

Indicaciones del tratamiento con infliximab. ¿Hasta cuándo hay que administrarlo? Evaluación del riesgo/beneficio

Eugenio Domènech i Morral

Curso de Formación Continuada en Gastroenterología de la AEG. Madrid, 25 de marzo de 2004.

INFLIXIMAB: DE LOS INICIOS A LA SITUACIÓN ACTUAL

No cabe duda que la irrupción de infliximab (IFX) en el armamentario terapéutico de la enfermedad de Crohn (EC) marcará un antes y un después en la historia del tratamiento y, quizás, la evolución de esta enfermedad. En primer lugar, se trata del primero de los llamados «*agentes biológicos*» (fármacos diseñados para actuar sobre puntos o moléculas muy concretas del proceso inflamatorio) que se aplica al tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), hecho que, muy probablemente, abrirá las puertas a una nueva forma de tratamiento y de un número importante de nuevas moléculas terapéuticas. En segundo lugar, ha representado el disponer de un fármaco que, por primera vez y con los datos disponibles hasta ahora, es capaz de inducir la remisión de los brotes de actividad de la EC (incluso los más graves) de forma rápida y con una eficacia considerable, a la vez que nos sirve para el mantenimiento de ésta; además, cabe destacar que el mismo fármaco nos sirve para tratar la enfermedad luminal y la fistulizante. Sin embargo, la irrupción de IFX también ha significado que, quizás por vez primera en el tratamiento de la EII, se ha generalizado de forma asombrosamente rápida el uso de un fármaco cuyo manejo clínico detallado y perfil de seguridad todavía no están claramente definidos y el coste económico del cual es considerablemente superior a cualquiera de los que se venían utilizando hasta ese momento. De hecho, hemos pasado de la situación de 1999, en la que la utilización del fármaco en España se limitaba al uso compasivo en sólo algunos centros, a la situación actual (en la que la mayoría de hospitales ya tienen una considerable experiencia en la administración del fármaco) sólo con los datos de 2 estudios controlados multicéntricos en la inducción y mantenimiento de la remisión de la EC luminal y 2 más (uno de ellos ni tan sólo presentado en congresos ni publicado en forma de artículo en el momento de redactarse esta revisión) relativos al tratamiento de inducción y mantenimiento en la EC fistulizante.

A continuación, tratará de revisarse cuáles son las indicaciones y contraindicaciones de este tratamiento en la EII, cuáles son las pautas evaluadas y cuáles son las medidas de seguridad a tomar con los datos disponibles.

INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES DE IFX EN LA EII

De forma general, podríamos decir, sin miedo a equivocarnos, que el tratamiento con IFX está indicado sólo en la EC, cuando fracasa el tratamiento esteroideo e inmunomodulador convencional (azatioprina, metotrexate) y no existe indicación quirúrgica. Sin embargo, podríamos matizar la idoneidad de este tratamiento en relación a la clasificación de Viena de la EC.

En el caso de estenosis fibróticas, sin signos aparentes de inflamación, con dilatación preestenótica en el tránsito intestinal baritado (patrón estenosante de la EC), la cirugía es el tratamiento de elección; por tanto, antes de indicar IFX, debemos asegurarnos que el paciente no presente complicaciones de la enfermedad claramente tributarias a tratamiento quirúrgico. No se ha evaluado si el tratamiento prequirúrgico con IFX «economiza» la longitud de las resecciones intestinales.

En el caso de la EC penetrante es donde puede existir cierta controversia. Los estudios controlados disponibles demuestran que IFX es el primer (y único, hasta el momento) tratamiento eficaz de la EC perianal (fístulas perianales y perineales). Sin embargo, los datos disponibles en estudios controlados no justificarían su administración en fístulas entero-orgánicas (entero-vesicales, entero-cólicas,...), enterocutáneas o fístulas ciegas abdominales (p.e. las que dan lugar a abscesos intraabdominales o del músculo psoas ilíaco), ya que sólo representan un escaso número del total de pacientes y no se han mostrado los resultados de forma separada. Es importante recordar que, ante la existencia de abscesos, éstos siempre deben drenarse y tratarse con antibiótico antes de iniciar tratamiento con IFX.

En el caso de EC inflamatoria (no estenosante, no penetrante), IFX está indicado siempre que el paciente no responda al tratamiento convencional con esteroides a dosis plenas (1mg/Kg/día de prednisona o equivalentes) y a inmunomoduladores convencionales. Sin embargo, este supuesto incluye situaciones tan dispares como la corticorretractariedad y la corticodependencia, que cabría individualizar y que, de hecho, no han sido específicamente evaluadas en el tratamiento con IFX. Sabemos que la rapidez de acción de los inmunomoduladores habituales como azatioprina y metotrexate no es comparable a la de IFX, por lo que es difícilmente rebatible la idoneidad de tratar con IFX aquellos brotes graves que no responden a esteroides y no permiten esperar la demora en el inicio de acción de los inmunomoduladores clásicos. Una situación muy distinta es la que supone la corticodependencia; en este caso, el paciente debe hallarse en remisión (con la actividad de la enfermedad controlada) mientras sigue tratamiento esteroideo (o al menos, por encima de ciertas dosis de esteroides). Esta situación permite, en la gran mayoría de pacientes, esperar el efecto terapéutico de azatioprina y/o metotrexate, por lo que IFX sólo debería plantearse en casos de intolerancia y/o refractariedad a ambos fármacos, cuyo coste económico es muy inferior al de IFX y cuyo perfil de seguridad está sobradamente contrastado. Entre ambos extremos se encuentra una proporción importante de pacientes que presentan una respuesta sólo parcial a los esteroides o no responden a los esteroides pero tampoco presentan un brote de actividad grave sino moderada. En estos casos, únicamente nos queda individualizar cada paciente e intentar aplicar el sentido común.

Existen otras situaciones que, si bien no existen estudios controlados al respecto, los resultados publicados de series abiertas de pacientes y la descripción de casos aislados permiten pensar que IFX podría ser de utilidad; tal es el caso de algunas manifestaciones extraintestinales de la EII como el pioderma gangrenoso o ciertas artropatías. Sin embargo, cabe insistir que, en estas indicaciones, IFX no es el tratamiento de elección, sino que quedaría relegado a aquellas circunstancias de refractariedad a los tratamientos convencionales.

Por último, cabría mencionar cuál es el papel actual de IFX en el tratamiento de la colitis ulcerosa (CU). Los estudios controlados efectuados han sido de diseño heterogéneo y han incluido un escaso número de pacientes, por lo que no es posible llegar a conclusiones sólidas al respecto. Los resultados obtenidos en el estudio controlado más amplio efectuado hasta el momento, no han podido demostrar que la eficacia de 2 infusiones de IFX (a razón de 5 mg/Kg) sea superior a placebo en la CU corticorretractaria no grave; por otra parte, en un estudio con un menor número de pacientes, 3 infusiones de IFX (5 mg/Kg) tampoco demostraron ser más eficaces que prednisolona durante 2 semanas (1,5mg/Kg) en el tratamiento de brotes graves de CU. Por tanto, con los datos disponibles podemos afirmar que IFX no debe ser el tratamiento de elección de los brotes graves y/o corticorretractarios de CU, e incluso que es cuestionable su

TABLA I. **Contraindicaciones del tratamiento con infliximab**

<p>Alergia a proteínas de origen murino o antecedente de efecto adverso grave a infliximab Gestación, volunta de gestación inminente o lactancia Infecciones activas de cualquier tipo no controladas (incluyendo abscesos) Tuberculosis activa o TBC latente que no haya iniciado quimioprofilaxis Condiciones que predispongan a una especial susceptibilidad a infecciones (déficit Igs, infección por VIH) Insuficiencia cardíaca congestiva Antecedente de neoplasia en los últimos 5 años Antecedente o sospecha de proceso linfoproliferativo Antecedente de lupus eritematoso o ANA+ con aDNAs + Antecedente de otras enfermedades de naturaleza autoinmune o enfermedades desmielinizantes</p>
--

utilización en casos de refractariedad o intolerancia a tratamiento convencional, fuera del contexto de ensayos clínicos.

Las contraindicaciones de IFX (Tabla I) no han variado desde su comercialización, salvo en alguna rara excepción como la insuficiencia cardíaca.

Pautas de tratamiento con IFX

La pauta de tratamiento hace referencia tanto a la dosificación como al número y cronología de infusiones a administrar.

Dosificación. En la EC, a diferencia de la artritis reumatoide, sólo se han evaluado dosis de 5 y 10 mg/Kg de peso, sin que se hayan demostrado diferencias significativas respecto a eficacia ni seguridad entre ambas, siendo todas ellas superiores a placebo tanto para inducir la remisión como para mantenerla. Bajo estas premisas, la dosis a utilizar es la de 5mg/Kg de peso.

Número y cronología de las infusiones. Los estudios controlados realizados hasta el momento en la EC sólo han evaluado 2 pautas de inducción de la remisión (1 y 3 infusiones -sin compararlas entre ellas-) y una sola pauta de mantenimiento de la remisión (1 infusión cada 8 semanas). Cada una de estas modalidades se ha comparado únicamente a una pauta idéntica con infusión de placebo o con distintas dosis de IFX (5 y 10mg/Kg de peso), demostrándose siempre que cualquier modalidad y a cualquier dosis es superior al placebo.

El único estudio que podría ofrecer cierta información al respecto es el estudio ACCENT-I, en el que, para inducir la remisión, un grupo de pacientes recibió 1 infusión inicial única de IFX seguida de placebo, mientras que los 2 grupos restantes recibieron 3 infusiones de IFX (semanas 0, 2 y 6). Los tres grupos recibieron, a partir de la semana 14, una infusión de placebo o IFX a distintas dosis cada 8 semanas hasta cumplir aproximadamente 1 años de tratamiento de mantenimiento. Lamentablemente, no se ha presentado ninguno de los datos relativos a la eficacia en la inducción de la remisión entre las semanas 6 y 14, lo que nos podría dar una idea aproximada (aunque este no fuese un objetivo principal del estudio) de la eficacia entre

recibir 1 o 3 infusiones de IFX para inducir la remisión en la EC luminal. Sin embargo (y como se detallará más adelante), la administración de más de una infusión durante las primeras 8 semanas podría prevenir el desarrollo de anticuerpos contra IFX (ATI) y, por tanto, aumentar la eficacia y seguridad al reducir la incidencia de reacciones a la infusión y la taquifilaxia. Desde este punto de vista y en caso de confirmarse este extremo, las pautas de inducción mediante 2 o más infusiones serían más adecuadas. En el caso de la EC fistulizante, sólo se ha evaluado la pauta de inducción con 3 infusiones (0, 2 y 6 semanas), por lo que no existe alternativa hasta el momento.

En cuanto al tratamiento de mantenimiento, sólo se ha evaluado la pauta de una infusión de 5 o 10 mg/Kg de IFX cada 8 semanas durante 1 año, comparada con placebo. Sin embargo, el mismo estudio ACCENT-I contemplaba la posibilidad de tratar con IFX aquellos pacientes tratados con placebo que «perdían» la respuesta inicial, es decir, lo que vendría a ser el llamado tratamiento «a demanda». Lamentablemente, los resultados publicados se muestran de forma genérica, sin especificar cuántos pacientes requirieron tratamientos de «de rescate», cada cuánto tiempo o cuál fue la respuesta al mismo. Como también se comentará más adelante, el tratamiento «a demanda» parece favorecer el desarrollo de ATI y la aparición de reacciones de hipersensibilidad retardada, por lo que, en caso de confirmarse, tampoco sería la pauta más adecuada.

Si bien suelen respetarse las pautas de inducción evaluadas (hasta hace muy poco se utilizaba la pauta de dosis única para la inducción de la remisión en la EC luminal de forma generalizada), no parece ocurrir lo mismo con las pautas de mantenimiento. No es infrecuente el tratamiento «a demanda», incluso cuando esto significa la administración de infusiones a períodos regulares inferiores a las 8 semanas. Por otra parte, a pesar de que en el contexto de estudios controlados en la EC sólo se ha evaluado la administración de IFX durante un máximo de 1 año, en la práctica asistencial es frecuente la administración del fármaco más allá de 12 meses. Estas actitudes terapéuticas no parecen aconsejables en fármacos cuyo perfil de seguridad no está claramente definido (cabe recordar la situación de alarma que significó la descripción de los casos de TBC y el cambio de conductas que motivó) y más aún cuando la experiencia mundial se reduce a un periodo de tan solo 4 años. Con los datos actuales, no podemos afirmar que el tratamiento de mantenimiento sea necesario en todos los pacientes que hayan respondido a una pauta de inducción de la remisión y que un tratamiento de mantenimiento prolongado más allá de 12 meses ofrezca beneficios o riesgos adicionales a los demostrados en el estudio ACCENT-I.

Seguridad de IFX

Infecciones. El aumento en el riesgo de infecciones es conocido desde los inicios de la comercialización del fármaco.

Por este motivo, es recomendable evitar su administración cuando existan abscesos no drenados ni tratados o en situaciones en las que exista un riesgo aumentado de infecciones oportunistas (inmunodeficiencias congénitas o adquiridas). Si bien inicialmente sólo parecía existir un riesgo añadido de infecciones poco relevantes (infecciones del tracto urinario o del tracto respiratorio superior), se ha visto que el riesgo se relaciona más con el tipo de gérmenes; así, por ejemplo, llama la atención los numerosos casos descritos de infecciones graves por *Listeria*, *Histoplasma* o *Nocardia*. Por supuesto, el riesgo de tuberculosis merece mención aparte, más aún cuando España es el país europeo donde más casos se han descrito; esto ha supuesto la toma de medidas preventivas en todo paciente que sea valorado para tratamiento con IFX y ha motivado la redacción de las recomendaciones pertinentes por parte tanto de los fabricantes del fármaco como por las autoridades sanitarias o las diferentes sociedades científicas.

Neoplasias. Tras la descripción de algunos casos anecdóticos, la alarma se ha disparado respecto a un hipotético incremento en el riesgo de linfomas. Los únicos datos publicados al respecto provienen de los casos notificados a la FDA americana. Estos datos preliminares parecen apoyar la idea que, en algunos pacientes en los que se ha diagnosticado el linfoma poco después de iniciar el tratamiento con IFX, el propio fármaco favorecería la reactivación de una infección latente por el virus de Epstein-Barr, motivando la aparición del linfoma. Sin embargo, este mismo estudio no disponía del *status* de la infección por VEB de la mayoría de los casos descritos y, de hecho, la incidencia observada de linfomas no difirió de la esperada, por lo que no existen argumentos concluyentes, por el momento, para pensar en que este riesgo exista.

Enfermedades autoinmunes. Inicialmente se describieron algunos casos de lupus medicamentoso, en el contexto de estudios controlados. Más recientemente, la experiencia a nivel asistencial parece demostrar que, si bien el desarrollo de positividad para anticuerpos antinucleares es relativamente frecuente, el aumento de los títulos, su asociación a positividad para anticuerpos contra ADN de doble hebra o el desarrollo de lupus sistémico, son fenómenos poco frecuentes. Aún en el supuesto de desarrollar lupus eritematoso, su evolución tras la retirada del fármaco es siempre favorable. Por otra parte, se van describiendo cada vez más casos de aparición o agravamiento de otro tipo de enfermedades de naturaleza autoinmune como las enfermedades desmielinizantes, por lo que deberemos prestar atención al riesgo de aparición de este tipo de procesos en el futuro.

Insuficiencia cardíaca. Estudios de fase II efectuados en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva demostraron que IFX puede agravarla y aumentar la mortalidad por esta causa, por lo que está contraindicada su administración en esta situación.

Reacciones a la infusión. La patogenia y la trascendencia clínica de las reacciones a la infusión (RAI) no se ha conocido hasta hace poco tiempo. Las RAI se definen como aquellos efectos adversos que ocurren durante o en las 2 horas posteriores a la infusión de IFX. Generalmente aparecen a partir de la segunda infusión (nunca en la primera) y consisten en la aparición de cefalea, sensación disneica, exantema, rash cutáneo, o hipotensión, siendo raramente tan graves como el shock anafiláctico. Se resuelven con la disminución de la velocidad de infusión o su cese y, en casos graves, puede ser necesaria la administración de fármacos antihistamínicos o adrenérgicos. Su frecuencia puede llegar al 60% de los pacientes tratados con IFX, considerándose RAI graves alrededor del 5%. Dos estudios recientes han demostrado que su aparición está relacionada con el desarrollo de ATI; de hecho, la presencia de estos anticuerpos (especialmente cuando se encuentran a títulos elevados) parece estar íntimamente asociada no sólo a la aparición de RAI sino también a la disminución de las concentraciones de IFX en plasma y al desarrollo de fenómenos de taquifilaxia al tratamiento. Estos estudios, junto a la aportación de nuevos datos por parte del fabricante obtenidos en el contexto de estudios clínicos controlados de eficacia, indican que la administración concomitante de fármacos inmunomoduladores convencionales (azatioprina, metotrexate) reduce la probabilidad de desarrollar ATI. Sin embargo, la incidencia de desarrollo de ATI varía entre el 30% y el 60% en el global de las distintas series, correspondiendo al 10%-60% en los pacientes bajo tratamiento inmunomodulador concomitante y al 30%-75% sin él (fig. 1); estas diferencias podrían ser atribuibles a las distintas técnicas utilizadas para la determinación de los ATI (todavía no disponible comercialmente en nuestro país).

También existen datos que, aunque no de manera concluyente, apoyan la idea de que la administración de 2 o más dosis iniciales en las primeras 8 semanas (en contra de una dosis única) o el tratamiento de mantenimiento regular cada 8 semanas (en contra del tratamiento «a demanda»), también protegerían del desarrollo de estos anticuerpos. La administración de un bolus intravenoso de 200mg de hidrocortisona no ha demostrado reducir de forma significativa el desarrollo de ATI en un estudio controlado con placebo, aunque los pacientes pretratados con hidrocortisona presentaron títulos de ATI significativamente menores. Por tanto, para evitar la aparición de RAI y/o de taquifilaxia, parece recomendable la administración de inmunomoduladores de forma concomitante y utilizar pautas de inducción de un mínimo de 2 dosis en un periodo de 8 semanas.

Reacciones de hipersensibilidad retardada. Se definen como artralgias y/o mialgias acompañadas de fiebre y/o rash cutáneo y que pueden asociarse a prurito, edema facial o de extremidades, urticaria o cefalea, y que aparecen entre 3 y 12 días tras la infusión de IFX. Su frecuencia de aparición es baja, de alrededor del 1,5% parece relacionarse con un periodo temporal largo entre infusiones, especialmente si es superior a 6-14 semanas. No se ha demostrado relación alguna con la existencia de ATI.

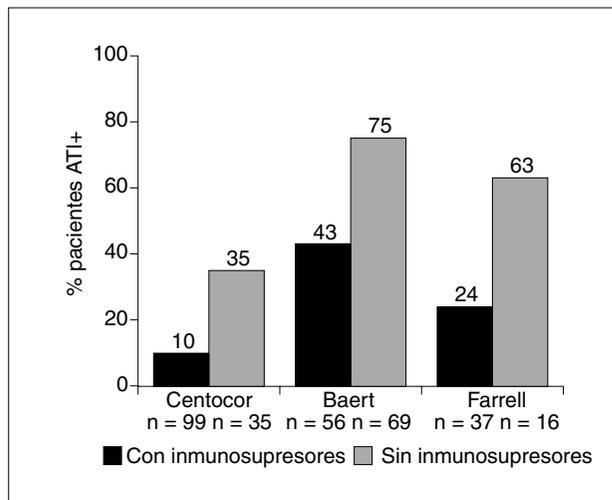


Fig. 1. Frecuencia de anticuerpos contra infliximab (ATI), según el uso de inmunomoduladores concomitantes, en distintos estudios (modificado de Baert¹⁵, Farrell¹⁶ y Sandborn¹⁷).

BIBLIOGRAFÍA

- Targan S, Hanauer SB, SJH Van Daventer, et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. *N Engl J Med* 1997;337: 1029-35.
- Rutgeerts P, D'Haens G, Targan S, et al. Efficacy and safety of retreatment with anti-tumor necrosis factor antibody (infliximab) to maintain remission in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1999; 17:761-9.
- 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.
- Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002;359:1541-9.
- Sands BE, Tremaine WJ, Sandborn WJ, et al. Infliximab in the treatment of severe, steroid-refractory ulcerative colitis: a pilot study. *Infl Bowel Dis* 2001;7:83-8.
- Probert CSJ, Hearing SD, Schreiber S, et al. Infliximab in moderately severe glucocorticoid resistant ulcerative colitis: a randomised controlled trial. *Gut* 2003;52:998-1002.
- Ochsenkunt T, Sackmann M, Goeke B. Infliximab for acute severe ulcerative colitis: a randomized pilot study in non steroid refractory patients. *Gastroenterology* 2003; 124 (suppl 1):A62.
- Domènech E, Esteve-Comas M, Gomollón F, et al. Recomendaciones para el uso de infliximab (Remicade[®]) en la enfermedad de Crohn. GETECCU 2001. *Gastroenterol Hepatol* 2002; 25:162-9.
- Sandborn WJ, Hanauer SB. Infliximab in the treatment of Crohn's disease: a user's guide for clinicians. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2962-2.
- Keane J, Gershon S, Wise RP, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001;345:1098-104.
- Obrador A, López San Román A, Muñoz P, et al. Guía de consenso sobre tuberculosis y tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal con infliximab. *Gastroenterol Hepatol* 2003; 26:29-33.
- Lori Brown S, Greene MH, Gershon SK, Edwards ET, Miles Braun M. Tumor necrosis factor antagonist therapy and lymphoma development. *Arthr Rheum* 2002;46:3151-8.
- García-Planella E, Domènech E, Esteve-Comas M, et al. Development of antinuclear antibodies and its clinical impact in patients with Crohn's disease treated with chimeric monoclonal anti-TNF alpha antibodies (infliximab). *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;15:1-4.
- Vermeire S, Noman M, Van Assche G, et al. Autoimmunity associated with anti-tumor necrosis factor alpha treatment in Crohn's disease: a prospective cohort study. *Gastroenterology* 2003; 125: 32-39.

15. 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.
16. Farrell RJ, Alsahli M, Jeen Y-T, Falchuk KR, Peppercorn MA, Michetti P. Intravenous hydrocortisone premedication reduces antibodies to infliximab in Crohn's disease: a randomised controlled trial. *Gastroenterology* 2003;124:917-24.
17. Sandborn WJ. Preventing antibodies to infliximab in patients with Crohn's disease: Optimize not immunize. *Gastroenterology* 2003;124:1140-5.
18. Kugathasan S, Levy MB, Saeian K, et al. Infliximab retreatment in adults and children with Crohn's disease: risk factors for the development of delayed severe systemic reaction. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1408-14.