

## Recomendaciones para el uso de infliximab (Remicade®) en la enfermedad de Crohn. GETECCU 2001

**E. Domènech<sup>a</sup>, M. Esteve-Comas<sup>a</sup>, F. Gomollón<sup>b</sup>, J. Hinojosa<sup>c</sup>, A. Obrador<sup>d</sup>, J. Panés<sup>e</sup> y M.A. Gassull<sup>a</sup>**

<sup>a</sup>Hospital Germans Trías i Pujol. Badalona. Barcelona. <sup>b</sup>Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. <sup>c</sup>Hospital de Sagunto. Sagunto. <sup>d</sup>Hospital Son Dureta. Palma de Mallorca. <sup>e</sup>Hospital Clínic. Barcelona.

Este documento ha sido elaborado por un grupo de miembros del Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU) en varias fases, que han incluido su discusión libre durante varios meses, tanto por las personas encargadas de redactarlo como por cualquier otro miembro del grupo que ha querido colaborar. Asimismo, el documento se discutió abiertamente en la última reunión científica de GETECCU en octubre de 2001, y se han reflejado en el mismo aquellas sugerencias que fueron aceptadas por consenso. El objetivo fundamental de este documento es proporcionar a los miembros de GETECCU, y en general a los gastroenterólogos y médicos interesados en el uso de infliximab en la enfermedad de Crohn, una herramienta útil para su trabajo diario, que sintetiza los conocimientos actuales sobre el fármaco, desde una perspectiva independiente y científica. Al tratarse de un campo en continuo cambio, el documento será actualizado permanentemente. Estas actualizaciones se encuentran disponibles en [www.aegastro.es](http://www.aegastro.es) y en [www.prous.es/geteccu](http://www.prous.es/geteccu).

A esas direcciones pueden remitir los lectores aquellas sugerencias que crean necesarias.

### INDICACIONES DE INFILXIMAB

#### Inducción de la remisión en pacientes con enfermedad grave refractaria a esteroides

**Pauta recomendada:** 5 mg/kg/día en dosis única. Se considera criterio de *corticorrefractariedad* la falta de respuesta tras 7-10 días de tratamiento intravenoso con esteroides a dosis de 1 mg/kg de peso y día o 3 semanas de tratamiento a la misma dosis por vía oral.

Correspondencia: Dr. E. Domènech.  
 Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Germans Trías i Pujol.  
 Ctra. del Canyet, s/n. 08916 Badalona. Barcelona.  
 Correo electrónico: domenech@ns.hugtip.scs.es

Recibido el 17-12-2001; aceptado para su publicación el 17-12-2001.

**Tratamiento de mantenimiento:** azatioprina 2-2,5 mg/kg/día, como primera opción, que se debe iniciar el mismo día de la infusión. Con ello, se pretende mantener la remisión a largo plazo y evitar la necesidad de retratamiento. En pacientes ya tratados con inmunosupresores sin resultados positivos, se recomienda la misma pauta inicial, aunque es probable que precisen dosis de mantenimiento (véase apartado «Indicación de retratamiento»). Una dosis única de 5 mg/kg/día produce una respuesta clínica en el 80% de los pacientes con enfermedad luminal refractaria grave y en la mitad de éstos se produce la remisión completa. Este efecto es rápido y se pone de manifiesto durante la primera semana en la mayoría de pacientes (rango, 1-21 días)<sup>1</sup>. La mejoría clínica se acompaña de una disminución de parámetros biológicos de inflamación, una mejoría de la lesión endoscópica e histológica (disminución del infiltrado por polimorfonucleares y células mononucleares) y una abolición de la expresión de factor de necrosis tumoral (TNF) e ICAM-1 en la lámina propia del intestino<sup>2</sup>. Esta respuesta clínica se mantiene generalmente entre 2 y 3 meses<sup>1</sup>. Tres estudios recientes, que evalúan prospectivamente series amplias de pacientes tratados con infliximab, de forma no controlada, han obtenido resultados similares<sup>3-5</sup>.

#### Enfermedad fistulizante

**Pauta recomendada:** 5 mg/kg/día en 3 dosis (basal, a las 2 y 6 semanas).

La enfermedad fistulizante no responde al tratamiento esteroide<sup>6</sup> y, por tanto, en pacientes que presenten este patrón de enfermedad deberá iniciarse antibioterapia (metronidazol, ciprofloxacino) e inmunosupresión (azatioprina o metotrexato) de forma temprana. Infliximab se indicará en aquellos pacientes que no presenten buena respuesta a estos inmunosupresores.

Infliximab es el único fármaco que se ha evaluado en el contexto de un ensayo clínico controlado, doble ciego, en el tratamiento de la enfermedad fistulizante<sup>7</sup>. En pacientes con fistulas, la administración de tres dosis de 5

mg/kg i.v. en las semanas 0, 2 y 6 consigue el cierre del 50% de fistulas en dos terceras partes de los pacientes. En una significativa proporción de los casos (45%) se logra el cierre completo. La duración de esta respuesta es relativamente corta, ya que el tiempo medio en que las fistulas permanecen cerradas es de 3 meses. Por este motivo, en una proporción importante de pacientes refractarios a los inmunosupresores clásicos, es necesaria la administración de retratamientos (véase «Indicación de retratamiento»). Antes de iniciar el tratamiento con infliximab debe descartarse la existencia de abscesos intraabdominales (mediante tomografía computarizada [TC] abdominal) y perirectales (mediante ecografía endorrectal y/o resonancia magnética [RM]). Si existen colecciones sépticas, deben drenarse antes de iniciar la perfusión. La existencia de cavidades inadecuadamente drenadas incrementa el riesgo de aparición de abscesos tras la infusión, debido a un cierre en falso del trayecto fistuloso con persistencia de cavidad. Si tras el drenaje de las cavidades se colocan *setons*, parece razonable recomendar su retirada tras la segunda infusión<sup>8</sup>. Un estudio reciente demuestra que si la respuesta a infliximab se evalúa mediante técnicas de imagen, el porcentaje de respuesta completa (definido como desaparición total de las lesiones) es inferior al que se detecta mediante criterios clínicos (cierre completo de los orificios fistulosos)<sup>9,34</sup>.

### Enfermedad crónica dependiente de corticoides

Se define como enfermedad dependiente de corticoides la aparición de 2 brotes de actividad en un período de 6 meses o 3 brotes en 12 meses que responden al tratamiento con corticoides o la recidiva del brote de actividad en 2 intentos consecutivos antes de conseguir la retirada completa de los esteroides.

Para conseguir la retirada de los esteroides en pacientes con los criterios anteriormente citados, se aconseja administrar, en una primera opción, inmunosupresores como azatioprina, metotrexato o micofenolato mofetil que son eficaces en la mayor parte de estos pacientes. Sólo en caso de fracaso de estos inmunosupresores se indicará infliximab. El número medio de infusiones requeridas (a dosis de 5 mg/kg), en intervalos de 2 meses, para conseguir la retirada completa de los esteroides es de 3. Los pacientes con buena respuesta (retirada de esteroides) precisarán retratamiento a intervalos de tiempo constante (véase «Indicación de retratamiento»).

Debe considerarse fracaso de tratamiento con infliximab cuando tras 3 infusiones no se haya conseguido disminuir la dosis de esteroides.

No existen estudios que hayan evaluado el efecto de infliximab en pacientes que cumplen de forma estricta los criterios de dependencia a corticoides. Sin embargo, diversos estudios han analizado el efecto de infliximab sobre la retirada de esteroides en pacientes con enfermedad luminal crónicamente activa (algunos con criterios de dependencia a corticoides) y todos ellos demuestran que es un

fármaco eficaz en esta situación con porcentajes de retirada completa de los esteroides en más de la mitad de los pacientes evaluados<sup>3-5,10,11</sup>.

### Indicación de infliximab en la edad pediátrica

La experiencia con infliximab en la edad pediátrica es limitada. Se han publicado diversas series que incluyen un número reducido de pacientes con una eficacia que parece ser superponible a la obtenida en la edad adulta<sup>12-14</sup>. Por tanto, las indicaciones y las pautas de dosificación deben ser las mismas a falta de mayor información. Sin embargo, en la ficha técnica del producto no se autoriza su utilización en la edad pediátrica y, por tanto, sólo puede utilizarse mediante indicación como uso compasivo.

### Indicación de infliximab en situaciones especiales: manifestaciones extraintestinales refractarias, enfermedad de Crohn del reservorio ileoanal (RIA)

No existe suficiente experiencia para establecer una pauta de tratamiento y, hasta que no exista mayor información, se aconseja administrar la pauta determinada por el patrón de base de la enfermedad de Crohn. Es decir, 3 dosis para la enfermedad fistulizante (semanas 0, 2 y 6) y dosis única para el patrón luminal inflamatorio. En este último caso puede administrarse una segunda dosis si no hay respuesta a la primera infusión.

Un estudio abierto no controlado, realizado en pacientes con artritis/artralgia asociada a enfermedad de Crohn refractaria o fistulizante, ha demostrado una mejoría significativa de los síntomas articulares tras la infusión de infliximab (un 48% de pacientes con artritis/artralgia pretratamiento y un 33% a las 4 semanas postratamiento)<sup>15</sup>. Se han publicado otros estudios no controlados en pacientes con espondiloartropatía seronegativa<sup>16</sup> o con pioderma gangrenoso<sup>35</sup> con buenos resultados. Se han descrito también casos de pacientes con afección cutánea, oral u ocular con mejoría clínica tras la infusión de infliximab<sup>17</sup>. Por tanto, parece razonable recomendar su utilización en pacientes refractarios a los inmunosupresores habituales. Un único estudio no controlado realizado en 7 pacientes con enfermedad de Crohn, a los que se había realizado un RIA con el diagnóstico inicial de colitis ulcerosa, demuestra una respuesta completa en 6 de los 7 pacientes tratados. Infliximab sólo debería utilizarse en aquellos casos con el diagnóstico inequívoco de enfermedad de Crohn y RIA y en los que han fracasado otros inmunosupresores<sup>18</sup>.

En algunos casos, la administración de infliximab preoperatoriamente puede delimitar el proceso inflamatorio y minimizar la cirugía de resección. No se han realizado ensayos clínicos para evaluar específicamente este aspecto, pero la información disponible permite saber que pueden realizarse procedimientos quirúrgicos sin riesgo tras la administración de infliximab y que la evolución postoperatoria puede ser mejor gracias al efecto anti-TNF<sup>8</sup>.

## CONTRAINDICACIONES

### Alergia conocida a proteínas de origen murino.

### Estenosis intestinales fijas sin evidencia de componente inflamatorio.

### Infecciones virales o bacterianas activas

Dado el aumento en la incidencia de infecciones en pacientes tratados con infliximab, debe descartarse clínicamente la existencia de infecciones activas en el momento de la administración del fármaco. La práctica de coprocultivos y la determinación de parásitos en heces debe ser la norma en la valoración de todo paciente con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) activa refractaria a tratamiento convencional. En caso de sospecha de un proceso infeccioso ( fiebre, focalidad clínica evidente, signos analíticos de infección) deben efectuarse las exploraciones complementarias pertinentes. En caso de constatarse una infección, ésta debe ser tratada y proceder a la administración de infliximab tras su curación. Asimismo, se ha notificado una elevada incidencia de tuberculosis (TBC) en pacientes tratados con infliximab tanto en Europa como en América. Por ello, es importante seguir las recomendaciones del GETECCU acerca de la prevención de TBC en estos pacientes: debe realizarse la prueba de la tuberculina de forma basal y una radiografía de tórax en todo paciente que vaya a iniciar tratamiento con infliximab.

### Infección por el VIH y otras inmunodeficiencias congénitas o adquiridas

No existen estudios al respecto, pero la coincidencia de dos factores que predisponen a la aparición de infecciones (a menudo por gérmenes oportunistas) recomiendan contraindicar el tratamiento en estos pacientes. Por tanto, deberá realizarse serología del VIH antes de iniciarse el tratamiento.

### Existencia de abscesos intraabdominales o perianales

En la enfermedad perianal es recomendable la práctica de una ecografía endoanal o una RM pélvica de forma sistemática en todo paciente que vaya a ser tratado con infliximab. La existencia de abscesos o cavidades mal drenadas parecen condicionar el fracaso del tratamiento. En caso de evidenciar abscesos se aconseja su drenaje antes de iniciar el tratamiento con infliximab<sup>8</sup>. En pacientes con enfermedad luminal es aconsejable la práctica de una TC abdominal de forma basal para descartar abscesos intraabdominales, ante la mínima sospecha clínica.

### Antecedente de neoplasia de cualquier origen en los 5 años previos o antecedente/sospecha de síndromes linfoproliferativos

A pesar de que no se ha podido establecer una clara relación de causalidad entre neoplasia y infliximab, así como linfoma y infliximab, sí se han descrito varios ca-

sos de pacientes tratados que han desarrollado este tipo de procesos<sup>19</sup>. A falta de mayor información, es recomendable no administrar este agente en las situaciones mencionadas.

### Lupus eritematoso sistémico (LES), anticuerpos antinucleares (ANA) o anti-ADN de doble hebra (aADNds) positivos o enfermedades autoinmunes

Se ha descrito el desarrollo de ANA en un porcentaje considerable de pacientes tratados con infliximab que oscila entre el 12 y el 50%, con positivización de aADNds en el 9-43% de los mismos, según distintas series<sup>20-22</sup>. Únicamente se han descrito dos casos de desarrollo de lupus en el contexto de tratamiento con infliximab. Los datos disponibles, aunque escasos, parecen indicar que la positivización o la existencia basal de ANA no predisponen al desarrollo de síndrome lupus-like, por lo que no deberían considerarse contraindicación absoluta para el tratamiento a no ser que se hallen a títulos elevados o se acompañen de aADNds. Siempre que se evidencia positividad de ANA deben determinarse los aADNds. La existencia de aADNds y el diagnóstico previo de LES o de otras enfermedades de origen autoinmune deben seguir siendo contraindicación para el tratamiento.

### Embarazo, lactancia, voluntariedad de concepción o rechazo a contracepción efectiva

Datos obtenidos en animales de experimentación no evidenciaron toxicidad materna ni fetal por infliximab. Sin embargo, la escasa experiencia en humanos desaconseja, por el momento, su uso durante el embarazo, la lactancia o la voluntad/posibilidad de gestación en los 6 meses siguientes al tratamiento. Únicamente disponemos de un estudio reciente realizado en 35 mujeres que recibieron infliximab antes y/o durante el embarazo; el 74% de los embarazos llegaron a término, entre los cuales sólo se registraron 2 complicaciones (una tetralogía de Fallot y un nacimiento pretérmino), en el 12% de los casos se practicó un aborto terapéutico y el 14% fueron abortos espontáneos. Los datos obtenidos no difieren de los descritos en la población general<sup>23</sup>.

### Fracaso previo de infliximab

Un único estudio y en un escaso número de pacientes parece indicar que aquellos que no responden a una pauta inicial de infliximab presentan una probabilidad de respuesta a una segunda pauta muy inferior a la de los no tratados<sup>1</sup>. Dado el coste económico y el perfil de seguridad de infliximab, no parece aconsejable el retratamiento en pacientes no respondedores.

### Insuficiencia cardíaca congestiva

Resultados preliminares que evaluaban la eficacia de infliximab en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) parecen indicar que los pacientes tratados pre-

sentan una mayor incidencia de mortalidad y hospitalización por empeoramiento de la ICC. Por este motivo, se aconseja no administrar el fármaco en pacientes con ICC (nota informativa de la Agencia Española del Medicamento, ref. 2001/12 con fecha de 26 de octubre de 2001).

## NECESIDAD DE COTRATAMIENTO

La necesidad de cotratamientos no ha sido investigada de una manera específica, mediante estudios controlados adecuados. Hasta la actualidad, no se pueden establecer conclusiones definitivas del posible efecto del tratamiento inmunosupresor clásico con azatioprina (AZA), 6-mercaptopurina (6-MP) o metotrexato sobre la respuesta a infliximab. En algunos de los estudios publicados los resultados no se estratifican según la medicación concomitante, y en los otros estudios este subanálisis se ha hecho de forma retrospectiva.

En el primer estudio controlado en el que se demostró la eficacia de la administración de tres dosis repetidas de infliximab en el tratamiento de la enfermedad de Crohn fistulosa<sup>7</sup>, la proporción de pacientes que presentó una respuesta al tratamiento fue similar en el grupo que recibía tratamiento concomitante con AZA/6-MP (59%), en comparación con los pacientes sin tratamiento inmunosupresor (65%).

En un estudio no controlado en el que se analizó la respuesta al tratamiento con infliximab en 100 pacientes consecutivos con enfermedad de Crohn<sup>4</sup> se observó que la proporción de pacientes que se hallaban bajo tratamiento inmunosupresor fue similar en el grupo que respondió al infliximab (36%), en comparación con el grupo que no respondió a este tratamiento (28%). Tampoco se observaron diferencias respecto a la duración de la respuesta o a la incidencia de efectos adversos entre los que recibían tratamiento concomitante con AZA/6-MP y los que no recibían este tratamiento.

En otro estudio de similares características<sup>3</sup> se observó que los pacientes que recibían cotratamiento con AZA/6-MP presentaban una tasa de respuesta clínica y remisión superior a los pacientes que no recibían tratamiento inmunosupresor concomitante, tanto a las 3 como a las 7 semanas, si bien estas diferencias no alcanzaron significación estadística. Las tasas de respuesta y remisión en pacientes bajo tratamiento concomitante con metotrexato fueron similares a las del grupo de pacientes que no recibían inmunosupresores. El tratamiento inmunosupresor concomitante parece ofrecer un beneficio adicional, en especial en pacientes con enfermedad fistulosa, aunque tampoco las diferencias alcanzaron significación estadística en este subgrupo de pacientes.

En un estudio retrospectivo, en el que se analizaban los factores predictivos de respuesta al infliximab en 221 pacientes<sup>24</sup>, el 30% se hallaba bajo tratamiento inmunosupresor. En este subgrupo no se observaron diferencias en cuanto al porcentaje de respuestas, la duración de la respuesta o los efectos adversos. En cambio, en otro estudio de similares características, que incluyó a 233 pa-

cientes, el tratamiento con inmunosupresores se correlacionó de forma positiva con la respuesta al tratamiento con infliximab<sup>21</sup>.

En un estudio prospectivo controlado, en el que se administraron dosis repetidas de infliximab con el propósito de mantener la remisión<sup>25</sup>, se observó una relación entre el tratamiento concomitante con AZA/6-MP y la respuesta. Al final del estudio (44 semanas) el 75% de los pacientes que recibían tratamiento concomitante con estos inmunosupresores mantenía una respuesta clínica, en comparación con el 50% de los que no recibían inmunosupresores, si bien estos resultados tampoco alcanzaron significación estadística.

Otro aspecto que debe tenerse en cuenta respecto a la asociación entre inmunosupresores e infliximab es su efecto sobre las reacciones adversas a la administración del anticuerpo. Una de las mayores limitaciones para el uso terapéutico de anticuerpos es su potencial para inducir una respuesta inmune que se caracteriza por la formación de anticuerpos contra el fármaco. En el caso de infliximab, se detectaron anticuerpos antiquimera humanos (HACA) en el 13% de pacientes con enfermedad de Crohn que recibieron el fármaco<sup>25</sup>. Esta incidencia es sorprendentemente baja en comparación con la aparición de HACA en pacientes con artritis reumatoide tratados con infliximab (50%)<sup>26</sup>. Los pacientes que se hallan bajo tratamiento inmunosupresor parecen que tienen una menor tendencia a desarrollar HACA. Así, en un estudio reciente, realizado en pacientes con enfermedad de Crohn, que observó la aparición de HACA en una proporción más alta de pacientes (36%)<sup>27</sup>, la administración concomitante de inmunosupresores redujo la formación de HACA al 24% en comparación con el 59% en pacientes que no recibían inmunosupresores. Dado que el desarrollo de HACA se ha asociado a un mayor número de reacciones a la infusión del fármaco y a una pérdida de la eficacia del mismo<sup>27</sup>, las estrategias terapéuticas que prevengan su formación pueden ser relevantes en el tratamiento a corto y largo plazo de estos pacientes.

El tratamiento con infliximab puede dar lugar también a la formación de autoanticuerpos. De 357 pacientes en los que se analizó la presencia de anticuerpos antinucleares, el 24% resultó positiva en la determinación basal y el 36% en la última determinación<sup>20</sup>. Sólo el 9% de los pacientes desarrolló anticuerpos frente a ADN de doble cadena, a títulos bajos y de forma transitoria. Los pacientes que se hallaban bajo tratamiento inmunosupresor desarrollaron con menor frecuencia autoanticuerpos (3%) que los pacientes que no recibían este tratamiento (21%). Este efecto beneficioso se ha observado tanto con AZA/6-MP como con metotrexato<sup>20</sup>.

Los resultados contradictorios de distintos estudios respecto al efecto del cotratamiento sobre la eficacia pueden venir condicionados, al menos en parte, por los criterios que han guiado la indicación del tratamiento con infliximab, ya que en muchos estudios se incluye a pacientes con enfermedad crónica activa o fistulosa que no habían respondido al tratamiento inmunosupresor. Por otra parte, son más consistentes las evidencias que indican que los

inmunosupresores disminuirían la incidencia de reacciones inmunes al tratamiento con infliximab.

Por todo ello, y hasta que dispongamos de resultados de estudios prospectivos controlados diseñados específicamente para responder estos puntos, parece recomendable el cotratamiento con inmunosupresores por la posibilidad de que aumenten la respuesta al infliximab y la evidencia de que disminuyen las respuestas inmunes al fármaco.

### RETRATAMIENTO CON INFILIXIMAB

Un único estudio aleatorizado, doble ciego y controlado frente a placebo ha valorado la eficacia de dosis repetidas de infliximab (10 mg/kg) en el mantenimiento de la remisión en 73 pacientes con enfermedad de Crohn activa tras la inducción de la remisión con este agente. Ocho semanas después de la última infusión, el 65% de los pacientes mantenía la respuesta clínica y el 51%, la remisión, frente a sólo el 37 y el 20% de los pacientes del grupo placebo ( $p = 0,0086$ )<sup>25</sup>.

Un reciente estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado frente a placebo<sup>11</sup> ha evaluado la eficacia de dosis repetidas de infliximab en la prevención de la recidiva en pacientes con enfermedad de Crohn. Un total de 580 pacientes con enfermedad de Crohn activa (moderada-grave) recibieron una infusión única de infliximab (5 mg/kg); a las 2 semanas los pacientes que obtuvieron la remisión clínica se aleatorizaron para recibir uno de los tres regímenes de tratamiento de mantenimiento: *a*) placebo a las 2 y 6 semanas y reinfusiones posteriores cada 8 semanas; *b*) 5 mg/kg de infliximab a las 2 y 6 semanas con reinfusiones posteriores cada 8 semanas, y *c*) 5 mg/kg a las 2 y 6 semanas y reinfusión posterior de 10 mg/kg cada 8 semanas. Los resultados preliminares de este estudio demuestran que el tratamiento de mantenimiento con infliximab es seguro y bien tolerado y que la retirada de esteroides se obtuvo en la mayoría de los pacientes a las 30 semanas de tratamiento. Asimismo, datos no publicados sobre la eficacia de este estudio sugieren: *a*) las dosis repetidas de 5 y 10 mg/kg son más eficaces que la dosis única en el mantenimiento de la remisión; *b*) la dosis de 5 mg/kg es inferior a la de 10 mg/kg, pero sin diferencias significativas entre ambas, y *c*) la eficacia, en términos de remisión a los 12 meses, es superior en los pacientes que reciben tratamiento concomitante con inmunosupresores (AZA/6-MP).

El análisis de la duración de la respuesta tras suspender el tratamiento con infliximab en los pacientes con enfermedad de Crohn activa<sup>28</sup> sugiere que: *a*) tras la infusión de una dosis única de infliximab la duración de la respuesta varía entre 2 y 24 meses, siendo significativamente más prolongada en los pacientes que reciben de forma simultánea AZA, incluso aunque fueran inicialmente refractarios a este fármaco; sin embargo, esta observación se basa en datos recogidos en 14 pacientes de los que solamente cinco recibían tratamiento con AZA (mediana de respuesta de 12 meses frente a los 2 meses de los que no recibieron AZA), y *b*) tras la infusión de dosis repetidas la dura-

ción de la respuesta es superior en el grupo de los pacientes que recibieron 4-6 infusiones (10 mg/kg cada 2 meses, total 4 dosis) que los que sólo recibieron 2 (inicial + 10 mg/kg a las 4 semanas). La duración de la remisión fue superior en el subgrupo de pacientes que recibió tratamiento con AZA.

Por otra parte, la duración media de la remisión en los pacientes con enfermedad de Crohn con fistulas tras la infusión de tres dosis de infliximab (5 o 10 mg/kg) es de 12 semanas<sup>7</sup>; con la dosis de 5 mg/kg la mediana de recidiva fue de 4 meses (1-24 meses) y con la de 10 mg/kg de 2 meses (1-18 meses). Se ha sugerido que la recidiva del drenaje de las fistulas es independiente del uso concomitante de otros inmunosupresores. No hay pautas establecidas de tratamiento de mantenimiento en la enfermedad de Crohn fistulizante, aunque la impresión derivada de la práctica clínica sugiere que el retratamiento en estos pacientes utilizando como referencia la reaparición de drenaje puede ser eficaz.

El tiempo medio de recidiva después de una infusión en los pacientes con enfermedad de Crohn activa es de 8,5 semanas, datos observados tanto en los ensayos clínicos como en la experiencia clínica y que coinciden con la demostración de un incremento de los valores de TNF- $\alpha$  circulantes en los pacientes<sup>29</sup>. Los resultados obtenidos de la experiencia clínica del tratamiento de pacientes con enfermedad de Crohn activa (81 pacientes) y fistulizante (49 pacientes) con dosis repetidas de infliximab confirman una reducción del intervalo de tiempo entre las recidivas con la administración de dosis sucesivas (8,5, 8,9, 7,4, 6,5 y 5,1 semanas en la enfermedad de Crohn activa y 12,2, 7,9, 7,1, 8,7 y 6,4 semanas, después de la primera, segunda, tercera, cuarta y quinta infusiones, respectivamente)<sup>30</sup>. Sin embargo, estas observaciones requieren una confirmación posterior, ya que las impresiones derivadas de estudios previos sugieren que la duración de la respuesta permanece constante después de cada infusión de forma individual en cada paciente.

Se ha observado la producción de taquifilaxia en pacientes tratados con el infliximab, de modo que la respuesta a infusiones repetidas puede ser menor<sup>31</sup>. Ello puede estar relacionado con la producción de HACA. En los pacientes tratados a intervalos de tiempo variables con infliximab (tiempo medio, 4,2 meses; rango, 1-12 meses) se ha observado la formación de estos anticuerpos hasta en un 68% de los mismos (media de infusiones, 1,8; rango, 1-6), presentando un 32% de ellos reacciones a infusiones posteriores<sup>32</sup>. Por tanto, los intervalos prolongados entre la administración de dosis sucesivas de infliximab (en general, con intervalos de tiempo superiores a 14 semanas) pueden favorecer la aparición de reacciones de hipersensibilidad frente a infliximab en relación con el desarrollo de HACA.

Por tanto, con los datos disponibles podemos afirmar que:

1. El retratamiento sistemático cada 8 semanas es eficaz en el mantenimiento de la remisión, pero puede no ser necesario en todos los pacientes. La evidencia sugiere que el mayor beneficio lo obtendrían los pacientes con enfer-

medad de Crohn activa en remisión tras una infusión única de infliximab y que recidivan a pesar de recibir un tratamiento inmunosupresor adecuado (dosis y tiempo correctos).

2. La dosis adecuada es de 5 mg/kg, ya que dosis superiores no han mejorado la relación coste-eficacia.

3. El intervalo aconsejable entre dosis en la enfermedad de Crohn activa debería ser de 8 semanas. La disponibilidad de resultados de infusiones repetidas durante un período de tiempo superior a 12 meses no aconseja su utilización durante períodos de tiempo mayores.

4. Hasta no disponer de más datos, en la enfermedad fistulizante sólo puede aconsejarse la realización de nuevas tandas de tratamiento (3 dosis) a demanda en los casos de mayor gravedad.

## PREPARACIÓN Y ADMINISTRACIÓN DEL FÁRMACO

### Presentación, almacenamiento y preparación

Cada vial de Remicade® contiene 100 mg de infliximab en forma de concentrado liofilizado. No contiene conservantes antibacterianos, por lo que, una vez reconstituido, debe administrarse de forma inmediata (primeras 3 h) y no debe guardarse. Debe conservarse a temperatura entre 2 y 8 °C. Cada vial se reconstituye con 10 ml de agua destilada estéril y se deja reposar durante 5 min. Dado que infliximab es una proteína, la solución puede tener algunas partículas translúcidas en suspensión y adquirir un tono amarillento. Debe girarse el frasco suavemente, nunca agitar de forma brusca. En el anexo I se presenta una tabla para el cálculo de la dosis de infliximab. Siempre que sea posible, el preparado para infusión será elaborado por el servicio de farmacia.

### Administración

Para administrar la perfusión se diluye el fármaco ya reconstituido en un total de 250 ml de suero fisiológico (0,9%), de forma que la concentración final resulte de 0,4-4 mg/ml. El frasco de la medicación y el set de administración no debe contener PVC, por lo que deben utilizarse frascos de cristal, polipropileno o polilefina y sets de administración de polietileno.

No hay datos definitivos sobre la necesidad o no de administrar premedicación antes de las infusiones. Algunas evidencias preliminares, y en un muy escaso número de pacientes, sugieren que la administración de antihistamínicos orales o i.v. reduce la tasa de reacciones a la infusión<sup>33</sup>. A criterio de cada centro, puede administrarse premedicación (antihistamílico oral o i.v., un esteroide –habitualmente hidrocortisona, en una dosis única i.v. de 200 mg– o una combinación de ambos), 30 min antes de la infusión de infliximab, aunque razonablemente parece aconsejable en los casos de antecedentes de reacciones a la infusión en ocasiones previas o cuando el tiempo de latencia entre infusiones sea superior a 14 semanas.

La infusión debe iniciarse en las primeras 3 h tras la reconstitución del fármaco y debe administrarse en un período mínimo de 2 h, seguido de observación durante 2 h más. Deben monitorizarse las constantes vitales antes de la infusión y cada 30 min hasta 2 h de acabada la administración.

La perfusión se realiza por vía periférica, es preferible la utilización de una bomba volumétrica con equipo sin PVC. No se debe perfundir simultáneamente por la misma vía otra medicación.

Siempre debe disponerse de adrenalina, hidrocortisona, antihistamínicos y toma de oxígeno próximos al paciente. En caso de que aparezcan reacciones a la infusión, debe procederse según los siguientes puntos:

1. Disminuir el ritmo de perfusión, y si la reacción continúa o es grave, suspenderla.
2. Administrar antihistamínicos intravenosos y luego orales en casos de reacciones leves.
3. Si hay hipotensión se recomienda administrar adrenalina subcutánea o i.v. (un tercio de ampolla diluida, cada 20 min, hasta un máximo de 3 dosis) y 200 mg en bolo i.v. de hidrocortisona, junto con oxigenoterapia y administración de expansores del plasma. Si a pesar de ello la situación clínica empeora, se debe continuar con las medidas de reanimación y considerar el traslado del paciente a la UCI. Las medidas terapéuticas no se diferencian de las utilizadas habitualmente en el shock anafiláctico. Una especial atención a la volemia parece indicada.
4. Si la reacción ha sido grave, no es recomendable la administración de nuevas infusiones del fármaco.

## SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES

### Valoración de la eficacia

Dado que la falta de respuesta a una pauta inicial de infliximab debe considerarse como contraindicación para nuevas infusiones<sup>1</sup> (véase «Contraindicaciones»), es importante valorar de forma adecuada y sistemática a todo paciente tratado.

*Enfermedad de Crohn inflamatoria activa.* Es recomendable la valoración tanto clínica (sintomatológica) como biológica (reactantes de fase aguda) y el cálculo de alguno de los índices de actividad disponibles (CDAI, Van Hees, etc.) de forma basal y mensualmente durante los primeros 6 meses.

A pesar de que la mejoría clínica suele correlacionarse con la mejoría de las lesiones endoscópicas<sup>2</sup>, no parece necesario el control endoscópico sistemático de todos los pacientes. A pesar de ello, cabe considerar el control endoscópico en aquellos en que resulte más difícil evaluar la respuesta al tratamiento (p. ej., en pacientes que, de forma basal, presentan pocas alteraciones en los parámetros biológicos).

*Enfermedad de Crohn fistulizante.* Es recomendable la exploración detallada de las fístulas (inspección y a la

presión manual) antes de cada infusión y mensualmente durante los primeros 6 meses, para constatar la existencia de drenaje o el cierre de los orificios fistulosos. En aquellos pacientes en los que se constate un cierre total de los orificios a la exploración, parece aconsejable su corroboración mediante métodos de imagen (ecografía endoanal y/o RM pélvica)<sup>9,34</sup>.

### Prevención y diagnóstico temprano de complicaciones

**Síndrome lupus-like.** Se aconseja la determinación de ANA de forma basal y antes de cada infusión. En caso de positividad, debe procederse a la determinación de aADNs. No existen datos sobre la posibilidad de positivización a largo plazo tras la finalización del tratamiento con infliximab.

**Infecciones.** Constituyen una de las complicaciones más frecuentes. Aunque en su mayoría suelen ser de poca gravedad (sobreinfecciones respiratorias, infecciones urinarias no complicadas), se ha descrito la aparición de abscessos e infecciones graves por gérmenes oportunistas. Ante todo paciente tratado con infliximab que presente cuadros febriles o sépticos, deben agotarse todos los estudios disponibles para filiar el origen del cuadro. En nuestro medio debe considerarse de manera especial la posibilidad de formas atípicas de TBC (véase documento sobre infecciones en la EII elaborado por GETECCU).

**Neoplasias.** También deben descartarse ante la mínima sospecha clínica (alteraciones analíticas, cuadro tóxico), especialmente linfomas<sup>19</sup>, dado que se ha notificado una mayor incidencia.

**Gestación.** Es importante recordar a todo paciente la recomendación de utilizar métodos anticonceptivos, al menos hasta 6 meses después de haber finalizado el tratamiento.

**Vacunaciones.** No deben realizarse vacunaciones con virus atenuados hasta 3 meses después de haber finalizado el tratamiento con infliximab.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Targan SR, Hanauer SB, Van Deventer SJ, Mayer L, Present DH, Braakman T, 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.
2. Baert FJ, D'Haens GR, Peeters M, Hiele MI, Schaible TF, Shealy D, et al. Tumor necrosis factor a antibody (infliximab) therapy profoundly down-regulates the inflammation in Crohn's ileocolitis. *Gastroenterology* 1999; 116:22-8.
3. Cohen RD, Tsang JF, Hanauer SB. Infliximab in Crohn's disease: first anniversary clinical experience. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3469-77.
4. Farrell RJ, Shah SA, Lohdavia PJ, Alsahli M, Falchuk KR, Michtelli P, et al. Clinical experience with infliximab therapy in 100 patients with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3490-7.
5. Ricart E, Panaccione R, Loftus EV, Tremaine WJ, Sandborn WJ. Infliximab for Crohn's disease in clinical practice at the Mayo Clinic: the first 100 patients. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:722-9.
6. Lichtenstein GR. Treatment of fistulizing Crohn's disease. *Gastroenterology* 2000;119:1132-47.
7. Present DH, Rutgeerts P, Targan S, Hanauer SB, Mayer L, Van Hogezand RA, et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 1999;340: 1398-405.
8. Schreiber S, Campieri M, Colomberi JF, Van Deventer SJH, Feagan B, Fedorak R, et al. Use of anti-tumour necrosis factor agents in inflammatory bowel disease. European guidelines for 2001-2003. *Int J Colorectal Dis* 2001; 16:1-11.
9. Rasul I, Wilson SR. Infliximab therapy for Crohn's disease fistulae: discordance between perineal ultrasound findings and clinical response. *Gastroenterology* 2001;120(Suppl 1):A619.
10. Cohen RD, Papalia P, Hanauer SB. Infliximab is steroid-sparing in luminal Crohn's disease. *Gastroenterology* 2001;120 (Suppl 1):A620.
11. Hanauer SB, Lichtenstein GR, Colombel J-F, Mayer L, Schreiber S, Rachmilewitz D, et al. Maintenance infliximab (Remicade) is safe, effective and steroid-sparing in Crohn's disease: preliminary results from the ACCENT I trial. *Gastroenterology* 2001;120(Suppl 1):A21.
12. 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.
13. Kugathasan S, Werlin SL, Martinez A, River MT, Heikinen JB, Binion DG. Prolonged duration of response to infliximab in early but not late pediatric Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3189-94.
14. Khan S, Henderson WA, Kocoshis SA, Goyal A, Di Lorenzo C. The use of infliximab in pediatric Crohn's disease. *Gastroenterology* 2001; 120(Suppl 1):A210.
15. Andus T, Herfarth H, Obermeier F, Kuehbacher T, Mascheretti S, Thriene W, et al. Improvement of arthritis/arthralgia after treatment with infliximab (remicade) in a german prospective open-label multicenter trial in refractory Crohn's disease. *Gastroenterology* 2001;120(Suppl 1):A621.
16. Van den Bosch F, Kruithof E, Baeten D, De Keyser F, Mielants H, Veys EM. Effects of a loading dose regimen of three infusions of chimeric monoclonal antibody to tumour necrosis factor alpha (infliximab) in espondyloarthropathy: an open pilot study. *Ann Rheum Dis* 2000;59:428-33.
17. Jacksonville FL, Fleisher MR, Rubin SD, Sasson M, Zlatanic J, Burns A, et al. Remicade in the treatment of refractory extraintestinal manifestations of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2001;120(Suppl 1):A620.
18. Ricart E, Panaccione R, Loftus E, Tremaine WJ, Sandborn WJ. Successful management of Crohn's disease of the ileoanal pouch with infliximab. *Gastroenterology* 1999;117:429-32.
19. 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.
20. RemicadeTM (infliximab). Prescribing information. Malvern: Centocor, Inc., 1998.
21. Vermeire S, Noman M, Van Assche G, Esters N, Joossens S, Baert F, et al. Infliximab (Remicade) treatment in Crohn's disease and antinuclear antibody (ANA) formation. *Gastroenterology* 2001;120(Suppl 1):A69.
22. Garcia-Planella E, Domènech E, Esteve-Comas E, Bernal I, Lorenzo-Zúñiga V, Alvarez MA, et al. Positivización de anticuerpos antinucleares en pacientes con enfermedad de Crohn tratados con infliximab y su repercusión clínica. *Gastroenterol Hepatol* 2001;24:170.
23. Katz JA, Lichtenstein GR, Keenan GF, Healy DE, Jacobs SJ. Outcome of pregnancy in women receiving RemicadeTM (infliximab) for the treatment of Crohn's disease or rheumatoid arthritis. *Gastroenterology* 2001;120(Suppl 1):A69.
24. Fefferman DS, Lohdavia PJ, Reinert S, Alsahli M, Hani A, Falchuk KR, et al. Smoking, age, duration of disease, gender, and other clinical factors do not predict response to infliximab in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2001;120(Suppl 1): A619.
25. Rutgeerts P, D'Haens G, Targan S, Vasiliaskas E, Hanauer SB, Present DH, et al. Efficacy and safety of retreatment with anti-tumour necrosis factor antibody (infliximab) to maintain remission in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1999;117: 761-9.

26. Kremer JM. Rational use of new and existing disease-modifying agents in rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 2001; 134:695-706.
27. Farrell RJ, Alsahli M, Falchuk KR, Peppercorn MA, Michetti P. Human anti-chimeric antibody levels correlate with lack of response and infusion reactions following infliximab therapy. *Gastroenterology* 2001;120(Suppl 1):A69.
28. D'Haens GR, van Hogezand R, Kisiel J, van Deventer SJH, De Woody KL, Schaible TF, et al. Duration of response following cessation of infliximab therapy for active or fistulizing Crohn's disease. *Gastroenterology* 1999;116:A3029.
29. Kam LY, Vasiliauskas EA, Abreu MT, Hassard PV, Kalenich A, Gaiennie J, et al. Attenuation of response to multiple retreatment infliximab infusions for active Crohn's disease: potential factors that minimize decreased response. *Gastroenterology* 2000;118:A655.
30. Nikolaus S, Raedler A, Kuhbacher T, Sfikas N, Folsch UR, Schreiber S. Mechanisms in failure of infliximab for Crohn's disease. *Lancet* 2000;356:1475-9.
31. Cohen RD. Efficacy and safety of repeated infliximab infusions for Crohn's disease: 1-year clinical experience. *Inflammatory Bowel Dis* 2001;7(Suppl 1):17-22.
32. Noman M, Baett F, D'Haens G, Van Assche G, Swijnsen C, Aerden I, et al. HACA formation after infliximab treatment in Crohn's disease is clearly associated with infusion reactions. *Gastroenterology* 2001;120(Suppl 1):A62.
33. Petroniene R, Baker JP, Crosara-Winter BCR, Ottaway CA, Moore TL, Connolly JJ, et al. Infusion related reactions to anti-TNF $\alpha$  chimeric monoclonal antibody, Remicade<sup>TM</sup>, can be abrogated by premedication: one site's experience. *Gastroenterology* 2001;120(Suppl 1):A620.
34. Van Assche G, Vanbekevoort D, Bielen D, Coremans G, Aerden I, Noman M, et al. MRI imaging of the effects of infliximab in perianal fistulizing Crohn's disease. *Gastroenterology* 2001;120(Suppl 1):A68.
35. Hong JJ, Merel NH, Hanauer SB. Treatment of pyoderma gangrenosum complicating Crohn's disease with infliximab. *Gastroenterology* 2001;120(Suppl 1):A621.

#### ANEXO I. Esquema de la valoración de tratamiento y seguimiento

	Basal	En cada dosis	Mensual (6 meses)	Al final del tratamiento
Clínica	X		X	
Exploración	X	X	X	
Analítica	X	X	X	
Índice de actividad	X	X	X	
Endoscopia y/o tránsito baritado	Dentro de los 6 meses previos			Opcional
Ecografía endoanal y/o RM pélvica	X			Sólo si hay respuesta completa
ANA	X		X	
Radiografía de tórax	X			
PPD	X			
Test de embarazo	Recomendable			
Serología VIH	X			

RM: resonancia magnética; ANA: anticuerpos antinucleares; PPD: derivado proteico purificado.