

## Infliximab en colitis ulcerosa: Experiencia de un caso clínico

Luis Álvarez L.<sup>(1)</sup>, Rodrigo Quera P.<sup>(1,2)</sup> y Laura Carreño T.<sup>(3)</sup>

### INFLIXIMAB IN ULCERATIVE COLITIS: EXPERIENCE FROM A CLINIC CASE

Nearly 15% of patients with ulcerative colitis (UC) develop an acute attack of severe colitis, and 30% of these patients require colectomy. Severe UC must be considered a medical emergency even if the mortality rate for patients with this disease is now low. Cyclosporine induces a short-remission, but the long-term benefit remains unsatisfactory since colectomy is often only delayed. Infliximab is an effective rescue therapy for severe ulcerative colitis refractory to conventional treatments. We report the successful use of this drug in the management of refractory UC in a 38-year-old man not responding to corticosteroids. It is important to point out that, according to classical management, all those patients with a refractory UC would be candidates to colectomy, a procedure not free of morbidity and mortality.

**Key words:** *Infliximab and ulcerative colitis.*

### Introducción

La colitis ulcerosa (CU) es una enfermedad crónica recurrente que afecta de manera difusa la mucosa del colon y que se extiende hacia proximal desde el recto hasta el ciego. El tratamiento estándar de la CU incluye la sulfasalazina, 5-ASA derivados, corticoides e inmunosupresores como la azatioprina y 6-mercaptopurina<sup>1</sup>. A pesar de una respuesta favorable a estos fármacos en la mayoría de los enfermos, un 15 a 19% de los pacientes con CU pueden desarrollar una crisis severa de su enfermedad siendo necesaria la hospitalización y el uso intravenoso de esteroides<sup>2</sup>. Se estima que un 30-40% de estos pacientes con crisis severa pueden ser refractarios a los esteroides y deberán ser sometidos a colectomía<sup>3</sup>. Aunque la cirugía es considerada el tra-

tamiento definitivo de la CU tampoco está exenta de complicaciones, el riesgo de inflamación del reservorio es de un 15,5% al año y de un 45,5% a los 10 años<sup>4</sup>. Teniendo estos antecedentes en consideración, se han investigado nuevas opciones terapéuticas en el manejo de los pacientes con CU.

El factor de necrosis tumoral alfa (FNT- $\alpha$ ) es una citoquina proinflamatoria clave en la patogenia de las enfermedades inflamatorias intestinales, especialmente en el inicio y mantenimiento del proceso patológico. El Infliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico anti-FNT- $\alpha$  de tipo IgG<sub>1</sub>, cuyo mecanismo de acción incluye la neutralización de la porción soluble y transmembrana del FNT- $\alpha$ , neutralización de las células productoras de FNT- $\alpha$  e inducción de la apoptosis de linfocitos T activados<sup>5</sup>. Algunos estudios han demostrado que

<sup>(1)</sup> Servicio de Gastroenterología, Departamento de Medicina. Hospital Clínico Universidad de Chile.

<sup>(2)</sup> Servicio de Gastroenterología Clínica Las Condes.

<sup>(3)</sup> Servicio de Anatomía Patológica.

Recibido: 27/8/2007

Aceptado: 25/9/2007

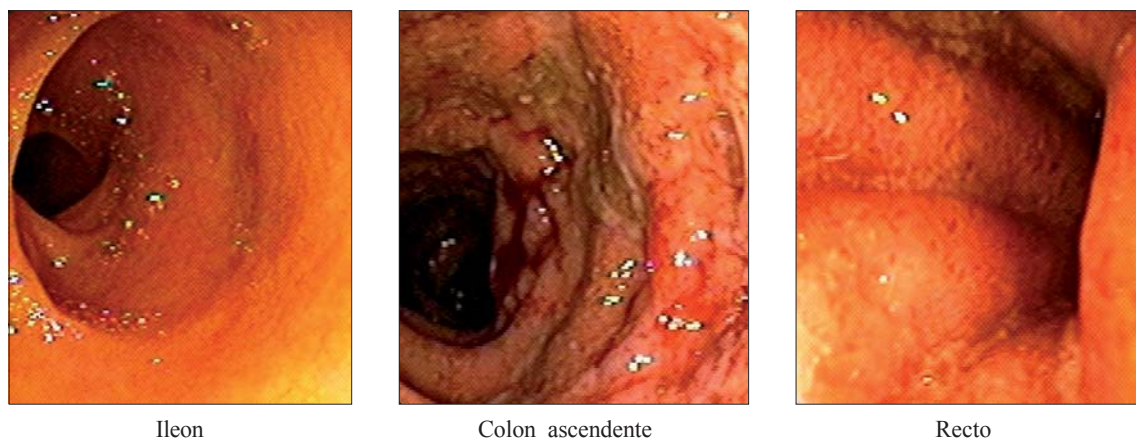
el Infliximab es una terapia efectiva en pacientes con enfermedad de Crohn al inducir y mantener la remisión clínica, el cierre de fístulas y lograr el retiro de esteroides<sup>6</sup>. Por otra parte, recientemente se ha sugerido que Infliximab podría ser una terapia segura y eficaz como tratamiento de rescate en pacientes con CU severa refractaria al uso de esteroides<sup>7-9</sup>. El objetivo de este artículo es presentar, a través de un caso clínico local, el efecto de Infliximab en la evolución clínica, endoscópica e histológica de un paciente con CU severa refractaria a esteroides.

### Caso Clínico

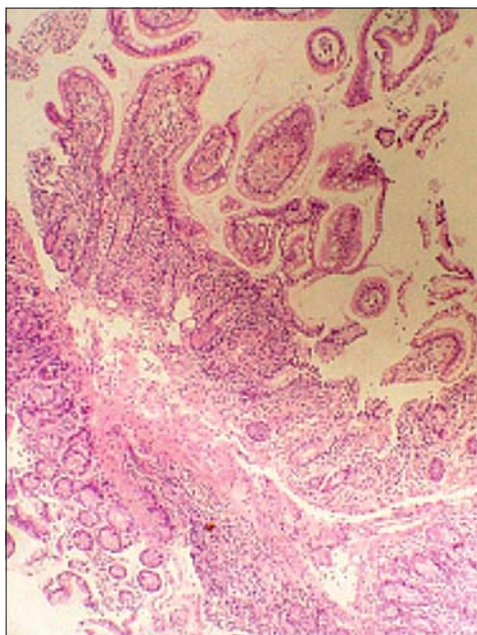
Hombre de 39 años sin antecedentes de importancia quien refiere cuadro de un mes de evolución caracterizado por dolor en fosa iliaca izquierda, asociado a rectorragia motivo por el cual se realiza una colonoscopia que muestra una pancolitis con biopsias compatibles con el diagnóstico de CU. Se inicia tratamiento con prednisona 40 mg/día y mesalazina 3 gr/día sin una respuesta satisfactoria, motivo por el cual es hospitalizado 30 días después del inicio de su cuadro. A su ingreso el paciente refiere dolor en fosa iliaca izquierda, fiebre hasta 38°C,

deposiciones líquidas con sangre y mucosidades (15 veces al día). Al examen físico destaca frecuencia cardíaca de 105 latidos por minuto y dolor a la palpación en fosa iliaca izquierda. Los exámenes de laboratorio revelan: Hto 42%, Hb 12,5gr%, leucocitos 16.900 x mm<sup>3</sup>, baciliformes 13%, VHS 60 mm/h, proteína C reactiva (PCR): 188 mg/L (VN: < 10 mg/L), creatinina: 1,0 mg%, bilirrubina total: 1mg%, bilirrubina directa: 0,40 mg%, GOT: 34 (VN: 59), GPT: 172 (VN: 72), fosfatasas alcalinas: 233 U/L (VN: 126), GGT: 403 U/L (VN: 73). Se realiza una colonoscopia que demuestra una pancolitis ulcerosa con mayor severidad a nivel distal (Figura 1), con biopsias que confirman actividad inflamatoria aguda y compromiso crónico de la mucosa (Figuras 2, 3 y 4). Se descarta infección por citomegalovirus en las biopsias de colon y recto. Toxina A de *Clostridium difficile* (-). Se inicia tratamiento con hidrocortisona 300 mg iv/día, enemas de hidrocortisona 100 mg/día, enemas de mesalazina 1 g/día, ciprofloxacino 400 mg iv/día, y metronidazol 1,5 g/día.

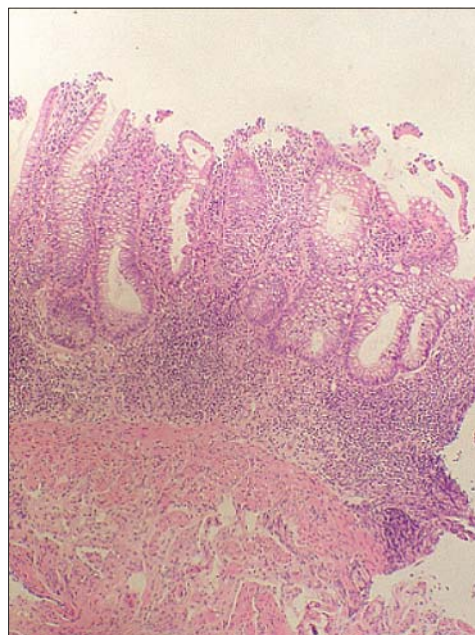
El paciente evoluciona de manera desfavorable con persistencia de la diarrea, rectorragia y dolor en fosa iliaca izquierda, completando 7 días de uso de hidrocortisona iv y con parámetros inflamatorios activos (PCR: 54 mg/L,



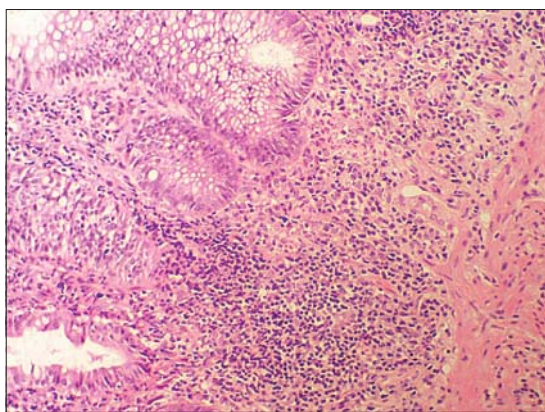
**Figura 1.** Compromiso inflamatorio de Colon compatible con Colitis Ulcerosa, no hay compromiso inflamatorio de Ileon. Endoscopia previa a inicio de Infliximab.



**Figura 2.** Mucosa de ileon normal.



**Figura 3.** Mucosa colónica con cambios arquitecturales.



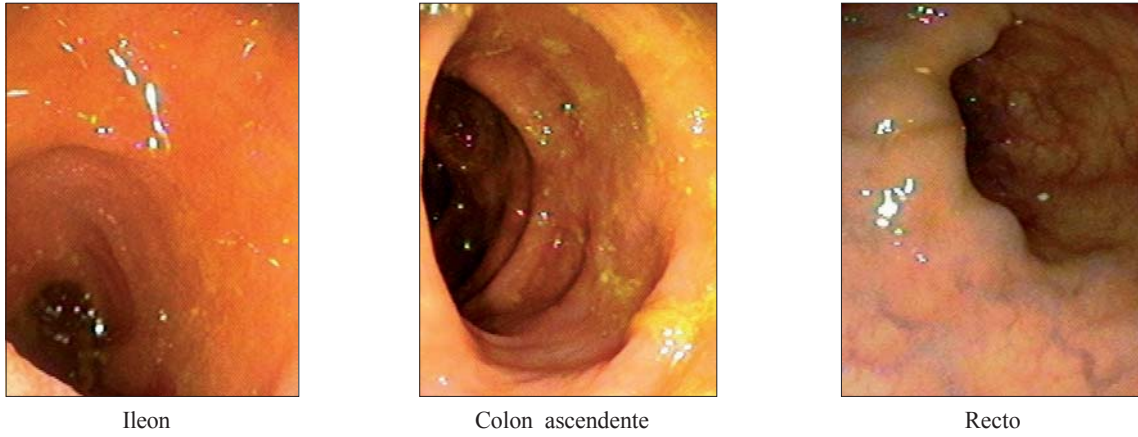
**Figura 4.** Infiltrado inflamatorio de la mucosa colónica.

Leucocitos: 10.600 con 9% de baciliformes, VHS: 61 mm/h). Se plantea la posibilidad de uso de ciclosporina iv o Infliximab, decidiéndose finalmente el uso de este último fármaco, en el esquema de inducción de remisión definido por 3 dosis a las 0, 2 y 6 semanas. En forma paralela se inicia azatioprina con control

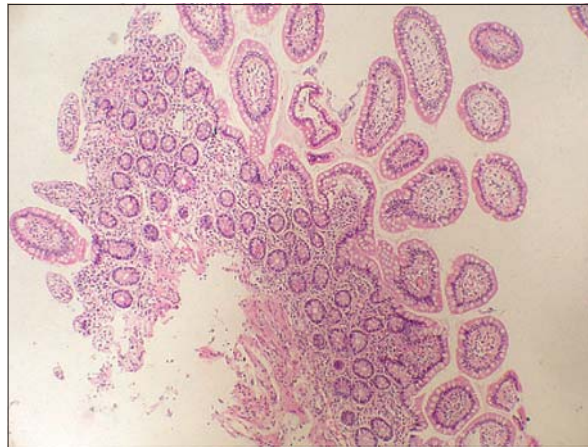
seriado de hemograma y pruebas hepáticas, manteniendo esteroides iv. El paciente evoluciona en forma favorable con disminución del dolor abdominal y normalización de las deposiciones. Se realiza traslape de hidrocortisona a prednisona vía oral y es dado de alta después de 18 días de hospitalización con tratamiento esteroideal según programa de disminución paulatina de las dosis.

El paciente se hospitaliza a la segunda y sexta semana para la segunda y tercera dosis de Infliximab por esquema de inducción de la remisión, sin presentar efectos adversos. Por aspectos económicos no se continuó con uso de Infliximab cada 8 semanas. La evolución clínica a los 10 meses de la crisis y uso de Infliximab ha sido buena, coincidente con una colonoscopia con biopsias que confirman inactividad (Figuras 5, 6 y 7). El paciente se encuentra actualmente en tratamiento con mesalazina 3 gr/día, azatioprina 125 mg/día (2 mg/kg de peso) y calcio 1 gr/día. La única hospitalización posterior fue por un cuadro de litiasis ureteral izquierda, sin evidencias clínicas de reactivación de la CU.





**Figura 5.** Endoscopia control 10 meses posterior a uso de Infiximab con clara disminución del compromiso inflamatorio.



**Figura 6.** Mucosa de ileon normal.



**Figura 7.** Mucosa colónica: control 10 meses posterior a tratamiento con Infiximab, se observa acortamiento y bifurcación de glándulas, recuperación de células caliciformes y mínimo infiltrado inflamatorio de lamina propia.

## Discusión

La introducción de los esteroides ha permitido disminuir la mortalidad por CU de un 24% a menos de un 1% en centros especializados<sup>10</sup>. Sin embargo, la respuesta de la CU severa a los esteroides ha permanecido sin cambios en los últimos 50 años y hasta un 30% de estos pacientes necesitan de una colectomía para su manejo<sup>11</sup>. En un estudio nacional que incluyó 73 pacientes operados por CU grave, las complicaciones post operatorias se presentaron en 40 pacientes (55%) y un paciente (1,3%) que presentó un megacolon tóxico sin perforación falleció por sepsis y falla orgánica múltiple<sup>12</sup>. Como la mortalidad de la CU severa en centros especializados es menor al 1%, incluyendo la mortalidad post-colectomía, una mortalidad mayor producto de un tratamiento farmacológico resultará inaceptable. De hecho, una muerte por 100 pacientes tratados excederá la mortalidad en el grupo tratado con colectomía<sup>13</sup>.

Hasta hace aproximadamente unos dos años la única opción terapéutica aceptada para evitar la colectomía en pacientes con CU refractaria a esteroides era la ciclosporina. Estudios han demostrado que el uso de ciclosporina intravenosa, a una dosis de 2-4 mg/Kg/día, puede inducir una respuesta clínica a corto plazo en más del 50% de estos pacientes<sup>14,15</sup>. A pesar de poseer este grado de efectividad, el uso de ciclosporina intravenosa posee algunas limitaciones como son la necesidad de medir los niveles plasmáticos, la presencia de efectos adversos como hipertensión arterial, insuficiencia renal, neurotoxicidad e hipertricosis. Además, los estudios con ciclosporina se han realizado en grupos pequeños, se han descrito muertes por infecciones oportunistas y finalmente en muchos casos la ciclosporina no evitó la colectomía. Por lo tanto, debiera ser considerada sólo como un puente entre el tratamiento inmunosupresor con azatioprina o 6-mercaptopurina<sup>16,17</sup>. En base a estas observaciones, el rol de la ciclosporina en pacientes con CU severa permanece aún en controversia, situación que es confirmada por una reciente revisión de la literatura que concluye que la evidencia sobre la real efectividad de la

ciclosporina en comparación con el tratamiento esteroideal es aún débil siendo necesario evaluar nuevas terapias que sean más fáciles de usar y que posean una mayor efectividad y un mejor perfil de seguridad<sup>16</sup>.

Aunque la CU ha sido clásicamente catalogada como una enfermedad asociada a una respuesta inmune de tipo Th2 (interleuquina-5)<sup>18</sup>, otras evidencias confirman un rol importante del FNT- $\alpha$  en el desarrollo y evolución de la CU, lo que apoya una posible acción terapéutica de los anticuerpos monoclonales anti-FNT- $\alpha$ . Algunos estudios han demostrado, en pacientes con CU niveles elevados de esta citoquina proinflamatoria en sangre, mucosa colónica y deposiciones<sup>19,20</sup>. Estos niveles de FNT- $\alpha$  están relacionados con la severidad del cuadro clínico, endoscópico e histológico. En pacientes con CU severa, las concentraciones de FNT- $\alpha$  son significativamente mayores que en pacientes con CU leve a moderada, inactiva o en sujetos controles<sup>21</sup>. Estudios en modelos animales de colitis han demostrado que los niveles de FNT- $\alpha$  disminuyen posterior al uso de anticuerpos contra esta citoquina<sup>22</sup>.

El primer estudio controlado randomizado sobre Infliximab en pacientes con CU mostró la ausencia de efectividad de este fármaco en pacientes con actividad moderada, sin embargo, es importante mencionar que en este estudio se excluyeron pacientes con CU severa<sup>23</sup>. Desde entonces diferentes estudios, algunos de ellos con más de 700 pacientes con CU moderada a severa, han concluido que Infliximab en dosis de 5 mg/kg a las 0, 2 y 6 semanas es efectivo en inducir la remisión clínica, sanar la mucosa colónica, permitiendo retirar y evitar los esteroides<sup>7</sup>. Un reciente metanálisis que incluyó cinco estudios randomizados, doble ciego y ocho estudios de alta calidad concluyó que el número necesario de tratamiento (NNT) fue de 3 a 5 pacientes<sup>24</sup>.

Algunos estudios han demostrado que el uso de Infliximab en esquema de inducción (0, 2 y 6 semanas) y posteriormente, de mantención cada 8 semanas por un tiempo total de 46 semanas, puede mejorar la calidad de vida de los pacientes con CU manteniéndola incluso después de un año de seguimiento<sup>7,25</sup>. Otros

autores han demostrado recientemente que el uso de un esquema de inducción con tres dosis (0, 2, y 6 semanas) puede ser efectivo y seguro, siendo la eficacia mejor que en aquellos pacientes tratados con una dosis<sup>9</sup>. Dado los resultados de este último estudio y a pesar del alto costo del tratamiento con Infliximab, el tratamiento con esquema de inducción (tres dosis) parece una opción planteable en nuestro país.

De manera similar a ciclosporina, el Infliximab ha sido asociado con el desarrollo de eventos adversos. En el estudio Active Ulcerative Colitis Trial (ACT 1: Infliximab hasta la semana 46 y seguimiento hasta la 54 y ACT 2: Infliximab hasta la semana 22 y seguimiento hasta la 30) el porcentaje de infecciones fue mayor en el grupo ACT 1 probablemente por la mayor duración del tratamiento, sin embargo, no hubo diferencias significativas en el porcentaje de infecciones serias entre los grupos tratados con Infliximab y el grupo placebo<sup>7</sup>. Recientemente se ha comunicado un caso de muerte por *Legionella pneumophila* en 83 pacientes con CU severa tratados con Infliximab, en este caso el paciente había recibido esteroides por un período de 23 días previo al inicio de Infliximab<sup>9</sup>. El uso prolongado de esteroides (mayor de 7 días), situación frecuente en nuestro país<sup>26</sup>, y de inmunosupresores debe ser tomado en consideración al momento de evaluar las posibles causas de los efectos adversos. Otros eventos descritos con el uso de Infliximab en pacientes con CU son cuadros neurológicos (neuritis óptica, neuropatía motora multifocal, enfermedad desmielinizante), formación de anticuerpos y neoplasias. Nuestro paciente no presentó ningún evento adverso durante el período de inducción, ni en el período de seguimiento.

En conclusión, aunque la indicación y efectividad de Infliximab puede ser influenciada por el diseño de los diferentes estudios, el análisis de los resultados permite concluir que la respuesta de Infliximab es similar en pacientes con CU severa refractaria a esteroides y en pacientes con CU crónicamente activa a pesar del tratamiento con inmunosupresores (azatioprina o 6-mercaptopurina). En la primera situación, Infliximab parece ser una alternativa

a la ciclosporina con la ventaja de no requerir monitorización de los niveles plasmáticos una vez administrada. Debido la gravedad de los pacientes Infliximab no debe ser indicado en pacientes con CU fulminante<sup>27</sup>.

## Resumen

Aproximadamente un 15% de los pacientes con Colitis Ulcerosa (CU) presentan una crisis severa durante su evolución, y un 30% de este grupo necesitará una colectomía. A pesar de la baja mortalidad de la CU, una crisis severa debe aún ser considerada una emergencia médica. La ciclosporina es capaz de inducir una remisión por un corto período, sin embargo, el beneficio a largo plazo es insatisfactorio dado que sólo es capaz de retrasar la colectomía. El Infliximab es una alternativa como terapia de rescate para pacientes con CU severa, refractaria al tratamiento convencional. Presentamos un paciente hombre, de 39 años con CU refractaria a tratamiento esteroideal quien respondió favorablemente con el uso de Infliximab. Es necesario tener en cuenta, que, de seguir las pautas de tratamiento clásico, todos los pacientes con CU severa refractaria, serían candidatos a colectomía, un procedimiento que no está exento de morbimortalidad.

**Palabras claves:** Infliximab y colitis ulcerosa.

## Bibliografía

- 1.- Baumgart D, Sandborn W. Inflammatory bowel disease: clinical aspect and established and evolving therapies. *Lancet* 2007; 369: 1641-1657.
- 2.- Carter M J, Lobo A J, Travis S P. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2004; 53 (Suppl V): V1-6.
- 3.- Järnerot G, Rolny P, Sandberg-Gertzén H. Intensive intravenous treatment of ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1985; 89: 1005-1013.
- 4.- Penna C, Dozois R, Tremaine W, Sandborn W, LaRusso N, Schleck C, et al. Pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis occurs with increased frequency in patients with associated primary sclerosing cholangitis. *Gut* 1996; 38: 234-239.
- 5.- Sandborn W J, Targan S R. Biologic therapy of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2002; 122: 1592-1568.
- 6.- Siddiqui M A, Scott L J. Infliximab: a review of this use in Crohn's disease and rheumatoid arthritis. *Drugs* 2005; 65: 2179-2208.

- 7.- Rutgeerts P, Sandborn W J, Feagan B G, Reinisch W, Olson A, Johanns J, et al. N Engl J Med 2005; 353: 2462-2476.
- 8.- Järnerot G, Hertevig E, Friis-Liby I, Blomquist L, Karlen P, Granno C, et al. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized placebo-controlled study. Gastroenterology 2005; 128: 1805-1811.
- 9.- Kohn A, Daperno M, Armuzzi A, Cappellos M, Biancone L, Orlando A, et al. Infliximab in severe ulcerative colitis: short-term results of different infusion regimens and long-term follow-up. Aliment Pharmacol Ther 2007; 26: 747-756.
- 10.- Travis S P. Review article: the management of mild to severe acute ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther 2004; 20 (Suppl. 4): 88-92.
- 11.- Carbonnel F, Gargouri D, Lemmann M, Beaugerie L, Cattan S, Cosnes J, et al. Predictive factors of outcome of intensive intravenous treatment for attacks of ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther 2000; 14: 273-279.
- 12.- Zúñiga A, Molina M E, García Huidobro I, López F, Rahmer A, Duarte I, et al. Colectomía total de urgencia por colitis ulcerosa grave. Rev Chilena Cirugía 2004; 56: 21-26.
- 13.- Travis S P. Saving the colon in severe colitis-the case for medical therapy. Aliment Pharmacol Ther 2006; 24 (suppl 3): 68-73.
- 14.- Van Assche G, D'Haens G, Noman M, Vermeire S, Hiele M, Asnong K, et al. Randomized double-blind comparison of 4 mg/kg versus 2 mg/kg intravenous Cyclosporine in severe ulcerative colitis. Gastroenterology 2003; 125: 1025-1031.
- 15.- Campbell S, Travis S, Jewell D. Cyclosporine use in acute ulcerative colitis: a long term experience. Eur J Gastroenterol Hepatol 2005; 17: 79-84.
- 16.- Shibolet O, Regushevskaya E, Brezis M, Soares-Weiser K. Cyclosporine A for induction of remission in severe ulcerative colitis. Cochrane database Syst Rev 2005; 25: CD004277.
- 17.- Arts J, D'Haens G, Zeegers M, Van Assche G, Hiele M, D'Hoore A, et al. Long-term outcome of treatment with intravenous cyclosporine in patients with severe ulcerative colitis. Inflamm Bowel Dis 2004; 10: 73-78.
- 18.- Sepúlveda S, Beltrán C, Peralta A, Rivas P, Rojas N, Figueroa C, et al. Enfermedad Inflamatoria Intestinal: una mirada inmunológica. Rev Méd Chile 2007. En prensa.
- 19.- Lichtenstein GR. Is Infliximab effective for induction of remission in patients with ulcerative colitis?. Inflamm Bowel Dis 2001; 7: 88-93.
- 20.- Nielsen O H, Gionchetti P, Ainsworth M, Vainer B, Campieri M, Borregaard N, et al. Rectal dialysate and fecal concentrations of neutrophil gelatinase-associated lipocalin, interleukin-8, and tumor necrosis factor-alpha in ulcerative colitis. Am J Gastroenterol 1999; 94: 2923-2928.
- 21.- Tsukada Y, Nakamura T, Limura M, Lizuka B E, Hayashi N. Cytokine profile in colonic mucosa of ulcerative colitis correlates with Disease activity and response to granulocytapheresis. Am J Gastroenterol 2002; 97: 2820-2828.
- 22.- Evans R C, Clarke L, Heath P, Stephens S, Morris A I, Rhodes J M. Treatment of ulcerative colitis with an engineered anti-FNT alpha antibody CDP 571. Aliment Pharmacol Ther 1997; 11: 1031-1035.
- 23.- Probert C S, Hearing S D, Schreiber S, Kuhbacher T, Ghosh S, Arnott I D, et al. Infliximab in moderately severe glucocorticoid resistant ulcerative colitis: a randomized controlled trial. Gut 2003; 52: 998-1002.
- 24.- Gisbert J P, González-Lama Y, Maté J. systematic review: Infliximab therapy in ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther 2007; 25: 19-37.
- 25.- Feagan B, Reinisch W, Rutgeerts P, Sandborn W, Yan S, Eisenberg D, et al. The effects of Infliximab therapy on health-related quality of life in ulcerative colitis patients. Am J Gastroenterol 2007; 102: 794-802.
- 26.- Figueroa C, Quera R, Valenzuela R, Jensen C. Enfermedad Inflamatoria Intestinal. Experiencia de dos centros chilenos. Rev Méd Chile 2005; 133: 1295-1304.
- 27.- Thukral C, Cheifetz A, Peppercorn M A. Anti-tumor necrosis factor therapy for ulcerative colitis: evidence to date. Drugs 2006; 66: 2059-2065.

---

Correspondencia a:  
 Dr. Rodrigo Quera  
 E-mail: rodrigoquera@yahoo.es