



**Biblioteca
Cochrane**

Base de Datos **Cochrane** de Revisiones Sistemáticas

Retiro del tratamiento biológico o inmunosupresor en pacientes con enfermedad de Crohn inactiva (Revisión)

Boyapati RK, Torres J, Palmela C, Parker CE, Silverberg OM, Upadhyaya SD, Nguyen TM, Colombel JF

Boyapati RK, Torres J, Palmela C, Parker CE, Silverberg OM, Upadhyaya SD, Nguyen TM, Colombel JF. Withdrawal of immunosuppressant or biologic therapy for patients with quiescent Crohn's disease (Retiro del tratamiento biológico o inmunosupresor en pacientes con enfermedad de Crohn inactiva). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 5. Art. No.: CD012540. DOI: [10.1002/14651858.CD012540.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD012540.pub2).

www.cochranelibrary.com/es

[Revisión de intervención]

Retiro del tratamiento biológico o inmunosupresor en pacientes con enfermedad de Crohn inactiva

Ray K Boyapati¹, Joana Torres², Carolina Palmela³, Claire E Parker⁴, Orli M Silverberg⁵, Sonam D Upadhyaya⁵, Tran M Nguyen⁶, Jean-Frédéric Colombel⁷

¹Department of Gastroenterology, Monash Health, Clayton, Australia. ²Department of Medicine, Division of Gastroenterology, Icahn Medical School of Medicine at Mount Sinai, New York, Portugal. ³Division of Gastroenterology, Surgical Department, Hospital Beatriz Ângelo, Loures, Portugal. ⁴Robarts Clinical Trials, London, Canada. ⁵Department of Health Sciences, University of Western Ontario, London, Canada. ⁶Cochrane IBD Group, Robarts Clinical Trials, London, Canada. ⁷Department of Medicine, Division of Gastroenterology, Icahn Medical School of Medicine at Mount Sinai, New York, USA

Contacto: Ray K Boyapati, Department of Gastroenterology, Monash Health, Clayton, Victoria, Australia. ray.boyapati@monash.edu, ray.boyapati@gmail.com.

Grupo Editorial: Grupo Cochrane de EII.

Estado y fecha de publicación: Nueva, publicada en el número 5, 2018.

Referencia: Boyapati RK, Torres J, Palmela C, Parker CE, Silverberg OM, Upadhyaya SD, Nguyen TM, Colombel JF. Withdrawal of immunosuppressant or biologic therapy for patients with quiescent Crohn's disease (Retiro del tratamiento biológico o inmunosupresor en pacientes con enfermedad de Crohn inactiva). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 5. Art. No.: CD012540. DOI: [10.1002/14651858.CD012540.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD012540.pub2).

Copyright © 2018 The Cochrane Collaboration. Publicada por John Wiley & Sons, Ltd.

RESUMEN

Antecedentes

La enfermedad de Crohn (EC) es una enfermedad gastrointestinal crónica, con recaídas y remisiones, que puede causar morbilidad y discapacidad significativas. Las guías actuales de tratamiento recomiendan la intervención temprana con tratamiento inmunosupresor o biológico en los pacientes de alto riesgo que se presentan con un fenotipo de enfermedad grave. La factibilidad de la reducción gradual del tratamiento una vez que se logra la remisión es una pregunta frecuente en la práctica clínica que da lugar a inquietudes por parte de los pacientes y los médicos con respecto a la seguridad, los eventos adversos, el coste y las regulaciones nacionales. El retiro de los fármacos inmunosupresores y biológicos en los pacientes con EC inactiva puede limitar los eventos adversos y reducir los costes de la asistencia sanitaria. Alternativamente, el retiro de estas farmacoterapias puede dar lugar a resultados negativos como recaída de la enfermedad, desensibilización al fármaco, daño intestinal y necesidad de cirugía.

Objetivos

Evaluar la factibilidad y la seguridad de retirar los fármacos inmunosupresores o biológicos, administrados solos o en combinación, en los pacientes con EC inactiva.

Métodos de búsqueda

Se realizaron búsquedas en CENTRAL, MEDLINE, Embase y en el registro especializado del Grupo Cochrane de Enfermedad Inflamatoria Intestinal y Trastornos Funcionales del Intestino (EII/TFI) (Cochrane Inflammatory Bowel Disease and Functional Bowel Disorders Group, IBD/FBD Group) desde su inicio hasta el 19 de diciembre de 2017. También se buscó en las listas de referencias de manuscritos potencialmente relevantes y actas de congresos para identificar estudios adicionales.

Criterios de selección

Se consideraron para inclusión los ensayos controlados aleatorios (ECA) y los estudios de cohortes prospectivos que siguieron a los pacientes durante seis meses como mínimo después de la retirada de los fármacos. La población de pacientes de interés fueron adultos (≥ 18 años) con EC (definida según criterios clínicos, endoscópicos o histológicos convencionales) que habían logrado la remisión

mientras recibían fármacos inmunosupresores o biológicos administrados solos o en combinación. A los pacientes se les retiró el régimen farmacológico después de un período de tratamiento de mantenimiento de al menos seis meses. La comparación fue la atención habitual (es decir, continuación del régimen farmacológico).

Obtención y análisis de los datos

La medida de resultado primaria fue la proporción de pacientes con recaída después del retiro de los fármacos inmunosupresores o biológicos, administrados solos o en combinación. Los resultados secundarios incluyeron: proporción de pacientes que respondieron a la reintroducción de los fármacos inmunosupresores o biológicos, administrados como monoterapia o como tratamiento de combinación; proporción de pacientes que necesitaron cirugía después de la recaída; proporción de pacientes que necesitaron hospitalización por EC después de la recaída; proporción de pacientes que desarrollaron complicaciones nuevas relacionadas con la EC (p.ej. fístula, abscesos, estenosis) después de la recaída; proporción de pacientes con marcadores biológicos de inflamación elevados (PCR, calprotectina fecal) en los que se retiró y en los que continuaron el tratamiento; proporción de pacientes con anticuerpos contra los fármacos y niveles séricos mínimos del fármaco; tiempo hasta la recaída; y proporción de pacientes con eventos adversos, eventos adversos graves y retiros debido a eventos adversos. Para los resultados dicotómicos, se calculó el cociente de riesgos (CR) y el intervalo de confianza del 95% (IC del 95%). Los datos se analizaron por intención de tratar en que se supuso que los pacientes con resultados finales carentes habían presentado una recaída. La calidad general de la evidencia que apoya los resultados primarios y secundarios se evaluó con los criterios GRADE.

Resultados principales

Fueron elegibles para inclusión seis ECA (326 pacientes) que evaluaron el retiro terapéutico en pacientes con EC inactiva. En cuatro ECA se retiró la monoterapia con azatioprina y en dos ECA se retiró la azatioprina de un régimen de tratamiento de combinación que consistía en azatioprina con infliximab. Ningún estudio de retiro de monoterapia biológica fue elegible para inclusión. La mayoría de los estudios se consideraron con riesgo incierto o bajo de sesgo, excepto tres ECA abiertos que se consideraron con alto riesgo de sesgo en el cegamiento. Cuatro ECA (215 participantes) compararon el retiro con la continuación de la monoterapia con azatioprina, mientras que dos estudios (125 participantes) compararon el retiro de la azatioprina de un régimen de combinación con la continuación del tratamiento de combinación. Se mostró que la continuación de la monoterapia con azatioprina fue superior al retiro en el riesgo de recaída clínica. El 32% (36/111) de los participantes con retiro de azatioprina presentaron recaída, en comparación con el 14% (14/104) de los participantes que siguieron con el tratamiento con azatioprina (CR 0,42; IC del 95%: 0,24 a 0,72; evidencia de baja calidad según GRADE). Sin embargo, no está claro si hay alguna diferencia entre los grupos en las complicaciones nuevas relacionadas con la EC (CR 0,34; IC del 95%: 0,06 a 2,08; evidencia de baja calidad según GRADE), los eventos adversos (CR 0,88; IC del 95%: 0,67 a 1,17; evidencia de baja calidad según GRADE), los eventos adversos graves (CR 3,29; IC del 95%: 0,35 a 30,80; evidencia de baja calidad según GRADE) o los retiros debido a los eventos adversos (CR 2,59; IC del 95%: 0,35 a 19,04; evidencia de baja calidad según GRADE). Los eventos adversos frecuentes incluyeron infecciones, leucopenia leve, síntomas abdominales, artralgias, cefalea y enzimas hepáticas elevadas. No se observaron diferencias entre el retiro de la azatioprina del tratamiento de combinación versus la continuación del tratamiento de combinación en la recaída clínica. Entre los pacientes que continuaron el tratamiento de combinación con azatioprina e infliximab, el 48% (27/56) presentó recaída clínica en comparación con el 49% (27/55) de los pacientes a los que se les retiró la azatioprina pero permanecieron con infliximab (CR 1,02; IC del 95%: 0,68 a 1,52; P = 0,32; evidencia de baja calidad según GRADE). Los efectos sobre los eventos adversos (CR 1,11; IC del 95%: 0,44 a 2,81; evidencia de baja calidad según GRADE) o los eventos adversos graves no están claros (CR 1,00; IC del 95%: 0,21 a 4,66; evidencia de muy baja calidad según GRADE). Los eventos adversos frecuentes en los estudios de tratamiento de combinación incluyeron infecciones, elevación de las pruebas hepáticas, artralgias y reacciones a la infusión.

Conclusiones de los autores

Los efectos del retiro del tratamiento inmunosupresor en los pacientes con enfermedad de Crohn inactiva no están claros. Evidencia de muy baja calidad indica que continuar la monoterapia con azatioprina puede ser superior al retiro para evitar la recaída clínica, mientras que evidencia de muy baja calidad indica que puede no haber diferencias en las tasas clínicas de recaída entre retirar la azatioprina de un régimen de tratamiento de combinación y continuar el tratamiento de combinación. No está claro si el retiro de la azatioprina, administrada inicialmente sola o en combinación, repercute en la aparición de las complicaciones relacionadas con la EC, los eventos adversos, los eventos adversos graves o los retiros debido a eventos adversos. Se necesitan estudios de investigación adicionales de alta calidad en esta área, en particular ECA doble ciego en los que se retire un tratamiento biológico o inmunosupresor diferente de la azatioprina.

RESUMEN EN TÉRMINOS SENCILLOS

¿Es posible el retiro de la farmacoterapia en los pacientes con EC que han logrado la remisión?

Antecedentes

La enfermedad de Crohn es una enfermedad inflamatoria, crónica y grave de los intestinos delgado y grueso. Los síntomas incluyen dolor abdominal, diarrea, hemorragia y pérdida de peso. Cuando los pacientes con enfermedad de Crohn presentan síntomas la enfermedad está "activa". Cuando los síntomas desaparecen, se le llama "remisión". Cuando los pacientes en remisión presentan síntomas, se le llama "recaída". Los fármacos inmunosupresores (p.ej. azatioprina, 6-mercaptopurina y metotrexato) y los fármacos biológicos (p.ej. infliximab, adalimumab, vedolizumab y ustekinumab) se utilizan de manera habitual, solos o en combinación, para tratar la enfermedad de Crohn. Aunque son efectivos para controlar inicialmente la enfermedad (es decir, inducir la remisión), existen preocupaciones con respecto a la

seguridad y los costes del uso a largo plazo de estos fármacos para la prevención de la recaída en pacientes con enfermedad de Crohn en remisión.

Características de los estudios

Se realizó una revisión bibliográfica integral y se identificaron seis ensayos controlados aleatorios (un experimento en el que los participantes se asignan al azar a recibir dos o más intervenciones y se comparan los resultados), en los que participaron 326 pacientes. Cuatro de los seis estudios asignaron a pacientes que recibían azatioprina sola a continuar o retirar el tratamiento (215 participantes). Dos de los seis estudios asignaron a pacientes que recibían azatioprina además de infliximab a continuar el tratamiento o retirar la azatioprina (111 participantes).

Resultados clave

La recaída clínica ocurrió en el 13% (14/104) de los pacientes que continuaron la monoterapia con azatioprina, en comparación con el 32% (36/111) de los pacientes que se retiraron de la monoterapia con azatioprina. No se observaron diferencias en las complicaciones relacionadas con la enfermedad de Crohn, los efectos secundarios, los efectos secundarios graves ni los retiros debido a efectos secundarios. Los efectos secundarios frecuentes incluyeron infecciones, disminución leve en el número de leucocitos, síntomas abdominales, dolor en las articulaciones, cefalea y enzimas hepáticas elevadas. Entre los pacientes que continuaron el tratamiento de combinación con azatioprina e infliximab, el 48% (27/56) presentó recaída clínica, en comparación con el 49% (27/55) de los pacientes en los que se retiró la azatioprina pero siguieron con infliximab. No se observaron diferencias en los efectos secundarios, los efectos secundarios graves ni los retiros debido a efectos secundarios. Los efectos secundarios frecuentes informados en los estudios de tratamiento de combinación incluyeron infecciones, elevación de las pruebas hepáticas, dolor en las articulaciones y reacciones a la infusión (una reacción de hipersensibilidad a la medicación biológica).

Calidad de la evidencia

En general, la calidad de la evidencia para cada resultado fue baja debido al alto riesgo de sesgo de los estudios y al escaso número de pacientes evaluados.

Conclusiones

Los efectos del retiro del tratamiento inmunosupresor en los pacientes con enfermedad de Crohn en remisión no están claros. Evidencia de muy baja calidad indica que la monoterapia continua con azatioprina puede ser superior al retiro de la azatioprina para evitar la recaída clínica en los pacientes con enfermedad de Crohn en remisión. Evidencia de muy baja calidad indica que el retiro del inmunosupresor después del tratamiento de combinación no parece repercutir en el riesgo de recaída. No está claro si el retiro de la azatioprina, administrada inicialmente sola o en combinación, repercute en la aparición de complicaciones relacionadas con la enfermedad de Crohn, los efectos secundarios, los efectos secundarios graves o el retiro de los estudios debido a efectos secundarios. Se necesitan estudios de investigación adicionales en esta área para informar mejor la práctica clínica, en particular ensayos controlados aleatorios de alta calidad que examinen los resultados cuando se retira el tratamiento biológico.