

Mesalamine in the maintenance treatment of Crohn's disease: a meta-analysis adjusted for confounding variables. *Camma C, Giunta M, Rosselli M, Cottone M. Gastroenterology 1997; 113: 1465-1473.*

## Resumen

El propósito del artículo<sup>1</sup> es realizar un análisis cuantitativo y cualitativo mediante la técnica del metaanálisis para estimar la efectividad y tolerabilidad de la mesalazina en el tratamiento de mantenimiento de la enfermedad de Crohn y determinar las estrategias de su uso óptimo.

Los autores realizan una selección de los ensayos clínicos controlados publicados desde 1986 hasta 1997. Los estudios son incluidos en el metaanálisis si comparan el tratamiento con mesalazina frente a un grupo control en la situación de enfermedad quiescente (definida como CDAI < 150) y si los pacientes que se incluyen son mayores de 18 años. De los 184 estudios localizados en la búsqueda, quince cumplen criterios de inclusión e incluyen un total de 2.097 pacientes. Se define la recidiva como un CDAI > 150 o un aumento de 60 a 100 puntos sobre la situación basal. La evaluación de la efectividad terapéutica se analiza por "intención de tratar". El metaanálisis expresa la diferencia de riesgo según el método de DerSimonian and Laird. Se calcula el número de pacientes a tratar para prevenir una recidiva (NNT). Se realiza un análisis global, un análisis de sensibilidad y un análisis multivariante para detectar factores predictores de recidiva. Se realiza un análisis de calidad de los artículos analizados mediante una técnica contrastada. Los resultados del metaanálisis muestran un beneficio global a favor del tratamiento con mesalazina (diferencia de riesgo [IC del 95%]) (-6,3 [-10,4 a -2,1]) con un NNT de 16. Cuando los estudios se analizan, según la remisión se hubiera obtenido con tratamiento quirúrgico (4 estudios) o médico (10 estudios), la diferencia de riesgo se mantiene significativa en el primer caso (-13,1% [-21,8 a -4,5]) y no en el segundo (fig. 1) (-4,7% [-9,6 a 2,8]). La proporción de efectos secundarios fue similar en el grupo de mesalazina (13,7%) y en control (14,9%) (NS).

En el análisis multivariante, la probabilidad de recidiva clínica es menor en los pacientes tratados, en los que presentan una localización ileal de la enfermedad y en aquéllos con mayor duración de

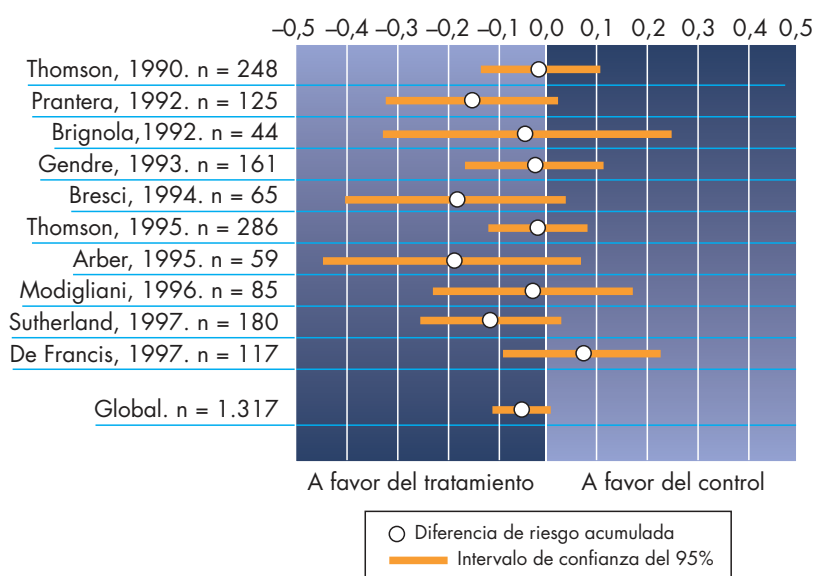
# Aminosalicilatos y enfermedad de Crohn. ¿Mantienen la remisión?

PILAR NOS

Servicio de Medicina Digestiva. Hospital La Fe, Valencia.

la enfermedad. También es menor en los pacientes en los que la remisión se induce tras resección. No se detectaron diferencias en función de la dosis administrada ni del tiempo en el que se inicia el tratamiento tras la recidiva. En el análisis de sensibilidad la diferencia a favor del tratamiento continuaba siendo significativa excepto si se excluían los ECC que valoraban la mesalazina en forma de liberación pH independiente, lo que motivaba la pérdida de significación estadística.

Los autores concluyen que el efecto terapéutico del fármaco en la prevención de la recidiva alcanzada tras tratamiento médico es poco satisfactorio, y el fármaco no tiene un efecto clínicamente relevante en la mayoría de los pacientes en situación de enfermedad de Crohn quiescente. Su efectividad es mayor para prevenir la recurrencia posquirúrgica y también es mayor en determinados subgrupos de pacientes (localización ileal y enfermedad de duración prolongada).



**Figura 1.** Metaanálisis de los 10 ensayos clínicos que valoran la prevención de la recidiva tras la remisión (no inducida por cirugía) en la enfermedad de Crohn, n=número de pacientes incluidos.

## Características y limitaciones del estudio

Como en todos los metaanálisis existen una serie de sesgos que los autores han intentado controlar.

**Sesgo de selección:** se refiere a la correcta localización de todos los estudios. Se ha realizado una búsqueda Medline sin restricción de lenguaje y con palabras clave adecuadas pero no se comenta si se ha contactado con los laboratorios farmacéuticos implicados en la comercialización del fármaco ni con las editoriales de las revistas para la inclusión de estudios con resultados negativos que no hayan sido publicados.

**Sesgo en el análisis:** se refiere a la correcta representación de los resultados. Los resultados han sido evaluados por “intención de tratar” es decir según el grupo de tratamiento asignado inicialmente en lugar del recibido, que es una estimación más correcta que el análisis por tratamiento. Para obtener la medida general de la eficacia se calculó la diferencia de riesgo entre la frecuencia de eventos en ambos grupos (tratados y no tratados). Se ha utilizado adecuadamente una medida relativa (reducción relativa de riesgo) y una medida absoluta (NNT). Se utiliza el Qw test para valorar la heterogenicidad cualitativa y cuantitativa y no se aceptó como clínicamente relevante un aumento en la diferencia de riesgos si el test era significativo ( $p < 0,05$ ).

**Sesgos de confusión:** son los producidos por una variable que se asocia con el efecto valorado y que no ha sido analizada. En este estudio no se han analizado variables que podrían tener efecto sobre el resultado tales como el hábito tabáquico y el pa-

trón evolutivo. Sin embargo, sí se han valorado otras variables como la localización de la enfermedad, la demora en la instauración del tratamiento de mantenimiento o la forma de inducción de la remisión, diferenciando la que se obtiene tras la resección quirúrgica.

**Análisis de sensibilidad:** Los autores realizan un metaanálisis en el que introducen un correcto análisis de sensibilidad, que pretende diferenciar determinadas circunstancias realizando metaanálisis por subgrupos, para ver si los resultados se mantienen. Así, por ejemplo, se realiza el análisis tras excluir los estudios con mejores y peores resultados, los publicados sólo como resúmenes de congresos, los que presentan una puntuación  $< 66\%$  en la calidad de la metodología, o las distintas formas de liberación del fármaco.

**Análisis de calidad metodológica de los ensayos incluidos:** Se incluye como apéndice al final del artículo, el cuestionario de calidad de Nicolucci, que utilizan los revisores para valorar la calidad de los ECC a analizar.

**Limitaciones de los ECC incluidos en el metaanálisis:** No todos ellos son doble-ciego, que es lo deseable, ni tampoco todos los estudios tienen un grupo control con placebo. En unos pocos se realiza el estudio valorando tratamiento frente a no tratamiento. La asignación del tratamiento se ha realizado de forma aleatoria aunque no se expresa el modo utilizado. La valoración de la eficacia se realiza con el CDAI, que es un índice subjetivo y dependiente del facultativo que lo aplica.

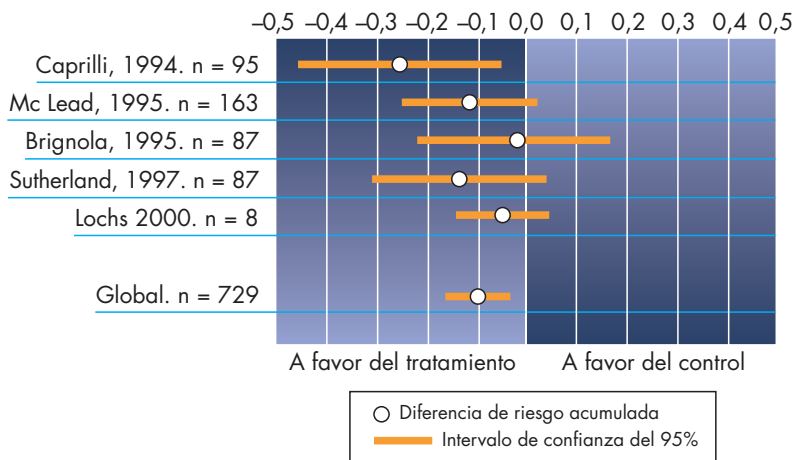
## Comentario

### Puntos clave

- La situación de inactividad en la enfermedad de Crohn no es perdurable. Aproximadamente la mitad de las pacientes presentará una recidiva clínica durante los dos años siguientes a la remisión alcanzada con tratamiento médico (corticoides).
- Casi la mitad de los pacientes intervenidos presentarán recurrencia clínica a los 5 años de la resección.
- La mesalazina no es eficaz, como norma general, en el tratamiento de mantenimiento tras una recidiva controlada con tratamiento médico.
- El beneficio de la mesalazina en la prevención de la recurrencia posquirúrgica es discreto. La eficacia es mayor en subgrupos de pacientes con localización ileal. La dosis utilizada debe ser alta: 3 g/día.

La enfermedad de Crohn es una entidad inflamatoria idiopática; en su curso natural se alternan frecuentemente brotes de actividad inflamatoria (recidivas) con períodos de remisión. Aunque sólo una minoría del tiempo los pacientes permanecen en situación grave (refractoriedad, corticodependencia o cirugía) y las situaciones más prevalentes son las de remisión y remisión posquirúrgica<sup>2</sup>, éstas no son perdurables y la probabilidad de permanecer libre de enfermedad activa es sólo del 12% a los 10 años<sup>3</sup>. La tasa de recidiva sintomática es de, aproximadamente, el 50-60% a los 2 años. La tasa de recurrencia clínica es, aproximadamente, del 40-50% a los 5 años de la resección quirúrgica. Se mantiene la controversia sobre el tratamiento de mantenimiento ideal.

Los aminosalicilatos son uno de los grupos farmacológicos más ampliamente prescritos en la enfermedad de Crohn; sin embargo, en la actualidad existe un amplio debate sobre su eficacia en el tratamiento de mantenimiento. Su mecanismo exacto de acción es desconocido y comienza, recientemente, a vislumbrarse. Entre sus propiedades antiinflamatorias, se han descrito su capacidad para inhibir el factor NF-kappa- $\beta$ , la síntesis de prostaglandinas y la activación plaquetar<sup>4</sup>. La forma de liberación



**Figura 2.** Metaanálisis de los 5 ensayos clínicos que valoran la prevención de la recurrencia posquirúrgica en la enfermedad de Crohn, n=número de pacientes incluidos.

del fármaco y su concentración tisular (y la de sus metabolitos) probablemente se relacione con la eficacia terapéutica, aunque este dato no se conoce con exactitud.

La sulfasalazina no se ha mostrado eficaz como tratamiento de mantenimiento de la enfermedad. En 1994 se publicaron dos metaanálisis para valorar la efectividad de la mesalazina en el mantenimiento de la remisión<sup>5,6</sup>. El primero de ellos analiza 8 ECC y el segundo diez (incluyendo los que valoran la sulfasalazina). Con ciertas diferencias metodológicas, ambos concluyen que las diferencias estadísticas son favorables al tratamiento. El artículo comentado<sup>1</sup> es también un metaanálisis pero realizado tres años después que los dos previos e incluye 7 estudios más publicados entre 1995 y 1997 y no analizados en los metaanálisis anteriores. Es el único que utiliza el concepto de NNT como medida práctica para describir los resultados. También es importante la valoración realizada de ciertos factores que pueden afectar el resultado, sobre todo la diferenciación entre prevención de la recurrencia tras una remisión inducida mediante tratamiento médico o quirúrgico. La situación de remisión alcanzada por la resección quirúrgica de la zona afectada es distinta a la situación de remisión alcanzada tras el tratamiento médico (corticoides), puesto que en el primer caso al iniciar el tratamiento profiláctico no existe enfermedad macroscópica. Existen varios factores que se relacionan con la posibilidad de recurrencia y que no son valorados en la mayoría de los ECC analizados, entre ellos, el hábito tabáquico y el comportamiento fenotípico (estenótico, fistulizante, inflamatorio).

En el tratamiento de mantenimiento de la enfermedad de Crohn se ha sugerido que el beneficio terapéutico sería mayor utilizando

dosis elevadas (3-4 g/día), por la relación sospechada entre la concentración tisular y la eficacia terapéutica, aunque no existe evidencia formal al respecto.

El fármaco es seguro en la mayoría de los pacientes, sin que haya diferencias en los ECC frente a los controles en la aparición de efectos secundarios. Pese a ello, se le reconoce una potencial nefrotoxicidad (nefritis tubulointersticial) y se recomienda control de la función renal (con niveles de creatinina sérica) antes y durante el tratamiento.

En el tratamiento de mantenimiento de la enfermedad de Crohn el único fármaco del que hay evidencia de eficacia clínicamente relevante es la azatioprina (Cochrane Database Syst Rev 2000; 2), con una *odds ratio* de 2,16 (IC del 95% [1,35-3,47]), NNT = 7 y NNP (número necesario para producir un efecto adverso) = 19. Este valor aumenta con dosis de 2,5 mg/k/día a 4,13 (IC del 95% [1,59-10,71]).

Con los resultados del artículo comentado, la mesalazina no debe indicarse como norma general para el mantenimiento de la remisión y debe valorarse su indicación individual en determinados subgrupos de

pacientes. Un metaanálisis reciente calcula la diferencia de riesgo en -10% (IC del 95% [-16,9% a -3,2%]) y NTT = 10<sup>7</sup> a favor del tratamiento en la situación de prevención de la recurrencia posquirúrgica (fig. 2). Se analizan los 5 ECC que han valorado esta condición. Si se excluye del metaanálisis uno de ellos, que no tenía grupo control, el NNT es de 12, lo que supone un beneficio discreto.

Todas las situaciones comentadas lo son, además, en términos de eficacia, es decir en condiciones ideales (ECC). La efectividad o magnitud de la intervención terapéutica en la práctica clínica es menor por una falta de cumplimiento terapéutico<sup>8</sup>, que en el caso de los aminosalicilatos puede ser del 40-50%.

## Bibliografía

1. Camma C, Giunta M, Rosselli M, Cottone M. Mesalamine in the maintenance treatment of Crohn's disease: a meta-analysis adjusted for confounding variables. *Gastroenterology* 1997; 113: 1465-1473.
2. Silverstein MD, Loftus EV, Sandborn WJ, Tremaine WJ, Feagan BG, Nietert PJ et al. Clinical course and costs of care for Crohn's disease: Markov model analysis of a population-based cohort. *Gastroenterology* 1999; 117: 49-57.
3. Munkholm P, Langholz E, Davidsen M, Binder V. Frequency of glucocorticoid resistance and dependency in Crohn's disease. *Gut* 1994; 35: 360-362.
4. Bantel H, Berg C, Vieth M, Stolte M, Kruis W, Schulze-Osthoff K. Mesalazine inhibits activation of transcription factor NF-kappa-β in inflamed mucosa of patients with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3452-3457.
5. Messori A, Brignola C, Trallori G, Rampazzo R, Bardazzi G, Belloli C et al. Effectiveness of 5-aminosalicylic acid for maintaining remission on patients with Crohn's disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 692-698.
6. Steinhart AH, Hemphill D, Greenberg GR. Sulfasalazine and mesalazine for the maintenance therapy of Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 2116-2124.
7. Cottone M, Camma C. Mesalamine and relapse prevention in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2000; 119: 597.
8. Kane S. Patient compliance and outcomes. *Inflamm Bowel Dis* 1999; 5: 134-137.