

PROTOCOLO DE USO DE INFLIXIMAB EN ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL EN PEDIATRÍA

1. FARMACOLOGÍA Y MECANISMO DE ACCIÓN

El infliximab (IFX) es un anticuerpo monoclonal antifactor de necrosis tumoral alfa (Anti TNF α) IgG1 humanomurino quimérico producido mediante tecnología de ADN recombinante. Su mecanismo de acción se basa en la inhibición de la actividad del TNF α (citocina proinflamatoria) tanto soluble como la forma unida a la membrana. El TNF- α se trata de un mediador de la inflamación y modula la respuesta inmunitaria celular. Además de la neutralización del TNF α , IFX también bloquea la migración de leucocitos e induce la apoptosis de los linfocitos T y monocitos. Un tercer mecanismo de acción implica la fijación del complemento, la citotoxicidad dependiente del complemento y la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos.

2. INDICACIONES EN ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL PEDIÁTRICA (EII-P)

- Enfermedad de Crohn: Enfermedad de Crohn activa, grave, en niños y adolescentes a partir de los 6 años, que, o bien no han respondido a la terapia convencional incluidos un corticosteroide, un inmunomodulador y terapia nutricional primaria, o bien que sean intolerantes o presenten contraindicaciones a dichas terapias, o bien que presenten factor de riesgo de mal pronóstico (fenotipos B2 de la clasificación de Paris o B1 con enfermedad extensa o úlceras colónicas profundas). Se ha estudiado conjuntamente con inmunomoduladores (azatioprina -AZA-, 6-mercaptopurina -6MP-, metotrexate) y se recomienda su uso combinado durante los primeros 6-12 meses de tratamiento hasta que se alcance la remisión. Hay evidencia de la misma seguridad y eficacia de su uso en menores de 6 años pero su empleo es off-label. También se puede usar simultáneamente con otros biológicos, siendo la combinación más estudiada la de IFX con vedolizumab o con ustekinumab.
- Colitis ulcerosa: Colitis ulcerosa activa grave, en niños y adolescentes a partir de los 6 años, que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional incluyendo corticosteroides y 6MP o AZA, o que son intolerantes o tienen contraindicaciones médicas a dichas terapias. Hay evidencia de la misma seguridad y eficacia de su uso en menores de 6 años pero su empleo es off-label. También se puede usar simultáneamente con otros biológicos, siendo la combinación más estudiada la de IFX con vedolizumab o con ustekinumab.

3. DOSIFICACIÓN Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Se administra por vía intravenosa, ajustándose la dosis al peso del paciente.

Cada vial de IFX contiene 100 mg en forma de polvo liofilizado de gránulos blancos que se reconstituye con 10 ml de agua destilada estéril, debiéndolo dejar reposar durante 5 minutos. Después de la reconstitución, cada mililitro contiene 10 mg de IFX. Diluir el volumen total de dosis (solución reconstituida) en SSF hasta 250ml.

Se administrará en perfusión IV durante 2-3 horas. Se administrará a través de un filtro estéril, apirógeno, de baja unión a proteínas (tamaño de poro $\leq 1,2 \mu\text{m}$), sin administrar a través de esa misma vía IV otros fármacos. Deben monitorizarse las constantes vitales (frecuencia cardiaca, tensión arterial, temperatura) antes de la infusión y cada 30 minutos mientras dure la administración del fármaco.

Para disminuir el riesgo de aparición de reacciones agudas relacionadas con la perfusión puede utilizarse como premedicación un antihistamínico, hidrocortisona o paracetamol e incrementar paulatinamente la velocidad de perfusión. Se mantendrá en observación al paciente durante al menos 1-2 horas después de la perfusión debido a la posibilidad de aparición de estas reacciones agudas, y debe estar disponible un equipo de emergencia que incluya adrenalina, antihistamínicos, corticosteroides y ventilación artificial.

Las dosis serán las siguientes:

- Enfermedad de Crohn:

- Terapia de inducción: **5 mg/kg** en las semanas 0, 2 y 6.
- Terapia de mantenimiento: **5 mg/kg** cada 8 semanas.

Los datos disponibles no apoyan un tratamiento posterior con IFX en niños y adolescentes que no hayan respondido dentro de las primeras 10 semanas de tratamiento.

- Colitis ulcerosa:

- Terapia de inducción: **5 mg/kg** en las semanas 0, 2 y 6.
- Terapia de mantenimiento: **5 mg/kg** cada 8 semanas.

Los datos disponibles no apoyan un tratamiento posterior con IFX en pacientes pediátricos que no hayan respondido dentro de las primeras 8 semanas de tratamiento.

Algunos pacientes con pérdida de respuesta al fármaco pueden requerir un **intervalo de dosificación más corto** para mantener el beneficio clínico o incluso, **aumentar dosis de mantenimiento a 10 mg/kg** mientras que, para otros pacientes, un intervalo de dosificación más largo puede ser suficiente.

4. COMPLICACIONES Y EFECTOS SECUNDARIOS

- La más frecuente es la reacción infusional.
 - **Agudas:** definidas como aquellas que aparecen durante o en las primeras 24 horas tras la perfusión de IFX. Aparecen en un 5-10% de las infusiones y se caracterizan por fiebre, escalofríos, prurito, rash cutáneo, broncoespasmo con sensación de disnea, sudoración, malestar general, cefalea, náuseas, vómitos, dolor precordial y palidez mucocutánea acompañada de hipotensión y taquicardia. La mayoría de estas reacciones infusionales son leves, mientras que solo una baja proporción son graves (<1%). La actitud a seguir tras una reacción leve consiste en disminuir el ritmo de infusión (la mayoría de las veces no es necesario detenerlo), así como tratamiento sintomático (corticoides, antihistamínicos, paracetamol, etc.). De este modo se permite completar la infusión de la dosis adecuada de IFX sin problemas en la mayoría de los pacientes, sin existir contraindicación para reinfusiones futuras si se considera necesario. En caso de reacciones alérgicas graves (síntomas que sugieran una reacción anafiláctica como hipotensión, disnea o dolor torácico) se suspenderá la infusión del fármaco.
 - **Tardías:** se identifican entre las 24 horas y los 14 días tras la infusión (<3%). Se presentan como artralgias, mialgias, fiebre, exantema o edema de cara, manos o labios.

Actitud:

1. Reacción cutánea: disminuir la velocidad de perfusión y administrar dexclorfeniramina intravenosa (Polaramine®).
2. Reacción anafiláctica: suspender inmediatamente la infusión, poner oxígeno y reponer fluidos (10-20 ml/kg).
 - Dexclorfeniramina: 0,15-0,3 mg/kg/dosis.
 - Adrenalina: ampolla 1mg/ml (1/1000): IM 0,01 mg/Kg. Máximo 0,3 mg. Puede repetirse la dosis cada 5-15 minutos en caso de ser necesario. La administración IV tiene mayor riesgo de efectos adversos, por lo que está indicada en casos de no respuesta a la aplicación IM o inestabilidad hemodinámica. La forma de administrarlo es diluir 1 ampolla de adrenalina de 1 mg en 9 ml de SSF (1/10.000) y administrar 0,1 ml/kg.
 - Corticoides: hidrocortisona 10-15 mg/kg/6 horas ó metilprednisolona 1-2 mg/kg/6 horas.

Considerar profilaxis contra *Pneumocystis Jirovecii* si el paciente lleva una combinación de esteroides y inmunomoduladores.

5. EVALUACIÓN PREVIA AL USO DE TERAPIAS BIOLÓGICAS

- Se realizará antes de comenzar el tratamiento: análisis sanguíneo que incluya VSG, PCR, hemograma, bioquímica, orina, ANA, serología hepatitis B y C. No será preciso pedir serología de varicela, sarampión, rubeola y parotiditis si está vacunado o ha pasado la enfermedad. El médico decidirá si realiza serología de VIH.
- Estudio de TBC:
 - Antecedente propio o familiar.
 - Historia de contacto con persona que haya tenido TBC.
 - Se realizará prueba de tuberculina (PPD) y/o quantiferón para detectar infección TBC. En pacientes con tratamiento inmunosupresor/ vacunados con BCG: ambas pruebas.
 - Si alguna de ellas es positiva o hay historia de contacto: Radiografía de tórax.
 - Si ambas son negativas, pero hay historia de contacto/vacunación: repetir a los 15 días para confirmar negatividad (efecto Booster).
- Descartar contraindicaciones:
 - Linfomas (valorar no iniciar tratamiento si antecedente familiar de linfomas).
 - Infecciones activas y sistémicas, incluida la tuberculosis.
 - Infección crónica por VHB: Estará contraindicado si existe replicación activa (HBeAg+, carga viral). Si no existe replicación, iniciar tratamiento y vigilar transaminasas y carga viral)
 - Infección crónica por VHC (contraindicado si existe replicación: RNA-VHC positivo)
 - Enfermedad desmielinizante como esclerosis múltiple.
 - Neuritis óptica.
 - Inmunodeficiencia congénita o adquirida.
 - Fallo cardíaco moderado-grave.
 - Vacunación reciente (< 3 semanas) con gérmenes vivos.
 - Embarazo.
 - Insuficiencia renal severa.
 - Hipersensibilidad al principio activo.
- Revisar calendario de vacunación. Considerar vacunación si no está inmunizado y se puede retrasar el inicio del tratamiento 4-6 semanas.

6. SEGUIMIENTO

Es necesario monitorizar los niveles de IFX para guiar la administración del fármaco durante el mantenimiento. Los datos sobre los niveles objetivo durante la inducción son limitados. Cuando la respuesta se ha conseguido, los niveles objetivo de IFX será de 5–10 mg/mL en valle durante el mantenimiento, siendo preferible niveles de mantenimiento más altos en pacientes cuya indicación de IFX haya sido enfermedad de Crohn con afectación perianal.

7. BIBLIOGRAFÍA

- Ficha técnica Remicade Agencia Europea del Medicamento. Disponible en: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2007/2007122137248/anx_37248_es.pdf
- Infliximab [Internet]. Aeped.es. Disponible en: <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum/infliximab>
- Sánchez Sánchez C, Matín-Jimenez I, Tolin Hernani M, Morales Pérez JL. Enfermedad Inflamatoria Intestinal en Pediatría. 1ª Edición. Majadahonda: Ergon; 2013.
- Turner D, Ruemmele FM, Orlanski-Meyer E, Griffiths AM, Carpi JM de, Bronsky J, et al. Management of paediatric ulcerative colitis, part 1: Ambulatory care- an evidence-based guideline from ECCO and ESPGHAN. J Pediatr Gastroenterol Nutr [Internet]. 2018; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/MPG.0000000000002035>
- Turner D, Ruemmele FM, Orlanski-Meyer E, Griffiths AM, Carpi JM de, Bronsky J, et al. Management of paediatric ulcerative colitis, part 2: Acute severe colitis; An evidence-based consensus guideline from ECCO and ESPGHAN. J Pediatr Gastroenterol Nutr [Internet]. 2018; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/MPG.0000000000002036>