que el 24.2% de los pacientes tratados con adalimumab la habían alcanzado comparados con el 0% de los pacientes tratados con placebo ($p < 0.001$).

La presencia de úlceras en EC en la primera colonoscopia está asociada con mayor riesgo para resecciones quirúrgicas después de un seguimiento de 52 semanas (riesgo relativo [RR]: 5.43, IC 95%: 2.64-11.18, $p < 0.0001$)¹⁴.

En un estudio francés²⁵ con pacientes con diagnóstico de CUCI refractaria a esteroides, la presencia endoscópica de lesiones graves fue un factor predictivo independiente para colectomía (razón de riesgo [HR] ajustado: 2.38, IC 95%: 1.80-3.14).

Schnitzler, et al.²⁶ evaluaron el impacto de la cicatrización de la mucosa a largo plazo en los pacientes con EII. A los 5 años, 65% de los pacientes que alcanzaron la cicatrización de la mucosa la mantuvieron comparado con 40% de los pacientes que no la alcanzaron ($p = 0.0004$). Se encontró que la cicatrización de la mucosa es un predictor de respuesta sostenida al tratamiento con infliximab, el análisis mostró que existía una mejor supervivencia libre de enfermedad en los pacientes con cicatrización de la mucosa comparado con los pacientes que no la alcanzaron ($p < 0.001$). El tratamiento calendarizado con infliximab estuvo asociado con mejor cicatrización de la mucosa (73.5%) que el tratamiento episódico (60.5%, $p = 0.0609$). Los pacientes con ausencia de cicatrización de la mucosa en la endoscopia necesitaron significativamente mayor cantidad de cirugías abdominales que los pacientes con cicatrización parcial (14.1 vs. 38.4%, respectivamente; $p < 0.0001$). En general, 42.2% de los pacientes con cicatrización de la mucosa necesitaron hospitalización

durante el seguimiento comparado con 59.3% de los pacientes sin cicatrización de la mucosa ($p = 0.001$).

El protocolo *step-up/top-down*¹⁵ demostró que los pacientes que alcanzaron cicatrización de la mucosa a los 2 años mantuvieron un periodo de remisión libre de esteroides durante los siguientes dos años más frecuentemente que aquellos pacientes que tuvieron actividad endoscópica persistente a los dos años (71 vs. 27%, respectivamente; $p = 0.003$).

En los pacientes con CUCI se piensa que el desarrollo de displasia o neoplasias es causado por la inflamación crónica, la cual puede inducir directamente inestabilidad cromosómica y de los microsátélites. Varios estudios han demostrado que la inflamación endoscópica o histológica es un factor de riesgo para el desarrollo de cáncer colorrectal²⁷⁻³⁰.

En un estudio²⁸ se encontró que la endoscopia con hallazgos macroscópicos normales disminuía el riesgo a 5 años de cáncer al mismo que el de la población general (RM: 0.38, IC 95%: 0.19-0.74, $p = 0.003$), también demostró que los pacientes con CUCI con mayor grado de actividad tienen mayor riesgo de cáncer o displasia (RM: 2.73, IC 95%: 1.44-5.18, $p = 0.002$). En otro estudio epidemiológico²⁷ que incluyó pacientes con CUCI de larga evolución y controles, el grado de inflamación fue el único factor de riesgo independiente para el desarrollo de cáncer colorrectal (RM: 4.96, IC 95%: 2.10-10.48, $p < 0.001$).

Beigel, et al.³¹ encontraron que en los pacientes que alcanzaron cicatrización de la mucosa los valores de proteína C reactiva (PCR) después de la colonoscopia de seguimiento fueron menores comparados con la PCR al inicio del estudio ($p = 0.002$), mientras que no hubo diferencia significativa en los valores de PCR en los pacientes que no tuvieron cicatrización de la mucosa. El análisis multivariado confirmó que los valores de PCR en la endoscopia de seguimiento son factores predictores para cicatrización de la mucosa en los pacientes que solo han recibido tratamiento con un tipo de anti-TNF ($p = 0.01$), no así para los pacientes que han recibido diferentes agentes anti-TNF.

El uso rutinario de la cicatrización de la mucosa como meta en el tratamiento en EII es muy problemático por varias razones. Primeramente está poco claro cómo definir la cicatrización de la mucosa en EII; aunque en EC parece que es más informativa la evaluación endoscópica que la histológica, en CUCI parece ser que se necesitan ambas evaluaciones para predecir desenlaces terapéuticos¹⁶.

Reducción de hospitalizaciones y necesidad de tratamiento quirúrgico

Múltiples estudios han reportado que la terapia anti-TNF además de tener un impacto sobre la cicatrización de la mucosa, tiene un impacto favorable al reducir las hospitalizaciones y las intervenciones quirúrgicas.

Actualmente se considera que los requerimientos de hospitalizaciones y cirugías son marcadores de la gravedad de la EII. La hospitalización es una consecuencia común de las recaídas y contribuye significativamente a los costos de la enfermedad. Los agentes terapéuticos pueden reducir los índices de hospitalización y por tanto tienen un potencial para también disminuir los costos de la enfermedad^{32,33}.

Después de que se realizaron los ensayos ULTRA 1 y ULTRA 2 que evaluaron la eficacia de adalimumab en pacientes con CUCI se realizó un sub-estudio³² en donde se evaluó el papel del adalimumab en el riesgo de hospitalizaciones y colectomía. Se encontró que existía una reducción significativa en el índice de hospitalización por cualquier razón ($p = 0.03$), por complicaciones relacionadas con la CUCI ($p = 0.002$), y por complicaciones relacionadas con el tratamiento ($p = 0.005$) en el grupo de adalimumab comparado con el grupo placebo.

En una revisión sistemática³⁴ sobre el beneficio del infliximab sobre la reducción de las hospitalizaciones y cirugías en pacientes con EII se encontró que el infliximab reducía significativamente el riesgo de hospitalización comparado con los controles en ensayos aleatorizados controlados (RM: 0.51, IC 95%: 0.40-0.65, I^2 : 0%) y en estudios observacionales (RM: 0.29, IC 95%:

0.19-0.43, I^2 : 87%); la magnitud de la reducción del riesgo fue similar entre los pacientes con EC y CUCI. En pacientes con EC, tanto en los ensayos observacionales como en los ensayos aleatorizados controlados se observó que el tratamiento con infliximab se asoció con una reducción en el riesgo de necesidad de cirugías mayores que los controles en los estudios aleatorizados (RM: 0.31, IC 95%: 0.15-0.64, I^2 : 0%) y en los observacionales (RM: 0.32, IC 95%: 0.21-0.49, I^2 : 77%). Para los pacientes con CUCI se observó una reducción del riesgo para cirugía mayor en los ensayos aleatorizados (RM: 0.57, IC 95%: 0.37-0.88, I^2 : 0%), no así en los estudios observacionales (RM: 1.43, IC 95%: 0.65-3.13, I^2 : 76%).

En el ensayo ACCENT I¹ se reportó que después de 54 semanas de seguimiento había reducción en el riesgo de colectomía entre los grupos con tratamiento de mantenimiento con infliximab y aquellos que solo recibían terapia a demanda ($p = 0.01$).

Un sub-estudio³⁵ de los ensayos ACT 1 y ACT 2 que evaluó el índice de colectomías en estos pacientes observó que la incidencia acumulada de colectomías en la semana 54 de seguimiento fue mayor en el grupo con placebo (17%) que en el grupo de infliximab ($p = 0.02$), con una reducción de riesgo absoluta del 7% (HR: 0.59, IC 95%: 0.01-0.12). También se observó que hubo una disminución significativa en el número de hospitalizaciones comparado con placebo ($p = 0.003$).

Enfermedad de Crohn fistulizante

Las fístulas perianales representan una forma agresiva de la EC, ocurriendo en hasta el 40% de los pacientes. La etiología se desconoce, pero se han involucrado factores genéticos, inmunológicos y microbiológicos. Las fístulas se clasifican de acuerdo a su localización y su conexión con otros órganos. Las fístulas internas (entero-entéricas, entero-vesicales o entero-vaginales) conectan el intestino con varios órganos o estructuras anatómicas; las fístulas externas conectan el intestino con la piel perianal (fístulas

perianales) y con la abdominal (fístulas entero-cutáneas). Estas fístulas raramente curan espontáneamente o con terapia farmacológica y frecuentemente requieren de cirugía^{36,37}.

Aunque se utilizan regularmente en el tratamiento de las fístulas, los antibióticos y los inmunomoduladores no han demostrado ser efectivos para mantener una cicatrización sostenida de las fístulas en EC. Existe evidencia de que el uso de anti-TNF se asocia con un beneficio en los pacientes con enfermedad fistulizante³³.

En el primer estudio realizado en 1999³⁶ donde se evaluó la eficacia de infliximab en el tratamiento de EC fistulizante, se observó que la mayoría de los pacientes que recibieron 5 mg/kg de infliximab comparados con el grupo placebo respondieron al tratamiento, definido como una disminución del 50% o más en el drenaje de las fístulas ($p = 0.002$). Hubo una respuesta completa (cierre de fístulas) en el 55% de los pacientes con 5 mg/kg de infliximab comparado con el 13% de los pacientes en el grupo placebo ($p = 0.001$).

El grupo francés GETAID³⁸ condujo un estudio multicéntrico y retrospectivo en pacientes con fístulas entero-cutáneas bajo tratamiento anti-TNF. En este estudio se observó que solo el 33% de los pacientes estudiados logró la cicatrización completa de la fístula entero-cutánea, en el análisis multivariado se encontró que la falta de cicatrización estaba asociada con múltiples tractos de la fístula (HR: 5.80, IC 95%: 1.07-31.5, $p = 0.04$) y con la presencia de estenosis intestinales (HR: 4.67, IC 95%: 1.05-20.82, $p = 0.04$).

En el ensayo ACCENT II² se incluyeron pacientes con EC y fístula simple o compleja. Se observó que a la semana 54 el 23% de los pacientes en el grupo placebo tuvieron respuesta (definida como una disminución del 50% en el drenaje de las fístulas) comparados con el 46% de los pacientes con infliximab ($p = 0.001$).

En un sub-estudio del ensayo ACCENT II³⁹ donde se evaluó a las pacientes con fístula rectovaginal, el 71.4% de las pacientes con infliximab lograron la cicatrización de la fístula comparado con el 54.5% del grupo placebo.

Tonelli, et al.⁴⁰ condujeron un estudio piloto en el que se utilizaron inyecciones locales del agente anti-TNF adalimumab para tratar fístulas perianales en pacientes con EC. Se encontró que el 75% de los pacientes lograron la resolución completa y el 25% mostraron una mejoría en el drenaje y de los síntomas.

En 2012, El-Gazaaz, et al.⁴¹ realizaron un ensayo en el que compararon la estrategia de terapia anti-TNF combinada con cirugía para fístulas perianales en EC con pacientes tratados únicamente con cirugía. Los índices de curación clínica fueron más altos en los pacientes que recibieron tratamiento combinado que en aquellos que solo se sometieron a cirugía ($p = 0.001$).

En una revisión sistemática de la literatura³⁷ se encontró que el tratamiento combinado de terapia farmacológica (anti-TNF e inmunomoduladores) y cirugía es la estrategia con mejores índices de curación comparada con terapia farmacológica o quirúrgica por sí solas.

Es necesario que los cirujanos y los gastroenterólogos trabajen en conjunto para mejorar el pronóstico de este grupo de pacientes.

Duración del tratamiento

Existen pocos estudios que evalúen cuánto tiempo se debe mantener la terapia con agentes anti-TNF en EC y no existe ningún estudio que lo evalúe en CUCI.

Durante marzo de 2006 a diciembre de 2009 se realizó un ensayo denominado STORI⁴² en Francia y Bélgica en pacientes con EC que estuvieran con terapia con infliximab e inmunomodulador durante 1 año y que hubieran estado en remisión clínica libre de esteroides por lo menos durante 6 meses. El principal objetivo del estudio fue determinar el tiempo de recaída después de la suspensión del tratamiento con infliximab e identificar los factores asociados con un menor riesgo de recaída. Se incluyeron 115 pacientes, de los cuales 52 tuvieron recaídas confirmadas, la media de tiempo de seguimiento fue de 28 ± 2 meses, 40 de las recaídas ocurrieron dentro del primer año y 7 durante el segundo. De los pacientes que

Tabla 2. Factores asociados a recaídas en pacientes con enfermedad de Crohn posterior a la suspensión de infliximab

Factor	Valor p	HR
Tabaquismo	0.0358	1.78
Haber recibido corticosteroides de 12 a 6 meses previos al inicio del estudio	0.0553	2.25
Hemoglobina \leq 14.5 gr/dl	0.0391	2.39
Leucocitos $>$ 6 ($10^9/l$)	0.0714	1.66
PCR ultrasensible \geq 5 mg/l	0.0008	2.49
Calprotectina fecal \geq 300 μ g/g	0.0002	3.22
Índice endoscópico de gravedad en EC (CDEIS) $>$ 0	0.0581	1.79

HR: razón de riesgo.

recayeron, 93% lograron la remisión después de volver a ser tratados con infliximab y 98% tuvieron respuesta clínica.

Se realizó un análisis para encontrar los factores asociados con el tiempo de recaída y se encontró que los niveles de PCR \geq 5 mg/l (RR: 2.49, IC 95%: 1.41-4.39, $p = 0.0008$) y niveles de calprotectina fecal \geq 300 μ g/g (RR: 3.22, IC 95%: 1.68-6.15, $p = 0.0002$) estuvieron asociados con mayor riesgo de recaída, tal como se ilustra en la tabla 2.

Este trabajo demostró que, en general, la suspensión del tratamiento con infliximab no es una buena estrategia ya que se observó que aproximadamente el 50% de los pacientes tuvieron recaída después de la suspensión del tratamiento después de 1 o 2 años. Otro problema de suspender el tratamiento anti-TNF es que aumenta el riesgo de inmunización resultando en reacciones de hipersensibilidad al infliximab y pérdida del efecto terapéutico.

Debido a la poca evidencia que se tiene, no se puede hacer ninguna recomendación respecto a la duración del tratamiento con agentes anti-TNF⁴³. Aunque en la práctica clínica se debe tomar la decisión sobre mantener indefinidamente el tratamiento o suspenderlo de acuerdo a las características individuales de cada paciente.

Tratamiento combinado versus monoterapia

Existen varios estudios que sugieren que el tratamiento combinado de agentes anti-TNF con inmunomoduladores es más efectivo que la monoterapia con cualquiera de esos medicamentos, aunque también existen dudas sobre la eficacia a largo plazo de esta estrategia terapéutica y sobre la seguridad de combinar dos inmunosupresores por un periodo indefinido de tiempo, especialmente en hombres jóvenes⁴⁴⁻⁴⁶. Existe muy poca información acerca del impacto que tiene la terapia combinada con otros agentes anti-TNF aparte del infliximab, como adalimumab, certolizumab pegol o golimumab.

En un estudio realizado por Sokol, et al.⁴⁷ se evaluó la diferencia entre la efectividad de la terapia con infliximab y la terapia combinada con un inmunosupresor (tiopurinas o metotrexato), y se observó que la terapia combinada disminuye el riesgo de recaídas (RM: 0.50, IC 95%: 0.32-0.77) y disminuye la necesidad de cirugías abdominales (RM: 0.18, IC 95%: 0.05-0.63).

Entre marzo de 2005 y noviembre de 2008 se condujo un ensayo multicéntrico, aleatorizado y doble ciego denominado SONIC⁴⁸ de 30 semanas de duración con una extensión de 20 semanas y con la participación de 508 pacientes con diagnóstico de EC que fueron divididos en 3 grupos de acuerdo a la terapia administrada: 1) monoterapia con AZA, 2) monoterapia con infliximab y 3) terapia combinada con infliximab y AZA. A la semana 26, 56.8% de los pacientes recibiendo tratamiento combinado se encontraban en remisión clínica libre de esteroides comparado con los pacientes que recibieron AZA (30%, $p < 0.001$) y con los pacientes que recibieron infliximab (44.4%, $p = 0.02$). También se reportó que hubo una diferencia estadísticamente significativa en la cicatrización de la mucosa entre los pacientes que recibieron terapia combinada vs. AZA ($p < 0.001$) y vs. infliximab ($p = 0.06$). La incidencia de efectos adversos fue similar entre los tres grupos, sin encontrarse diferencias significativas.

El estudio UC SUCCESS⁴⁹ fue un ensayo aleatorizado, doble ciego que evaluó la eficacia de la terapia combinada de infliximab con tiopurinas en pacientes con CUCI entre noviembre de 2007 y febrero de 2010. A la semana 16 un mayor porcentaje de pacientes que recibieron terapia combinada alcanzó la remisión clínica libre de esteroides comparados con aquellos que recibieron AZA ($p = 0.32$) y aquellos que recibieron solamente infliximab ($p = 0.017$). Lo mismo ocurrió cuando se evaluó la cicatrización de la mucosa a la semana 16 cuando se comparó el grupo con terapia combinada con el grupo con AZA ($p = 0.001$). Se observó una mejoría mayor en el índice de Mayo total en los pacientes con terapia combinada comparados con los pacientes que recibieron AZA ($p < 0.001$) o infliximab ($p = 0.028$). No hubo diferencia estadísticamente significativa entre los tres grupos en cuanto a los efectos adversos que presentaron los pacientes.

El ensayo COMMIT⁵⁰ donde se evaluó la eficacia de la combinación de infliximab con metotrexato no encontró diferencia significativa entre estos pacientes y los que recibieron monoterapia con infliximab con respecto a la remisión libre de esteroides a la semana 50 ($p = 0.63$).

Algunos estudios han reportado que el uso de un inmunomodulador concomitante puede reducir la formación de anticuerpos anti-TNF y permitir así mayores cantidades de concentración del agente, resultando en mayor eficacia de la terapia.

Ungar, et al.⁵¹ demostraron que el uso de terapia combinada resulta en una supervivencia libre de formación de anticuerpos más larga ($p = 0.003$) y que el periodo de remisión de los pacientes que no formaron anticuerpos fue más prolongado que el de aquellos que sí los formaron ($p = 0.01$).

Un estudio⁵² reportó que el uso de terapia combinada con adalimumab e inmunomoduladores no disminuía la formación de anticuerpos. En contraste, los pacientes que recibieron infliximab en terapia combinada sí tuvieron una disminución en la formación de anticuerpos.

Protocolo top-down

La terapia actual en los pacientes con EC grave sugiere que se debe iniciar tratamiento con corticoesteroides como primera medida, reservando la terapia anti-TNF para pacientes que han fallado al tratamiento escalado con corticoesteroides y luego tiopurinas. Ha sido publicado en diversos estudios que la terapia temprana con inmunosupresores o la introducción temprana de agentes anti-TNF puede mejorar el desenlace de estos pacientes al mejorar el curso clínico de la enfermedad, retardando el tiempo de cirugía^{53,54}, mejorando la eficacia de los agentes anti-TNF^{6,12} y disminuyendo la pérdida de respuesta a estas terapias⁵⁵.

Se realizó el estudio *top-down*⁵⁶, donde se aleatorizaron 133 pacientes con diagnóstico reciente de EC en dos grupos, el primer grupo recibió tratamiento temprano con inmunosupresores combinados (infliximab y tiopurinas) y el segundo grupo recibió el tratamiento convencional con corticoesteroides.

A la semana 52 el 61.5% de los pacientes en tratamiento temprano con inmunosupresión se encontraban en remisión comparados con el 42.2% de los pacientes con tratamiento convencional (IC 95%: 2.4-36.3, $p = 0.0278$), después de la semana 52 no hubo diferencia entre los dos grupos. A la semana 104, se encontró cicatrización de la mucosa en el 73.1% del protocolo *top-down* comparado con el 30.4% del protocolo *step-up* ($p = 0.002$).

Este estudio demostró que en los pacientes con EC que no habían recibido tratamiento previo con corticoesteroides, tiopurinas o biológicos, la terapia temprana con agentes inmunosupresores combinados resulta en una mayor proporción de pacientes en remisión, en una inducción a la remisión y normalización de los niveles de PCR más rápida comparado con los pacientes que se encontraban con tratamiento convencional.

Existen varios estudios de cohorte en poblaciones y hospitales de tercer nivel que han reportado que hasta el 50% de los pacientes con

EII tienen un curso benigno de la enfermedad, y por lo tanto, esta porción de pacientes nunca requerirá el uso de terapia inmunosupresora o anti-TNF. Debido a los posibles efectos secundarios que puede tener la terapia anti-TNF, muchos estudios sugieren que el tratamiento sea un protocolo *step-up* acelerado para los pacientes con mal pronóstico donde se introduzcan los tratamientos apropiados a tiempo para evitar complicaciones a largo plazo.

Un estudio alemán⁵⁷ reciente evaluó en una cohorte prospectiva el tratamiento actual de los pacientes con EII de reciente diagnóstico y los factores que se asocian con el uso de inmunosupresores y terapia anti-TNF. En este estudio se encontró que el uso de esteroides al diagnóstico, la localización de la enfermedad y la necesidad de cirugía relacionada a la EII son factores predictores independientes para el uso de inmunosupresores y terapia anti-TNF. En los pacientes con CUCI se encontró que solo la extensión de la enfermedad fue un factor predictivo.

Seguridad de los anti-factor de necrosis tumoral

Para examinar la potencial relación entre el riesgo de cáncer y el tratamiento con terapia anti-TNF se analizó la información del registro TREAT⁵⁸. Éste fue un ensayo prospectivo, observacional y multicéntrico de cohorte a largo plazo en pacientes con EC, en el que un total de 6,273 pacientes fueron seguidos durante al menos 5 años. La proporción de pacientes que desarrollaron una neoplasia fue similar entre los pacientes que recibieron terapia con infliximab comparado con aquellos que recibieron otro tipo de terapia (RR: 0.90, IC 95%: 0.69-1.18, $p = 0.46$). Las neoplasias que mostraron mayor variación entre las dos cohortes de tratamiento fueron el carcinoma de piel de células escamosas (0.05 para infliximab vs. 0.08/100 años-paciente para otras terapias), neoplasias del colon (0.07 vs. 0.02/100 años-paciente), cáncer de pulmón (0.05 vs. 0.10/100 años-paciente), y cáncer renal (0.01 vs. 0.04/100 años-paciente).

Los resultados de este análisis indican que la edad al inicio (HR: 1.59 por 10 años; $p < 0.001$), la duración de la enfermedad (HR: 1.64 \times 10 años; $p = 0.012$) y el tabaquismo (HR: 1.38; $p = 0.045$) aumentan el riesgo de desarrollar una neoplasia, pero la terapia inmunosupresora sola (HR: 1.43; $p = 0.11$), terapia con infliximab sola (HR: 0.59; $p = 0.16$) o la combinación de ambas (HR: 1.22; $p = 0.34$) se pudieron asociar independientemente a un mayor riesgo de desarrollar una neoplasia maligna.

En este subanálisis no se observó ningún aumento en la incidencia de cáncer con la exposición a infliximab. Específicamente, no se demostró aumento en el riesgo de linfoma o cáncer de piel de tipo escamoso, que son cánceres que más se han relacionado a inmunosupresión.

En conclusión la terapia anti-TNF está dirigida a pacientes con EII refractarios o intolerantes al tratamiento convencional y de manera temprana en aquellos pacientes con EC con datos de mal pronóstico. Los diferentes desenlaces de la terapia anti-TNF han permitido mejorar la calidad de vida de los pacientes con EII al disminuir las hospitalizaciones y los procedimientos quirúrgicos, por lo que se recomienda que su uso sea por tiempo indefinido ya que es una terapia segura.

Bibliografía

1. Hanauer S, Feagan B, Lichtenstein G, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomized trial. *Lancet*. 2002;359:1541-9.
2. Sands B, Anderson F, Bernstein C, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2004;350:876-85.
3. Rutgeerts P, Sandborn W, Feagan B, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2005;353:2462-76.
4. Hanauer S, Sandborn W, Rutgeerts P, et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC I trial. *Gastroenterology*. 2006;130:323-33.
5. Sandborn W, Hanauer S, Rutgeerts P, et al. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial. *Gut*. 2007;56:1232-9.
6. Colombel J, Sandborn W, Rutgeerts P, et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology*. 2007;132:52-65.
7. Panaccione R, Colombel F, Sandborn W, et al. Adalimumab sustains clinical remission and overall clinical benefit after 2 years of therapy for Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;31:1296-309.
8. Sandborn W, Rutgeerts P, Enns R, et al. Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab. *Ann Intern Med*. 2007;146:829-38.
9. Reinisch W, Sandborn W, Hommes D, et al. Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: results of a randomized controlled trial. *Gut*. 2011;60:780-7.
10. Sandborn W, van Assche G, Reinisch W, et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2012;142:257-65.

11. Sandborn W, Feagan B, Stoinov S, et al. Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2007;357:228-38.
12. Schreiber S, Khaliq-Kareemi M, Lawrance I, et al. Maintenance therapy with certolizumab pegol for Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2007;357:239-50.
13. Sandborn W, Feagan B, Marano C, et al. Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2014;146:85-95.
14. Peyrin-Biroulet L, Ferrante M, Magro F, et al. Results from the 2nd Scientific Workshop of the ECCO. I: Impact of mucosal healing on the course of inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 2011;5:477-83.
15. Neurath MF. New targets for mucosal healing and therapy in inflammatory bowel disease. *Mucosal Immunol.* 2014;7:6-19.
16. Osterman MT. Mucosal healing in inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol.* 2013;47:212-21.
17. Pineton de Chambrun G, Peyrin-Biroulet L, Lémann M, et al. Clinical implications of mucosal healing for the management of IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2010;7:15-29.
18. Neurath MF, Travis SP. Mucosal healing in inflammatory bowel diseases: a systematic review. *Gut.* 2012;61:1619-35.
19. Colombel JF, Rutgeerts P, Reinisch W, et al. Early mucosal healing with infliximab is associated with improved long-term clinical outcomes in ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2011;141:1194-201.
20. Froslie KF, Johnsen J, Moum BA, et al. Mucosal healing in inflammatory bowel disease: results from a Norwegian population-based cohort. *Gastroenterology.* 2007;133:412-22.
21. D'Haens G, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2007;32:763-86.
22. Chevaux JB, Yavricka SR, Rogler G, et al. Mucosal healing with anti-TNF antibodies. *Digestion.* 2012;86:16-22.
23. Hebuterne X, Lemann M, Bouhnik Y, et al. Endoscopic improvement of mucosal lesions in patients with moderate to severe ileocolonic Crohn's disease following treatment with certolizumab pegol. *Gut.* 2013;62:201-8.
24. Rutgeerts P, Van Assche G, Sandborn WJ, et al. Adalimumab induces and maintains mucosal healing in patients with Crohn's disease: data from the EXTEND trial. *Gastroenterology.* 2012;142:1102-11.
25. Cacheux W, Seksik P, Lemann M, et al. Predictive factors of response to cyclosporine in steroid-refractory ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* 2008;103:637-42.
26. Schnitzler F, Fidder H, Ferrante M. Mucosal healing predicts long-term outcome of maintenance therapy with infliximab in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2009;15:1295-301.
27. Rutter M, Saunders B, Wilkinson K, et al. Severity of inflammation is a risk factor for colorectal neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2004;126:451-9.
28. Rutter M, Saunders B, Wilkinson K, et al. Cancer surveillance in longstanding ulcerative colitis: endoscopic appearances help predict cancer risk. *Gut.* 2004;53:1813-6.
29. Velayos FS, Loftus EV Jr, Jess T, et al. Predictive and protective factors associated with colorectal cancer in ulcerative colitis: a case-control study. *Gastroenterology.* 2006;130:1941-9.
30. Gupta RB, Harpaz N, Itzkowitz S, et al. Histologic inflammation is a risk factor for progression to colorectal neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2007;133:1099-105.
31. Beigel F, Deml M, Schnitzler F. Rate and predictors of mucosal healing in patients with inflammatory bowel disease treated with anti-TNF-alpha antibodies. *PLoS One.* 2014;9:e99293.
32. Feagan BG, Sandborn WJ, Lazar A, et al. Adalimumab therapy is associated with reduced risk of hospitalization in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2014;146:110-8.
33. Mandel MD, Miheller P, Müllner K, et al. Have biologics changed the natural history of Crohn's disease? *Dig Dis.* 2014;32:351-9.
34. Costa J, Magro F, Caldeira D, et al. Infliximab reduces hospitalizations and surgery interventions in patients with inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19:2098-110.
35. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Feagan BG, et al. Colectomy rate comparison after treatment of ulcerative colitis with placebo or infliximab. *Gastroenterology.* 2009;137:1250-60.
36. Present DH, Rutgeerts P, Targan S, et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med.* 1999;340:1398-405.
37. Yassin NA, Askari A, Warusavitarn J, et al. Systematic review: the combined surgical and medical treatment of fistulising perianal Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;40:741-9.
38. Amiot A, Setakhr V, Seksik P, et al. Long-term outcome of enterocutaneous fistula in patients with Crohn's disease treated with anti-TNF therapy: a cohort study from the GETAID. *Am J Gastroenterol.* 2014;109:1443-9.
39. Sands BE, Blank MA, Patel K, et al. Long-term treatment of rectovaginal fistulas in Crohn's disease: Response to infliximab in the ACCENT II study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2004;2:912-20.
40. Tonelli F, Giudici F, Rosario Asteria C. Effectiveness and safety of local adalimumab injection in patients with fistulizing perianal Crohn's disease: a pilot study. *Dis Colon Rectum.* 2012;55:870-5.
41. El-Gazzaz G, Hull T, Church JM. Biological immunomodulators improve the healing rate in surgically treated perianal Crohn's fistulas. *Colorectal Dis.* 2012;14:1217-23.
42. Louis E, Mary J, Vernier-Massouille G, et al. Maintenance of remission among patients with Crohn's disease on antimetabolite therapy after infliximab therapy is stopped. *Gastroenterology.* 2012;142:63-70.
43. Dignass A, Lindsay JO, Sturm A, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: current management. *J Crohns Colitis.* 2012;6:991-1030.
44. Kotlyar DS, Osterman MT, Diamond RH, et al. A systematic review of factors that contribute to hepatosplenic T-cell lymphoma in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011;9:36-41.
45. Stallmach A, Hagel S, Gharbi A, et al. Medical and surgical therapy of inflammatory bowel disease in the elderly-prospects and complications. *J Crohns Colitis.* 2011;5:177-88.
46. Dulai PS, Siegel CA, Peyrin-Biroulet L. Anti-tumor necrosis factor-a monotherapy versus combination therapy with an immunomodulator in IBD. *Gastroenterol Clin N Am.* 2014;43:441-56.
47. Sokol H, Seksik P, Carrat F, et al. Usefulness of co-treatment with immunomodulators in patients with inflammatory bowel disease treated with scheduled infliximab maintenance therapy. *Gut.* 2010;59:1363-8.
48. Colombel J, Sandborn W, Reinisch W, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2010;362:1383-95.
49. Panaccione R, Ghosh S, Middleton S, et al. Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2014;146:392-400.
50. Feagan BF, McDonald JW, Panaccione R, et al. Methotrexate in combination with infliximab is no more effective than infliximab alone in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2014;146:681-8.
51. Ungar B, Chowers Y, Yavzori M, et al. The temporal evolution of anti-drug antibodies in patients with inflammatory bowel disease treated with infliximab. *Gut.* 2014;63:1258-64.
52. Van Schaik T, Maljaars JPW, Roopram RK. Influence of combination therapy with immune modulators on anti-TNF through levels and antibodies in patients with IBD. *Inflamm Bowel Dis.* 2014;0:1-7.
53. Lakatos PL, Czegledi Z, Szamosi T, et al. Perianal disease, small bowel disease, smoking, prior steroid or early azathioprine/biological therapy are predictors of disease behavior change in patients with Crohn's disease. *World J Gastroenterol.* 2009;15:3504-10.
54. Szamosi T, Banai J, Lakatos L, et al. Early azathioprine/biological therapy is associated with decreased risk for first surgery and delays time to surgery but not reoperation in both smokers and nonsmokers with Crohn's disease, while smoking decreases the risk of colectomy in ulcerative colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2010;22:872-9.
55. Rubin DT, Uluscu O, Sederman R. Response to biologic therapy in Crohn's disease is improved with early treatment: an analysis of health claims data. *Inflamm Bowel Dis.* 2012;18:2225-31.
56. D'Haens G, Baert F, van Assche G. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. *Lancet.* 2008;371:660-7.
57. Ott C, Takses A, Obermeier F. How fast up the ladder? Factors associated with immunosuppressive or anti-TNF therapy in IBD patients at early stages: results from a populations-based cohort. *Int J Colorectal Dis.* 2014;29:1329-38.
58. Lichtenstein G, Feagan B, Cohen R. Drug therapies and the risk of malignancy in Crohn's disease: results from the TREAT registry. *Am J Gastroenterol.* 2014;109:212-23.