



PROGRESOS EN GASTROENTEROLOGÍA

¿Es necesario asociar inmunomoduladores al tratamiento biológico en la enfermedad inflamatoria intestinal?

Fernando Gomollón^{a,*} y Javier P. Gisbert^b

^aServicio de Aparato Digestivo, Hospital Clínico Universitario, Facultad de Medicina, IACS, CIBEREHD, Zaragoza, España

^bServicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario la Princesa, Universidad Autónoma, CIBEREHD, Madrid, España

Recibido el 2 de marzo de 2009; aceptado el 6 de marzo de 2009

Disponible en Internet el 18 de julio de 2009

PALABRAS CLAVE

Biológicos;
Enfermedad inflamatoria intestinal;
Inmunosupresores;
Tratamiento combinado;
Azatioprina;
Infliximab;
Adalimumab;
Mercaptopurina;
Seguridad

KEYWORDS

Biological agents;
Inflammatory bowel disease;
Immunosuppressants;
Combined therapy;
Azathioprine;
Infliximab;
Adalimumab;
Mercaptopurine;
Safety

Resumen

Tanto los biológicos como los inmunosupresores son tratamientos estándares de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) y frecuentemente se utilizan juntos. Aunque la combinación puede añadir eficacia terapéutica y ayudar a prevenir la inmunogenicidad, hay una importante preocupación por el posible riesgo de efectos adversos, particularmente el linfoma. Obviamente las EII son enfermedades muy complejas y no hay una respuesta universal aplicable en todos los pacientes. En este trabajo en particular, los autores se aproximan al tema mediante una revisión narrativa en 3 partes. Primero revisan la historia del uso de estos fármacos en la EII. Más adelante revisan las pruebas disponibles y consideran en análisis separados la eficacia y la seguridad. Finalmente, se proponen diferentes estrategias para el uso de estos fármacos en los diversos escenarios clínicos, tanto en la enfermedad de Crohn como en la colitis ulcerosa. Aunque se revisaron cuidadosamente las pruebas, la perspectiva principal es la de un clínico práctico.

© 2009 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Must immunomodulators be added to biological treatment in inflammatory bowel disease?

Abstract

Both biological agents and immunosuppressants are standard treatments in inflammatory bowel disease (IBD) and are frequently used in combination. Although this combination can increase therapeutic efficacy and help to prevent immunogenicity, concerns about the risk of adverse effects – particularly lymphoma – have been raised. IBD are obviously highly complex diseases, with many possible clinical scenarios, and there is no a universal treatment applicable to all patients. In this report we address this issue in a narrative review consisting of three parts. First, we provide a historical overview of the use of immunosuppressants and biological agents in IBD. Secondly, we review the available

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: fgomollon@gmail.com (F. Gomollón).

evidence, with both efficacy and safety considered in separate analyses. Thirdly, we propose different ways of using these drugs in the distinct clinical scenarios, both in Crohn's disease and in ulcerative colitis. Although the evidence is thoroughly reviewed, the main perspective is that of the practicing clinician.

© 2009 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Superficialmente, podría plantearse la pregunta como una cuestión exclusivamente médica. Sin embargo, aun reconociendo el papel central del médico en la toma de decisiones clínicas, hay muchos puntos de vista diferentes para tener en cuenta. Una lista incompleta de personas interesadas serían el paciente, sus allegados, el médico, el investigador, el farmacéutico, el gestor, el epidemiólogo, el representante de la compañía farmacéutica, etc. De alguna forma, todas estas personas pueden estar implicadas en la decisión terapéutica, y todas estas personas están sujetas a uno de los peligros del siglo XXI: la «sobreinformación». En claro contraste con lo que ocurría sólo hace unos años, se reciben cantidades ingentes de información constantemente. Se suele repetir una obviedad: cantidad no es sinónimo de calidad; se olvida, en cambio, que no es seguro que la información de calidad sea la más influyente. De hecho, como bien saben los publicistas (y los políticos), la cantidad puede ser determinante. Todos los lectores que hayan llegado a esta línea tendrán la experiencia de cómo los resultados de un ensayo favorable a un fármaco determinado son presentados sucesivamente en congresos, reuniones, separatas, revistas, monografías, libros, sesiones, folletos y hasta en carteles publicitarios. A menudo, el número de veces que llega una información en un gráfico supera al número de pacientes incluido en el estudio. Y no debe olvidarse, además, que muchísimos pacientes, muchísimos médicos y casi todos los políticos son (somos) analfabetos estadísticos¹.

Por esto, los autores de este artículo desean avisar al lector de que no se va a escribir una revisión sistemática ni narrativa al uso, sino una revisión ad hoc con algunas premisas. El punto de vista fundamental será el del médico clínico que tiene que responder a una pregunta formulada por el paciente en la consulta. Se revisó la literatura médica más relevante, pero se trató de evitar la repetición de datos concretos si éstos están disponibles en la literatura médica previa. Este estudio se centra mucho más en un análisis crítico de éstos. Deliberadamente, además, no se olvidarán las impresiones subjetivas que, tras una experiencia de más de 20 años en el tratamiento de estos pacientes, han quedado en la memoria. No se va a revisar el tema desde la perspectiva inmunológica o básica, porque la extrapolación a la clínica de hipótesis experimentales es muy difícil, arriesgada y probablemente irrelevante a la hora de tomar decisiones. Tampoco este estudio se referirá, salvo en cuestiones de seguridad, a la experiencia paralela en enfermedades reumatológicas: las diferencias, por ejemplo genéticas, entre las entidades harían también excesivamente arriesgado extrapolar resultados. Este mismo tema ha sido revisado recientemente en forma de debate, con argumentos a favor² de la asociación de inmunomodu-

ladores al tratamiento biológico, en contra³ e incluso un arbitraje⁴. Cabe recomendar aquí la lectura de estos 3 excelentes artículos para completar los puntos de vista de los autores.

Inmunomoduladores (inmunosupresores) y enfermedad inflamatoria intestinal: una breve historia

Tras la descripción de la colitis ulcerosa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC) como entidades clínicopatológicas diferenciadas, las opciones de tratamiento médico eran prácticamente nulas. De forma empírica, durante la década de 1940 se introdujeron los corticoides en casos aislados: anecdóticamente, uno de los primeros en recibirlos (y conocer tanto sus efectos positivos como negativos) fue John F. Kennedy⁵, ya en 1937. Cuando la mortalidad de la CU en brote grave superaba el 30%, Sidney Truelove y Lloyd Witts demostraron en una serie de ensayos clínicos realizados en Oxford⁶ que la hidrocortisona era más eficaz que el placebo, que la mortalidad podía reducirse significativamente y que, cuando se retiraba, en la mayoría de los casos había recaídas⁷. Quizás sorprenda a algunos lectores, pero sus artículos originales incluían una descripción pormenorizada de los efectos secundarios y abordaban el tan «actual» tema de la cicatrización mucosa: al mejorar la clínica mejoraban la endoscopia y la histología⁸. Cincuenta años después, una revisión sistemática y un análisis de «metarregresión» confirman, punto por punto, las principales conclusiones de Sidney Truelove⁹.

El fracaso de los corticoides en el tratamiento a largo plazo, el desarrollo del concepto de «enfermedades autoinmunitarias» y la aparición de nuevos fármacos «inmunosupresores» fueron algunos de los factores que llevaron al uso de la mercaptopurina y la azatioprina en las enfermedades inflamatorias intestinales (EII)¹⁰; como describe, con profundo conocimiento personal, el recientemente fallecido Dr. Burton Korelitz. Sin embargo, el aparente fracaso de la azatioprina en el National Cooperative Crohn's Disease Study¹¹, así como el miedo a la toxicidad de estos fármacos¹⁰, no pudo contrarrestarse mediante las pruebas aportadas por algunos estudios¹². Así, su uso en la EC, y todavía más en la CU, se restringía a centros de referencia o a médicos concretos. Sólo cuando el metaanálisis de Pearson et al¹³ confirmó lo que defendían algunos, en especial el grupo del Mount Sinai de Nueva York, su uso comenzó a generalizarse. Básicamente, al juntar los datos de diversos estudios se demostró que la azatioprina y la mercaptopurina son eficaces en prevenir las recaídas, pero necesitan tiempo, y que su toxicidad es aceptable y menor que los beneficios obtenidos.

En los años siguientes, tanto la azatioprina como la mercaptopurina alcanzaron un papel central en el tratamiento a largo plazo de la EC y de la CU¹⁴. Aunque no son el fármaco ideal, puesto que no son muy eficaces en inducir la remisión, por su toxicidad y porque sólo mantienen la respuesta en una proporción de pacientes, permiten mantener a muchos otros en remisión, ahorrar corticoides (y toxicidad) y, muy probablemente, evitar cirugías. La calidad de vida de muchas personas se hizo críticamente dependiente del uso de estos medicamentos y, en menor número, del metotrexato. Por supuesto, quedaban —y quedan— muchas preguntas: ¿se tardó demasiado en administrarlos?¹⁵, ¿debe mantenerse indefinidamente?¹⁶, ¿son demasiado tóxicos?¹⁷, ¿es mayor el beneficio del fármaco o el riesgo del linfoma?¹⁸, ¿realmente se altera la historia natural de la enfermedad?¹⁹, entre otras. Sin duda, en los próximos años nuevos datos ayudarán a responder a estas preguntas. Pero, para seguir una de las premisas de este trabajo, la interpretación de la literatura médica y la experiencia clínica se resumen en que la azatioprina y la mercaptopurina eran (y son) fármacos muy baratos y muy útiles en el tratamiento de mantenimiento de las EII, con un equilibrio global entre beneficio y riesgo muy favorable. Por supuesto, no eran (ni son) la solución de las EII.

Aparecen los biológicos: un cambio radical

Los rápidos avances en el conocimiento del sistema inmunológico, en paralelo al desarrollo clínico de los trasplantes, llevaron a la aparición de líneas totalmente nuevas en la terapéutica médica. Uno de los problemas de los tratamientos disponibles, como los corticoides, era su *inespecificidad*: su acción era poco concreta y afectaba a múltiples dianas terapéuticas, unas buscadas y otras no. El conocimiento cada vez más profundo del sistema inmunitario y sus alteraciones permitía identificar nuevas dianas potenciales y más específicas para los tratamientos. En 1975, Georges Köhler y Cesar Milstein desarrollaron una técnica para la producción de anticuerpos monoclonales con la que se podría, al menos en teoría, dirigir la acción terapéutica hacia una diana muy concreta y aprovechar su gran especificidad²⁰.

Uno de los primeros probados en clínica humana fue un anticuerpo quimérico (con parte de molécula humana y parte de ratón), cuyo nombre durante su desarrollo fue cA2. Inicialmente fue dirigido al tratamiento del *shock* séptico, donde se pensaba que sus efectos sobre la citocina TNF- α (*tumor necrosis factor alpha* ‘factor de necrosis tumoral alfa’) iban a ser muy beneficiosos. Sin embargo, fracasó completamente en una demostración en que los resultados finales de la manipulación del sistema inmunitario son muy difíciles de predecir. Poco después, Sandor van Deventer y su grupo decidieron utilizarlo en el caso desesperado de una niña con una EC en la que habían fracasado todos los tratamientos conocidos. La paciente entró en remisión, y esto llevó a un estudio piloto en un total de 10 casos con resultados muy esperanzadores²¹. Tras esto, comenzó el desarrollo clínico mediante un programa de ensayos clínicos en los que se demostró su eficacia en la enfermedad luminal²² y fistulizante²³. Los resultados confirmaron una eficacia superior al placebo, especialmente en la enferme-

dad perianal (un campo especialmente difícil para el clínico y el paciente); finalmente, llevaron a la aprobación del producto para su uso en la clínica, primero por la FDA (Food and Drug Administration ‘Administración de alimentos y medicamentos’) y luego por la EMEA (European Medicines Agency ‘Agencia Europea de Medicamentos’).

No obstante las 2 agencias reguladoras se mostraron cautas por consideraciones de seguridad y de coste, y recomendaban su utilización sólo en casos graves o refractarios al tratamiento convencional. Además, los primeros datos a largo plazo no eran tan espectaculares y empezaron a demostrar una posible pérdida de eficacia en algunos pacientes, un fenómeno que podría ser debido a la aparición de anticuerpos anti-cA2²⁴. En la década siguiente, el infliximab y luego el natalizumab, el adalimumab y el certolizumab han confirmado que son agentes efectivos en el tratamiento de muchos pacientes con EII²⁵, y se han integrado en los algoritmos de tratamiento, especialmente de la EC²⁶. En síntesis, se utilizan para inducir la remisión y mantenerla, especialmente en pacientes de difícil control con los métodos convencionales. Su incorporación a la práctica clínica ha sido paulatina, poco a poco apareció nueva información procedente de ensayos clínicos y estudios observacionales, que se ha revisado recientemente²⁷. Se pueden plantear muchos temas en relación con indicaciones, tiempo de administración, eficacia real, coste y efectividad, coste y utilidad, y seguridad²⁸, pero tanto los médicos como los pacientes son especialmente sensibles a los riesgos potenciales de enfermedades malignas²⁹.

Al ir incorporándose nuevos tratamientos, el médico tiene la tendencia aprendida a combinarlos, y en el caso de los biológicos desde muy pronto ya se indicó²⁴ que el uso simultáneo de inmunosupresores podría retardar la aparición de anticuerpos antiinfliximab y mejorar la respuesta a largo plazo. En cierto modo, se extrapolaba la experiencia de inmunosupresión combinada del trasplante, así como la experiencia previa en la artritis reumatoide (AR) a las EII. Por supuesto, se asumía que algunos riesgos podrían ser potencialmente mayores, como también se había descrito en el trasplante. Y en este contexto, al ser muy necesarios los datos para facilitar la toma de decisiones clínicas en el día a día, aparecen en la literatura médica algunos casos de linfoma hepatoesplénico, aparentemente asociados al uso del infliximab o del adalimumab junto con la azatioprina o la mercaptopurina³⁰. Estos casos, que afectan sobre todo a personas muy jóvenes (la mayoría de menos de 30 años), además de su importancia objetiva, están gravados con una fuerte carga emocional. Y es en este punto cuando se plantea la pregunta del título. Vamos a tratar de obtener una respuesta, pero por partes. Se dividirá el análisis en 2 secciones:

¿Es más eficaz la combinación de biológicos e inmunosupresores para el tratamiento de las EII que los biológicos aislados?

¿Es menos segura la combinación de biológicos e inmunosupresores?

Eficacia de la combinación

Hay muchísimos datos de estudios observacionales, pero salvo algunas excepciones, este estudio se centrará de forma intencionada en estudios controlados. Ya se ha

mencionado el estudio de Targan²² en pacientes agudos con EC e infliximab, así como el de Present²³, diseñado específicamente para la enfermedad perianal fistulizante con el mismo fármaco. Además de éstos, se dispone de 2 grandes estudios a corto y medio plazo con infliximab en adultos, el ACCENT I³¹ en pacientes inflamatorios y el ACCENT II en pacientes fistulizantes³², y otro estudio en niños, el estudio REACH³³. Con el adalimumab hay disponibles datos de 3 grandes estudios: el estudio CLASSIC, publicado en 2 fases (aguda³⁴ y crónica³⁵); un estudio más extenso y detallado diseñado de acuerdo con los resultados preliminares del previo, el estudio CHARM³⁶, y el estudio GAIN realizado específicamente en pacientes que habían perdido la respuesta al infliximab³⁷. En el caso del certolizumab se conocen también los datos publicados de 2 estudios clínicos comparativos: el PRECISE I³⁸ en fase aguda y el PRECISE II³⁹. Todos estos ensayos comparten, además de prácticamente los mismos autores principales, un diseño muy similar. Se trata de ensayos controlados, en los que se compara el agente biológico frente al placebo en plazos desde un mes hasta 12 meses. Se utilizan criterios muy similares de remisión o de respuesta y se incluyen poblaciones aparentemente similares.

Todos estos estudios están diseñados para dar respuesta a las preguntas de las agencias reguladoras, más concretamente de las 2 agencias clave para poder entrar en los 2 mercados más importantes del mundo: la FDA para Estados Unidos (alrededor del 40% del mercado farmacéutico mundial y con gran influencia en las decisiones de otros países) y la EMEA para Europa. Las exigencias de estas agencias afectan considerablemente al diseño de estos estudios con el uso sistemático del placebo (incomprensible éticamente en algunas ocasiones) y la inclusión de números muy grandes de pacientes (lo que a veces parece resultar en poblaciones demasiado heterogéneas). Aunque desde la lógica del regulador pueda parecer lo correcto, las exigencias de la FDA o la EMEA llevan a situaciones como mínimo discutibles desde el punto de vista científico o clínico. Así, como se suelen exigir 2 estudios diferentes, la industria llega a patrocinar 2 estudios tan similares como el ACT I y el ACT II, en los que se analiza la eficacia del infliximab en la CU, con el mismo patrocinador, los mismos autores y las mismas conclusiones: al final, los editores de la revista forzaron a que se publicaran los resultados conjuntamente⁴⁰.

Todos estos ensayos proporcionaron básicamente una conclusión. Tanto para la inducción de la remisión como para el mantenimiento de ésta, en la EC los 3 agentes biológicos son mejores que el placebo con una seguridad aceptable y en la CU al menos lo es el infliximab (están en desarrollo estudios con adalimumab y de momento no hay datos con certolizumab). Las agencias reguladoras obtuvieron esta conclusión y permitieron la comercialización del infliximab para la EC en Europa y en Estados Unidos en 1999, del adalimumab para la EC en 2007 en ambos mercados, del infliximab para la CU en 2007 también en ambos mercados, y del certolizumab para la EC exclusivamente en Estados Unidos y Suiza en 2008, tras una más que discutible decisión de la EMEA en contra de este agente en Europa.

Si aquí se les permite a los autores de este artículo hacer un breve resumen subjetivo, su impresión como clínicos es que estos agentes representan un avance muy significativo

para muchos pacientes, que sus resultados en la práctica superan claramente a los publicados en los ensayos clínicos, aunque sus riesgos no son, en modo alguno, despreciables. Pero el aspecto sobre el que les gustaría llamar más la atención es que tras una enorme inversión de dinero y tiempo, estos ensayos no responden a preguntas esenciales para el clínico. Y una de éstas es la que aquí los ocupa: ¿es mejor utilizar estos agentes solos o asociados con inmunosupresores? A pesar de sumar varios miles de pacientes, seguidos en ocasiones durante 12 meses e incluso durante 18 meses en el caso del certolizumab, no es posible responder a esta pregunta porque *ninguno de estos ensayos está estratificado en función de los inmunomoduladores*. Los autores del presente trabajo están completamente seguros de que cualquier clínico que asesora a decenas o a cientos de pacientes con CU habría preferido un solo estudio ACT y estratificar a los pacientes por la toma simultánea de azatioprina. De todos estos ensayos han aparecido análisis post hoc en las diversas reuniones científicas sobre la enfermedad inflamatoria y, de forma invariable, han recibido el mismo mensaje: la asociación de biológicos e inmunosupresores *no* se muestra superior al biológico solo en la eficacia a corto plazo o en el mantenimiento de la remisión, ni en la EC ni en la CU. En el contexto de la preocupación por la seguridad, a menudo la industria aprovecha esta *conclusión* para indicar que el biológico aislado es la mejor alternativa. Sin embargo, ninguno de los estudios está diseñado específicamente para responder a esta pregunta, lo que provoca múltiples sesgos que dificultan la interpretación final. Simplemente, con los datos procedentes de estos ensayos, no puede extraerse una conclusión definitiva.

Por fortuna, no son los únicos estudios disponibles. Cabría detenerse aquí con mayor detalle en varios estudios diferentes que proporcionan información mucho más útil por su diseño.

El grupo francés GETAID (Groupe d'Etudes Thérapeutiques des Affections Inflammatoires du Tube Digestif) llevó a cabo un estudio diseñado para comprobar si el infliximab añadía eficacia a la estrategia tradicional de usar azatioprina en los casos de EC dependientes de esteroides⁴¹. Este grupo estudió a 113 pacientes en los que se utilizaba azatioprina: en algunos ya la llevaban antes del nuevo tratamiento, en otros casos se iniciaba en el estudio, y se aleatorizaban a 2 grupos: con infliximab o con placebo, utilizando la pauta de inducción con dosis a las 0, 2 y 6 semanas. El punto de análisis primario era la remisión a las 24 semanas, aunque se siguió a los pacientes hasta el año y, de hecho, se han evaluado posteriormente, aunque estos datos se han comunicado pero no se han publicado. A los 6 meses estaba en remisión sin esteroides el 57% de los pacientes que habían recibido infliximab y a los 12 meses, el 40% frente a un 29 y un 22%, respectivamente, de los que habían recibido placebo. Estos datos eran mejores en el subgrupo que no había recibido azatioprina previamente, que mostraba unas tasas del 63 y del 52%, respectivamente, para la remisión libre de esteroides a las 24 y las 52 semanas. Estas diferencias, que eran estadísticamente significativas, eran de gran relevancia para el clínico: inducir la respuesta con infliximab y azatioprina asociados significaba tasas de remisión más altas y que los pacientes recibían al final dosis de esteroides menores durante, al menos, un año, y todo

esto con un tratamiento subóptimo (desde el punto de vista teórico), puesto que es de suponer que de haber mantenido el infliximab se habrían obtenido respuestas mejores. Incluso con la utilización del infliximab sólo para la inducción, los resultados eran similares a los descritos en los grandes estudios controlados de infliximab²⁴, adalimumab³⁶ y certolizumab⁴² que se han citado anteriormente²⁷.

Pero hay un aspecto todavía más interesante del estudio al que, tal vez, no se le ha prestado la atención suficiente. En los pacientes que no habían recibido anteriormente azatioprina la tasa de remisión sin esteroides a las 12 semanas era del 83%, cifra no alcanzada en ningún otro estudio con biológicos y tan alta como el 64%, incluso en aquéllos en los que la azatioprina no había conseguido mantener la respuesta anteriormente. Aunque limitado por un número relativamente pequeño de pacientes, este estudio es muy importante por varias razones. En primer lugar, está diseñado por un grupo de trabajo independiente de la industria para responder a una pregunta de gran relevancia clínica. Y lo hace: 3 dosis de inducción de infliximab son mejores que el placebo. Pero, además, refleja la realidad de la práctica clínica: la mayoría de los pacientes reciben los 3 fármacos y son pacientes homogéneos, verdaderamente dependientes de esteroides (la dosis media que reciben de prednisona al entrar en el estudio es de 0,55 mg/kg de peso), muy parecidos a los que se ven en las consultas especializadas. Es más, la medida de la eficacia es la que verdaderamente le importa al paciente: estar en remisión sin necesitar tomar esteroides. Además, aunque la limitación de número es especialmente clave en este tipo de análisis, la seguridad del tratamiento fue aceptable. Queda claro, si se considera que este estudio es fiable, que *la combinación de infliximab, azatioprina (y al principio esteroides) es más eficaz que la azatioprina sola en inducir la remisión y mantenerla durante un año en la EC dependiente de esteroides*. Esto responde a la pregunta que se planteaba anteriormente, aunque evidentemente es un solo estudio. De hecho, un pequeño estudio comunicado en la Digestive Disease Week 2004 por el grupo de Mantzaris no encontraba diferencias similares, pero el número de pacientes era pequeño (20 frente a 25)⁴³.

Hay un trabajo similar, pero con la combinación de infliximab y metotrexato. Por el momento, sólo se dispone de la información en forma de resumen⁴⁴. En este estudio, los pacientes dependientes de esteroides recibían una combinación de infliximab y metotrexato o bien de infliximab y placebo. No se registraron diferencias entre ambos en la eficacia ni en los efectos secundarios medidos en la semana 52, ni en la actividad de la enfermedad ni en la calidad de vida. La conclusión fundamental de los autores es que la combinación no es más eficaz que un fármaco aislado, pero también llamaba la atención que se obtuvieran tasas de respuesta y de remisión muy altas (superiores al 60%) y superiores, por tanto, a las descritas en otros trabajos de la literatura médica. No obstante, parece que la potencia de la combinación en la AR no se repite en la EC.

Al tratar de responder a la hipótesis de si un tratamiento temprano mejoraría la respuesta en la enfermedad inflamatoria, se diseñó otro estudio sobre el que también los autores quieren llamar la atención de algún aspecto⁴⁵. También se trata de un estudio desarrollado a iniciativa de un grupo de trabajo, en el que se comparaba una estrategia

tradicional o «*step up*» (empezar con corticoides, dar azatioprina si hay dependencia de esteroides e infliximab si hay fracaso) con una estrategia *innovadora* en la que el tratamiento se iniciaba con infliximab y azatioprina (con corticoides de apoyo si era necesario). Se define la remisión como aquel paciente sin clínica (Crohn's Disease Activity Index inferior a 150), sin esteroides y sin cirugía; a los 6 meses, el 60% de los pacientes del grupo *innovador* estaban en remisión frente al 35,9% de los que recibieron un tratamiento *tradicional*. Al año, aunque las diferencias disminuían, eran todavía significativas: el 61,5 frente al 42,2%. No hubo diferencias en efectos secundarios y los mejores resultados clínicos eran paralelos a mejores resultados en la mucosa.

El análisis de este estudio es muy complejo, y no lo facilita el hecho de que fuera un estudio aleatorizado pero abierto. De hecho, el estudio presenta serias limitaciones metodológicas y es muy difícil separar el efecto de la introducción precoz de infliximab o de azatioprina (en realidad, imposible)⁴⁶. Sin embargo, de nuevo, al clínico experimentado le gusta poder ver estos resultados, porque en la sección de métodos identifica a pacientes como los que ve todos los días en la consulta. Especialmente llamativa es la figura 4, donde se aprecian 2 grandes diferencias entre los 2 grupos: la necesidad de mucha mayor dosificación global de esteroides en el grupo *convencional* y cómo este grupo cada mes que pasa se aproxima más al grupo *innovador* en cuanto a necesidades de inmunosupresión se refiere. Pero, otra vez, el aspecto sobre el que los autores quieren llamar la atención es una tasa de remisión (obsérvese que es remisión y no es respuesta) de un 63% en la semana 14 de aquellos pacientes tratados con infliximab y azatioprina, esta vez sin corticoides, una diferencia probablemente substancial con el estudio francés. Los efectos negativos no fueron diferentes en ambos grupos.

En cualquier caso, y en este punto se tiene mucha más experiencia con el infliximab, desde el punto de vista del clínico tiene mucha importancia el fenómeno de la pérdida de respuesta⁴⁷. Aunque si se lo analiza en profundidad, el problema no es tan sencillo de explicar; sí parece que la formación de los anticuerpos antiinfliximab podría ser el mecanismo fundamental para disminuir la eficacia del fármaco a medio o largo plazo. En la revisión citada⁴⁷ este tema se discute en mayor profundidad y sólo se puede concluir que no está probado que el uso concomitante de inmunosupresores disminuya la producción de anticuerpos o mejore la respuesta. Resulta, sin embargo, muy difícil analizar todos los factores implicados: enfermedad, inmunosupresión previa, tabaquismo, uso o no de premedicación sistemática, dosis de la premedicación en las infusiones, infliximab sistemático o a demanda, etc. Tantos factores hacen que los resultados de estudios pequeños sean muy heterogéneos y que el análisis de la literatura médica lleve a la conclusión aparente de que no hay nada claro.

No obstante, cuando se observan algunos estudios grandes, sí pueden notarse algunas tendencias relevantes. Parece que el infliximab *a demanda* resulta en mayor tasa de anticuerpos y de fracaso que el infliximab *sistemático* (dosis programadas cada 8 semanas)^{47,48}. Así, en un estudio amplio que abarca 100 pacientes consecutivos, la gran mayoría de los cuales (92%) llevaban un tratamiento inmunosupresor concomitante e infliximab sistemático, la tasa de reacciones

infusionales (un índice indirecto de la tasa de anticuerpos antiinfluximab) fue excepcionalmente baja (el 6% de los pacientes y el 1,4% de las infusiones)⁴⁹. Por el contrario, cuando se evalúa a los pacientes tratados a demanda, con una tasa esperada de aparición de anticuerpos antiinfluximab mayor, la población ideal para valorar si los inmunosupresores son eficaces en prevenir su aparición, tanto la azatioprina como el metotrexato se muestran claramente eficaces en reducir la formación de anticuerpos y, paralelamente, en obtener valores más altos de influximab en sangre, menor tasa de reacciones infusionales y, por tanto, menor necesidad de retirar el tratamiento⁵⁰. En otra población, en la que la mayoría de los pacientes reciben tratamiento sistemático, este efecto puede quedar *diluido* y no ser significativo ni, al menos aparentemente, clínicamente relevante⁵¹. Puede concluirse que la administración concomitante de inmunosupresores en la población que recibe el tratamiento a demanda disminuye la tasa de aparición de anticuerpos y, por tanto, puede mejorar la respuesta a largo plazo; sin embargo, el beneficio de los inmunomoduladores no está claro cuando el biológico se administra sistemáticamente⁵².

Como otro estudio para analizar, este trabajo se centrará en el estudio SONIC. Sólo se dispone de información parcial porque el estudio ha sido objeto de comunicaciones en el Congreso Europeo de 2008, en la ECCO (European Crohn and Colitis Organization) de 2009 así como en la reunión anual del American College, pero no ha sido publicado. Sin embargo, por su diseño es esencial para esta discusión y no puede obviárselo. Se trata de un ensayo clínico controlado con 3 grupos de tratamiento: influximab y placebo, influximab y azatioprina, y placebo y azatioprina en casos de EC que no han recibido inmunosupresores previamente. Hasta el momento se conocen los resultados a 26 semanas⁵³. En la semana 26 las tasas de remisión (libre de esteroides) fueron del 57% para los pacientes tratados con la combinación de influximab y azatioprina, del 45% para los pacientes tratados sólo con influximab y del 30% para los pacientes tratados sólo con azatioprina. Alguno de los subanálisis comunicados indican que las cifras son mejores en aquellos pacientes con datos objetivos de actividad (como lesiones endoscópicas demostradas o aumentos de la proteína C reactiva [PCR])⁵⁴; pero, hasta poder analizar en profundidad los datos en un formato de publicación, estas diferencias son difíciles de interpretar. No obstante, incluso siendo muy cauteloso en la interpretación, es un estudio aleatorizado, controlado y con un número muy importante de pacientes, que demuestra que, al menos a corto plazo, la combinación de influximab y azatioprina es superior para obtener una remisión. Aunque se espera con gran interés los datos de 52 semanas (un plazo de evaluación demasiado corto ya perjudicó a la azatioprina anteriormente, como se ha revisado), este estudio, junto con el estudio del GETAID, demuestra que la combinación es más eficaz en inducir la remisión.

Por la naturaleza crónica de la EC (y de la CU), el demostrar a corto plazo que la asociación de fármacos es más eficaz tendría una relevancia sólo parcial: ¿qué ocurre a largo plazo? Para tratar de responder a esta pregunta, Paul Rutgeerts, Gert van Assche y Severine Vermeire de la Universidad de Leuven diseñaron un estudio absolutamente fundamental para este análisis⁵⁵. En un grupo de 104

pacientes que habían recibido durante 2 años tratamiento concomitante con inmunosupresores e influximab y se encontraban en remisión clínica, se aleatorizaba a los pacientes a la retirada de la azatioprina o a su mantenimiento y luego se observaban durante 2 años. En lo que se refiere a la clínica (mantenimiento de la respuesta, necesidad de aumentar la dosis de influximab y porcentaje de retiradas del fármaco por efectos adversos), no se observaron diferencias entre los grupos. Los valores medios de influximab en sangre fueron menores en el grupo sin inmunosupresores, así como mantenían una cifra más alta de PCR. Estos 2 datos indican que se necesita un seguimiento a más largo plazo y que puede haber diferencias sutiles todavía no detectadas⁵⁶. Sin embargo, la conclusión fundamental del estudio avala los resultados de los análisis post hoc de los grandes estudios aleatorizados de los diversos biológicos²⁷: en muchos pacientes mantener la combinación indefinidamente no es necesario. Por supuesto, no todos los pacientes son iguales y algunas diferencias son fácilmente identificables: la enfermedad perianal tiene una tendencia muy superior a la recaída al retirar el influximab^{51,57,58} y es posible que su comportamiento sea también diferente a la hora de retirar un inmunosupresor.

Seguridad de la combinación

La seguridad de los tratamientos ha pasado a primer plano en los últimos años⁵⁹, y adquieren mayor importancia al utilizarse de forma generalizada la azatioprina, el metotrexato, la ciclosporina y, sobre todo, los agentes biológicos. Sin llevar a cabo una revisión exhaustiva, la preocupación por la seguridad es evidente en series clínicas con un porcentaje de efectos secundarios graves, incluidos los fallecimientos llamativos⁶⁰, o con la descripción de casos tan graves como los linfomas hepatoesplénicos asociados, al menos aparentemente, a la combinación de inmunosupresores y agentes biológicos (se han descrito con influximab y con adalimumab)³⁰. No es fácil establecer un equilibrio adecuado de beneficio y riesgo²⁸, y es especialmente complejo tanto para el médico como para el paciente²⁹ estimar adecuadamente los beneficios y los riesgos⁶¹. Si es ya difícil cuando se habla de un único tratamiento, la complejidad se multiplica cuando se tiene que evaluar el posible efecto aditivo o incluso sinérgico de una asociación de fármacos.

Se dispone de series clínicas⁶², metaanálisis⁶³, registros de farmacovigilancia⁶⁴, revisiones sistemáticas⁶⁵ e incluso de análisis de decisión²⁸, sin entrar en las evaluaciones de las agencias oficiales o revisiones de todas las «señales» de seguridad que van cambiando día a día⁶⁶. Sin embargo, no es tan fácil obtener respuesta a la pregunta: ¿es segura la combinación de inmunosupresores y biológicos? La mayor parte de los estudios confirma la suposición lógica de que la combinación de fármacos es más peligrosa que un fármaco aislado, como en el estudio caso y control de Toruner⁶². Sin embargo, es una serie hospitalaria, con un número limitado de casos muy graves y con toxicidades agudas, difíciles de extrapolar al paciente crónico, relativamente estable, ambulatorio. Las series a posteriori, como la de linfomas hepatoesplénicos³⁰, pueden proporcionar una visión muy alarmista, porque no se conoce el denominador: ¿cuántos

pacientes y durante cuánto tiempo han recibido este tratamiento? y ¿es comparable la incidencia a la de la población normal o a la de la población con EII?

Quizás los datos más aplicables a la práctica clínica provengan de los registros de farmacovigilancia. Así, el registro TREAT⁶⁴, aun reconociendo sus defectos (es un registro de inclusión voluntaria, de pacientes con y sin tratamiento con infliximab, pero no aleatorizado, poblacional ni controlado), al incluir varios miles de pacientes provenientes de la práctica clínica, se ajusta más a lo que se necesita: en este estudio la asociación con corticoides sí parece aumentar los riesgos de infecciones, pero no hay una clara señal de que la asociación entre inmunosupresores y biológicos resulte en un riesgo añadido significativo. Se han comunicado recientemente los resultados preliminares del estudio CESAME, un gran estudio caso y control realizado por el GETAID. Los datos confirman la asociación de linfoma y tiopurinas, pero con unas tasas de riesgo absoluto bajas, y todavía han de analizarse en detalle para poder identificar factores individuales. Curiosamente, el mismo estudio indica que la azatioprina protege significativamente del riesgo de cáncer colorrectal en la población con EII⁶⁷. No es fácil analizar los datos en cuanto a biológicos y linfoma, pero los metaanálisis más recientes indican una incidencia de 5,5 casos por 10.000 pacientes al año, incidencia superior a la esperada en la población control, pero atribuible también a la mayor gravedad de la enfermedad inflamatoria de base⁶⁸. Estos datos recientes muestran un riesgo de linfoma inferior al descrito anteriormente, lo que podría cambiar los resultados de los análisis de decisión²⁸.

En cualquier caso, la información sobre la seguridad de la combinación de tiopurinas y biológicos adolece de una limitación muy importante: el tiempo de seguimiento. Sólo se dispone de los biológicos desde hace 10 años, y la experiencia publicada referente al uso de estos fármacos a largo plazo es muy limitada, con cambios muy frecuentes, incluso en las recomendaciones de las agencias oficiales⁶⁶.

No obstante, se dispone de 3 líneas de pruebas que indican que la combinación no implica un grave riesgo individual. Una de éstas es directa. El análisis de la serie de Leuven, que incluye más de 600 pacientes tratados con infliximab, muchos de ellos en régimen de larga duración, no parece indicar que la combinación sea más insegura que el infliximab solo. Es, teóricamente, posible que algunos efectos negativos sean más probables (infecciones, neoplasias), mientras que otros (los dependientes de la inmunogenicidad y de la actividad de la enfermedad) sean incluso menos frecuentes: no es fácil saber qué lado de la balanza es más importante. En cualquier caso, y considerados globalmente, los riesgos específicos de la combinación no parecen ser grandes.

La segunda línea de pruebas son los ensayos clínicos que, aunque limitados por el número a la hora de extraer conclusiones sobre la seguridad, no muestran claras señales de que la combinación sea especialmente peligrosa a medio e incluso a largo plazo⁶⁹.

La tercera línea de pruebas es indirecta: proviene de los estudios sobre la AR. En la artritis, la combinación de biológicos e inmunosupresores es el tratamiento estándar en muchos casos, puesto que se ha probado que la eficacia es mayor, e incluso hay serios indicios de que su uso precoz puede modificar la historia natural de la enfermedad.

Aunque no se trata de la misma entidad, los datos procedentes de este grupo de pacientes son muy interesantes por 3 factores: a) el uso sistemático de la combinación; b) la mayor experiencia en el uso durante años de muy diversos biológicos, tanto utilizados en la EC (infliximab, adalimumab e incluso certolizumab) como no utilizados (etanercept y abatacept), y c) la población expuesta es de edad media mayor, y la edad es un factor de riesgo para los efectos negativos reconocido en prácticamente todos los estudios⁶¹. No obstante la importancia de los efectos negativos, cabe comentar que la rama de tratamiento ha llegado a mostrar en algunos estudios incluso una reducción de la *mortalidad* global, al menos en algunas enfermedades⁷⁰, como previamente se había descrito con el metotrexato⁷¹; entonces, ¿qué variable de seguridad puede ser más importante que ésta?

Como se señala en una excelente revisión reciente⁶⁶, las *señales* de seguridad pueden ir apareciendo según se va conociendo mejor el fármaco. En el caso de los biológicos que se utilizan en la EII y en la AR, destacan 2 grandes ejemplos: la tuberculosis⁷² y la hepatitis B⁷³. Esta experiencia se ha recogido en guías generales⁷⁴ o específicas⁷⁵. Cuando estas guías se aplican en la práctica, los problemas se reducen significativamente, como se ha probado en España en la población reumatológica⁷⁶ y directamente en la población con EII⁷⁷. Todavía más, la importancia de seguir las guías se confirma al demostrar que las complicaciones aparecen sobre todo en aquellos casos en los que *no* se han seguido las recomendaciones⁷⁸. Por tanto, el elemento más importante para la seguridad es seguir las guías de práctica clínica disponibles.

Escenarios clínicos

Se han revisado las pruebas desde una perspectiva muy panorámica. Pero el clínico no se enfrenta a diario con hipótesis teóricas. Lo que ve son pacientes *concretos* en circunstancias *concretas* que esperan recomendaciones *concretas* sobre lo que se debe hacer. La variabilidad de circunstancias biológicas, psicológicas y sociales es tal que los escenarios clínicos posibles son casi infinitos. No obstante, puede hacerse el esfuerzo de considerar algunas de las circunstancias clínicas más habituales. En esta sección, para los autores de este trabajo es preferible basarse en las revisiones que se han indicado en la introducción^{23,4}, aunque hay otros puntos de vista muy diferentes. Así, algunos autores de gran prestigio, como William Sandborn, indican un papel mucho más importante para los biológicos, tanto en el tratamiento inicial de la enfermedad como en el mantenimiento, y abogan claramente por preferir el biológico *sin* inmunosupresores asociados en la mayoría de las circunstancias de la enfermedad moderada a grave⁷⁹. A continuación se verán algunos escenarios en la EC.

Inducción de remisión en un caso grave

En este escenario se pueden asumir más riesgos, puesto que el no tratar puede tener consecuencias muy graves, incluida la mortalidad, a corto plazo. Por otra parte, cada vez hay más datos que indican que la tasa de remisiones es mayor si

se usan combinaciones de fármacos, como se ha detallado anteriormente^{41,45,44}. Por tanto, en esta circunstancia clínica puede estar justificada la combinación de biológico, inmunosupresor y esteroide. Por supuesto, para minimizar los riesgos, la dosis del esteroide se reducirá rápidamente, una vez alcanzada la respuesta, ya que los datos de numerosos estudios indican que puede ser el factor de riesgo más importante para las infecciones graves^{62,64}. Algunos autores preferirían utilizar el biológico solo como tratamiento único, ya desde el principio, como método de elección⁷⁹. En cualquier caso, en esta situación clínica será esencial progresar en la capacidad predictiva sobre la evolución de la enfermedad en un paciente individual para tomar decisiones más adecuadas a cada paciente y cada situación⁸⁰.

Mantenimiento de la remisión

Cuando se ha obtenido la remisión, se tienen 4 opciones de mantenimiento fundamentales: inmunosupresor solo, biológico solo, inmunosupresor y biológico asociados, o ningún tratamiento. Con los datos disponibles de la literatura médica cabe distinguir al menos 4 tipos de paciente distintos, en dependencia de haber o no enfermedad perianal y de haber fracasado (el paciente ya recibía tratamiento con inmunosupresor antes del último brote) o no haber fracasado el inmunosupresor (el paciente estaba «sin tratamiento previo» para inmunosupresores en el momento del último brote). Teniendo en cuenta costes, riesgos y beneficios potenciales, aunque no se puede descender a casos individuales, parece que podrían valorarse las siguientes opciones:

Paciente con enfermedad luminal con fracaso previo de los inmunosupresores. En este caso, el tratamiento se mantendría combinado durante los primeros 6 meses, que parecen ser los más importantes para la inmunogenicidad y, en ese momento, se retiraría el inmunosupresor para intentar mantener la remisión con una dosis fija de biológico. Si bien se consideraría la retirada del inmunosupresor en todos los pacientes, la decisión estaría todavía mucho más clara en los pacientes de menos de 30 años.

Paciente con enfermedad luminal sin uso previo de inmunosupresores. En este caso hay varias opciones. Parece que sería razonable inducir la remisión con la combinación mediante el mantenimiento del biológico durante los primeros 6 meses (como tratamiento «puente») para después intentar mantener la remisión con el uso único del inmunosupresor. La experiencia en muchos miles de pacientes avala que ésta es una opción muy razonable, que tiene 2 grandes ventajas: escaso riesgo y bajísimo coste. Es claro, no obstante, que esta estrategia no será suficiente en un número importante de pacientes, como demuestra el seguimiento a largo plazo del estudio del GETAID: en los pacientes dependientes de los esteroides la tasa de recaídas al mantener a los pacientes sólo con azatioprina fue muy alta y afectó a más de dos tercios de los casos⁸¹. Algunos preferirán también en estos pacientes el uso de biológicos aislados, basándose sobre todo en los resultados del estudio francés⁷⁹.

Paciente con enfermedad perianal con fracaso previo de los inmunosupresores. En estos pacientes la actitud sería similar a la que se ha señalado en pacientes con enfermedad luminal. Tras un período de tiempo de 6 meses con la combinación, el uso sistemático del biológico parece la opción más razonable. Probablemente, de tener éxito, el fármaco no podrá suspenderse.

Pacientes con enfermedad perianal sin uso previo de inmunomoduladores. En este caso, se plantean 2 opciones: mantener sólo el biológico o mantener la combinación, puesto que la tasa de mantenimiento de la remisión con el inmunosupresor solo es demasiado escasa. En este subgrupo de pacientes es tan importante mantener la remisión y maximizar a largo plazo la eficacia del biológico (hay muchas menos opciones terapéuticas, sobre todo por la dificultad inherente a la cirugía en estos casos) que las ventajas numéricas de la combinación tal vez sean pequeñas, pero probablemente suficientes para justificar los pequeños riesgos individuales. Desde luego, como mínimo en los primeros 6 meses habría de mantenerse la combinación, puesto que el potencial efecto sobre la inmunogenicidad, si bien es relativamente pequeño, sería muy importante para algunos pacientes con escasísimas opciones terapéuticas.

Todos estos escenarios se refieren a la EC. En la CU la experiencia es mucho menor. Sin embargo, los riesgos a largo plazo son siempre menos asumibles, dado que cabe la posibilidad de curar la enfermedad quirúrgicamente. Probablemente, en el contexto de la CU, cuando haya fracasado el tratamiento inmunosupresor, la opción más razonable sea el mantenimiento con el biológico aislado, mientras que cuando no se haya utilizado antes el inmunosupresor, caben 2 opciones: el mantenimiento con el biológico aislado y el mantenimiento con el inmunosupresor aislado. Elegir entre ambas opciones dependerá de las circunstancias individuales de cada caso, teniendo en cuenta que, hoy por hoy, la experiencia con los inmunosupresores es mucho mayor a largo plazo y que cualquier efecto secundario grave debe valorarse en una enfermedad curable por cirugía.

Los agentes biológicos han cambiado completamente el enfoque terapéutico en las EI y los pacientes son los principales testigos de este claro avance. Algunos expertos indican que su papel ha de ser cada vez mayor, se utilizarán antes y llegarán a ser los fármacos preferidos en las estrategias de mantenimiento en muchos pacientes⁷⁹. Sin embargo, no pueden desecharse rápidamente las estrategias que han sido esenciales para mejorar la calidad de vida de estos pacientes, como los inmunosupresores. Recuérdese el magnífico estudio observacional del grupo de Oxford⁸², con una experiencia acumulada de más de 30 años. Por otra parte, el uso de agentes biológicos conlleva indudables riesgos para los pacientes, por lo que su incorporación a los algoritmos de tratamiento, especialmente en las fases precoces, debe hacerse con precaución⁸³ y esta afirmación proviene del grupo con más experiencia directa en su uso clínico: el grupo de Paul Rutgeerts. Sin duda, los próximos años serán cada vez mejores para estos pacientes, aunque para esto los esfuerzos de aprendizaje continuo habrán de redoblar, puesto que las posibilidades terapéuticas continuarán expandiéndose no sólo en los agentes anti-TNF- α ⁸⁴. La ciencia está llevando hacia los *nanobodies*, por

ejemplo⁸³, pero no debe olvidarse que el bienestar real del paciente es el objetivo fundamental. Es bueno leer la revisión más reciente sobre biológicos⁸³, pero será mejor que a continuación cada uno dedicara un poco de tiempo a otro tipo de lectura. En opinión de los autores de este artículo⁸⁵, Atul Gawande, al describir la gran importancia de los factores personales en la práctica de la medicina y proporcionar el punto de vista de sociedades diversas, es una buena recomendación.

Conflictos de intereses

Ambos autores han recibido ayudas para la asistencia a congresos y reuniones científicas, así como para proyectos de investigación por parte de Schering-Plough, Abbott y UCB Pharma.

Agradecimientos

Al Dr. Julián Panés, porque algunas de las ideas de este estudio están inspiradas en las suyas.

Bibliografía

- Gigerenzer G, Guissemmaier W, Kurz-Milcke E, Schwarz LM, Woloshin S. Helping doctors and patients make sense of health statistics. *Psychological Science in the Public Interest*. 2008;8:53-96.
- García Sánchez V, Iglesias Flores E. ¿Debemos utilizar co-tratamiento con IMM convencionales asociados a terapia biológica? A favor. *Enfermedad Inflamatoria al Día*. 2008;7:103-6.
- García-Planella E, Gordillo Ábalos J. ¿Debemos utilizar co-tratamiento con IMM convencionales asociados a terapia biológica? En contra. *Enfermedad Inflamatoria al Día*. 2008;7:106-9.
- Ginard Vicens D. ¿Debemos utilizar co-tratamiento con IMM convencionales asociados a terapia biológica? Comentario. *Enfermedad Inflamatoria al Día*. 2008;7:109-10.
- The Health and Medical History of President John Kennedy [citado 2 Feb 2009] Disponible en: URL: <http://www.doctorzebra.com/Prez/g35.htm>.
- Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis. Preliminary report of a clinical trial. *BMJ*. 1954;2:375-8.
- Truelove SC, Witts LJ. Cortisone and corticotrophin in ulcerative colitis. *BMJ*. 1959;1:387-94.
- Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis: Final report of a clinical trial. *BMJ*. 1955;2:1041-8.
- Turner D, Walsh CM, Steinhart AH, Griffiths AM. Response to corticosteroids in severe ulcerative colitis: A systematic review of the literature and a meta-regression. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5:103-10.
- Korelitz BI, Present DH. A history of immunosuppressive drugs in the treatment of inflammatory bowel disease: Origins at the Mount Sinai Hospital. *The Mount Sinai Journal of Medicine*. 2000;67:214-26.
- Sumers RW, Switz DM, Sessions Jr JT, Beckett JM, Best WR, Kern F, et al. National Cooperative Crohn's Disease Study: Results of drug treatment. *Gastroenterology*. 1979;77:447-869.
- Present DH, Korelitz BI, Wishch N, Glass JL, Sachar DB, Pasternack BS. Treatment of Crohn's disease with 6-mercaptopurine. A long-term, randomized, double-blind study. *N Engl J Med*. 1980;981-7.
- Pearson DC, May GR, Fick GH, Sutherland LR. Azathioprine and 6-mercaptopurine in Crohn Disease. *Ann Intern Med*. 1995;123:132-42.
- Gisbert JP, Gomollón F, Maté J, Pajares JM. Preguntas y respuestas sobre el papel de la azatioprina y la 6-mercaptopurina en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal. *Gastroenterol Hepatol*. 2002;25:401-15.
- Etchevers MJ, Aceituno M, Sans M. Are we giving azathioprine too late? The case for early immunomodulation in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2008;14:5512-8.
- Gomollón F, García López S. Are we giving azathioprine too much time?. *World J Gastroenterol*. 2008;14:5519-22.
- Gisbert JP, Gomollón F. Thiopurine-induced myelotoxicity in patients with inflammatory bowel disease: A review. *Am J Gastroenterol*. 2008;103:1783-800.
- Lewis JD, Schwarz JS, Lichtenstein GR. Azathioprine for maintenance of remission in Crohn's disease: Benefits outweigh the risk of lymphoma. *Gastroenterology*. 2000;118:1018-24.
- Treton X, Bouhnik Y, Mary JY, Colombel JF, Duclos B, Soule JC, et al. Azathioprine withdrawal in patients with Crohn's disease maintained on prolonged remission: A high risk of relapse. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7:80-5.
- Kindt TJ, Golsby RA, Osborne BA. *Kuby immunology*. 6 ed. New York: WH Freeman and Company; 2007.
- Van Dullemen HM, Van Deventer SJ, Hommes DW, Bijl HA, Jansen J, Tytgat GN, et al. Treatment of Crohn's disease with anti-tumor necrosis factor chimeric monoclonal antibody (cA2). *Gastroenterology*. 1995;109:129-35.
- Targan SR, Hanauer SB, Van Deventer SJ, Mayer L, Present DH, Braakman T, et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group. *N Engl J Med*. 1997;337:1029-35.
- Present DH, Rutgeerts P, Targan S, Hanauer SB, Mayer L, Van Hogezand RA, et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med*. 1999;340:1398-405.
- Rutgeerts P, D'Haens G, Targan S, Vasiliasauskas E, Hanauer SB, Present DH, et al. Efficacy and safety of retreatment with anti-tumor necrosis factor antibody (infliximab) to maintain remission in Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1999;117:761-9.
- Lichtenstein GR, Abreu MT, Cohen R, Tremaine W. American Gastroenterological Association Institute Technical Review on corticosteroids, immunomodulators, and infliximab in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2006;130:940-87.
- Travis SP, Stange EF, Lémann M, Oresland T, Chowers Y, Forbes A, et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *Gut*. 2006;55:i16-35.
- Panés J, Gomollón F, Taxonera C, Hinojosa J, Clofent J, Nos P. Crohn's disease: A review of current treatment with a focus on biologics. *Drugs*. 2007;67:2511-37.
- Siegel C, Hur C, Korzenik JR, Gazelle GS, Sands BE. Risk and benefits of infliximab for the treatment of Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4:1017-24.
- Siegel CA, Levy LC, Mackenzie TA, Sands BE. Patient perceptions of the risks and benefits of infliximab for the treatment of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14:1-6.
- 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.
- Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Scheiber S, Comombel JF, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: The Accent I randomized trial. *Lancet*. 2002;359:1541-9.
- Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, Chey WY, Feagan BG, Fedorak RN, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2004;350:876-85.

33. Hyams J, Crandall W, Kugathasan S, Griffiths A, Olson A, Johanns J, et al. Induction and maintenance infliximab therapy for the treatment of moderate-to-severe Crohn's disease in children. *Gastroenterology*. 2007;132:863–73.
34. Hanauer SB, Sandborn WB, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, Macintosh D, et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: The CLASSIC-I trial. *Gastroenterology*. 2006;130:323–33.
35. Sandborn WB, Hanauer SB, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, Macintosh DG, et al. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: Results of the CLASSIC II trial. *Gut*. 2007;56:1232–9.
36. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Panaccione R, et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2007;132:52–65.
37. Sandborn WB, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Colombel JF, Panaccione R, et al. Adalimumab induction therapy for Crohn's disease previously treated with infliximab: A randomized trial. *Ann Intern Med*. 2007;146:829–38.
38. Sandborn WJ, Feagan BG, Stoinov S, Honiball PJ, Rutgeerts P, Mason D, et al. Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2007;357:228–38.
39. Schreiber S, Khalia-Kareemi M, Lawrance IC, Thomssen OO, Hanauer SB, McColm J. Maintenance therapy with certolizumab pegol for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2007;357:239–50.
40. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2005;246:76–84.
41. Lémann M, Mary JY, Ducloux B, Veyrac M, Dupas JL, Delchier JC, et al. Infliximab plus azathioprine for steroid-dependent Crohn's disease patients: A randomized placebo-controlled trial. *Gastroenterology*. 2006;130:1054–61.
42. Shao L-M, Chen MY, Chen QY, Cai JT. Meta-analysis: The efficacy and safety of certolizumab pegol in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;29:605–14.
43. Mantzaris GJ, Ployzou P, Karangiannidis A, Chriidou A, Kollakoy S, Tsounis D, et al. A prospective, randomized trial of infliximab (IFX) and azathioprine (AZA) for the induction and maintenance of remission of steroid-dependent Crohn's disease (CD). *Gastroenterology*. 2004;126:A54 (Abstract).
44. Feagan B, MacDonald JW, Panaccione R, Enns R, Bernstein Ch, Ponich T, et al. A randomized trial of methotrexate in combination with infliximab treatment of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2008;135:294–5 (Abstract).
45. D'Hane G, Baert F, Van Assche G, Caenepeel P, Vergauew 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.
46. Muñoz F, Gisbert JP. Lectura crítica de la literatura: tratamiento inmunosupresor combinado precoz frente a tratamiento convencional en pacientes con enfermedad de Crohn de nuevo diagnóstico: ensayo abierto aleatorizado. *Enfermedad Inflamatoria Intestinal al Día*. 2008;7:198–201.
47. Gisbert JP, Panés J. Loss of response and requirement of infliximab dose intensification in Crohn's disease: A review. *Am J Gastroenterol*. En prensa 2009.
48. Maser EA, Villela R, Silverberg MS, Greenberg GR. Association of trough serum infliximab to clinical outcome after scheduled maintenance treatment for Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4:1248–54.
49. Bermejo F, López San Román A, Algaba A, Van Domselaar M, Carneros J, Rivero M, et al. Eficacia de la premedicación con un esteroide y un antihistamínico en la prevención de las reacciones infusionales por infliximab. *Gastroenterol Hepatol*. 2008;31:629–32.
50. Vermeire S, Noman M, Van Assche G, Baert F, D'Haens 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.
51. Schnitzler F, Fidder H, Ferrante M, Noman M, Arijis I, Van Assche G, et al. Long-term outcome of treatment with infliximab in 614 Crohn's disease patients: Results from a single center cohort. *Gut*. 2009;58:452–500.
52. Van Assche GV, Vermeire S, Rutgeerts P. Management of loss of response to anti-TNF drugs: Change the dose or change the drug?. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2008;2:348–51.
53. Colombel JF, Rutgeerts P, Reinisch W, Mantzaris G, Kornbluth A, Rachmilievitz D, et al. SONIC: A randomized, double blind, controlled trial comparing infliximab, and infliximab plus azathioprine to azathioprine in patients with Crohn's disease naive to immunomodulators and biologic therapy. *GUT*. 2008;57:A1.
54. Colombel JF, Rutgeerts P, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilievitz D, et al. SONIC: A randomized, double-blind, controlled trial comparing infliximab and infliximab plus azathioprine to azathioprine in patients with Crohn's disease naive to immunomodulators and biologic therapy. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2009;S:S45–6 (Abstract).
55. Van Assche G, Magdelaine-Beuzelin Ch, D'Haens G, Baert F, Noman M, Vermeire S, et al. Withraeal of immunosuppression in Crohn's disease treated with scheduled infliximab maintenance: A randomized trial. *Gastroenterology*. 2008;134:1861–8.
56. Gutiérrez A, Gisbert JP. Comentario sobre el artículo: Withdrawal of immunosuppression in Crohn's disease treated with scheduled infliximab maintenance: A randomized trial. *Enfermedad Inflamatoria Intestinal al Día*. 2008;8:61–4.
57. Domènech E, Hinojosa J, Nos P, García-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.
58. Molnar T, Farkas K, Miheller P, Nyari T, Szepes Z, Herszenyi 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?. *Journal of Crohn and Colitis*. 2008;2:322–6.
59. Gomollón F. Seguridad de los tratamientos en la enfermedad inflamatoria intestinal. *Gastroenterol Hepatol*. 2006;29:45–51.
60. Colombel JF, Loftus Jr EV, Tremaine WJ, Egan LJ, Harmsen WS, Schleck CD, et al. The safety profile of infliximab in patients with Crohn's disease: The Mayo clinic experience in 500 patients. *Gastroenterology*. 2004;126:19–31.
61. D'Haens G. Risks and benefits of biologic therapy for inflammatory bowel diseases. *GUT*. 2007;56:725–32.
62. Toruner M, Loftus EV, 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.
63. Peyrin-Biroulet L, Deltenre P, De Suray N, Branche J, Sandborn WJ, Colombel JF. Efficacy and safety of tumor necrosis factor antagonists in Crohn's disease: Meta-analysis of placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6:644–53.
64. Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, Salzberg BA, Diamond RH, Chen DM, et al. Serious infections and mortality in association with therapies for Crohn's disease: TREAT registry. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4:621–30.
65. Bionski W, Lichtenstein GR. Safety of biologic therapy. *Inflamm Bowel Dis*. 2007;13:769–96.
66. Giezen TJ, Mantel-Teeuwisse AJ, Strauss SMJM, Schellekens H, Leufkens HGM, Egberts ACG. Safety-related regulatory actions for biologicals approved in the United States and the European Union. *JAMA*. 2008;300:1887–96.

67. Beaugerie L, Seksik P, Carrat F. Thiopurine therapy is associated with a three-fold decrease in the incidence of advanced colorectal neoplasia in IBD patients with longstanding extensive colitis: The CESAME prospective data. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2009;3:55–6.
68. Siegel C, Marden SM, Persing SM, Larson RJ, Sands BE. Risk of lymphoma associated with anti-TNF agents for the treatment of Crohn's disease: A meta-analysis. *Gastroenterology*. 2008;134:A144 (Abstract).
69. Feagan B, Panaccione R, Sandborn WJ, D'Haens GR, Schreiber S, Rutgeerts PJ, et al. Effects of adalimumab therapy on incidence of hospitalization and surgery in Crohn's disease: Results from the Charm study. *Gastroenterology*. 2008;135:1493–9.
70. Burmester GR, Meese PJ, Dijkmans BA, Gordon K, Lovell D, Panaccione R, et al. Adalimumab safety and mortality rates from global clinical trials of six immune-mediated inflammatory diseases. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jan 15. [Epub ahead of print].
71. Salliot C, Van der Heijde D. Long term safety of methotrexate monotherapy in rheumatoid arthritis patients: A systematic literature research. *Ann Rheum Dis*. 2008 Dec 5. [Epub ahead of print].
72. Keane J, Gersohon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwieerman WD, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med*. 2001;345:1098–104.
73. Esteve M, Saro C, González-Huix F, Suárez F, Forné M, Viver JM. Chronic hepatitis B reactivation following infliximab therapy in Crohn's disease patients: Need for primary prophylaxis. *GUT*. 2004;53:1363–5.
74. Domènech E, Esteve M, Gomollón F, Hinojosa J, Panés J, Obrador A, et al. Recomendaciones GETECCU-2005 para el uso de infliximab (Remicade) en la enfermedad inflamatoria intestinal. *Gastroenterol Hepatol*. 2005;28:126–34.
75. López-San Román A, Obrador A, Fortún J, Muñoz P, Gassull MA. Recomendaciones sobre la tuberculosis y el tratamiento de la enfermedad inflamatoria con infliximab. Actualización 2006. *Gastroenterol Hepatol*. 2006;29:81–4.
76. Carmona L, Gómez-Reino JJ, Rodríguez-Valverde V, Montero D, Pascual-Gómez E, Mola EM, et al. Effectiveness of recommendations to prevent reactivation of latent tuberculosis infection in patients treated with tumor necrosis factor antagonists. *Arthritis Rheum*. 2005;52:1766–72.
77. Zabana Y, Domènech E, San Román AL, Beltrán B, Cabriá JL, Saro C, et al. Tuberculosis chemoprophylaxis requirements and safety in inflammatory bowel disease patients prior to anti-TNF therapy. *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14:1387–91.
78. Gómez-Reino JJ, Carmona L, Angel Descalzo M, Biobadaser Group. Risk of tuberculosis in patients treated with tumor necrosis factor antagonists due to incomplete prevention of reactivation of latent infection. *Arthritis Rheum*. 2007;57:756–61.
79. Sandborn WJ. Current directions in IBD therapy: What goals are feasible with biological modifiers?. *Gastroenterology*. 2008;135:1442–7.
80. Weersma RK, Stokkers PCF, Van Bodegraven AA, Hogezaand RA, Verspaget HW, De Jong DJ, et al. Molecular prediction of disease risk and severity in a large Dutch Crohn's disease cohort. *GUT*. 2009;58:388–95.
81. Costes L, Colombel JF, Mary JY, Duclos B, Veyrac M, Dupas JL, et al. Long-term follow-up of a cohort of steroid-dependent Crohn's disease patients included in randomized trial evaluating short term infliximab combined with azathioprine. *Gastroenterology*. 2008;134:A134 (Abstract).
82. Fraser AG, Orchard TR, Jewell DP. The efficacy of azathioprine for the treatment of inflammatory bowel disease: A 30 year review. *GUT*. 2002;50:485–9.
83. Rutgeerts P, Vermeire S, Van Assche G. Biological therapies for inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2009;136:1182–97.
84. Peyrin-Biroulet L, Desreumaux P, Sandborn W, Colombel JF. Crohn's disease: Beyond antagonists of tumor necrosis factor. *Lancet*. 2008;372:67–81.
85. Gawande A. *Better. A surgeon's notes on performance*. London: Profile Books; 2007.