

El infliximab en la enfermedad de Crohn

E. Domènech y Miquel Àngel Gassull

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona. Barcelona.

Introducción

La irrupción del infliximab como el primer agente biológico aplicable a la enfermedad de Crohn (EC) ha supuesto la apertura hacia un nuevo campo terapéutico que, probablemente, determinará un punto de inflexión en el tratamiento tanto de esta enfermedad como de otras enfermedades crónicas de base autoinmune.

Como se comentará en el presente capítulo, el infliximab ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de la EC, tanto en los brotes de actividad inflamatoria del intestino como en la enfermedad fistulizante (especialmente en la enfermedad perianal), incluso en pacientes refractarios a otros fármacos (incluyendo inmunosupresores), lo que ha significado poder controlar la enfermedad en un considerable número de pacientes que, hasta ese momento, no disponían de alternativa terapéutica alguna.

Sin embargo, existen ciertos factores que limitan el conocimiento detallado de los efectos del fármaco en la EC. En primer lugar, los estudios controlados en EC publicados hasta el momento han incluido un número no demasiado elevado de pacientes. En segundo lugar, y a diferencia de la artritis reumatoide, la EC es una enfermedad muy heterogénea tanto en cuanto a su patrón evolutivo (penetrante, estenosante, no-penetrante, no-estenosante) como en su localización anatómica. Por último, y también contrariamente a lo que ocurre en la artritis reumatoide, el diseño de los estudios controlados publicados hasta el momento en EC no ha facilitado la obtención de resultados concluyentes en ciertos aspectos, por el escaso número de pacientes incluidos, sus características basales muy heterogéneas (especialmente en lo que se refiere a tratamiento concomitante), períodos de seguimiento de corta duración, etc. Por todo esto, existen todavía muchas dudas acerca de aspectos tan diversos como cuál debe ser la pauta de administración más idónea en cada indicación, qué efectos adver-

sos se asocian a la administración del fármaco a largo plazo o si deben prescribirse fármacos inmunosupresores de forma concomitante para mejorar la eficacia del tratamiento o reducir los efectos adversos.

Tratamiento de los brotes de actividad inflamatoria

En un estudio multicéntrico, aleatorio y doble ciego Targan et al¹ incluyeron 108 pacientes con EC activa (con un índice de actividad CDAI entre 220 y 400) a pesar de haber seguido tratamiento con salicilatos orales, esteroides sistémicos (a dosis < 40 mg de prednisona/día) o azatioprina/6-mercaptopurina. El estudio, consistió en comparar el tratamiento con infliximab en administración única a distintas dosis (5, 10 y 20 mg/Kg de peso) a placebo. Se consideró como respuesta clínica cualquier disminución del CDAI superior a 70 puntos respecto al valor basal y, como remisión, la disminución del CDAI por debajo de 150 puntos. Los resultados demostraron que el tratamiento con infliximab (a cualquiera de las dosis utilizadas) era significativamente más eficaz que el placebo, alcanzándose la respuesta clínica en el 65% a las 4 semanas y en el 41% a las 12 semanas, por tan sólo el 17 y el 12%, respectivamente, en el grupo placebo. Cuando se evaluó la eficacia en términos de obtención de la remisión, los resultados fueron similares; el 33% de los pacientes tratados con infliximab alcanzaron la remisión a las 4 semanas, por tan sólo el 4% de los tratados con placebo ($p = 0,005$). No se hallaron diferencias significativas en cuanto a la eficacia entre las distintas dosis evaluadas de infliximab. Posteriormente, se han publicado distintas series no controladas que confirman los resultados iniciales²⁻⁴, es decir, que el tratamiento con infliximab en la EC activa obtiene algún tipo de respuesta clínica de 2/3 de los pacientes, aunque sólo en 1/3 consigue la remisión del brote de actividad.

Un aspecto importante a destacar es que la mejoría clínica se acompaña, en la mayoría de casos, de la disminución de los parámetros biológicos de inflamación, mejoría de la lesión endoscópica e histológica y de la abolición de la expresión de TNF e ICAM-1 en la lámina propia del intestino⁵.

Correspondencia: Miquel Àngel Gassull.
Servicio de Aparato Digestivo.
Hospital Universitari Germans Trias i Pujol.
Ctra. Del Canyet, s/n. 08916 Badalona (Barcelona).
Correo electrónico: mgassull@ns.hugtip.scs.es

Hay que mencionar, sin embargo, que no disponemos de la información suficiente acerca de si existen factores que determinen una mayor o menor probabilidad de respuesta. La localización de la enfermedad, el patrón de la enfermedad y, sobre todo, el tratamiento concomitante (especialmente inmunosupresores), podrían determinar subgrupos de pacientes con distintos patrones de respuesta al fármaco. Los datos disponibles hasta el momento distan de ser concluyentes debido, como ya se ha mencionado, a la heterogeneidad de las series analizadas, al carácter retrospectivo de la mayoría de estos estudios y al escaso número de pacientes incluido en cada uno de ellos^{2,3,6-8}.

Mantenimiento de la remisión inducida por infliximab

La respuesta al tratamiento con infliximab en la EC activa es limitada en el tiempo. En este sentido, aunque se han descrito períodos de respuesta muy variables (entre 2 y 24 meses), ésta suele tener una duración de 2 a 3 meses¹. Por este motivo, dos estudios controlados ya han evaluado la utilidad de la administración repetida de infliximab con el objetivo de mantener la respuesta inducida por el propio fármaco.

En el primero de ellos⁷, publicado en forma de artículo, 73 pacientes incluidos en un estudio anteriormente comentado¹ y que habían presentado respuesta clínica tras 8 semanas de haber recibido una dosis única de infliximab, fueron aleatorizados para recibir 4 dosis de placebo o infliximab (10 mg/Kg de peso), administradas cada 8 semanas. Al finalizar el estudio (44 semanas), el 72% de los pacientes tratados con infliximab mantenía la repuesta clínica, por tan sólo el 44% de los tratados con placebo ($p = 0,018$). Este mismo estudio demostró que, con esta pauta de administración, los valores séricos del fármaco se mantenían estables entre la administración de las dosis, considerándose desde entonces la pauta a seguir en caso de retratamiento.

El segundo estudio⁹, más reciente y publicado únicamente en forma de resumen, incluyó a 580 pacientes con EC activa moderada o grave, que recibieron una dosis única de 5 mg/Kg de peso de infliximab. A las dos semanas, los pacientes que presentaban respuesta clínica (evaluada bajo los mismos criterios que se habían utilizado en estudios previos) y que correspondió al 59% de los inicialmente incluidos, fueron aleatorizados para recibir tratamiento de mantenimiento con placebo o con 2 pautas distintas de infliximab. Al igual que ocurrió con el estudio inicial, los pacientes retratados con infliximab presentaron unos porcentajes de mantenimiento de respuesta y de remisión significativamente superiores a los pacientes tratados con placebo. Este estudio demostró, además, que

la administración repetida de infliximab se asoció a una mayor probabilidad de retirada de esteroides sistémicos en aquellos pacientes que los recibían en el momento de inclusión en el estudio, respecto a los pacientes tratados con placebo. Una vez más, dosis mayores de fármaco no fueron significativamente más eficaces para mantener la respuesta. Debe esperarse todavía la publicación de los datos completos de este amplio estudio.

Tratamiento de la EC fistulizante

Hasta la actualidad disponemos de un estudio controlado que haya evaluado la eficacia del infliximab en el tratamiento de la EC fistulizante⁸. Este estudio, multicéntrico, aleatorio y a doble ciego, evaluó la eficacia del tratamiento con infliximab (5 o 10 mg/Kg de peso) comparado con placebo, en 94 pacientes con EC que presentaban fístulas supurativas perianales (90% de los pacientes incluidos) o enterocutáneas. La pauta de tratamiento utilizada fue distinta a la utilizada en EC activa, puesto que se administraron 3 dosis en las semanas 0, 2 y 6. Para la evaluación del efecto terapéutico se definió como "respuesta" el cese de supuración durante un período mínimo de 3 semanas de > 50% de las fístulas presentes en el momento de inclusión en el estudio y, como "respuesta completa", cuando dejaban de drenar todas las fístulas. De forma similar a lo que ocurre en la EC activa, el 62% de los pacientes tratados con infliximab presentaron respuesta, por tan sólo el 26% del grupo placebo ($p = 0,002$); asimismo, el 46% de los tratados con el fármaco lograron una respuesta completa, mientras que sólo lo consiguieron el 13% de los pacientes que recibieron placebo ($p = 0,001$). Una vez más, dosis mayores de infliximab no demostraron aumentar la eficacia terapéutica.

El infliximab no sólo ha sido el único fármaco que ha demostrado en un estudio controlado su superioridad frente a placebo en el tratamiento de la EC fistulizante, sino que también ha demostrado una gran rapidez terapéutica: el tiempo medio de respuesta en este estudio se situó en 2 semanas. Sin embargo, la duración de la respuesta también es limitada en el tiempo, reapareciendo las fístulas en un porcentaje considerable de pacientes a los 2-3 meses de finalizar el tratamiento. Estos resultados se han visto confirmados por series no controladas publicadas con posterioridad¹²⁻¹⁴, al tiempo que la experiencia clínica ha permitido establecer que en un número considerable de pacientes tratados puede producirse el cierre en falso de las fístulas con posterior formación de abscesos y reapertura del trayecto fistuloso. Por este motivo, algunos autores recomiendan el uso concomitante de antibióticos o la colocación de *setons* para evitar este fenómeno¹⁰ y evaluar el cierre fistuloso no sólo por inspección sino mediante técnicas de imagen^{11,12}.

El infliximab en situaciones especiales de la EC

Aunque las únicas indicaciones aceptadas para el uso de infliximab en la EC hasta el momento se limitan a pacientes adultos con EC activa o EC fistulizante refractarias al tratamiento convencional, existen datos basados en series cortas de pacientes y casos aislados que permiten teorizar acerca de la utilidad del infliximab en situaciones clínicas menos frecuentes. De especial interés son los casos descritos de control mediante administración de infliximab de algunas manifestaciones extraintestinales de la EC (como *pioderma gangrenosum* o artropatía) refractarias al tratamiento médico convencional¹³⁻¹⁶, afectación del reservorio (inflamatoria o fistulizante) en pacientes con EC¹⁷ o incluso como tratamiento de la EC en edad pediátrica¹⁸⁻²⁰.

Contraindicaciones del tratamiento con infliximab en la EC

Las contraindicaciones establecidas en la EC son las que se han adoptado en otras indicaciones como la artritis reumatoide y que son, al menos en parte, consecuencia del todavía poco conocido perfil de seguridad del fármaco. Todas aquellas situaciones que impliquen una especial susceptibilidad para el desarrollo de infecciones (inmunodeficiencias congénitas o adquiridas, infecciones graves u oportunistas recientes), el antecedente de enfermedades neoplásicas, la gestación o la voluntariedad de paternidad/maternidad a corto-medio plazo, siguen siendo contraindicaciones aceptadas. En el caso de la EC es importante descartar la existencia de abscesos intraabdominales o perianales (relativamente frecuentes en la evolución natural de la enfermedad) mediante TC abdominal o RM pélvica; en caso de existir, éstos deben drenarse antes de iniciar el tratamiento.

Muy recientemente se ha descrito una elevada incidencia de tuberculosis (TB) en pacientes con artritis reumatoide y EC tratados con infliximab. Este hecho obliga a descartar activamente la TB en todo paciente candidato a tratamiento, lo cual puede resultar difícil teniendo en cuenta que a menudo se hallan bajo tratamiento inmunosupresor que puede enmascarar el resultado del test de Mantoux.

El antecedente de lupus eritematoso sistémico o anticuerpos antinucleares positivos (ANA), se consideró inicialmente como contraindicación. Sin embargo, datos más recientes demuestran que el porcentaje de pacientes que desarrollan síndrome lupus-like es muy bajo y suele corresponder a individuos con ANA positivos a títulos muy elevados o con positividad de anticuerpos contra ADN de doble hebra²¹⁻²³, por lo que sólo bajo estas circunstancias debe contraindicarse la administración de infliximab.

Conclusiones

La administración de infliximab ha demostrado ser de gran eficacia tanto en el tratamiento de la EC activa como de la EC fistulizante, incluso en pacientes sin respuesta previa a inmunosupresores. Sin embargo, su efecto es limitado en el tiempo, de forma que la respuesta terapéutica desaparece a los 2-3 meses, siendo necesaria su administración de forma repetida para mantener la respuesta inicial en una proporción considerable de pacientes. Este hecho aumenta el coste económico del tratamiento y el riesgo de efectos adversos, siendo el perfil de seguridad del fármaco a largo plazo todavía poco conocido. Por estos motivos, su uso en la EC debe quedar limitado a aquellos pacientes que son refractarios a los tratamientos médicos convencionales.

Con los datos disponibles en la actualidad, desconocemos si el tratamiento concomitante con inmunosupresores puede mejorar la eficacia terapéutica (ya sea aumentando el porcentaje de pacientes respondedores, ya sea prolongando la duración de la respuesta), aunque sí parece prevenir de la formación de anticuerpos contra el fármaco y de la aparición de reacciones de hipersensibilidad retrasada²⁴, por lo que se recomienda su uso en pacientes tratados con infliximab. Por último y en espera de estudios controlados al respecto, puede plantearse la utilización de infliximab en algunas situaciones especiales como la EC corticodependiente o ciertas manifestaciones extraintestinales, siempre que hayan fracasado los tratamientos médicos convencionales y representen situaciones peligrosas para la vida del paciente o disminuyan de forma notable su calidad de vida.

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. Cohen RD, Tsang JF, Hanauer SB. Infliximab in Crohn's disease: first anniversary clinical experience. Am J Gastroenterol 2000;95:3469-77.
3. Farrell RJ, Shah SA, Lodhavia PJ, Alsahli M, Falchuk KR, Michetti P, et al. Clinical experience with infliximab therapy in 100 patients with Crohn's disease. Am J Gastroenterol 2000;95:3490-7.
4. 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.
5. Baert FJ, D'Haens GR, Peeters M, Hiele MI, Schaible TF, Shealy D, et al. Tumor necrosis factor α antibody (infliximab) therapy profoundly down-regulates the inflammation in Crohn's ileocolitis. Gastroenterology 1999;116:22-8.
6. Feffeman DS, Lodhavia PJ, Reinert S, 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.

7. Rutgeerts P, D'Haens G, Targan S, Vasilias E, Hanauer SB, Present DH, et al. Efficacy and safety of retreatment with anti-tumor necrosis factor antibody (infliximab) to maintain remission in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1999;117:761-9.
8. Present DH, Rutgeerts P, Targan S, Hanauer SB, Mayer L, van Hogezaand RA, et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 1999; 340:1398-405.
9. Hanauer SB, Lichtenstein GR, Clumbel JF, et al. Maintenance infliximab (Remicade) is safe, effective and steroid-sparing in Crohn's disease: preliminary results from the AC-CENT I trial. *Gastroenterology* 2001;120(suppl 1):A21.
10. Schreiber S, Campieri M, Colombari JF, van Deventer SJ, 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.
11. 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.
12. Van Assche G, Vanbeckevoort D, Bielen D, et al. MRI imaging of the effects of infliximab in perianal fistulizing Crohn's disease. *Gastroenterology* 2001;120(suppl 1):A68.
13. Andus T, Herfarth H, Obermeier F, et al. Improvement of arthritis/arthritis after treatment with infliximab (Remicade) in a german prospective open-label multicenter trial in refractory Crohn's disease. *Gastroenterology* 2001;120(suppl 1): A621.
14. 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 spondyloarthritis: an open pilot study. *Ann Rheum Dis* 2000;59:428-33.
15. Jacksonville FL, Fleisher MR, Rubin SD, et al. Remicade in the treatment of refractory extraintestinal manifestations of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2001;120(suppl 1):A620.
16. Hong JJ, Merel NH, Hanauer SB. Treatment of pyoderma gangrenosum complicating Crohn's disease with infliximab. *Gastroenterology* 2001;120(suppl 1):A621.
17. 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.
18. 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.
19. Kugathasan S, Werlin SL, Martínez A, Rivera MT, Heikenen 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.
20. Khan S, Henderson WA, Kocoshis SA, et al. The use of infliximab in pediatric Crohn's disease. *Gastroenterology* 2001; 120(suppl 1):A210.
21. Remicade TM (infliximab). Prescribing information. Centocor, Inc., Malvern, PA, August 1998.
22. Vermeire S, Noman M, Van Assche G, et al. Infliximab (Remicade) treatment in Crohn's disease and antinuclear antibody (ANA) formation. *Gastroenterology* 2001;120(suppl 1): A69.
23. García-Planella E, Domènech E, Esteve-Comas E, et al. Positivización de anticuerpos antinucleares en pacientes con enfermedad de Crohn tratados con infliximab y su repercusión clínica. *Gastroenterol Hepatol* 2001;24:170.
24. 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.