

Enfermedad inflamatoria intestinal

¿Tengo que premedicar a todos los pacientes cuando les pongo infliximab para disminuir las reacciones infusionales y/o la inmunogenicidad?

Coordinadores generales: Javier P. Gisbert, C. Santander y Josep M. Piqué
Coordinador de sección: Fernando Gomollón
Autores: Daniel Ginard y Zoe Mariño

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Son Dureta. Palma de Mallorca. España.

PREGUNTA

¿Tengo que premedicar a todos los pacientes cuando les pongo infliximab para disminuir las reacciones infusionales y/o la inmunogenicidad?

ANTECEDENTES

El infliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico contra el factor de necrosis tumoral que ha demostrado eficacia en el tratamiento de la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa (CU) refractarias al tratamiento convencional. La capacidad de inducir inmunogenicidad es un factor que influye en la eficacia y la seguridad del infliximab. La formación de anticuerpos antiinfluximab (ATI) se ha relacionado con un descenso en el grado y la duración de la respuesta y en un incremento en las reacciones a la infusión¹. Se han sugerido diferentes estrategias para reducir la inmunogenicidad. El tratamiento con corticoides antes de la infusión del infliximab se ha apuntado como una de las alternativas.

DISCUSIÓN

Las estrategias que se han sugerido para reducir la inmunogenicidad son: *a)* el tratamiento inmunosupresor concomitante, y *b)* el tratamiento de inducción (administrado a las 0, 2 y 6 semanas), seguido de un mantenimiento cada

8 semanas. Los estudios que evalúan el efecto de los inmunosupresores sobre la inmunogenicidad se han realizado en series de pacientes tratados «a demanda». En ellos hay datos que sugieren que el tratamiento combinado es útil para disminuir la aparición de ATI, las reacciones a la infusión y aumentar la duración de la respuesta a infliximab^{1,2}, aunque siempre junto al límite de la significación estadística, por lo que la necesidad de cotratamiento inmunosupresor en el mantenimiento con infliximab es un tema de debate³. El tratamiento de inducción con infliximab seguido de un mantenimiento cada 8 semanas constituye una estrategia terapéutica actualmente aceptada, porque ha demostrado un menor grado de inmunogenicidad y una mayor eficacia. Sin embargo, los porcentajes de respuesta y remisión en los pacientes con ATI positivos y negativos fueron similares en el estudio ACCENT 1⁴.

Una tercera alternativa que ha sido evaluada para disminuir la inmunogenicidad es el pretratamiento con corticoides antes de la infusión del infliximab. En 2003, Farrell et al⁵ realizaron un estudio aleatorizado, doble ciego, en el que comparaban la premedicación con hidrocortisona i.v. frente a placebo. Los pacientes recibieron una dosis inicial de infliximab y retratamiento en caso de recidiva. En la semana 16, el grupo de hidrocortisona tenía unos valores de ATI significativamente menores. Sin embargo, no se obtuvieron diferencias significativas en el porcentaje de ATI (el 26 frente al 42%), ni en el porcentaje de reacciones a la infusión. La realización de una segunda infusión en las primeras 8 semanas y el uso concomitante de inmunosupresores fueron factores protectores independientes para disminuir la aparición de ATI. El efecto protector de la premedicación con corticoides apuntado en este estudio podría ser útil en el tratamiento a demanda, práctica que

Correspondencia: Dr. D. Girard.
Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Son Dureta.
Palma de Mallorca. España.
Correo electrónico: dginard@hsd.es

Recibido el 28-4-2008; aceptado para su publicación el 27-5-2008.

ha demostrado una mayor inmunogenicidad y una menor eficacia, pero es probablemente ineficaz en el tratamiento de mantenimiento con infliximab.

En el Documento de Consenso de la European Crohn's and Colitis Organization (ECCO)⁶ para el tratamiento de la CU se aconseja el uso combinado de infliximab e inmunosupresores o la premedicación con corticoides para disminuir la inmunogenicidad, con un nivel de evidencia 3 y un grado de recomendación C. Al revisar la bibliografía sobre el pretratamiento con corticoides, observamos que la mayoría de publicaciones hacen referencia al artículo de Farrell^{7,8}, cuyas conclusiones son poco aplicables en el tratamiento estándar con infliximab, ya que se realiza mantenimiento de forma sistemática.

No obstante, hay situaciones en las que el pretratamiento con corticoides puede estar indicado: en los pacientes tratados con infliximab a demanda o en los que se reintroduce tras una interrupción de más de 4 meses del tratamiento de mantenimiento, ya que ambos tienen un mayor riesgo de inmunogenicidad^{7,9}. En esta situación el riesgo aumenta si no se utilizan inmunosupresores⁴. Los pacientes con reacciones previas a la infusión son otro grupo de mayor riesgo de reacciones infusionales. Algunos autores incluyen la premedicación con corticoides y antihistamínicos en el protocolo de tratamiento de nuevas infusiones (infusiones con más de 4 meses de distancia con la previa)^{7,10}.

RESPUESTA

No hay evidencias definitivas de que la premedicación con corticoides i.v. sea útil para disminuir la inmunogenicidad en los pacientes con tratamiento de mantenimiento con infliximab. A pesar de la escasa evidencia, sí que hay un consenso generalizado en recomendar su uso en situaciones de retratamientos o tratamiento a demanda (nivel de evidencia 3; grado de recomendación C), especialmen-

te en los casos en que no estén recibiendo tratamiento inmunosupresor concomitante, y en los pacientes con antecedente de reacciones a la infusión.

BIBLIOGRAFÍA

1. Baert F, Norman M, Vermeire S, Van Assche G, D'Haens G, Carbonez A, et al. Influence of immunogenicity on the long term efficacy on infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2003;348:601-8.
2. Vermeire S, Norman M, Van Assche G, Baert F, D'Haens G, Rutgeerts P. Effectiveness of concomitant immunosuppressive therapy in suppressing the formation of antibodies to infliximab in Crohn's disease. *Gut*. 2007;56:1226-31.
3. Samdborn W. Preventing antibodies to infliximab in patients with Crohn's disease: optimise not immunize. *Gastroenterology*. 2003;124:1140-5.
4. Hanauer S, Wagner C, Bala M, Traver S, Diamond R, Olson A. Incidence and importance of antibody responses to infliximab after maintenance or episodic treatment in Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004;2:542-53.
5. Farrell R, Alsahli M, Jeen Y, Falchuk K, Peppercorn M, Michetti P. Intravenous hydrocortisone premedication reduces antibodies to infliximab in Crohn's disease: a randomised controlled trial. *Gastroenterology*. 2003;124:917-24.
6. Travis S, Stange E, Lémann, Oresland T, Bemelman W, Chowers Y, et al. European evidence-based consensus on the management of ulcerative colitis: current management. *J Crohn's Colitis*. 2008;2:24-62.
7. Hommes D, Oldenburg B, Van Bodegraven A, Van Hogezaand R, De Jong D, Romberg Camps M, et al. Guidelines for treatment with infliximab for Crohn's disease. *Neth J Med*. 2006; 64:219-29.
8. Kozuch P, Hanauer S. Treatment of inflammatory bowel disease: A review of medical therapy. *World J Gastroenterol*. 2008;21:354-77.
9. Clark M, Colombel J, Feagan B, Fedorak R, Hanauer S, Kamm M, et al. American Gastroenterological Association consensus development conference on the use of biologics treatment of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2007;133:312-39.
10. Cheifetz A, Mayer LI. Monoclonal antibodies, immunogenicity, and associated infusion reactions. *Mt Sinai J Med*. 2005;72: 250-6.