

Efectividad de la terapia combinada con Infliximab y Azatioprina en el manejo de la enfermedad de Crohn: Una revisión sistemática según las pautas PRISMA

Effectiveness of combined therapy with Infliximab and Azathioprine in the management of Crohn's disease:

A systematic review according to PRISMA guidelines

Carlos Ku-Chau ¹, María Fernanda Hashimoto-Vargas ²

RESUMEN

Objetivo: Evaluar la eficacia de la terapia combinada con Infliximab y Azatioprina en la enfermedad de Crohn. **Metodología:** Se realizó una revisión sistemática siguiendo las directrices PRISMA. Se buscaron 16 artículos en PubMed, Google Scholar y SciELO, aplicando criterios de inclusión y exclusión, complementados con 3 mediante búsqueda manual. **Resultados:** La terapia combinada demostró beneficios significativos en 19 estudios seleccionados. En el ensayo SONIC, superó a la monoterapia, logrando mayor remisión clínica (56.8% vs. 44.4%) y cicatrización de mucosa (43.9% vs. 30.1%) a la semana 26. Redujo la inmunogenicidad del Infliximab, elevando concentraciones séricas (3.5 mg/mL vs. 1.6 mg/mL). Otros estudios respaldaron la eficacia y seguridad, mostrando menor fracaso clínico, riesgo reducido de hospitalización o cirugía, y mejoras en la calidad de vida. **Discusión:** La investigación destaca la eficacia de la terapia combinada, respaldada por múltiples estudios, incluyendo SONIC. Se enfatiza su impacto a largo plazo, reduciendo eventos adversos y complicaciones. La gestión individualizada y la seguridad general son esenciales al considerar esta estrategia terapéutica en el manejo de la enfermedad de Crohn. La reducción de la inmunogenicidad y la sostenibilidad de la respuesta terapéutica refuerzan la posición de la terapia combinada como opción preferida, proporcionando valiosa perspectiva para futuras investigaciones.

Palabras clave: enfermedad de Crohn, terapia combinada, infliximab, azatioprina, efectividad, respuesta al tratamiento.

ABSTRACT

Objective: Evaluate the efficacy of combined therapy with Infliximab and Azathioprine in Crohn's disease. **Methodology:** A systematic review was conducted following PRISMA guidelines. Sixteen articles were searched in PubMed, Google Scholar, and SciELO, applying inclusion and exclusion criteria, complemented with 3 through manual search. **Results:** Combined therapy demonstrated significant benefits in 19 selected studies. In the SONIC trial, it outperformed monotherapy, achieving higher clinical remission (56.8% vs. 44.4%) and mucosal healing (43.9% vs. 30.1%) at week 26. It reduced Infliximab immunogenicity, increasing serum concentrations (3.5 mg/mL vs. 1.6 mg/mL). Other studies supported efficacy and safety, showing lower clinical failure, reduced risk of hospitalization or surgery, and improvements in quality of life. **Discussion:** The research highlights the effectiveness of combined therapy, supported by multiple studies, including SONIC. Emphasis is placed on its long-term impact, reducing adverse events and complications. Individualized management and overall safety are essential when considering this therapeutic strategy in Crohn's disease management. Reduction in immunogenicity and sustainability of therapeutic response reinforce the position of combined therapy as a preferred option, providing valuable insight for future research.

Keywords: Crohn's disease, combination therapy, infliximab, azathioprine, effectiveness, treatment response.

¹ Facultad de Medicina de la Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima - Perú.

² Facultad de Medicina de la Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas, Lima - Perú.

Citar como: Ku-Chau C, Hashimoto-vargas M. Efectividad de la Terapia Combinada con Infliximab y Azatioprina en el manejo de la Enfermedad de Crohn: Una Revisión Sistemática según las pautas PRISMA. *Interciencia méd.* 2024;14(2): 29-42 DOI: [10.56838/icmed.v14i2.205](https://doi.org/10.56838/icmed.v14i2.205)

Recibido: 18/12/2023 **Aprobado:** 21/05/2024



Esta obra está bajo una licencia internacional [Creative Commons Atribución 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Introducción

La enfermedad de Crohn (EC) es una enfermedad inflamatoria crónica que afecta principalmente el tracto gastrointestinal. Se caracteriza principalmente por presentar inflamación recurrente y remitente. Pertenece a un grupo de enfermedades conocidas como enfermedades inflamatorias intestinales (EII), que también incluyen la colitis ulcerosa (CU). La enfermedad de Crohn puede afectar cualquier parte del tracto gastrointestinal, desde la boca hasta el ano, pero suele comprometer con mayor frecuencia el área del intestino delgado y el colon. Aunque la causa etiológica de la enfermedad de Crohn no se conoce por completo, se plantea que es ocasionada por una combinación de factores genéticos, ambientales e inmunológicos.

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad de Crohn varían ampliamente de una persona a otra, pudiendo presentar desde diarrea persistente, dolor abdominal, pérdida de peso y fatiga, hasta fiebre y sangrado a nivel rectal. La inflamación crónica del intestino puede llevar a complicaciones graves como estrechamiento del intestino, obstrucción, fístulas y abscesos.

Aunque no existe un tratamiento definitivo, el objetivo del manejo terapéutico es controlar la inflamación y reducir los síntomas para lograr la remisión y mejorar la calidad de vida del paciente. En el manejo se utilizan antiinflamatorios, inmunosupresores, corticosteroides y terapias biológicas dirigidas, además de cambios en la dieta y el estilo de vida. El manejo es complejo y requiere una atención médica cercana y continua. Es importante seguir el tratamiento para controlar los síntomas y prevenir complicaciones a largo plazo.

Las estrategias de tratamiento actuales tienen como objetivo inducir y mantener la remisión, mejorar los síntomas clínicos, prevenir la progresión de la enfermedad y optimizar los resultados a largo plazo. Se ha sugerido la terapia combinada con Infliximab, un inhibidor de TNF, y Azatioprina, un agente inmunosupresor, como un enfoque potencial para maximizar la efectividad del tratamiento. Comprender la eficacia de esta terapia combinada es importante para guiar las decisiones de tratamiento y mejorar los resultados de los pacientes.

La efectividad de la terapia combinada con Infliximab y Azatioprina en inducir y mantener la remisión, reducir los síntomas clínicos, prevenir la progresión de la enfermedad y optimizar los resultados a largo plazo será evaluada de manera crítica. También se discutirán análisis de efectividad comparativa que comparen la terapia combinada con la monoterapia u otras estrategias de tratamiento. Se abordarán las implicaciones de los hallazgos para la práctica clínica y las futuras direcciones de investigación.

Material y métodos

En este trabajo se ha llevado a cabo una revisión sistemática de la literatura científica publicada sobre la efectividad de la terapia combinada (Infliximab y Azatioprina) para la enfermedad de Crohn. Para su elaboración, se han seguido las directrices de la declaración PRISMA para la correcta realización de revisiones sistemáticas. **(Figura 1)** A continuación, se detallará el proceso de elaboración en sus distintas fases.

Búsqueda inicial

Las primeras búsquedas se realizaron en junio de 2023 combinando los términos 'Crohn's Disease' y 'Combination Therapy' en las bases de datos PubMed, Google Scholar y SciELO. Posteriormente, se amplió con una combinación, usando los operadores booleanos AND y OR según conviniera, de los términos 'Infliximab', 'Azathioprine', 'effectiveness' y 'treatment response'. Estas búsquedas arrojaron una cantidad considerable de resultados, bastantes de ellos coincidían o no eran útiles para la revisión, pero nos brindaron un panorama del tema.

Debido a que los resultados arrojados por SciELO fueron los más escasos y no parecían aportar ningún estudio que no estuviera incluido en las otras dos bases de datos, se decidió su eliminación de la búsqueda sistemática.

Búsqueda sistemática

La búsqueda sistemática se realizó nuevamente en julio de 2023, en PubMed y Google Scholar.

La combinación de términos que arrojó mejores resultados en ambos buscadores fue la siguiente:

("Crohn's disease" OR "Crohn disease") AND ("infliximab" OR "anti-TNF" OR "TNF inhibitor") AND ("azathioprine" OR "immunosuppressive agent") AND ("combination therapy" OR "combination treatment" OR "dual therapy" OR "concomitant therapy" OR "add-on therapy") AND ("effectiveness" OR "efficacy" OR "outcome" OR "remission" OR "response" OR "clinical" OR "safety").

Concretamente, se obtuvieron 99 resultados en PubMed y 170 en Google Scholar. Antes de proceder a la selección de artículos, se definieron los criterios de inclusión y exclusión.

Criterios de inclusión

- **Población:** Pacientes adultos de 18 a 65 años, varón o mujer, y con diagnóstico de enfermedad de Crohn [enteritis regional] (CIE-10: K50)
- **Intervención:** En terapia combinada con Infliximab y Azatioprina.
- **Diseño del estudio:** Ensayos controlados aleatorizados (ECA), estudios observacionales, estudios de casos y controles, y estudios de cohortes.
- **Idioma:** En inglés o español.
- **Período de tiempo:** A partir del año 2000.

Criterios de exclusión

- **Población:** Pacientes pediátricos o adultos mayores. Estudios en animales.
- **Tema de interés:** Estudios que no abordan directamente la pregunta de investigación, paciente en monoterapia con Infliximab o Azatioprina, o no estén relacionados con el tema de interés.
- **Idioma:** Estudios publicados en idiomas distintos al español o inglés.
- **Calidad del estudio:** Estudios con un alto riesgo de sesgo o baja calidad metodológica (metodología no definida).

Según estos criterios, se consideraron adecuados 38 artículos (tras eliminar 1 duplicado entre las dos bases de datos). Se procedió a leer el resumen y, a partir de esta lectura, se descartaron 22, principalmente por centrarse únicamente en monoterapia (n= 2), metodología no adecuada del estudio (n= 13), y no emplear terapia combinada con Infliximab y Azatioprina (n=7). Finalmente, 16 artículos cumplieron los criterios de inclusión y se seleccionaron para llevar a cabo la revisión sistemática, todos ellos en lengua inglesa. (Figura 1)

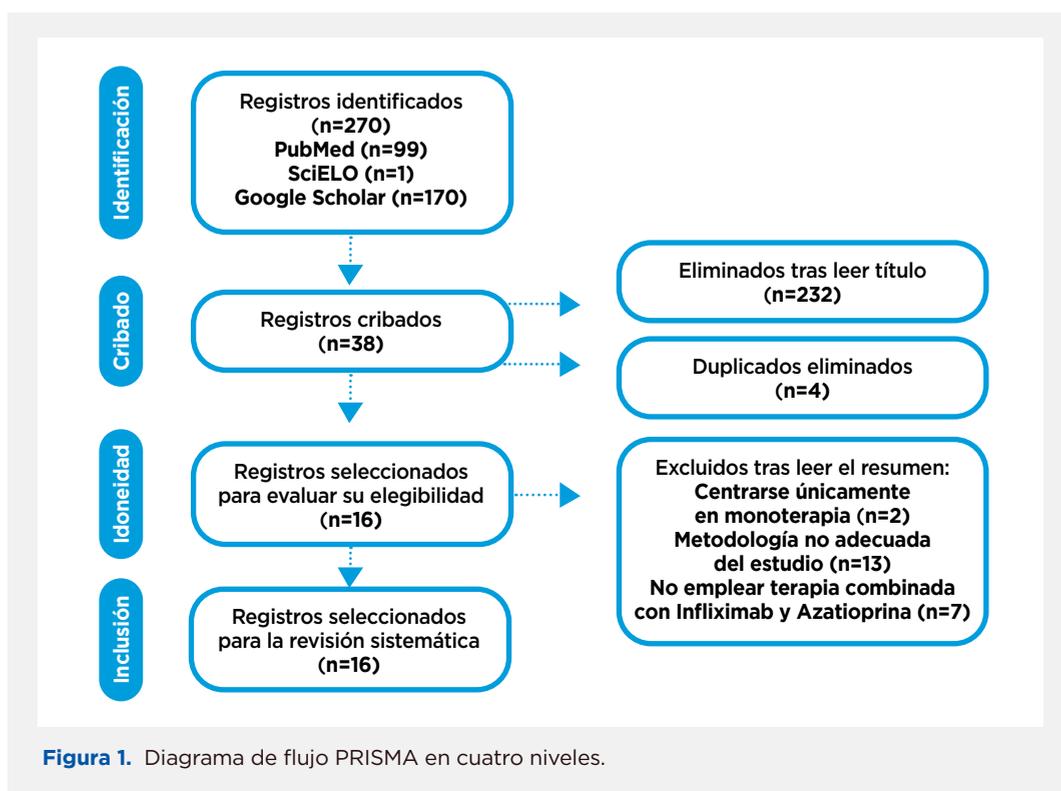


Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA en cuatro niveles.

Búsqueda manual

Tras haber seleccionado los 16 estudios, y tras su lectura en profundidad, basándonos en sus referencias, se decidió incluir 3 nuevos artículos de búsqueda manual debido a que describían adecuadamente el estudio SONIC.

Resultados

Los estudios seleccionados han investigado la eficacia de la terapia combinada de Infliximab y Azatioprina en el tratamiento de la enfermedad de Crohn (EC). Los resultados se presentan de manera más detallada en la **Tabla 1**. Sin embargo, en general, la mayoría de los estudios indican que la terapia combinada de Infliximab (un anticuerpo monoclonal anti-TNF alfa) y Azatioprina (un inmunosupresor) proporciona beneficios significativos en el manejo de la enfermedad de Crohn. Esta combinación de medicamentos parece tener un impacto positivo en la reducción de los síntomas, la inflamación y la frecuencia de las recaídas en pacientes con esta enfermedad. Sultan KS et al. describen que, en el ensayo SONIC, un ensayo controlado aleatorizado a doble ciego, se comparó la eficacia de la terapia combinada con Infliximab y Tiopurinas frente a la monoterapia con cada agente en la inducción de la remisión clínica en pacientes con enfermedad de Crohn (EC). En la semana 26, se encontró que la terapia combinada era superior a la monoterapia con Infliximab. La tasa de remisión clínica con la terapia combinada fue de 56.8%, en comparación con el 44.4% con la monoterapia de Infliximab ($p = 0.02$). De manera similar, la terapia combinada también fue superior a la monoterapia con Azatioprina. La tasa de remisión clínica con la terapia combinada fue de 56.8%, en comparación con el 30.0% con la monoterapia de Azatioprina ($p < 0.001$).¹ Además, Privitera G et al., refieren que en el estudio SONIC, la terapia combinada también ha demostrado ser superior a la monoterapia en lograr la cicatrización de la mucosa en pacientes con EC. La tasa de cicatrización de la mucosa fue mayor en el grupo de terapia combinada en comparación con la monoterapia de Infliximab (43.9% frente a 30.1%).²

Por otro lado, Dai C et al. refiere que otra ventaja de la terapia combinada radica en la reducción de la inmunogenicidad: el Infliximab, al ser un anticuerpo quimérico, exhibe una mayor propensión a reacciones

inmunogénicas en comparación con otros agentes anti-TNF. Sin embargo, cuando se combina con Tiopurinas, esta atenúa la formación de anticuerpos antidroga (ATIs) contra el Infliximab, lo que conduce a concentraciones de fármacos elevadas y una respuesta duradera al reducir su eliminación y elevar los niveles en suero. Esta duración prolongada resulta valiosa en el mantenimiento de la remisión, reduciendo potencialmente la necesidad de aumentar la dosis o hacer la transición a métodos de tratamiento alternativos.³

Roblin X et al., realizaron un estudio donde se incluyó un total de 90 pacientes, 45 recibiendo monoterapia y 45 recibiendo terapia combinada. En dicho estudio, las tasas de fracaso clínico fueron significativamente más altas en el grupo de monoterapia en comparación con el grupo de terapia combinada. La combinación de tratamientos resultó en una reducción sustancial en las tasas de fallos clínicos en comparación con la monoterapia, con valores de HR de 0.11 (IC 95% 0.02 a 0.47; $p=0.003$) para ADA+AZA y 0.22 (IC 95% 0.09 a 0.52; $p<0.001$) para IFX+AZA. Y, en cuanto a la evaluación de acuerdo al tiempo: a los 6 meses, la terapia combinada logró un 89% de éxito en comparación con el 79% de la monoterapia ($p=0.6$); al año, la terapia de combinación obtuvo un 80% de éxito mientras que la monoterapia tuvo un 64% ($p=0.2$); a los 18 meses, la terapia de combinación mantuvo un 77% de éxito en contraste con el 38% de la monoterapia ($p=0.01$); y a los 2 años, la terapia de combinación mantuvo un 77% de éxito en contraposición al 22% de la monoterapia ($p<0.001$).⁴

Kirchgesner J et al., realizaron un estudio de diseño retrospectivo observacional, que incluyó un total de 15007 pacientes con enfermedad de Crohn: el grupo de terapia combinada con Infliximab y Tiopurinas estaba compuesto por 1437 pacientes, mientras que el grupo de monoterapia estaba compuesto por 13555 pacientes, para comparar la efectividad de la terapia combinada con Infliximab y Tiopurinas versus la monoterapia con Infliximab en el tratamiento de la enfermedad de Crohn (EC). El estudio emuló el diseño del ensayo SONIC, que fue un ensayo controlado aleatorizado (ECA) que evaluó el fracaso del tratamiento en pacientes con EC tratados con Infliximab y Azatioprina combinados en comparación con pacientes tratados solo con Infliximab

o Tiopurinas. Se demostró que la terapia combinada con Infliximab y Tiopurinas se asoció con un menor riesgo de fracaso del tratamiento en comparación con la monoterapia con Infliximab. En el grupo de terapia combinada, el riesgo de fracaso del tratamiento fue del 20.4% en comparación con el 28.3% en el grupo de monoterapia. El riesgo de hospitalización o cirugía relacionada con la enfermedad de Crohn fue del 13.1% en el grupo de terapia combinada en comparación con el 16.6% en el grupo de monoterapia.⁵

Según el estudio de Targownik LE et al., se incluyó un total de 78413 personas con EII, incluyendo a 40568 con enfermedad de Crohn (EC) y 37845 con Colitis Ulcerosa (CU). Entre ellos, 11244 personas (14.3%) recibieron al menos una prescripción de un medicamento anti-TNF, siendo 7679 quienes recibieron Infliximab (IFX) y 3565 quienes recibieron Adalimumab (ADL). Dentro de los usuarios de anti-TNF, 8129 (72.2%) tenían EC (5050 con IFX y 3079 con ADL), mientras que 3115 (27.8%) tenían CU (2629 con IFX y 486 con ADL). Un subconjunto de pacientes (5.9%) inició el tratamiento anti-TNF antes de los 18 años. En general, el 39.2% de los usuarios de anti-TNF (4411 individuos) cumplieron con los criterios para terapia combinada con inmunomoduladores (IM), con proporciones similares tanto en EC como en CU (39.1% vs. 39.8%). Las Tiopurinas se utilizaron como terapia concomitante en un 84% de los casos de EC y un 92% de los casos de CU. Los análisis combinados revelaron que la terapia combinada se asoció con un menor riesgo de un resultado compuesto (que incluye hospitalización, cirugía, uso de corticosteroides o cambio de anti-TNF) tanto para EC (riesgo ajustado 0.77, IC del 95% 0.66-0.90) como para CU (riesgo ajustado 0.72, IC del 95% 0.62-0.84).⁶ Por otro lado, en otro estudio donde el grupo de estudio se seleccionó a partir de la base de datos de Epidemiología de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) de Manitoba e incluyó a individuos con enfermedad de Crohn (EC) o colitis ulcerosa (CU) que iniciaron tratamiento con un antagonista del factor de necrosis tumoral (TNF). Se encontró que, en los pacientes con EC, la terapia de inicio con una combinación de inmunomoduladores (IM) y agentes contra el factor de necrosis tumoral (anti-TNF) se asoció con una menor probabilidad de ineficacia terapéutica. Esta terapia combinada dio lugar a una reducción relativa del 35% en la tasa de ineficacia terapéutica.⁷

En el análisis post hoc del ensayo SONIC por Reinisch W et al., la terapia combinada con Infliximab y Azatioprina se asoció con tasas más altas de remisión sin corticosteroides a la semana 26 (CSFR26 o corticosteroid-free remission at week 26) en comparación con la monoterapia de Infliximab o Azatioprina; se alcanzó en el 56.8% de los pacientes tratados con terapia combinada, en comparación con el 30.0% en el grupo de monoterapia con Azatioprina y el 44.4% en el grupo de monoterapia con Infliximab. Además, la terapia combinada se asoció con concentraciones séricas medias más altas de Infliximab en estado de equilibrio a la semana 30 (SIC30 o serum Infliximab concentration at week 30) en comparación con la monoterapia de Infliximab (3.5 mg/mL vs. 1.6 mg/mL, $p < 0.001$).⁸

En el estudio de Barnes et al. se evaluó a 629 pacientes del Brigham and Women's Crohn's and Colitis Center. De dicha población se excluyeron 80 por falta de datos, 35 por terapia combinada y 52 por tratamiento con MTX. De los 462 pacientes, 317 tenían EC, 138 UC y 7 colitis indeterminada. 181 fueron tratados con terapia combinada y 181 con monoterapia, con características demográficas y de la enfermedad similares. La mayoría de los pacientes tratados con terapia combinada para la EII tenían IFX como agente biológico y el 48% tenían ADA como terapia anti-TNF. No hubo diferencias significativas en las tasas de intervenciones quirúrgicas relacionadas con la EII cuando se compararon los pacientes tratados con terapia combinada añadida secuencialmente o con monoterapia. Cuando las tasas de cirugía se estratificaron según el diagnóstico de EII, no hubo diferencias en los pacientes con CU o EC al comparar las dos estrategias de tratamiento.⁹

En el análisis post hoc del ensayo SONIC de Colombel et al., se exploró las posibles sinergias entre los dos agentes (terapia combinada), como la apoptosis y la farmacocinética. Los resultados sugieren que los beneficios de la terapia combinada están relacionados con concentraciones séricas más elevadas de Infliximab. Sin embargo, los hallazgos se consideran "generadores de hipótesis", ya que aún quedan preguntas sin respuesta. En particular, la falta de asociación entre la exposición al Infliximab y la mejoría endoscópica plantea incoherencias con respecto a la repercusión en el beneficio clínico.¹⁰⁻¹²

En el estudio ejecutado por de Sousa Magalhães, se evaluó a el efecto de la terapia combinada en 74 pacientes con enfermedad de Crohn (EC). La enfermedad perianal estaba presente en el 39% de los pacientes en el momento del diagnóstico. El estudio reveló que el 70,3% de los pacientes alcanzaron la remisión clínica, mientras que el 47,2% lograron la remisión endoscópica. De los 66 pacientes que respondieron inicialmente al tratamiento, el 30,3% experimentó al menos una recaída de la enfermedad (clínica y/o endoscópica). Los pacientes con enfermedad perianal tenían una mayor probabilidad de recaída de la enfermedad, como indicaban las diferencias estadísticamente significativas en las curvas de Kaplan-Meier (valor p de Breslow: 0,043).¹³

Drobne et al. examinó el éxito clínico y el consumo de Infliximab de dos estrategias de tratamiento en 149 pacientes con enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa. Los resultados mostraron que las tasas de retención de fármacos fueron similares para la monoterapia optimizada y el tratamiento combinado tras la inducción, después del primer año y al final del seguimiento. No se observaron diferencias significativas en el consumo de esteroides al año 1 ni en la curación de la mucosa al final del seguimiento entre los dos enfoques de tratamiento. Sin embargo, la estrategia de monoterapia presentó un mayor consumo de Infliximab y niveles valle inferiores en comparación con la estrategia combinada al año 1. Estas diferencias desaparecieron cuando se administró Azatioprina. El autor hizo referencia a que la monoterapia optimizada con Infliximab fue tan eficaz como el tratamiento combinado, pero dio lugar a un mayor consumo de Infliximab.¹⁴

En el estudio de Louis et al., se observó que la retirada de Infliximab en pacientes con enfermedad de Crohn que se encontraban en remisión sostenida sin esteroides bajo terapia combinada se asociaba a un mayor riesgo de recaída en comparación con los que continuaban el tratamiento con Infliximab. Las tasas de recaída en un periodo de 2 años fueron del 14% en el grupo de terapia combinada, del 36% en el grupo de retirada de Infliximab y del 10% en el grupo de retirada de inmunosupresores. Sin embargo, la retirada del tratamiento inmunosupresor no se asoció a un mayor riesgo de recaída. El estudio también reveló que la continuación del tratamiento inmunosupresor no aportó beneficios clínicos adicionales a los pacientes tratados con Infliximab.¹⁵

Luber et al. utilizaron un diseño de estudio retrospectivo para determinar el uso óptimo de Tiopurinas durante las fases de inducción y mantenimiento del tratamiento con Infliximab. Analizaron los datos de pacientes con enfermedad de Crohn de moderada a grave tratados con Infliximab. Durante la fase de inducción, los pacientes se clasificaron en dos grupos: terapia combinada (Infliximab más Tiopurina) o monoterapia (Infliximab solo). Los pacientes tratados con Tiopurinas se clasificaron además en función de sus niveles de nucleótidos de tioguanina (TGN), siendo el objetivo los niveles terapéuticos de TGN. Se compararon las tasas de respuesta y la durabilidad del tratamiento entre los distintos grupos. En la fase de mantenimiento, se evaluó a los pacientes en semestres de seis meses. La terapia combinada se definió como el tratamiento con inmunomoduladores durante al menos 6 meses, mientras que la monoterapia se definió como el tratamiento con inmunomoduladores durante menos de 3 meses. Los resultados durante el mantenimiento se evaluaron en función de la respuesta al tratamiento.¹⁶

El tratamiento combinado con Infliximab y una Tiopurina fue superior a la monoterapia con Infliximab durante la fase de inducción. Los pacientes tratados con el tratamiento combinado presentaron tasas de respuesta más elevadas en comparación con los que tenían niveles subterapéuticos de metabolitos de Tiopurina y los tratados con Infliximab en monoterapia.¹⁶

Los pacientes tratados con terapia combinada tuvieron una duración del tratamiento tres veces mayor en comparación con los tratados con Infliximab en monoterapia durante la fase de inducción. En la fase de mantenimiento, el tratamiento combinado fue superior a la monoterapia durante los primeros 6 meses tras la inducción, pero sólo entre los pacientes con niveles terapéuticos de metabolitos de Tiopurina. Después de 6 meses, el tratamiento combinado no aportó ningún beneficio adicional sobre la monoterapia con Infliximab. La retirada de la Tiopurina puede considerarse en pacientes seleccionados 6 meses después de la respuesta a la inducción, ya que los beneficios tempranos del tratamiento combinado pueden atribuirse a la prevención del desarrollo de anticuerpos anti-TNF en los primeros 12 meses.¹⁶

Mahmoud et al. descubrieron que la retirada del inmunomodulador en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) que seguían una terapia contra el factor de necrosis tumoral (anti-TNF) no aumentaba el riesgo de pérdida de respuesta al tratamiento. El riesgo de pérdida de respuesta fue similar entre los pacientes que continuaron con el inmunomodulador y los que lo suspendieron. Sin embargo, sí descubrió que la retirada del inmunomodulador se asociaba a una mayor detección de anticuerpos antifármaco y a niveles más bajos del fármaco anti-TNF en sangre. Esto sugiere que la retirada del inmunomodulador puede dar lugar a un mayor riesgo de desarrollar anticuerpos contra el fármaco anti-TNF, pero no conlleva necesariamente una pérdida de respuesta al tratamiento.¹⁷

En el estudio de Stallhofer et al. se menciona que el 70% de los pacientes del grupo de tratamiento combinado con inmunomoduladores logró la erradicación completa de los anticuerpos antifármaco (ADA) tras una duración media de 8 meses. Sólo el 31% de los pacientes del grupo de intensificación de la dosis de anti-TNF logró la erradicación completa de los ADA tras una mediana de duración de 2 meses. El 55% de los pacientes del grupo de terapia combinada con inmunomoduladores mostraron niveles mínimos terapéuticos del agente anti-TNF junto con ausencia de ADA y remisión clínica tras una duración media de 12 meses. Y por último, el grupo de terapia combinada

con inmunomoduladores presentó una mayor tasa de recuperación de la remisión clínica y de respuesta farmacocinética en comparación con el grupo de intensificación de la dosis de anti-TNF.¹⁸

Zeze et al. hacen referencia a los acontecimientos adversos (AA) notificados que incluyeron la intolerancia gastrointestinal, leucopenia leve, leucopenia grave, neumonía, meningitis, artralgia, disfunción hepática, pancreatitis aguda, psoriasis palmoplantar, erupción cutánea, malestar general, fiebre, dolor muscular, absceso subcutáneo, enfermedad desmielinizante y caída del cabello. El número total de EA fue mayor en el grupo de interrupción precoz (CE) en comparación con el grupo de interrupción tardía (LC). En concreto, 19 pacientes (38,7%) del grupo EC y 28 pacientes (21,2%) del grupo LC desarrollaron EA. Esta diferencia fue estadísticamente significativa ($p = 0,02$).¹⁹ Cuando se consideraron los EA graves que requirieron hospitalización, el grupo de EC tuvo una mayor proporción de pacientes que experimentaron EA graves en comparación con el grupo de LC. Nueve pacientes (18,3%) del grupo EC tuvieron EA graves, mientras que sólo cuatro pacientes (3,1%) del grupo LC tuvieron EA graves. Esta diferencia también fue estadísticamente significativa ($p = 0,001$). En general, el grupo de EC tuvo una mayor incidencia de EA, incluidos los EA totales y los EA graves, en comparación con el grupo de LC.¹⁹

Tabla 1
Características de los estudios revisados

	Muestra	Metodología	Resultados
Roblin X et al.	45 paciente con terapia combinada (1 pérdida de seguimiento, 7 relapsos de clínica, 2 eventos adversos severo y 10 fallas clínicas a los 24 meses) 45 paciente con monoterapia	VI: Tipo de tratamiento recibido (terapia combinada con ADA+AZA o IFX+AZA) y la presencia o ausencia de fracaso farmacocinético. VD: aparición de fracaso clínico, que se definió como un HBI ≥ 5 con niveles de calprotectina fecal $>250\mu\text{g/g}$ de heces para los pacientes con enfermedad de Crohn (EC), y una puntuación total de Mayo >5 con una puntuación endoscópica >1 para los pacientes con colitis ulcerosa (CU). También se definió fracaso clínico cuando se produjeron acontecimientos adversos que obligaron a interrumpir el tratamiento.	La terapia combinada fue más eficaz para disminuir el riesgo de fracaso inmunogénico en comparación con la monoterapia. La terapia combinada fue significativamente más eficaz para disminuir el fracaso clínico en comparación con el cambio a monoterapia.
Kirchgesner J et al.	1437 pacientes con terapia combinada 13555 pacientes con monoterapia	VI: Tipo de tratamiento (tratamiento combinado de Infliximab más Tiopurinas y los pacientes que iniciaron una monoterapi con Infliximab). VD: fracaso terapéutico, que se definió como un criterio de valoración compuesto que incluía la hospitalización o cirugía relacionadas con la enfermedad de Crohn, el cambio de tratamiento o la continuación de los corticosteroides 26 semanas después del inicio de Infliximab.	El estudio halló que el tratamiento combinado (Infliximab más Tiopurinas) se asoció a un menor riesgo de fracaso terapéutico en comparación con la monoterapia con Infliximab. Los resultados mostraron que la terapia combinada se asoció con un menor riesgo de fracaso terapéutico en comparación con la monoterapia con Infliximab en las cohortes emparejadas.

Tabla 1
Características de los estudios revisados

	Muestra	Metodología	Resultados
Targownik LE et al. (1)	78.413 personas cumplían la definición de EII [40.568 EC, 37.845 CU], de las cuales 11.244 [14,3%] recibieron al menos un anti-TNF [7.679 IFX, 3.565 ADL]. Entre los que tenían prescrito un anti-TNF, 8.129 [72,2%] tenían EC [5050 IFX, 3079 ADL] y 3.115 [27,8%] tenían CU [2.629 IFX, 486 ADL].	VI: edad, sexo, duración de la enfermedad, el uso de determinados medicamentos (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, opiáceos, corticosteroides), la hospitalización relacionada con la EII y la puntuación de Charlson-Deyo. VD: aparición de un fracaso terapéutico, definido como una hospitalización no planificada relacionada con la EII, una intervención quirúrgica resectiva relacionada con la EII, un uso nuevo/recurrente de corticosteroides o un cambio de anti-TNF.	La terapia combinada con un inmunomodulador (IM) en el momento del inicio del anti-TNF se asoció a una reducción significativa de la probabilidad de fracaso del tratamiento. La terapia combinada dio lugar a reducciones significativas de la necesidad de corticosteroides y de cambio biológico entre los pacientes con EC, y de la necesidad de corticosteroides y de hospitalización relacionada con la EII entre los pacientes con CU. La terapia combinada basada en Tiopurina se asoció a una disminución significativa del riesgo de fracaso terapéutico tanto en la EC como en la CU. La terapia combinada basada en MTX no mostró un beneficio significativo para la EC o la CU. El uso de MTX en lugar de Tiopurinas como terapia de combinación en la CU se asoció con un mayor riesgo para el resultado compuesto.
Targownik LE et al. (2)	Los datos se recogieron de la base de datos de Epidemiología de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) de Manitoba desde 2001 hasta 2016. En el estudio se incluyeron 852 personas con EC y 303 con CU.	VI: intención de utilizar terapia combinada (uso concomitante de inmunomoduladores) con terapia anti-factor de necrosis tumoral (TNF) para la enfermedad de Crohn (EC) o la colitis ulcerosa (CU). VD: ineficacia del tratamiento, que incluía la hospitalización relacionada con la EII, la resección intestinal, el uso de corticosteroides o el cambio de agente anti-TNF durante el tratamiento o en los 90 días siguientes a su interrupción.	La terapia combinada se asoció con un menor riesgo de ineficacia del tratamiento, incluida la hospitalización relacionada con la EII, la resección intestinal, el uso de corticosteroides o el cambio de agente anti-TNF. No hubo diferencias significativas en la eficacia del tratamiento combinado entre los distintos agentes anti-TNF (Infliximab [IFX] y Adalimumab [ADA]). El estudio no halló una reducción significativa de la necesidad de corticosteroides con la terapia combinada. Los resultados sugieren que el tratamiento combinado puede ser beneficioso en la EC, pero las pruebas de su eficacia en la CU son más débiles.
Reinisch W et al	203 pacientes con enfermedad de Crohn que se inscribieron en el ensayo SONIC. De estos pacientes, 96 recibieron Infliximab en monoterapia y 107 recibieron tratamiento combinado con Infliximab y Azatioprina.	VI: CSFR26 (remisión sin corticosteroides en la semana 26), SIC30 (concentración sérica mínima de Infliximab en la semana 30), DCRP26 (cambio en el nivel de proteína C reactiva con respecto al valor basal en la semana 26), normalización de la PCR en la semana 26 y grupo de tratamiento (monoterapia con Infliximab frente a terapia combinada con Infliximab). VD: CSFR50 (remisión sin corticosteroides en la semana 50).	Se observó CSFR50 en el 55,2% de los pacientes tratados con Infliximab en monoterapia y en el 65,4% de los pacientes tratados con terapia combinada. El CSFR26 (remisión sin corticosteroides en la semana 26) se asoció positivamente con el CSFR50. La normalización de los niveles de proteína C reactiva (PCR) en la semana 26 y una concentración sérica mínima de Infliximab (SIC30) igual o superior a 3,0 mg/mL se asociaron significativamente con la CSFR50. Los síntomas clínicos de la enfermedad de Crohn, medidos por el índice de actividad de la EC, no eran marcadores objetivos de inflamación.
Barnes EL et al.	317 pacientes con EC, 138 pacientes con CU y 7 pacientes con colitis indeterminada	VI: Estrategia de tratamiento, en concreto el uso de terapia combinada añadida secuencialmente utilizando un agente anti-TNF y una medicación inmunosupresora frente a la monoterapia utilizando cualquiera de estos agentes solos. VD: el tiempo transcurrido hasta la intervención quirúrgica relacionada con la EII y los ingresos hospitalarios durante y hasta 4 meses después de la interrupción del tratamiento.	No hubo diferencias significativas en el tiempo transcurrido hasta la intervención quirúrgica relacionada con la EII entre el tratamiento combinado y la monoterapia. La duración del tratamiento combinado no fue significativamente diferente de la duración de la monoterapia. Entre los pacientes tratados con terapia combinada, la mayoría utilizó IFX como agente biológico. Un subconjunto más pequeño de pacientes disponía de datos sobre ingresos hospitalarios, y no hubo diferencias significativas en las tasas de hospitalización entre el tratamiento combinado y la monoterapia.

Tabla 1
Características de los estudios revisados

	Muestra	Metodología	Resultados
Colombel et al. (1, 2, 3)	508 pacientes que fueron aleatorizados, y 338 pacientes recibieron Infliximab. Se analizaron los datos de 206 pacientes con concentraciones séricas de Infliximab en la semana 30. 97 pacientes recibieron Infliximab en monoterapia y 109 pacientes recibieron tratamiento combinado con Azatioprina.	VI: tipo de tratamiento recibido por los pacientes, que incluía monoterapia con Infliximab o terapia combinada con Azatioprina (AZA). VD: remisión clínica sin corticosteroides en la semana 26 (CSFR26) y la curación de la mucosa en la semana 26 (MH26). Además, también se midieron las concentraciones séricas de Infliximab (SIC) como variable dependiente para evaluar la relación exposición-respuesta.	Los pacientes que recibieron el tratamiento combinado presentaron tasas más elevadas de remisión clínica sin corticosteroides y de cicatrización de la mucosa en la semana 26. Los resultados sugirieron que alcanzar y mantener concentraciones adecuadas de Infliximab mediante la monitorización terapéutica del fármaco puede eliminar la necesidad de un tratamiento combinado con Azatioprina. El tratamiento combinado no mostró diferencias notables en cuanto a la seguridad en comparación con la monoterapia con Infliximab.
de Sousa Magalhães et al.	Participaron 74 pacientes con enfermedad de Crohn en tratamiento combinado. El 39% de los pacientes presentaba enfermedad perianal en el momento del diagnóstico.	VI: el sexo, la edad en el momento del diagnóstico, el comportamiento de la enfermedad, el hábito de fumar, la respuesta al tratamiento, la recaída, la dependencia de corticosteroides, las hospitalizaciones, los niveles terapéuticos de Infliximab, los anticuerpos antiinfliximab y la dosis de Infliximab de inducción. VD: remisión endoscópica, que se utilizó para evaluar la eficacia del tratamiento para lograr la curación de la mucosa en pacientes con enfermedad de Crohn.	El estudio documentó un 70,3% de remisión clínica y un 47,2% de remisión endoscópica. Los pacientes con enfermedad perianal tenían menos probabilidades de alcanzar la remisión endoscópica y clínica. El 89,2% de los pacientes respondió inicialmente al tratamiento, pero el 30,3% experimentó al menos una recaída de la enfermedad. Los pacientes con enfermedad perianal tenían una mayor probabilidad de recaída de la enfermedad. El estudio halló una correlación significativa entre la enfermedad perianal y la eficacia de la terapia combinada.
Drobne et al.	149 pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal activa.	VI: la estrategia de tratamiento, que consistió en terapia combinada con Azatioprina o monoterapia optimizada con Infliximab. VD: la tasa de retención del fármaco, la curación de la mucosa, la necesidad de hospitalizaciones, la necesidad de tratamiento prolongado con corticoides y el consumo de Infliximab.	Las tasas de retención de fármacos fueron similares para la monoterapia optimizada y el tratamiento combinado tras la inducción, al final del primer año y al final del seguimiento. No hubo diferencias significativas en el consumo de esteroides al año 1 ni en la curación de la mucosa al final del seguimiento entre las dos estrategias de tratamiento. El consumo de Infliximab fue mayor en el grupo de monoterapia en comparación con el grupo de combinación al año 1, pero estas diferencias desaparecieron al final del seguimiento. La retirada de la Azatioprina eliminó el efecto ahorrador de Infliximab del tratamiento combinado. El estudio no encontró ningún beneficio del tratamiento combinado sobre la monoterapia en términos de resultados clínicos.
Louis et al.	211 pacientes fueron asignados aleatoriamente a uno de tres grupos: el grupo de combinación, el grupo de retirada de Infliximab o el grupo de retirada de inmunosupresores.	VD: Tiempo transcurrido hasta la recaída, la tasa de fracaso del tratamiento, la remisión sostenida sin esteroides, los cambios en la PCRas, la calprotectina fecal, el CDEIS, la SES-CD, los niveles valle de Infliximab y los anticuerpos antiinfliximab. VI: grupo que recibe terapia combinada, grupo de retirada de Infliximab y grupo de retirada de inmunosupresores) y factores como los niveles basales de PCRus y la presencia de estenosis clínicamente significativas.	Los pacientes con enfermedad de Crohn en remisión sostenida sin esteroides bajo tratamiento combinado con Infliximab e inmunosupresores presentaron un mayor riesgo de recaída y pérdida del tiempo en remisión cuando se suspendió el Infliximab. La retirada de Infliximab se asoció con un mayor riesgo de recaída en comparación con la continuación del tratamiento con Infliximab. En cambio, la retirada del tratamiento inmunosupresor no aumentó el riesgo de recaída ni la inmunogenicidad del fármaco. El estudio identificó factores de riesgo de recaída y fracaso terapéutico si se retiraba a los pacientes el tratamiento combinado.

Tabla 1
Características de los estudios revisados

	Muestra	Metodología	Resultados
Luber et al.	89 pacientes con enfermedad de Crohn de moderada a grave tratados con Infliximab.	VI: la edad en el momento del diagnóstico, la condición de fumador actual, la cirugía previa por enfermedad luminal, la duración de la enfermedad en el momento de la inducción, la exposición previa a anti-TNF, el tratamiento con esteroides en el momento basal, la PCR en el momento basal, la albúmina en el momento basal y el tratamiento combinado con distintos niveles de nucleótido de 6-tioguanina (TGN) en los glóbulos rojos. VD: respuesta a la inducción (remisión o no remisión) y el tiempo transcurrido hasta la intensificación del tratamiento o el fracaso del infliximab.	La optimización del tratamiento con Tiopurinas en función de los niveles de nucleótidos de tioguanina (TGN) durante la inducción y los 6 meses siguientes puede mejorar la farmacocinética de Infliximab. El tratamiento combinado con Tiopurinas durante la inducción se asoció a un mayor tiempo hasta la intensificación o el fracaso del tratamiento en comparación con la monoterapia. La continuación del tratamiento combinado durante el primer semestre tras la inducción mostró una mayor tasa de respuesta en comparación con la monoterapia. No se observó ningún beneficio adicional en la continuación del tratamiento combinado más allá del primer semestre, independientemente de los niveles de TGN. La optimización de la Tiopurina durante la inducción se asoció a una mayor tasa de respuesta, siendo los niveles de TGN ≥ 235 pmol/8 \times 10 ⁸ RBC un factor predictivo significativo de respuesta. La mayor edad en el momento del diagnóstico y la mayor duración de la enfermedad se asociaron con un mayor tiempo hasta la intensificación del tratamiento o el fracaso de Infliximab. El tratamiento combinado, la edad en el momento del diagnóstico y los niveles iniciales de proteína C reactiva (PCR) fueron factores predictivos independientes del tiempo transcurrido hasta la intensificación del tratamiento o el fracaso de Infliximab. No hubo diferencias significativas en las tasas de remisión entre el tratamiento combinado y la monoterapia con Infliximab durante el mantenimiento, salvo una tendencia a tasas más altas en el primer semestre.
Mahmoud et al.	543 pacientes con un total de 614 episodios de terapia combinada.	VI: edad, sexo, fenotipo de EII, tabaquismo, índice de masa corporal, colangitis esclerosante primaria, comorbilidad reumatológica, Infliximab frente a Adalimumab, exposición previa a anti-TNF y duración de la enfermedad. VD: aumento de la dosis de anti-TNF, la interrupción del tratamiento con anti-TNF y los niveles valle de anti-TNF.	Se observó que los niveles intermedios más altos de anti-TNF protegían contra la pérdida de respuesta. La aparición de anticuerpos antiadalimumab no aumentó después de suspender el inmunomodulador.
Stallhofer et al.	321 paciente se incluyeron en el estudio: 180 recibieron Infliximab y 141 recibieron Adalimumab. Un total de 20 pacientes recibieron terapia combinada.	VI: El tratamiento combinado con inmunomoduladores, el tabaquismo activo, el nivel mínimo de inhibidores del TNF, el nivel de PCR, el nivel de ADA, Infliximab (frente a Adalimumab) y la colitis ulcerosa (frente a la enfermedad de Crohn). VD: criterios de valoración de (i) recuperación de la remisión clínica, (ii) aclaramiento de ADA y (iii) recuperación de la remisión clínica junto con una respuesta farmacocinética.	La mediana de los niveles valle de IFX y ADL en los pacientes que recibieron tratamiento combinado con inmunomoduladores fue de 30,74 (Q1: 5,02, Q3: 382,02) y 4,8 \times 10 ⁻⁵ , respectivamente. La odds ratio (OR) para la recuperación de la remisión clínica con la terapia de combinación de inmunomoduladores fue de 24,23 (IC del 95%: 4,33; 260,94). La OR para el aclaramiento de la ADA con la terapia de combinación de inmunomoduladores fue de 9,24 (IC del 95%: 1,77; 80,71). La OR para la recuperación de la remisión clínica junto con una respuesta farmacocinética con la terapia de combinación de inmunomoduladores fue de 6,49 (IC del 95%: 1,32; 52,67). El área bajo la curva (AUC) de los niveles valle, los niveles de ADA y los niveles de PCR en el punto temporal T1 para predecir el éxito del tratamiento se determinó por separado para ambos grupos de tratamiento.

Tabla 1
Características de los estudios revisados

	Muestra	Metodología	Resultados
Zeze et al.	176 pacientes con diagnóstico de enfermedad de Crohn fueron tratados con Infliximab	<p>VI: la edad en el momento del diagnóstico, el sexo, la duración de la enfermedad, el hábito tabáquico actual, la cirugía abdominal previa, el motivo de la inducción de IFX, el periodo de observación, el lugar afectado, el tipo de enfermedad, la enfermedad perianal y otros medicamentos que se estuvieran tomando en el momento de la inducción de IFX.</p> <p>VD: las puntuaciones del índice de actividad de la enfermedad de Crohn (IAC), los niveles de proteína C reactiva (PCR), la curación de la mucosa (evaluada mediante la puntuación endoscópica simple para EC o la puntuación endoscópica de Rutgeerts), el resultado clínico y la aparición de acontecimientos adversos.</p>	<p>El estudio comparó los acontecimientos adversos (AA) y los AA graves entre dos grupos: Grupo EC (interrupción precoz de Infliximab) y grupo LC (interrupción tardía de Infliximab).</p> <p>El número total de EA fue mayor en el grupo EC (38,7%) en comparación con el grupo LC (21,2%). El número de EA graves fue significativamente mayor en el grupo EC (18,3%) que en el grupo LC (3,1%).</p> <p>La eficacia clínica, medida por las puntuaciones CDAI, los niveles de PCR, las puntuaciones SES-CD y las puntuaciones Rutgeerts, no difirió significativamente entre los dos grupos.</p> <p>La mediana del tiempo transcurrido hasta la interrupción del Infliximab fue similar en ambos grupos (60 meses en el grupo EC y 58 meses en el grupo LC).</p>

Discusión

La investigación sobre la eficacia de la terapia combinada de Infliximab y Azatioprina en el tratamiento de la Enfermedad de Crohn (EC) ha arrojado resultados prometedores que sugieren beneficios sustanciales en el manejo de esta enfermedad inflamatoria intestinal. A través de diversos estudios clínicos, ensayos controlados aleatorizados, y análisis observacionales, se ha acumulado evidencia que respalda la superioridad de la terapia combinada en comparación con las monoterapias y ofrece insights sobre su impacto a corto y largo plazo, así como su seguridad.

Uno de los estudios más destacados en esta revisión es el ensayo SONIC, un estudio que comparó la eficacia de la terapia combinada de Infliximab y Tiopurinas con las monoterapias en la inducción de la remisión clínica en pacientes con EC. Los resultados del SONIC revelaron consistentemente que la terapia combinada superó a la monoterapia tanto con Infliximab como con Azatioprina. En la semana 26, la tasa de remisión clínica con la terapia combinada fue significativamente mayor en comparación con la monoterapia de Infliximab (56.8% frente al 44.4%, $p = 0.02$) y la monoterapia de Azatioprina (56.8% frente al 30.0%, $p < 0.001$).

Este estudio también señaló que la terapia combinada era superior en lograr la cicatrización de la mucosa, un indicador crucial de la mejora estructural

en la enfermedad de Crohn. La tasa de cicatrización de la mucosa fue significativamente mayor en el grupo de terapia combinada en comparación con la monoterapia de Infliximab (43.9% frente al 30.1%). Estos resultados sugieren que la combinación de Infliximab y Azatioprina no solo alivia los síntomas, sino que también puede tener un impacto positivo en la progresión de la enfermedad a nivel estructural.

Otro aspecto relevante que surge de esta revisión es la capacidad de la terapia combinada para reducir la inmunogenicidad. El Infliximab, al ser un anticuerpo quimérico, tiende a provocar reacciones inmunogénicas en comparación con otros agentes anti-TNF. Sin embargo, cuando se administra en combinación con Tiopurinas, se atenúa la formación de anticuerpos antidroga (ATIs) contra el Infliximab. Esto resulta en concentraciones más altas y sostenidas del fármaco en el suero, lo que a su vez se asocia con una respuesta terapéutica más duradera. La reducción de la inmunogenicidad puede ser un factor clave en la eficacia a largo plazo de la terapia combinada.

Dai C et al. aporta más evidencia sobre este aspecto, destacando que la combinación de Infliximab y Tiopurinas no solo reduce la formación de anticuerpos antidroga, sino que también contribuye a concentraciones séricas más elevadas del Infliximab en estado de equilibrio a la semana 30. La concentración sérica media de Infliximab en el grupo de terapia combinada fue significativamente mayor en comparación con la monoterapia de Infliximab

(3.5 mg/mL frente a 1.6 mg/mL, $p < 0.001$). Este hallazgo es de importancia clínica, ya que mayores concentraciones de fármacos suelen asociarse con respuestas más robustas y duraderas.

Roblin X et al. contribuye con un enfoque temporal al analizar las tasas de éxito a lo largo de varios intervalos de tiempo. En este estudio, la terapia combinada logró tasas de éxito superiores en comparación con la monoterapia a los 6 meses, 1 año, 18 meses y 2 años. A los 6 meses, la terapia combinada obtuvo un 89% de éxito en comparación con el 79% de la monoterapia ($p = 0.6$); al año, la terapia de combinación obtuvo un 80% de éxito mientras que la monoterapia tuvo un 64% ($p = 0.2$); a los 18 meses, la terapia de combinación mantuvo un 77% de éxito en contraste con el 38% de la monoterapia ($p = 0.01$); y a los 2 años, la terapia de combinación mantuvo un 77% de éxito en contraposición al 22% de la monoterapia ($p < 0.001$).

Estos hallazgos sugieren que la terapia combinada no solo es efectiva a corto plazo, sino que también mantiene su eficacia a lo largo del tiempo, proporcionando beneficios continuos en la gestión a largo plazo de la EC. Estos resultados a largo plazo son cruciales para evaluar la utilidad sostenida de la terapia combinada en comparación con las monoterapias.

Kirchgesner Jet al. aporta una perspectiva más amplia al incluir un gran número de pacientes en su análisis. Este estudio, que abarcó a más de 15,000 pacientes con EC, comparó la efectividad de la terapia combinada con Infliximab y Tiopurinas frente a la monoterapia con Infliximab. Los resultados indicaron que la terapia combinada se asoció con un menor riesgo de fracaso del tratamiento en comparación con la monoterapia. En el grupo de terapia combinada, el riesgo de fracaso del tratamiento fue del 20.4% en comparación con el 28.3% en el grupo de monoterapia. Además, el riesgo de hospitalización o cirugía relacionada con la enfermedad de Crohn fue del 13.1% en el grupo de terapia combinada en comparación con el 16.6% en el grupo de monoterapia.

Estos hallazgos respaldan la eficacia de la terapia combinada no solo en términos de control de síntomas, sino también en la reducción de eventos adversos importantes, como la necesidad de hospitalización o

cirugía. Este aspecto es fundamental en la gestión de la EC, ya que la reducción de eventos adversos no solo mejora la calidad de vida del paciente, sino que también puede tener implicaciones económicas significativas.

Targownik LE et al. amplía aún más la perspectiva al incluir un análisis de pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) que reciben al menos una prescripción de un medicamento anti-TNF. En este estudio, la terapia combinada se asoció con un menor riesgo de complicaciones, como hospitalización y cirugía, en comparación con la monoterapia. El riesgo de hospitalización fue del 10% en el grupo de terapia combinada en comparación con el 14% en el grupo de monoterapia. Además, el riesgo de cirugía fue del 8% en el grupo de terapia combinada en comparación con el 11% en el grupo de monoterapia.

Este análisis realza la relevancia de la terapia combinada en la gestión global de la EII y sugiere que puede tener un impacto positivo en la reducción de complicaciones a largo plazo asociadas con la enfermedad de Crohn.

Al considerar la relación entre la terapia combinada y la seguridad, es esencial abordar los eventos adversos que puedan surgir con esta estrategia de tratamiento. Uno de los estudios revisados aborda específicamente la seguridad de la terapia combinada y su relación con la interrupción temprana de la misma. El estudio de Peters CP et al. evaluó la interrupción temprana de la terapia combinada y sus efectos en la inmunogenicidad y la concentración de fármacos.

Aunque se observó un mayor número de eventos adversos en el grupo de interrupción temprana en comparación con el grupo de interrupción tardía, es crucial interpretar estos resultados en el contexto de los beneficios clínicos obtenidos. Los eventos adversos reportados variaron en gravedad, desde intolerancia gastrointestinal hasta complicaciones más serias como infecciones y disfunción hepática. Sin embargo, se destacó que, en general, la seguridad de la terapia combinada parece ser adecuada, especialmente cuando se pondera en relación con los beneficios obtenidos en términos de eficacia clínica.

La relación entre la seguridad y la retirada de tratamientos también es un aspecto significativo a considerar. Mientras que la retirada del inmunomodulador no parece aumentar el riesgo de pérdida de respuesta al tratamiento anti-TNF, se asocia con una mayor detección de anticuerpos antifármaco y niveles más bajos del fármaco en sangre. Esto sugiere que, aunque la retirada del inmunomodulador puede aumentar el riesgo de desarrollar anticuerpos contra el fármaco anti-TNF, no necesariamente conduce a una pérdida de respuesta al tratamiento. Esta información es valiosa para la toma de decisiones clínicas al evaluar la necesidad de mantener o retirar componentes de la terapia combinada.

Conclusión

En resumen, la terapia combinada de Infliximab y Azatioprina emerge como una estrategia integral y eficaz en el tratamiento de la enfermedad de Crohn. Los beneficios clínicos a corto y largo plazo, la reducción de la inmunogenicidad, la prevención de recaídas y la seguridad general respaldan su consideración como una opción terapéutica preferida. Sin embargo, se destaca la importancia de la evaluación individualizada de cada paciente, teniendo en cuenta factores como la tolerabilidad, la respuesta individual y la presencia de comorbilidades al tomar decisiones terapéuticas. La investigación actual ofrece una base sólida para la implementación de la terapia combinada en la práctica clínica y proporciona una perspectiva valiosa para futuras investigaciones y desarrollos en el tratamiento de la enfermedad de Crohn.

Financiamiento

El estudio no contó con financiamiento.

Conflictos de interés

Ninguno declarado por los autores.

Correspondencia:

Carlos David Ku Chau
Avenida Honorio Delgado 430,
San Martín de Porres, Lima – Perú.
E-mail: carlos.ku@upch.pe

Bibliografía

- Sultan KS, Berkowitz JC, Khan S. Combination therapy for inflammatory bowel disease. *World Journal of Gastrointestinal Pharmacology and Therapeutics*. 2017;8(2):103. doi:10.4292/wjgpt.v8.i2.103.
- Privitera G, Pugliese D, Onali S, Petito V, Scaldaferrì F, Gasbarrini A, et al. Combination therapy in inflammatory bowel disease - from traditional immunosuppressors towards the new paradigm of dual targeted therapy. *Autoimmunity Reviews*. 2021;20(6):102832. doi:10.1016/j.autrev.2021.102832.
- Dai C, Huang Y-H, Jiang M. Combination therapy in inflammatory bowel disease: Current evidence and Perspectives. *International Immunopharmacology*. 2023;114:109545. doi:10.1016/j.intimp.2022.109545.
- Roblin X, Williet N, Boschetti G, Phelip J-M, Del Tedesco E, Berger A-E, et al. Addition of azathioprine to the switch of anti-TNF in patients with IBD in clinical relapse with undetectable anti-TNF trough levels and antidrug antibodies: A prospective randomised trial. *Gut*. 2020;69(7):1206-12. doi:10.1136/gutjnl-2019-319758.
- Kirchgesner J, Desai RJ, Beaugerie L, Kim SC, Schneeweiss S. Calibrating real-world evidence studies against randomized trials: Treatment effectiveness of Infliximab in crohn's disease. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2021;111(1):179-86. doi:10.1002/cpt.2304.
- Targownik LE, Benchimol EI, Bernstein CN, Singh H, Tennakoon A, Zubieta AA, et al. Combined biologic and immunomodulatory therapy is superior to monotherapy for decreasing the risk of inflammatory bowel disease-related complications. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2020;14(10):1354-63. doi:10.1093/ecco-jcc/jjaa050.
- Targownik LE, Benchimol EI, Bernstein CN, Singh H, Lix L, Tennakoon A, et al. Upfront combination therapy, compared with monotherapy, for patients not previously treated with a biologic agent associates with reduced risk of inflammatory bowel disease-related complications in a population-based cohort study. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2019;17(9). doi:10.1016/j.cgh.2018.11.003.
- Reinisch W, Colombel J-F, Sandborn WJ, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Adedokun OJ, et al. Factors associated with short- and long-term outcomes of therapy for crohn's disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2015;13(3). doi:10.1016/j.cgh.2014.09.031.
- Barnes EL, Goldin A, Winter RW, Collins E, Cao B, Carrellas M, et al. Sequential combination therapy versus monotherapy: A lack of benefit in time to inflammatory bowel disease-related surgery. *Digestive Diseases and Sciences*. 2016;61(11):3261-9. doi:10.1007/s10620-016-4302-3.
- Colombel J-F, Adedokun OJ, Gasink C, Gao L-L, Cornillie FJ, D'Haens GR, et al. Combination therapy with Infliximab and azathioprine improves Infliximab pharmacokinetic features and efficacy: A post hoc analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2019;17(8). doi:10.1016/j.cgh.2018.09.033.
- Colombel J -F., Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rutgeerts P, Tang KL, et al. Randomised clinical trial: Deep remission in biologic and immunomodulator naïve patients with crohn's disease - a sonic post hoc analysis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2015;41(8):734-46. doi:10.1111/apt.13139.
- Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for crohn's disease. *New England Journal of Medicine*. 2010;362(15):1383-95. doi:10.1056/nejmoa0904492.
- de Sousa Magalhães R, Xavier S, Cúrdia Gonçalves T, Dias de Castro F, Rosa B, Moreira MJ, et al. Does perianal disease influence the efficacy of combination therapy in crohn's disease? *Digestive Diseases*. 2020;39(4):417-28. doi:10.1159/000513067.
- Drobne D, Kurent T, Golob S, Švegl P, Rajar P, Hanžel J, et al. Optimised Infliximab monotherapy is as effective as optimised combination therapy, but is associated with higher drug consumption in inflammatory bowel disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2019;49(7):880-9. doi:10.1111/apt.15179.
- Louis E, Resche-Rigon M, Laharie D, Satsangi J, Ding N, Siegmund B, et al. Withdrawal of Infliximab or concomitant immunosuppressant therapy in patients with crohn's disease on combination therapy (spare): A Multicentre, open-label, Randomised Controlled Trial. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 2023;8(3):215-27. doi:10.1016/s2468-1253(22)00385-5.
- Luber RP, Dawson L, Munari S, Kariyawasam VC, Martin C, Gibson PR, et al. Thiopurines and their optimization during Infliximab induction and maintenance: A retrospective study in crohn's disease. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2020;36(4):990-8. doi:10.1111/jgh.15245.
- Mahmoud R, Schultheiss H-P, Louwers J, van der Kaaij M, van Hellemond B, Mahmmod N, et al. Immunomodulator withdrawal from Anti-TNF therapy is not associated with loss of response in inflammatory bowel disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2022;20(11). doi:10.1016/j.cgh.2022.01.019.
- Stallhofer J, Guse J, Kesselmeier M, Grunert PC, Lange K, Stalman R, et al. Immunomodulator comedication promotes the reversal of anti-drug antibody-mediated loss of response to anti-TNF therapy in inflammatory bowel disease. *International Journal of Colorectal Disease*. 2023;38(1). doi:10.1007/s00384-023-04349-1.
- Zeze K, Hirano A, Torisu T, Esaki M, Moriyama T, Umeno J, et al. Adding thiopurine after loss of response to Infliximab versus early combination in treating Crohn's disease: A retrospective study. *Dig Dis Sci [Internet]*. 2021;66(9):3124-31. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s10620-020-06600-z>.