



TRATAMIENTO CON ADALIMUMAB EN EI

1. FARMACOLOGÍA:

El Adalimumab es un anticuerpo monoclonal humano recombinante anti TNF-alfa (factor de necrosis tumoral alfa).

2. MECANISMO DE ACCIÓN:

Inhibición de la actividad del TNF-alfa (citocina proinflamatoria) tanto soluble como la forma unida a la membrana, que se encuentra elevada en los pacientes con EI.

3. COMPLICACIONES Y EFECTOS ADVERSOS:

-Reacción local en el sitio de inyección: hormigueo, dolor, enrojecimiento, irritación, hematoma o hinchazón. Frecuente (incidencia variable) pero leve, suele aparecer en el primer mes de tratamiento y durar 3-5 días. Suele ser suficiente con analgesia, hielo local y cambio del lugar de inyección.

-Neutropenia: suele aparecer en las primeras dos semanas de tratamiento, por lo que se debe realizar un hemograma de control al mes de iniciarlo y luego cada 3-6 meses. En la mayoría de los casos es leve y no precisa suspender el tratamiento.

-Infecciones: Es el efecto adverso más frecuente.

- o Las infecciones más frecuentes son infecciones del tracto respiratorio superior.

- o Otras localizaciones: tracto digestivo inferior, tracto urinario, piel y tejidos blandos y artritis séptica.

- o Los gérmenes más frecuentes son:

- * Bacterias: Especialmente por agentes intracelulares como Mycobacterium tuberculosis y no tuberculosas, Listeria monocytogenes, Legionella pneumophila, Salmonella

- * Virus: Reactivación de infecciones virales: Varicela zoster, Hepatitis B y C, Virus JC, Virus Epstein Barr, CMV y otros.

- * TUBERCULOSIS: riesgo de reactivación de una tuberculosis latente.

* Hongos: Pneumocystis, histoplasmosis...

- Linfomas: el riesgo de desarrollar linfomas (especialmente los de células B y el hepatoesplénico de células T) está muy levemente aumentado en niños y adolescentes cuando se asocian los antiTNF-alfa a fármacos tiopurínicos. Por eso se recomienda limitar el tratamiento combinado a 6-12 meses, pasando después a monoterapia con uno u otro fármaco para evitar esta complicación.
- Enfermedad desmielinizante: potencial asociación no demostrada. Se han comunicado casos de neuritis óptica, desmielinización del sistema nervioso central y brotes de esclerosis múltiple. Por este motivo, sería recomendable evitar el tratamiento con antiTNF-alfa en pacientes con historia de enfermedad desmielinizante y suspenderlo cuando haya sospecha de dicha afectación.
- Autoinmunidad: aumento del riesgo de desarrollar autoanticuerpos, especialmente anticuerpos antinucleares, pero también anti-dsDNA, antifosfolípido y anti-cardiolipina (no siempre asociado a desarrollo de lupus eritematoso sistémico); habitualmente sin ninguna repercusión clínica. Solo una pequeña fracción de estos pacientes llegan a desarrollar síntomas de autoinmunidad como vasculitis, síndromes lupus-like o psoriasis. Obligan a suspender el tratamiento durante 6 semanas a 14 meses hasta su desaparición. A veces precisan tratamiento dirigido.
- Hepatopatía: se han descrito casos de fallo hepático no precedidos de alteración de las transaminasas, sobre todo asociado a infliximab. También se puede producir un aumento de las transaminasas que la mayoría de las veces es reversible pese a continuar con tratamiento.
- Psoriasis: se han comunicado casos de psoriasis asociada al tratamiento con anti-TNF-alfa. Se han descrito todas las formas, aunque la más frecuente es la pustulosa. Suelen responder al tratamiento convencional de la psoriasis.
- Insuficiencia cardíaca de nueva aparición: se han reportado casos con infliximab y etanercept y muy baja tasa con adalimumab. Se recomienda no usarlo en pacientes con disminución de función ventricular izquierda o insuficiencia cardíaca previa.

4. DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN:

- No hay estudios en pacientes menores de 6 años de seguridad ni de eficacia.
- Vía subcutánea.
- **Posología en enfermedad de Crohn (EC):**
 - o Pacientes menores de 40 kg: 80 mg en semana 0, 40 mg en semana 2. En semana 4 iniciar mantenimiento con 20 mg cada 2 semanas.
 - o Pacientes mayores de 40 kg: 160 mg en semana 0, 80 mg en semana 2. En semana 4 iniciar mantenimiento con 40 mg cada 2 semanas.

o Consenso ECCO 2014 sobre el manejo médico de la EC se recomienda la siguiente pauta para inducir a la remisión: 2.4 mg/kg (máximo 160 mg) dosis inicial (semana 0), 1.2 mg/kg (máximo 80 mg) en la semana 2, seguido de 0.6 mg/kg (máximo 40 mg) en la semana 4, manteniendo esta dosis cada 2 semanas.

- **Posología en colitis ulcerosa (CU):**

o Datos limitados en niños y adolescentes.

o Pauta en >40 kg 160-80-40, y en <40 Kg 80-40-20 (ver arriba).

o Alternativa: Dosis inicial 92 mg/m² (dosis máxima: 160 mg) en semana 0, después 46 mg/m² (dosis máxima: 80 mg) en semana 2. Posteriormente en semana 4, iniciar dosis de mantenimiento: 23 mg/m² (dosis máxima 40 mg/dose), que se mantendrá a semanas alternas.

- Valorar iniciar **comboterapia** con azatioprina.. Considerar retirar azatioprina tras 6 meses si se ha conseguido curación mucosa y tras comprobar niveles adecuados y ausencia de anticuerpos, especialmente en niños. La comboterapia con metotrexato parece más segura, pero dispone de menor evidencia.

5. PROTOCOLO DE ACTUACIÓN PREVIO A LA UTILIZACIÓN DE TERAPIA BIOLÓGICA Y SEGUIMIENTO (ver tabla)

5.1 EVALUACIÓN INICIAL:

- 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: Rx 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 AF de linfomas).

* Infecciones activas y sistémicas, incluida TBC.

* Infección crónica VHB: Estará contraindicado si existe replicación activa (HBeAg +, carga viral). Si no existe replicación, iniciar tratamiento y vigilar transaminasas y carga viral).

* Infección crónica VHC (contraindicado si existe replicación).

* 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.

- Información al paciente

- Consentimiento informado

- Vigilancia y profilaxis de las infecciones.

- Revisar calendario de vacunación. Considerar vacunación si no está inmunizado y se puede retrasar el inicio del tratamiento 4-6 semanas.

5.2 SEGUIMIENTO POSTERIOR:

- Control clínico y analítico tras 4 semanas: valorar leucopenia.

- Medición de niveles de fármaco y de anticuerpos tras la inducción (semanas 8-10 o según valoración del médico responsable) y valorar si precisa ajustes.

- **Evaluación de la respuesta primaria** (clínica, analítica y calprotectina) al tratamiento: realizarla a los 3-4 meses de iniciado el tratamiento. Si no existe respuesta, suspender el tratamiento.

- Evaluaciones posteriores: **evaluación clínica y analítica cada 3-6 meses.**

- Continuación del tratamiento: se considerará justificado continuar con el tratamiento si este es bien tolerado, no aparecen efectos secundarios relevantes y se mantiene la respuesta al tratamiento (no hay empeoramiento de la enfermedad o brotes).

- En caso de **respuesta parcial al tratamiento o pérdida de la misma:**

- Comprobar adherencia.
- Excluir infecciones, efectos adversos de medicaciones y otros diagnósticos (síndrome de intestino irritable).
- Valorar medir **niveles séricos del fármaco** y de anticuerpos contra el mismo, e individualizar el manejo en cada paciente, con las siguientes referencias
 - * **Niveles ADA bajos** (< 5-8 mcg/ml):
 - Anticuerpos anti ADA bajos/negativos: optimizar tratamiento y/o añadir inmunosupresor.
 - Anticuerpos anti ADA positivos: cambio a otro anti-TNF
 - * **Niveles ADA adecuados** (>= 5-8 mcg/ml): cambio a otro fármaco no anti-TNF (ejemplo: vedolizumab)
- Para **optimizar tratamiento**: aumentar dosis y/o disminuir intervalo (a semanal).

6. PREPARADOS COMERCIALES UTILIZADOS EN PEDIATRÍA

Humira“ jeringa precargada: 20 mg, 40 mg y 80 mg.

Humira“ pluma precargada solución inyectable 40 mg y 80 mg.

Amgevita“ jeringa precargada: 20 mg y 40 mg

Amgevita“ pluma precargada solución inyectable 40 mg.

Tabla 3 Listado de comprobación de inicio y seguimiento del tratamiento con agentes antifactor de necrosis tumoral

Procesos	Actitud clínica	Indicación-contraindicación de anti-TNF
Infección activa ^a	Fiebre, signos de alarma Cultivo y serologías apropiados	Contraindicación hasta resolución
Absceso abdominal o perianal	Sospecha clínica Pruebas de imagen	Drenaje. Contraindicación hasta resolución
Infección intestinal	Estudio coproparasitario con ausencia de infección por <i>Clostridium difficile</i>	Contraindicación hasta resolución
Revisar calendario e indicación de vacunas ^b	Varicela: antecedente o vacunación Serología si antecedentes no conocidos	Vacunas con microorganismos vivos: Inicio de anti-TNF: contraindicación si no han transcurrido al menos 3 semanas Bajo tratamiento anti-TNF: retirar el tratamiento al menos 3 meses antes de la vacunación
TBC ^c	Anamnesis adecuada Radiografía de tórax PPD-booster. Test de interferón (IGRA) especialmente si hay inmunosupresión o vacunación BCG previa	TBC latente: quimioprofilaxis. Inicio anti-TNF no antes de un mes TBC activa: tratamiento. Inicio anti-TNF tras curación o al menos 2 meses de tratamiento antituberculoso Paciente en tratamiento anti-TNF: retestar periódicamente (anual).
VHB ^d	Investigar status de la infección: HBsAg, HBeAg, HBcAc Si HBsAg (+) o HBeAg (+) determinar ADN-VHB	HBsAg (+): tratamiento antiviral (al menos desde 2 semanas antes de iniciar anti-TNF) HBsAg (-) y HBeAg (+): monitorizar periódicamente ADN-VHB: si se positiviza tratamiento antiviral
VHC	Serología. Si VHC Ac (+), determinar ARN-VHC	No contraindicación. Seguimiento y monitorización de la función y biología hepática
VIH Herpes	Determinación IgG-VIH Antecedentes de herpes oral o genital	Contraindicación relativa No contraindica anti-TNF salvo infección grave activa
Pneumocystis jirovecii		Antiviral oral si hay herpes recidivante Quimioprofilaxis con cotrimoxazol si hay triple inmunosupresión
Viajes a zonas endémicas	Fiebre amarilla (vacuna de virus vivos) Strongyloides: eosinofilia, serología	Vacuna contraindicada si hay inmunosupresión No iniciar inmunosupresión hasta 3 semanas después de la vacunación
Neoplasia previa	Historia clínica	Contraindicación relativa. Individualizar casos. Decisión multidisciplinaria
Enfermedad neurológica desmielinizante	Historia clínica	No recomendable (consulta con neurología si es preciso)
Insuficiencia cardíaca	Sospecha clínica	Contraindicación si moderada-grave (grado III-IV de la NYHA)
Embarazo ^e	Interrogar. Test de embarazo si dudas	Individualizar
Lupus	Historia clínica	No recomendable

^a Incluidos infección activa por varicela, virus de Epstein-Barr (VEB), herpes, gripe, infecciones por hongos y parásitos.

^b Véase [tabla 4](#).

^c Recomendaciones GETECCU^{3,4}.

^d VHB:

Tratamiento antiviral. Lamivudina 100 mg/día, en los casos que se estime un tratamiento corto (< 1 año). El tratamiento debe comenzar 1 o 2 semanas antes de iniciar el anti-TNF y mantenerse durante todo el tiempo que este dure y hasta 12 meses después de su suspensión. Si se espera que el tratamiento con anti-TNF se prolongue más de un año, se recomienda entecavir o tenofovir a las dosis habituales durante el tiempo que dure el tratamiento anti-TNF y hasta 12 meses después de su retirada.

Vacunación de la hepatitis B en todos los pacientes seronegativos. Se sugiere utilizar pauta rápida (0, 1 o 2 meses) con doble dosis dada la alta tasa de fracaso a la vacunación en caso de estar con tratamiento anti-TNF²¹⁵. Comprobar niveles de HBsAc posvacunación y revacunación siguiendo la misma pauta con dosis doble si no se consiguen valores de HBsAc > 100 U/ml tras la primera vacunación.

^e Se recomienda que el recién nacido de madre expuesta a anti-TNF no reciba vacunas de virus vivos hasta los 6 meses de vida.

Recomendaciones del Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa sobre el uso de antiTNF (2013)

Vacuna	Tipo vacuna	Indicación
Vacuna del tétanos y la difteria	Anatoxina purificada	Personas seronegativas (tétanos: recuerdo cada 10 años)
Vacuna de la hepatitis A	Viriones inactivados	Personas seronegativas
Vacuna de la hepatitis B	Péptido recombinante	Personas seronegativas (testar niveles HBsAc)
Vacuna de la gripe	Virus inactivado	Personas no vacunadas el año presente
Vacuna del neumococo	Antígeno purificado 23 valente	Personas seronegativas (recuerdo cada 5 años)
Vacuna del sarampión, rubéola y parotiditis	Viva atenuada	Contraindicada (virus vivos atenuados)
Vacuna de la varicela	Viva atenuada	Contraindicada (virus vivos atenuados)
Vacuna del virus del papiloma humano	Proteína L1 recombinante	Mujeres ≤ 26 años (exámenes ginecológicos y valorar riesgos de contagio)
Vacuna de meningococo del grupo C	Polisacáridos bacterianos capsulares purificados	Personas seronegativas
Vacuna de Haemophilus influenzae tipo b	Vacuna de polisacáridos (polisacárido capsular PRP) conjugados con proteína del toxoide tetánico	Personas seronegativas

Adaptada de Sempere y García²¹⁰ y de Esteve et al.²¹².

BIBLIOGRAFÍA:

- Protocolos Hospital Niño Jesús de Madrid
- Cabriada JL, Vera I, Domènech E, Barreiro-de Acosta M, Esteve M, Gisbert JP, et al. Recomendaciones del Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa sobre el uso de fármacos antifactor de necrosis tumoral α en la enfermedad inflamatoria intestinal (2013). Gastroenterol Hepatol. 2013;36(3):127-46.

Revisado por Elena Crehuá

Servicio Pediatría HCUV