

INFECCIONES OPORTUNISTAS MÚLTIPLES RELACIONADAS CON INFLIXIMAB EN ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL: ¿SUSPENDER O CONTINUAR LA TERAPIA BIOLÓGICA?

MULTIPLE OPPORTUNISTIC INFECTIONS RELATED TO INFLIXIMAB IN INFLAMMATORY BOWEL DISEASE: SHOULD BIOLOGICAL THERAPY BE STOPPED OR CONTINUED?

E. Merino-Gallego, C. Molina-Villalba, E. Martínez-Amate, F.J. Gallego-Rojo

Hospital de Poniente. El Ejido. Almería.

Resumen

Los agentes anti-TNF α son ampliamente utilizados en la enfermedad inflamatoria intestinal. Sin embargo, se asocian a alto riesgo de infecciones oportunistas, las cuales pueden llegar a ser muy graves.

Presentamos dos casos de infecciones oportunistas asociadas al tratamiento con Infiximab: un caso de sepsis respiratoria por *Legionella pneumophila* que precisó ingreso en UCI junto con aspergilosis pulmonar y diarrea por *Clostridium difficile* en un paciente con enfermedad de Crohn y un caso de bacteriemia por *Listeria monocytogenes* en un paciente con colitis ulcerosa.

Conclusión: durante la infección, está bien establecida la suspensión del fármaco. Sin embargo, una vez superada la infección, no existe un consenso para decidir entre la reintroducción

o la suspensión definitiva del tratamiento biológico. Por tanto, la decisión será individualizada teniendo en cuenta factores como las características del paciente o la gravedad de la infección, entre otros.

Palabras clave: legionella, terapias biológicas, Infiximab, listeria, enfermedad inflamatoria intestinal, infecciones oportunistas.

Abstract

Anti-TNF agents are widely used in inflammatory bowel disease. However, they are associated to an increased risk for developing opportunistic infections which can become very serious.

We report two cases of opportunistic infections associated to therapy with Infiximab: one case of respiratory sepsis due to *Legionella pneumophila* in addition to pulmonary aspergillosis and *Clostridium difficile* diarrhea in a patient with Crohn disease who required admission to the intensive care unit and a case of *Listeria monocytogenes* in a patient with ulcerative colitis.

CORRESPONDENCIA

Esther Merino Gallego
Hospital de Poniente
Ctra. de Almerimar, 31. 04700 El Ejido (Almería)
esthimg@gmail.com

Fecha de envío: 06/02/2017
Fecha de aceptación: 10/04/2017

Conclusions: biologic therapy should be discontinued during the infection. However, after the active infection, there is no consensus about restarting anti-TNF or stopping it temporarily or indefinitely. That decision should thus be individualized, taken into account factors such as patient characteristics or severity of the infection.

Keywords: legionella, biologic therapies, Infliximab, listeria, inflammatory bowel disease, opportunistic infections.

Introducción

El factor de necrosis tumoral (TNF)- α es una citoquina clave en la patogénesis de la enfermedad inflamatoria crónica intestinal (EICI) y, por tanto, los agentes anti-TNF α juegan un papel importante en el tratamiento de la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa (CU)¹. Sin embargo, TNF α participa también en la defensa del huésped y en la respuesta inmune frente a infecciones, ya que induce la activación de citoquinas inflamatorias y estimula a macrófagos y células B y T². Por tanto, TNF α es esencial en la defensa frente a patógenos intracelulares como *Listeria*, *Histoplasma*, *Legionella*, *Salmonella* y *Mycobacterium tuberculosis*.

Aproximadamente el 36% de los pacientes en tratamiento con anti-TNF α desarrollan una infección oportunista en las primeras 51 semanas de iniciar la terapia^{3,4}.

Además, se ha demostrado que el tratamiento con Infliximab (IFX) es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de infecciones.

La legionelosis cursa como una infección respiratoria que puede llegar a ser grave, producida por *Legionella pneumophila* mientras que la infección por *Listeria monocytogenes* suele cursar en forma de bacteriemia, sepsis y/o meningoencefalitis¹. Por otro lado, la aspergilosis pulmonar es una infección respiratoria invasiva producida por *Aspergillus fumigatus* en la mayoría de los casos y predominantemente en pacientes inmunocomprometidos. Por último, otra infección oportunista con mayor incidencia en pacientes inmunodeprimidos o con otros factores de riesgo como la enfermedad inflamatoria intestinal o el uso de corticoides y antibióticos, es la diarrea por *Clostridium difficile*, la cual puede ser indistinguible clínicamente de un brote de la EICI.

A continuación, presentamos dos casos de infecciones oportunistas en pacientes bajo tratamiento con IFX: un caso de colitis ulcerosa que presentó una bacteriemia por *Listeria monocytogenes* y un caso de enfermedad de Crohn que desarrolló múltiples infecciones oportunistas (sepsis respiratoria por *Legionella pneumophila*, aspergilosis pulmonar y diarrea por *Clostridium difficile*).

Observación clínica

CASO 1

Varón de 60 años con enfermedad de Crohn colónica de 5 años de evolución, con patrón perforante y evolución corticodependiente, que presentó una pérdida de respuesta a Adalimumab a pesar de la intensificación del tratamiento por lo que se cambió a Infliximab. Intervenido 3 años antes de perforación de sigma mediante intervención de Hartman con posterior reconstrucción del tránsito intestinal.

Acudió a urgencias por cuadro de malestar general, fiebre y síndrome confusional agudo. En exploración física, destaca una disminución del nivel de conciencia, sin clara focalidad neurológica, por lo que se realiza TAC craneal, que no mostró alteraciones. Se realizó una punción lumbar para descartar proceso infeccioso meníngeo que mostró un análisis bioquímico compatible con la normalidad y un cultivo negativo del LCR. Análíticamente, destacaba una hiponatremia severa de 123 y elevación de reactantes de fase aguda.

El paciente presentaba taquipnea y una auscultación cardiopulmonar sin alteraciones. No obstante, en la radiografía de tórax se observó un velamiento basal derecho y en orina, se halló un antígeno de *Legionella* positivo. En ese momento, se decidió suspender la próxima infusión de IFX.

El paciente ingresó en la unidad de cuidados intensivos, por shock séptico de origen respiratorio secundario a neumonía por *Legionella pneumophila*, precisando drogas vasoactivas y ventilación mecánica, así como Levofloxacino intravenoso (IV). En su evolución, presentó otras infecciones oportunistas como aspergilosis pulmonar que fue diagnosticada mediante cultivo positivo de aspiradobronquial con más de 1.000 UFC junto a un contexto clínico, radiológico y epidemiológico compatibles, así como tratada con Voriconazol IV con evolución favorable. También presentó una diarrea por *Clostridium difficile*, que fue diagnosticada mediante la toxina de *C. difficile* positiva en heces y tratada con Metronidazol oral con buena respuesta. Cabe destacar que el paciente no había tomado antibióticos previos al ingreso como posible factor de riesgo para desarrollar la infección por *C. difficile*, si bien había estado bajo tratamiento antibiótico durante el ingreso por las infecciones respiratorias previamente descritas.

Tras comprobarse la resolución de la infección por *C. difficile*, el paciente se mantuvo con 7-8 deposiciones diarreicas diarias, sin productos patológicos, por lo que se solicitó colonoscopia, observándose una actividad inflamatoria severa en colon, con pseudopólipos a nivel de anastomosis, manteniéndose el recto indemne.

Una vez superado el proceso infeccioso agudo, se planteó el caso en conjunto por los servicios de Digestivo, Medicina Interna y Cirugía General, consensuándose no reintroducir la terapia con anti-TNF α para el control de su enfermedad de base, dada la complicación infecciosa grave y la existencia de una alternativa quirúrgica.

A los 7 meses de la intervención quirúrgica, se inició tratamiento de mantenimiento con Vedolizumab con respuesta favorable a las 14 semanas de iniciar dicho tratamiento.

CASO 2

Varón de 50 años con colitis ulcerosa extensa de 2 años de evolución en tratamiento con Mesalazina oral e Infliximab a dosis de mantenimiento que asocia espondiloartropatía axial ligada a la enfermedad inflamatoria intestinal.

Ingresó por brote moderado-grave de colitis ulcerosa con buena respuesta a IFX a dosis de inducción y prednisona en pauta descendente, por lo que fue dado de alta. A los 3 días, acudió a urgencias por cuadro de malestar general, fiebre, artromialgias, vómitos y diarrea de 7 deposiciones diarias sin productos patológicos. Analíticamente, llamaba la atención una leucocitosis con neutrofilia y una PCR elevada, además de insuficiencia renal prerrenal secundaria.

Se realizaron coprocultivos, parásitos en heces y toxina de *Clostridium difficile*, que resultaron negativos. Se realizó colonoscopia, en la que se observó una pancolitis ulcerosa con actividad endoscópica severa.

En hemocultivos, se aislaron bacilos gram positivos compatibles con *Listeria monocytogenes* y el paciente fue tratado con Ampicilina iv durante 7 días, seguido de Clotrimoxazol oral otros 7 días. Durante su evolución, el paciente desarrolló lesiones cutáneas en región frontal y labial diagnosticándose de infección viral por herpes bi-metamérico que fue tratado con Aciclovir IV durante 10 días, con evolución favorable. Finalmente, el paciente mejoró significativamente, dándose de alta. En este caso, dada la buena respuesta a antibióticos, la ausencia de gravedad de la complicación infecciosa y la negativa del paciente a la alternativa quirúrgica, se acordó reanudar el tratamiento médico con un agente biológico con mecanismo de acción distinto de IFX como es Vedolizumab, observándose una excelente respuesta sin brotes moderados-graves ni hospitalizaciones tras un año de seguimiento.

Discusión

Infliximab es un anticuerpo monoclonal IgG1 quimérico anti-TNF α que representa el primer agente anti-TNF α aprobado

por la US Food and Drug Administration (FDA) para la inducción y mantenimiento de la remisión en EC corticorretractaria, y en CU grave⁴.

Las terapias anti-TNF α se asocian con alto riesgo de infecciones oportunistas en pacientes con EICI. Aproximadamente un 36% desarrollan una infección durante los primeros 7 meses de iniciar el tratamiento^{3,4}. En nuestro caso, uno de los pacientes presentó la infección tras dos años del inicio de IFX y el otro, a los tres meses de iniciar la terapia.

Además, se ha observado que la exposición a IFX es un factor de riesgo independiente para desarrollar infecciones, cuando se analiza junto a otros factores como la actividad de la enfermedad o el uso de corticoides, como el paciente de nuestro primer caso, en el cual no existía un tratamiento concomitante con corticoides u otro inmunosupresor al inicio de la infección, a diferencia del segundo caso que se encontraba en pauta descendente de corticoides tras brote reciente (Tabla 1).

La listeriosis es una enfermedad poco frecuente, producida por un bacilo gram positivo como es *Listeria monocytogenes*, cuya mortalidad global ronda el 15-30% siendo más elevada en recién nacidos con infección adquirida por vía materna⁴. Suele presentarse en forma de bacteriemia, sepsis o meningocelalitis predominantemente en pacientes inmunocomprometidos, mujeres embarazadas y edades extremas de la vida.

Otras manifestaciones menos frecuentes son: abscesos viscerales, peritonitis, osteomielitis, endocarditis, infecciones pleuropulmonares, gastroenteritis y corioamnionitis. El diagnóstico se realiza mediante cultivo de sangre u otros fluidos corporales como el líquido cefalorraquídeo¹ mientras que ampicilina y gentamicina o trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX) son considerados el tratamiento de primera línea. Por otro lado, la prevención de esta infección incluye evitar alimentos contaminados como leche y derivados no pasteurizados, carne poco cocinada o pescados ahumados.

La infección por *Legionella pneumophyla* puede presentarse como 2 entidades clínicas diferentes: "la enfermedad del legionario" (neumonía con afectación multisistémica severa) y "la fiebre de Pontiac" (cuadro pseudogripal autolimitado)¹ y ocurre principalmente en los primeros seis meses tras iniciar el tratamiento biológico. No obstante, en nuestro caso índice, el paciente había iniciado IFX hacía dos años con buena respuesta y una dosis de

Tabla 1. Características clínicas y evolución de los pacientes.

	Edad (años)	Sexo	Tipo EICI	Cirugía previa	Anti-TNF α inicio terapia	IMM	CTC	Comorbilidad	Infección	Actitud
Caso 1	60	Varón	EC	Sí	IFX	No	No	Diabetes mellitus	Neumonía por <i>Legionella</i> , aspergilosis, DCD	Cirugía
Caso 2	50	Varón	CU	No	IFX	No	Sí (prednisona 30 mg/día)	No	Bacteriemia por <i>Listeria</i>	Cambio a Vedolizumab

Listado de abreviaturas. EC: Enfermedad de Crohn. CU: Colitis ulcerosa. IFX: Infliximab. IMM: Inmunomoduladores. DCD: Diarrea por *Clostridium difficile*.

mantenimiento cada 8 semanas. El diagnóstico puede realizarse mediante el test del antígeno de *Legionella* en orina que presenta una sensibilidad y especificidad del 74% y 99%, respectivamente¹⁰. No obstante, dicho test sólo detecta *L. pneumophila* serogrupo 1⁹, que, a la vez es la responsable del 70-80% de los casos⁸. Azitromicina y fluorquinolonas son el tratamiento de primera elección.

La aspergilosis pulmonar es una infección fúngica propia de pacientes inmunocomprometidos y producida principalmente por *Aspergillus fumigatus*. El diagnóstico se confirma mediante la visualización directa o mediante cultivo y, tanto Voriconazol como Anfotericina B, están aceptadas como terapia de primera línea, manteniéndose hasta la resolución completa de los síntomas¹.

Por otro lado, la diarrea por *Clostridium difficile* es la causa más frecuente de diarrea nosocomial en países desarrollados y su incidencia está aumentando en los últimos años. Su aparición se asocia a factores como la edad avanzada, la inmunodepresión, la enfermedad inflamatoria intestinal o el uso de corticoides y antibióticos¹. Hay varios test disponibles para su diagnóstico, pudiendo utilizarse el que se encuentre disponible en nuestro centro, según las últimas recomendaciones de la ECCO, ya sea la toxina en heces, el cultivo o la PCR de *C. difficile*⁸. El tratamiento de elección dependerá de la gravedad, siendo suficiente Metronidazol oral en casos leves y pudiendo asociar Metronidazol intravenoso y Vancomicina oral en casos más severos.

Por último, a pesar de que no existen recomendaciones al respecto, sería interesante la profilaxis de infecciones oportunistas en estos pacientes dada la potencial severidad de las mismas. Sería aceptable diseñar un estudio de profilaxis primaria con TMP-SMX en pacientes con factores de riesgo (doble o triple terapia inmunosupresora, edad >65 años, embarazo) o antes de realizar una colonoscopia para descontaminar la flora intestinal que podría conducir al desarrollo de una infección sistémica⁴. No obstante, no se recomienda de rutina el uso de profilaxis de neumonía por *Pneumocystis* con TMP-SMX en pacientes bajo terapia biológica porque el riesgo absoluto es muy bajo, pero hay autores que defienden el uso de dicha profilaxis en: pacientes que reciban triple inmunosupresión, pacientes con leucopenia o linfopenia y pacientes con comorbilidades (principalmente diabetes, EPOC y edad mayor de 55 años).

Por otro lado, está aceptado y bien establecido que la terapia con anti-TNF α debe suspenderse durante la infección. No obstante, no hay datos sobre si la interrupción del tratamiento inmunosupresor debería ser temporal o definitiva. Según las guías de práctica clínica europeas más recientes, la decisión de reiniciar el fármaco biológico debería ser tomada en conjunto con un especialista en enfermedades infecciosas y valorar cuidadosamente el riesgo-beneficio^{14,8}.

Nuestro paciente del primer caso presentaba una enfermedad de Crohn colónica de difícil control en la que ya había fallado un anti-TNF α previo (Adalimumab), que ya tenía una resección intestinal previa, que contaba con un grado importante de inmunosupresión (diabetes mellitus y bajo tratamiento con IFX) y malnutrición y que había desarrollado infecciones oportunistas graves y múltiples por lo que en este caso se decidió, en consenso

con los especialistas en Cirugía e Infecciosas y con el propio paciente, optar por el tratamiento quirúrgico y no volver a reintroducir IFX.

En nuestro segundo caso, sin embargo, las infecciones oportunistas habían presentado una mejor evolución y el paciente no tenía comorbilidades ni cirugías previas por lo que finalmente se optó por iniciar tratamiento con otra diana terapéutica como es Vedolizumab. Se trata de un anticuerpo monoclonal frente a la integrina $\alpha 4\beta 7$ el cual actúa bloqueando selectivamente la migración de linfocitos al intestino y que se asocia a un menor riesgo de infecciones o complicaciones sistémicas.

No obstante, hasta el momento actual, no existen recomendaciones firmes ni consenso sobre la decisión de reintroducir o suspender indefinidamente la terapia biológica. Esta decisión suele ser tomada de forma multidisciplinar entre los especialistas en Gastroenterología, Enfermedades Infecciosas y Cirugía, así como el propio paciente, valorando de forma individualizada la relación riesgo-beneficio y optando por la mejor alternativa terapéutica para el paciente.

Conclusión

Ante una infección bajo tratamiento con fármacos anti-TNF α debe procederse a su suspensión. Sin embargo, la decisión de reintroducir la terapia anti-TNF α o suspenderla definitivamente tras la infección no está clara. No existe ningún consenso a seguir en el momento actual. Tanto las guías de la ECCO como otros autores y expertos, recomiendan que dicha decisión sea individualizada teniendo en cuenta diversos factores (antecedentes personales, curso clínico de la enfermedad, respuesta previa a tratamiento, preferencias del paciente, recurrencia de la infección, etc.). Por tanto, tras una infección grave, no está contraindicada de forma absoluta la reintroducción de la terapia biológica siempre que la relación riesgo-beneficio sea favorable.

En aquellos casos donde se decida suspender indefinidamente el tratamiento con IFX, las opciones terapéuticas alternativas serían la cirugía (preferiblemente de forma electiva) o el inicio de tratamiento médico con otros agentes distintos de los anti-TNF α .

Bibliografía

1. Dave M, MBBS, MPH et al. Opportunistic infections due to inflammatory bowel disease therapy. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20:196-212.
2. Bodro M, Paterson D.L. Listeriosis in patients receiving biologic therapies. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2013; 32: 1225-1230.
3. Hawo TR, Berrington WR, Smith IA, et al. Altered inflammatory responses in TLR5-deficient mice infected with *Legionella pneumophila*. *J Immunol* 2007; 179:6891-6897.

4. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology* 2007; 132 (1): 52-65.
5. Bortolussi R. Listeriosis: a primer. *CMAJ* 2008 179(8): 795-797.
6. Miranda-Bautista J, Padilla-Suárez C, Bouza E, et al. Listeria monocytogenes infection in inflammatory bowel disease patients: case series and review of the literature. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014; 26:1247-1252.
7. McLean LP, Cross RK. Adverse events in IBD: to stop or continue immune suppressant and biologic treatment. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2014;8 (3):223-240.
8. Rahier J, Magro F, Abreu C, et al. Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's and Colitis* 2014; 8: 443-468.
9. Bodro M, Catarralá J, Paterson D.L. Legionellosis and biologic therapies. *Respiratory Medicine* 2014; 108: 1223-1228.
10. Shimada T, Noguchi Y, Jackson JL, et al. Systematic review and metaanalysis: urinary antigen tests for Legionellosis. *Chest* 2009; 136: 1576-1585.