

Infliximab como terapia de rescate en colitis ulcerosa grave resistente al tratamiento corticoideo

J. Martín de Carpi, P. Vilar Escrigas y V. Varea Calderón

Sección de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica.
Hospital Sant Joan de Déu. Universidad de Barcelona. Barcelona. España.

La colitis ulcerosa que se inicia en la edad pediátrica adopta formas más extensas y graves que en la edad adulta. Paralelamente, la resistencia al tratamiento esteroide observada en estos casos condiciona la necesidad de realizar una colectomía a corto y medio plazo en un número importante de estos pacientes. La ciclosporina A ha sido utilizada con éxito en situaciones graves de resistencia a los corticoides. Su efectividad a medio y largo plazo es más reducida y presenta, además, una importante toxicidad. Por tanto, el ensayo de nuevas terapias de rescate constituye una necesidad en la colitis ulcerosa pediátrica. Presentamos el caso de una paciente afectada de colitis ulcerosa resistente a corticoides en quien el tratamiento con infliximab ha sido efectivo para obtener una remisión clínica prolongada, lo que ha evitado la necesidad de realizar una colectomía.

Palabras clave:

Colitis ulcerosa. Resistencia a corticoides. Infliximab.

INFLIXIMAB AS RESCUE THERAPY IN SEVERE STEROID-RESISTANT ULCERATIVE COLITIS

Paediatric ulcerative colitis tends to be more severe and more extensive than in adults. Steroid-resistance is also more frequent, producing a high colectomy rate in these patients. Cyclosporine A has showed to be an effective rescue therapy in acute attacks, avoiding colectomy. However, the long-term benefits are less promising and there is also very serious toxicity associated with its use. Therefore, novel effective therapies in paediatric ulcerative colitis are mandatory. We present a patient with a severe attack of steroid-resistant ulcerative-colitis in whom infliximab has proved effective in inducing a maintained remission and in avoiding the need for colectomy.

Key words:

Ulcerative colitis. Steroid-resistance. Infliximab.

INTRODUCCIÓN

El tratamiento de un brote grave de colitis ulcerosa en pacientes pediátricos sigue constituyendo un desafío. Se calcula que más del 40% de estos pacientes presenta resistencia al tratamiento corticoide¹, en ocasiones ya al inicio de la enfermedad. Esto conlleva que en hasta un 25% de los casos de colitis ulcerosa pediátrica moderada-grave tenga que llevarse a cabo una colectomía a lo largo de los 5 años siguientes al diagnóstico². La colectomía total con creación de reservorio ileoanal constituye un tratamiento definitivo de la colitis ulcerosa, pero no está exenta de complicaciones (complicaciones quirúrgicas en el 55% de los casos, *pouchitis* en el 48% de los casos y algún tipo de incontinencia en el 56% de los casos^{3,4}) y, además, se trata de una medida drástica difícil de asumir en niños y adolescentes. Por estas razones, conviene apurar las medidas encaminadas a preservar el colon íntegro mientras la situación clínica del paciente lo permita. La ciclosporina A ha demostrado ser eficaz como terapia de rescate en situaciones de resistencia a corticoides, y permite evitar la colectomía de urgencia en casos de colitis ulcerosa pediátrica hasta en el 85% de los casos^{5,6}. Pese a ello, se discute su efectividad a medio y largo plazo: menos del 60% de los pacientes estarán libres de la realización de una colectomía a los 6 meses y no más del 28% la habrán evitado al cabo de 1 año⁷. Además, presenta una tasa de efectos secundarios de hasta el 26%, algunos de ellos irreversibles y que en ocasiones obligan a su suspensión. Por todo ello, y tras haber demostrado ampliamente su efectividad en el tratamiento de la enfermedad de Crohn, en los últimos años se ha probado con éxito el uso de anticuerpos monoclonales anti-TNF (infliximab) en la colitis ulcerosa resistente al tratamiento convencional⁸⁻¹⁰, y este fármaco se ha postu-

Correspondencia: Dr. J. Martín de Carpi.
Sección de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica.
Hospital Sant Joan de Déu.
P.^o Sant Joan de Déu, 2. 08950 Esplugues de Llobregat. Barcelona. España.
Correo electrónico: javiermartin@hsjdbcn.org

Recibido en diciembre de 2007.
Aceptado para su publicación en julio de 2008.

lado como alternativa a la ciclosporina. Presentamos el caso de una paciente afectada de colitis ulcerosa grave resistente a corticoides en quien el infliximab ha resultado eficaz en la inducción de la remisión, evitando la colectomía, y sirviendo como terapia puente para el mantenimiento de dicha remisión con inmunosupresión clásica.

CASO CLÍNICO

Se trata de una paciente de 9 años de edad, que es visitada en nuestras consultas por una historia previa de 10 meses de duración de episodios recurrentes de 1-3 deposiciones mucosanguinolentas al día, que se acompañan de febrícula intermitente, hiporexia y abdominalgia inespecífica. Presenta un estado general conservado, sin signos destacables en la exploración abdominal. En la analítica se evidencia un perfil hematológico normal, con ausencia de parámetros inflamatorios (velocidad de sedimentación globular [VSG]: 11 mm; proteína C reactiva [PCR]: < 5 mg/l). Los estudios de heces (coprocultivo, virus, parásitos, toxina de *Clostridium difficile*) son negativos. En la fibrocolonoscopia se detectan signos endoscópicos de colitis izquierda (mucosa difusamente alterada desde la ampolla rectal hasta el ángulo esplénico, con presencia de eritema, microulceraciones superficiales y friabilidad), con normalidad de los tramos proximales y del íleon terminal. El estudio anatomopatológico evidencia alteración de la arquitectura mucosa, criptitis, abscesos crípticos e importante componente inflamatorio crónico, todo ello indicativo de colitis ulcerosa. Se instaura tratamiento con mesalazina oral (Claversal® 500 mg/8 h), presentando una buena respuesta, con desaparición progresiva de la sintomatología. A los 3 meses presenta reaparición de las rectorragias, por lo que se decide añadir mesalazina rectal, dada la afectación predominantemente distal (1 enema/día de Pentasa® 1 g). Al no objetivarse mejoría tras 2 semanas, se decide el ingreso, procediéndose a aumentar ambas dosis (3 g/día de mesalazina oral y 1 g/12 h de mesalazina rectal). Experimenta un empeoramiento clínico, con fiebre alta persistente, abdominalgia, aumento del número de deposiciones mucosanguinolentas y mala tolerancia digestiva, así como elevación de parámetros inflamatorios (trombocitosis; PCR: 115,3 mg/l; VSG; 24 mm). Ante el mal control de la enfermedad, se instaura corticoterapia intravenosa (metilprednisolona 1 mg/kg/día) y a los 3 días presenta sintomatología compatible con un cuadro suboclusivo, importante leucocitosis con desviación izquierda y estudios de imagen indicativos de megacolon tóxico, por lo que se añade antibioterapia (metronidazol y gentamicina) y nutrición parenteral. Experimenta una mejoría del cuadro suboclusivo pero persisten la fiebre, el malestar general y las deposiciones sanguinolentas frecuentes, por lo que tras 7 días de corticoterapia se inicia tratamiento de rescate con ciclosporina A intravenosa (4 mg/kg/día). Presenta una mejoría clínico-analítica, que permite que el

séptimo día pase a vía oral (8 mg/kg/día) e iniciar azatioprina y descenso de esteroides. A los 15 días del inicio del tratamiento con ciclosporina, es dada de alta con dicho régimen terapéutico. Sin embargo, a las 5 semanas en tratamiento con ciclosporina y azatioprina presenta una reagudización de su enfermedad y aumento de parámetros inflamatorios. Se instaura tratamiento con sesiones de granulocitoaféresis (Adacolum®) en forma de cinco sesiones intensivas (1/48 h) y una sesión semanal durante las 5 semanas posteriores. Al persistir el cuadro clínico tras las 10 sesiones, se decide la administración de infliximab intravenoso como terapia de rescate, 5 mg/kg/día, según pauta de inducción (0-2-6 semanas). Presenta una buena respuesta tras la primera dosis, con evidente mejoría clínica, desaparición de las rectorragias y el dolor, y normalización del ritmo deposicional, manteniéndose dicha respuesta tras la tercera dosis. Siete semanas después de la última dosis, en tratamiento de mantenimiento con azatioprina (2,5 mg/kg/día), reaparecen el dolor y las deposiciones mucosanguinolentas, por lo que se decide reinstaurar infliximab (una infusión cada 8 semanas), con lo que se logra frenar de nuevo el brote de actividad. Se mantiene la remisión con dicha terapia combinada y tras 1 año de tratamiento con ambos fármacos, encontrándose asintomática, con estado nutricional y desarrollo ponderoestatural adecuados, y con parámetros analíticos normales, se suspende el tratamiento con infliximab. Actualmente, habiéndose cumplido 1 año tras dicha suspensión, y siguiendo monoterapia con azatioprina, la paciente se mantiene en remisión clínica y analítica.

DISCUSIÓN

La colitis ulcerosa que se inicia en la edad pediátrica adopta formas más extensas y graves que en la edad adulta. Esto conlleva un tratamiento más complicado y una mayor tasa de resistencias al tratamiento convencional. Recientes estudios señalan hasta un 46% de casos de resistencia a corticoides en los pacientes pediátricos con colitis ulcerosa grave¹, porcentaje superior al objetivo en adultos. La presencia al tercer día del tratamiento esteroide intravenoso de un número de deposiciones superior a ocho, o una PCR superior a 45 mg/l, se asocian con un valor predictivo positivo de colectomía del 80%, lo que constituye un factor indicativo fiable de resistencia a corticoides¹¹. Con el fin de disponer de un índice de actividad adecuado para la colitis ulcerosa pediátrica, el grupo canadiense ha validado recientemente el PUCAI (Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index), basado en datos clínicos¹² (tabla 1). Estos mismos autores establecen que un PUCAI superior a 45 al tercer día de tratamiento intensivo en pacientes con colitis ulcerosa grave debe hacer plantear el uso de nuevas medidas terapéuticas, y un PUCAI superior a 70 al quinto día establece la necesidad urgente de dicho uso¹. La ciclosporina A ha demostrado clásicamente su eficacia en la colitis ulcerosa resistente a

corticoides, y se ha establecido como terapia de rescate de la situación aguda y como terapia puente hasta que los inmunosupresores clásicos (azatioprina o 6-mercaptopurina), de lento inicio de acción (2-3 meses), logren su eficacia como tratamiento de mantenimiento. En estas situaciones, la ciclosporina logra evitar la colectomía urgente hasta en el 85% de los casos. Sin embargo, sus pobres resultados a largo plazo y su nada desdeñable toxicidad, hace prioritario el ensayo de otros tratamientos. El infliximab constituye una terapia eficaz en casos de colitis ulcerosa moderada-grave, tanto en adultos como en niños¹³⁻¹⁵, por lo que se ha ensayado también en las formas graves de resistencia a corticoides y se han logrado resultados equiparables a los observados con la ciclosporina^{9,16}. Existen pocas publicaciones que valoren el uso del infliximab en casos de colitis ulcerosa grave pediátrica, pero algunos autores establecen factores pronósticos de buena respuesta (mejor en formas graves en fases precoces que en formas crónicas dependientes de corticoides)¹⁷. Frente a su utilización en la enfermedad de Crohn, en la que se acepta el beneficio tanto del uso concomitante de inmunosupresores como del tratamiento de mantenimiento cada 8 semanas tras la dosis de ataque inicial (0-2-6 semanas), no está claramente definida cuál debe ser la estrategia en colitis ulcerosas graves, si bien se opta en general por reproducir el mismo planteamiento que en la enfermedad de Crohn. En nuestra paciente, en situación de resistencia a corticoides, con recaída en tratamiento con ciclosporina, se estableció una pauta inicial de ataque, con la que se logró una rápida remisión y se evitó realizar la colectomía. El demostrado efecto inmunomodulador de la granulocitoféresis¹⁸ podría haber contribuido a una respuesta tan precoz y evidente. Ante la recaída posterior, se optó por adoptar una terapia de mantenimiento, con buenos resultados. La paciente se ha mantenido en remisión prolongada en terapia combinada durante 1 año con infliximab y azatioprina.

Recientemente se han descrito casos de linfoma hepatoesplénico, tumor maligno poco frecuente, agresivo y de alta mortalidad, en pacientes jóvenes tratados de forma prolongada con terapia combinada (infliximab y azatioprina o 6-mercaptopurina)¹⁹. Esto ha hecho replantear el tratamiento con ambos agentes en la enfermedad de Crohn y en la colitis ulcerosa pediátricas, tratando de pasar a monoterapia de uno u otro tipo a medio plazo. Este paso no siempre es posible en la enfermedad de Crohn, en la que cada vez es más frecuente la situación de dependencia del infliximab²⁰. Es de destacar la buena respuesta a la suspensión de infliximab, tras 1 año de terapia combinada, experimentada en nuestra paciente, sin nuevas recaídas en monoterapia con azatioprina. Por todo ello, consideramos que el infliximab constituye una terapia prometedora en la colitis ulcerosa grave resistente a corticoides y, dado que se ha demostrado su mayor eficacia en fases precoces de la enfermedad, debe conside-

TABLA 1. Índice de actividad de la colitis ulcerosa pediátrica (PUCAI)*

Variable	Puntuación
1. Dolor abdominal	
– Sin dolor	0
– Dolor que puede ser ignorado	5
– Dolor que no puede ser ignorado	10
2. Rectorragia	
– Ausente	0
– Pequeño sangrado, en < 50% de las deposiciones	10
– Pequeño sangrado en la mayoría de las deposiciones	20
– Sangrado abundante (> 50% de las deposiciones)	30
3. Consistencia de la mayor parte de las deposiciones	
– Formes	0
– Parcialmente formes	5
– Completamente deshechas	10
4. Número de deposiciones en 24 h	
– 0-2	0
– 3-5	5
– 6-8	10
– > 8	15
5. Deposiciones nocturnas (cualquier episodio que despierta)	
– Ausentes	0
– Presentes	10
6. Grado de actividad	
– Sin limitación de la actividad	0
– Limitación ocasional de la actividad	5
– Restricción importante de la actividad	10
Suma de PUCAI (0-85)	

*PUCAI < 10: remisión; PUCAI 10-34: brote leve; PUCAI 35-64: brote moderado; PUCAI > 65: brote grave.

Modificada de Turner D, et al. Gastroenterology. 2007;133:423-32.

rarse como alternativa a la ciclosporina en dichas situaciones.

BIBLIOGRAFÍA

- Turner D, Walsh CM, Benchimol EI, Mann EH, Thomas KE, Chow C, et al. Severe pediatric ulcerative colitis: Incidence, outcomes, and optimal timing for second-line therapy. *Gut*. 2008;57:331-8.
- Hyams JS, Davis P, Lere T, Justinich CJ, Markowitz J. Clinical outcome of ulcerative colitis in children. *J Pediatr*. 1996;129: 81-8.
- Koivusalo A, Pakarinen, MP, Rintala RJ. Surgical complications in relation to functional outcomes after ileoanal anastomosis in pediatric patients with ulcerative colitis. *J Pediatr Surg*. 2007; 42:290-5.
- Wewer V, Hesselfeldt P, Qvist N, Husby S, Paerregaard A. J-pouch ileoanal anastomosis in children and adolescents with ulcerative colitis: Functional outcome, satisfaction and impact on social life. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005;40:189-93.
- Castro M, Papadatou B, Ceraïatti E, Knafelz D, De Angelis P, Ferretti F, et al. Role of cyclosporin in preventing or delaying

- colectomy in children with severe ulcerative colitis. *Langenbecks Arch Surg.* 2007;392:161-4.
6. Barabino A, Torrente F, Castellano E, Gandullia P, Calvi A, Cucchiara S, et al. The use of ciclosporin in paediatric inflammatory bowel disease: An Italian experience. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002;16:1503-7.
 7. Treem WR, Cohen J, Davis PM, Justinich CJ, Hyams JS. Cyclosporine for the treatment of fulminant ulcerative colitis in children. Immediate response, long-term results, and impact on surgery. *Dis Colon Rectum.* 1995;38:474-9.
 8. Chey WY, Hussain A, Ryan C, Potter GD, Shah A. Infliximab for refractory ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* 2001;96:2373-81.
 9. Sands BE, Tremaine WJ, Sandborn WJ, Rutgeerts PJ, Hanauer SB, Mayer L, et al. Infliximab in the treatment of severe, steroid-refractory ulcerative colitis: A pilot study. *Inflamm Bowel Dis.* 2001;7:83-8.
 10. Järnerot G, Hertervig E, Friis-Liby I, Blomquist L, Karlén P, Grännö C, et al. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: A randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology.* 2005;128:1805-11.
 11. Travis SP, Farrant JM, Ricketts C, Nolan DJ, Mortensen NM, Kettlewell MGW, et al. Predicting outcome in severe ulcerative colitis. *Gut.* 1996;38:905-10.
 12. Turner D, Otley AR, Mack D, De Bruijne J, Uusoue K, Walter T, et al. Development and evaluation of a Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index (PUCAI): A prospective multicenter study. *Gastroenterology.* 2007;133:423-32.
 13. Gisbert JP, González-Lama Y, Maté J. Systematic review: Infliximab therapy in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;25:19-37.
 14. Eidelwein AP, Cuffari C, Abadon V, Oliva-Hemker M. Infliximab efficacy in pediatric ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2005;11:213-8.
 15. Mamula P, Markowitz JE, Cohen LJ, Von Allmen D, Baldassano RN. Infliximab in pediatric ulcerative colitis: Two-year follow-up. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004;38:298-301.
 16. Regueiro M, Curtis J, Plevy S. Infliximab for hospitalized patients with severe ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol.* 2006;40:476-81.
 17. Fanjiang G, Russell GH, Katz AJ. Short- and long-term response to and weaning from infliximab in pediatric ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007;44:312-7.
 18. Kashigawa N, Sugimura K, Koiwai H, Yamamoto H, Yoshikawa T, Saniabadi AR, et al. Immunomodulatory effects of granulocyte and monocyte adsorption apheresis as a treatment for patients with ulcerative colitis. *Dig Dis Sci.* 2002;47:1334-41.
 19. Mackey AC, Green L, Liang LC, Dinndorf P, Avigan M. Hepatosplenic T cell lymphoma associated with infliximab use in young patients treated for inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007;44:265-7.
 20. Wewer V, Riis L, Vind I, Husby S, Munkholm P, Paerregaard A. Infliximab dependency in a national cohort of children with Crohn's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006;42:40-5.