

Candidiasis sistémica y tratamiento con infliximab

A. Belda, J. Hinojosa, B. Serra, L. García, C. Merino, A. Belda y J.R. Molés

Unidad de Aparato Digestivo. Servicio de Medicina Interna. Hospital de Sagunto. Sagunto. Valencia. España.

RESUMEN

El uso del infliximab en pacientes con enfermedad de Crohn luminal o fistulizante refractaria al tratamiento médico (esteroides e inmunomoduladores) está cada vez más extendido. Aunque la incidencia de infecciones graves en los enfermos tratados con infliximab no es superior a la de los controles, se han descrito de forma anecdótica infecciones fúngicas sistémicas en pacientes en tratamiento con este anticuerpo. Aportamos un caso de candidiasis sistémica en una paciente con enfermedad de Crohn refractaria a la que se trató con infliximab asociado a su tratamiento con corticoides y azatioprina, y comentamos el papel que el infliximab pudo tener en el desarrollo de esta complicación.

SYSTEMIC CANDIDIASIS AND INFLIXIMAB THERAPY

The use of infliximab in patients with luminal or fistulizing Crohn's disease refractory to medical treatment (steroids and immunomodulatory drugs) is increasingly widespread. Although the incidence of serious infections in patients undergoing infliximab treatment is not higher than that of controls, systemic fungal infections in patients treated with this antibody have been anecdotally described. We report a case of systemic candidiasis in a patient with refractory Crohn's disease who was treated with infliximab associated with corticosteroids and azathioprine and discuss the role that infliximab could have played in the development of this complication.

INTRODUCCIÓN

El uso del infliximab en pacientes con enfermedad de Crohn luminal o fistulizante refractaria al tratamiento mé-

dico (esteroides e inmunomoduladores), así como en el tratamiento de determinadas manifestaciones extraintestinales (articulares, cutáneas u oculares), está cada vez más extendido¹⁻¹⁰. Aunque la incidencia de infecciones graves en los enfermos tratados con infliximab no es superior a la de los controles, se han descrito de forma anecdótica infecciones fúngicas sistémicas en pacientes en tratamiento con este anticuerpo¹⁰⁻¹⁴. Aportamos un caso de candidiasis sistémica en una paciente con enfermedad de Crohn de colon y pioderma gangrenoso en situación de corticodependencia a la que se trató con infliximab y azatioprina, y se comenta el papel que estos fármacos han podido tener en el desarrollo de esta complicación.

OBSERVACIÓN CLÍNICA

Paciente de 26 años, de origen chileno, diagnosticada de enfermedad de Crohn perianal y cólica (A1, L2, B3), asociada a pioderma gangrenoso bilateral previamente refractario a ciclosporina, y en tratamiento con dosis altas de prednisona (media de 25 mg/día) en los últimos 2 años. Remitida a nuestro hospital para evaluación del pioderma, se encontraba clínicamente inactiva tanto de su enfermedad intestinal (índice de actividad de la enfermedad de Crohn: 123) como perianal (índice de actividad de la enfermedad perianal: 1), y presentaba una lesión extensa ulcerada, con zonas de necrosis, exudativa y pérdida de sustancia en la región pretibial de ambas piernas. Ante la situación de corticodependencia que presentaba la paciente (definida por la imposibilidad de reducir los esteroides por agravamiento de las lesiones cutáneas sin actividad de la enfermedad intestinal) y la gravedad de las lesiones de su pioderma, se consideró iniciar tratamiento con azatioprina e infliximab. Ante la presencia de calcificaciones axilares en la radiografía de tórax (aunque no reconocía primoinfección previa) y un Mantoux de 15 mm de induración, se inició tratamiento específico con isoniazida; un mes después se le administró la primera dosis de infliximab (5 mg/kg) y simultáneamente se comenzó tratamiento con 50 mg/día azatioprina (dosis total calculada de 125 mg con ajuste a las concentraciones de tiopurina metiltransferasa de 21 µRBC/ml y peso).

A los 10 días presentó un cuadro febril de 48 h de evolución sin focalidad clínica, que se resolvió con ceftriaxona. Las pruebas de imagen (radiografía de tórax y ecografía abdominal) y microbiológicas (cultivo de orina) resultaron normales, motivo por el que se le administró la segunda dosis de infliximab, que toleró bien. A los 12 días de la segunda dosis ingresó por un cuadro febril de 39 °C sin focalidad aparente ni signos de reactivación de la enfermedad de Crohn. No había adenopatías periféricas ni lesiones cutáneas distintas del pioderma. El hemograma practicado en ese momento objetivó 13.500 leucocitos con desviación izquierda (un 92% de neutrófilos sin formas juveniles). En la radiografía de tórax del ingreso se observaba una lesión granulomatosa en el lóbulo superior derecho que no existía en las previas. Se inició de manera empírica tratamiento con imipenem y se suspendió el tratamiento con aza-

Correspondencia: Dr. J. Hinojosa.
Unidad de Aparato Digestivo. Servicio de Medicina Interna.
Avda. Ramón i Cajal, s/n. 46520 Sagunto. Valencia. España.
Correo electrónico: hinojosa_joa@gva.es

Recibido el 11-11-2003; aceptado para su publicación el 27-1-2004.

tioprina. Ante la persistencia de la fiebre alta y el empeoramiento general, tras tomar muestras microbiológicas específicas, incluido broncoaspirado, se inició 3 días después tratamiento antituberculostático con 4 fármacos.

A pesar del tratamiento pautado, persistió un deterioro clínico evidente, con picos febriles de 40 °C. Al cuarto día del ingreso se repitió la radiografía de tórax, que mostró condensaciones alveolares en el lóbulo inferior derecho y retrocardíacas. La tomografía computarizada toracoabdominal puso de manifiesto un derrame pleural bilateral y nódulos pulmonares bilaterales de 2-10 mm y líquido libre abdominal. Se realizó una paracentesis diagnóstica. Las tinciones de auramina resultaron negativas en todas las muestras tomadas. Al quinto día del ingreso se informó del crecimiento de una levadura en los cultivos de sangre y broncoaspirado, por lo que en espera de determinar su especie se inició tratamiento con anfotericina B liposomal.

En el estudio analítico destacaba una discreta elevación de la bilirrubina y las transaminasas, con un aumento progresivo de las fosfatasas alcalinas y la gammaglutamiltranspeptidasa. En sangre periférica se apreció una pancitopenia progresiva hasta 1.700 leucocitos/ μ l, hemoglobina de 7,5 g/dl y 56.000 plaquetas/ μ l, por lo que se realizó aspirado y cultivo de médula ósea.

La levadura aislada en los hemocultivos se identificó como *Candida glabrata*. Asimismo se aisló *C. glabrata* en los cultivos de broncoaspirado, orina, médula ósea y líquido ascítico. Con todo ello se diagnosticó el cuadro de candidiasis diseminada por *C. glabrata*.

Con una respuesta lenta pero favorable, la paciente quedó asintomática. Tras completar 8 días de apirexia con anfotericina B, se sustituyó por voriconazol a dosis de 400 mg al día durante 15 días más, con lo que se consolidó la curación clínica. Los cultivos específicos de Löwenstein para micobacterias fueron negativos a los 60 días. La paciente se encuentra actualmente asintomática, en remisión clínica de la enfermedad de Crohn y con curación de las lesiones cutáneas del pioderma.

DISCUSIÓN

El infliximab es un anticuerpo monoclonal creado por ingeniería genética contra el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), una citocina proinflamatoria clave en la inflamación de la mucosa intestinal en los pacientes con enfermedad de Crohn¹. El tratamiento con infliximab en pacientes con enfermedad de Crohn luminal activa refractaria a la prednisona y los inmunodepresores consigue una reducción de la inflamación en el intestino con una rápida mejoría de los síntomas y de la calidad de vida de estos pacientes. En la enfermedad de Crohn fistulizante facilita el cierre de las fístulas en el 45-60% de los casos a las 4 semanas, efecto que se mantiene durante más de 3 meses^{2,3}. Varias notificaciones en forma de casos clínicos y un reciente estudio multicéntrico prospectivo han confirmado la eficacia del infliximab en el tratamiento de pacientes con pioderma gangrenoso refractario a tratamiento médico (corticoides, ciclosporina y azatioprina)^{4,5}.

Los ensayos clínicos controlados y los estudios poscomercialización han confirmado que el infliximab es un fármaco seguro. Los efectos secundarios a corto plazo se encuentran relacionados con la infusión y pueden aparecer hasta 15 días después de ella; entre ellos se incluyen las reacciones de hipersensibilidad, alteraciones en la presión arterial, náuseas, cefalea, dolor abdominal, etc.⁶. La formación de anticuerpos antiinfliximab, responsables de la aparición de reacciones de hipersensibilidad tardía y de la falta de eficacia terapéutica⁷, el riesgo de desarrollo de neoplasias y la aparición de infecciones son 3 de las complicaciones tardías de mayor importancia.

En la reciente revisión realizada por la INHATA⁸ sobre la eficacia y seguridad del infliximab en el tratamiento de la enfermedad de Crohn, las infecciones son una de las complicaciones más importantes entre las reacciones ad-

versas tardías y, de ellas, las del tracto respiratorio superior son las más frecuentes. Sin embargo, la incidencia de infecciones graves descritas en el grupo de pacientes tratados con infliximab es similar a la observada en el grupo placebo^{8,9}. De todas ellas, la que más repercusión ha tenido en Europa ha sido la tuberculosis, más prevalente en los pacientes con artritis reumatoidea que con enfermedad de Crohn tratados con este fármaco¹⁰.

Las infecciones fúngicas sistémicas son complicaciones raras en los pacientes tratados con infliximab. Se han descrito coccidioidomicosis diseminada¹¹, aspergilosis pulmonar masiva^{12,13} e histoplasmosis diseminada¹⁴ en pacientes tratados sólo con infliximab o como tratamiento asociado a otros inmunomoduladores como los corticoides y el metotrexato. Sin embargo, salvo los datos *on file* aportados por Centocor en 2001, en los que hallaron 3 casos de infecciones sistémicas por *Candida*, no hemos encontrado descrito en la bibliografía ningún caso de candidiasis sistémica asociada a tratamiento con infliximab.

Nuestra paciente seguía tratamiento con corticoides, que pueden haber contribuido al desarrollo de la candidiasis sistémica. En este sentido, está bien establecido que el tratamiento con corticoides aumenta el riesgo de infección de una forma dependiente de la dosis. Así, los pacientes con dosis de prednisona ≥ 20 mg/día (o equivalentes), o acumulativas superiores a 700 mg, tienen un riesgo relativo 2 veces superior al de la población normal de desarrollar infecciones graves¹⁵. La paciente de nuestro caso, cuando se la evaluó en nuestro centro, mantenía una situación de corticodependencia (dosis medias de 20-30 mg/día desde hacía 8 meses) y tenía efectos secundarios esteroideos graves (Cushing iatrogénico, atrofia muscular, osteopenia), lo que, unido al pioderma gangrenoso, determinó el uso de infliximab como puente al tratamiento con azatioprina. Sin embargo, aunque el tratamiento con corticoides pudo ser un factor asociado en el desarrollo de la infección sistémica por *Candida*, creemos que el tratamiento con infliximab tuvo un papel fundamental en la aparición de esta complicación. Dos aspectos justifican este planteamiento. Por una parte, se ha demostrado en modelos animales que el TNF- α desempeña un papel fundamental en la defensa contra las candidiasis sistémicas; así, en el estudio de Brieland et al¹⁶, la neutralización de la actividad del TNF- α endógeno en ratones infectados por *C. glabrata* tenía como consecuencia un importante crecimiento de *Candida* en los tejidos infectados. Por otro lado, la aparición del segundo episodio febril tras la administración de la segunda dosis (2 semanas después de la inicial) coincide con el momento en el que la secreción de TNF- α y las concentraciones de factor nuclear kappa B en la mucosa intestinal se encuentran reducidas de forma significativa¹⁷, aspectos que podrían facilitar el desarrollo de la infección.

Es conocida la dificultad para poder establecer el momento en que la azatioprina está ejerciendo su efecto inmunomodulador en las células al usarse a dosis plenas, pero sí sabemos que clínicamente este efecto requiere un intervalo para poder expresarse (3-6 meses), no acortado por la utilización de la carga intravenosa de este agente. Por otra

parte, la incidencia de infecciones en general y graves en particular en los pacientes tratados con azatioprina/6-mercaptopurina es baja^{18,19}. En la serie de Present et al¹⁸, 29 de 396 pacientes presentaron algún tipo de infección, pero solamente 3 desarrollaron en el primer año de tratamiento una infección grave, que apareció a los 4, 8 y 11 meses de su inicio, es decir, cuando desde un punto de vista clínico se asume que el tratamiento con azatioprina/6-mercaptopurina es eficaz. Por lo tanto, teniendo en cuenta estos aspectos, junto con el hecho de que en el momento en que aparece el episodio febril nuestra paciente no estaba neutropénica y que la dosis de azatioprina recibida era de 50 mg durante 25 días (mitad de la total que debía recibir en relación con sus concentraciones de tiopurina metiltransferasa, que eran de 21 μ RBC/ml), consideramos que el papel de la azatioprina como coadyuvante al desarrollo de la infección en nuestra paciente es discutible.

Existen pues datos para poder establecer cuando menos una relación causal «posible» entre la infección y el tratamiento con infliximab. Todo ello indicaría que las infecciones sistémicas por *Candida* deben considerarse entre las complicaciones infecciosas en los pacientes en tratamiento con infliximab, sobre todo si llevan otros inmunomoduladores asociados en el tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Van Deventer S. Tumour necrosis factor and Crohn's disease. *Gut* 1997;40:443-8.
2. Targan SR, Hanauer SB, Van Deventer S, 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.
3. Present DH, Rutgeerts P, Targan S, et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 1999;340:1398-405.
4. Regueiro M, Valentine J, Plevys S, Fleisher MR, Lichtenstein GR. Infliximab for treatment of pyoderma gangrenosum associated with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1821-6.
5. Tan MH, Gordon M, Leibold O, et al. Improvement of pyoderma gangrenosum and psoriasis associated with Crohn's disease with anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody. *Arch Derm* 2001;137:930-3.
6. Farrell RJ, Samir AS, Lodhavia PJ, et al. Clinical experience with infliximab therapy in 100 patients with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3491-7.
7. Baert F, Noman M, Vermeire S, et al. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med* 2003;348:601-8.
8. CCOHTA Technology Report. Infliximab for the treatment of Crohn's disease: a systematic review and cost-utility analysis. CCOHTA Technology Report. Issue 24, March 2002. Disponible en: http://www.ccohta.ca/ccohta_production/entry_e.html
9. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002;359:1541-9.
10. Keane J, Gershon S, Wise R, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a TNF-alpha neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001;345:1098-104.
11. Lipsky PE, Van der Heijde DMFM, St Clair EW, et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;343:1594-602.
12. Warris A, Bjorneklepp P. Invasive pulmonary aspergillosis associated with infliximab therapy. *N Engl J Med* 2001;344:1099-100.
13. Van der Klooster JM, Bosman RS, Oudemans von Straaten HM, Van der Spoel JL, Wester JP, Zandstra DF. Disseminated tuberculosis, pulmonary aspergillosis and cutaneous herpes simplex infection in a patient with infliximab and methotrexate. *Intensive Care Med* 2003;29:2227-329.
14. Wood KL, Hage CA, Knox KS, et al. Histoplasmosis after treatment with anti-tumour necrosis factor alpha therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1279-82.
15. Rutgeerts P. Review article: the limitations of corticosteroid therapy in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:1515-25.
16. Brieland J, Essig D, Jackson C, et al. Comparison of pathogenesis and host immune responses to *Candida glabrata* and *Candida albicans* in systemically infected immunocompetent mice. *Infect Immun* 2001;69:5046-55.
17. Nikolaus S, Raedler A, Kühbacher T, Sfikas N, Fölsch U, Schreiber S. Mechanism in failure of anti-TNF for Crohn's disease. *Lancet* 2000;356:1475-9.
18. Present D, Korelitz BI, Wisch N, et al. Treatment of Crohn's disease with 6-mercaptopurine. A long-term, randomized, double blind study. *N Engl J Med* 1980;302:981-7.
19. Modigliani R. Immunosuppressors for inflammatory bowel disease: how long is long enough? *Inflamm Bowel Dis* 2000;6:251-7.