

## **FACULTAD DE FARMACIA**

Grado en farmacia

### **“INFLIXIMAB, BIOSIMILARES Y NUEVAS TERAPIAS EN EII PEDIÁTRICAS: UNA VISIÓN DE FUTURO”**



**Autor: Carla Llopis Bautista**

**Modalidad: Revisión bibliográfica.**

**Tutor/es: Francisco Navarrete Rueda**

# Índice

## Contenido

|                                                                                             |           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1. Resumen.....</b>                                                                      | <b>4</b>  |
| <b>2. Introducción .....</b>                                                                | <b>5</b>  |
| 2.1 Aspectos Clave de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal .....                           | 5         |
| 2.2 Colitis ulcerosa .....                                                                  | 6         |
| 2.3 Enfermedad de Crohn .....                                                               | 8         |
| 2.4 Abordaje terapéutico .....                                                              | 10        |
| .....                                                                                       | 11        |
| 2.4.2 Farmacología en la enfermedad inflamatoria intestinal en población<br>pediátrica..... | 12        |
| A. Corticoides .....                                                                        | 12        |
| B. Inmunosupresores.....                                                                    | 13        |
| C. Terapias biológicas : Anticuerpos monoclonales Anti TNF.....                             | 14        |
| D. Otros anticuerpos monoclonales: No anti TNF .....                                        | 16        |
| <b>3. Objetivos.....</b>                                                                    | <b>17</b> |
| 3.1 Objetivos generales .....                                                               | 17        |
| 3.2 Objetivos específicos .....                                                             | 17        |
| <b>4. Metodología .....</b>                                                                 | <b>17</b> |
| 4.1 Criterios de inclusión.....                                                             | 18        |
| 4.2 Criterios de exclusión .....                                                            | 18        |
| 4.3 Flujograma de la selección.....                                                         | 19        |
| <b>5. Resultados de la búsqueda.....</b>                                                    | <b>19</b> |
| 5.1 Optimización de la eficacia infliximab.....                                             | 20        |
| 5.2 Infliximab y su biosimilar.....                                                         | 23        |
| 5.2.1 Reacciones infusionales .....                                                         | 25        |
| 5.3 Anticuerpos monoclonales .....                                                          | 27        |
| 5.3.1 ANTI TNF .....                                                                        | 27        |

|                                                                                      |           |
|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 5.3.2 No anti TNF.....                                                               | 28        |
| <b>6. Discusión .....</b>                                                            | <b>31</b> |
| <b>6.1 Infliximab y su biosimilar en pediatría: eficacia, seguridad y coste ....</b> | <b>31</b> |
| 6.2 Nuevos anticuerpos monoclonales .....                                            | 33        |
| 6.3 Limitaciones de los estudios .....                                               | 34        |
| <b>7. Conclusión.....</b>                                                            | <b>35</b> |
| <b>8. Bibliografía .....</b>                                                         | <b>37</b> |
| <b>9. Agradecimientos .....</b>                                                      | <b>40</b> |
| <b>10. Anexos .....</b>                                                              | <b>42</b> |



# 1. Resumen

La elección de este tema se ha fundamentado por un interés personal en el estudio de las enfermedades inflamatorias intestinales (EII) como la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa. En los últimos años, el patrón epidemiológico ha variado, observándose un aumento significativo en la incidencia de EII en edades tempranas, con un pico relevante en adolescentes y niños mayores de seis años. Cuya intención es investigar a fondo otros anticuerpos monoclonales con mecanismos de acción diferentes pero que parecen ser buenas alternativas a los tratamientos biológicos comunes como el infliximab (IFX).

Esta tendencia ha implicado un cambio en la perspectiva terapéutica, planteando desafíos clínicos, terapéuticos y sociales de considerable importancia en esta población.

El IFX fue el primer tratamiento aprobado en 2005 para la EII en pediatría con el posterior añadido del adalimumab. Actualmente se está sustituyendo de forma cada vez más creciente. el infliximab por biosimilares como inflectra®. Esta tendencia se justifica al ahorro económico que implica su uso.

Para valorar dichos objetivos se llevó a cabo una exhaustiva revisión bibliográfica de artículos publicados en un rango de 10 años. La búsqueda se ha llevado a cabo en las principales bases de datos como Medline y Scopus con la intención de elaborar un estudio para poder valorar los distintos abanicos terapéuticos y estudiarlos de forma que permitan justificar el uso del biosimilar a diferencia de la molécula original o el uso de otras terapias biológicas no antiTNF en casos en los que los anticuerpos monoclonales antiTNF estén contraindicados por distintas razones.

Hoy en día, se usan mucho más los biosimilares que el infliximab como molécula original. Los resultados que he encontrado demuestran que el IFX fue un antes y un después en el tratamiento de la EII pediátrica y su uso se está sustituyendo cada vez más por biosimilares. Esto es así, aunque no son idénticos a la molécula original, están dando muy buenos resultados en cuanto a su eficacia, su seguridad e inmunogenicidad.

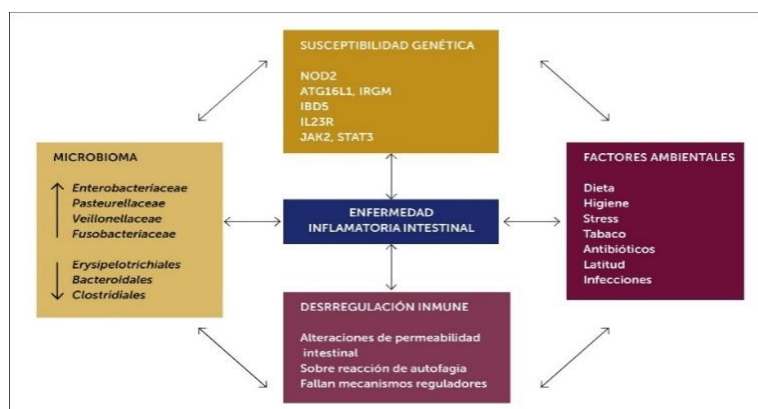
No obstante, la aparición de efectos adversos y la falta de respuesta en algunos pacientes evidencian la necesidad de seguir investigando nuevas opciones terapéuticas.

Palabras clave : infliximab, biosimilars, treatment outcome, inflammatory bowel disease, pharmacocinetics, pediatric.

## 2.Introducción

### 2.1 Aspectos Clave de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal

Las enfermedades inflamatorias intestinales (EII) representan un desafío creciente para los sistemas de salud debido a su impacto en la calidad de vida y la carga económica que generan. Su prevalencia ha aumentado en los últimos años, especialmente en países desarrollados, lo que sugiere una fuerte influencia de factores genéticos y ambientales, como los hábitos de vida y la alteración del microbiota intestinal. Por otro lado, Otros factores son el parto por cesárea, ausencia leche materna, uso de antibióticos en los primeros años de vida y la dieta rica en grasa [Figura: 1].<sup>8</sup>



**Figura: 1:** Patología de la enfermedad inflamatoria intestinal pediátrica.  
Fuente: Grez C, Ossa JC

La EI engloba un grupo de trastornos autoinmunes caracterizados por una inflamación crónica del tracto digestivo, siendo las principales formas clínicas la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn, además de una tercera categoría, la enfermedad inflamatoria intestinal indeterminada. La incidencia real de esta enfermedad en la población española a rasgos generales, ha sido, siempre una incógnita pero gracias a un estudio realizado en 2021 por los doctores Javier P. Gisbert y María Chaparro se ha podido constatar que es de 16 casos/100.000 habitantes-año, viniendo un tercio de los casos de menores de 18 años. A pesar del impacto, este grupo de enfermedades no es de las más prevalentes porque el diagnóstico es difícil porque los síntomas son de carácter insidioso. Por lo que siempre es mejor un diagnóstico precoz para mejorar el pronóstico de la enfermedad. El diagnóstico se basa en la combinación de historia clínica, exploración física, pruebas de laboratorio, estudios de imagen y procedimientos invasivos como la endoscopia.<sup>25</sup>

El continente más afectado por la enfermedad Crohn es Norteamérica (0.2 por 100000, personas/año) y por colitis ulcerosa, Europa 24.3 por 100000 por persona año.

De forma específica la enfermedad de Crohn se ve más en niños que niñas con una sintomatología Dolor abdominal, diarrea, baja de peso y anorexia. En cambio, la colitis ulcerosa está igualmente repartida en niños que niñas con una sintomatología basada en diarrea con sangre y dolor abdominal.<sup>14</sup>

## 2.2 Colitis ulcerosa

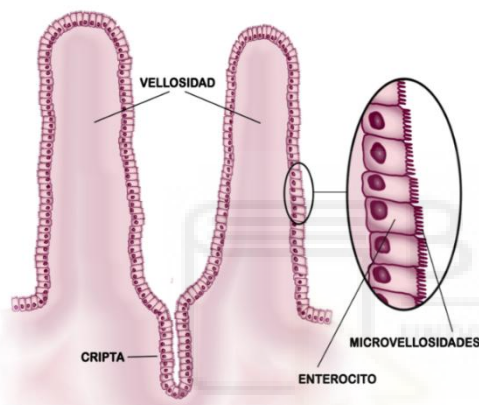
En primera instancia, la colitis ulcerosa es una enfermedad desconocida especialmente en cuanto a su etiología y patogenia con una menor afección a nivel genético a diferencia de la enfermedad Crohn. Afecta a la porción del intestino grueso a nivel del colon con distinto grado de extensión entre pacientes. Lo que destaca son los brotes que aparecen, cuando se descontrola el sistema inmunológico, por lo que pasa de un estado crónico controlado a uno agudo más descontrolado, afectando significativamente a su calidad de vida. Este estado cursa con dolor intestinal agudo y un aumento significativo de la inflamación.

Este estado no es sencillo de controlar, debido a la gran variación que presenta en periodicidad, gravedad y el número.

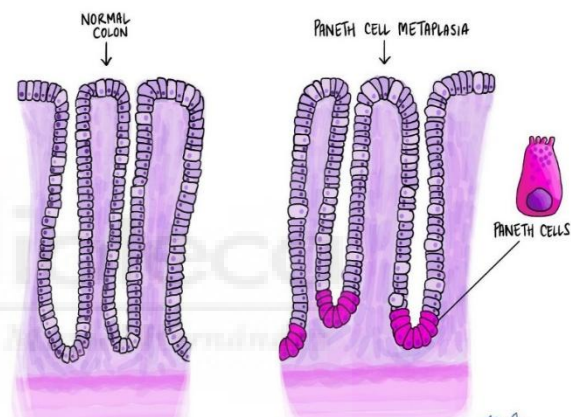
A nivel de diagnóstico, se lleva a cabo los criterios de Oporto. Los criterios de Oporto fueron incluidos en 2004 y se hizo una posterior revisión en 2014. Se basan en la historia clínica, anamnesis y exploración física. Incluyendo también pruebas invasivas como la endoscopia digestiva alta y ileoscolonoscopía, a su vez pruebas de laboratorio que sean compatibles y pruebas de imagen a nivel intestino delgado cuando se quiere descartar enfermedad de Crohn o enfermedad inflamatoria intestinal no diferenciada. Estos criterios refieren que al realizar las endoscopias y la colonoscopia se debe tomar muestras de tejidos aunque no haya lesiones a nivel macroscópico.<sup>29</sup>

La clasificación principal de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal se fundamenta en la actividad que presenta, empleándose tanto la clasificación de París como diversos índices de actividad, entre los que destacan el PUCAI y el índice de Mayo. La clasificación de París proporciona una evaluación de la extensión y la gravedad de la enfermedad. Por otro lado, los índices de actividad permiten obtener una valoración objetiva del estado de la enfermedad en un momento determinado, lo cual resulta de utilidad para orientar las decisiones terapéuticas. En el ámbito pediátrico, el índice PUCAI es el más utilizado debido a que se basa en parámetros clínicos y evita la necesidad de pruebas invasivas o de laboratorio.<sup>29</sup>

La enfermedad se puede presentar de forma típica o de forma atípica. En su forma típica, se observa una afectación del colon y del recto, cambios en la mucosa intestinal a nivel de criptas y sus vellosidades [Figura: 3], aparición de células de Paneth [Figura: 2] en lugares del organismo que no deberían estar y presencia de células inmunitarias alrededor del tejido intestinal. Por otro lado, las atípicas se subdividen en preservación rectal, enfermedad de corta evolución, parche en el ciego, afectación del aparato digestivo superior, de forma grave aguda e ileitis por reflujo.<sup>29</sup>



**Figura: 3** Esquema del epitelio del intestino delgado.  
Fuente: Ruiz Villarreal M. Wikimedia Commons  
[imagen en Internet]



**Figura: 2:** Imagen microscópica representativa de metaplasia de células de Paneth en colon.  
Fuente: MyPathologyReport.ca

## 2.3 Enfermedad de Crohn

En cuanto, la enfermedad Crohn, es una enfermedad que se puede dar en cualquier zona del aparato digestivo. Se pueden observar de dos formas en forma de aftas o úlceras. El curso de la enfermedad es crónico y evolutivo con periodos de brotes.

A diferencia del anterior, el 80% de los casos de esta enfermedad requiere de cirugía. Por lo que los tratamientos inmunosupresores pueden evitar la cirugía, así mejorando así la historia natural de la enfermedad.

Las causas de esta patología no están claras podría ser factores genéticos y ambientales junto a un desajuste del sistema inmunitario, a su vez de la dieta y

el microbiota. Se ha visto que la realización de un estudio a nivel epidemiológico podría mejorar el control de la enfermedad. Alrededor de un tercio de los diagnósticos de Crohn se da en menores de 18 años, lo que radica la necesidad de actuar en esta población. La incidencia aumenta en los adolescentes ( 12 a 14 años) y la infancia tardía ( 6-11 años) , sobre todo en el sexo masculino. Esta patología es más común en esta población que la anterior con la excepción de los menores de 5 años donde la más común es la colitis ulcerosa.<sup>30</sup>

La clínica depende de cómo de focalizada se encuentre la patología, siendo los síntomas más comunes dolor abdominal recurrente, diarrea, anorexia, fracaso en el crecimiento y desarrollo puberal entre otros. La forma más común observada en esta población es la forma inflamatoria a diferencia de la población adulta donde el cuadro clínico es más grave donde se puede observar fístulas y estenosis.

Existen varias presentaciones clínicas: enfermedad ileal, enfermedad colónica, enfermedad gastrointestinal alta y enfermedad perianal. También se pueden observar manifestaciones extraintestinales en un porcentaje de 10- 50% como las hepatobiliares, osteoarticulares y oculares, siendo las primeras las más frecuentes.<sup>30</sup>

El diagnóstico se hace mediante criterios Oporto como la colitis ulcerosa. A su vez debe incluir datos del hemograma, reactantes de fase aguda y marcadores fecales de la inflamación. Incluyendo también transaminasas y albúmina. <sup>30</sup>

El tratamiento se divide: remisión del brote y tratamiento de mantenimiento, para reducir las recaídas. Para tratar el brote, se individualiza el tratamiento según el nivel de actividad, gravedad de la enfermedad previamente valorada con una endoscopia. Lo más común en esta población es que afecte a nivel de pancolitis, es decir centralizada en el colon, a diferencia de los adultos que afecta de manera más distal. Algo importante para tener en cuenta la preferencia de sus familiares, si han presentado efectos adversos con los tratamientos anteriores, la respuesta del tratamiento y la adherencia de estos, a tratarse de menores, esta depende de los padres.<sup>30</sup>

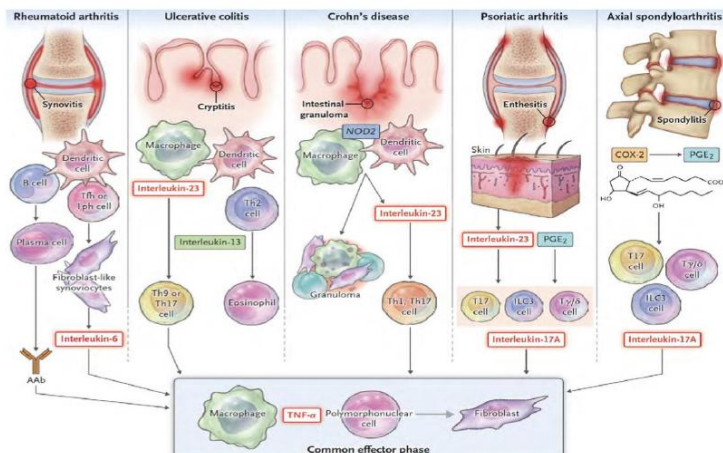
## 2.4 Abordaje terapéutico

Cuando se considera la Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) en la población pediátrica, es fundamental reconocer que presenta características distintas a las observadas en adultos. La evolución de la enfermedad en los niños tiende a ser más agresiva a nivel intestinal, lo que tiene un impacto significativo en su crecimiento y desarrollo. Esto incluye afectaciones importantes en la maduración de la matriz ósea y en el desarrollo neuropsicológico.<sup>14</sup>

Uno de los problemas más críticos asociados a la EII en etapas tan tempranas es el retraso del crecimiento, un aspecto que se manifiesta con mayor prevalencia en la enfermedad de Crohn que en la colitis ulcerosa. Dada la vulnerabilidad inherente a esta población, tales cambios no solo repercuten en el bienestar físico del niño o adolescente, sino que también pueden llevar a situaciones como el bullying. Esto subraya la importancia de fomentar una autoestima sólida durante la adolescencia, con el fin de prevenir problemas psicológicos como el aislamiento, la ansiedad o la depresión. En consecuencia, el abordaje terapéutico de la EII pediátrica debe ser integral, no limitándose al control de la inflamación, sino también buscando mitigar estos efectos sistémicos y psicosociales.<sup>14</sup>

No está muy claro el mecanismo patológico **[Figura: 4]**, pero parece ser que se trata de una alteración a nivel de la inmunidad innata. Esto desencadena una respuesta inflamatoria por activación de algunas interleucinas y los linfocitos de tipo T sobre todo los th1 y th17. En el caso de la enfermedad Crohn actúa una proteína específica la NOD2 a nivel de los macrófagos. Por lo que la principal

diana de los tratamientos biológicos será actuar a nivel de la respuesta inflamatoria.



**Figura: 4** Reframing Immune-Mediated Inflammatory Diseases through Signature Cytokine Hubs. Fue extraído de la revista *the new england journal of medicine*.

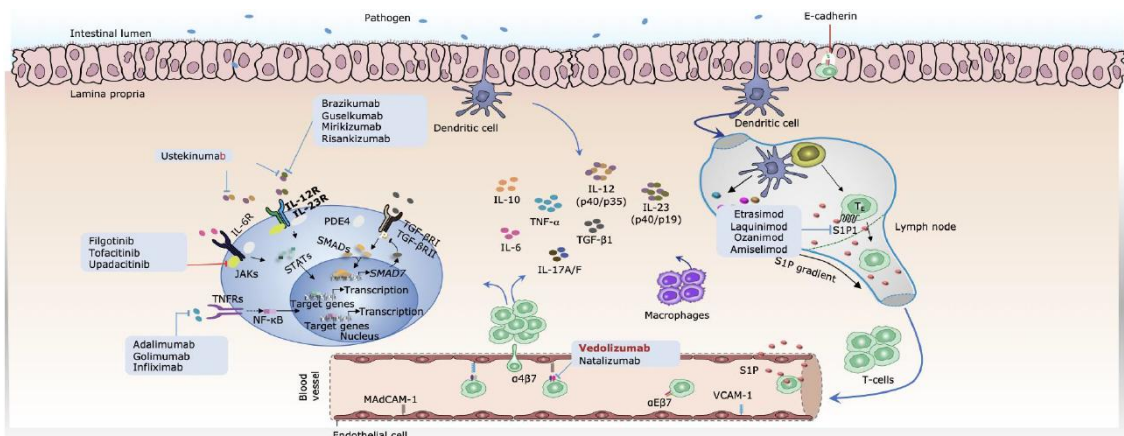
El tratamiento de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) busca controlar síntomas, reducir la inflamación y mejorar la calidad de vida. Existen dos enfoques: step-up, que se basa en comenzar con la terapia menos potente y progresar hacia la más potente: iniciando con antiinflamatorios, aminosalicilatos y corticoides y en el último escalón inmunomoduladores y como última alternativa en casos graves se solicita cirugía. Por otro lado, tenemos top-down, que introduce terapias biológicas que son más potentes al principio como infliximab.

Los corticoides permiten una rápida remisión, pero con efectos adversos, mientras que los aminosalicilatos y tiopurinas ofrecen alternativas con distinto perfil de seguridad. La terapia biológica como Infliximab y adalimumab, han demostrado reducir el uso de corticoides y la tasa de recaídas. Sin embargo, no son de fácil manejo requiriendo de monitoreo para optimizar la respuesta y minimizar riesgos.

Los tratamientos biológicos según las guías farmacoterapéuticas se tienen en cuenta como tratamiento de segunda línea o casos de inicio grave de la enfermedad.

El monitoreo terapéutico de fármacos biológicos (TDM optimiza la dosificación para mejorar la eficacia y minimizar la formación de anticuerpos antidrogas

(ADA), aspecto crucial en pediatría por la variabilidad farmacocinética. Paralelamente, el elevado coste de los biológicos ha impulsado la aparición de biosimilares como CT-P13, que ofrecen una alternativa accesible con eficacia y seguridad comparables a infliximab, sin detrimento de los resultados clínicos



**Figura: 5** Diapositiva de presentación sobre Terapia Biológica en Gastroenterología Infantil Fue extraído de " CX Reunión Científica de la Sociedad de Pediatría de Andalucía Occidental y Extremadura " Elaborada por Juliana Serrano Nieto.

## 2.4.2 Farmacología en la enfermedad inflamatoria intestinal en población pediátrica

### A. Corticoides

El tratamiento con corticoides está reservado en la terapia de inducción de la remisión de la colitis ulcerosa (CU) y la enfermedad Crohn (EC), en concreto en el brote moderado – severo.<sup>6</sup>

Dentro de las opciones más utilizadas, la metilprednisolona o la prednisona se administran oralmente a una dosis de 1-2 mg/kg/día, con un máximo de 40 a 60 mg/día. Su rápida inducción de la remisión, que ocurre en 0 a 2 semanas, favorece su elección.<sup>14</sup>

Por otro lado, la budenosida, también de administración oral con una dosis máxima de 9 mg, presenta efectos adversos similares, pero de menor magnitud. Sin embargo, su remisión es más lenta, requiriendo aproximadamente un mes.

Cabe destacar que el uso de corticoides puede conllevar efectos secundarios significativos, como la supresión del crecimiento, la supresión suprarrenal y la

reducción de la inmunidad, por eso se restringe los corticoides como tratamiento de mantenimiento<sup>14</sup>

## B. Inmunosupresores

Actualmente, los inmunosupresores contemplados en la guía farmacoterapéutica pediátrica incluyen las tiopurinas, el metotrexato y el tacrolimus.

Comenzando con las tiopurinas, su mecanismo de acción principal consiste en inhibir la proliferación de linfocitos T y B. Esto las convierte en una herramienta fundamental para el mantenimiento de la remisión. Sin embargo, es importante señalar que no son eficaces para la inducción de la remisión, ya que su efecto máximo puede tardar entre 8 y 12 semanas en manifestarse. Respecto a los posibles efectos adversos, se han documentado tanto idiosincrásicos (no relacionados con la dosis), como la pancreatitis aguda, como dosis-dependientes, entre los que destaca la leucopenia <sup>14 y 6</sup>

Por otro lado, profundizando en el funcionamiento de las tiopurinas, estas actúan a nivel de las purinas, alterando su metabolismo e inhibiendo la síntesis de ADN, ARN y proteínas. Un ejemplo concreto es el profármaco azatioprina, que se convierte en 6-mercaptopurina en el organismo. La dosis oral recomendada no debe exceder los 2-3 mg/kg/día o 1-1,5 mg/kg/día. En cuanto a su seguridad, presenta un perfil algo desventajoso, ya que puede afectar la médula ósea, causando mielosupresión, así como inmunosupresión, pancreatitis e incluso un riesgo potencial de linfoma. Para garantizar una mejor efectividad y seguridad, resulta de gran importancia el control de ciertas células hepáticas y un hemograma cada 3 meses, además de verificar los perfiles de varicela y Epstein-Barr.<sup>14</sup>

El metotrexato se indica para el mantenimiento de la remisión en pacientes con Enfermedad de Crohn (EC) que presentan un riesgo de mal pronóstico o que han mostrado fallo o intolerancia a las tiopurinas. <sup>14 y 6</sup>

Este inmunosupresor funciona como un inhibidor competitivo del dihidrofolato reductasa (DHFR), lo que significa que interfiere directamente con la síntesis de ADN. Aunque es un fármaco ampliamente utilizado en múltiples tratamientos

autoinmunes y oncológicos, para esta patología en particular, la dosis estándar es de 15 mg/m<sup>2</sup>/semana por vía subcutánea (con un máximo de 25 mg/día). No obstante, es importante señalar que el metotrexato presenta un perfil de bioseguridad que requiere atención, sobre todo a nivel hepático. Además, puede provocar náuseas, un efecto adverso que impacta significativamente en la calidad de vida del paciente. Para mejorar tanto la calidad de vida como la efectividad del tratamiento, se recomienda asociarlo con ondansetrón para el manejo de las náuseas y ácido fólico, ya que este fármaco reduce las reservas y la formación de este último. Es fundamental también valorar su efectividad mediante la realización de hemogramas y el análisis del perfil hepático de forma regular.<sup>14</sup>

La Ciclosporina y el Tacrolimus son agentes que se reservan específicamente para aquellos casos de colitis ulcerosa grave que no responden a otros tratamientos. Funcionan como una medida temporal, a menudo denominada "terapia puente", para estabilizar al paciente. Es crucial destacar que estos tratamientos conllevan efectos adversos frecuentes y potencialmente graves, lo que exige un control estricto de los niveles farmacocinéticos. Por esta razón, no se consideran una terapia inicial en estos pacientes<sup>14 y 6</sup>

### C. Terapias biológicas: Anticuerpos monoclonales Anti TNF

Cuando se habla de tratamientos biológicos para niños con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) moderada a grave, el infliximab y el adalimumab son, sin duda, las opciones más comunes. Para el uso de infliximab en niños, se requiere que tengan al menos 6 años.<sup>14</sup>

El infliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico que se dirige específicamente al factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ). Este fármaco, que combina componentes humanos y murinos, actúa bloqueando el TNF- $\alpha$ , una citocina clave que impulsa la inflamación intestinal en estos cuadros clínicos. Es importante señalar que su acción se centra en el TNF- $\alpha$  y no en la linfoxina (TNF- $\beta$ )<sup>28</sup>

Por otro lado, el adalimumab es un anticuerpo monoclonal completamente humano. Su mecanismo de acción también consiste en neutralizar la función biológica del TNF- $\alpha$ . Esto lo logra al impedir que el TNF- $\alpha$  interactúe con sus receptores en la superficie celular (los receptores p55 y p75), lo que a su vez atenúa sus efectos proinflamatorios. Es interesante observar que, actualmente, el adalimumab parece prescribirse con mayor frecuencia que el infliximab.

La pauta posológica de ambos tratamientos biológicos se ajusta siempre al peso corporal del paciente (considerando si pesa más o menos de 40 kg) y puede variar ligeramente según la subpatología específica de la EII que presente el niño.<sup>14</sup>

El uso de adalimumab e infliximab en niños con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) se ajusta al peso y al tipo de patología.<sup>14</sup>

El adalimumab destaca por su rápida absorción, que facilita una remisión veloz, aunque hay que monitorear efectos adversos graves como linfomas. Por su parte, el infliximab, según la Asociación Española de Pediatría, se administra a 5 mg/kg en las semanas 0, 2 y 6 para la inducción de la remisión tanto en enfermedad de Crohn como en colitis ulcerosa, con un mantenimiento de 5 mg/kg cada 8 semanas, y si no hay respuesta en 10 semanas (Crohn) u 8 semanas (colitis ulcerosa), se considera un fracaso del tratamiento. En general, la terapia biológica se usa cuando los tratamientos convencionales no funcionan, siendo eficaz en la reducción del uso de corticoides y las tasas de hospitalización y recaídas, y en 2022 su prescripción fue más común para la enfermedad de Crohn.<sup>30</sup>

El infliximab (IFX) como adalimumab son tratamientos eficaces para la EII pediátrica y aprobados. Parece ser que el IFX si se combina con inmunomoduladores mejora su efecto para inducir la remisión, algo que es bastante prometedor. En cambio, el adalimumab presenta una eficacia similar en monoterapia, siendo ideal para pacientes pediátricos o con riesgo inmunológico. La selección del fármaco debe ser individualizada, basándose en la experiencia, el perfil de seguridad y la adherencia esperada del paciente.<sup>32</sup>

Finalmente, en la [ **Tabla 1** ] se resume los principales grupos farmacológicos

| PRINCIPALES GRUPOS DE TRATAMIENTO Y POSOLOGÍA RECOMENDADA |                               |                                                         |
|-----------------------------------------------------------|-------------------------------|---------------------------------------------------------|
| Grupo farmacológico                                       | Ejemplos                      | Dosis                                                   |
| <b>Corticoides</b>                                        | Metilprednisolona             | 1–2 mg/kg/día Volumen oral (VO) , máx. 40–60 mg/día     |
|                                                           | Budesonida                    | Máx. 9 mg/día VO                                        |
| <b>Aminosalicilatos</b>                                   | 5-ASA (5-aminosal)            | 50–80 mg/kg/día VO, máx. 4 g/día                        |
| <b>Tiopurinas</b>                                         | Azatioprina, 6-mercaptopurina | 2–3 mg/kg/día VO                                        |
|                                                           | 6-mercaptopurina              | 1–1.5 mg/kg/día VO                                      |
| <b>Inmunosupresor</b>                                     | Metotrexato                   | 15 mg/m <sup>2</sup> /semana SC, máx. 25 mg/día         |
| <b>Terapias Biológicas</b>                                | Infliximab                    | Dosis según subpatología, ajustada por peso según guías |
|                                                           | Adalimumab                    | Según peso corporal                                     |

empleados en el tratamiento de esta patología.

**Tabla 1:** Tratamiento EII pediátrica. Elaborado por el autor del TFG. Información extraída de “ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL EN PEDIATRÍA, UNA REVISIÓN”

#### D. Otros anticuerpos monoclonales: No anti TNF

En los últimos años, la terapéutica la EII pediátrica ha evolucionado con la incorporación de nuevas terapias biológicas dirigidas a dianas específicas del sistema inmunitario, Aunque todavía muchas de ellas están off label, por falta de datos específicos en la población pediátrica <sup>20</sup>

Dentro de ellas encontramos vedolizumab que es un anticuerpo monoclonal humanizado, que bloquea la interacción entre la integrina  $\alpha 4\beta 7$  y la molécula de adhesión celular de la mucosa 1 (MAdCAM-1), consiguiendo que el linfocito T no migre al intestino y no provoque inflamación.<sup>20</sup>

Por otro lado el ustenkizumab anticuerpo monoclonal humano, lo que le caracteriza con mayor especificidad su mecanismo de acción está basado en inhibidor de las interleuquinas IL-12 e IL-23, reduciendo la inflamación asociada con diversas enfermedades inmunomediadas. <sup>20</sup>

## 3. Objetivos

### 3.1 Objetivos generales

Demostrar con rigor la importancia de conocer los tratamientos actuales para esta afección, en especial los biológicos, utilizados en los casos más graves. Resaltando las diferencias significativas en esta población y señalar la necesidad de continuar la investigación en este campo.

### 3.2 Objetivos específicos

- Realizar estudio comparativo del infliximab y su biosimilar.
- Enfatizar la importancia de la investigación de nuevas terapias biológicas o de la monitorización de los fármacos estudiados para satisfacer la eficacia, seguridad, así como su tasa de retención

## 4. Metodología

Se han realizado búsquedas en distintas bases de datos, siendo la principal Medline, base de datos específica en medicina y biomedicina.

Para proceder se ha buscado en Decs, el mejor tesoro Mesh, para poder realizar una búsqueda más eficiente y específica. Al tratarse de una población específica se han utilizado filtros de edad, en concreto child que abarca de los 6 a los 17 años.

Como el trabajo es bastante general a nivel patológico se han realizado unas búsquedas más generales a nivel de las enfermedades inflamatorias intestinales, usando los filtros de edad, Por otro lado, también se han realizado búsquedas

más específicas de cada una de las patologías: colitis ulcerosa y enfermedad inflamatoria intestinal.

No solo se han realizado búsquedas a nivel de bases de datos, si no también se ha realizado un sondeo a nivel de guías terapéuticas de tratamiento a nivel de pediatría en las principales asociaciones de pediatría, sobre todo a nivel de España. A nivel mundial se ha consultado la revista Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine (JPNIM)<sup>40</sup>, una revista multidisciplinaria de tipo revisión por pares que proporciona información sobre nuevos avances en pediatría y neonatos.

#### 4.1 Criterios de inclusión

El objetivo era garantizar la relevancia, actualidad y aplicabilidad de los estudios seleccionados

- Rango de edad de child de 6 a 17 años
- Rango de tiempo de estudios publicados máximo 10 años: se consideraron únicamente aquellos artículos publicados en los últimos diez años (entre 2015 y 2025).

Se incluyeron estudios que abordasen de forma específica a pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII), ya fuera en forma de enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa, y que evaluaran el uso de infliximab, tanto en su formulación original como en sus biosimilares.

Se filtraron los estudios que incluyeran a sujetos comprendidos entre los 6 y los 17 años, utilizando los filtros por edad “Child” y “Adolescent” disponibles en las bases de datos. Asimismo, se priorizaron estudios originales, ensayos clínicos, revisiones sistemáticas y metaanálisis que analizaran aspectos como la eficacia terapéutica, la farmacocinética y la comparación entre infliximab de referencia y sus biosimilares.

#### 4.2 Criterios de exclusión

Por otro lado, se aplicaron criterios de exclusión para asegurar la calidad metodológica de la evidencia recopilada. Se descartaron aquellos estudios que incluían exclusivamente a población adulta o en los que no era posible extraer

datos específicos sobre menores de edad. También se excluyeron artículos publicados con anterioridad a 2015

### 4.3 Diagrama de flujo de la selección

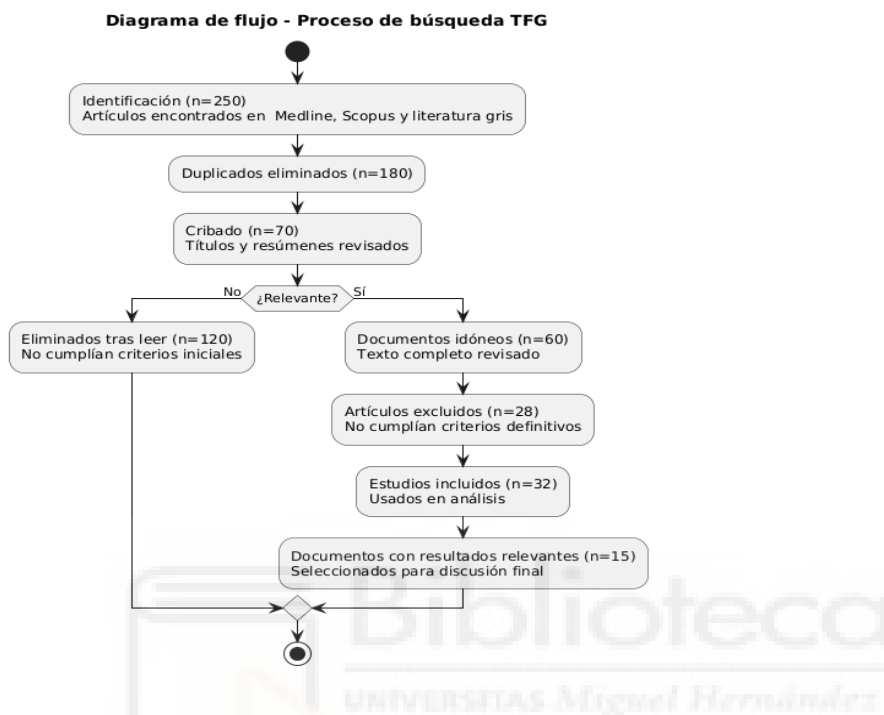


Figura: 6 Diagrama de flujo de selección

Al aplicar los criterios de inclusión establecidos, como el rango de edad de 6 a 17 años y una antigüedad máxima de diez años desde la fecha de publicación, se produjo una notable reducción en el número de estudios inicialmente obtenidos [Figura: 6].

En el momento de coger datos para completar los resultados y redactar la discusión se seleccionaron los artículos de un rango 2018- 2025.

Esta selección rigurosa permitió centrar el análisis en artículos más adecuados, actuales y ajustados a los objetivos específicos de esta revisión bibliográfica.

## 5.Resultados de la búsqueda

Tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión establecidos, se seleccionaron un total 15 artículos. La mayoría correspondían a estudios observacionales, ensayos clínicos y revisiones como sistemáticas y bibliográficas publicados entre

2018 y 2025 A continuación en los anexos, se puede encontrar la tabla resumida con los principales artículos seleccionados de forma rigurosa para los resultados.[Tabla 6]

El infliximab, anticuerpo monoclonal aprobado por la AEMPS en 2005, continúa siendo el más empleado en diversas especialidades como reumatología, digestivo y dermatología, acumulando experiencia clínica en aproximadamente 1.008.000 pacientes tratados. Su biosimilar fue aprobado por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) en junio de 2013 y autorizado para su uso en España en 2015, marcando un hito en el acceso a terapias biológicas más coste-efectivas. La autorización fue promovida por la expedición de la patente del infliximab en 2015.<sup>20</sup>

## 5.1 Optimización de la eficacia infliximab

Un estudio retrospectivo llevado a cabo por Chung en 2023 analizó la influencia del aclaramiento temprano de infliximab (IFX) en la eficacia clínica a largo plazo en una cohorte de 85 pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn, con un seguimiento medio de 104 semanas. Utilizando un modelo farmacocinético poblacional, los autores identificaron que el aclaramiento de IFX fue el único predictor fuerte de remisión clínica, con una odds ratio que osciló entre 0,179 y 0,426 por cada aumento de 0,1 L/día. De este hallazgo se extrae la idea de que un aclaramiento elevado se asocia con una menor probabilidad de lograr la remisión, independientemente de la dosificación aplicada.

Entre las variables que influyeron significativamente en el aclaramiento: se encontraron niveles elevados de proteína C reactiva (PCR), albúmina sérica baja y bajo peso corporal, todos ellos asociados con una mayor eliminación del fármaco. Aunque algunos pacientes recibieron dosis más altas de IFX, la mayoría de estos ajustes fueron reactivos y ocurrieron durante la fase de mantenimiento, lo que indica que un aumento tardío de la dosis podría no ser suficiente para revertir la pérdida de respuesta clínica.<sup>26</sup>

Por tanto, los autores destacan la importancia de implementar estrategias de monitorización proactiva, especialmente en las etapas iniciales del tratamiento,

para ajustar precozmente la dosificación en función de parámetros farmacocinéticos individuales [Tabla 2]. Este enfoque permitiría optimizar la exposición al fármaco, reducir el riesgo de formación de anticuerpos antifármaco (ATI) y mejorar los resultados clínicos en la población pediátrica con EII.<sup>26</sup>

| VARIABLES QUE INFLUYEN EN EL ACLARAMIENTO |                                                              |                                                                                    |
|-------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| VARIABLE                                  | RELACIÓN CON ACLARAMIENTO (CL) DE IFX                        | IMPACTO CLÍNICO                                                                    |
| Proteína C reactiva (PCR)                 | Relación positiva                                            | PCR alta = Mayor CL de IFX = Peor respuesta clínica                                |
| Albúmina sérica                           | Relación negativa                                            | Albúmina baja = Mayor CL = Menor eficacia del tratamiento                          |
| Peso corporal                             | Relación positiva                                            | Peso bajo = Mayor CL por kg                                                        |
| Dosis de IFX (mg/kg)                      | No predictor directo                                         | Diferencias de dosis no explican diferencias clínicas si no se ajustan precozmente |
| Momento de ajuste de dosis                | Mayoría de ajustes fueron a nivel de monitorización reactiva | Ajustes tardíos no logran revertir pérdida de respuesta                            |
| Presencia de anticuerpos anti-infliximab  | Débil asociación con el aclaramiento                         | Medición limitada por interferencia con niveles altos de infliximab                |

**Tabla 2** Influencia de las variables en el aclaramiento. Elaborado por mí. Información de “Early Infliximab Clearance Predicts Remission in Children with Crohn's Disease”<sup>26</sup>

El descubrimiento de nuevos marcadores sanguíneos relacionados con la depuración del infliximab, podría optimizar la dosificación desde el inicio del tratamiento y durante su monitorización. Lo que daría resultados esperanzadores en la eficacia del tratamiento.

En el estudio de Samuels<sup>27</sup> fue identificar los cambios en cuatro biomarcadores relacionados con el aclaramiento del infliximab: albúmina sérica, peso, velocidad de sedimentación globular y expresión de CD64 en neutrófilos, durante el tratamiento temprano, y evaluar si la integración de estas covariables, al ser variables en el tiempo, permite predecir con mayor precisión la concentración del fármaco, extrapolando al tipo de relación que presenta con el aclaramiento.<sup>27</sup>

Antes la recogida de datos se hacía de forma fija, pero en el estudio de Samuels.A. Se observó que los biomarcadores son variables en el tiempo de manera rápida.

La población del estudio incluía dos cohortes pediátricas, la REFINE y la APPDASH, que demostraron que realizar cambios dinámicos en los modelos de predicción permite reducir significativamente el sesgo en la estimación de las concentraciones de infliximab. Esto posibilita una dosificación más personalizada, eficaz y segura, reduciendo el uso excesivo del fármaco y el coste económico asociado, además de mejorar los resultados en las primeras fases del tratamiento.<sup>27</sup>

Se supuso que habría problema en el modelo durante la fase de inducción, debido a los cambios rápidos en las covariables de la depuración del fármaco. Lo que hace que la población pediátrica requiera de mayores dosis al principio para alcanzar las concentraciones necesarias del fármaco a nivel plasmático.

Existe una necesidad crítica de desarrollar plataformas de dosificación y estrategias de modelado que consideren los cambios dinámicos en la depuración de infliximab durante el primer año de tratamiento.<sup>27</sup>

El estudio REFINE fue una cohorte observacional multicéntrica que inscribió de forma prospectiva a 78 niños y adultos jóvenes que comenzaron el tratamiento con infliximab para la enfermedad de Crohn en cuatro centros médicos entre 2014 y 2019. Durante el estudio REFINE, se determinaron biomarcadores longitudinales de inflamación y concentraciones de infliximab a lo largo del primer año de terapia.<sup>27</sup>

Por otro lado, la cohorte APPDASH incluyó a 161 niños y adultos jóvenes con enfermedad de Crohn que comenzaron el tratamiento con infliximab en el Centro Médico del Hospital Infantil de Cincinnati (CCHMC) entre 2019 y 2021. En ambas cohortes, los criterios de inclusión y la forma de obtener las concentraciones de infliximab y anticuerpos anti-infliximab (ADA) fueron sólidas.<sup>27</sup>

En la cohorte REFINE, se determinó la concentración mínima de infliximab en cada infusión durante el primer año (incluyendo un pico después de la infusión tras las dosis 1, 3 y 4). En la cohorte APPDASH, se determinó la concentración mínima en la dosis 3 o 4.

Incluir biomarcadores de respuesta temprana como el peso, la albúmina, la velocidad de sedimentación globular (VSG) y el CD64 en neutrófilos en los modelos farmacocinéticos ayudó a predecir con más exactitud los niveles de infliximab durante la inducción en niños con enfermedad de Crohn. Un modelo Emax fue significativamente más preciso que usar solo las covariables basales. Lo que sugiere que el uso de biomarcadores podría ser una buena estrategia para personalizar la dosis inicial, reducir el riesgo de sobreexposición y optimizar los resultados clínicos. Estos hallazgos respaldan la dosificación individualizada guiada por biomarcadores como una estrategia eficaz y coste-efectiva en el manejo temprano de la EII pediátrica, actualmente en evaluación en ensayos clínicos como REMODEL-CD.<sup>27</sup>

## 5.2 Infliximab y su biosimilar

La llegada de los biosimilares de infliximab, como CT-P13, ha ofrecido una opción más accesible para el tratamiento de la EII pediátrica. Los estudios han mostrado que la eficacia de los biosimilares presenta similitudes con el infliximab original, lo que ha permitido su inclusión en el tratamiento de pacientes pediátricos con EII refractaria a otros tratamientos. A pesar de esto, la inmunogenicidad sigue siendo de gran preocupación. Sin embargo, los estudios actuales no han reportado diferencias significativas en los efectos adversos entre los biosimilares y el infliximab original en la población pediátrica, sugiriendo que ambos comparten perfiles de seguridad similares.<sup>13</sup>

Los estudios de inducción con infliximab biosimilar mostraron tasas de respuesta clínica comprendidas entre el 86 % y el 90 %, y tasas de remisión clínica entre el 67 % y el 68 %, lo que evidencia una alta eficacia terapéutica y una remisión clínica aceptable.<sup>13</sup>

Sin embargo, estudios in vitro no clínicos con CT-P13 destacaron diferencias en la unión al receptor FcγRb y en la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos con respecto a la molécula de referencia infliximab. A pesar de ello, otras investigaciones han mostrado que ambas formas de infliximab presentaron efectos similares en la inducción de apoptosis, supresión de citocinas y

promoción de macrófagos reguladores, sin diferencias significativas en la citotoxicidad mediada por anticuerpos. <sup>13</sup>

A nivel clínico, no se han encontrado diferencias significativas en inmunogenicidad entre infliximab originador y su biosimilar; la frecuencia de formación de ATI fue similar en ambos grupos, sin impacto negativo en la respuesta inmunitaria. La mayoría de las reacciones inmunológicas fueron no anafilácticas (no mediadas por IgE), permitiendo continuar el tratamiento bajo protocolos específicos. <sup>13</sup>

| PRINCIPALES ESTUDIOS QUE ABALAN EL USO DEL BIOSIMILAR VS INFLIXIMAB |                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                      |
|---------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Estudio                                                             | Población                                                                                                                                                      | Intervención                                                                                                                                                                | Resultados                                                                                                                                                                         | Eventos adversos                                                                                                                                                                     |
| <b>Estudio Chanchlani</b>                                           | Estudio multicéntrico prospectivo con una participación de 278 pacientes pediátricos                                                                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 175 tratamiento con infliximab</li> <li>• 82 tratamiento biosimilar infliximab</li> <li>• 21 con tratamiento adalimumab</li> </ul> | <p>El 85% de los pacientes con tratamiento con infliximab mostraron respuesta</p> <p>El 86 % de los pacientes con tratamiento con el biosimilar infliximab mostraron respuesta</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ No se produjeron eventos adversos inesperados</li> <li>✓ 5 % con eventos leves (erupción, fiebre, anomalías sanguíneas, disnea).</li> </ul> |
| <b>Estudio Sieczkowski-Golub</b>                                    | 36 pacientes pediátricos de 3 Hospitales de Polonia                                                                                                            | 3 dosis de inducción con biosimilar                                                                                                                                         | Respuesta clínica 86% a las 14 semanas<br>remisión en 67 %                                                                                                                         | Reacción alérgica leve, efectos leves principalmente respiratorios.                                                                                                                  |
| <b>Estudio Richmond</b>                                             | De 40 pacientes pediátricos sin tratamiento anti-TNF previo: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 29 pacientes EC</li> <li>• 11 pacientes CU</li> </ul>    | Infliximab biosimilar                                                                                                                                                       | Remisión del 67% pacientes<br>Mejoría significativa en el PCDAI.                                                                                                                   | Reacción alérgica asociada a la infusión                                                                                                                                             |
| <b>Estudio Nikkonen</b>                                             | Estudio retrospectivo en 51 pacientes pediátricos: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 33 EC</li> <li>• 5 CU</li> <li>• 13 EII no diferenciada</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 28 infliximab</li> <li>• 23 infliximab biosimilar</li> </ul>                                                                       | 90% de respuestas clínicas sin diferencias entre los dos grupos                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                      |

**Tabla 3** Principales estudios comparativos. Elaborada por mí. Información extraída del artículo 13

Como bien podemos observar en [Tabla 3] : En el estudio de Nikkoken, un estudio retrospectivo realizado a 51 pacientes pediátricos, donde 33 de ellos tenía enfermedad de Crohn, 5 colitis ulcerosa y 13 enfermedad inflamatoria intestinal no diferenciada, que es un cuadro clínico menos conocido, pero también muy común. Obtuvieron resultados muy positivos a nivel de respuesta clínica, observándose una similitud entre los grupos.

Además, en estudios prospectivos (Richmond, Sieczkowska-Golub y Chanchlani), evaluaron el cambio del infliximab originador al biosimilar, no se observaron diferencias significativas en términos de eficacia clínica, con seguimientos que oscilaron entre los 3 y 13 meses. El perfil de seguridad del biosimilar fue comparable al del medicamento originador, sin incremento en la frecuencia ni en la gravedad de los efectos adversos tras el cambio.<sup>13</sup>

Finalmente, los estudios revisados sugieren que infliximab biosimilar es eficaz y seguro, con perfiles de eficacia, seguridad e inmunogenicidad comparables al originador. Asimismo, el cambio de fármaco no incrementó los efectos adversos ni comprometió su efectividad.

### 5.2.1 Reacciones infusionales

Como bien se sabe en pediatría solo está aprobado el uso de infliximab vía intravenosa. Se hablará más adelante más específicamente de este tema en el apartado 5.3

Diversos estudios señalaron la aparición de reacciones de hipersensibilidad tipo II mediadas por anticuerpos, así como niveles séricos bajos de infliximab asociados con pérdida de respuesta terapéutica y aparición de reacciones infusionales. Estas reacciones, causadas por la formación de anticuerpos antifármaco, constituyen la principal complicación inmunológica del tratamiento. Aunque su frecuencia varía según la patología de base y las series estudiadas, se estima que 1 de cada 20 pacientes con enfermedad de Crohn puede desarrollar reacciones infusionales.

Estas reacciones pueden clasificarse según el momento de aparición (agudas en las primeras 24 horas y tardías posteriormente) y su gravedad (leves,

moderadas o graves). Las reacciones agudas suelen manifestarse con síntomas dermatológicos (exantemas evanescentes) y generales (opresión torácica, mareo, disnea), pudiendo presentarse casos raros de anafilaxia. Las reacciones tardías, en cambio, se relacionan más con hipersensibilidad tipo II y se caracterizan por exantema, mialgias, artralgias y malestar general.

La administración concomitante de inmunosupresores como azatioprina o metotrexato puede reducir la inmunogenicidad, disminuyendo así el riesgo de formación de anticuerpos antifármaco. Se postula que los mecanismos inmunológicos incluyen la formación de inmunocomplejos solubles entre infliximab y anticuerpos generados, siendo su aparición dependiente de la proporción antígeno-anticuerpo. También se ha sugerido que el sistema inmunitario puede reconocer el infliximab como una estructura extraña, generando anticuerpos contra distintos epítomos del fármaco.

Es de importancia que el personal sanitario sepa actuar de manera inmediata, en las reacciones agudas. Suspendiendo la infusión y manteniendo el acceso intravenoso para la posible administración de fármacos. La monitorización de constantes vitales es esencial, especialmente ante signos graves como el broncoespasmo. La continuidad del tratamiento dependerá de la gravedad de la reacción.

En casos leves, el tratamiento puede ser restablecido al día siguiente; en reacciones leves o moderadas, se recomienda profilaxis con antihistamínico de tipo H1 como difenhidramina (25-50 mg) y paracetamol (500 mg) una hora y media antes de la administración. En reacciones graves, se emplea premedicación con corticoides: 100 mg de acetato de hidrocortisona intravenoso o 50 mg de prednisona oral el día previo.

El protocolo de actuación ante estas situaciones es para la población general por lo que sería necesario ajustar y realizar los cálculos para poder extrapolar este protocolo a pediatría.

## 5.3 Anticuerpos monoclonales

### 5.3.1 ANTI TNF

En la última década, el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) pediátrica ha experimentado un notable avance con la introducción de inmunoterapia con fármacos biológicos. Estos tratamientos han demostrado eficacia especialmente en casos moderados y graves que no responden a las terapias convencionales. El grupo más representativo en este ámbito son los anticuerpos monoclonales anti-TNF, entre los que destacan infliximab y adalimumab.<sup>14</sup>

Infliximab, el primer anti-TNF aprobado para el tratamiento de la EII, ha demostrado ser eficaz tanto en la enfermedad de Crohn (EC) como en la colitis ulcerosa (CU). Los ensayos clínicos iniciales como ACCENT I y II, así como REACH en población pediátrica, favorecieron su uso como terapia de mantenimiento, mostrando tasas significativas de remisión clínica mantenida. En CU, el estudio ACT 1 evidenció su eficacia también como terapia de inducción y mantenimiento, mientras que el estudio T-72 en niños reforzó estos hallazgos con resultados positivos, especialmente con administración cada 8 semanas. Cabe destacar que, a pesar de sus beneficios, infliximab se asocia a la necesidad de administración intravenosa y posibles reacciones adversas relacionadas con su naturaleza proteica.

Adalimumab, por su parte, representa una alternativa subcutánea completamente humana. El estudio IMAGINE 1 demostró su eficacia en niños con EC, incluso en aquellos previamente tratados con infliximab, aunque con una respuesta más baja en este subgrupo. En cuanto a la CU pediátrica, el estudio ENVISION I confirmó la eficacia del adalimumab, especialmente en pacientes no tratados con infliximab, con tasas de remisión clínica superiores con dosis altas y regímenes de mantenimiento semanal.

Otros anti-TNF como golimumab y certolizumab pegol<sup>14</sup> han mostrado eficacia en adultos, pero su uso en población pediátrica es limitado. Golimumab ha sido estudiado en un ensayo farmacocinético en niños con CU, mostrando una tasa de remisión prometedora, aunque con diferencias en los niveles plasmáticos

según el peso. Por su parte, certolizumab presenta escasa evidencia pediátrica y su único ensayo con niños fue suspendido rápidamente.

A la hora de elegir o no la terapia biológica se debe valorar si puede presentar tuberculosis activa o infecciones graves, en caso de que así sea se procede a la suspensión temporal del tratamiento. Del mismo modo, estas terapias están contraindicadas en combinación con vacunas de microorganismos vivos atenuados.

Se está viendo muchos fallos, tanto primario como en el secundario, a los anti TNF de hecho es uno de los problemas más comunes de adherencia al tratamiento

### 5.3.2 No anti TNF

Esto ha motivado la búsqueda de nuevas dianas terapéuticas y la introducción de fármacos como ustekinumab y vedolizumab, con distintos mecanismos de acción. Ustekinumab, dirigido contra las interleuquinas IL-12 e IL-23, ha mostrado resultados favorables en EC pediátrica según el estudio UniStar, especialmente en pacientes con peso superior a 40 kg. En CU pediátrica, la experiencia se limita a cohortes pequeñas, pero con tasas de remisión alentadoras, particularmente en pacientes naïve a anti-TNF.

Vedolizumab, con un mecanismo de acción selectivo intestinal, ha sido evaluado en estudios retrospectivos pediátricos, evidenciando seguridad y eficacia en pacientes con EII refractaria a anti-TNF. En uno de los estudios más representativos, liderado por ESPGHAN (Smith et al., 2020), se observaron tasas de remisión clínica del 37% en CU y 14% en EC en la semana 14, con una tendencia a la mejoría en seguimientos más prolongados.

En conjunto, los resultados muestran una evolución clara hacia terapias dirigidas con mayor especificidad inmunológica y perfil de seguridad favorable, especialmente relevantes en el manejo de pacientes pediátricos refractarios a tratamiento convencional. A pesar del avance, se mantiene la necesidad de estudios clínicos controlados de mayor tamaño y duración que permitan establecer pautas más sólidas de indicación y optimización de tratamiento en la práctica pediátrica.

| TERAPIAS BIOLÓGICAS Y SUS PRINCIPALES ESTUDIOS |                                       |                                                                       |                                                                                                                                   |                                                                                                                                                             |
|------------------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| MEDICAMENTO                                    | ADMINISTRACIÓN                        | ESTUDIOS PRINCIPALES                                                  | EFICACIA CLÍNICA                                                                                                                  | EFFECTOS ADVERSOS                                                                                                                                           |
| <b>Infliximab</b>                              | Intravenoso ( IV )                    | ACCENT I, ACCENT II, REACH, ACT 1,                                    | Alta eficacia en EC y CU (inducción y mantenimiento), con tasas sostenidas de remisión clínica                                    | Reacciones infusionales, infecciones, hipersensibilidad, efectos inmunológicos, necesidad de administración IV                                              |
| <b>Adalimumab</b>                              | Subcutáneo ( SC)                      | IMAGINE 1, ENVISION I                                                 | Eficaz en EC pediátrica, especialmente en pacientes naïve a infliximab; mejores resultados con dosis altas                        | Reacciones locales en el sitio de inyección, infecciones, mialgias, hipersensibilidad, efectos inmunológicos                                                |
| <b>Golimumab</b>                               | Subcutáneo / Intravenoso              | Ensayos pivotaes de adultos<br>Ensayo farmacocinético (CU pediátrica) | Prometedora en CU pediátrica; eficacia establecida en adultos; niveles plasmáticos variables según peso                           | Infecciones, reacciones alérgicas, inmunogenicidad, potenciales reacciones infusionales                                                                     |
| <b>Certolizumab Pegol</b>                      | Subcutáneo                            | Ensayo pediátrico suspendido : fase ii<br>NURTURE                     | Evidencia limitada en población pediátrica; eficacia no demostrada debido a suspensión del ensayo                                 | Reacciones en sitio de aplicación, infecciones, efectos inmunológicos; perfil de seguridad incompleto en niños                                              |
| <b>Ustekinumab</b>                             | Intravenosa / subcutáneo              | Estudio clínico UniStar21.<br>CU evidencia relegada a casos aislados  | off-label, extrapolado al uso en adultos en casos concretos                                                                       | Estudios muy recientes en esta patología faltan datos. las infecciones respiratorias superiores continúan siendo uno de los efectos adversos más frecuentes |
| <b>Vedolizumab</b>                             | Subcutánea (en estudio )/ intravenosa | estudios GEMINI 1 y 2                                                 | Avaladas por ensayos clínicos en fase avanzada y la experiencia clínica en pacientes pediátricos con CU y EC de moderada a grave. | Infecciones respiratorias, abscesos y fisuras anales, efectos particularmente relevantes en niños                                                           |

**Tabla 4:** Terapias biológicas y sus principales estudios. Elaborado por mí. Información extraída de la Sociedad Canaria de Pediatría

Los inhibidores del factor de necrosis tumoral (anti-TNF), como adalimumab, golimumab e infliximab, son los más utilizados en el tratamiento de la EII pediátrica. Como se puede observar en la **Tabla 4** las reacciones adversas más frecuentes asociadas con estos fármacos incluyen infecciones, especialmente en las vías respiratorias altas, trastornos hematológicos como neutropenia, leucopenia y trombocitosis, problemas neurológicos como enfermedades desmielinizantes, reacciones psoriasiformes, efectos autoinmunes como lupus y vasculitis, alteraciones hepáticas, angioedema, urticaria y uveítis.

En resumen, otros tratamientos biológicos están siendo evaluados. Vedolizumab, un anticuerpo monoclonal dirigido contra la integrina  $\alpha 4\beta 7$ , ha mostrado ser efectivo en pacientes con enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, especialmente aquellos con resistencia a tratamientos convencionales. No obstante, los efectos adversos más comunes asociados a vedolizumab incluyen infecciones respiratorias, abscesos y fisuras anales, efectos particularmente relevantes en niños. Por su parte, ustekinumab, un inhibidor de IL-12/23, también ha mostrado buenos resultados en pacientes pediátricos con EII refractaria, aunque al igual que otros tratamientos biológicos, las infecciones respiratorias superiores continúan siendo uno de los efectos adversos más frecuentes.

Por lo que a medida que las terapias biológicas avanzan, surgen nuevas opciones que podrían transformar el tratamiento de la EII pediátrica. Los inhibidores de JAK y los anti-IL-23, que están siendo evaluados en ensayos clínicos, ofrecen la posibilidad de un tratamiento más preciso al dirigirse a vías específicas de la inflamación. Estos tratamientos prometen un perfil de efectos adversos más favorable en comparación con los tratamientos biológicos actuales, con un enfoque cada vez más centrado en la medicina personalizada, lo que podría mejorar la seguridad y la eficacia de los tratamientos en el futuro.

## 6. Discusión

### 6.1 Infliximab y su biosimilar en pediatría: eficacia, seguridad y coste

En este trabajo se ha realizado una revisión bibliográfica sobre el uso de infliximab y el biosimilar CT P13 en enfermedades inflamatorias intestinales en población pediátrica. Además de otras terapias a nivel de anticuerpo monoclonales.

Existen ciertas dudas iniciales sobre los biosimilares, debido a su complejidad y su similitud con los medicamentos biológicos originales. Sin embargo, numerosos estudios clínicos a largo plazo han demostrado que la equivalencia terapéutica entre los biosimilares y sus productos de referencia es clara, lo que significa que los biosimilares tienen la misma eficacia y seguridad en los pacientes. Estos resultados respaldan la idea de que los biosimilares pueden ser una opción viable y segura en el tratamiento de diversas condiciones médicas.

Además, los biosimilares ofrecen un beneficio adicional en términos de sostenibilidad económica, especialmente en tratamientos de largo plazo, como los que se utilizan en pediatría. En el tratamiento pediátrico, donde los costos de los medicamentos pueden ser una barrera significativa para acceder a tratamientos efectivos, los biosimilares ofrecen una alternativa más económica sin comprometer la calidad ni los resultados terapéuticos. Esto hace que su uso más generalizado sea una opción atractiva, no solo para los pacientes, sino también para los sistemas de salud, que enfrentan una creciente presión por la sostenibilidad económica.<sup>20</sup>

| MEDICAMENTO            | PRECIO (PVL) | PRECIO (PVP) |
|------------------------|--------------|--------------|
| Remicade ( original )  | 536,28 €     | 615.88€      |
| Remsima (biosimilar)   | 482,65 €     | 554.9€       |
| Inflectra (biosimilar) | 439,75 €     | 510.29€      |

**Tabla 5** Comparativa del precio biosimilar vs infliximab original. Elaborada por mí. Información extraída de Vademecum.es

Recientemente, el uso de biosimilares en el tratamiento de enfermedades inflamatorias intestinales en niños ha experimentado un aumento significativo, influido principalmente por su costo más bajo en comparación con los biológicos convencionales. Se ha notado que los biosimilares Remsima® e Inflectra® presentan disminuciones de precio del 10% y 18% [Tabla 5], respectivamente, en relación con el infliximab original. Esta diferencia económica, sin afectar la eficacia clínica, evidencia una oportunidad significativa para optimizar los recursos del sistema de salud, particularmente en situaciones pediátricas, donde los tratamientos suelen ser largos y costosos.

En cuanto a la eficacia, estudios como el de Joanna Sieczkowska-Golub (2021) han demostrado que los biosimilares de infliximab son igual de eficaces que sus equivalentes de referencia en la población pediátrica. Según este análisis, los patrones de seguridad también son similares, sugiriendo que los biosimilares pueden ofrecer una alternativa segura y efectiva para estos pacientes.

Sin embargo, esta visión no ha sido siempre estándar. Por ejemplo, el estudio de Richmond (2015), realizado en el Reino Unido, señaló que la experiencia pediátrica con biosimilares en ese momento era limitada. El estudio evaluó de manera prospectiva la seguridad y eficacia de Remsima® en dos redes de gastroenterología pediátrica y concluyó que, aunque los resultados iniciales eran prometedores, se requería más evidencia para confirmar su seguridad a largo plazo en esta población. Esta discrepancia podría reflejar la rápida evolución del conocimiento científico en esta área, que ha permitido una evaluación más exhaustiva de los biosimilares en los últimos años.

Para reforzar la idea se obtuvieron datos de una revisión bibliográfica realizada en 2021 la cuál incluyó cuatro estudios clave, tres de ellos prospectivos (Sieczkowska-Golub<sup>4</sup>, Richmond<sup>5</sup> y Chanchlani<sup>21</sup>) y un estudio que analiza los datos del pasado, lo que se conoce como retrospectivo (Nikkonen). Se cogieron datos de 152 niños (116 con Enfermedad de Crohn (CD), 33 con Colitis Ulcerosa (UC) y 3 con Enfermedad Inflamatoria Intestinal no clasificada). Los resultados de esta revisión concluyen que los biosimilares de infliximab presentan una eficacia similar a los biológicos originales y que, en términos de seguridad, son

bastante seguros. Los eventos adversos más relevantes observados en estos estudios fueron infecciones respiratorias, con 51 casos reportados, lo que se atribuye al perfil inmunosupresor de estos tratamientos junto a otros efectos adversos conocidos anteriormente como las reacciones de infusión o reacciones adversas raras graves que se han dado en 1 episodio como el teratoma de ovario. A pesar de esto, se considera que el perfil beneficio riesgo es positivo, lo que refuerza la viabilidad de los biosimilares como alternativa terapéutica en pediatría.

Una metodología atractiva de comenzar a prever cuáles niños responderá de manera más efectiva al tratamiento es examinar cómo su cuerpo procesa y elimina el fármaco (aclaramiento (CL). En el contexto pediátrico, esta información parece proporcionarnos una perspectiva más enriquecedora que simplemente cuantificar la concentración del medicamento IFX en su sangre.

El estudio no mostró diferencias estadísticamente relevantes entre la supervisión proactiva y reactiva en cuanto a remisión, fracaso terapéutico, internaciones hospitalarias o sucesos adversos. Sin embargo, la supervisión proactiva sí logró lograr niveles más elevados de infliximab, lo que sugiere un posible beneficio de un control farmacológico más específico en las fases iniciales del tratamiento.

## 6.2 Nuevos anticuerpos monoclonales

Las terapias biológicas han generado un cambio significativo en la manera en que abordamos la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) en niños. Gracias a ellas, disponemos de una mayor variedad de alternativas, lo que resulta particularmente beneficioso para los niños que no reaccionan adecuadamente a los tratamientos convencionales. Medicinas como el vedolizumab (que influye en una proteína conocida como  $\alpha 4\beta 7$  integrina) y el ustekinumab (que interfiere con las interleuquinas IL-12/23) han probado su eficacia en estas situaciones.

No obstante, al igual que con cualquier fármaco, resulta crucial entender sus efectos adversos. Por ejemplo, ambos pueden causar infecciones en los sistemas respiratorios, que son muy frecuentes. También se han reportado otros

problemas en niños con el vedolizumab, como la presencia de abscesos o fisuras en el ano.

Sin embargo, la investigación no cesa. En la actualidad, se están investigando nuevas rutas terapéuticas, tales como los inhibidores de JAK ( como tofacitinib) y los anti-IL-23 ( como ustekinumab), que se encuentran en etapa de ensayos clínicos. El objetivo es que estas moléculas emergentes posibiliten tratamientos más precisos, con menos reacciones adversas y una eficacia superior. Esto nos conduce a un enfoque más individualizado en la gestión de la EII en la infancia, lo que implica que podremos proporcionar tratamientos más seguros y ajustados a las necesidades particulares de cada paciente.

### 6.3 Limitaciones de los estudios

La búsqueda para la revisión bibliográfica se centró en estudios publicados en inglés y castellano. Esta restricción en el idioma pudo haber limitado el alcance de la evidencia disponible, introduciendo un potencial sesgo de selección lingüística.

De la misma forma, se enfocó la búsqueda en estudios recientes con el objetivo de reflejar el estado actual del conocimiento, lo cual podría haber excluido resultados negativos o tendencias históricas relevantes documentadas en publicaciones más antiguas. No obstante, la mayoría de los estudios actuales suelen situar sus hallazgos a partir de investigaciones previas, lo que podría minimizar parcialmente esta limitación.

Un factor clave que también merece atención es la naturaleza de la población pediátrica, que exige altos estándares éticos en la investigación clínica. La obtención del consentimiento informado y la estricta protección de los menores pueden dificultar el reclutamiento y el seguimiento a largo plazo, lo que potencialmente introduce sesgos de selección. Esta situación puede derivar en la obtención de resultados menos representativos, con un mayor riesgo de errores sistemáticos y aleatorios, en comparación con los estudios realizados en adultos.

Además, muchos de los estudios revisados presentan tamaños muestrales reducidos y diseños observacionales o no aleatorizados, lo que limita la validez externa de los resultados y dificulta la divulgación de las conclusiones. En particular, se ha identificado que la escasa potencia estadística puede obstaculizar la detección de diferencias significativas entre estrategias terapéuticas, como en el caso de la comparación entre monitorización proactiva y reactiva.

Finalmente, la heterogeneidad en los criterios de remisión y respuesta clínica, así como la falta de estandarización en la metodología de los estudios, representa otra limitación relevante. Por todo ello, se requieren ensayos clínicos controlados con un mayor número de participantes, un diseño más robusto y un seguimiento prolongado para confirmar la eficacia y seguridad de las intervenciones en esta población tan vulnerable.

## 7. Conclusión

El medicamento infliximab ha evolucionado a nivel del tratamiento de las enfermedades autoinmunes como los distintos tipos de artritis y lo que nos interesa de las enfermedades inflamatorias intestinales. Por otro lado, su biosimilar ha demostrado tener una ventaja a nivel de eficacia y seguridad en el tratamiento de patología en niños, a su vez se exponen en diversos estudios unas tasas de respuesta y remisión similares al medicamento original.

A nivel de su respuesta inmune es comparable, siendo ambas de fácil control. Se pueden observar reacciones infusionales casi todas leves y controlables mediante protocolos establecidos, lo que verifica que utilizar el biosimilar es seguro, eficaz además presenta una mejora significativa a nivel de la remisión y respuesta, lo que hace que se pueda valorar este tratamiento como alternativa apta en pediatría.

Se deben supervisar de cerca los efectos adversos, incluyendo infecciones y cambios hematológicos. Es crucial llevar a cabo un monitoreo continuo para analizar su seguridad e inmunogenicidad a largo plazo. Con el desarrollo de las

terapias biológicas, el manejo de la EII en pacientes pediátricos podría cambiar gracias a alternativas más personalizadas y específicas, lo que podría reducir los efectos adversos y optimizar los resultados clínicos para los niños.

La forma de manejar la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) en niños ha progresado notablemente por la implantación de tratamientos biológicos. Los inhibidores del factor de necrosis tumoral (anti-TNF), tales como infliximab, adalimumab y golimumab, han mostrado ser efectivos para lograr la remisión clínica y aumentar la calidad de vida. Sin embargo, su utilización está relacionada con varios efectos negativos e inmunogenicidad, lo que restringe su efectividad en determinados pacientes.

Frente a los niveles de fallos tanto primarios como secundarios a estos tratamientos, se han incorporado medicamentos con diferentes mecanismos de acción, tales como vedolizumab (anti-integrina  $\alpha 4\beta 7$ ) y ustekinumab (inhibidor de las interleuquinas IL-12/23), que han demostrado resultados positivos en cuanto a seguridad y eficacia en pacientes pediátricos con EII refractaria.

En pediatría, uno de los principales desafíos en la investigación es la dificultad para realizar estudios clínicos debido a las estrictas consideraciones éticas que deben respetarse. Los niños son una población especialmente protegida, lo que limita significativamente la posibilidad de obtener datos específicos para esta edad. Como resultado, muchos tratamientos en esta población se basan en extrapolaciones de estudios realizados en adultos, adaptando parámetros farmacocinéticos que no siempre reflejan con precisión las particularidades del metabolismo infantil, lo que puede comprometer la claridad y precisión de las recomendaciones terapéuticas.

Es importante mencionar que la prevención podría desempeñar un papel crucial en la reducción de la incidencia y prevalencia de esta enfermedad, especialmente considerando que cada vez se diagnostica con mayor frecuencia en edades tempranas. Algunos estudios preclínicos en modelos animales, como ratones, han sugerido que intervenciones tempranas en la madre, como

modificaciones en la composición de la leche materna, podrían tener un efecto protector y reducir el riesgo de que el niño desarrolle esta patología. Sin embargo, estos hallazgos no son del todo concluyentes y se requiere más evidencia para confirmar su relevancia en humanos.

Por lo que todo tratamiento pediátrico presenta bastante sesgo ya que la mayoría de los datos se obtienen de estudios observacionales dificultando así la obtención de datos con una buena significación estadística.

## 8. Bibliografía

1. Rosen MJ, Dhawan A, Saeed SA. Inflammatory Bowel Disease in Children and Adolescents. JAMA Pediatrics [Internet]. 28 de septiembre de 2015;169(11):1053. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2015.1982>
2. Rufo PA, Walton VE, Sherry L, et al. Updated guidelines for the use of infliximab and adalimumab in pediatric inflammatory bowel disease: Recommendations from the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. Gastroenterology. 2023;165(1):187-200
3. Ruemmele, F. M., Veres, G., Kolho, K. L., Turner, D., Gasparetto, M., de Ridder, L., Buderus, S., Martin-de-Carpi, J., Bronsky, J., Fagerberg, U., van Rheenen, P., Dias, J. A., Aloj, M., Russell, R. K., Paerregaard, A., Braegger, C. P., Hojsak, I., & Levine, A. (2023). Adalimumab use in paediatric inflammatory bowel disease: An updated ECCO-ESPGHAN guideline. Journal of Crohn's and Colitis, 17(9), 1333–1348.
4. Sieczkowska-Golub J, Jarzebicka D, Oracz G, Kierkus J. Biosimilars in paediatric inflammatory bowel disease. World Journal Of Gastroenterology [Internet]. 19 de septiembre de 2018;24(35):4021-7. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6148430/>
5. Richmond L, Curtis L, Garrick V, Rogers P, Wilson M, Tayler R, et al. Biosimilar infliximab use in paediatric IBD. Archives Of Disease In Childhood [Internet]. 7 de octubre de 2017;103(1):89-91 . Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5754881/>
6. Pediatría. Enfermedad inflamatoria intestinal pediátrica | Pediatría integral [Internet]. Pediatría integral. 2018. Disponible en: <https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2015-02/enfermedad-inflamatoria-intestinal-pediatica/>

7. Lisai-Goldstein Y, Focht G, Orlanski-Meyer E, Yogev D, Lev-Tzion R, Ledder O, et al. Serological Markers as Predictors of Anti-TNF Response in Children with Crohn's Disease. Digestive Diseases And Sciences [Internet]. 27 de noviembre de 2024; Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39604667>
8. Fantodji C, Rousseau MC, Nicolau B, Madathil S, Benedetti A, Jantchou P. Early life exposures and risk of inflammatory bowel disease: A nested case-control study in Quebec, Canada. Digestive And Liver Disease [Internet]. 1 de octubre de 2024; Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39379227/>
9. González AE, Segura PS, Lara DO, García SL, Villarino MTA, Escriche MJA, et al. Utilidad clínica de la determinación de niveles de CT-P13, biosimilar de infliximab, en el control de la enfermedad inflamatoria intestinal. Medicina Clínica [Internet]. 27 de noviembre de 2019;154(12):475-80. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31785803/>
10. Kim ES, Choi S, Choe BH, Park S, Lee YJ, Sohn SJ, et al. Comparison of endoscopic healing and durability between infliximab originator and CT-P13 in pediatric patients with inflammatory bowel disease. Frontiers In Immunology [Internet]. 22 de febrero de 2024;15. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38455036/>
11. Colombel JF, Narula N, Peyrin-Biroulet L. Management Strategies to Improve Outcomes of Patients With Inflammatory Bowel Diseases. Gastroenterology [Internet]. 9 de octubre de 2016;152(2):351-361.e5. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27720840/>
12. Serrano Nieto J. Terapia biológica en gastroenterología infantil [presentación]. En: CX Reunión Científica de la Sociedad de Pediatría de Andalucía Occidental y Extremadura; 2024 mar 8–9; Badajoz, España. Badajoz: Sociedad de Pediatría de Andalucía Occidental y Extremadura; 2024
13. Dipasquale V, Romano C. Biosimilar infliximab in paediatric inflammatory bowel disease: Efficacy, immunogenicity and safety. Journal Of Clinical Pharmacy And Therapeutics [Internet]. 2 de agosto de 2020;45(6):1228-34. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32743840/>
14. Grez C, Ossa JC. ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL EN PEDIATRÍA, UNA REVISIÓN. Revista Médica Clínica las Condes [Internet]. 1 de septiembre de 2019;30(5):372-82. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-enfermedad-inflamatoria-intestinal-en-pediatria-S071686401930077X>
15. Samanta A, Srivastava A. Biologics in the management of pediatric inflammatory bowel disease: When and what to choose. World Journal Of Clinical Pediatrics [Internet]. 20 de diciembre de 2024;14(1). Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11686582>

16. Turner D, Ruemmele FM, Orlanski-Meyer E, Griffiths AM, De Carpi JM, Bronsky J, et al. Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 1. Journal Of Pediatric Gastroenterology And Nutrition [Internet]. 31 de mayo de 2018;67(2):257-91. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/mpg.0000000000002035>
17. Puente LG, Flores EI, Benítez JM, Medina RM, Rodríguez IS, Melero PA, et al. Evolución tras el intercambio a infliximab biosimilar en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal en remisión clínica. Gastroenterología y Hepatología [Internet]. 1 de septiembre de 2017;40(9):595-604. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-gastroenterologia-hepatologia-14-articulo-evolucion-tras-el-intercambio-infliximab-S0210570517301826>
18. Quera R, Moreno M, Simian D, Ibáñez P, Lubascher J, Figueroa C, et al. Utilidad de la monitorización terapéutica de infliximab en el manejo de la enfermedad inflamatoria intestinal. Revista Médica de Chile [Internet]. 1 de noviembre de 2018;146(11):1241-51. Disponible en: <https://doi.org/10.4067/s0034-9887201800110124>
19. Sofprint. Nuevas terapias en enfermedad inflamatoria intestinal [Internet]. Sociedad Canaria de Pediatría de Tenerife. 2022. Disponible en: <https://scptfe.com/nuevas-terapias-en-enfermedad-inflamatoria-intestinal/>
20. CIMA :: Centro de información de medicamentos [Internet]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>
21. Chanchlani N, Russell RK. Editorial: Infliximab induction therapy in pediatric Crohn's disease—A cost-effective strategy? Alimentary Pharmacology & Therapeutics [Internet]. 21 de mayo de 2024;60(1):93-4. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/apt.18033>
22. ACTUALIZACIÓN EN EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL [Internet]. Sociedad Valenciana de Farmacia Hospitalaria V. Ana García Monsalve; 2020 nov. Disponible en: <https://svfh.es/wp-content/uploads/2020/11/MODULO-6.-Actualizacion-en-el-tratamiento-de-la-Enfermedad-Inflamatoria....pdf>
23. Viso LM. Investigación básica. Enfermedad Inflamatoria Intestinal Al Día [Internet]. 1 de enero de 2015;14(1):33-5. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedad-inflamatoria-intestinal-al-dia-220-articulo-investigacion-basica-S169678011500007X>
24. Croft NM, Faubion WA, Kugathasan S, Kierkus J, Ruemmele FM, Shimizu T, et al. Efficacy and safety of adalimumab in paediatric patients with moderate-to-severe ulcerative colitis (ENVISION I): a randomised, controlled, phase 3 study. The Lancet Gastroenterology & Hepatology [Internet]. 19 de junio de 2021;6(8):616-27. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34153231/>
25. Figueroa C. Epidemiología de la enfermedad inflamatoria intestinal. Revista Médica Clínica las Condes [Internet]. 1 de julio de 2019;30(4):257-61. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-epidemiologia-enfermedad-inflamatoria-intestinal-S0716864019300562>

26. Chung A, Carroll M, Almeida P, Petrova A, Isaac D, Mould D, Wine E, Huynh H. Early Infliximab Clearance Predicts Remission in Children with Crohn's Disease. *Dig Dis Sci*. 2023 May;68(5):1995-2005. doi: 10.1007/s10620-022-07783-3
27. Samuels A, Irie K, Mizuno T, Reifenberg J, Punt N, Vinks AA, et al. Integrating early response biomarkers in pharmacokinetic models: A novel method to individualize the initial infliximab dose in patients with Crohn's disease. *Clinical And Translational Science* [Internet]. 1 de febrero de 2025;18(2). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39985779/>
28. Samanta A, Srivastava A. Biologics in the management of pediatric inflammatory bowel disease: When and what to choose. *World Journal Of Clinical Pediatrics* [Internet]. 20 de diciembre de 2024;14(1). Disponible en: <https://www.wjgnet.com/2219-2808/full/v14/i1/100938.htm>
29. Rodríguez Martínez A, Velasco Rodríguez-Belvís M, Navas López VM. Enfermedad inflamatoria intestinal: colitis ulcerosa y enfermedad inflamatoria intestinal no clasificada. *Protoc diagn ter pediatr*. 2023;1:207-221. [https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/17\\_eii.pdf](https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/17_eii.pdf)
30. Martín de Carpi J, Viada Bris J, Jiménez Treviño S. Enfermedad de Crohn. *Protoc diagn ter pediatr*. 2023;1:191-205. Disponible en [https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/16\\_enf\\_crohn.pdf](https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/16_enf_crohn.pdf)
31. JNPM | Journal of Neonatal-Perinatal Medicine | Quarterly Peer-reviewed Articles, Editorials, Reviews, Research, Case Reports [Internet]. Disponible en: <https://www.jnpm.org/>
32. Zhang Y, Lin J, Shi Y, et al. Anti-TNF and immunosuppressive combination therapy is preferential to inducing clinical remission in patients with active inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis. *J Dig Dis*. 2021;22(6):331-341. doi:10.1111/1751-2980.12967
33. Sofprint. Nuevas terapias en enfermedad inflamatoria intestinal [Internet]. Sociedad Canaria de Pediatría de Tenerife. 2022. Disponible en: <https://scptfe.com/nuevas-terapias-en-enfermedad-inflamatoria-intestinal/>

## 9. Agradecimientos

Quiero agradecer, en primer lugar, a la persona que está leyendo esto por tomarse el tiempo de hacerlo. Espero que sea de su agrado y que contribuya a

actualizar conocimientos en campos no tan conocidos como las enfermedades inflamatorias intestinales, que aún siguen siendo una incógnita en muchos aspectos.

También quiero agradecer a mi tutor, por su atención y por ayudarme a plasmar esta idea de forma clara, con el fin de facilitar su difusión y comprensión.

No puedo dejar de mencionar a mi abuela, que desde arriba seguro que está muy orgullosa. Sí, abuela, lo conseguí: soy farmacéutica. Recuerdo cuando estaba ingresada y yo iba a visitarla; con orgullo le decía a las enfermeras: mi nieta va a ser farmacéutica.

Y cómo no, a mis padres, por su paciencia y por acompañarme en este camino. Nada ha sido fácil, pero siempre han sabido guiarme. Espero que estén orgullosos de mí

A mis abuelos, Gloria y Pepe, por ser uno de los pilares más importantes junto con mi abuela Merceditas en este camino. Me llena de orgullo que, después de tanto tiempo, podáis verme con el título en la mano, ese que tanto soñé.

Gracias.



## 10. Anexos

| AUTOR / ES                                                                             | ARTÍCULO                                                                                                                                                      | TIPO                                                                                                                                                                                                                      | RESULTADOS                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Año  |
|----------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| <b>Richmond L, Curtis L, Garrick V, et al</b>                                          | Biosimilar infliximab use in paediatric IBD                                                                                                                   | Revisión sistemática                                                                                                                                                                                                      | Biosimilar presenta eficacia y una mejora en la sostenibilidad del 38%                                                                                                                                                                                                                        | 2018 |
| <b>Sieczkowska-Golub, J., Jarzebicka, D., Oracz, G., et al</b>                         | Biosimilars in paediatric inflammatory bowel disease                                                                                                          | Revisión sistemática que analiza la evidencia disponible sobre el uso de biosimilares, especialmente infliximab biosimilar (CT-P13), en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) pediátrica.         | Biosimilares presentan eficacia, seguridad. Posibles diferencias en la inmunogenicidad pero no significativas. Reticencias de los digestivos por la falta de datos concluyentes en pediatría                                                                                                  | 2018 |
| <b>Quera R, Moreno M, Simian D, Ibáñez P, Lubascher J, Figueroa C, et al</b>           | Utilidad de la monitorización terapéutica de infliximab en el manejo de la enfermedad inflamatoria intestinal                                                 | Estudio observacional retrospectivo                                                                                                                                                                                       | La monitorización terapéutica de infliximab optimiza el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal, mejorando la eficacia y reduciendo la pérdida de respuesta.                                                                                                                     | 2018 |
| <b>González AE, Segura PS, Lara DO, García SL, Villarino MTA, Escriche MJA, et al.</b> | Utilidad clínica de la determinación de niveles de CT-P13, biosimilar de infliximab, en el control de la enfermedad inflamatoria intestinal. Medicina Clínica | Estudio observacional retrospectivo multicéntrico. Evaluar la utilidad clínica de la monitorización de niveles plasmáticos de CT-P13 (biosimilar de infliximab) en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) | La determinación de niveles plasmáticos de CT-P13 es una herramienta útil en el manejo de pacientes con EII, permitiendo optimizar el tratamiento y mejorar los resultados clínicos.                                                                                                          | 2019 |
| <b>Valeria Dipasquale Claudio Romano</b>                                               | Biosimilar infliximab in paediatric inflammatory bowel disease: Efficacy, immunogenicity and safety                                                           | Revisión bibliográfica cuatro estudios pediátricos (tres prospectivos y uno retrospectivo) que evaluaron la eficacia del infliximab biosimilar en la inducción de remisión.                                               | El infliximab biosimilar parece ser una alternativa eficaz y segura al infliximab de referencia en el tratamiento de la EII pediátrica. Sin embargo, los autores destacan la necesidad de realizar más estudios clínicos y de farmacovigilancia para confirmar estos hallazgos a largo plazo. | 2020 |
| <b>Ana García Monsalve</b>                                                             | Actualización en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal                                                                                      | Revisión técnica y formativa de la sociedad valenciana de farmacia hospitalaria                                                                                                                                           | Actualización integral sobre el tratamiento de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal                                                                                                                                                                                                          | 2020 |

|                                                                                                 |                                                                                                             |                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |      |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| <b>Kaija-Leena Kolh</b>                                                                         | Therapeutic Drug Monitoring and Outcome of Infliximab Therapy in Pediatric Onset Inflammatory Bowel Disease | Revisión de estudios observacionales analíticos previos sobre el monitoreo de infliximab en niños con enfermedad inflamatoria intestinal.                                              | Niveles valle de infliximab $\geq 3-5$ mg/ml ayudan a ajustar la terapia. La medición de anticuerpos identifica no respondedores para optimizar el tratamiento, sin afectar la respuesta a largo plazo                                                                                                                                                                                                            | 2021 |
| <b>Peyrin-Biroulet L, Sandborn WJ, Panaccione R, Domènech E, Pouillon L, Siegmund B, et al.</b> | Tumour necrosis factor inhibitors in inflammatory bowel disease: the story continues                        | Revisión narrativa                                                                                                                                                                     | Los inhibidores del factor de necrosis tumoral (anti-TNF) siguen siendo una piedra angular en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal, es fundamental implementar estrategias de monitorización terapéutica y personalización del tratamiento para superar desafíos como la pérdida de respuesta y la inmunogenicidad, mejorando así la eficacia y los resultados a largo plazo en los pacientes. | 2021 |
| <b>Aaron Chung · Matthew Carroll Patricia Almeida et</b>                                        | Early Infliximab Clearance Predicts Remission in Children with Crohn's Disease                              | Estudio observacional retrospectivo analítico y unicéntrico                                                                                                                            | El inicio de aclaramiento de infliximab es un potente indicador de remisión clínica en niños con la enfermedad de Crohn. Estos descubrimientos indican que el seguimiento precoz de la depuración de IFX podría ser beneficioso para perfeccionar el tratamiento y potenciar los resultados a largo plazo en este grupo de personas.                                                                              | 2022 |
| <b>Rufo PA, Walton VE, Sherry L, et al.</b>                                                     | Guía de práctica clínica actualizada                                                                        |                                                                                                                                                                                        | Recomendaciones clave para el uso de infliximab y adalimumab en niños y adolescentes con EII                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 2023 |
| <b>Yaara Lisai-Goldstein · Gili Focht · Esther Orlanski-Meyer et al</b>                         | Serological Markers as Predictors of Anti-TNF Response in Children with Crohn's Disease                     | Estudio observacional prospectivo que investiga la utilidad de ciertos marcadores serológicos para predecir la respuesta al tratamiento con anti-TNF en niños con enfermedad de Crohn. | El papel de los biomarcadores serológicos para predecir cómo responden los pacientes a los tratamientos anti-TNF es limitado, necesitamos más investigación. Esto nos ayudaría a entender mejor su rol con muestras más grandes.                                                                                                                                                                                  | 2024 |
| <b>Serrano Nieto, J</b>                                                                         | Terapia biológica en gastroenterología infantil                                                             | Una revisión actualizada del uso de terapias biológicas en gastroenterología pediátrica, especialmente                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 2024 |

|                                                                    |                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |       |
|--------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
|                                                                    |                                                                                                                                                               | en patologías como la enfermedad inflamatoria intestinal (EII).                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |       |
| <b>Neil Chanchlani y Richard K. Russell</b>                        | Infliximab induction therapy in pediatric Crohn's disease—A cost-effective strategy? Alimentary Pharmacology & Therapeutics                                   | Reflexión crítica u opinión experta, basada en la evidencia disponible                                                                                                              | Comenta un estudio reciente que muestra que infliximab como tratamiento de inducción en Crohn pediátrico es eficaz y coste-efectivo; promueve su consideración como primera línea                                                                                                                    | 2024  |
| <b>Arghya Samanta, Anshu Srivastava</b>                            | Biologics in the management of pediatric inflammatory bowel disease: When and what to choose                                                                  | Revisión de estudios observacionales analíticos, ensayos clínicos de fase iii que apoyaron la aprobación de infliximab y adalimumab en pediatría y algunas revisiones sistemáticas. | Los biológicos en EII pediátrica deben optimizarse con monitorización y selección adecuada para mejorar resultados y ampliar su uso                                                                                                                                                                  | 2025  |
| <b>Samuels A, Irie K, Mizuno T Reifenberg JPunt NVinks AAet al</b> | Integrating early response biomarkers in pharmacokinetic models: A novel method to individualize the initial infliximab dose in patients with Crohn's disease | Estudio retrospectivo observacional.                                                                                                                                                | La integración de biomarcadores de respuesta temprana en modelos farmacocinéticos representa una estrategia prometedora para personalizar la dosis inicial de infliximab en pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn, optimizando la exposición al fármaco y mejorando los resultados clínicos. | 2025. |

**Tabla 6** Resumen de los artículos relevantes seleccionados. Trabajo de fin de grado.