

Tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal con infliximab: 7 años de experiencia

O. Segarra Cantón, D. Infante Pina y R. Tormo Carnicé

Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron. Barcelona. España.

Introducción

El objetivo de este artículo es describir la experiencia clínica de nuestro centro con infliximab en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.

Material y métodos

Revisión retrospectiva de todas las infusiones de infliximab administradas en la Unidad de Gastroenterología Pediátrica desde su primera infusión en octubre de 1999 hasta octubre de 2006. Un total de 14 pacientes (9 de ellos con enfermedad de Crohn, 3 con colitis ulcerosa y 2 con colitis indeterminada), con una media de 9,6 años al diagnóstico, fueron sometidos a tratamiento con infliximab. Se administró un total de 77 infusiones.

Resultados

La eficacia se desglosó por tipo de enfermedad inflamatoria intestinal. Crohn: en las formas graves (índice de actividad de la enfermedad de Crohn pediátrica [PCDAI] > 30) se obtuvo una remisión clínica (PCDAI < 10) a la semana 10 del 80%, que descendió al 60% en la semana 54. Se pudo reducir la dosis de corticoides en el 89% de los pacientes y suspenderla en el 55,5%. Colitis ulcerosa: se obtuvo una remisión clínica (índice de Truelove-Witts modificado < 10) inicial del 100%, pero tan sólo se mantuvo en el 33% de los pacientes. Los dos pacientes con corticoides dependientes pudieron reducir la dosis corticoidea e incluso uno de ellos llegó a suspenderla (50%). Colitis indeterminada: ninguno de los dos pacientes logró entrar en remisión clínica. Los efectos adversos más frecuentes observados fueron las reacciones infusionales agudas (42,8% de los pacientes y 10,3% de las infusiones), una de ellas grave, y las infecciones (28,6% de los pacientes), una de las cuales (absceso ileal) requirió cirugía.

Conclusiones

La efectividad de infliximab parece diferir mucho por tipo de enfermedad inflamatoria intestinal, y es práctica-

mente nula en formas indeterminadas. Se requieren estudios controlados y aleatorizados en población pediátrica para definir de manera exacta la tasa de eficacia de infliximab en nuestros pacientes.

Palabras clave:

Infliximab. Enfermedad inflamatoria intestinal. Población pediátrica. Eficacia. Seguridad.

INFLIXIMAB THERAPY FOR INFLAMMATORY BOWEL DISEASE: SEVEN YEARS ON

Introduction

The aim of this study was to describe the clinical experience of our center of the use of infliximab in pediatric patients with inflammatory bowel disease.

Material and methods

We retrospectively reviewed all infliximab infusions administered in the Pediatric Gastroenterology Unit from October of 1999 to October of 2006. Fourteen patients (nine with Crohn's disease, three with ulcerative colitis, and two with indeterminate colitis) with a mean age of 9.6 years at diagnosis were treated with infliximab. Seventy-seven infusions were administered.

Results

Efficacy was analyzed according to inflammatory bowel disease. Crohn's disease: in severe cases (PCDAI > 30), clinical remission (PCDAI < 10) was obtained in 80% of the patients at week 10, decreasing to 60% at week 54. Corticosteroid therapy could be reduced in 89% of the patients and was discontinued in 55.5%. Ulcerative colitis: clinical remission (modified Truelove-Witts index < 10) was initially obtained in 100% of the patients but only 33% were still in clinical remission at the end of the study. In the two corticosteroid-dependent patients, corticos-

Correspondencia: Dr. O. Segarra Cantón.
Pintor Huguet, 62, 1º 3ª 08226 Terrassa. Barcelona. España.
Correo electrónico: oscarsegarr@hotmail.com

Recibido en febrero de 2007.
Aceptado para su publicación en julio de 2007.

teroid therapy could be reduced and even discontinued in one (50%). Indeterminate colitis: neither of the two patients achieved clinical remission. The most frequent adverse effects observed were acute infusional reactions (42.8% of the patients and 10.3% of infusions), one of which was severe, and infections (28.6% of patients), one of which (ileal abscess) required surgery.

Conclusions

The efficacy of infliximab seems to differ considerably in the distinct types of inflammatory bowel disease and is practically null in indeterminate colitis. Randomized controlled studies in children are required to assess the exact efficacy of infliximab in our patients.

Key words:

Infliximab. Inflammatory bowel disease. Children. Efficacy. Safety.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) engloba una serie de entidades crónicas, la enfermedad de Crohn (EC), la colitis ulcerosa (CU) y cuadros de histología indeterminada o colitis indeterminada (CI). Todos ellos se caracterizan por una autoinflamación que afecta primariamente al tracto gastrointestinal con una evolución crónica e impredecible.

El objetivo terapéutico está dirigido a controlar los brotes de actividad, mantener la remisión a largo plazo, normalizar el estado nutricional y, en definitiva, a mejorar su calidad de vida. El tratamiento empleado tradicionalmente, similar en todas ellas aunque con matices, ha consisti-

do en la utilización de aminosalicilatos, antibióticos, terapia nutricional y corticoides. Un segundo escalón de control lo constituye todo un arsenal de agentes inmunosupresores y/o inmunomoduladores: azatioprina, 6-mercaptopurina, metrotexato y ciclosporina. A pesar de ello, en ocasiones aparecen cuadros refractarios al tratamiento o corticodependientes con efectos secundarios muy adversos.

Los avances en el conocimiento de la fisiopatología de estas enfermedades han permitido el desarrollo de nuevas terapias biológicas, de las cuales el más ensayado es el infliximab, un anticuerpo monoclonal quimérico dirigido contra el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α)¹.

El objetivo del trabajo es la revisión retrospectiva de la experiencia acumulada en nuestro centro con infliximab, a lo largo de siete años (1999-2006) haciendo especial hincapié en sus indicaciones y su perfil de eficacia y seguridad.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se inició el tratamiento con infliximab (Remicade®, Schering-Plough) en octubre de 1999 en EII refractaria, inicialmente en EC y, posteriormente se amplió su indicación tanto a CU (2004) como a CI (2004).

Pacientes

Se revisaron 14 pacientes (8 niños y 6 niñas), mayoritariamente de inicio en edad prepuberal o puberal (media de 9,6 años y rango de 1 a 13 años). Sus características pormenorizadas se exponen en la tabla 1.

TABLA 1. Características de los pacientes

Paciente	Inicio (edad)*	Sexo	Tipo	Localización	Tratamiento previo	Duración (meses)**	IFX (año)	Infusiones***
Enfermedad de Crohn								
1	13	H	I	Ileal y perianal	C, 5-ASA, AZA, ATB	14	1999	3
2	12	M	F	Ileocólica	C, 5-ASA, AZA	7	2000	3
3	12	H	F	Ileocólica y perianal	C, 5-ASA, AZA, ATB	10	2000	3
4	12	H	I	Ileocólica y perianal	C, 5-ASA, AZA, ATB	39	2002	6
5	13	M	E	Ileocólica	C, 5-ASA, AZA	13	2002	8
6	12	H	I	Ileocólica y perianal	C, 5-ASA, AZA, ATB	50	2003	8
7	05	H	E	Ileocólica	C, 5-ASA, AZA	119	2004	8
8	11	M	I	Ileocólica	C, 5-ASA, AZA	12	2005	3
9	12	M	I	ileocólica	C, 5-ASA, AZA	6	2005	9
Paciente	Inicio (edad)*	Sexo	Extensión	Tratamiento previo	Duración (meses)**	IFX (año)	Infusiones***	
Colitis ulcerosa								
10	13	M	Pancolitis	C, CSA, 5-ASA, AZA	1	2004	7	
11	12	M	Pancolitis	C, 5-ASA, AZA	12	2004	8	
12	04	H	Pancolitis	C, 5-ASA, AZA, LCAP	122	2005	6	
Colitis indeterminada								
13	02	H	Colon izquierdo	C, 5-ASA, AZA	16	2004	3	
14	01	H	Colon izquierdo	C, 5-ASA, AZA, NP, FK	9	2005	2	

*Edad en años al inicio de la enfermedad.

**Tiempo de evolución de la enfermedad antes de infundir infliximab.

***Número de infusiones administradas hasta el momento de la revisión.

5-ASA: 5-aminosalicilatos; ATB: antibióticos; AZA: azatioprina; C: corticosteroides; CSA: ciclosporina; E: estenosante; F: fistulizante; FK: tacrolimus; H: hombre; I: inflamatorio; IFX: infliximab; LCAP: leucocitoaféresis; M: mujer; NP: nutrición parenteral.

TABLA 2. Motivo de indicación de infliximab

Enfermedad de Crohn	
Paciente 1	Crohn grave con perianal asociado
Paciente 2	Crohn grave con fistula enterocutánea
Paciente 3	Crohn con fistula anal refractaria
Paciente 4	Crohn perianal refractario
Paciente 5	Crohn grave refractario
Paciente 6	Crohn corticodependiente
Paciente 7	Crohn con trastorno de crecimiento
Paciente 8	Crohn grave refractario
Paciente 9	Crohn grave refractario
Colitis ulcerosa	
Paciente 10	CU aguda refractaria
Paciente 11	CU crónica corticodependiente
Paciente 12	CU crónica corticodependiente y fallo de medro
Colitis indeterminada	
Paciente 13	CI refractaria
Paciente 14	CI refractaria

CI: colitis indeterminada; CU: colitis ulcerosa.

Enfermedad de Crohn (9 pacientes): 5 con patrón inflamatorio, 2 fistulizantes (1 transesfinteriana y 1 enterocutánea) y 2 estenosantes (1 cecal y 1 sigmoidea). La localización era mayoritariamente ileocólica (8/9) y en un caso, exclusivamente ileal. Hubo afectación perianal asociada en 4 pacientes. Refractarios a la medicación "convencional" y a antibióticos en las formas perianales con/sin fistula. Pacientes con colitis: los 3 pacientes con CU presentaban una lesión extensa (pancolitis), y lesiones más limitadas (colon izquierdo) en los dos casos de CI. Se definió como CI aquella colitis que, a pesar de un estudio amplio y exhaustivo, no pudo ser clasificada ni como CU ni como EC según criterios endoscópicos e histológicos. Eran refractarios a la medicación "convencional", y aun algunos de ellos habían probado de forma experimental otras medicaciones o procedimientos de rescate. El paciente 12 se sometió a seis sesiones de leucocitoaféresis², y el paciente 14 (dependiente de nutrición parenteral), a tacrolimus³ durante seis meses.

El tiempo de evolución de la enfermedad hasta la primera infusión de infliximab fue muy variable de un paciente a otro (media, 30,7 meses; rango, 1 a 122 meses).

Método

Protocolo de administración de infliximab

Se deben obtener los informes de uso compasivo y de consentimiento informado. Evaluación previa a la primera infusión con estudios de laboratorio (hemograma y bioquímica con función hepática, proteína C reactiva [PCR] y velocidad de sedimentación globular [VSG]), estudios encaminados a descartar inmunodeficiencia (cifras de inmunoglobulinas y serología de virus de la inmunodeficiencia humana [VIH]), autoinmunidad (presencia de

anticuerpos antinucleares [ANA], y anticuerpos anti-ADN de doble cadena [anti-dsDNA], ante ANA positivos) y tuberculosis (prueba de tuberculina y radiografía de tórax); y serologías para los virus de las hepatitis B y C. Evaluación intratratamiento con controles de hemograma, bioquímica y ANA periódicos^{4,5}. Posología y forma de administración según las recomendaciones del laboratorio (Remicade®, Schering-Plough) a razón de 5 mg/kg por vía intravenosa. Administración en las siguientes 2 a 3 h a un ritmo progresivo (ritmo máximo de 5 ml/kg/h). Pre-medicación protocolizada con antihistamínico (difenhidramina a 1 mg/kg, un máximo de 50 mg).

Mantenimiento de medicación inmunosupresora de base (generalmente azatioprina ajustada/optimizada según valores de la enzima tiopurina metiltransferasa [TPMT]), para reducir los riesgos de inmunoadesividad del infliximab⁶ y, por el contrario, disminución progresiva de la dosis de corticoides en función de la respuesta y la tolerancia.

El protocolo de número de dosis administradas fue incrementándose de forma gradual y paralela a los resultados de la literatura imperante del momento⁷. En los primeros tres pacientes (antes de 2002), solamente la pauta de inducción con tres dosis (0, 2 y 6 semanas) y, a partir de ese momento, inducción y mantenimiento (cada 8 semanas, ante inducción eficaz) durante un año, salvo contraindicación, complicación o pérdida de respuesta. Sus indicaciones se reflejan en la tabla 2.

Valoración de respuesta

Enfermedad de Crohn. En todos los pacientes antes de cada nueva infusión se determinaron los índices de actividad (índice de actividad de la enfermedad de Crohn pediátrica [PCDAI] *score*)⁸ y los valores de PCR y VSG, para valorar su evolución clínico-analítica a lo largo de todo el tratamiento, así como la actitud terapéutica frente al tratamiento corticoideo (disminución o supresión).

En las formas de EC grave refractaria (PCDAI > 30) se evaluó la consecución de respuesta o remisión clínica a la semana 10 y a la semana 54. La respuesta clínica se definió como un descenso de 15 puntos o más respecto al PCDAI basal con una puntuación final por debajo de 30, mientras que la remisión clínica se definió como una disminución del PCDAI a cifras inferiores de 10. En las formas de EC fistulizante refractaria se evaluó la mejoría o cierre de las mismas tanto a nivel clínico (aspecto y drenaje) como radiológico (resonancia magnética)⁹. En las formas perianales refractarias no fistulosas se evaluó su mejoría o resolución clínica. En las formas con corticodependencia se evaluó la capacidad para disminuir la dosis de corticoterapia desde el inicio de las infusiones con infliximab (parcial o total). En las formas con alteración en el ritmo de crecimiento se evaluó la mejoría en los Z *scores* de talla (gráficas Carrascosa, Barcelona 2004) a los 6 y 12 meses de iniciar infliximab¹⁰.

Colitis ulcerosa y colitis indeterminada. En todos los pacientes, antes de cada nueva infusión se determinaron los índices de actividad (índice de Truelove-Witts modificado)¹¹ y los valores de PCR y VSG.

En las formas con colitis refractaria (aguda o crónica) se evaluó la consecución de respuesta o remisión clínica a la semana 10 y a la semana 54. La respuesta clínica se definió como un descenso de 5 puntos o más respecto al *Seo score* basal, mientras que la remisión clínica se definió como una disminución del *Seo score* a cifras inferiores a 10. En las formas con corticodependencia se evaluó la capacidad para disminuir la dosis de corticoterapia desde el inicio de las infusiones con infliximab. En las formas con alteración en el ritmo de crecimiento se evaluó la mejoría en los *Z scores* de talla a los 6 y 12 meses de iniciar el tratamiento con infliximab.

Valoración de seguridad

Se recopilaron todos aquellos acontecimientos adversos que pudieran ser atribuidos a infliximab, al resto de medicación concomitante o a la combinación de todos ellos. Se puso especial énfasis en las reacciones infusionales agudas (RIA) (aparecen durante la infusión de infliximab o en la primera hora tras finalizarla, en forma de hipotensión, sensación de disnea, fiebre o cualquier exantema, incluyendo urticaria); reacciones infusionales tardías o retardadas (aparecen tras más de 24 h de finalizar la infusión de infliximab, en forma de artralgias o edemas); desarrollo de autoanticuerpos (ANA y/o anti-dsDNA); riesgo de infecciones de cualquier origen (aparecen a lo largo del seguimiento de estos pacientes y en los 3 meses inmediatamente posteriores a la suspensión de las infusiones); desarrollo o empeoramiento de enfermedades neurológicas (desmielinizante) y/o cardíacas (insuficiencia cardíaca congestiva); riesgo de neoplasias (linfoma); hepatotoxicidad, y/o mielotoxicidad^{12,13}.

RESULTADOS

Número de infusiones

Se realizó un total de 77 infusiones (media, 5,5; rango, de 2 a 9). A partir del año 2002 todo paciente que no completó el año de tratamiento (ocho dosis) fue por distintos impedimentos que aparecieron a lo largo del tiempo: RIA grave (paciente 8), RIA asociada a pérdida de eficacia (paciente 10), pérdida de eficacia sin evidencia de RIA (paciente 12), complicación infecciosa con necesidad quirúrgica (paciente 4) y ausencia de eficacia (pacientes 13 y 14).

Perfil de eficacia

La eficacia del infliximab se desglosó por tipo de EII, pues ésta difería de forma significativa entre ellas, y a su vez, por indicación u objetivo. Todo ello se resume en las tablas 3, 4 y 5.

TABLA 3. Eficacia de infliximab en la enfermedad de Crohn

Crohn grave refractario (PCDAI > 30)	
Respuesta clínica en semana 10	4/5 (80%)
Remisión clínica en semana 10	4/5 (80%)
Respuesta clínica en semana 54	3/5 (60%)
Remisión clínica en semana 54	3/5 (60%)
Crohn fistulizante refractario	
Cierre de fistula	1/2 (50%)
Reapertura de fistula	0/1 (0%)
Crohn perianal refractario	
Normalización clínica perianal	2/2 (100%)
Reaparición clínica perianal	1/2 (50%)
Corticodependencia	
Reducción corticoidea	1/1 (100%)
Supresión corticoidea	1/1 (100%)
Disminución de corticoterapia	
Reducción corticoidea global	8/9 (89%)
Supresión corticoidea global	5/9 (55,5%)
Alteración en el crecimiento	
Mejoría en el <i>score</i> de talla	1/1 (100%)

PCDAI: índice de actividad de la enfermedad de Crohn pediátrica.

TABLA 4. Eficacia de infliximab en la colitis ulcerosa

Colitis ulcerosa refractaria	
Respuesta clínica en semana 10	3/3 (100%)
Remisión clínica en semana 10	3/3 (100%)
Respuesta clínica en semana 54	1/3 (33%)
Remisión clínica en semana 54	1/3 (33%)
Corticodependencia	
Reducción corticoidea	2/2 (100%)
Supresión corticoidea	1/2 (50%)
Alteración en el crecimiento	
Mejoría en el <i>score</i> de talla	0/1 (0%)

TABLA 5. Eficacia de infliximab en la colitis indeterminada

Colitis indeterminada	
Respuesta clínica en semana 10	1/2 (50%)
Remisión clínica en semana 10	0/2 (0%)

Enfermedad de Crohn

En la figura 1 se puede apreciar el descenso de la cifra media de PCDAI *score* a lo largo del seguimiento de estos pacientes: en las semanas 0 (26,7 puntos), 10 (9,4 puntos) y 54 (7,2 puntos).

En las formas graves (PCDAI > 30) se logró una remisión clínica a la semana 10 del 80%, que descendió al 60% en la semana 54. La fistula enterocutánea no obtuvo ningún tipo de respuesta clínica y obligó a un abordaje

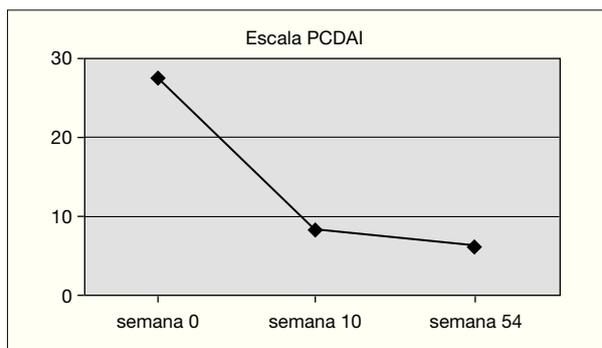


Figura 1. Media del índice de actividad de la enfermedad de Crohn pediátrica (escala PCDAI) de los enfermos de Crohn.

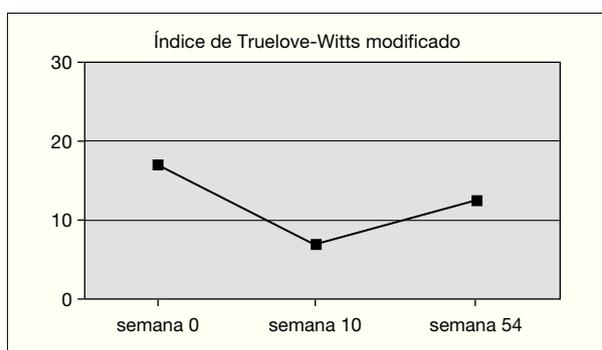


Figura 2. Media del índice de Truelove-Witts modificado de los pacientes de colitis ulcerosa.

TABLA 6. Efectos adversos observados con infliximab

Número de pacientes	14
Número de infusiones	77
Reacción infusional aguda	6/14 (42,8%) de los pacientes 8/77 (10,3%) de las infusiones
Reacción infusional aguda grave	1/77 (1,3%) de las infusiones
Reacción infusional tardía	0% de los pacientes
Desarrollo de ANA	1/14 (7,1%) de los pacientes
Desarrollo de anti-dsDNA	0/14 (0%) de los pacientes
Aparición de infecciones	4/14 (28,6%) de los pacientes Cistitis hemorrágica Herpes zóster Neumonía Absceso abdominal
Desarrollo de enfermedad neurológica	0/14 (0%) de los pacientes
Desarrollo de insuficiencia cardíaca	0/14 (0%) de los pacientes
Desarrollo de neoplasias	0/14 (0%) de los pacientes
Mielotoxicidad (leucopenia)	1/14 (7,1%) de los pacientes

quirúrgico que solucionó el problema. Por el contrario, la fístula anal se cerró de forma rápida (antes de la semana 10) y se mantenía aún cerrada a la semana 54. La clínica

perianal se resolvió de forma rápida en los dos casos, pero el paciente que tan sólo recibió tres dosis de infliximab sufrió una recidiva de la clínica perianal a los 4 meses de la última infusión, a diferencia del otro paciente (con seis dosis), que no había experimentado empeoramiento perianal en la semana 54. El paciente que recibió infliximab por corticodependencia pudo abandonar dicha medicación en menos de 16 semanas sin padecer ninguna recidiva posterior. En cuanto a la posibilidad de reducir corticoides desde el inicio de las infusiones con infliximab, en el cómputo de todos los pacientes con Crohn, el 89% pudo reducir la dosis y hasta el 55,5% de ellos pudo suprimir totalmente la medicación esteroidea. El paciente que recibió infliximab por alteración en el ritmo de crecimiento sin corticodependencia asociada experimentó una mejoría significativa de talla (*Z score*) a los 6 y 12 meses de iniciar las infusiones.

Colitis ulcerosa

En la figura 2 se puede apreciar la evolución que presentó la cifra media del índice de Truelove-Witts modificado a lo largo del tiempo, con un leve ascenso al final del seguimiento, por imposibilidad de mantener a los pacientes en remisión: en la semana 0 (18,6 puntos), en la 10 (7,0 puntos) y en la 54 (13,3 puntos).

Los tres pacientes, independientemente de ser formas agudas o crónicas, obtuvieron una remisión clínica inicial (100%), pero ésta tan sólo se mantuvo en uno de los enfermos (33%). Los dos pacientes con formas crónicas corticodependientes pudieron reducir la dosis corticoidea, e incluso uno de ellos llegó a suspenderla (50%). El paciente con alteración del crecimiento asociado a corticodependencia no experimentó ninguna mejoría en los *Z score* de talla a lo largo de las 54 semanas de seguimiento.

Colitis indeterminada

Los dos pacientes etiquetados de colitis indeterminada no respondieron de forma adecuada a las infusiones de infliximab; si bien hubo una respuesta inicial por parte de uno de ellos, no alcanzó la remisión a las 10 semanas. Ante estos pobres resultados se decidió no proseguir con las infusiones de mantenimiento.

Perfil de seguridad

El resumen de efectos adversos que deberían ser controlados y que podrían justificar la interrupción del tratamiento con infliximab queda recogido en la tabla 6.

DISCUSIÓN

El infliximab, paradigma y pionero de la terapia biológica, es un anticuerpo monoclonal quimérico tipo IgG1 dirigido contra el TNF- α . El TNF- α es una citoquina proinflamatoria fundamental en la cascada inflamatoria que inicia y perpetúa la EC y otras enfermedades inflamatorias crónicas como la artritis reumatoide. Se produ-

ce principalmente por los linfocitos T y macrófagos activados, e induce la síntesis de muchas otras citoquinas proinflamatorias (IL-1 y IL-6). En definitiva, activa los leucocitos, induce reactantes de fase aguda e inhibe la apoptosis de las células inflamatorias¹.

A pesar de que la fisiopatología exacta de las enfermedades inflamatorias intestinales es distinta, con una mayor respuesta inflamatoria celular o tipo Th1 (linfocitos T cooperadores) (interleucina [IL] 12, IL-23, IL-18 y factor de necrosis tumoral IA [TL IA]) con activación macrofágica en la EC y una humoral o tipo Th2 (IL-5 y IL-13) en la CU con síntesis de anticuerpos y activación de células *natural killers* (NK), al compartir la participación del TNF- α (células productoras de TNF- α aumentadas en la lámina propia del intestino en EC y cantidades elevadas de TNF- α en la mucosa en CU), ambas se benefician del tratamiento con infliximab^{14,15}.

Desde las primeras descripciones en la década de 1990 sobre el uso de infliximab, se han sucedido innumerables publicaciones y se han producido continuos cambios, tanto en la forma de administración como en sus indicaciones¹⁶⁻¹⁹. La realización de estudios prospectivos, multicéntricos y aleatorizados ha sentado las bases de posología actual y permitido demostrar su perfil de seguridad y eficacia tanto en la EC (ACCENT 2002)¹⁷ como en la CU (ACT 2005)¹⁹.

Su empleo en pediatría se remonta a 1993 (una adolescente de 13 años con EC refractaria)²⁰ y, desde entonces, distintos autores han ido aportando su experiencia, aunque en menor número y envergadura que las referidas a adultos, pero que han dejado entrever un perfil de seguridad y una eficacia similar al de éstos²¹⁻²⁶. Actualmente, pendiente de ser publicado un estudio prospectivo, multicéntrico y aleatorizado sobre Crohn pediátrico (estudio REACH, presentación del póster en NASPGHAN Annual meeting, octubre de 2005), el infliximab no goza aún de aprobación para uso pediátrico.

Las indicaciones aprobadas a día de hoy para infliximab, según la ficha técnica (27 de octubre de 2006), incluyen tanto la EC luminal como fistulizante refractarias, la EC corticodependiente, las manifestaciones extraintestinales de la EC (ocular, cutánea y/o articular) y la CU, aunque en la práctica clínica su espectro se amplía a la CI y a la inflamación del reservorio resistente. En pediatría, la presencia de alteración en el ritmo de crecimiento con o sin corticodependencia puede ser razón suficiente para decidir iniciar infliximab²⁷, como sucedió en buena parte de nuestros pacientes (pacientes 6, 7, 11 y 12).

Decidimos desglosar el perfil de eficacia por tipo de EII, a pesar de nuestro reducido número de pacientes, obligados por la literatura, pues sus diferencias en tasa de remisión son significativamente distintas. Respecto a la EC, nuestras cifras de remisión a largo plazo (60%) se parecen mucho más a las del estudio de Crohn pediátrico REACH pendiente de ser publicado (56%) que a las del

estudio ACCENT de adultos (30%), lo cual evidencia la necesidad de realizar estudios propiamente pediátricos que confirmen o descarten si la tasa de eficacia en adultos es extrapolable a la población pediátrica. La capacidad para reducir corticoterapia fue del 55,5%, cifras similares a las publicadas por Stephens et al²² (57%) o las de Lamireau et al²⁸ (53%). La eficacia en la CU ha sido bastante controvertida hasta la publicación del estudio ACT (diciembre de 2005), con una remisión a largo plazo del orden del 20% y sin estudio multicéntrico pediátrico a la vista. Asumir conclusiones con tres pacientes no parece tener ningún sentido, pero sí nos gustaría transmitir la observación, al igual que Russell y Katz, de que no deberíamos considerar la CU como una unidad, sino que parece que la probabilidad de respuesta difiere entre las formas agudas y las crónicas, y es especialmente mala en las corticodependientes de muy larga evolución²⁵. Si la experiencia en CU ya es menor respecto al Crohn, los pocos estudios publicados en CI se reducen a prácticamente dos en 2003, de pocos pacientes y que coinciden en una menor capacidad de respuesta y remisión clínica a corto y largo plazo^{29,30}. Ninguno de nuestros dos pacientes logró alcanzar la remisión clínica a las 10 semanas.

En cuanto al perfil de seguridad de infliximab, nosotros, al igual que el resto de grupos, coincidimos en reacciones infusionales e infecciones como efectos adversos más frecuentes. Las reacciones infusionales, todas ellas agudas, aparecieron en el 10,3% de las infusiones y en el 42,8% de los pacientes, cifras muy similares a las de Crandall y Mackner³¹ (en el 8,5% de las infusiones y en el 38,6% de los pacientes), y a todas ellas les siguió una pérdida de eficacia a largo plazo, probablemente en relación con la aparición de anticuerpos antiinfliximab (ATI) o anticuerpos humanos antiquméricos (HACA)³². Los cuatro incidentes infecciosos no pusieron en ningún momento en riesgo la vida de nuestros pacientes, a pesar de que uno de ellos, un absceso ileal en el paciente 4, obligó a interrumpir el tratamiento con infliximab y a realizar un desbridamiento quirúrgico. El caso de mielotoxicidad (leucopenia en la paciente 11) se resolvió de forma espontánea reduciendo la dosis de azatioprina.

En estos últimos 10 años, con la incorporación de la terapia biológica, se ha vivido una auténtica revolución en la mejoría de la calidad de vida de estos pacientes al mantenerlos en remisión de su enfermedad de forma prolongada¹. Con su aplicación repetida se despejaron las primeras dudas, pero se han ido generando muchas otras, como hemos podido comprobar en el primer simposio internacional de EII pediátrica celebrado recientemente en Roma (noviembre 2006), y que finalizó sin alcanzar consensos claros en distintos puntos clave: momento idóneo de aplicación de terapia biológica dentro del algoritmo terapéutico, prolongación del tratamiento con infliximab una vez alcanzada la remisión y/o necesidad de inmunosupresores o inmunomoduladores asociados bajo su tratamiento.

La tendencia actual se podría resumir en: una mayor exigencia terapéutica, persiguiendo una curación de mucosa (*healing mucosa*)³³, una incorporación precoz de la terapia biológica en el algoritmo de tratamiento (*top-down strategy*), pretendiendo modificar el curso natural de la enfermedad³⁴⁻³⁶ y unos tratamientos más prolongados en el tiempo, especialmente en las formas fistulosas, evitando recaídas precoces³⁷.

En nuestro centro decidimos hace años aplicar tratamientos prolongados en el tiempo, pues consideramos positivo el riesgo-beneficio, al igual que el resto de la comunidad médica internacional. Sin embargo, la gran duda la constituye el posible riesgo de desarrollar neoplasias, específicamente linfomas³⁸⁻⁴⁰. Es un tema aún no resuelto, ni confirmado ni descartado, y que podría frenar las futuras estrategias que auguran al infliximab un mayor protagonismo en el tratamiento de estas enfermedades.

Su futuro, por tanto, pasará necesariamente por la realización de más estudios multicéntricos exclusivamente pediátricos. Sin ellos no podremos responder a las preguntas a las que, nos guste o no, tendremos que enfrentarnos a lo largo del camino. Los estudios efectuados en población adulta podrán responder algunas de ellas, pero el resto dependerá del esfuerzo que todos estemos dispuestos a realizar para encontrarlas.

BIBLIOGRAFÍA

- Rutgeerts P, Van Assche G, Vermeire S. Review article: Infliximab therapy for inflammatory bowel disease – seven years on. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;23:451-63.
- Sawada K, Kusugami K, Suzuki Y, Bamba T, Munakata A, Hibi T, et al. Leukocytapheresis in ulcerative colitis: results of a multicenter double-blind prospective case-control study with sham apheresis as placebo treatment. *Am J Gastroenterol.* 2005;100:1362-9.
- Baumgart DC, Pintoffl JP, Sturm A, Wiedenmann B, Dignass AU. Tacrolimus is safe and effective in patients with severe steroid-refractory or steroid-dependent inflammatory bowel disease – a long-term follow-up. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:1048-56.
- Domenech E, Esteve M, Gomollon F, Hinojosa J, Panes J, Obrador A, et al. Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa. GETECCU-2005 recommendations for the use of infliximab (Remicade) in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol.* 2005;28:126-34.
- López-San Román A, Obrador A, Fortún J, Muñoz P, Gassull MA; Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU). Recommendations on tuberculosis and treatment of inflammatory bowel disease with infliximab. 2006 update. *Gastroenterol Hepatol.* 2006;29:81-4.
- Baert F, Noman M, Vermeire S, Van Assche G, Carbonez A, Rutgeerts P. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2003;348:601-8.
- Sandborn WJ, Hanauer SB. Infliximab in the treatment of Crohn's Disease: a user's guide for clinicians. *Am J Gastroenterol.* 2002;97:2962-72.
- Hyams J, Markowitz J, Otley A, Rosh J, Mack D, Bousvaros A, et al. Pediatric Inflammatory Bowel Disease Collaborative Research Group. Evaluation of the pediatric Crohn disease activity index: a prospective multicenter experience. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005;41:416-21.
- Bell SJ, Halligan S, Windsor AC, Williams AB, Wiesel P, Kamm MA. Response of fistulating Crohn's disease to infliximab treatment assessed by magnetic resonance imaging. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;17:387-93.
- Carrascosa A, Yeste D, Copil A, Gussinye M. Secular growth changes. Weight, height and body mass index values in infant, children, adolescent and young adults from Barcelona population. *Med Clin (Barc).* 2004;123:445-51.
- www.a2000.es/gaeii/guia-clinica.htm (consultada en febrero de 2007).
- Colombel JF, Loftus EV Jr, 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.
- 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.
- Cobrin GM, Abreu MT. Defects in mucosal immunity leading to Crohn's disease. *Immunol Rev.* 2005;206:277-95.
- Targan SR, Karp LC. Defects in mucosal immunity leading to ulcerative colitis. *Immunol Rev.* 2005;206:296-305.
- Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, 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.
- Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel 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, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2004;350:876-85.
- Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 2005;353:2462-76.
- Derkx B, Taminiau J, Radema S, et al. Tumour-necrosis-factor antibody treatment in Crohn's disease. *Lancet.* 1993;342: 173-4.
- Hyams JS, Markowitz J, Wyllie R. Use of infliximab in the treatment of Crohn's disease in children and adolescents. *J Pediatr.* 2000;137:192-6.
- Stephens MC, Shepansky MA, Mamula P, et al. Safety and steroid-sparing experience using infliximab for Crohn's disease at a pediatric inflammatory bowel disease center. *Am J Gastroenterol.* 2003;98:104-11.
- De Ridder L, Escher JC, Bouquet J, Schweizer JJ, Rings EH, Tolboom JJ, et al. Infliximab therapy in 30 patients with refractory pediatric Crohn disease with and without fistulas in The Netherlands. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004;39:46-52.
- Mamula P, Markowitz JE, Brown KA, Hurd LB, Piccoli DA, Baldassano RN. Infliximab as a novel therapy for pediatric ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2002;34:307-11.
- Russell GH, Katz AJ. Infliximab is effective in acute but not chronic childhood ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004;39:166-70.
- Eidelwein AP, Cuffari C, Abadom V, Oliva-Hemker M. Infliximab efficacy in pediatric ulcerative colitis. *Inflammatory Bowel Dis.* 2005;11:213-218.
- Borrelli O, Bascietto C, Viola F, Bueno de Mesquita M, Barbatto M, Mancini V, et al. Infliximab heals intestinal inflammatory

- lesions and restores growth in children with Crohn's disease. *Dig Liver Dis.* 2004;36:342-7.
28. Lamireau T, Cezard JP, Dabadie A, Goulet O, Lachaux A, Turck D, et al. French-Speaking Group for Pediatric Gastroenterology Nutrition. Efficacy and tolerance of infliximab in children and adolescents with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2004;10:745-50.
29. Gornet JM, Couve S, Hassani Z, Delchier JC, Marteau P, Cosnes J, et al. Infliximab for refractory ulcerative colitis or indeterminate colitis: an open-label multicentre study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;18:175-181.
30. Papadakis KA, Treyzon L, Abreu MT, Fleshner PR, Targan SR, Vasiliauskas EA. Infliximab in the treatment of medically refractory indeterminate colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;18:741-7.
31. Crandall WV, Mackner LM. Infusion reactions to infliximab in children and adolescents: frequency, outcome and a predictive model. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;17:75-84.
32. Miele E, Markowitz JE, Mamula P, Baldassano RN. Human antichimeric antibody in children and young adults with inflammatory bowel disease receiving infliximab. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004;38:502-8.
33. Rutgeerts P, Diamond RH, Bala M, Olson A, Lichtenstein GR, Bao W, et al. Scheduled maintenance treatment with infliximab is superior to episodic treatment for the healing of mucosal ulceration associated with Crohn's disease. *Gastrointest Endosc.* 2006;63:433-42.
34. Hommes D, Baert F, Van Assche G, Caenepeel F, Vergauwe P, Tuynman H, et al. Management of recent onset Crohn's disease: A controlled, randomized trial comparing step-up and top-down therapy. *Gastroenterology.* 2005;128:A577.
35. De Ridder L, Benninga MA, Taminau JA, Hommes DW. Infliximab as first-line therapy in severe pediatric Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006;43:388-90.
36. Bascietto C, De Angelis L, Bizzarri B. Infliximab as a first-line therapy in newly diagnosed Crohn's Disease (CD) promotes long-term sustained remission and alters the course of the disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005;40:2-16.
37. Doménech 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.
38. Bickston SJ, Lichtenstein GR, Arseneau KO, Cohen RB, Cominelli F. The relationship between infliximab treatment and lymphoma in Crohn's disease. *Gastroenterology.* 1999;117:1433-7.
39. Wolfe F, Michaud K. Lymphoma in rheumatoid arthritis: the effect of methotrexate and anti-tumor necrosis factor therapy in 18,572 patients. *Arthritis Rheum.* 2004;50:1740-51.
40. Thayu M, Markowitz JE, Mamula P, Russo PA, Muinos WI, Baldassano RN. Hepatosplenic T-cell lymphoma in an adolescent patient after immunomodulator and biologic therapy for Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005;40:220-2.