

Recomendaciones GETECCU-2005 para el uso de infliximab (Remicade®) en la enfermedad inflamatoria intestinal

E. Domènech^a, M. Esteve^b, F. Gomollón^c, J. Hinojosa^d, J. Panés^e, A. Obrador^f y M.A. Gassull^a, por el Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU).

^aServicio de Aparato Digestivo. Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona. Barcelona.

^bServicio de Aparato Digestivo. Hospital Mútua de Terrassa. Barcelona. España.

^cServicio de Aparato Digestivo. Hospital Clínico de Zaragoza. Zaragoza. España.

^dServicio de Aparato Digestivo. Hospital de Sagunto. Valencia. España.

^eServicio de Gastroenterología. Hospital Clínico. Barcelona. España.

^fServicio de Aparato Digestivo. Hospital Son Dureta. Palma de Mallorca. España.

La irrupción de infliximab (IFX), a finales de los noventa, representó la utilización de una familia de fármacos no empleados hasta entonces en el área de la gastroenterología y conllevó un cambio sustancial en el manejo general de la enfermedad de Crohn (EC). Esto motivó al Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU) a establecer unas recomendaciones de uso de IFX en la EC. En los últimos 2 años hemos asistido a la generalización del uso de IFX. Este fenómeno se ha acompañado de la publicación de los resultados de los 2 estudios controlados más amplios que se han realizado al respecto, así como de múltiples estudios prospectivos y menos ambiciosos, series retrospectivas y descripción de casos aislados, tanto referentes a la utilidad como al perfil de seguridad del fármaco. En España, la amplia experiencia en el área asistencial se ha traducido en la publicación de diversos estudios tanto de ámbito nacional como internacional.

Todo ello ha incentivado la revisión de las recomendaciones que el GETECCU publicó en 2002¹, con el afán de seguir proporcionando, a sus miembros y a todo el que esté interesado, una herramienta de utilidad para la actividad asistencial. Algunos de los aspectos tratados en las primeras recomendaciones (como la forma de preparación, administración o las contraindicaciones) han sido escasamente modificados. Sin embargo, en otros aspectos (especialmente en lo referente a las pautas de tratamiento) se han introducido cambios sustanciales que constituyen la razón fundamental que ha impulsado la presente revisión. Hay que remarcar que este documento es complementario y no sustituye al previo.

INDICACIONES

Las indicaciones de IFX para el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) continúan siendo las mismas que las establecidas en las recomendaciones de 2002.

La *inducción y el mantenimiento de la remisión de la EC luminal y de las fístulas perianales, enterocutáneas o rectovaginales de la EC* son las únicas indicaciones que se han evaluado en estudios prospectivos y controlados²⁻⁶, diseñados específicamente con este objetivo (tabla I). En Europa, se ha aprobado el uso de IFX en estas indicaciones sólo en los casos rebeldes al tratamiento convencional: esteroides e inmunomoduladores (IMM) en la EC luminal, y antibióticos e IMM en las fístulas. Cabe destacar que, en el caso de la EC fistulizante, los estudios disponibles han incluido, casi de forma exclusiva, pacientes con enfermedad perianal, y el número de pacientes con fístulas enterocutáneas o rectovaginales es muy reducido; en este sentido, en el estudio ACCENT-I, el más amplio en EC fistulizante, sólo 39 de las 311 fístulas tratadas eran enterocutáneas a pared abdominal y 25, rectovaginales⁶. No se dispone de ningún estudio controlado que haya evaluado la eficacia y la seguridad de IFX en el tratamiento de pacientes con fístulas enteroorgánicas (enterovesicales, enteroentéricas); los escasos datos disponibles no apoyan su utilización en estas situaciones^{7,8}, por lo que la cirugía debe continuar siendo el tratamiento de elección.

Algunos datos provenientes de los mismos estudios y de amplias series retrospectivas⁹⁻¹¹ permiten extrapolar una eficacia similar en pacientes con *EC corticodependiente*. Un único estudio ha evaluado la utilidad de administrar 3 infusiones de IFX (0, 2 y 6 semanas) o de placebo, asociadas al tratamiento convencional con azatioprina (AZA)/6-mercaptopurina (6MP) en la EC corticodependiente¹². El grupo tratado con IFX presentó, a las 24 semanas, un porcentaje de pacientes en remisión y libres de

Correspondencia: Dr. E. Domènech.
Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Germans Trias i Pujol.
Ctra. del Canyet, s/n. 08916 Badalona. Barcelona. España.

TABLA I. Indicaciones de infliximab para el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal

Eficacia demostrada en estudios controlados y específicamente diseñados para ello	Eficacia demostrada en estudios controlados, diseñados con otros objetivos	Eficacia demostrada en estudios abiertos, casos aislados
Inducción y mantenimiento de la remisión de la EC luminal Inducción y mantenimiento de la remisión de la EC fistulosa perianal, fistulas enterocutáneas o rectovaginales	Corticodependencia	Manifestaciones extraintestinales en la EII (tanto en la EC como en la CU) Reservoritis

EC: enfermedad de Crohn; CU: colitis ulcerosa; EII: enfermedad inflamatoria intestinal.

esteroides significativamente mayor que los que recibieron placebo, especialmente en el subgrupo de individuos que no habían recibido AZA previamente a la inclusión en el estudio. Por el momento, no disponemos de estudios que evalúen específicamente la utilidad de IFX en la EC corticodependiente sin respuesta previa a IMM convencionales (AZA/6MP, metotrexato [MTX]).

Hay una serie de situaciones clínicas en las que, aunque no se dispone de estudios controlados, la descripción de casos aislados o series de pacientes permite suponer que la administración de IFX puede ser de utilidad. Tal es el caso de algunas manifestaciones extraintestinales (como el pioderma gangrenoso^{13,14} o la afectación articular –en especial, la espondilitis anquilosante¹⁵⁻²⁰, para la que está específicamente aprobada la utilización de IFX por las autoridades sanitarias–) o la EC del reservorio ileoanal²¹.

Los pacientes con EC en edad pediátrica constituyen un caso particular; si bien disponemos de datos que demuestran una eficacia y un perfil de seguridad similares a los obtenidos en adultos²²⁻²⁸, en España todavía es necesaria la autorización del uso compasivo cuando quiera utilizarse IFX en niños.

Los datos acerca de la utilidad de IFX en el tratamiento de la colitis ulcerosa (CU) son todavía escasos. Los resultados obtenidos en series no controladas son esperanzadores, pero únicamente se han publicado hasta el momento 2 estudios controlados al respecto. En el primero de ellos, no hubo diferencias entre la eficacia de 2 infusiones de IFX (a razón de 5 mg/kg) y placebo, en la inducción de la remisión en pacientes con CU corticorrefractaria no grave²⁹. En otro estudio, publicado sólo en forma de resumen, 3 infusiones de IFX (5 mg/kg) tampoco demostraron ser más eficaces que 2 semanas de administración de prednisona (1,5 mg/kg) en el tratamiento de brotes graves de CU³⁰. Estos resultados, aunque limitados por el escaso número de pacientes incluidos, no apoyan, por el momento, la utilización habitual de este fármaco en la CU, lo que queda a la espera de los resultados de estudios controlados más amplios que se están llevando a cabo.

PAUTAS DE TRATAMIENTO

En lo referente al tratamiento con IFX, debemos distinguir entre las pautas encaminadas a inducir la remisión y aquellas cuyo objetivo es mantenerla. La escasez de estudios comparativos al respecto ha levantado serias dudas sobre cuál es la pauta más adecuada que debe seguirse, y

quedan todavía en el aire cuestiones como ¿cuántas infusiones y a qué dosis son necesarias para inducir la remisión?, ¿debe realizarse tratamiento de mantenimiento en todos los pacientes?, ¿debe ser sistemático el tratamiento de mantenimiento –y durante cuánto tiempo– o episódico –a demanda–? En el presente apartado se establecen las recomendaciones sobre la estrategia terapéutica más razonable de acuerdo con la evidencia disponible.

Inducción de la remisión

Respecto a las pautas de inducción de la remisión en la EC luminal, únicamente se han evaluado las administraciones de una única infusión o 3 infusiones (semanas 0, 2 y 6). Una infusión única de 5, 10 o 20 mg/kg ha demostrado ser superior a placebo, sin que existan diferencias entre dosificaciones². Solamente el estudio ACCENT-I (cuyo objetivo principal era evaluar la eficacia en el mantenimiento de la respuesta inicial) utilizó 2 pautas distintas de inducción, con 1 o 3 infusiones en dosis de 5 mg/kg. Los datos publicados más recientemente acerca del mencionado estudio demuestran que la proporción de pacientes que alcanzó la remisión en la semana 10 o la respuesta clínica en la semana 6 fue significativamente superior en los pacientes tratados con 3 infusiones que en los que sólo recibieron una³¹.

No se dispone de ningún estudio que compare diferentes pautas de inducción en la EC perianal, y en todos los estudios se ha empleado la pauta clásica de 0, 2 y 6 semanas^{3,5}. Únicamente en el primer estudio controlado con placebo, se compararon 2 dosis de IFX (5 y 10 mg/kg), sin que se demostraran diferencias entre ambas³.

Otro argumento en contra de la utilización de 1 infusión única como pauta de inducción es la menor probabilidad de desarrollo de anticuerpos contra IFX (ATI) que, según algunos autores, se asocia a la administración de un mínimo de 2 infusiones en las primeras 8 semanas³² o de tratamiento sistemático cada 8 semanas³³.

Los datos disponibles indican que la pauta de inducción más adecuada es la utilización de 3 infusiones a razón de 5 mg/kg, administradas en las semanas 0, 2 y 6, tanto en la EC luminal como en la enfermedad perianal.

Mantenimiento de la respuesta inicial

Las pautas de mantenimiento de la respuesta inicial a IFX se han evaluado en 3 estudios, 2 de ellos en enfermedad

luminal y uno en EC perianal. En el primero de ellos⁴ se aleatorizó a los pacientes con *EC luminal* que habían respondido a una infusión única de IFX (5, 10 o 20 mg/kg) o de placebo para seguir con placebo o IFX 10 mg/kg cada 8 semanas, hasta la semana 36. Aunque la proporción de pacientes que mantuvieron la respuesta inicial hasta la semana 44 fue superior en el grupo tratado con IFX, esta diferencia no alcanzó significación estadística. Sin embargo, cuando se evaluó la proporción de pacientes en remisión en la semana 44 o el tiempo medio para la pérdida de respuesta inicial, el grupo tratado con IFX consiguió resultados significativamente mejores.

En el segundo estudio se evaluó la utilidad de administrar una infusión de IFX a razón de 5 o 10 mg/kg, de forma sistemática, cada 8 semanas y durante 1 año o IFX 5 mg/kg de forma episódica (a demanda, si el paciente presentaba recidiva) en una amplia serie de pacientes que habían respondido a una infusión inicial de IFX 5 mg/kg. Antes de iniciar el programa de mantenimiento, el grupo de tratamiento sistemático recibió 2 infusiones adicionales de 5 mg/kg en las semanas 2 y 6. Además, en este grupo podía incrementarse la dosificación a 10 o 15 mg/kg (dependiendo de si seguían tratamiento con 5 o 10 mg/kg, respectivamente) en caso de perder la respuesta inicial. El complejo diseño del estudio dificulta notablemente la interpretación de los resultados y fueron necesarias 2 publicaciones del mismo estudio para completar todos los datos^{5,31}. De forma general, podemos afirmar que: *a)* la proporción de pacientes en remisión o con respuesta clínica mantenida no difirió entre los grupos de tratamiento («a demanda» o «sistemático») al final del estudio (semana 54); *b)* el tratamiento sistemático no se asoció a una mayor incidencia de efectos adversos ni de abandonos del estudio, pero sí a una marcada y significativa reducción de la proporción de pacientes que requirieron cirugía relacionada con la EC durante el estudio, y *c)* en los pacientes que inicialmente respondieron a IFX y que, posteriormente, perdían la respuesta, el incremento de la dosificación permitió recuperarla en más del 80% de los casos.

Un dato que debe remarcar es que una tercera parte de los pacientes que recibieron una infusión única de IFX 5 mg/kg no requirió ninguna otra infusión para mantener la respuesta inicial durante el período de estudio (54 semanas). De forma similar, en el estudio de Rutgeerts et al⁴, el 37% de los pacientes con respuesta clínica a una única infusión de IFX mantuvo la respuesta a los 12 meses y hasta un 20% se mantuvo en remisión durante ese período. Si a este dato añadimos los resultados ya mencionados de una mayor eficacia de la pauta de 3 infusiones respecto a la de infusión única para inducir la remisión, se abre una importante cuestión sobre la necesidad o no de tratar de forma sistemática a todos los pacientes cada 8 semanas, tras una pauta de inducción con 3 infusiones. Este aspecto sólo ha sido evaluado en un estudio prospectivo y controlado, publicado en forma de resumen, en el que se incluyó a 47 pacientes con EC activa, corticodependiente y sin tratamiento previo con AZA³⁴. Se aleatorizó a los pacientes para recibir 3 infusiones de IFX 5 mg/kg (0, 2 y 6 semanas) asociadas a AZA 2,5

mg/kg/día o sin IMM asociado; los que alcanzaron la remisión clínica –libres de esteroides– en la semana 6, siguieron tratamiento de mantenimiento sólo con AZA o IFX 5 mg/kg cada 8 semanas, respectivamente, durante 1 año. Los resultados demostraron que el tratamiento sólo con AZA fue tan efectivo como la administración de IFX cada 8 semanas para mantener la remisión.

Se necesitan estudios correctamente diseñados para establecer qué subgrupos de pacientes se benefician de seguir tratamiento de mantenimiento y en cuáles es suficiente la inducción con 3 infusiones para seguir con IMM.

En el caso de la *EC perianal*, la situación es similar. Únicamente un estudio prospectivo y controlado (ACCENT-II) ha evaluado la eficacia del tratamiento de mantenimiento sistemático o episódico⁶. Se trató a todos los pacientes con una pauta de inducción convencional de 3 infusiones de 5 mg/kg (0, 2 y 6 semanas); en la semana 14, se les aleatorizó para recibir placebo o IFX 5 mg/kg cada 8 semanas, durante 1 año, estratificados según presentasen o no respuesta inicial. Al igual que en el estudio ACCENT-I, los pacientes que perdían la respuesta inicial podían tratarse con IFX 5 mg/kg (grupo placebo) o 10 mg/kg (grupo IFX). Con los resultados publicados, podemos afirmar que: *a)* el tratamiento sistemático logra mantener la respuesta inicial de forma significativamente superior al placebo; *b)* el tratamiento sistemático logra la remisión al año en una proporción significativamente superior al tratamiento esporádico, si bien esto sólo se consigue en el 36 y el 19% del total de pacientes, respectivamente; *c)* el incremento de la dosificación (en caso de tratamiento sistemático) o el retratamiento (en caso de placebo) consiguieron la recuperación de la respuesta inicial en el 60% de los casos, cuando ésta se perdía; y *d)* el tratamiento sistemático en pacientes sin respuesta tras las 3 primeras infusiones no ofrece ningún beneficio.

Al igual que ocurrió en el estudio ACCENT-I, una tercera parte de los pacientes que recibieron tratamiento de mantenimiento con placebo y que habían presentado algún tipo de respuesta con las 3 infusiones iniciales la mantuvo durante todo el estudio sin necesidad de infusiones adicionales de IFX. Nuevamente, se abre el debate sobre la necesidad de realizar o no tratamiento de mantenimiento en todos los pacientes con EC perianal con respuesta inicial a IFX. En este sentido, debería tenerse en cuenta el método de evaluación de la respuesta. Si en la EC luminal la respuesta clínica a IFX (reducción de los índices clínicos) se correlaciona con la mejoría endoscópica o desaparición de las lesiones en una elevada proporción de casos, no parece ocurrir lo mismo en la EC perianal. Recientemente, algunos estudios han evidenciado una mala correlación de la respuesta clínica de la EC perianal con la evolución de las lesiones evaluadas mediante técnicas de imagen en pacientes tratados con IFX³⁵⁻³⁷. Esto ha propiciado que algunos expertos ya se hayan posicionado en pos del tratamiento sistemático cada 8 semanas y durante 1 año en todo paciente con EC perianal y candidato a IFX, con el objetivo de obtener el máximo beneficio terapéutico³⁸.

El último aspecto del tratamiento de mantenimiento es su duración. En los estudios efectuados sobre la EC, el tiem-

po máximo de tratamiento ha sido aproximadamente de un año^{5,6}. Aunque la experiencia asistencial tanto en la EC como en la artritis reumatoide indica que la administración del fármaco durante períodos más largos es igualmente segura, no hay datos acerca de la utilidad de seguir con el fármaco más allá de un año si se ha alcanzado el objetivo por el que se indicó, especialmente si se continúa con tratamiento con IMM.

En resumen, tanto en la EC luminal como en la EC perianal parece razonable administrar 3 infusiones de IFX, a razón de 5 mg/kg, para inducir la remisión. Los pacientes que no presenten mejoría, no se beneficiarían de la continuación del tratamiento con nuevas infusiones, por lo que deberían abandonar el tratamiento.

Una tercera parte de los pacientes parece mantener la respuesta inicial, durante un período mínimo de un año, tras las 3 primeras infusiones; sin embargo, no disponemos, por el momento, de factores predictivos de respuesta mantenida. En la EC luminal puede intentarse seguir sólo con IMM y es aconsejable el tratamiento de mantenimiento con IFX 5 mg/kg cada 8 semanas y durante 1 año en los casos de pérdida de la respuesta inicial o en pacientes con intolerancia o contraindicación a AZA y MTX. En la EC perianal, la actitud más razonable es administrar tratamiento durante un año en todos los pacientes con EC perianal compleja o en aquellos con intolerancia o contraindicación de IMM. En el resto de los casos, debería evaluarse la pauta que debe seguirse de forma individualizada, en función de los cambios inducidos por el tratamiento en las técnicas de imagen tras las 3 primeras infusiones.

Tanto en la EC luminal como en la enfermedad perianal, en caso de pérdida de la respuesta inicial durante el tratamiento de mantenimiento, puede utilizarse el incremento de la dosificación a 10 mg/kg.

COTRATAMIENTO CON INMUNOMODULADORES

Desde los inicios del tratamiento con IFX en la EC, se han elaborado hipótesis sobre los beneficios potenciales del cotratamiento con IMM convencionales (AZA, 6MP, MTX), especialmente en lo referente a la inmunogenicidad del fármaco y la tasa y/o duración de la respuesta al propio IFX.

En el aspecto de la inmunogenicidad, datos recientes han confirmado la utilidad de asociar IMM desde el inicio del tratamiento con IFX, ya que reducen significativamente la probabilidad de desarrollo de ATI y, por tanto, la probabilidad de reacciones a la infusión (RAI), taquifilaxia y pérdida de respuesta^{32,33,39-41}. En este sentido, cabe recordar que los IMM comúnmente utilizados en la EC pueden llegar a requerir algunos meses para su inicio de acción, por lo que es recomendable que se introduzcan un tiempo prudencial antes de iniciar el tratamiento con IFX⁴⁰. En ninguno de estos estudios se ha evidenciado que existan diferencias de eficacia entre los IMM comúnmente utilizados en la EII. Respecto al desarrollo de reacciones de hipersensibilidad retardada, los escasos datos existentes sobre el efecto que pueda ejercer el uso concomitante de IMM no apoyan su eficacia⁴². Tampoco parece que el uso

concomitante de IMM negativice o prevenga la positividad de anticuerpos antinucleares (ANA) en pacientes con EC tratados con IFX, si bien éste parece ser un problema de poca trascendencia, como se comenta más adelante^{43,44}.

Pocos son los datos sobre el papel del tratamiento concomitante con IMM en la respuesta inicial a IFX o su mantenimiento. De hecho, en ninguno de los estudios controlados que han evaluado la eficacia de IFX en la EC se ha estratificado la aleatorización de pacientes según el uso de IMM, por lo que podemos afirmar que este aspecto sigue sin haber sido adecuadamente evaluado. Los datos aportados por estudios retrospectivos, efectuados en series amplias de pacientes, no han demostrado diferencias significativas respecto a la tasa de respuesta inicial a IFX ni a su duración según el uso o no de IMM^{9,10,45}. El único estudio prospectivo y controlado que ha evaluado la utilidad de los IMM en pacientes tratados con IFX por EC corticodependiente ha demostrado que el tratamiento concomitante con AZA, si bien no aumenta la tasa de respuesta a una pauta de inducción de 3 infusiones de IFX, es tan eficaz como la infusión repetida de IFX durante un año para mantener la respuesta inicial³⁴.

Por último, podría ser importante incrementar el control en la mielotoxicidad de AZA en pacientes tratados con IFX. Un único estudio ha demostrado que, durante la administración conjunta de ambos fármacos, los valores de 6TGN (*6-thioguanine nucleótidos*) y el volumen corpuscular medio (VCM) aumentan significativamente, mientras que la cifra de leucocitos desciende también de forma significativa. Esta interacción es transitoria y sus efectos desaparecen a las pocas semanas de no administrar IFX⁴⁶. Por tanto, es altamente recomendable reiniciar o seguir el tratamiento con IMM en los pacientes candidatos a tratamiento con IFX, con el objetivo de reducir la tasa de RAI, taquifilaxia y pérdida de respuesta inicial, asociadas al desarrollo de ATI. Asimismo, el cotratamiento con AZA puede ser suficiente para mantener la respuesta inicial a 3 infusiones de IFX, al menos en la EC luminal.

PERFIL DE SEGURIDAD

La experiencia acumulada desde su comercialización permite afirmar que el fármaco presenta un perfil de seguridad aceptable. Los principales efectos adversos de IFX pueden resumirse en los derivados de su inmunogenicidad y el desarrollo de infecciones. Hay otras situaciones, menos frecuentes o cuyo alcance queda todavía por dilucidar, que también se tratan en este apartado.

Inmunogenicidad

Reacciones agudas a la infusión

Suelen definirse como cualquier efecto adverso que aparece durante o hasta 1 o 2 h después de la infusión del fármaco. Generalmente, son de carácter leve (rubefacción, sensación disneica, cefalea, dolor torácico) y desa-

parecen al reducir el ritmo de infusión o al detenerla. Sin embargo, en algunos pacientes puede revertir cierta gravedad (hipotensión, shock, etc.). Su incidencia varía entre el 3,8 y el 27%, dependiendo de las series^{6,32,33,39,41,47}, y su aparición está relacionada con el desarrollo de ATI^{6,32,39,41}, por lo que aparecen durante la primera infusión del fármaco. De forma global, entre el 20 y el 60% de pacientes tratados con IFX desarrollan ATI; sin embargo, cabe destacar que estos datos varían según el sistema empleado para determinar la presencia de estos anticuerpos y que, en casi la mitad de los pacientes, la determinación de ATI no es posible, debido a la presencia en sangre de moléculas de IFX^{32,33,38,39}. El cotratamiento con IMM (especialmente cuando se introducen meses antes de iniciar el tratamiento con IFX)^{32,33,39-41}, la administración de más de 2 infusiones de IFX en las primeras 8 semanas³² o el tratamiento sistemático cada 8 semanas³³ se han asociado a una menor incidencia de ATI; asimismo, la administración de 1 bolo de hidrocortisona previo a la infusión de IFX también ha demostrado ser útil al conseguir valores menores de ATI en los individuos que los desarrollan³². Por el momento, en España todavía no está disponible el kit para la determinación de ATI.

Reacciones de hipersensibilidad retardada

Aunque se conoce poco acerca de estas reacciones, suelen definirse por la existencia de manifestaciones articulares o musculares, asociadas o no a fiebre y/o exantema cutáneo, que aparecen entre 1 y 14 días después de la infusión de IFX. También han recibido la denominación de *reacciones graves retardadas* o *serum sickness-like disease*. Su incidencia varía entre el 1,1 y el 15,3%, según las series, y no se suelen observar en niños^{40,42,47,48}. Su desarrollo parece estar relacionado con un intervalo de tiempo prolongado (> 2 semanas) entre las 2 últimas infusiones de IFX, independientemente del tratamiento concomitante con IMM^{42,47}. Requieren la administración de esteroides sistémicos en la mayoría de ocasiones.

Desarrollo de anticuerpos antinucleares

Inicialmente, se consideró que la positivización de ANA con un posterior desarrollo de lupus medicamentoso podía suponer un problema importante en pacientes tratados con IFX. Diversos estudios han demostrado que, si bien pueden positivizarse los ANA en el 20-36% de los pacientes tratados con IFX, sólo una pequeña proporción de éstos desarrollará anticuerpos contra ADN de doble hebra (aDNAds) y una proporción todavía menor presentará lupus medicamentoso^{6,43,44}. De hecho, en los pacientes con ANA positivos, ya sea de forma basal o tras las primeras infusiones de IFX, los valores se mantienen estables o incluso decrecen durante el tratamiento con IFX en más del 70% de los casos^{43,44}. Los pocos casos descritos de lupus secundario a IFX no han cursado con afectación renal ni neurológica, y se han resuelto tras la retirada del fármaco y/o el tratamiento con esteroides.

Desarrollo o agravamiento de infecciones

Cuando empezó a generalizarse la utilización de IFX se sabía que éste se asociaba a un incremento en el riesgo de infecciones poco relevantes, como las relativas a las vías respiratorias altas o al tracto urinario. Sin embargo, ha sido la mayor experiencia en el ámbito asistencial, y no la información derivada de los estudios controlados, la que ha permitido conocer a fondo el espectro de infecciones que pueden asociarse al tratamiento con agentes anti-TNF (factor de necrosis tumoral alfa). En la actualidad, las infecciones representan el grupo más frecuente de efectos adversos asociados a IFX, se presentan hasta en el 10% de los pacientes tratados; y en series amplias, se ha comunicado que entre el 3 y el 5% de los pacientes tratados presentan infecciones, consideradas como graves, que son, en algunos casos, la causa del fallecimiento^{47,48}.

Tuberculosis

La infección que más expectación ha levantado ha sido la tuberculosis (TBC). En 2001 se notificó una incidencia anormalmente elevada de TBC en pacientes tratados con IFX. España era el país europeo con el mayor número de casos, pues contaba con el 14% de todos los casos notificados en el mundo⁴⁹. Por esta razón, las sociedades científicas (entre ellas GETECCU) se vieron obligadas a realizar recomendaciones para prevenir esta infección, con las actitudes sanitarias más adecuadas a cada contexto epidemiológico⁵⁰. En la mayoría de casos se trata de reactivaciones de TBC latente, por lo que es de gran importancia realizar una anamnesis dirigida a la detección de contactos, realizar un test de la intradermoreacción a la tuberculina (PPD) y una radiografía de tórax. Es importante recordar que la mayoría de los casos descritos ha aparecido tras pocas infusiones de IFX y que las formas de presentación clínica han sido atípicas a menudo.

Infecciones oportunistas

Con una incidencia mucho menor que la de la TBC, se han notificado infecciones oportunistas por gérmenes como *Histoplasma*, *Listeria*, *Pneumocystis carinii* y otras⁵¹⁻⁵⁵, que deben tenerse en cuenta siempre que el paciente no evolucione correctamente o presente cuadros febriles.

Virus de la hepatitis

Algunos autores han notificado la evolución clínica de casos aislados de pacientes, tratados con IFX, con infección crónica por virus de la hepatitis C (VHC) o virus de la hepatitis B (VHB); en la mayoría de los casos, el tratamiento con IFX no se asoció al empeoramiento de la función hepatocelular, si bien, en algunos casos, se han producido reactivaciones del VHB (como hepatitis fulminante) tras el tratamiento⁵⁶⁻⁶¹. Un solo estudio ha

evaluado el efecto del tratamiento con agentes anti-TNF (fundamentalmente etanercept) en pacientes con infección crónica por VHC, y se constató que, en tres cuartas partes de los pacientes, la carga viral se reducía durante el tratamiento⁶². Un estudio español, publicado recientemente, evaluó los marcadores de VHB y VHC de forma basal a 80 pacientes con EC que iban a iniciar tratamiento con IFX; en 3 casos se detectó antígeno de superficie del virus de la hepatitis B positivo (HBsAg+), y se produjo una reactivación de la replicación del virus, tras finalizar la pauta de IFX, en los 2 pacientes que no realizaron tratamiento antiviral⁶³. Dado que la Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL) incluye en sus recomendaciones iniciar un tratamiento antiviral en todo paciente con infección crónica por VHB que vaya a seguir un tratamiento inmunosupresor⁶⁴, se deberían determinar los marcadores del VHB, no sólo a todo paciente que vaya a comenzar un tratamiento con IFX, sino a todo el que vaya a iniciar un tratamiento con cualquier IMM.

Otros aspectos relativos a la seguridad del fármaco

Insuficiencia cardíaca congestiva

La administración de IFX en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) se asocia a un empeoramiento de la ICC y a una mayor mortalidad, por lo que su uso está contraindicado en estos pacientes.

Desarrollo de neoplasias

Tras los primeros años de utilización de IFX en artritis reumatoide y en EC se temió un aumento de la incidencia de ciertas neoplasias, especialmente de los linfomas⁶⁵. De hecho, en las 2 series más amplias de seguimiento de pacientes tratados con IFX, de las publicadas hasta el momento, se detectaron 5 casos de linfoma en un total de 717 pacientes^{47,48}. Esto no ha podido ser confirmado, y las series más amplias al respecto no demuestran que el tratamiento con agentes anti-TNF se asocie a una incidencia de linfomas superior a la esperada en la población general. Sin embargo, también es cierto que los casos de linfoma en pacientes tratados con agentes anti-TNF se han diagnosticado poco después de iniciar el tratamiento. Este fenómeno podría ser fruto de la casualidad, de un diagnóstico inicial incorrecto, o también podría justificarse por la reactivación de una infección latente por el virus de Epstein-Barr (VEB)⁶⁶. De momento no es posible confirmar o descartar tal extremo, por lo que será necesario acumular una mayor experiencia al respecto.

Enfermedades neurológicas

Se han descrito algunos casos de inicio o empeoramiento de esclerosis múltiple, así como casos aislados de neuritis óptica o retinopatía o neuropatía periférica. Debe prestar-

se especial atención a la sintomatología neurológica que puedan presentar los pacientes tratados con agentes anti-TNF.

Embarazo

Se dispone únicamente del seguimiento de menos de un centenar de gestaciones que se produjeron durante o tras la exposición directa o indirecta a IFX⁶⁷. A pesar de que los escasos datos existentes no indican un aumento en la morbilidad materno-fetal, es importante recordar a todo paciente la recomendación de utilizar métodos anticonceptivos, al menos hasta 6 meses después de haber finalizado el tratamiento.

Vacunaciones

No deben realizarse vacunaciones con virus atenuados hasta 3 meses después de haber finalizado el tratamiento con IFX⁶⁸.

CONTRAINDICACIONES

Las contraindicaciones no difieren de las expuestas en las recomendaciones anteriormente publicadas¹, si bien se han añadido algunas como la TBC activa o latente sin tratamiento, las enfermedades neurológicas desmielinizantes o las reacciones graves a la infusión o retardadas. Todas ellas están relacionadas con el perfil de seguridad del propio fármaco (véase apartado anterior) o con su eficacia. En la tabla II se exponen todas las contraindicaciones y las exploraciones que deben realizarse o las actitudes aconsejadas ante todo paciente candidato a tratamiento con IFX. Cabe, sin embargo, realizar algunas matizaciones. El lupus eritematoso sistémico debe considerarse una contraindicación para el tratamiento con IFX; por otra parte, la positividad para ANA o el aumento de sus valores no debe ser una contraindicación, y es aconsejable su determinación periódica durante el tratamiento con IFX en todos los pacientes (determinándose aDNAs, en caso de ANA+) y la realización de un control clínico más estricto en caso de positivización de los aDNAs. Se sabe que los pacientes con EC presentan una incidencia significativamente aumentada de marcadores de VHB y VHC⁶⁹. Como ya se ha mencionado, debe determinarse la serología del VHB y proceder a un tratamiento antiviral, en caso de infección activa o latente, ante el inicio de cualquier tratamiento con IMM o IFX. La actitud que debe tomarse respecto al VHC no está tan clara; el tratamiento con IFX podría tener un efecto distinto al que tiene sobre el VHB, por lo que debe individualizarse cada caso.

Por último, cabe destacar que en las recomendaciones se siguen incluyendo las inmunodeficiencias congénitas o adquiridas como una contraindicación, al menos relativa; en este sentido, no hay datos en la literatura médica sobre la utilización de IFX en pacientes con inmunodeficiencias congénitas, y sólo se han descrito 2 casos, sin seguimien-

TABLA II. **Contraindicaciones del tratamiento con infliximab**

Contraindicación	Exploraciones específicas que deben realizarse antes de iniciar tratamiento con IFX	Observaciones
Alergia a proteínas de origen murino Reacciones graves a IFX mediadas por IgE (hipersensibilidad) o por ATI (reacciones a la infusión) Inmunodeficiencias congénitas o adquiridas Infecciones bacterianas activas	Serología VIH, dosificación de inmunoglobulina Coprocultivos, parásitos, heces, resonancia magnética pélvica/ ecografía endoanal (sólo en la EC perianal) TC abdominal (sólo en el caso de sospecha de absceso)	Deben descartarse especialmente la existencia de abscesos perianales o intraabdominales
Infecciones virales activas TBC activa o latente sin tratar	Hemocultivos, coprocultivos si hay fiebre Marcadores VHB (no hay consenso sobre la actitud ante la infección por VHC) Anamnesis dirigida, PPD, radiografía de tórax	Puede iniciarse tratamiento con IFX en el caso de haberse iniciado tratamiento o profilaxis, según cada caso
Insuficiencia cardíaca congestiva Estenosis intestinal no inflamatoria Fracaso previo de IFX (para la misma indicación) Enfermedades neurológicas desmielinizantes Antecedente de neoplasia en los últimos años Lupus eritematoso sistémico Gestación, lactancia o voluntad de gestación en los meses siguientes		Contraindicación relativa

ATI: anticuerpos contra infliximab; IFX: infliximab; IgE: inmunoglobulina E; PPD: intradermorreacción a la tuberculina; TBC: tuberculosis; VHB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; TC: tomografía computarizada.

to posterior al tratamiento con IFX, de pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)^{70,71}.

PREPARACIÓN, ALMACENAMIENTO Y ADMINISTRACIÓN

En líneas generales, no hay grandes cambios en cuanto a la preparación y la administración del tratamiento con IFX. La forma de presentación y preparación del fármaco siguen siendo las mismas que en 2001. En lo referente a la forma de administración, cabe destacar que no es necesario utilizar equipos de administración sin PVC, puesto que se ha confirmado la seguridad de estos materiales para la infusión del fármaco.

Respecto a la utilidad de administrar premedicación, un único estudio controlado con placebo ha demostrado que la administración de 200 mg de hidrocortisona intravenosa previa a la infusión del fármaco reduce, de forma significativa, los valores de ATI³². Por tanto, esta estrategia parece especialmente aconsejable en los pacientes que no puedan seguir tratamiento concomitante con IMM (AZA, MTX), en aquellos con episodios previos de RAI y en los pacientes cuyo intervalo de tiempo desde la última infusión de IFX sea superior a 4 meses.

BIBLIOGRAFÍA

- Domènech E, Esteve-Comas M, Gomollón F, Hinojosa J, Obrador A, Panés J, et al. Recomendaciones para el uso de infliximab (Remicade®) en la enfermedad de Crohn. GETECCU 2001. *Gastroenterol Hepatol*. 2002;25:162-9.

- Targan SR, Hanauer SB, Van Deventer SJ, Mayer LI, Present DH, Braakman T, et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. *Crohn's Disease cA2 Study Group*. *N Engl J Med*. 1997;337:1029-35.
- Present DH, Rutgeerts P, Targan S, Hanauer SB, Mayer LL, Van Hozegand RA, et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med*. 1999;340:1398-405.
- Rutgeerts P, D'Haens G, Targan S, Vasiliauskas E, Hanauer SB, Present DH, et al. Efficacy and safety of retreatment with anti-tumor necrosis factor antibody (infliximab) to maintain remission in Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1999;117:761-9.
- Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LFF, Schreiber S, Colombel JF, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet*. 2002;359:1541-9.
- Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, Che WY, Feagan BG, Fedorak RN, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2004;350:876-85.
- Miehlsler W, Reinisch W, Kazemi-Shirazi L, Dejaco C, Novacek G, Ferenci P, et al. Infliximab: lack of efficacy on perforating complications in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2004;10:36-40.
- Parsi MA, Lashner BA, Achkar JP, Connor JT, Brzezinski A. Type of fistula determines response to infliximab in patients with fistulous Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*. 2004;99:445-9.
- Cohen RD, Tsang JF, Hanauer SB. Infliximab in Crohn's disease: first anniversary clinical experience. *Am J Gastroenterol*. 2000;95:3469-77.
- Farrell RJ, Shah SA, Lodhavia PJ, Alsahli M, Falchuk KR, Michetti P, et al. Clinical experience with infliximab therapy in 100 patients with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*. 2000;95:3490-7.
- Ricart E, Panaccione R, Loftus EV, Tremaine WJ, Sandborn WJ. Infliximab for Crohn's disease in clinical practice at the Mayo Clinic: The first 100 patients. *Am J Gastroenterol*. 2001;96:722-9.
- Lémman M, Colombel JF, Duclos B, Veyrac M, Dupas J, Delchier J, et al. Infliximab in steroid dependent Crohn's disease patients treated with azathioprine or 6-MP a randomised double-blind placebo-controlled trial. *Gut*. 2003;52 Suppl:A44.

13. Regueiro M, Valentine J, Plevy S, Fleisher MR, Lichtenstein GR. Infliximab for the treatment of pyoderma gangrenosum associated with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2003;98:1821-6.
14. Sheldon DG, Sawchuk LL, Kozarek RA, Thirlby RC. Twenty cases of peristomal pyoderma gangrenosum: diagnostic implications and management. *Arch Surg.* 2000;135:564-8.
15. Andus T, Herfarth H, Obermeier F, Kuehbach T, Mascheretti S, Thriene W, et al. Improvement of arthritis/arthralgia after treatment with infliximab (Remicade®) in a german prospective open-label multicenter trial in refractory Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2001;120 Suppl 1:A621.
16. Van den Bosch F, Kruithof E, Baeten D, De Keyser F, Mielants H, Veys EM. Effects of a loading dose regimen of three infusions of chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor alpha (infliximab) in spondyloarthritis: an open pilot study. *Ann Rheum Dis.* 2000;59:428-33.
17. Van den Bosch F, Kruithof E, De Vos M, De Keyser F, Mielants H. Crohn's disease associated with spondyloarthritis: effect of TNF-alpha blockade with infliximab on articular symptoms. *Lancet.* 2000;356:1821-2.
18. Van den Bosch F, Kruithof E, Baeten D, Receñis A, De Keyser F, Mielants H, et al. Randomized double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor alpha (infliximab) versus placebo in active spondyloarthritis. *Arthritis Rheum.* 2002;46:755-65.
19. Braun J, Brandt J, Listing J, Zink A, Alten R, Golder W, et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomised controlled multicenter trial. *Lancet.* 2002;359:1187-93.
20. Gorman JD, Sack KE, Davis JC Jr. Treatment of ankylosing spondylitis by inhibition of tumor necrosis factor alpha. *N Engl J Med.* 2002;346:1349-56.
21. Ricart E, Panaccione R, Loftus E, Tremaine WJ, Sandborn WJ. Successful management of Crohn's disease of the ileoanal pouch with infliximab. *Gastroenterology.* 1999;117:429-32.
22. Hyams JS, Markowitz J, Wyllie R. Use of infliximab in the treatment of Crohn's disease in children and adolescents. *J Pediatr.* 2000;137:192-6.
23. Kugathasan S, Werlin SL, Martínez A, et al. Prolonged duration of response to infliximab in early but not late pediatric Crohn's disease. *Am J Gastroenterol.* 2000;95:3189-94.
24. Khan S, Henderson WA, Kocoshis SA, Goyal A, Di Lorenzo C. The use of infliximab in pediatric Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2001;120 Suppl 1:A210.
25. Cezard JP, Nouailli N, Talbot C, Hugot JP, Gobert JG, Schmitz J, et al. A prospective study of the efficacy and tolerance of a chimeric antibody to tumor necrosis factors (Remicade®) in severe pediatric Crohn's disease. *J Ped Gastroenterol Nutr.* 2003;36:632-6.
26. Baldassano R, Braegger C, Escher JC, DeWoody K, Hendricks DF, Keenan GF, et al. Infliximab (Remicade®) therapy in the treatment of pediatric Crohn's disease. *Am J Gastroenterol.* 2003;98:833-8.
27. Kay M, Wyllie R. The real cost of pediatric Crohn's disease: the role of infliximab in the treatment of pediatric IBD. *Am J Gastroenterol.* 2003;98:717-20.
28. Lionetti P, Bronzini F, Salvestrini C, Bascietto C, Berni Canani R, Dé Angelis GL, et al. Response to infliximab is related to disease duration in pediatric Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;18:425-31.
29. Probert CSJ, Hearing SD, Schreiber S, Kuhbacher T, Gosh S, Arnot ID, et al. Infliximab in moderately severe glucocorticoid resistant ulcerative colitis: a randomised controlled trial. *Gut.* 2003;52:998-1002.
30. Ochsenkunt T, Sackmann M, Goeke B. Infliximab for acute severe ulcerative colitis: a randomized pilot study in non steroid refractory patients. *Gastroenterology.* 2003;124 Suppl 1:A62.
31. 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.
32. Farrell RJ, Alsahli M, Jeen YT, Falchuk KR, Peppercorn MA, Michetti P. Intravenous hydrocortisone premedication reduces antibodies to infliximab in Crohn's disease: a randomised controlled trial. *Gastroenterology.* 2003;124:917-24.
33. Sandborn WJ. Preventing antibodies to infliximab in patients with Crohn's disease: optimize not immunize. *Gastroenterology.* 2003;124:1140-5.
34. Mantzaris GJ, Ployzou P, Karagiannidis A, Christidou A, Koiakou S, Tsounis D, et al. A prospective, randomized trial of infliximab and azathioprine for the induction and maintenance of remission of steroid-dependent Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2004;126 Suppl 2:A-54.
35. Van Assche G, Vanbeckvoort D, Bielen D, Coremans G, Aerden I, Noman M, et al. Magnetic resonance imaging of the effects of infliximab on perianal fistulizing Crohn's disease. *Am J Gastroenterol.* 2003;98:332-9.
36. Bell SJ, Halligan S, Windsor AC, Williams AB, Wiesel P, Kam MA. Response of fistulating Crohn's disease to infliximab treatment assessed by magnetic resonance imaging. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;17:387-93.
37. Van Bodegraven AA, Sloots CE, Felt-Bersma RJ, Meuwissen SG. Endosonographic evidence of persistence of Crohn's disease-associated fistulas after infliximab treatment, irrespective of clinical response. *Dis Colon Rectum.* 2002;45:39-46.
38. Rutgeerts P, Van Assche G, Vermeire S. Optimizing anti-TNF treatment in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2004;126:1593-610.
39. Baert F, Noman M, Vermeire S, Van Assche G, D'Haens G, Carbonez A, et al. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2003;348:601-8.
40. 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.
41. Miele E, Markowitz JE, Mamula P, Baldassano RN. Human antichimeric antibody in children and young adults with inflammatory bowel disease receiving infliximab. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004;38:502-8.
42. Kugathasan S, Levy MB, Saeian K, Vasilopoulos S, Kim JP, Prajapati D, et al. Infliximab retreatment in adults and children with Crohn's disease: risk factors for the development of delayed severe systemic reaction. *Am J Gastroenterol.* 2002;97:1408-14.
43. Vermeire S, Noman M, Van Assche G, Baert F, Van Steen K, Esters N, et al. Autoimmunity associated with anti-tumor necrosis factor alpha treatment in Crohn's disease: a prospective cohort study. *Gastroenterology.* 2003;125:32-9.
44. García-Planella E, Domènech E, Esteve-Comas M, Bernal I, Cabré E, Boix J, et al. Development of antinuclear antibodies and its clinical impact in patients with Crohn's disease treated with chimeric monoclonal anti-TNF alpha antibodies (infliximab). *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2003;15:1-4.
45. Fefferman DS, Lodhavia PJ, Alsahli M, Falchuk KR, Peppercorn MA, Shah SA, et al. Smoking habits and immunomodulators do not influence the response or duration of response to infliximab in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2004;10:346-51.
46. Roblin X, Serre-Debeauvais F, Philip JM, Bessardi G, Bonaz B. Drug interaction between infliximab and azathioprine in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;18:917-25.
47. Colombel JF, Loftus EV Jr, 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.
48. Ljung T, Karlén P, Schmidt D, Hellström PM, Lapidus A, Janczewska I, et al. Infliximab in inflammatory bowel disease: clinical outcome in a population based cohort from Stockholm County. *Gut.* 2004;53:849-53.
49. Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwiertman WD, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha neutralizing agent. *N Engl J Med.* 2001;345:1098-104.
50. Obrador A, López San Román A, Muñoz P, Fortún J, Gassull MA. Guía de consenso sobre tuberculosis y tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal con infliximab. *Gastroenterol Hepatol.* 2003;26:29-33.
51. Lee JH, Shifman NR, Gershon SK, Edwards ET, Schwiertman WD, Sigel JN, et al. Life-threatening histoplasmosis complicating immunotherapy with tumor necrosis factor alpha antagonists infliximab and etanercept. *Arthr Rheum.* 2002;46:2565-70.

52. Sliffman NR, Gershon SK, Lee JH, et al. *Listeria monocytogenes* infection as a complication of treatment with tumor necrosis factor alpha-neutralizing agents. *Arthritis Rheum.* 2003;48:319-24.
53. Velyos FS, Sandborn WJ. *Pneumocystis carinii* pneumonia during maintenance anti-tumor necrosis-alpha therapy with infliximab for Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2004;10:657-60.
54. Warris A, Bjorneklett A, Gaustad P. Invasive pulmonary aspergillosis associated with infliximab therapy. *N Engl J Med.* 2001;344:1099-100.
55. Herrlinger KR, Borutta A, Meinhardt G, Stange EF, Fellermann K. Fatal staphylococcal sepsis in Crohn's disease after infliximab. *Inflamm Bowel Dis.* 2004;10:655-6.
56. Campbel S, Ghosh S. Infliximab therapy for Crohn's disease in the presence of chronic hepatitis C infection. *Eur J Gastroenterol.* 2001;13:191-2.
57. Holtman MH, Galle PR, Neurath MF. Treatment of patients with Crohn's disease and concomitant chronic hepatitis C with chimeric monoclonal antibody to TNF. *Am J Gastroenterol.* 2003;98:504-5.
58. Michel M, Duvoux C, Hezode C, Cherqui D. Fulminant hepatitis after infliximab in a patient with hepatitis B virus treated for an adult onset Still's disease. *J Rheumatol.* 2003;30:1624-5.
59. Ostuni P, Botsios C, Punzi L, Sfriso P, Todesco S. Hepatitis B reactivation in a chronic hepatitis B surface antigen carrier with rheumatoid arthritis treated with infliximab and low dose methotrexate. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:686-7.
60. Oniankitan O, Duvoux C, Challine D, Mallat A, Chevalier X, Pawlowsky JM, et al. Infliximab therapy for rheumatic diseases in patients with chronic hepatitis B or C. *J Rheumatol.* 2004;31:107-9.
61. García-Sánchez MV, Gómez-Camacho F, Poyato-González A, Iglesias-Flores EM, De Dios-Vega JF. Infliximab therapy in a patient with Crohn's disease and chronic hepatitis B virus infection. *Inflamm Bowel Dis.* 2004;10:701-2.
62. Peterson JL, Hsu FC, Simkin PA, Wener MH. Effect of tumour necrosis factor alpha antagonists on serum transaminases and viraemia in patients with rheumatoid arthritis and chronic hepatitis C infection. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:1078-82.
63. Esteve M, Saro C, González-Huix F, Suárez F, Forne M, Viver JM. Chronic hepatitis B reactivation following infliximab therapy in Crohn's disease patients: need for primary prophylaxis. *Gut.* 2004;53:1363-5.
64. EASL International Consensus Conference on Hepatitis B. The EASL Jury. *J Hepatol.* 2003;39 Suppl 1: S3-S25.
65. Bickston SJ, Lichtenstein GR, Arseneau KO, Cohen RB, Cominelli F. The relationship between infliximab treatment and lymphoma in Crohn's disease. *Gastroenterology.* 1999;117:1433-7.
66. Lori Brown S, Greene MH, Gershon SK, Edwards ET, Miles Braun M. Tumor necrosis factor antagonist therapy and lymphoma development. *Arthr Rheum.* 2002;46:3151-8.
67. Katz JA, Keenan GF, Snith DE, Lichtenstein GR. Outcome of pregnancy in patients receiving infliximab for the treatment of Crohn's disease and rheumatoid arthritis. *Gastroenterology.* 2003;124 Suppl 1:A7.
68. Sands BE, Cuffari C, Katz J, Kugathasan S, Onken J, Vitek C, et al. Guidelines for immunizations in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2004;10:677-92.
69. Biancone L, Pavia M, Del Vecchio Blanco G, D'Inca R, Castiglione F, De Nigris F, et al. Hepatitis B and C virus infection in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2001;7:287-94.
70. Gaylis N. Infliximab in the treatment of an HIV positive patient with Reiter's syndrome. *J Rheumatology.* 2003;30:407-11.
71. Bartke U, Venten I, Kreuter A, Gabbay S, Altmeyer P, Brockmeyer NH. Human immunodeficiency virus-associated psoriasis and psoriatic arthritis treated with infliximab. *Br J Dermatol.* 2004;150:784-6.