



ORIGINAL BREVE

## Respuesta a la suspensión de azatioprina en pacientes con enfermedad de Crohn en terapia combinada con infliximab

J. Martín De Carpi\* y V. Varea

Sección de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica, Hospital Sant Joan de Déu, Universidad de Barcelona, Esplugues de Llobregat, Barcelona, España

Recibido el 19 de agosto de 2008; aceptado el 1 de octubre de 2008  
On-line el 28 de noviembre de 2008

### PALABRAS CLAVE

Enfermedad de Crohn pediátrica;  
Terapia combinada;  
Azatioprina;  
Infliximab;  
Linfoma hepatoesplénico de células T

### Resumen

**Introducción:** el uso de fármacos inmunomoduladores en la enfermedad inflamatoria intestinal ha cambiado su manejo. Los tratamientos inmunosupresores (fundamentalmente tiopurinas) y biológicos (especialmente los anticuerpos monoclonales contra el factor de necrosis tumoral alfa) son utilizados cada vez con más frecuencia y más precozmente. La descripción de nuevos casos de linfoma hepatoesplénico de células T en pacientes jóvenes tratados con combinación de azatioprina/6-mercaptopurina e infliximab de manera prolongada hace necesaria la revisión de las actuales estrategias para evitar los posibles efectos secundarios de la inmunosupresión intensiva.

**Pacientes y método:** presentamos los efectos de suspender la inmunosupresión en 4 pacientes afectos de enfermedad de Crohn tras un periodo de 6-12 meses en tratamiento combinado con azatioprina e infliximab. Se valora la aparición de reacciones adversas plausiblemente inmunogénicas y la pérdida de eficacia del infliximab tras suspender la azatioprina.

**Resultados:** no se han producido cambios en la eficacia de infliximab en monoterapia ni se han objetivado reacciones de hipersensibilidad en los 6 meses siguientes a la suspensión.

**Conclusiones:** la retirada del tratamiento inmunosupresor en pacientes afectos de Enfermedad de Crohn con buena respuesta previa al tratamiento combinado con azatioprina e infliximab no conlleva un mayor riesgo de reacciones de hipersensibilidad ni se acompaña de pérdida de la eficacia del infliximab. Por el tamaño reducido de nuestra muestra y el seguimiento limitado, los resultados deberán confirmarse en estudios más amplios y prolongados. Hasta que se defina exactamente el efecto patogénico de dicha combinación en la aparición de neoplasias, el paso a monoterapia con infliximab es una maniobra segura y eficaz.

© 2008 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: javiermartin@hsjdbcn.org (J. Martín De Carpi).

**KEYWORDS**

Paediatric Crohn's disease;  
 Combined therapy;  
 Azathioprine;  
 Infliximab;  
 Hepatosplenic T-cell lymphoma

## Response to stopping azathioprine in Crohn's patients on combined treatment with infliximab

**Abstract**

**Background:** The use of immunomodulatory agents has changed the management of inflammatory bowel disease. Immunosuppressive drugs (mainly thiopurines) and biological treatments (mainly monoclonal antibodies against  $TNF\alpha$ ) are currently most frequently and earlier used. The recent report of new cases of the rare and almost always fatal hepatosplenic T-cell lymphoma in young patients on combined therapy with azathioprine/6-mercaptopurine and infliximab suggests that the optimal strategies for reducing increased risk of side-effects need to be urgently assessed.

**Patients and method:** We report the effects of stopping immunosuppressants in four Crohn's disease patients previously treated with azathioprine and infliximab for 6–12 months as combined therapy. The appearance of infusion reactions due to immunogenicity and the loss of efficacy of infliximab are evaluated.

**Results:** No adverse events attributable to immunosuppression cessation or changes in infliximab efficacy have been noted during a 6-month evaluation period.

**Conclusions:** Stopping immunosuppressant therapy in Crohn's patients with a previous good response to combination therapy (azathioprine and infliximab) does not result in an increased risk of adverse events or loss of infliximab efficacy. Our results must be confirmed in larger and longer studies. Until the pathogenic role of this combined therapy in the incidence of hepatosplenic T-cell lymphoma is clearly defined, we consider that monotherapy with infliximab after a period on combined treatment is a safe and effective strategy.

© 2008 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

El uso de fármacos inmunosupresores y tratamientos biológicos en la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) está cada vez más extendido. Los compuestos tiopurínicos (fundamentalmente azatioprina) y los anticuerpos monoclonales contra el factor de necrosis tumoral alfa ( $TNF\alpha$ ) han cambiado en los últimos años las pautas generales de tratamiento de los niños y adolescentes con enfermedad de Crohn. De todas formas, hay dudas acerca de su seguridad a largo plazo, con sospechas fundadas de un mayor riesgo de complicaciones infecciosas y/o tumorales relacionadas con el uso de estos fármacos inmunomoduladores. La objetivación reciente de casos de linfoma hepatoesplénico de células T (muy poco frecuente y de suma gravedad) en pacientes jóvenes con Enfermedad de Crohn en tratamiento combinado con tiopurinas e infliximab debería hacernos replantear las estrategias de tratamiento en nuestros pacientes pediátricos.

## Objetivo

Presentar los efectos de la suspensión del tratamiento inmunosupresor en pacientes con enfermedad de Crohn previamente tratados de manera prolongada (6–12 meses) con terapia combinada con azatioprina (AZA) e infliximab (IFX), valorados durante 6 meses de seguimiento.

## Pacientes y método

En la [tabla 1](#) se muestran las características clínicas de los pacientes.

### Paciente 1

Varón de 14 años de edad, remitido por cuadro de diarreas de 3 meses de evolución, astenia, hiporexia, abdominalgias y pérdida importante de peso (12 kg en los 6 meses previos). A la exploración, destaca estado nutricional alterado (IMC = 17,57). Sus análisis presentan anemia ferropénica y parámetros inflamatorios elevados (PCR, VSG y trombocitosis). La colonoscopia muestra afección importante de íleon terminal, ciego y colon ascendente (úlceras profundas, amplias y confluentes y formación de pseudopólipos), así como lesiones ulcerosas superficiales dispersas por el resto de la extensión colónica. Con el diagnóstico de enfermedad de Crohn ileocólica, brote moderado-grave (Pediatric Crohn's Disease Activity Index [PCDAI] = 47,5), se inicia fórmula polimérica (Modulen IBD<sup>®</sup>) como nutrición enteral exclusiva (NEE) y azatioprina (2,5 mg/kg/día). Durante su ingreso aparecen lesiones eritematosas y dolorosas en ambas regiones pretibiales, cuyo estudio anatomopatológico confirma la sospecha clínica de eritema nodoso (EN). A la semana del inicio de la NEE, ante la ausencia de respuesta, la persistencia de los signos analíticos de inflamación y la coexistencia de EN, se reevalúa la situación y se decide iniciar tratamiento con infliximab a dosis de 5 mg/kg en

**Tabla 1** Resumen de los datos clínicos

	Sexo	Edad al diagnóstico	Enfermedad	Inicio AZA	Intervalo diagnóstico-inicio IFX	Motivo inicio IFX	Duración terapia combinada	Tiempo desde suspensión AZA	Dosis IFX (con/sin AZA)	Situación actual
Paciente 1	Varón	14 años y 9 meses	Crohn ileocólico	Al diagnóstico	1 semana	Fracaso NEE y eritema nodoso	1 año	6 meses	13/4	Remisión. Monoterapia con IFX 5 mg/kg/8 semanas
Paciente 2	Mujer	13 años y 7 meses	Crohn ileocólico	Al diagnóstico	2 semanas	Fracaso NEE	1 año	8 meses	10/5	Remisión. Monoterapia con IFX 5 mg/kg/8 semanas
Paciente 3	Varón	15 años y 3 meses	Crohn ileocólico	Al diagnóstico	12 meses	Fracaso de NEE en recaída, tras remisión con NEE y AZA al debút	6 meses	6 meses	5/4	Remisión. Monoterapia con IFX 5 mg/kg/8 semanas
Paciente 4	Varón	11 años y 8 meses	Crohn ileocólico	Al diagnóstico	11 meses	Recaída, tras remisión con esteroides y AZA al debút	1 año	6 meses	10/4	Remisión. Monoterapia con IFX 5 mg/kg/8 semanas

AZA: azatioprina; IFX: infliximab; NEE: nutrición enteral exclusiva.

pauta de ataque (0-2-6 semanas). El paciente presenta respuesta ya tras la primera dosis, con resolución total del EN y normalización clínica y ganancia ponderal tras la segunda (PCDAI = 12,5); entra en remisión tras la tercera dosis (PCDAI = 0). Según nuestra pauta vigente en ese momento (tanda de ataque exclusivamente), se plantea al paciente realizar colonoscopia de control a las 10 semanas de iniciar IFX para valorar siguientes dosis de IFX, proposición que el paciente y la familia rechazan. Sigue controles ambulatorios tras la suspensión de IFX, y se mantiene en remisión con AZA. Al año de la última dosis de IFX, refiere diarrea de 15 días de evolución, picos febriles y pérdida de hasta 7 kg (PCDAI = 35). Ante la recaída, se decide reiniciar tratamiento con IFX en dosis de ataque y posterior mantenimiento cada 8 semanas. Dado el tiempo transcurrido desde la última dosis de IFX y como profilaxis de reacción de hipersensibilidad, se administra premedicación con metilprednisolona (40 mg vía intravenosa) antes de la primera infusión, que no presenta incidencias. Las siguientes dosis de IFX en tratamiento con AZA son administradas también sin incidencias. A los 12 meses de tratamiento combinado y continuo con IFX-AZA, estando en remisión, se decide suspensión de AZA y mantenimiento con IFX en monoterapia.

## Paciente 2

Mujer de 13 años y 7 meses con historia de diarreas, abdominalgia, hiporexia y pérdida de peso en los últimos 3 meses, ferropenia, hipoalbuminemia y elevación de marcadores inflamatorios. Presenta importante alteración del estado nutricional (IMC = 12,61). La colonoscopia muestra imágenes sugestivas de Crohn (aftas dispersas en sigma y colon transversal y lesiones ulcerosas confluentes y mucosa desestructurada en colon ascendente, ciego e íleon terminal). Con el diagnóstico de enfermedad de Crohn ileocólico brote moderado (PCDAI = 35), se instaura tratamiento con NEE y AZA (2,5 mg/kg/día). Ante la falta de respuesta clínica, a las 2 semanas se inicia IFX a 5 mg/kg, y presenta buena respuesta tras primera dosis. El efecto parece ser menor tras la segunda dosis, con reaparición de los síntomas, y prácticamente nulo tras la tercera. Ante la sospecha de pérdida de respuesta por posible formación de anticuerpos anti-IFX, se sube la dosis a 10 mg/kg en las siguientes infusiones, y vuelve a objetivarse respuesta clínica y se logra la remisión. Se mantiene dicho régimen (IFX a 10 mg/kg cada 8 semanas y AZA) durante 12 meses, momento en que, estando en remisión, se suspende AZA. Cuatro meses más tarde se decide la reducción de la dosis de IFX a 5 mg/kg, y actualmente se mantiene en remisión, 4 meses después.

## Paciente 3

Varón de 15 años de edad remitido por diarreas, abdominalgia, hiporexia, picos febriles intermitentes y pérdida de peso (9 kg) en los últimos 2 meses. A la exploración física destaca alteración del estado nutricional (IMC = 15,85) y aftas orales. Sus análisis presentan trombocitosis y elevación de PCR y VSG. En la colonoscopia se

objetivan lesiones aftosas superficiales en sigma, que aumentan de tamaño conforme avanza la exploración, y se observa importante desestructuración mucosa con úlceras extensas, profundas y confluentes en colon transversal, ascendente y ciego. Válvula ileocecal edematosa e íleon terminal con el mismo tipo de lesiones. La anatomía patológica de las biopsias confirma la presencia de granulomas no caseificantes. Con el diagnóstico de enfermedad de Crohn ileocólico en brote moderado-grave (PCDAI = 50), se instaura tratamiento simultáneo con NEE y AZA (2,5 mg/kg/día). Presenta buena respuesta, y se logra la remisión, que se mantiene en controles posteriores. A los 10 meses de finalizar la NEE, en mantenimiento con AZA, consulta por cuadro de 2 semanas de duración de febrícula, abdominalgia y deposiciones blandas. Se objetiva pérdida de peso y elevación de parámetros inflamatorios (PCDAI = 22,5). Se instaura nueva tanda de NEE, pero al persistir los síntomas, tras 1 semana se decide iniciar tratamiento con IFX a dosis de 5 mg/kg en dosis de ataque (0-2-6 semanas) y mantenimiento posterior cada 8 semanas. Presenta mejoría objetivable ya tras la primera dosis, y se logra la remisión completa. Se mantiene asintomático en tratamiento combinado IFX-AZA. A los 6 meses de la primera dosis de IFX se decide la suspensión de AZA.

## Paciente 4

Varón de 12 años y 2 meses remitido a nuestro centro por brote de actividad de su enfermedad de base. Se le había diagnosticado de Crohn ileocólico a los 11 años y 8 meses, y en esos momentos se instauró tratamiento con esteroides (prednisona a 1 mg/kg/día) y AZA. Tiene buena respuesta a los esteroides, pero presenta recaída a los 4 meses de su suspensión, estando en tratamiento con AZA (PCDAI = 35), por lo que se deriva a nuestro hospital. Se decide iniciar tratamiento con IFX según pauta de ataque y posterior mantenimiento, y se logra la remisión clínica tras la segunda dosis. No presenta reacciones adversas a las infusiones de IFX. La remisión se mantiene en controles ambulatorios, por lo que se decide la suspensión de AZA al año del inicio de IFX.

## Resultados

Se procedió a suspender el tratamiento con azatioprina en los 4 pacientes al cumplirse 6-12 meses de terapia combinada ininterrumpida, en situación de remisión clínica. Dicha suspensión no ha tenido consecuencias en cuanto a la aparición de reacciones adversas atribuibles a inmunogenicidad frente al IFX o pérdida de su eficacia. No ha sido necesario ningún cambio en la estrategia de administración de IFX (cambio de dosis ni cambio de intervalo) tras el paso a monoterapia. Por el contrario, en la paciente 2 se ha podido reducir la dosis de IFX (de 10 a 5 mg/kg) tras 1 año de terapia combinada, con lo que también se disminuye el riesgo de efectos secundarios. Actualmente han cumplido más de 6 meses en monoterapia y los 4 pacientes se encuentran en remisión clínica y analítica.

## Discusión

El TNF $\alpha$  es una citocina proinflamatoria crucial en el desarrollo y el mantenimiento de la inflamación intestinal. La utilización de anticuerpos monoclonales contra el TNF $\alpha$  ha cambiado de manera importante el manejo de la EII, tanto la enfermedad de Crohn<sup>1</sup> como la colitis ulcerosa<sup>2</sup>. El infliximab, compuesto quimérico formado por una unidad IgG1 humana (que constituye el 75% de la composición total) y una fracción murina (el restante 25%), ha sido el primer anti-TNF comercializado y es con el que se tiene más experiencia. Debido a su fracción no humana, es posible la formación de anticuerpos anti-infliximab que causan la pérdida de su eficacia y originan reacciones infusionales (RI) de hipersensibilidad. La tasa de RI comunicada oscila entre el 3,5 y el 38,6%<sup>3</sup> en la población general y entre el 15 y el 38,6%<sup>4</sup> en los estudios específicos en pediatría. Dichas reacciones pueden ser de dos tipos: agudas (hipotensión e hipertensión, dolor torácico, disnea y laringospasmo) o retardadas (artralgias, fiebre, malestar, eritema urticariforme y mialgias). Algunas de las reacciones agudas desaparecen reduciendo la velocidad de infusión, pero otras obligan al uso de medicación (antihistamínicos, esteroides) y suspender la infusión. Para minimizar esta inmunogenicidad, clásicamente se han postulado dos actuaciones: por un lado la utilización de infliximab en dosis de mantenimiento cada 8 semanas en vez de únicamente en tanda de inicio (0, 2 y 6 semanas) o de forma episódica, como inicialmente se empezó a usar<sup>5</sup>, y por otro lado el uso concomitante de medicación con efecto inmunosupresor, fundamentalmente tiopurinas: azatioprina o 6-mercaptopurina<sup>6</sup>.

Las estrategias encaminadas a modular el sistema inmunitario del paciente con EII parecen ser beneficiosas en la evolución de la enfermedad y en la modificación de su historia natural<sup>7</sup>. Se ha demostrado que el infliximab es más útil si se utiliza en fases precoces, posiblemente porque es en esos momentos cuando la respuesta inflamatoria puede ser modificada de forma más efectiva<sup>8</sup>. Se ha demostrado también que su uso mejora el crecimiento en el Crohn pediátrico<sup>9,10</sup>. Por todo ello, el uso combinado de infliximab e inmunosupresores se ha extendido en la EII pediátrica, en la que se utiliza cada vez más y en fases más precoces, dentro de la llamada estrategia *top-down*<sup>11</sup>. Sin embargo, al tratarse ésta de una asociación con potente acción inmunomoduladora, se desconocen sus posibles efectos adversos a largo plazo en cuanto a la posible aparición de complicaciones infecciosas y/o tumorales. La potencial aparición de neoplasias (fundamentalmente linfoma) ha sido un tema recurrente siempre que se ha evaluado el uso de estos fármacos. Existen estudios con resultados controvertidos al respecto. Se acepta comúnmente que el uso de estas medicaciones estaría relacionado con un ligero aumento del riesgo futuro de sufrir linfomas<sup>12,13</sup>, pero el riesgo resultante seguiría siendo estadísticamente muy bajo. Además, como los tumores son una posible complicación de la EII<sup>14</sup>, sería difícil establecer si el riesgo es consecuencia de los fármacos en sí o de la enfermedad de curso grave que requiere su utilización<sup>15</sup>.

La descripción inicial en 2007 de 8 casos de linfoma hepatoesplénico de células T, muy poco frecuente y casi siempre fatal, en pacientes jóvenes en tratamiento prolongado con azatioprina/6-mercaptopurina combinado con

infliximab, ha dado la voz de alarma. Siete de los 8 casos se dieron en pacientes varones y, con excepción de un caso con colitis ulcerosa, todos ellos recibieron la medicación por su enfermedad de Crohn<sup>16</sup>. Pese a que previamente se conocían 6 casos de linfoma hepatoesplénico en pacientes con EII en tratamiento único con tiopurinas, la objetivación de estos nuevos 8 casos en un intervalo corto (1998–2006) ha hecho que la comunidad científica se replantee el efecto del uso combinado de estos fármacos en su patogenia<sup>17</sup>. Recientemente la FDA estadounidense ha comunicado otros 9 nuevos casos de esta asociación, incluidos 2 pacientes en terapia combinada de tiopurinas y adalimumab (anti-TNF de segunda generación completamente humanizado), ambos previamente tratados con IFX, y 1 paciente con artritis reumatoide en monoterapia con adalimumab y no tratado previamente con otros anti-TNF<sup>18</sup>. En la [tabla 2](#) se resumen todos estos casos comunicados hasta el momento. Por otro lado, se han publicado también otras afecciones de aparición en pacientes con Crohn pediátrico tratados con terapia combinada<sup>19</sup>. Por todo ello, urge establecer pautas consensuadas del uso de inmunosupresión intensa en los pacientes pediátricos y adultos jóvenes con EII.

Frente a la creencia clásica que avalaba las ventajas del uso combinado de manera prolongada, estudios recientes han demostrado que dicho beneficio se pierde después de los primeros 6 meses. Así, Vas Assche et al<sup>20</sup> no encuentran cambios en cuanto a la efectividad y la seguridad del infliximab en pauta de mantenimiento entre el grupo en el que se suspendía la AZA a los 6 meses de inicio del tratamiento combinado frente a aquel que continuaba dicha combinación.

Por todo lo anterior, algunos autores abogan por la supresión a medio plazo (6–12 meses) de la terapia combinada, suspendiendo uno de los dos fármacos y pasando a monoterapia de mantenimiento posterior. Esta estrategia tendría especial indicación en pediatría, dado que los niños y los adolescentes con EII van a estar sometidos en muchos casos a tratamientos inmunosupresores de muy larga duración. No hay consenso sobre qué monoterapia sería la óptima, y probablemente habría que individualizar cada caso. Dado que muchos de los pacientes que llegan a la terapia combinada lo hacen porque el mantenimiento previo con AZA no ha sido suficiente, en estos casos la estrategia más sensata parecería ser suspender la inmunosupresión y continuar con el tratamiento anti-TNF. Pero también hay experiencia en el control mantenido de la enfermedad una vez suspendido infliximab en pacientes en monoterapia posterior con azatioprina<sup>7,21</sup>.

En este contexto, presentamos nuestra experiencia con 4 pacientes con enfermedad de Crohn, con terapia combinada con infliximab y AZA, en los que se ha suspendido la inmunosupresión al cumplirse 6 meses (1 caso) o 1 año (3 casos) del inicio de dicha combinación. Todos ellos han presentado buena tolerancia a la suspensión, sin pérdida de eficacia del IFX ni aparición de RI atribuibles a inmunogenicidad ni recaída de su enfermedad durante 6 meses de seguimiento. Todos ellos iniciaron tratamiento inmunosupresor desde el diagnóstico. Nuestra práctica habitual en el Crohn pediátrico consiste en la instauración de nutrición enteral exclusiva (Modulen IBD<sup>®</sup>), aproximadamente a un 120% de necesidades basales, y paralelamente inicio de azatioprina, a dosis ajustada según la enzima TPMT

**Tabla 2** Casos de linfoma hepatoesplénico de células T comunicados en pacientes tratados con terapia combinada tiopurinas+anti-TNF

Casos	Diagnóstico	Anti-TNF	Tratamiento concomitante	Edad (años)	Sexo	Evolución
1*	Enfermedad de Crohn	IFX	6-mercaptopurina, esteroides	31	Varón	Fallecido
2*	Enfermedad de Crohn	IFX	AZA, esteroides	15	Varón	Fallecido
3*	Enfermedad de Crohn	IFX	AZA	12	Varón	Fallecido
4*	Enfermedad de Crohn	IFX	6-mercaptopurina, esteroides	17	Mujer	Fallecido
5*	Enfermedad de Crohn	IFX	AZA, 6-mercaptopurina, esteroides	19	Varón	Fallecido
6*	Enfermedad de Crohn	IFX	AZA, esteroides	18	Varón	Fallecido
7*	Enfermedad de Crohn	IFX	AZA	19	Varón	Fallecido
8*	Colitis ulcerosa	IFX	AZA, esteroides	22	Varón	Se desconoce
9	Colitis ulcerosa	IFX y ADA	6-mercaptopurina	21	Varón	Fallecido
10	Enfermedad de Crohn	IFX y ADA	AZA	29	Varón	Se desconoce
11	Enfermedad de Crohn	IFX	6-mercaptopurina, esteroides	22	Varón	Fallecido
12	Enfermedad de Crohn	IFX	6-mercaptopurina, esteroides	31	Varón	Fallecido
13	Enfermedad de Crohn	IFX	AZA, 6-mercaptopurina, esteroides	31	Varón	Fallecido
14	Enfermedad de Crohn	IFX	AZA, esteroides	40	Varón	Fallecido
15	Enfermedad de Crohn	IFX	6-Mercaptopurina	No declarada	Varón	Se desconoce
16	Enfermedad de Crohn	IFX	6-mercaptopurina	79	Mujer	Fallecido

ADA: adalimumab; AZA: azatioprina; IFX: infliximab.

Modificado de Shale et al<sup>17</sup>.

\*Casos inicialmente publicados por Mackey et al<sup>16</sup>. Entre los casos posteriores comunicados por la FDA<sup>18</sup>, se encuentra también una mujer de 61 años en tratamiento combinado ADA y esteroides, sin tratamiento tiopurínico.

(tiopurina metiltransferasa) y tolerancia clinicoanalítica. En los casos 1 y 2, se inició tratamiento con infliximab ante la falta de respuesta con NEE y la aparición concomitante de EN en 1 de ellos. En el caso 3, en el que se había conseguido la remisión tras primera tanda de NEE y azatioprina, se inició infliximab por presentarse nuevo brote que no respondió nuevamente a NEE, estando en mantenimiento con AZA. El cuarto caso había sido tratado al diagnóstico con esteroides, consiguiéndose la remisión y fue remitido a nuestro hospital por recaída en mantenimiento con AZA. En cualquier caso, el inicio de IFX se produjo de forma precoz en la evolución de la enfermedad, en un periodo medio desde el diagnóstico de 6 (2-48) semanas. Es reseñable el hecho de que el caso 2 presentó buena respuesta a la primera dosis de infliximab, pero ésta perdió con la segunda y la tercera dosis, lo que indica la formación de anticuerpos dirigidos contra dicha molécula. En los casos de fracaso de IFX, es importante valorar la respuesta inicial; en caso de no objetivarse respuesta ni a la primera ni a la segunda dosis, lo más probable es un fracaso primario de IFX, por lo que se recomienda iniciar otras opciones terapéuticas, incluidos otros anti-TNF. Si tras una respuesta inicial se produce una pérdida de eficacia, lo más probable es que se deba a la formación de anticuerpos antiinfliximab, por lo que se propone el ensayo de nuevas estrategias con IFX: bien doblar la dosis a 10 mg/kg, bien acortar el intervalo (dosis cada 6 o cada 4 semanas). En nuestra paciente se aumentó la dosis y se obtuvo respuesta. La supresión de AZA al año del inicio de la terapia combinada y la posterior reducción de la dosis a la estándar (5 mg/kg) no se han acompañado de una nueva pérdida de respuesta. Otro caso reseñable es el caso 1; en el momento en que se decidió el uso de IFX (2006), todavía no estaba bien definida la estrategia óptima de su uso en fases precoces de la enfermedad (dosis de inicio con o sin

mantenimiento posterior cada 8 semanas), por lo que se le administraron únicamente tres dosis en pauta de ataque (0-2-6 semanas) y se consiguió la remisión. Al presentar de nuevo reactivación de la enfermedad en tratamiento con AZA, se decidió reiniciar IFX en nueva pauta de ataque y posteriormente dosis de mantenimiento. Con el fin de minimizar una posible reacción de hipersensibilidad al IFX, se aplicó una dosis de metilprednisolona previa a la infusión de aquél, y no se objetivaron reacciones a esa dosis ni a las posteriores. En nuestro centro no utilizamos sistemáticamente la premedicación (antipirética, antihistamínica o esteroidea) antes de la infusión de IFX, tal y como indica la experiencia comunicada<sup>22</sup>, pero sí cuando ha habido una interrupción superior a 8 semanas desde la última dosis, así como siempre que haya habido una RI previa.

Ninguno de nuestros pacientes ha presentado reacciones que indicaran hipersensibilidad a IFX (ni precoces ni tardías) mientras duró el tratamiento combinado ni al suspender la AZA, durante el seguimiento de los 6 meses posteriores. Todos ellos se encuentran actualmente en remisión clinicoanalítica en monoterapia con IFX a dosis habituales. Dado el tamaño reducido de nuestra muestra y el seguimiento limitado, los resultados deberán confirmarse en estudios más amplios y prolongados. La introducción precoz del tratamiento inmunomodulador (tanto azatioprina como infliximab) en estos pacientes parece favorecer un curso evolutivo benigno, con buen control de la enfermedad, escasas recaídas, buena evolución ponderoestatural y de maduración sexual y un buen manejo con monoterapia como tratamiento de mantenimiento. Consideramos que la experiencia en el manejo de estos pacientes sometidos a inmunomodulación intensa no exenta de posibles riesgos puede contribuir a establecer unas pautas consensuadas de tratamiento.



## Bibliografía

- Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colomber JF, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet*. 2002;359:1541-9.
- Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2005;353:2462-76.
- Colombel JF, Loftus Jr EV, Tremaine WJ, Egan LJ, Harmsen WS, Schleck CD, et al. The safety profile of infliximab in patients with Crohn's disease: the Mayo Clinic experience in 500 patients. *Gastroenterology*. 2004;126:19-31.
- Crandall WV, Mackner LM. Infusion reactions to infliximab in children and adolescents: frequency, outcome and a predictive model. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;17:75-84.
- Rutgeerts P, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, et al. Comparison of scheduled and episodic treatment strategies of infliximab in Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2004;126:402-13.
- 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.
- Punaty J, Markowitz J, Lerer T, Hyams J, Kugathasan S, Griffiths A, et al. Effect of early immunomodulator use in moderate to severe pediatric Crohn disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14:949-54.
- 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.
- Borrelli O, Bascietto C, Viola F, Bueno de Mesquita M, Barbato M, Mancini V, et al. Infliximab heals intestinal inflammatory lesions and restores growth in children with Crohn's disease. *Dig Liver Dis*. 2004;36:342-7.
- Walters TD, Gilman AR, Griffiths AM. Linear growth improves during infliximab therapy in children with chronically active severe Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2007;13:424-30.
- Martín de Carpi J, Masiques L, García Romero R, Acuña C, Bernal C, Pinillos S, et al. Top-down therapy with infliximab and azathioprine in newly diagnosed paediatric Crohn's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2006;43(Suppl 2):S42.
- Kandiel A, Fraser AG, Korelitz BI, Brensinger C, Lewis JD. Increased risk of lymphoma among inflammatory bowel disease patients treated with azathioprine and 6-mercaptopurine. *Gut*. 2005;54:1121-5.
- Palli D, Trallori G, Bagnoli S, Saieva C, Tarantino O, Ceroti M, et al. Hodgkin's disease risk is increased in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2000;119:647-53.
- Bernstein C, Blanchard J, Kliewer E, Wajda A. Cancer risk in patients with inflammatory bowel disease: a population-based study. *Cancer*. 2001;91:854-62.
- Jones JL, Loftus Jr EV. Lymphoma risk in inflammatory bowel disease: is it the disease or its treatment? *Inflamm Bowel Dis*. 2007;13:1299-307.
- Mackey AC, Green L, Liang LC, Dinndorf P, Avigan M. Hepatosplenic T-cell lymphoma associated with infliximab use in young patients treated for inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2007;44:265-7.
- Shale M, Kanfer E, Panaccione, Ghosh S. Hepatosplenic T-cell lymphoma in inflammatory bowel disease. *Gut* 2008 [Epub ahead of print]; doi:10.1136/gut.2008.163279.
- US Food and Drug Administration center for drug evaluation and research website [citado 18 Ago 2008]. Disponible en: <http://fda.gov/cder/aers/anti-TNF>.
- Frankolla KA, Altman A, Silvester FA. Hemophagocytic syndrome in an adolescent with Crohn disease receiving azathioprine and infliximab. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008;47:193-5.
- Van Assche G, Magdelaine-Beuzelin C, D'Haens G, Baert F, Noman M, Vermeire S, et al. Withdrawal of immunosuppression in Crohn's disease treated with scheduled infliximab maintenance: a randomized trial. *Gastroenterology*. 2008;134:1861-8.
- Martín de Carpi J, Vilar P, Varea V. Infliximab como terapia de rescate en colitis ulcerosa grave resistente al tratamiento corticoideo. *An Pediatr (Barc)*. 2009 2008;69:351-4.
- Jacobstein DA, Markowitz JE, Kirschner BS, Ferry G, Cohen SA, Gold BD, et al. Premedication and infusion reactions with infliximab: results from a pediatric inflammatory bowel disease consortium. *Inflamm Bowel Dis*. 2005;11:442-6.