



PRESENTACIÓN DE CASO

## Infliximab como alternativa terapéutica en la enfermedad de *Crohn* perianal fistulizante

*Infliximab as a therapeutic alternative in perianal fistulizing Crohn's disease*

Damary Rodríguez Gutiérrez<sup>1</sup>, Dayan Cervantes Peláez<sup>2</sup>, Yosvany Rojas Peláez<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey Carlos J. Filay. Hospital Universitario Manuel Ascunce Domenech. Camagüey. Cuba.

<sup>2</sup>Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey Carlos J. Filay. Hospital Provincial Docente Oncológico María Curie. Camagüey. Cuba.

<sup>3</sup>Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey Carlos J. Filay. Policlínico Docente José Martí Pérez. Servicio de Gastroenterología. Camagüey. Cuba.

**Recibido:** 8 de marzo de 2020

**Aceptado:** 30 de junio de 2020

**Publicado:** 30 de julio de 2020

**Citar como:** Rodríguez Gutiérrez D, Cervantes Peláez D, Rojas Peláez Y. Infliximab como alternativa terapéutica en la enfermedad de Crohn perianal fistulizante. Rev Ciencias Médicas [Internet]. 2020 [citado: fecha de acceso]; 24(4): e4420. Disponible en: <http://revcmpinar.sld.cu/index.php/publicaciones/article/view/4420>

### RESUMEN

**Introducción:** el infliximab es un fármaco, un anticuerpo monoclonal con una potente acción antiinflamatoria. Su mecanismo de acción disminuye el efecto del factor de necrosis tumoral, por otra, induce la apoptosis (muerte celular) de linfocitos que se encuentran de manera anormal activados. Es uno de los llamados tratamientos biológicos, desarrollados para el tratamiento de diversas enfermedades, entre ellas la enfermedad de *Crohn* la cual se caracteriza por inflamación granulomatosa segmentaria del tracto intestinal y suele afectar los tejidos cutáneos.

**Presentación del caso:** paciente de 42 años masculino, blanco, que asiste a consulta desde el año 2006, recibió diferentes tratamientos con pocos resultados. Se toma una nueva conducta terapéutica en el 2018 con el anticuerpo monoclonar infliximab.

**Conclusiones:** los resultados con la nueva terapéutica fueron satisfactorios.

**Palabras claves:** Enfermedad De *Crohn*; Infliximab; Fistula Rectal; Enfermedades Inflamatorias Del Intestino; Tratamiento Biológico.

## ABSTRACT

**Introduction:** Infliximab is a drug, a monoclonal antibody with a potent anti-inflammatory action. Its mechanism of action decreases the effect of tumor necrosis factor, on the other hand, it induces apoptosis (cell death) of abnormally activated lymphocytes. It is one of the so-called biological treatments, developed for the treatment of various diseases, including Crohn's disease which is characterized by segmental granulomatous inflammation of the intestinal tract and usually affects the skin tissues.

**Case report:** 42-year-old white race male with a history of treatment since 2006, he underwent different treatments with few results. A new therapeutic behavior is taken in 2018 with the monoclonal antibody Infliximab.

**Conclusions:** results with the new therapy were satisfactory.

**Keywords:** Crohn Disease; Infliximab; Rectal Fistula; Inflammatory Bowel Diseases; Biological Treatment.

## INTRODUCCIÓN

El infliximab es un fármaco, Remicade® de Schering Plough, un anticuerpo monoclonal IgG1 quimérico anti-TNF $\alpha$  que representa el primer agente anti-TNF $\alpha$  aprobado por la *US Food and Drug Administration* (FDA), para la inducción y mantenimiento de la remisión en enfermedad de Crohn (EC) corticorrefractaria, y en la colitis ulcerosa (CU) grave, posee una potente acción antiinflamatoria.<sup>(1)</sup>

Este fármaco disminuye el efecto del factor de necrosis tumoral, citosina que producen diversas células en el cuerpo y que aumentan los síntomas inflamatorios e induce la apoptosis (muerte celular) de linfocitos que se encuentran activados de forma anormal. Es uno de los llamados tratamientos biológicos, desarrollados para el uso en diversas enfermedades.

La irrupción del infliximab como el primer agente biológico aplicable a la EC, ha iniciado la apertura hacia un nuevo campo terapéutico que determinará un punto de inflexión en el tratamiento, tanto de esta enfermedad como de otras enfermedades crónicas de base autoinmune.<sup>(2)</sup>

El mismo contribuye a los costos sanitarios y dependencia del grado de penetración de los biosimilares en el sistema. En un estudio en España se estimó el ahorro derivado de la aparición de los biosimilares en 479 millones de euros para el periodo 2009-2016. Más de la mitad (65 %) de este ahorro se produjo entre 2015-2016, principalmente por la bajada de precio de los biológicos originales infliximab e insulina glargina impulsada por la aparición de biosimilares, y no por la adquisición directa de estos.<sup>(3)</sup>

Su uso debe aplicarse bajo supervisión médica. Es preciso, antes de empezar el tratamiento, descartar que haya alguna infección latente o activa, ya que pueden agravarse; en particular tuberculosis, SIDA, hepatitis B y C.

Es un fármaco administrado por vía intravenosa en el hospital, con una periodicidad variable. Es usual que al comienzo se suministren dos o tres dosis agrupadas y luego cada ocho semanas. Existen efectos secundarios, pero solo si se administra de forma incorrecta.

Es un medicamento que ha supuesto un nuevo cambio en el paradigma de desarrollo científico y regulador en el campo de los medicamentos biosimilares.<sup>(4)</sup>

## PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente masculino, de 42 años de edad, piel de color blanco, fue atendido desde el año de 2006 por estomatitis aftosa recurrente. Acudió al Hospital Universitario Manuel Ascunce Domenech por primera vez en el 2013, con un cuadro gastrointestinal caracterizado por diarreas acompañadas de flemas, con una frecuencia de 30-35 al día, dolores abdominales localizados sobre todo hacia fosa ilíaca izquierda de moderada intensidad y de forma intermitente, sin otra sintomatología adjunta. Se estudió de forma ambulatoria, le indicaron exámenes de laboratorio que revelaron una eritrosedimentación en 52 mm-h, coprocultivo positivo a *Campylobacter*. Se le administró Eritromicina 500 mg una tab c/6 h por seis días, lo que mejoró su cuadro clínico.

### Estudios analíticos:

Colesterol: 5,6 mm/L.

Alanino aminotransferasa: 82,06 U/L

Aspartato aminotransferasa: 73,33 U/L.

Glucemia: 3,8mm/

Proteínas totales: 60,34 U/l.

Albumina: 31

Gama glutamiltranspeptidasa: 137 U/L.

Hierro sérico: 12.25 mm/l

Leucograma:  $8 \times 10^9$  /l

Hematocritos: 0,29

Eritrosedimentación: 82 mmol/l

Rx pelvis y manos: no se observan alteraciones óseas.

Tránsito intestinal: fragmentación del contraste en yeyuno e íleon.

Colon por enema: se observó pérdida de las haustras y ulceraciones longitudinales, transversales en que imaginan espinas de rosas. Que al confluir tienen forma de empedrado.

USG abdominal: no se aprecian alteraciones ecográficas.

Colonoscopia: se introduce el equipo hasta la porción proximal del colon descendente se observa mucosa hiperemia, edematosa con úlceras profundas, otras lineales, con exudado blanquecino, que al confluir tienen aspecto de empedrado. Se toma biopsia.

Histología: presencia de un granulomas, inflamación focal y exudados de polimorfonucleares.

Al mes regresa a la consulta de proctología con un cuadro clínico similar al antes descrito, con dolores articulares sobre todo en caderas y rodillas; así como fiebre 38,5°C. Se decidió el ingreso para estudio y tratamiento; se indicó de manera urgente exámenes de laboratorio, microbiología, imagen y colonoscopia diagnóstica. Le fue realizada biopsia, lo que corroboró el diagnóstico de una enfermedad inflamatoria intestinal colitis ulcerosa.

Le fue indicado tratamiento médico para esta enfermedad: se limitó de manera rigurosa de lácteos y granos, el tratamiento farmacológico estuvo dirigido al uso de esteroide (prednisona 5mg), 40 mg diario y aminosalisilatos (salazosulfapiridina 500 mg), tres tabletas diarias.

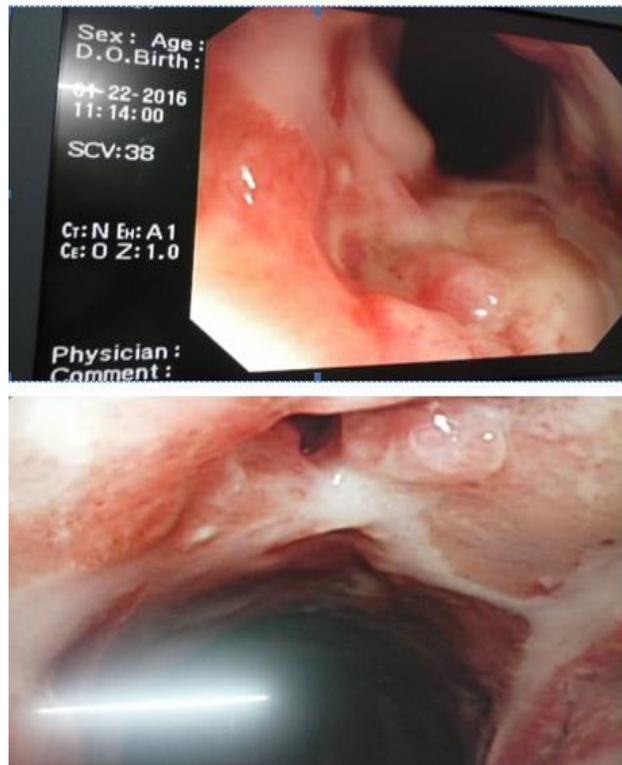
El paciente reingresó en varias ocasiones por cuadros de recaídas, fue valorado por una comisión de varios especialistas. Se realizó interconsulta con Reumatología por presentar manifestaciones extracolónicas como dolores en las grandes articulaciones (caderas y rodillas). Por ello, se le indicó radiografía de pelvis ósea y coxofemoral; donde no se visualizaron alteraciones estructurales. Fue valorado por el servicio de Oftalmología, donde se diagnosticó en ambos ojos blefaritis en su fase ulcerada y queratoconjuntivitis.

El paciente regresó a la consulta de Proctología, donde se decidió ingreso en el Servicio de Cuidados Intensivos por desnutrición proteico-energética, anemia y fiebre; lo cual se atribuyó a una colitis severa, fue tratado con nutrición parenteral y esteroide endovenoso. Se decidió comenzar tratamientos con inmunomodulador (azatioprina 50 mg), dos tabletas al día.

En el año 2016 presentó afectaciones perineales con la presencia de abscesos fistulosos de múltiples trayectos catalogados como fistulas complejas que afectaban el esfínter anal interno, drena secreciones purulentas. (Fig. 1) Se realiza colonoscopia evolutiva y toma de biopsia nuevamente ya que el cuadro evidenció sospechas de enfermedad de *Crohn* con localización perianal. (Fig. 2)



**Fig. 1** Afectaciones perineales con la presencia de abscesos fistulosos de múltiples trayectos catalogados como fístulas complejas. Hospital Universitario Manuel Ascunce Domenech. 2018



**Fig. 2** Se introduce el equipo hasta la porción proximal del colon descendente se observa mucosa hiperemia, edematosa con ulceras profundas, otras lineales, con exudado blanquecino, que al confluir tienen aspecto de empedrado.

Al haber usado varias terapias farmacológicas, con pocos resultados, se decidió en el 2018, usar el anticuerpo monoclonal infliximab bulbo de 100mg. Se indicó una vez por semana en las semanas cero, dos y seis; en dosis de 5mg por Kg de peso corporal. La misma dosis se indicó como dosis de mantenimiento cada ocho semanas, hasta la semana 46. Se encontró mejoría clínica del paciente, con la disminución de los cuadros diarreicos, el cierre de fistulas anorrectales, alivio de dolor e incontinencia anal. (Fig. 3)



**Fig. 3** Mejoría clínica del paciente, al cierre de fístulas anorrectales.

## DISCUSIÓN

En Occidente, la incidencia y prevalencia de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) ha aumentado en los últimos 50 años.<sup>(5)</sup> La mayor incidencia anual de EC se encuentra en Norteamérica (20,2 por 100 000, personas/año); mientras que la incidencia anual de CU es mayor en Europa (24,3 por 100 000 por persona año).<sup>(6)</sup> Históricamente se ha descrito una gradiente geográfica con mayor incidencia en el norte que en el sur. Sin embargo, en los últimos años esto se ha modificado.

La incidencia de la enfermedad de Crohn en España es notable, ya que se estima que cada año se dan 116,5 casos por cada 100 000 habitantes. Esto supone más de un tercio del total de personas que padecen algún tipo de Enfermedad Inflamatoria Intestinal: 300 personas por cada 100 000 habitantes.<sup>(7)</sup>

La EII es más común en países desarrollados (Norteamérica y Europa occidental). El caso comunicado corresponde a manifestaciones extraintestinales específicas de enfermedad de *Crohn* fistulizante.

Las terapias anti-TNF $\alpha$  se asocian con alto riesgo de infecciones oportunistas en pacientes con enfermedad inflamatoria crónica intestinal (EICI). Hawn TR y col.,<sup>(8)</sup> y Colombel JF y col.,<sup>(9)</sup> especifican que el 36 % desarrollan una infección durante los primeros siete meses de iniciar el tratamiento con infliximab. En Almería, España en el 2017, Merino-Gallego E y col.,<sup>(1)</sup> presentaron dos casos donde después de ser expuestos a infliximab, el fármaco puede ser un factor de riesgo independiente para desarrollar infecciones. Esto no coincide con los resultados del presente caso.

La enfermedad de Crohn afecta a dos de cada 1 000 personas. Una de las complicaciones es la aparición de fístulas en el recto y de abscesos perianales, lo que se presenta en el 40 % de los pacientes. Los tratamientos farmacológicos existentes son eficaces para tratar esta complicación en un 50 % de los casos. Para el otro 50 % la cirugía de resección era la única opción, donde en muchos casos se realizaba una resección definitiva del recto.<sup>(10)</sup> En el caso presentado no se desarrolló de esa manera pues presentaba varios segmentos afectados del colón.

Sin embargo, Mauryane A y col.,<sup>(11)</sup> mostraron al evaluar la calidad de vida de los pacientes con EC que fueron hospitalizados, donde una cuarta parte de ellos fueron sometidos a resección quirúrgica del intestino, que la complicación más frecuente fue las fístulas. De manera similar, López-Cepeda LA y col.,<sup>(12)</sup> comunicaron sobre un paciente de 71 años de edad con úlceras dolorosas perianales y genitales como manifestación simultánea de enfermedad de *Crohn*; el cual mostró manifestaciones extraintestinales, las cutáneas estuvieron presentes en un 10 a 15 %.

En el caso de estudio se decidió comenzar con inmunomoduladores, luego fue tratado con nutrición parenteral y esteroide endovenoso. Esto coincidió, en algunos aspectos, con Martín C y col.,<sup>(13)</sup> quienes presentaron un caso con EC al cual se decidió aplicar vasculitis esteroides y ciclofosfamida, con buena evolución clínica. Al contrario de esta investigación donde se aplicó esteroides sin mejoría clínica, por lo que en segundo momento se utilizó el infliximab con resultados satisfactorios.

El retiro de los fármacos inmunosupresores y biológicos en los pacientes con EC inactiva, según Boyapati RK y col.,<sup>(14)</sup> pueden limitar los eventos adversos y reducir los costos de la asistencia sanitaria. De manera alternativa, el retiro de estas farmacoterapias puede dar lugar a resultados negativos como recaída de la enfermedad, desensibilización al fármaco, daño intestinal y necesidad de cirugía. En un estudio realizado entre 2011 a 2015 en Australia, Hillock NT y col.,<sup>(15)</sup> decidieron utilizar infliximab como prioridad a pacientes que padecían de colitis por una etiología infecciosa. Se les aplicó de una a tres dosis por cada 5mg/kg al fallar con los corticosteroides, donde se obtuvieron resultados satisfactorios. Al igual que en el presente caso.

## CONCLUSIONES

Después de haber empleado otros medicamentos sin respuesta, se tomó como conducta terapéutica el infliximab como nuevo tratamiento y se obtuvieron resultados satisfactorios.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

### Contribución de los autores

DRG: concepción y diseño de la investigación, aprobación de la versión final.

DCP y YRP: redacción del artículo y aprobación de la versión final.

### Financiación

Ninguna.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Merino-Gallego E, Molina-Villalba C, Martínez-Amate E, Gallego-Rojo FJ. Infecciones oportunistas múltiples relacionadas con infliximab en enfermedad inflamatoria intestinal: ¿suspender o continuar la terapia biológica? RAPD [Internet]. Mar-Abr 2017 [citado 08/05/2019]; 40(2): [aprox. 10p.]. Disponible en: <https://www.sapd.es/revista/2017/40/2/06>
2. British Society of Gastroenterology. BSG guidance on the use of biosimilar infliximab CT-P13 in inflammatory bowel disease [Internet]. Reino Unido: Created; 2016 [cited 08/05/2019]. Available from: [www.bsg.org.uk/images/stories/docs/clinical/guidance/bsg\\_infliximab\\_guidance\\_16.pdf](http://www.bsg.org.uk/images/stories/docs/clinical/guidance/bsg_infliximab_guidance_16.pdf)
3. Calleja-Hernández MÁ, Martínez-Sesmero JM, Santiago-Josefa B. Biosimilares de anticuerpos monoclonales en enfermedades inflamatorias y cáncer: situación actual, retos y oportunidades. Farmacia Hospitalaria [Internet]. 2020 [citado 08/05/2019]; 44(3): 100-8. Disponible en: <https://revistafarmaciahospitalaria.sefh.es/gdcr/index.php/fh/article/view/11280>
4. Zaragoza García F, Villaescusa Castillo L, Pi Corrales G, coordinadores. Libro blanco de los medicamentos biosimilares en España: Innovación y Sostenibilidad [Internet]. Madrid, España: Fundación Gaspar Casa; 2017 [citado 08/05/2019]. Disponible en: <http://fgcasal.org/publicaciones/Libro-Blanco-de-los-Medicamentos-Biosimilares-en-Espana-Innovacion-y-Sostenibilidad.pdf>

5. Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* [Internet]. 2011 May [citado 08/05/2019]; 140(6): 1785-1794. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21530745/>
6. Molodecky NA, Soon S, Rabi DM, Ghosh S, Barkema HW, Kaplan GG. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology* [Internet]. 2012 [citado 08/05/2019]; 142(1):46-54. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22001864/>
7. Figueroa C. Epidemiología de la enfermedad inflamatoria intestinal. *Rev Méd Clín Las Condes* [Internet]. Jul-Ago 2019 [citado 08/05/2019]; 30(4): 257-261. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0716864019300562>
8. Hawn TR, Berrington WR, Smith IA, Uematsu S, Akira S, Aderem A, et al. Altered inflammatory responses in TLR5-deficient mice infected with *Legionella pneumophila*. *J Immunol* [Internet]. 2007 Nov 15 [citado 08/05/2019]; 179(10): 6881-6887. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17982089/>
9. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Panaccione R, et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology* [Internet]. 2007 Jan [citado 08/05/2019]; 132(1): 52-65. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17241859/>
10. Hospital Clinic de Barcelona. Células madres para curar las fistulas anales en la enfermedad de *Crohn*. Barcelona: SINC; 2016.
11. Mauryane Lopes A, Bezerra de Moura LN, Silva Machado R da, Freitas da Silva GR. Quality of life of patients with Crohn's disease. *Enferm Global* [Internet]. 2017 [citado 12/02/2019]; 47: [aprox. 16p.]. Disponible en: <http://web.b.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?vid=0&sid=5937da67-c65b-420a-a0e9-fe73f75f558d%40pdc-v-sessmgr06>
12. López-Cepeda LD, Hernández-Barríos B, Cortés-Esparza JL, Navarrete-Franco G, Ramos Garibay JA, González-González M. Úlceras genitales y perianales como manifestación de enfermedad de *Crohn*. *Dermatol Rev Mex* [Internet]. May-Jun 2018 [citado 12/02/2019]; 62(3): [aprox. 9 p.]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/derrevmex/rmd-2018/rmd183f.pdf>
13. Martín Varas C, Heras M, Saiz A, Coloma R, Calle L, Callejas R, et al. Vasculitis asociada a anticuerpo anticitoplasma de neutrófilo en paciente con enfermedad de *Crohn* en tratamiento con adalimumab. *Nefrología* [Internet]. 2017 [citado 12/02/2019]; 37(5): [aprox. 3p.]. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0211-69952017000500560](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0211-69952017000500560)
14. Boyapati RK, Torres J, Palmela C, Parker CE, Silverberg OM, Upadhyaya SD, et al. Retiro del tratamiento biológico o inmunosupresor en pacientes con enfermedad de Crohn inactiva [Internet]. Weinheim, Alemania: Cochrane; 2019 [citado 12/02/2019]. Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/es/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD012540.pub2/full/es>
15. Hillock NT, Heard Sh, Kichenadasse G, Hill CL, Andrews J. infliximab for ipilimumab-induced colitis: A series of 13 patients. *Asia-Pac J Clin Oncol* [Internet]. 2017 [citado 12/02/2019]; 13(3): [aprox. 15p.]. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/ajco.12651>