



ORIGINAL

Infliximab en enfermedad inflamatoria intestinal. ¿Es necesario premedicar?



Paulina Nuñez F.^a, Rodrigo Quera^{b,*}, Daniela Simian^b, Lilian Flores^a, Carolina Figueroa^a, Patricio Ibañez^a, Udo Kronberg^c, Jaime Lubascher^a y Gonzalo Pizarro^a

^a Programa Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Departamento Gastroenterología, Hospital San Juan de Dios Hospital, Universidad de Chile, Santiago, Chile

^b Clínica Las Condes, Santiago, Chile

^c Unidad de Coloproctología, Departamento de Cirugía, Clínica Las Condes, Santiago, Chile

Recibido el 24 de mayo de 2020; aceptado el 13 de julio de 2020
 Disponible en Internet el 20 de octubre de 2020

PALABRAS CLAVE

Infliximab;
 Reacciones adversas;
 Enfermedad inflamatoria intestinal;
 Enfermedad de Crohn;
 Colitis ulcerosa

Resumen

Introducción: El uso de infliximab (IFX) en enfermedad inflamatoria intestinal (EII) se ha asociado con un riesgo de 1-6% de reacciones a la infusión. La utilidad de premedicación con corticoides, paracetamol y/o antihistamínicos es controvertido.

Objetivo: Evaluar si en pacientes con EII que utilizan IFX hay diferencias en las reacciones secundarias a infusión entre aquellos que utilizan o no premedicación.

Métodos: Estudio descriptivo, observacional, retrospectivo en pacientes con EII, que han utilizado IFX entre enero 2009 y julio 2019. Se definieron como reacciones agudas aquellas ocurridas en las primeras 24 hrs.postinfusión y tardías después de ese período, clasificándose en leves, moderadas y severas. Se usó estadística descriptiva y de asociación (χ^2 ; $p < 0,05$).

Resultados: Se incluyeron 1.263 infusiones en un total de 64 pacientes, 52% hombres. Mediana de infusiones por paciente 22 (2-66). El 100% de las infusiones en inducción fueron con premedicación y en mantenimiento el 57%. La premedicación fue realizada con hidrocortisona, clorfenamina y paracetamol. La mayoría de las reacciones fueron agudas, de gravedad leve a moderada y ningún paciente necesitó discontinuar IFX. En mantenimiento hubo 9/718 (1,2%) reacciones a la infusión con premedicación y 4/358 (1,1%) sin ésta, sin diferencias significativas ($p = 0,606$). En inducción hubo 8/187 (4,3%) reacciones a la infusión, significativamente mayor al compararlas con ambos grupos de mantenimiento.

Conclusión: En esta cohorte de pacientes, el no usar premedicación en fase de mantenimiento de IFX no aumentó el número de eventos adversos a este fármaco. Estos resultados sugieren que su indicación no sería necesaria.

© 2020 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: rquera@clc.cl (R. Quera).

KEYWORDS

Infliximab;
Adverse reactions;
Inflammatory bowel
disease;
Crohn's disease;
Ulcerative colitis

Infliximab in inflammatory bowel disease. Is premedication necessary?**Abstract**

Background: The use of infliximab (IFX) in inflammatory bowel disease (IBD) has been associated with a 1-6% risk of infusion reactions. The usefulness of premedication with corticosteroids, paracetamol and /or antihistamines is controversial.

Aim: The aim of this study is to assess, in IBD patients on IFX, whether there are differences in secondary reactions to the infusion between those who use premedication or not.

Methods: A retrospective cohort study was performed identifying patients with a diagnosis of IBD who received IFX at our institution between January 2009 and July 2019. Acute reactions were defined as those that occurred in the first 24 hours postinfusion and late reactions for more than 24 hours. Infusion reactions were classified as mild, moderate and severe. Descriptive and association statistics were used (χ^2 ; $p < 0.05$).

Results: Sixty-four patients were included with 1,263 infusions in total, 52% men. Median infusions per patient was 22 (2-66). All induction infusions were administered with premedication, and in maintenance in 57% of them. Premedication was given with hydrocortisone, chlorphenamine and paracetamol. Most of reactions were acute, mild or moderate in severity and no patient needed to discontinue IFX. In the maintenance group, there were 9/718 (1.2%) infusion reactions with premedication and 4/358 (1.1%) without it ($p = 0.606$). In the induction group, there were 8/187 (4.3%) infusion reactions, significantly higher when compared with both maintenance groups.

Conclusions: In this group, premedication use during maintenance was not effective at reducing the rate of infusion reactions. These results suggest that premedication would not be necessary.

© 2020 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La llegada de la terapia biológica ha sido un avance fundamental en el tratamiento de los pacientes con enfermedades inflamatorias mediadas por el sistema inmune, incluida la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, psoriasis y artritis psoriática¹. El primer anti-Tumor Necrosis Factor (anti-TNF) disponible como estrategia terapéutica en la EII fue infliximab, un anticuerpo IgG1 κ quimérico de administración intravenosa dirigido contra TNF- α ².

Sin embargo, la administración de este biológico se ha asociado con un riesgo de reacciones postinfusión las cuales pueden ser agudas o tardías^{3,4}. Las primeras se presentan dentro de las 24 horas postadministración y ocurren aproximadamente en el 5-29% de los pacientes y hasta en 6% de las infusiones³⁻⁹. Los síntomas pueden variar desde reacciones leves como eritema, prurito, urticaria, fiebre, escalofríos, mialgias, parestesias e hipotensión asintomática, hasta reacciones graves que incluyen cuadros de anafilaxia, convulsiones e hipotensión sintomática^{3,9}. Los mecanismos que llevan a estas reacciones agudas aún no han sido aclarados^{4,10-13}. Se ha descartado reacciones por hipersensibilidad tipo 1 dado que niveles de IgE contra IFX se encuentran normales en pacientes que han presentado reacciones agudas postinfusión¹¹, sin embargo, la premedicación sigue siendo ampliamente utilizada en la práctica clínica para evitar reacciones agudas¹⁴⁻¹⁷. Esta estrategia incluye generalmente el uso de corticoesteroides (prednisona, dexametasona, hidrocortisona o metilprednisolona), agentes antihistamínicos (difenhidramina, loratadina o

cetirizina) y antipiréticos (paracetamol)^{7,8,15,18-21}. Además, algunos han asociado antieméticos (ondansetron) y prehidratación (suero fisiológico)^{22,23}. En una encuesta que incluyó 376 gastroenterólogos adultos y pediátricos, el 70% informó haber indicado un antihistamínico, 64% paracetamol y 48% un corticoesteroide antes de cada infusión de IFX¹⁶.

Por otra parte, las reacciones tardías se manifiestan entre las 24 horas y 14 días después de la administración del biológico y ocurren hasta en el 3% de las infusiones^{3,4,9}. Los síntomas más frecuentes son erupciones pruriginosas, fiebre, mialgias y artralgias³. La patogenia de estas reacciones se debe a una variedad de respuestas inflamatorias locales y sistémicas causadas por la fijación y activación del complemento que se desencadenarían por la unión de IFX a los anticuerpos anti-IFX⁴. Ante la falta de evidencia que sustente el uso de premedicación o que defina con claridad a qué grupo de pacientes beneficiaría esta estrategia, estudios han cuestionado su efectividad sobre todo en pacientes que se encuentran en terapia de mantenimiento^{7,8,22-25}.

El objetivo de este estudio es evaluar la efectividad de la premedicación en la prevención de reacciones adversas agudas y tardías postinfusión de IFX, tanto en fase de inducción como en mantenimiento.

Pacientes y métodos

Estudio observacional, descriptivo, transversal y analítico, realizado en pacientes ≥ 18 años de edad con diagnóstico confirmado de Enfermedad de Crohn (EC), Colitis Ulcerosa (CU) o EII no clasificable que recibieron IFX entre enero 2009 y julio 2019, en fase de inducción y/o mantenimiento y que

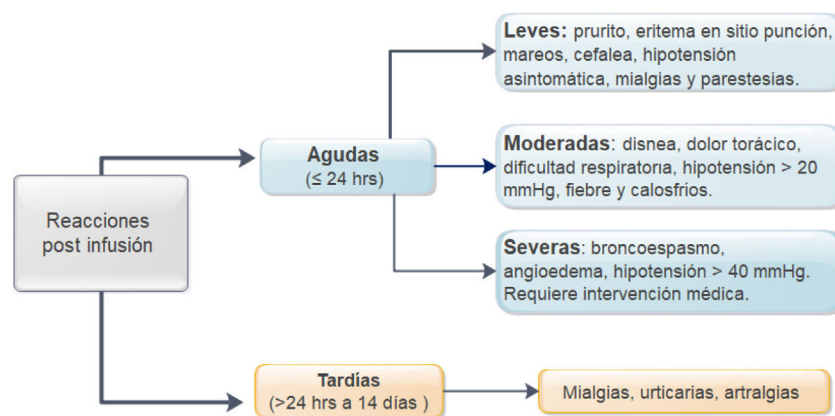


Figura 1 Reacciones postinfusión.

estuviesen incluidos en el Programa de Enfermedad Inflamatoria Intestinal de Clínica Las Condes. Se excluyeron los pacientes que se administraran el biológico en otro centro.

Las variables demográficas (edad, género y hábito tabáquico) y clínicas [diagnóstico, clasificación de Montreal, años de evolución de la enfermedad, años de ingreso al Programa de EII, tratamiento actual con mesalazina, tiopurínicos (azatioprina/6-mercaptopurina) y metotrexato, fase de inducción o mantenimiento con IFX (dosis, tiempo durante el cual se administró la infusión y el número de semanas de la infusión anterior), niveles de IFX (medición por ELISA con límite superior > 12 $\mu\text{g}/\text{mL}$) y anticuerpos contra IFX, requerimientos de optimización de terapia ya sea necesidad de aumentar dosis o acortar frecuencia de administración de IFX), antecedentes de uso previo de IFX (razón de la suspensión, incluyendo pérdida de respuesta, falta de adherencia, retiro de biológico por remisión clínica y curación mucosa), antecedentes de cirugía por la EII y alergias a medicamentos] fueron obtenidas del Registro con fines de Investigación de pacientes con EII de Clínica Las Condes, el cual fue aprobado por el Comité de Ética local en abril de 2012.

Al inicio del tratamiento con IFX, los pacientes recibieron 5 mg/kg a la semana 0,2 y seis semanas (fase de inducción). En caso de CU grave corticorefractaria, según criterio del gastroenterólogo tratante, se indicó un esquema optimizado (dosis de 10 mg/kg y/o administración semanal 0,1 y cuatro). Durante la fase de mantenimiento, la dosis administrada fue 5 mg/kg cada ocho semanas. Los ajustes en las dosis (10 mg/kg) e intervalos (cada cuatro o seis semanas) en esta fase fueron realizados según actividad clínica y en caso de estar disponibles con niveles de infliximab y anticuerpos contra el fármaco.

En relación a la premedicación, se incluyó el tipo de fármaco utilizado (hidrocortisona, prednisona, paracetamol, clorfenamina u otro tipo), incluido su dosis y vía de entrega. Se registraron todas las reacciones agudas postinfusión de infliximab. Estas incluyeron los síntomas, tratamiento proporcionado²⁷, necesidad de evaluación médica de emergencia, hospitalización y desensibilización. La severidad de la reacción se clasificó de acuerdo a las definiciones identificadas como leves, moderadas o graves (fig. 1)^{3,9}. En pacientes que presentaron reacciones tardías (1 a 14 días), se registraron los síntomas y el tratamiento requerido²⁷. Se

definió como pacientes de alto riesgo de reacción postinfusión a aquellos pacientes que tenían el antecedente de reacción previa a IFX, retraso en las infusiones (≥ 10 semanas desde la infusión anterior) o reintroducción del biológico después de un período de suspensión (≥ 20 semanas entre las infusiones)^{24,26-29}. Los pacientes de bajo riesgo fueron aquellos que no presentaban ninguna de las características mencionadas.

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la institución y se realizó manteniendo los principios de la Declaración de Helsinki.

Análisis estadístico

Dado que una reacción podría ocurrir en una infusión y posteriormente no volver a presentarse en el mismo paciente, cada administración de infliximab se consideró un evento único y se determinó tanto la estratificación de riesgo como frecuencia de reacción por infusión. Los resultados del estudio fueron analizados mediante el programa R Commander. Las variables categóricas se analizaron a través de frecuencia absoluta y porcentual. Las variables continuas se describieron con medidas de tendencia central y dispersión según la distribución de los datos (promedio y desviación estándar si distribuyeron normal y mediana y rango si no distribuyeron normal). Las variables continuas se compararon usando Mann-Whitney o t-test según distribución. Para variables categóricas se utilizó frecuencia relativa porcentual y para el análisis estadístico comparativo chi-cuadrado. Se determinó significancia estadística a un valor de $p \leq 0,05$.

Resultados

Pacientes

Se incluyeron 1.263 infusiones de IFX en un total de 64 pacientes. Los datos demográficos y clínicos de los pacientes se presentan en la tabla 1. Cuarenta pacientes con diagnóstico de EC, 23 de CU y uno con EII no-clasificable participaron en este estudio, 52% hombres, con una mediana de edad de 34 años (rango 16-74), y una mediana de duración de enfermedad de cinco años (rango 0-49). Sesenta y dos pacientes habían estado en algún momento con terapia

Tabla 1 Características Clínicas y demográficas de los pacientes con infliximab

n = 64 pacientes	n (%)
Diagnóstico	
Colitis ulcerosa	23 (36)
Enfermedad de Crohn	40 (63)
Colitis crónica no clasificable	1 (1)
Edad (años)≈	34 (16-74)
Sexo	
Hombres	33 (52)
Mujeres	31 (48)
Duración de enfermedad (años)≈	5 (0 - 49)
Cirugía	
Digestiva	16 (25)
Perianal	11 (17)
Tiempo entre diagnóstico y uso de infliximab (años)≈	4.5 (0 - 38)
Terapias biológicas previas	
Naive	57 (89)
Uso previo de Adalimumab	3 (5)
Uso previo de Infliximab (más de 1 año)	4 (6)

≈ (mediana; rango)

combinada (IFX más tiopurínicos/metotrexato). En relación a IFX, el 89% de los pacientes no había usado otro biológico y en cuatro pacientes se reintrodujo como estrategia después de un año de la última dosis (por razones extra-médicas). Ningún paciente tenía antecedentes de atopía, alergia o anafilaxia a algún fármaco.

Infusiones

La mediana de infusiones por paciente fue de 22 (rango 2-66). Todos los pacientes recibieron el IFX original (Remicade®). El 85% de las infusiones se realizó durante la fase de mantenimiento. Tanto en inducción como en mantenimiento, la dosis de IFX más utilizada fue 5 mg/kg (89 y 79% respectivamente) (tabla 2). Las infusiones de IFX se administraron en tres horas en el 74% de las infusiones, 18% en dos horas y 8% en más de tres horas (hasta ocho horas). En dos pacientes se realizó una desensibilización de IFX por programa^{4,30}, administrándose el biológico en ocho horas en uno de ellos. El 100% de las infusiones en inducción fueron con premedicación y en mantenimiento el 57%. La premedicación fue realizada con hidrocortisona (100 mg en 95% y 200 mg 5%), clorfenamina (10 mg) y paracetamol (1 g) en todos los pacientes. Ningún paciente recibió durante la premedicación prehidratación (suero fisiológico o ringer lactato) o antieméticos (ondansetron o domperidona).

De las 1.263 infusiones analizadas en este estudio, 64 (5%) fueron definidas como de alto riesgo. Cincuenta y dos por antecedente de una reacción aguda postadministración de infliximab, ocho por un retraso en las infusiones y cuatro por una reintroducción del biológico después de un tiempo > 10 semanas de la última infusión. En este grupo, 46 dosis fueron administradas durante la fase de mantenimiento y la dosis de infliximab fue de 10 mg/kg en el 57%. La

Tabla 2 Características de las infusiones infliximab

n = 1,263	n (%)
Inducción	187 (15)
Dosis	
Estándar o convencional	167 (89)
Optimizada (10 mg/kg o acelerada 0-1-4 semanas)	20 (11)
Terapias concomitantes Inducción	
Monoterapia	30 (16)
Terapia combinada (tiopurínicos/metotrexato)	157 (84)
Premedicación	187 (100)
Duración infusiones	
2 horas	23 (12)
3 horas	156 (83)
Más de 3 h (hasta 8 h)	8 (5)
Mantenimiento	1.076 (85)
Dosis	
Estándar o convencional	845 (79)
Optimizada (10 mg/kg cada 4-6 semanas)	231 (21)
Terapias concomitantes Mantenimiento	
Monoterapia	312 (29)
Terapia combinada (tiopurínicos/metotrexato)	764 (71)
Premedicación	613 (57)
Duración infusiones	
2 horas	912 (85)
3 horas	71 (7)
Más de 3 h (hasta 8 h)	93 (9)

premedicación fue indicada en 85% de las infusiones de este grupo. Se presentaron 10 (16%) reacciones agudas postinfusión (cuatro en inducción y seis en mantenimiento) todos con premedicación. Todos los eventos adversos ocurridos en la fase de inducción se produjeron en la segunda dosis de IFX, estando los pacientes premedicados. En mantenimiento tres eventos ocurrieron pese a que los pacientes habían recibido premedicación (tabla 3).

Por otra parte, 1.199 (95%) infusiones se clasificaron como de bajo riesgo para una reacción aguda postadministración de infliximab; 169 (14%) fueron dosis de inducción y la dosis fue de 5 mg/kg en el 97%. El 100% de estas recibieron premedicación, ocurriendo ocho reacciones agudas postadministración de IFX (tres en inducción y cinco en mantenimiento).

Los niveles de IFX fueron medidos en 79 infusiones, en un total de 32 pacientes (tabla 3). Nueve pacientes tenían dos mediciones y 13 más de tres mediciones durante el período de estudio. El rango de los niveles fue de 0.01 a 52.4 µg/mL. La presencia de anticuerpos contra IFX se midió en 14 infusiones, dos pacientes tenían dos mediciones. Los niveles de anticuerpos tuvieron un valor elevado en cinco infusiones (mediana 45,6 µg/mL, rango 26,5-125).

Tabla 3 Reacciones agudas postinfusión

Infusiones 1.263	Sin reacción 1.245 n = (%)	Reacción aguda 18 n = (%)
Inducción* = 187 (16)	180 (96)	7 (4)
<i>Dosis infliximab</i>		
Dosis 5 mg/kg	162 (90)	7 (10)
Dosis 10 mg/kg	18 (20)	0 (0)
<i>Terapia combinada</i>		
Si	156 (87)	3 (43)
No	24 (13)	4 (57)
<i>Duración infusión</i>	21 (12)	2 (29)
2 h	138 (76)	4 (57)
3 h	21 (12)	1 (14)
> 3 h		
<i>Premedicación</i>		
<i>Tipo de infusión</i>	180 (100)	7 (100)
Alto riesgo	14 (7)	4 (2)
Bajo riesgo	166 (89)	3 (1)
Mantenimiento = 1.076 (84)	1.065 (99)	11 (1)
<i>Dosis infliximab</i>		
Dosis 5 mg/kg	832 (78)	10 (91)
Dosis 10 mg/kg	228 (22)	1 (9)
<i>Terapia combinada</i>		
Si	749 (70)	7 (64)
No	316 (30)	4 (36)
<i>Duración infusión</i>		
2 h	199 (19)	0 (0)
3 h	773 (72)	10 (91)
> 3 h	93 (9)	1 (9)
<i>Premedicación</i>		
Sí	709 (67)	9 (82)
No	356 (33)	2 (18)
<i>Tipo de infusión</i>		
Alto riesgo	40 (4)	6 (0,6)
Bajo riesgo	1.025 (95)	5 (0,4)
<i>Niveles de infliximab n = 79</i>		
En rango o altos (> 3 µg/mL)	56 (71)	0 (0)
Bajos (< 3 µg/mL)	22 (28)	1(1)
<i>Anticuerpos n = 14</i>		
Altos (> 10 µg/mL)	4 (29)	1 (7)
Bajos (< 10 µg/mL)	9 (64)	0 (0)

* En inducción no se midieron niveles de Infliximab ni de anticuerpos.

Reacciones agudas

Dieciocho reacciones agudas se presentaron en este estudio (1,4% de las infusiones), las cuales se desarrollaron en nueve pacientes (14%), siete de ellas en pacientes con EC. La descripción de estos eventos, su severidad y manejo se aprecian en la [tabla 4](#). Al clasificar la severidad de las reacciones agudas, 13 de los episodios fueron leves, dos moderados y tres graves. Estos tres últimos eventos ocurrieron en el grupo que había recibido premedicación ([fig. 2](#)), en uno de estos pacientes se debió suspender

temporalmente el biológico y en dos se realizó desensibilización por programa con buena respuesta^{4,30}. Siete de las reacciones agudas ocurrieron en la fase de inducción, seis después de la segunda dosis. Las otras 11 reacciones se presentaron durante la fase de mantenimiento, nueve de éstas en pacientes que habían recibido premedicación ([fig. 2](#)). Las estrategias más frecuentes en el manejo de las reacciones agudas fueron disminuir la velocidad de infusión y detener su administración en 62 y 17% respectivamente ([tabla 4](#)). En ningún paciente fue necesario suspender IFX y cambiar de biológico.

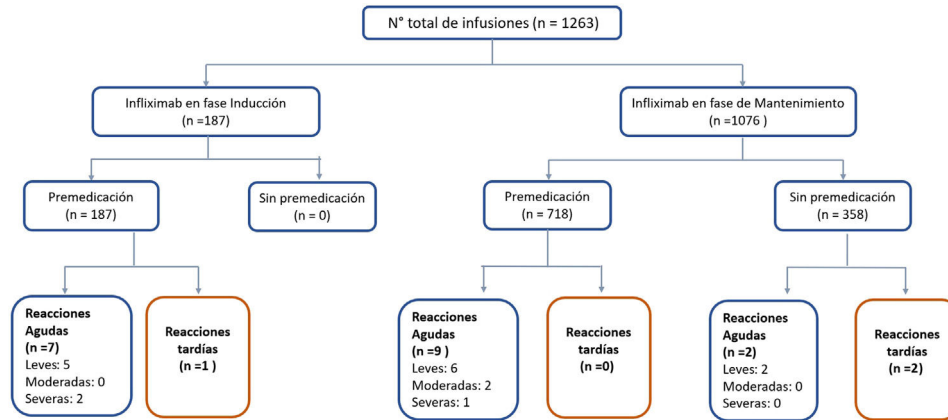


Figura 2 Tipo de reacción según uso premedicación o no.

Tabla 4 Reacciones agudas postinfusión

n = 18	n (%)
Síntomas descritos	
Palpitaciones	4 (22)
Mareos	3 (17)
Hipotensión asintomática	3 (17)
Rash cutáneo	3 (17)
Mialgias	2 (11)
Dificultad respiratoria	1 (5)
Hipotensión severa	1 (5)
Anafilaxis	1 (5)
Severidad de síntomas	
Leve	13 (72)
Moderado	2 (11)
Severo	3 (17)
Tratamiento	
Disminución velocidad de infusión	11 (62)
Detener infusión	3 (17)
Volemización	2 (11)
Oxígeno	1 (5)
Servicio de urgencia	1 (5)

Al realizar un análisis univariado, ser de alto riesgo se asoció a mayores reacciones agudas tanto en inducción ($p < 0,0001$) como en mantenimiento ($p = 0,00007$). Por otra parte, el uso de inmunomoduladores, se asoció a una menor frecuencia de reacciones adversas, aunque solo en la fase de inducción ($p = 0,0014$) (tabla 3).

Reacciones tardías

En este estudio se observaron solo tres reacciones tardías (0,2% de las infusiones). En inducción, un paciente refirió mialgia. Los otros dos eventos ocurrieron durante la fase de mantenimiento, un paciente que recibió premedicación presentó artralgias y el otro, sin premedicación, urticaria. Todos los pacientes recibieron clorfenamina y paracetamol como tratamiento de estas reacciones tardías. Solo en un paciente se disminuyó la dosis de IFX de 10 mg/kg a 5 mg/kg

cada ocho semanas. Ninguno paciente tenía niveles elevados de anticuerpos contra IFX.

En forma global, en la fase de mantenimiento hubo 9/718 (1,2%) reacciones postinfusión de infliximab con premedicación y 4/358 (1,1%) sin ésta, sin diferencias significativas ($p = 0,606$). Por otra parte, en la fase de inducción hubo 8/187 (4,3%) reacciones a la infusión, significativamente mayor al compararlas con ambos grupos de mantenimiento (grupo sin premedicación $p = 0,02$ y grupo con premedicación $p = 0,008$).

Discusión

En las últimas décadas, el tratamiento de la EII ha ido evolucionando con la llegada de la terapia biológica (anti-TNF, anti-integrinas y anti-p40 IL-12/23) y últimamente por las moléculas pequeñas, lo que ha permitido modificar la evolución de la enfermedad y con ello la calidad de vida de estos pacientes³¹. Específicamente IFX, en esquema de inducción y mantenimiento, ha demostrado ser altamente eficaz en reducir la inflamación, lograr la remisión clínica y endoscópica, reduciendo el número de hospitalizaciones y cirugía^{32,33}. Además, se ha demostrado que el uso precoz de IFX puede cambiar la evolución de la EII³⁴.

Aunque son infrecuentes³⁻⁹, las reacciones postinfusión de IFX preocupan tanto al paciente como al equipo tratante, por el riesgo de suspender la terapia considerando las limitadas estrategias terapéuticas aún disponibles en el manejo de la EII. Nuestros resultados confirman la baja frecuencia de reacciones agudas dentro de las primeras 24 horas (1,4% de las infusiones, 14% de los pacientes) y de reacciones tardías entre las 24 h y 14 días (0,2% de las infusiones, 4,7% de los pacientes).

Al clasificar la severidad de las reacciones agudas, el 87% de los eventos fueron leves a moderados, muy similar a lo descrito por otros^{9,14,23}. En el estudio de Gold et al.²³, el cual incluyó 7.090 infusiones, el 83% de las reacciones fueron leves a moderadas. Sin embargo, el porcentaje de eventos leves fue mayor en nuestro estudio (72 vs. 57%). El número de pacientes incluidos y por lo tanto la cantidad de infusiones, pueden explicar estas diferencias. Recientemente un estudio que incluyó pacientes que recibieron la administración de IFX en un centro ambulatorio, confirmó

que el porcentaje de reacciones graves es bajo (11,5% de las reacciones, 0,2% de todas las infusiones)⁹. Los síntomas postinfusión más frecuentes en nuestro estudio fueron palpitations, mareos, hipotensión asintomática y rash cutáneo. Otros han mencionado además prurito, disnea, mialgia, náuseas, urticaria, y cefalea, entre otros^{7,9,23}.

El 39% de las reacciones agudas postinfusión ocurrieron durante la fase de inducción. Otros han señalado que este porcentaje puede llegar a un 100% de los eventos, sobre todo después de la segunda dosis^{3,14}. En nuestro estudio, seis de las siete reacciones agudas durante la fase de inducción también se produjeron después de la segunda dosis.

En este estudio 5% de las infusiones fueron definidas como de alto riesgo, seis de 64 (9%) presentaron una reacción aguda. En un estudio que incluyó 986 infusiones de alto riesgo, solo el 5,4% presentó una reacción aguda postinfusión, sin tener relación con el uso de premedicación, independiente del tipo de fármaco utilizado como estrategia²³. Sin embargo, en nuestro estudio, se presentó un mayor porcentaje de reacciones agudas postinfusión tanto en inducción como en mantenimiento en el grupo de alto riesgo. Estudios prospectivos y con un mayor número de pacientes podrán definir la efectividad de la premedicación en este escenario. Por otra parte, estudios han mostrado que la premedicación no tendría un efecto protector en el grupo de bajo riesgo, donde solo se observó reacción adversa postinfusión en el 1%²³. Nuestros resultados confirman esta tendencia, solo 1% de las infusiones en este grupo presentó una reacción aguda.

La terapia combinada de IFX con tiopurínicos/metotrexato ha sido sugerida como una estrategia para disminuir la probabilidad de reacciones postinfusión^{4,35}. Nuestros resultados muestran que el uso asociado de inmunomoduladores durante la fase de inducción se asoció a menos eventos adversos. Por otro lado, estudios han demostrado que pacientes que desarrollan anticuerpos contra IFX tienen un riesgo dos veces mayor de desarrollar una reacción aguda y hasta seis veces de presentar un evento grave postinfusión del biológico^{13,37}. En un estudio randomizado controlado, se demostró que, aunque la premedicación con hidrocortisona disminuyó la formación de anticuerpos contra IFX, no eliminó el riesgo de desarrollar reacciones postadministración del biológico²². Sin embargo, otros estudios no han podido confirmar este efecto en pacientes que se encontraban en tratamiento con IFX en esquema de mantenimiento³⁶. En nuestro estudio solo uno de los pacientes que presentaron anticuerpos tuvieron una reacción postinfusión. Es importante mencionar, que la técnica utilizada para evaluar la presencia de anticuerpos, solo permitió medirlos cuando los niveles de IFX fueron bajos o ausentes³⁸.

Aunque no existen guías específicas para el manejo de las reacciones agudas postadministración de IFX, de acuerdo a recomendaciones terapéuticas basadas en estudios de casos^{3,8,9,23}, y opinión de expertos^{4,39}, la disminución de la velocidad de infusión, la suspensión temporal de administración del biológico, el uso de suero fisiológico o ringer lactato y el uso de fármacos son las medidas más sugeridas, similar a las que fueron utilizadas en nuestros pacientes. A diferencia de otros estudios^{9,14,39}, ningún paciente requirió suspender la terapia biológica de manera definitiva.

Las reacciones tardías postadministración de IFX solo se presentaron en tres oportunidades (0,2% de las infusiones), confirmando la baja frecuencia mostrada en otros estudios^{3,4,9}. En el estudio de Cheifetz et al.³ solo el 0,6% de los pacientes desarrolló una reacción tardía dentro de los 14 días postadministración de infliximab. Similar a lo descrito^{3,4,9}, los síntomas más frecuentes fueron urticaria, artralgias y mialgias. El tratamiento sugerido para estas reacciones es paracetamol y antihistamínico^{3,4,9}, el cual fue utilizado en nuestros pacientes.

Aunque la premedicación con corticoides, antihistamínicos y antipiréticos se utiliza con frecuencia para evitar el desarrollo de reacción postinfusión de IFX, estas carecen de una validación adecuada¹⁶. Nuestro estudio confirma que la premedicación con corticoesteroides, paracetamol y clorfenamina durante la fase de mantenimiento no disminuiría el riesgo de desarrollar una reacción aguda postinfusión (nueve de los 11 eventos se presentaron en el grupo que había recibido premedicación previa a la administración de IFX). Estudios han demostrado que el uso de premedicación con hidrocortisona²² o la combinación de esteroides intravenoso, antihistamínicos y paracetamol no previenen el desarrollo de reacciones agudas postinfusión de IFX^{7,9}. Al clasificar a los grupos según riesgo, nuestros resultados tampoco demuestran que el uso de premedicación reduzca el riesgo de desarrollar una reacción aguda postinfusión en el grupo de alto riesgo, confirmando lo señalado por otros²³. Además, el riesgo de desarrollar una reacción aguda severa no disminuiría en el grupo con premedicación, similar a lo descrito por otros⁴⁰. Por otra parte, las tres reacciones agudas severas se presentaron en pacientes que habían recibido premedicación. Aunque nosotros no hemos evaluado el uso de suero fisiológico como premedicación, Gold et al.²³ muestran que el uso de prehidratación sola o combinada con otros fármacos podría disminuir el riesgo de presentar una reacción aguda postinfusión de IFX en pacientes de alto riesgo. Sin duda, se requiere una validación de estos resultados antes que esta indicación pueda ser sugerida.

Es importante considerar que, como cualquier fármaco, el uso de corticosteroides y antihistamínicos también está asociado a eventos secundarios. Los primeros están relacionados con somnolencia, visión borrosa, dolor abdominal y disminución del estado de alerta, entre otros⁴¹. Además, el uso de corticoesteroides como premedicación no es óptimo si consideramos que los pacientes con EII están más expuestos a usar estos fármacos como estrategia terapéutica de su enfermedad de base, con las complicaciones que ello implica³¹. En relación a los antihistamínicos, estos fármacos pueden asociarse a somnolencia y disminución del estado de alerta, lo que puede prolongar el tiempo en el lugar de la infusión u obligar a que otra persona deba acudir como acompañante⁴². No deja de ser interesante que en un estudio prospectivo que incluyó 1.632 pacientes con patología reumatológica y EII, el uso de difenidramina se asoció a un aumento en la incidencia de reacciones postinfusión (OR 1,58; p: 0,0007)⁷.

Estudios prospectivos han confirmado la efectividad de los biosimilares en inducir y mantener la remisión en pacientes con EC y CU³⁹. Aunque en Chile está disponible el biosimilar Remsima®, ningún paciente recibió este fármaco durante el desarrollo de este estudio. Existe evidencia que

los biosimilares presentarían una baja inmunogenicidad y una frecuencia similar de reacciones agudas postinfusión que el fármaco original, siendo mayores en pacientes que han estado expuesto previamente a un anti-TNF y hayan desarrollado anticuerpos durante la fase de inducción⁴³.

Nuestro estudio tiene ciertas fortalezas; al ser un estudio transversal y mostrar la experiencia de un centro terciario con un Programa de EI establecido, proporciona una visión de la práctica clínica diaria. A diferencia de otros estudios^{9,16,23}, la premedicación ha sido estandarizada en todos los pacientes, el uso de corticosteroides, paracetamol y clorfenamina en este grupo permite sacar conclusiones reales sobre la efectividad de esta estrategia en la prevención del desarrollo de reacciones postinfusión. Por otra parte, sabemos que existen también limitaciones. El número de pacientes incluidos en este estudio es bajo en comparación a otros artículos. Sin embargo, el número de infusiones con o sin premedicación durante la fase de mantenimiento nos permite señalar que, en pacientes sin factores de riesgo de desarrollar eventos adversos, el uso de premedicación podría no ser efectiva en la prevención de reacciones agudas y tardías postinfusión de IFX. Segundo, al estar todos los pacientes en la fase de inducción premedicados, no podemos señalar su efectividad en este escenario y por lo tanto sugerir o no esta estrategia. Tercero, nosotros no pudimos definir con exactitud el tiempo transcurrido entre la administración de la premedicación, el inicio de la infusión de IFX y el momento en que se presentó la reacción postinfusión. La farmacocinética de los fármacos utilizados en la premedicación debe ser considerada al momento de definir el rol de ésta en el desarrollo de las reacciones postinfusión, sobre todo de las agudas. En el estudio de Gold et al., la mayoría de las reacciones agudas ocurrieron dentro de los 15 minutos de iniciada la infusión (datos no mostrados)²³. Finalmente, en este estudio no fue posible evaluar la presencia de niveles y anticuerpos en todos los pacientes que presentaron reacciones agudas y tardías postinfusión de IFX.

En conclusión, nuestro estudio sugiere que las reacciones agudas y tardías postinfusión de IFX son infrecuentes, en su mayoría leve a moderadas y que pueden ser manejadas con éxito sin necesidad de suspender la terapia biológica. Aunque durante la fase de mantenimiento puede existir el escenario donde la premedicación pueda ser considerada, no lo sugerimos como uso rutinario. Estudios prospectivos aún deben definir el papel de esta estrategia en la fase de inducción.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Melsheimer R, Geldhof A, Apaolaza I, Schaible T. Remicade® (infliximab): 20 years of contributions to science and medicine. *Biologics*. 2019;13:139–78.
- Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, Mayer L, Present DH, Braakman T, et al., A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's disease cA2 Study Group. *N Engl J Med*. 1997;337:1029–35.
- Cheifetz A, Smedley M, Martin S, Reiter M, Leone G, Mayer L, et al. The incidence and management of infusion reactions to infliximab: a large center experience. *Am J Gastroenterol*. 2003;98:1315–24.
- Lichtenstein L, Ron Y, Kivity S, Ben-Horin S, Israeli E, Fraser GM, et al. Infliximab-related infusion reactions: Systematic review. *J Crohns Colitis*. 2015;9:806–15.
- Wasserman MJ, Weber DA, Guthrie JA, Bykerk VP, Lee P, Keystone EC. Infusion-related reactions to infliximab in patients with rheumatoid arthritis in a clinical practice setting: relationship to dose, antihistamine pretreatment, and infusion number. *J Rheumatol*. 2004;31:1912–7.
- Kellsall J, Rogers P, Galindo G, De Vera MA. Safety of infliximab treatment in patients with rheumatoid arthritis in a real-world clinical setting: description and evaluation of infusion reactions. *J Rheumatol*. 2012;39:1539–45.
- Choquette D, Faraawi R, Chow A, Rodrigues J, Bensen WJ, Nantel F. Incidence and Management of infusion reactions to infliximab in a prospective real-world Community Registry. *J Rheumatol*. 2015;42:1105–11.
- Duron C, Goutte M, Pereira B, Bommelaer G, Buisson A. Factors influencing acute infusion reactions in inflammatory bowel disease patients treated with infliximab in the era of scheduled maintenance therapy. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2015;27:705–11.
- Checkley LA, Kristofek L, Kile S, Bolgar W. Incidence and management of infusion reactions to infliximab in an alternate care setting. *Dig Dis Sci*. 2019;64:855–62.
- Vultaggio A, Matucci A, Nencini F, Pratesi S, Parronchi P, Rossi O, et al. Anti-infliximab IgE and non-IgE antibodies and induction of infusion-related severe anaphylactic reactions. *Allergy*. 2010;65:657–61.
- Steenholdt C, Svenson M, Bendtzen K, Thomsen OØ, Brynskov J, Ainsworth MA. Severe infusion reactions to infliximab: aetiology, immunogenicity and risk factors in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34:51–8.
- Vultaggio A, Maggi E, Matucci A. Immediate adverse reactions to biologicals: from pathogenic mechanisms to prophylactic management. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2011;11:262–8.
- O'Meara S, Nanda KS, Moss AC. Antibodies to infliximab and risk of infusion reactions in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20:1–6.
- Bermejo F, López San Román A, Algaba A, van Domselaar M, Carneros JA, Rivero M, et al. Efficacy of premedication with intravenous corticosteroids and antihistaminics in preventing infusion reactions to infliximab. *Gastroenterol Hepatol*. 2008;31:629–32.
- Bartoli F, Bruni C, Cometi L, Blagojevic J, Fiori G, Tofani L, et al. Premedication prevents infusion reactions and improves retention rate during infliximab treatment. *Clin Rheumatol*. 2016;35:2841–5.
- Picoraro J, Winberry G, Siegel CA, El-Matary W, Moses J, Grossman A, et al. Premedication use before infliximab administration: a cross-sectional analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23:174–80.
- Ricart E, Panaccione R, Loftus EV, Tremaine WJ, Sandborn WJ. Infliximab for Crohn's disease in clinical practice at the Mayo Clinic: the first 100 patients. *Am J Gastroenterol*. 2001;96:722–9.
- Jacobstein DA, Markowitz JE, Kirschner BS, Ferry G, Cohen SA, Gold BD, et al. Premedication and infusion reactions with infliximab: results from a pediatric inflammatory bowel disease consortium. *Inflamm Bowel Dis*. 2005;11:442–6.
- Keshavarzian A, Mayer L, Salzberg B, Garone M, Finkelstein W, Cappa J, et al. A multicenter retrospective experience of infliximab in Crohn's disease patients: infusion reaction rates and treatment persistency. *Gastroenterol Hepatol*. 2007;3:381–90.

20. Mantzaris GJ, Viazis N, Petraki K, Papamichel K, Theodoropoulos I, Roussos A, et al. A pilot study comparing hydrocortisone premedication to concomitant azathioprine treatment in preventing loss of response to infliximab. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2009;21:1042–8.
21. Lee TW, Singh R, Fedorak RN. A one-hour infusion of infliximab during maintenance therapy is safe and well tolerated: a prospective cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34:181–7.
22. Farrell RJ, Alsahli M, Jeen Y-T, Falchuk KR, Peppercorn MA, Michetti P. Intravenous hydrocortisone premedication infliximab in Crohn's disease: a randomized controlled trial. *Gastroenterology*. 2003;124:917–24.
23. Gold SL, Cohen-Mekelburg S, Schneider Y, Shen N, Faggen A, Rupert A, et al. Premedication use in preventing acute infliximab infusion reactions in patients with Inflammatory Bowel Disease: A single center cohort study. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23:1882–9.
24. Hutsell SQ, Wu M, Park KT. Frequency of severe infusion reactions associated with outpatient infusion of infliximab without premedications. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;65:430–1.
25. Fumery M, Tilmant M, Yzet C, Brazier F, Loreau J, Turpin J, et al. Premedication as primary prophylaxis does not influence the risk of acute infliximab infusion reactions in immune-mediated inflammatory diseases: A systematic review and meta-analysis. *Dig Liver Dis*. 2019;51:484–8.
26. van Wassenae EA, Meester VL, Kindermann A, Koot BGP, Benninga MA, de Meij TGJ. Premedication with intravenous steroids does not influence the incidence of reactions following infliximab infusions in pediatric Inflammatory Bowel Disease patients—a case-control study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2019;75:1445–50.
27. Lecluse LLA, Piskin G, Mekkes JR, Bos JD, de Rie MA. Review and expert opinion on prevention and treatment of infliximab-related infusion reactions. *Br J Dermatol*. 2008;159:527–36.
28. Domènech E, Zabana Y, Mañosa M, Garcias-Planella E, Cabré E, Gassuk MA. Infliximab reintroduction is not associated to a higher rate of immune-related adverse effects in patients with inflammatory bowel disease initially treated with a three-infusion induction regimen. *J Clin Gastroenterol*. 2010;44:34–7.
29. Rubin DT. Restarting biologic agents after a drug holiday. *Gastroenterol Hepatol (NY)*. 2019;15:612–5.
30. Mourad AA, Bektor MN, Yilmaz-Demirdag Y, Bahna SL. Adverse reactions to infliximab and the outcome of desensitization. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2015;115:143–6.
31. Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, Hendy PA, Smith PJ, Limdi JK, et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. 2019;68:s1–106.
32. Papamichael K, Lin S, Moore M, Papaioannou G, Sattler L, Cheifetz AS. Infliximab in inflammatory bowel disease. *Ther Adv Chronic Dis*. 2019;10, 2040622319838443.
33. Hossain A, Lördal M, Olsson AE, Storlåhns A, Aleman S, Eberhardson M, et al. Sustained clinical benefit, improved quality of life, and reduced intestinal surgery from maintenance infliximab treatment in inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*. 2020;55:178–83.
34. Ungaro RC, Aggarwal S, Topaloglu O, Lee W-J, Clark R, Colombel J-F. Systematic review and meta-analysis: efficacy and safety of early biologic treatment in adult and paediatric patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;51:831–42.
35. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomized trial. *Lancet*. 2002;359:1541–9.
36. Larsen L, Jess T, Drewes AM, Dige A, Fallingborg J, Jacobsen BA, et al. Premedication with corticosteroids does not impact the pharmacokinetics of infliximab in inflammatory bowel disease irrespective of azathioprine cotreatment. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2019;31:964–7.
37. Baert F, Drobne D, Gils A, Vande Castele N, Hauenstein S, Singh S, et al. Early trough levels and antibodies to infliximab predict safety and success of reinitiation of infliximab therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12:1474–81.
38. Franca R, Curci D, Lucafò M, Decorti G, Stocco G. Therapeutic drug monitoring to improve outcome of anti-TNF drugs in pediatric Inflammatory Bowel Disease. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2019;15:527–39.
39. Al Sulais E, AlAmeel T. Biosimilars to antitumor necrosis factor agents in Inflammatory Bowel Disease. *Biologics*. 2020;10:1–11.
40. Shivaji UN, Sharratt CL, Thomas T, Smith SCL, Iacucci M, Moran GW, et al. Review article: managing the adverse events caused by anti-TNF therapy in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;49:664–80.
41. Fardet L, Kassar A, Cabane J, Flahault A. Corticosteroid-induced adverse events in adults: frequency, screening and prevention. *Drug Saf*. 2007;30:861–81.
42. Simons FER, Simons KJ. Histamine and H1-antihistamines: celebrating a century of progress. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128:1139–50.
43. Bálint A, Rutka M, Végh Z, Kürti Z, Gecse KB, Banai J, et al. Frequency and characteristics of infusion reactions during bio-similar infliximab treatment in Inflammatory Bowel Disease: results from Central European nationwide cohort. *Expert Opin Drug Saf*. 2017;16:885–90.