

## Manejo de Crohn colónico refractario a corticoides y sulfasalazina: primer caso de uso pediátrico de infliximab en el Perú

Management of colonic Crohn disease with no response to corticoids and sulfasalazine: first case of pediatric use of infliximab in Peru

Ana Muñoz Urribarri <sup>1a</sup>, Francisco Sylvester <sup>2a</sup>, Alex Delgado Godos <sup>1a</sup>, Raúl Castillo Durán <sup>1a</sup>

<sup>1</sup> Unidad de Gastropediatria, Servicio de Pediatría Especializada, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima, Perú.

<sup>2</sup> Cincinnati Children's Hospital Medical Center, USA.

<sup>a</sup> Gastroenterólogo pediatra

Recibido: 21/09/2012; Aceptado: 19/04/2013

### RESUMEN

Presentamos el primer caso pediátrico peruano de uso de infliximab para inducir remisión en enfermedad de Crohn. Caso: niña de 9 años, con presencia de fístulas perianales desde los 8 meses de edad, además de diarreas recurrentes y pobre ganancia ponderal. Se le realizó una colostomía a los 4 años de edad, sin variación. A esa edad, una biopsia mostró colitis crónica severa superficial y profunda extensiva a la *muscularis mucosae* con áreas de fibrosis y atrofia glandular, planteándose enfermedad de Crohn. Recibió manejo con corticoides, sulfasalazina y antibióticos sin mejoría. A los 8 años de edad presentaba desnutrición crónica reagudizada, además de anemia moderada. Se decidió iniciar terapia con infliximab, 100 mg por dosis aplicada (5,5 mg/kg/dosis). A la cuarta infusión todas las fístulas perianales estaban inactivas, sin embargo, presentó exacerbación de la enfermedad a los 8 meses de tratamiento. Se decidió agregar azatioprina a 2 mg/kg/d VO y se acortaron las infusiones de mantenimiento a cada 4 semanas. Toda la sintomatología gastrointestinal se resolvió. Hasta el momento la niña no presenta eventos adversos a la administración de la terapia médica. Conclusión: El caso presentado corresponde a una presentación temprana, rara y agresiva de enfermedad de Crohn. El infliximab se constituye en herramienta clave para alcanzar la remisión.

**Palabras clave:** Enfermedad de Crohn; Pediatría; Corticoides (fuente: DeCS BIREME).

### ABSTRACT

We present the first Peruvian pediatric case of induction of remission and maintenance of Crohn's disease with infliximab. Case: 9-year old female who presented with perianal fistulas, intermittent diarrhea and poor weight gain since 8 months of age. Due to lack of improvement with medical therapy she had a colostomy at 4 years of age. A surgical biopsy showed chronic colitis with inflammation extending to the muscularis mucosae, with areas of glandular atrophy. A diagnosis of Crohn's disease was made. She received prednisone, sulfasalazine and antibiotics without significant improvement. She became undernourished, stunted, and anemic. Consequently, at 8 years of age we started infliximab, 100 mg per doses (5.5 mg/kg/doses). After 4 infusions her perianal fistulas closed. However, after 8 months of treatment she had a disease exacerbation with abdominal pain and diarrhea. Therefore, we added azathioprine (2 mg/kg/d PO) and shortened maintenance infliximab infusions from every 8 to every 4 weeks. Gastrointestinal symptoms resolved. So far the patient has had no adverse events secondary to therapy. Conclusion: This patient has a rare early onset and aggressive form of Crohn's disease that responded to infliximab, who needed the addition of azathioprine to maintain remission.

**Key words:** Crohn disease; Pediatrics; infliximab; Adrenal cortex hormones (source: MeSH NLM).

### INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Crohn es una inflamación transmural que puede afectar cualquier segmento del tubo digestivo, desde la boca hasta el ano. La primera línea de tratamiento de esta enfermedad es una combinación de aminosalicilatos, antibióticos, esteroides e inmunomoduladores orales.

La etiología de la enfermedad aún no se comprende totalmente. Sin embargo, es claro que la combinación de factores ambientales, cambios en la composición de microorganismos intestinales, susceptibilidad genética y alteraciones inmunológicas es importante en la patogénesis de la inflamación intestinal crónica <sup>(1)</sup>.

Aproximadamente el 25% de casos de enfermedad inflamatoria intestinal se diagnostican durante la niñez. La presentación pediátrica tiene particularidades por representar una forma más "pura" de la enfermedad, ya que los niños no están sujetos a factores ambientales que pueden modificar el curso de la enfermedad como fumar tabaco, enfermedades concurrentes y sus medicaciones <sup>(2)</sup>.

La enfermedad de Crohn se caracteriza por su presentación variable y por la ocurrencia de exacerbaciones y remisiones. La meta del tratamiento es mantener la remisión, tratando de limitar los efectos tóxicos del tratamiento.

La inflamación crónica tiene origen en la producción incrementada de citocinas inflamatorias, especialmente

Citar como: Muñoz Urribarri A, Sylvester F, Delgado Godos A, Castillo Durán R. Manejo de Crohn colónico refractario a corticoides y sulfasalazina: primer caso de uso pediátrico de infliximab en el Perú. Gastroenterology training today. Rev Gastroenterol Peru. 2013;33(2):162-6.

el factor alfa de necrosis tumoral (TNF- $\alpha$ ). Varios estudios han mostrado que la producción de TNF- $\alpha$  está incrementada en la mucosa intestinal de pacientes con enfermedad de Crohn. El infliximab es un anticuerpo monoclonal que se dirige contra el TNF- $\alpha$  y que ha mostrado ser efectivo para el manejo de enfermedad de Crohn dependiente o refractaria al uso de esteroides. Es una terapia efectiva en pacientes adultos y en niños<sup>(3,4)</sup>. Infliximab se usa para tratar enfermedad de Crohn en adultos en el Perú, pero no se ha reportado experiencia en niños.

La incidencia de enfermedad de Crohn no se conoce en el Perú. En Norteamérica y Europa, la incidencia reportada en serie de casos es de hasta 17/1000 personas/año. En nuestro país la incidencia parece ser muy baja, más aún en la población pediátrica. Un estudio realizado el año 2010 por el Dr. Oscar Frisancho y col. encontró sólo 17 casos nuevos referidos al Hospital Edgardo Rebagliati Martins, Lima, Perú, durante los últimos 20 años<sup>(5)</sup>. En su mayoría la edad de presentación fue entre la tercera y cuarta década de vida.

De este modo podemos afirmar que la enfermedad de Crohn es rara en el Perú, siendo casi inexistente su diagnóstico en niños. Más aún, las alternativas terapéuticas están limitadas por el acceso al tratamiento y seguimiento. A continuación discutiremos el primer caso pediátrico peruano de uso de infliximab para inducir remisión en enfermedad de Crohn.

## REPORTE DE CASO

Paciente mujer de 9 años, con presencia de fístulas perianales desde los 8 meses de edad. Concomitantemente, presentó pobre ganancia de peso y talla (por debajo del tercer percentil en ambos parámetros), diarrea recurrente y drenaje purulento de las fístulas. Luego de usar múltiples antibióticos, sin resolución del cuadro, se le realizó una fistulectomía y una colostomía a los 4 años de edad, sin variación en la sintomatología presentada y sin tener diagnóstico de fondo. A esa edad presentó pancreatitis y fue admitida en emergencia.

Una colonoscopia realizada a través de la ostomía mostró mucosa de transversa de aspecto pálido, sin ulceraciones. Se observan formaciones pseudopolipoideas sangrantes y friables a nivel de la boca de la colostomía. La colonoscopia realizada a través del recto consiguió llegar sólo a 3cm del margen anal externo (por estenosis cicatricial) y permitió apreciar toda la mucosa rectal con formaciones pseudopolipoideas).

La biopsia de esta zona mostró colitis crónica severa superficial y profunda extensiva a la musculares *mucosae* con áreas de fibrosis y atrofia glandular. Se planteó entonces, como diagnóstico, enfermedad de Crohn.

Recibió manejo con corticoides (prednisona: 1 – 2 mg/kg/d), por periodos cortos, además de antibióticos durante la reactivación de las fístulas. Entre los 4 y los 8 años de edad se usó sulfasalazina sin mejoría de la sintomatología.

A los 8 años de edad presentaba un peso de 18 Kg (Mediana = 25 kg) y una talla de 115 cm (Mediana = 125 cm), ambos parámetros por debajo del tercer percentil. Los exámenes de laboratorio mostraron anemia moderada (Hb. = 8,9 mg/dL), por déficit de hierro y enfermedad crónica (hierro = 14  $\mu$ l/dL, % saturación de transferrina = 4), perfil inmunológico ANCA y ASCA negativos y prueba de nitroblue tetrazolium negativa para defecto de oxidación de neutrófilos (enfermedad granulomatosa crónica).

Debido a ello se inició terapia con infliximab. La primera infusión se realizó el 24 de septiembre del 2009. Se utilizó 100mg. de infliximab por dosis aplicada (5,5 mg/kg/dosis). En diciembre del 2009 todas las fístulas perianales estaban inactivas y el score pediátrico de actividad de la enfermedad de Crohn aminoró significativamente (Tabla 1). El estado general de la niña mejoró, la hemoglobina incrementó en 2 g/dL, la estatura se acercó al 3er percentil de edad (mejoría respecto a los 5 últimos años donde la velocidad de crecimiento estaba muy por debajo de -2 DE) (Figura 1).

Sin embargo, en mayo del 2010 presentó diarrea y sangrado por ostomías, además de un episodio doloroso abdominal que obligó a replantear el tratamiento de mantenimiento. Se decidió agregar azatriopina a 2 mg/kg/d VO a la terapia de infusiones con infliximab. Además, dado la indicación de actividad de enfermedad y necesidad de mejoría inmediata, se acortaron las infusiones de mantenimiento de infliximab a cada 4 semanas, hasta espera de respuesta clínica de la droga. Cuando el intervalo de infusión de infliximab se acortó a 4 semanas toda la sintomatología gastrointestinal se resolvió.

Hasta el momento la niña no presenta eventos adversos a la administración de infliximab o la ingesta de azatriopina. Nuestro protocolo de seguimiento incluyó basales de hemograma, TGP, amilasa y lipasa que posteriormente fueron monitoreados a la 2a, 4a, 8a y 12ava semana después de iniciar azatriopina. Posteriormente los controles fueron mensuales. Durante cada infusión de infliximab se monitorearon reacciones adversas inmediatas y retardadas: urticaria, náusea, fiebre, disnea, dolor precordial, taquicardia, sibilancias, hipotensión, rubor facial y cefalea.

En agosto del 2010 todas las fístulas continúan inactivas, las biopsias colónicas no mostraron inflamación del epitelio ni atrofia glandular, el dolor abdominal ha regresado y el peso y talla continúan en ascenso (Figs. 1 y 2).

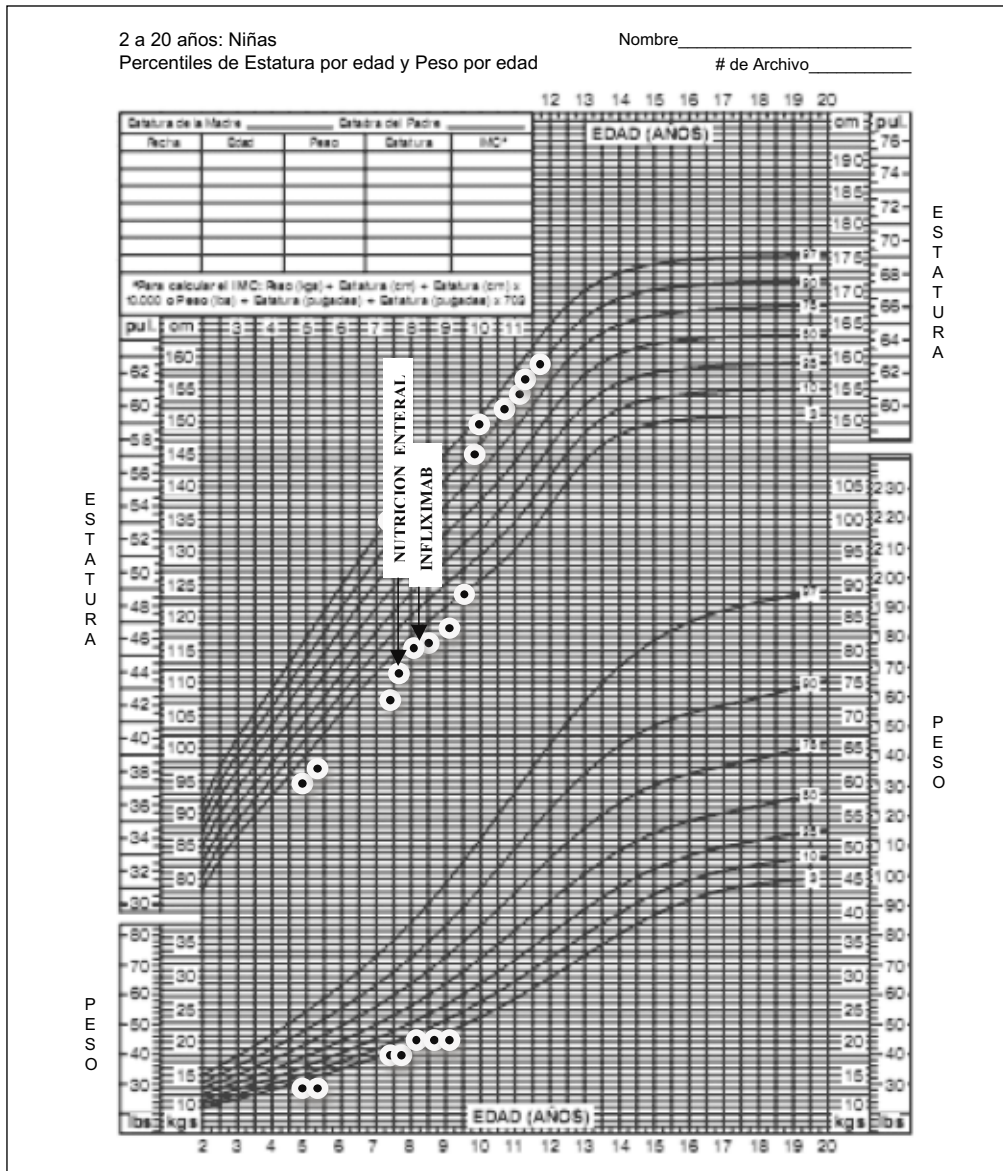


Figura 1. Curva de crecimiento de la paciente.



24-9-2009: (Foto basal a las infusiones de infliximab) Se observa una fístula perianal activa, con drenaje. Area restante con múltiples cicatrices debido a fistulectomía practicada durante la infancia.



15-03-2011: (Resolución completa de fístulas perianales) Se observa la región perianal sin evidencia de inflamación actual. Fístulas inactivas.

Figura 2. Evolución de las fistulas perianales con el tratamiento combinado (infliximab + azatriopina).

El score de actividad de la enfermedad ha mejorado respecto al basal, manteniéndose en niveles de leve a moderada severidad. El "physician global assessment" de los últimos 6 meses corresponde a una actividad leve de la enfermedad, con una velocidad de crecimiento adecuada, sin requerimiento de hospitalización ni cirugías, ni uso de esteroides y con permanencia únicamente de una fístula perianal indolente (Tabla 1).

## DISCUSIÓN

El presente caso es una presentación infantil de la enfermedad de Crohn, severa y de difícil control. La enfermedad inflamatoria intestinal de presentación muy temprana (menores de cinco u ocho años de edad) parece ser una entidad distinta dentro del espectro clínico de presentación de la enfermedad inflamatoria intestinal<sup>(2,6)</sup>. En este grupo etario el sexo más afectado es el masculino, sin una razón clara aún. Nuestra paciente es de sexo femenino.

El fenotipo de la enfermedad también difiere en el Crohn pediátrico, que se presenta generalmente como una enfermedad inflamatoria no estenosante y no penetrante. La progresión a una forma penetrante y estenosante se puede dar con el tiempo, a pesar del tratamiento<sup>(2)</sup>. En casos de presentación pediátrica muy temprana el curso clínico es comúnmente más severo y genéticamente influenciado. Asiáticos y latinos

tendríamos con más frecuencia niños diagnosticados con la enfermedad antes de cumplir los cinco años<sup>(2,6)</sup>. La evolución de nuestra paciente nos demuestra que ella se presentó con enfermedad penetrante desde muy temprano, evidenciada por la presencia de fistulas perianales y con un curso muy agresivo que requirió de colostomía. En pacientes como ella, la enfermedad inflamatoria intestinal y principalmente la enfermedad de Crohn representa un reto al clínico debido a que compromete el crecimiento de niño y su bienestar. El retardo del crecimiento se atribuye a una reducción en la ingesta de energía, malabsorción, incremento en los requerimientos energéticos, presencia de citokinas inflamatorias y uso de esteroides a largo plazo<sup>(7)</sup>.

El armamento terapéutico para estos casos de difícil control incluye desde hace una década al anticuerpo monoclonal anti-TNF- $\alpha$  o infliximab<sup>(1)</sup>. En nuestro país el primer paciente que usó infliximab para manejo de enfermedad de Crohn lo hizo en el año 2008 en el Hospital Edgardo Rebagliati en Lima<sup>(8)</sup>.

En niños, desde su aprobación para uso pediátrico por la FDA en mayo del 2006 el infliximab se ha usado ampliamente a nivel mundial<sup>(9)</sup>.

Infliximab indujo remisión en nuestra paciente, pero la remisión no fue duradera y se necesitó agregar azatioprina. La explicación estaría dada por el tiempo de evolución y la severidad de la enfermedad al momento de iniciar la terapia. Adicionalmente, es posible que

**Tabla 1.** Evolución de índice pediátrico de actividad de enfermedad de Crohn según número de infusiones de infliximab.

Parámetros	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X
Fechas	24/9/9	7/10/9	22/10/9	17/12/9	11/2/10	8/4/10	3/6/10	1/7/10	12/8/10	9/9/10
Dolor abdominal	0	0	0	0	0	0	10	0	0	0
Deposiciones	5	5	5	5	5	5	10	5	5	5
Estado general	5	5	5	5	5	5	10	5	5	5
Hematocrito	5	5	5	5	2,5	2,5	2,5	0	2,5	2,5
VSG	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5
Albumina	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Peso	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Estatura	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Abdomen	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Enfermedad perirrectal*	10	5	5	0	5	5	5	0	5	5
Manifestaciones extraintestinales	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Puntaje Total	47,5	22,5	22,5	17,5	20	15	30	22,5	25	25

Nivel de severidad de la enfermedad de Crohn por score: Estable=10 o menos, leve=11 a 29, moderado a severo=30 o mayor.

Índice Pediátrico de Actividad de Enfermedad de Crohn (IPAEC) subscore perirrectal incluye: Pacientes sin síntomas o con fisuras asintomáticas (score 0), aquellos con 1 a dos fistulas indolentes con escaso drenaje y sin tensión (score 5) y aquellos con fistula activa, drenaje, tensión o absceso (score 10).

Ref. Hyams J, Ferry G, Mandel F et al. JPGN 1991; 12:439-47

la niña esté desarrollando resistencia al infliximab a través de anticuerpos contra la medicación. Es probable además que el curso inicial de la enfermedad en esta paciente se haya podido modificar con el uso de infliximab, ya que existe evidencia preliminar que este esquema, llamado "top-down" altera la historia natural de la enfermedad y el riesgo de cirugía <sup>(1,9)</sup>. De este modo, se disminuye la posibilidad de efectos adversos de la terapia convencional, que no altera la historia natural de la enfermedad de Crohn y se aumenta la posibilidad de una mejor calidad de vida. El uso inicial de infliximab también evitaría el retardo del crecimiento y desarrollo que son efectos secundarios temidos y conocidos de los corticoides <sup>(1)</sup>.

Otra consideración para la eficacia del tratamiento con infliximab en nuestra paciente es la presentación perianal. Existen varios estudios que sugieren que en enfermedad de Crohn moderado a severo con afectación perianal el infliximab es efectivo en mejorar las lesiones perianales <sup>(9,10)</sup>. La enfermedad perianal de nuestro paciente mejoró significativamente con infliximab.

Debido a la exacerbación de la enfermedad en nuestra paciente luego de la sexta infusión se precisó de añadir terapia concomitante. Por razones de conveniencia en la administración se optó por la azatioprina. El estudio SONIC ha demostrado que el uso concomitante de infliximab y azatioprina funciona mejor que el uso de cada droga en forma aislada. Sin embargo se conoce que hay un aumento del riesgo de linfoma hepato-esplénico con el uso de terapia combinada con infliximab y azatioprina, especialmente en varones jóvenes con enfermedad de Crohn. El linfoma hepato-esplénico es prácticamente uniformemente fatal. Debido a ello, el uso de la combinación de infliximab y azatioprina debe estar precedido por una franca discusión de sus beneficios y riesgos, con la familia. Eventualmente es posible discontinuar una de las drogas después de un periodo sostenido de remisión (6-12 meses) para disminuir el riesgo de complicaciones <sup>(11)</sup>.

En conclusión, el caso presentado es de presentación temprana, rara y agresiva de enfermedad de Crohn. La terapia médica tiene el objetivo de alcanzar remisión de la enfermedad y minimizar los eventos adversos para asegurar no sólo calidad de vida sino tiempo de vida. Dentro de esta estrategia, el infliximab se constituye en herramienta clave para lograr el objetivo. Otros pacientes pediátricos podrían beneficiarse del uso precoz del anticuerpo monoclonal anti-TNF- $\alpha$  en enfermedad de Crohn moderado a severo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Márquez MF, Ayza MF, Lozano RB, Morales Mdel M, Díez JM, Poujoulet RB. [Gastric leak after laparoscopic sleeve gastrectomy](#). *Obes Surg*. 2010;20(9):1306-11.

2. Marceau P, Cabanac M, Frankham PC, Hould FS, Lebel S, Marceau S, et al. [Accelerated satiation after duodenal switch](#). *Surg Obes Relat Dis*. 2005;1(4):408-12.
3. Almy G, Crookes PF, Anthonie GJ. [Longitudinal gastrectomy as a treatment for the high-risk super-obese patient](#). *Obes Surg*. 2004;14(4):492-7.
4. Gagner M, Patterson E. Laparoscopic biliopancreatic diversion with duodenal switch. *Dig Surg*. 2000;17:547-66.
5. Regan JP, Inabnet WB, Gagner M, Pomp A. [Early experience with two-stage laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass as an alternative in the super-super obese patient](#). *Obes Surg*. 2003;13(6):861-4.
6. Akkary E, Duffy A, Bell R. [Deciphering the sleeve: technique, efficacy, and safety of sleeve gastrectomy](#). *Obes Surg*. 2008;18(10):1323-9.
7. Fuks D, Verhaeghe P, Brehant O, Sabbagh C, Dumont F, Riboulot M, et al. [Results of laparoscopic sleeve gastrectomy: a prospective study in 135 patients with morbid obesity](#). *Surgery*. 2009;145(1):106-13.
8. Varghese JC, Roy-Choudhury SH. [Radiological imaging of the GI tract after bariatric surgery](#). *Gastrointest Endosc*. 2009;70(6):1176-81.
9. Yurcisin BM, DeMaria EJ. [Management of leak in the bariatric gastric bypass patient: reoperate, drain and feed distally](#). *J Gastrointest Surg*. 2009;13(9):1564-6.
10. Álvarez-Dongo D, Sánchez-Abanto J, Gómez-Guizado G, Tarqui-Mamani C. [Sobrepeso y obesidad: prevalencia y determinantes sociales del exceso de peso en la población peruana \(2009-2010\)](#). *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2012;29(3):303-13.
11. Burgos AM, Braghetto I, Csendes A, Maluenda F, Korn O, Yarmuch J, et al. [Gastric leak after laparoscopic-sleeve gastrectomy for obesity](#). *Obes Surg*. 2009;19(12):1672-7.
12. Pramesh CS, Sharma S, Saklani AP, Sanghvi BV. [Broncho-gastric fistula complicating transthoracic esophagectomy](#). *Dis Esophagus*. 2001;14(3-4):271-3.
13. Campos JM, Siqueira LT, Meira MR, Ferraz AA, Ferraz EM, Guimarães MJ. [Gastrobronchial fistula as a rare complication of gastroplasty for obesity: a report of two cases](#). *J Bras Pneumol*. 2007;33(4):475-9.
14. Serra C, Baltasar A, Pérez N, Bou R, Bengochea M. [Total gastrectomy for complications of the duodenal switch, with reversal](#). *Obes Surg*. 2006;16(8):1082-6.
15. Fuks D, Dumont F, Berna P, Verhaeghe P, Sinna R, Sabbagh C, et al. [Case report-complex management of a postoperative bronchogastric fistula after laparoscopic sleeve gastrectomy](#). *Obes Surg*. 2009;19(2):261-4.
16. Campos JM, Siqueira LT, Ferraz AA, Ferraz EM. [Gastrobronchial fistula after obesity surgery](#). *J Am Coll Surg*. 2007;204(4):711.
17. Hunerbein M, Stroszczyński C, Moesta KT, Schlag PM. [Treatment of thoracic anastomotic leaks after esophagectomy with self-expanding plastic stents](#). *Ann Surg*. 2004;240(5):801-7.
18. Barboza E, Barboza A, Calmet F, Montes M, Ronceros V, Málaga G, et al. [Degastrectomía total salvadora de vida en sepsis abdominal post cirugía bariátrica de manga gástrica](#). *Rev Gastroenterol Peru*. 2007;27(3):295-302.
19. Campos JM, Pereira EF, Evangelista LF, Siqueira L, Neto MG, Dib V, et al. [Gastrobronchial fistula after sleeve gastrectomy and gastric bypass: endoscopic management and prevention](#). *Obes Surg*. 2011;21(10):1520-9.
20. Díaz-Tobarrá M, Garcés M, Calvete J, Cassinello N, Bou R, Serra C, et al. [Fístula gastrobronquial: una complicación a muy largo plazo y a largo plazo](#). *BMI*. 2011;1(4):335-7.

### Correspondencia:

Eduardo Barboza Besada  
Gregorio Escobedo 676 Of. 411  
Jesús María, Perú  
E-mail: [ebarbozab@terra.com.pe](mailto:ebarbozab@terra.com.pe)