

# EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas  
[www.evidenciasenpediatria.es](http://www.evidenciasenpediatria.es)

## Artículos Valorados Críticamente

### El tratamiento con infliximab en la enfermedad inflamatoria intestinal no aumenta el riesgo de tumores

Pérez-Moneo Agapito B<sup>1</sup>, Molina Arias M<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Infanta Leonor. Madrid. España.

<sup>2</sup>Servicio de Gastroenterología. Hospital Infantil Universitario La Paz. Madrid. España.

Correspondencia: Begoña Pérez-Moneo Agapito, [begona.perez@salud.madrid.org](mailto:begona.perez@salud.madrid.org)

**Palabras clave en inglés:** tumor necrosis factor antagonist, inflammatory bowel disease, cancer risk, hemophagocytic lymphohistiocytoses.

**Palabras clave en español:** factor de necrosis tumoral alfa/antagonistas e inhibidores, enfermedad inflamatoria intestinal, riesgo de malignización, linfocitosis hemofagocítica.

**Fecha de recepción:** 9 de octubre de 2017 • **Fecha de aceptación:** 13 de octubre de 2017

**Fecha de publicación del artículo:** 18 de octubre de 2017

Evid Pediatr. 2017;13:51.

#### CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Pérez-Moneo Agapito B, Molina Arias M. El tratamiento con infliximab en la enfermedad inflamatoria intestinal no aumenta el riesgo de tumores. Evid Pediatr. 2017;13:51.

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín de novedades en <http://www.evidenciasenpediatria.es>

Este artículo está disponible en: <http://www.evidenciasenpediatria.es/EnlaceArticulo?ref=2017;13:51>

©2005-17 • ISSN: 1885-7388

# El tratamiento con infliximab en la enfermedad inflamatoria intestinal no aumenta el riesgo de tumores

Pérez-Moneo Agapito B<sup>1</sup>, Molina Arias M<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Infanta Leonor. Madrid. España.

<sup>2</sup>Servicio de Gastroenterología. Hospital Infantil Universitario La Paz. Madrid. España.

Correspondencia: Begoña Pérez-Moneo Agapito, begona.perez@salud.madrid.org

**Artículo original:** Hyams JS, Dubinsky MC, Baldassano RN, Colletti RB, Cucchiara S, Escher J, *et al.* Infliximab is not associated with increased risk of malignancy or hemophagocytic lymphohistiocytosis in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*.2017;152;1901-14.

## Resumen

**Conclusiones de los autores del estudio:** la exposición a infliximab no se asocia a un mayor riesgo de malignidad o síndrome hemofagocítico en niños con enfermedad inflamatoria intestinal. La exposición a tiopurinas sí es un antecedente importante para el desarrollo de estas complicaciones.

**Comentario de los revisores:** el uso de infliximab y otras terapias biológicas no parece aumentar el riesgo de aparición de tumores a medio plazo, aunque sería conveniente ampliar el tiempo de seguimiento. Se deben recomendar medidas de prevención primaria y secundaria, especialmente si están tomando tiopurinas y no han tenido primoinfección por virus de Epstein-Barr.

**Palabras clave:** factor de necrosis tumoral alfa/antagonistas e inhibidores, enfermedad inflamatoria intestinal, riesgo de malignización, linfohistiocitosis hemofagocítica.

## Infliximab treatment in inflammatory bowel disease does not increase the risk of malignancy

### Abstract

**Authors' conclusions:** exposure to infliximab is not associated with an increased risk of malignancy or hemophagocytic syndrome in children with inflammatory bowel disease. Exposure to thiopurines is an important antecedent for the development of these complications.

**Reviewers' commentary:** the use of infliximab and other biological therapies does not seem to increase the risk of onset of tumors in the medium term, although it would be advisable to prolong the follow-up time. Primary and secondary prevention measures should be recommended, especially if patients are treated with thiopurines and have not had primoinfection by Epstein-Barr virus.

**Key words:** tumor necrosis factor antagonist, inflammatory bowel disease, cancer risk, hemophagocytic lymphohistiocytoses.

## RESUMEN ESTRUCTURADO

**Objetivo:** comparar las tasas de incidencia de malignidad en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) expuestos y no expuestos a tratamiento biológico (infliximab).

**Diseño:** estudio de cohortes prospectivo multicéntrico.

**Emplazamiento:** 82 unidades de gastroenterología pediátrica de EE. UU. (56) y de la Unión Europea (UE) (26).

**Población de estudio:** 5766 pacientes atendidos durante un periodo de 9 años, con diagnóstico confirmado de EII, menores de 17 años de edad en EE. UU. y entre 6 años y 17 en la UE. Los pacientes se comparan con una base de datos poblacional de EE. UU. (SEER). Está previsto un seguimiento de la cohorte durante 20 años.

**Evaluación del factor de riesgo:** se establecen tres cohortes de estudio: 2824 pacientes expuestos a tratamiento biológico (anti factor de necrosis tumoral [anti-TNF] u otros), 2396 expuestos a infliximab (IFX) (es una subcohorte de la anterior) y 2942 expuestos a tratamientos no biológicos

(aminosalicilatos, corticoides, tiopurinas [TP], metotrexato o antibióticos). Todas las cohortes de estudio fueron estratificadas según hubiesen recibido o no tratamiento con TP o metotrexato.

**Medición del resultado:** se calcularon las tasas de malignidad y de síndrome hemofagocítico (SHF) por 1000 pacientes-año de seguimiento para cada cohorte dividiendo el número total de eventos entre la exposición acumulada de pacientes-año y multiplicando por 1000. Se expresaron los resultados con sus intervalos de confianza del 95% (IC 95). Las tasas se estratificaron según la exposición a TP y metotrexato, pudiendo cada paciente contribuir a varias cohortes en pacientes-año de seguimiento según los tratamientos recibidos.

El riesgo respecto a la población general se evaluó con la razón de la tasa de incidencia estandarizada (RTI), expresada como el cociente del número de eventos observados en cada cohorte y el número esperado en la cohorte poblacional. Se proporcionaron sus valores y los IC 95 ajustados según género, edad y raza.

**Resultados principales:** la duración media del seguimiento fue de 4,7 años, con un total de 24 543 pacientes-año de seguimiento. Se detectaron 15 tumores (8 de ellos leucemia/linfoma), 10 de ellos en expuestos a IFX (9 de los cuales también a TP). En conjunto, 13 de los 15 tumores se asociaron a la exposición a TP.

Se detectaron cinco casos de SHF, todos con exposición a TP y ninguno a anti-TNF. Cuatro se asociaron con primoinfección por virus de Epstein-Barr y uno a citomegalovirus.

Las tasas de incidencia no ajustadas en la cohorte expuesta a IFX no mostraron mayor riesgo de malignidad (0,46/1000 pacientes-año) ni de SHF (0/1000 pacientes-año) en comparación con los no expuestos a biológicos (malignidad, 0,56/1000 pacientes-año, SHF 0,2/1000 pacientes-año).

Al comparar con la cohorte poblacional, no se observó un aumento del riesgo de malignidad en los pacientes expuestos a IFX (RTI: 1,69, IC 95: 0,46 a 4,32) respecto a los no expuestos (RTI: 2,17, IC 95: 0,59 a 5,56), incluso cuando se analizaron los datos estratificando según la exposición a TP.

**Conclusión:** la exposición a IFX no se asocia a un mayor riesgo de malignidad o SHF en niños con EII, mientras que la exposición a TP sí es un antecedente importante para el desarrollo de estas complicaciones.

**Conflicto de intereses:** el financiador participa en el diseño del estudio, análisis e interpretación de los resultados y en la redacción del manuscrito.

**Fuente de financiación:** Jansen Scientific Affairs.

## COMENTARIO CRÍTICO

**Justificación:** desde hace años se estudia la asociación entre EII y la aparición de tumores<sup>1,2</sup>. La inflamación mantenida es una de las causas que se postulan, por lo que los tratamientos más recientes van dirigidos a la remisión histológica o profunda para limitar su papel. Estos tratamientos biológicos actúan sobre diferentes puntos del sistema inmunitario, por lo que es importante evaluar si pueden aumentar el riesgo de tumores al disminuir la “vigilancia inmunológica” en una población ya de por sí más susceptible.

**Validez interna:** la población de estudio se define claramente. Se reclutan pacientes de forma consecutiva, pero se revisa que haya pacientes de cada grupo de tratamiento, sin explicar cómo lo hacen, por lo que no puede descartarse la existencia de un sesgo de selección. La exposición a fármacos se mide por paciente/año. El efecto se mide como aparición de tumor o SHF, teniendo en cuenta la relación temporal entre el efecto y el tratamiento más reciente en los casos de pacientes que contribuyen a varias cohortes.

En el momento de la inclusión en el estudio las cohortes de tratamiento biológico tienen más duración de la enfermedad y mayor gravedad. Se les sigue más tiempo como media, aportan más pacientes y por tanto más pacientes/año de seguimiento. Esto podría aumentar la frecuencia de asociación entre exposición y efecto, hecho que no se observa en el estudio.

Se realiza control de los posibles factores de confusión, estratificándose por exposición a TP y ajustándose por edad, género y raza, aunque podría haber sido interesante realizar un análisis multivariante. Según las guías actuales, es muy probable que todos los pacientes con IFX hayan recibido TP en algún momento, por lo que sería interesante registrar el tiempo libre de TP.

**Importancia clínica:** no se observa un aumento del riesgo de tumores en el grupo de tratamiento con IFX respecto a la población (RTI de 1,69 [IC 95: 0,46 a 4,32]). Tampoco respecto al grupo de tratamiento no biológico ajustado por uso de TP (0,53 frente a 0,69, con TP de 0,31 frente a 0,32 sin TP). Se observa una tendencia a un mayor riesgo en todos los grupos que reciben TP, aunque no es estadísticamente significativo, probablemente porque el efecto que se estudia es muy poco frecuente. Ningún paciente con SHF había recibido IFX.

La ausencia de asociación con aparición de tumores es un resultado importante, al ser una complicación clínicamente muy relevante. Por esto, el tiempo de seguimiento parece escaso.

Los estudios previos ya apuntaban a este resultado. La aparición de tumores linfoproliferativos y cutáneos se relaciona fundamentalmente con el uso de TP y la primoinfección por virus de Epstein-Barr<sup>3,4</sup>. En adultos tampoco se ha demostrado que IFX aumente la incidencia de tumores<sup>5</sup>.

El problema que se plantea es que hay situaciones clínicas que aconsejan el uso de TP como tratamiento coadyuvante (prevención de inmunogenicidad de los tratamientos biológicos, ahorro de corticoides, etc.). Habría que definir duración de las pautas o valorar el uso de metotrexato, que en este estudio no parece relacionado con malignidad.

**Aplicabilidad en la práctica clínica:** el uso de infliximab y otras terapias biológicas no parece aumentar el riesgo de aparición de tumores a medio plazo, aunque sería conveniente ampliar el tiempo de seguimiento. A pesar de ello la EII parece aumentar el riesgo de algunos tipos de tumores y SHF. Se deben recomendar medidas de prevención primaria y secundaria, especialmente si están tomando TP y no han tenido primoinfección por virus de Epstein-Barr.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Kappelman MD, Farkas DK, Long MD, Erichsen R, Sandler RS, Sørensen HT, *et al.* Risk of cancer in patients with inflammatory bowel diseases: a nationwide population-based cohort study with 30 years of follow-up evaluation. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12:265-73.e1.
2. Biank VF, Sheth MK, Talano J, Margolis D, Simpson P, Kugathasan S, *et al.* Association of Crohn's disease, thiopurines, and primary Epstein-Barr virus infection with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Pediatr.* 2011;159:808-12.
3. Beaugerie L, Brousse N, Bouvier AM, Colombel JF, Lémann M, Cosnes J, *et al.* Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. *Lancet.* 2009;374:1617-25.
4. Peyrin-Biroulet L, Khosrotehrani K, Carrat F, Bouvier AM, Chevaux JB, Simon T, *et al.* Increased risk for non-melanoma skin cancers in patients who receive thiopurines for inflammatory bowel disease. *Gastroenterol.* 2011;141:1621-8.
5. Dulai PS, Siegel CA. The risk of malignancy associated with the use of biological agents in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin N Am.* 2014;43:525-41.