

# Ventajas de la medición de niveles plasmáticos de infliximab en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal

René Rojas B.<sup>(1)</sup>, Natalia Covarrubias R.<sup>(2)</sup>, Julio Miranda B.<sup>(2)</sup>, Edith Pérez de Arce O.<sup>(1)</sup>, Macarena Gompertz G.<sup>(1)</sup>

<sup>(1)</sup>Sección de Gastroenterología, Departamento de Medicina, HCUCH.

<sup>(2)</sup>Laboratorio de Gastroenterología, Sección de Gastroenterología, Departamento de Medicina, HCUCH.

## SUMMARY

Inflammatory bowel disease includes Crohn's disease, ulcerative colitis and unclassified colitis. Conventional therapies used for treating these diseases are often insufficient or contraindicated and biological agents have proved to be effective and safe in these cases. Infliximab is a quimeric IgG1 monoclonal anti-tumor necrosis factor antibody that is capable of inducing and maintaining clinical remission in patients with inflammatory bowel disease. Despite its proven efficacy a considerable group of patients lose response requiring changes in therapy. Serum Infliximab trough levels are correlated with clinical response, endoscopic remission and mucosal healing in patients with inflammatory bowel disease. Monitoring and adjusting therapy guided by drug serum levels have proved to be more cost-effective and safer than empiric adjustments. Current international guidelines recommend the measurement of Infliximab trough levels in the global evaluation and management of these patients to improve treatment, avoid adverse events and unnecessary costs.

**Fecha recepción: diciembre 2016 | Fecha aceptación: febrero 2017**

La denominación enfermedad inflamatoria intestinal (EII) se emplea para referirse a un grupo de enfermedades de origen autoinmune que afectan principalmente el tubo digestivo, donde se incluyen colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn y colitis indeterminada<sup>(1,2)</sup>. La prevalencia en los diferentes países del mundo está distribuida de forma heterogénea: las mayores tasas de prevalencia se encuentran en Europa Occidental y Norteamérica, mientras que los países asiáticos y latinoamericanos presentan las

menores tasas de prevalencia. La prevalencia media en Europa Occidental y Estados Unidos se encuentra entre 250 y 500 casos por cada 100.000 habitantes y la incidencia se sitúa entre 12 a 24 casos nuevos por cada 100.000 habitantes al año. La incidencia de la EII presenta una tendencia creciente, relacionada mayoritariamente con el nivel de desarrollo económico<sup>(3)</sup>. Actualmente no existen estadísticas sobre prevalencia de EII en Chile, solo datos reportados de algunos centros<sup>(1)</sup>.

La evolución de la EII se caracteriza por alternar períodos de inactividad o remisión con períodos de actividad de diferente intensidad. Sus manifestaciones clínicas son muy heterogéneas dependiendo del fenotipo, la localización, extensión, severidad y presencia de manifestaciones extraintestinales de la enfermedad, por lo que los pacientes requieren un manejo personalizado y multidisciplinario. Esta enfermedad se presenta mayoritariamente en pacientes jóvenes, asociada a morbilidad considerable, con necesidad de fármacos de alto costo y cirugías, lo cual representa un impacto económico significativo en salud pública<sup>(1,2)</sup>.

El manejo farmacológico clásico para estas enfermedades incluye corticoides, aminosalicilatos como mesalazina y sulfasalazina e inmunomoduladores, siendo los tiopurínicos los más utilizados y en menor frecuencia el metotrexato. Este arsenal terapéutico es insuficiente en un subgrupo de pacientes, ya sea porque no logran remisión de la enfermedad y/o por la presencia de efectos adversos<sup>(1,2)</sup>. Los efectos adversos asociados a tratamiento con tiopurínicos incluyen reacciones alérgicas, náuseas, pancreatitis aguda, leucopenia, aumento del riesgo de infecciones, alteración de pruebas hepáticas y aumento del riesgo de tumores (cáncer de piel no melanoma, linfoma)<sup>(1,2)</sup>.

En los últimos años el uso de anticuerpos monoclonales terapéuticos dirigidos a diferentes blancos biológicos, más conocidos como terapias biológicas, han revolucionado el tratamiento de una variedad de enfermedades inflamatorias crónicas tales como artritis reumatoide, artropatía psoriática y espondilitis anquilosante, así como también han mostrado efectividad en pacientes con EII, tanto en la inducción de la remisión como en la mantención de ésta, mejorando el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes<sup>(4-7)</sup>.

Dentro de las terapias biológicas, la primera y más utilizada en EII es el infliximab que corresponde a un anticuerpo monoclonal quimérico (75% hu-

mano y 25% ratón) de la clase IgG1, que se une específicamente a TNF $\alpha$ , tanto soluble como unido a membrana, con una gran afinidad para formar inmunocomplejos estables. La unión de infliximab a TNF- $\alpha$  bloquea la unión entre éste y sus receptores, deteniendo el inicio del proceso de señalización intracelular que conduce a la transcripción genética y posterior actividad biológica. Entre las actividades biológicas del TNF $\alpha$  se encuentran la producción de citoquinas, principalmente IL1 e IL6, aumento de la migración leucocitaria, expresión de moléculas de adhesión de leucocitos y células endoteliales, activación de neutrófilos y eosinófilos, síntesis de prostaglandinas y proliferación de fibroblastos, entre otros efectos proinflamatorios; al unirse infliximab a TNF $\alpha$  se inhibe esta cascada inflamatoria<sup>(8,9)</sup>.

Los pacientes con EII que tienen indicación de terapia con infliximab son, a grandes rasgos, aquellos con fracaso a tratamiento inmunomodulador, crisis severa corticorefractaria y enfermedad de Crohn fistulizante. El fármaco se administra vía endovenosa en dosis inicial de 5 mg/kg de peso, en una fase de inducción (semanas 0, 2 y 6) y luego una fase de mantención con la misma dosis cada ocho semanas. La tasa de respuesta global se encuentra entre el 60 y 70%<sup>(6,7,9-11)</sup>.

El 30 a 60% de los pacientes que inicialmente responden a la terapia con infliximab pierden la respuesta durante el primer año de tratamiento debido a múltiples causas que pueden afectar los niveles plasmáticos del fármaco, tales como: producción de anticuerpos contra infliximab, no uso concomitante de inmunosupresores, niveles plasmáticos de TNF $\alpha$ , presencia de hipoalbuminemia, índice de masa corporal, extensión y actividad de la enfermedad, entre otros<sup>(11-13)</sup>. Por lo tanto, la monitorización de niveles plasmáticos de infliximab se plantea como una herramienta útil para ajustar las dosis, acortar periodo de administración o cambiar de fármaco en caso de

ser necesario. En la práctica, las determinaciones se deben realizar en pacientes no respondedores luego de la fase de inducción y los que presentan pérdida de la respuesta durante el tratamiento. La medición debe realizarse en el nivel valle del fármaco, es decir, previo a la administración de la dosis. Se recomienda medir concomitantemente anticuerpos antiinfiximab<sup>(11-14)</sup>.

El estudio TAXIT (*Trough Level Adapted Infiximab Treatment*), que realizó la medición de niveles de infiximab mediante el ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA), plantea como rango terapéutico niveles plasmáticos entre 3µg/ml y 7µg/ml<sup>(14)</sup>.

En pacientes no respondedores o con pérdida de respuesta secundaria al tratamiento con infiximab que presentan niveles subterapéuticos (<3µg/ml), se recomienda asociar fármaco inmunomodulador (aquellos que no recibían terapia combinada) y aumentar la dosis (7.5 - 10 mg/kg) o acortar los intervalos de administración de infiximab (cada 6 ó cada 4 semanas)<sup>(15,16)</sup>.

Una reciente revisión sistemática y metaanálisis de 22 estudios con 3.843 pacientes, mostró que los niveles de infiximab de los pacientes en remisión clínica fueron significativamente más elevados que los pacientes sin remisión. Niveles terapéuticos se asociaron a remisión clínica y endoscópica en un mayor número de pacientes que los que se encontraron bajo estos niveles<sup>(17)</sup>.

En el estudio de Vande Castele y cols, ajustaron las dosis según niveles plasmáticos de infiximab, aquellos pacientes con niveles subterapéuticos a los que se les aumentó la dosis presentaron mejoría clí-

nica y descenso de la proteína C reactiva (PCR) de forma significativa; aquellos con niveles supra-terapéuticos a quienes se les disminuyó la dosis no presentaron reactivación clínica ni aumento de la PCR<sup>(15)</sup>.

La evidencia anteriormente expuesta ha demostrado mayor eficacia del tratamiento con infiximab en pacientes con EII, en los cuales se optimiza la terapia mediante medición de niveles plasmáticos<sup>(15-17)</sup>.

La medición de niveles de infiximab mediante técnica de ELISA se encuentra recientemente disponible en Chile. A la fecha se han reportado dos estudios realizados con un pequeño número de pacientes, uno de ellos realizado por nuestro grupo, los cuales apoyan la utilidad de la medición de niveles plasmáticos de infiximab como parte del monitoreo y optimización global de la terapia en pacientes con EII.\*

## CONCLUSIÓN

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es una patología de origen autoinmune que compromete al tubo digestivo, con episodios de actividad y remisión. El tratamiento se basa principalmente en corticoides, aminosalicilatos e inmunomoduladores; sin embargo, algunos pacientes requieren escalar en la terapia a fármacos biológicos como infiximab. La medición de niveles plasmáticos de infiximab ha demostrado clara utilidad en la optimización del tratamiento, permitiendo el aumento de dosis, acortamiento de intervalos o cambio de terapia según cada caso. En Chile se dispone recientemente de esta medición, por lo que es un tema en desarrollo.

---

\* Rojas R, Covarrubias N, Miranda J, Pérez de Arce E, Orozco J, Gompertz M. Determinación de niveles plasmáticos de infiximab en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal y su relación con la actividad de la enfermedad. *Gastroenterol. latinoam* 2016; Vol 27; Supl. 2.

Pizarro G, Moreno M, Figueroa C, Fluxá D, Flores L, Ibáñez P, et al. Niveles de infiximab y anticuerpos en enfermedad inflamatoria intestinal. Utilidad en el tratamiento. *Gastroenterol. latinoam* 2016; Vol 27; Supl. 2.

## REFERENCIAS

1. Simian D, Fluxa D, Flores L, Lubascher J, Ibáñez P, Figueroa C *et al.* Inflammatory bowel disease: a descriptive study of 716 local Chilean patients. *World J Gastroenterol* 2016;22:5267-75.
2. Colombel J, Narula N, Peyrin-Biroulet L. Management strategies to improve outcomes of patients with inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2017 Feb;152(2):351-361.e5
3. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G *et al.* Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology* 2012;142:46-54.
4. Bendtzen K, Ainsworth M, Steenholdt C, Thomsen O, Brynskov J. Individual medicine in inflammatory bowel disease: monitoring bioavailability, pharmacokinetics and immunogenicity of anti-tumour necrosis factor-alpha antibodies. *Scan J Gastroenterol* 2009;44:774-8.
5. Hannauer S, Feagan B, Lichtenstein G, Mayer L, Schreiber S, Colombel J *et al.* Maintenance infliximab for Crohn's Disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002;359:1541-9.
6. Rutgeerts P, Sandborn W, Feagan B, Reinisch W, Olson A, Johanns J *et al.* Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005;353:2462-76.
7. Feagan B, Lémann M, Befrits R, Connell W, D'Haens G, Ghosh S *et al.* Recommendations for the treatment of Crohn's disease with tumor necrosis factor antagonists: an expert consensus report. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:152-60.
8. Cornilie F, Hanauer S, Diamond R, Wang J, Tang K, Xu Z *et al.* Post-induction serum infliximab trough level are associated with durable sustained response to infliximab: a retrospective analysis of the ACCENT I Trial. *Gut* 2014;63:1721-7.
9. Rogler G, Bernstein C, Sood A, Goh K, Yamamoto-Furusho J, Abbas Z *et al.* Role of biological therapy for inflammatory bowel disease in developing countries. *Gut* 2012;61:706-12.
10. Simian D, Quijada M, Lubascher J, Acuña R, Quera R. Rol del infliximab en enfermedad inflamatoria intestinal. Experiencia local. *Rev Med Chile* 2013;141:1158-65.
11. Peyrin-Biroulet L, Deltenre P, De Suray N, Branche J, Sandborn W, Colombel J. Efficacy and safety of tumor necrosis factor antagonists in Crohn's disease: meta-analysis of placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:644-53.
12. Gisbert J, Panes J. Loss of response and requirement of infliximab dose intensification in Crohn's disease: a review. *Am J Gastroenterol* 2009;104:760-7.
13. Arias M, Vande Casteele N, Vermeire S, de Buck van Overstraeten A, Billiet T, Baert F *et al.* A panel to predict long-term outcome of infliximab therapy for patients with ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:531-8.
14. Vande Casteele N, Gils A, Ballet V, Compernelle G, Peeters M, Van Steen K *et al.* Randomised controlled trial of drug level versus clinically based dosing of infliximab maintenance therapy in IBD: final results of the TAXIT study. *United European Gastroenterol J* 2013;1;A1-A134.
15. Vande Casteele N, Ferrante M, Van Assche G, Ballet V, Compernelle G, Van Steen K *et al.* Trough concentrations of infliximab guide dosing for patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2015;148:1320-9.

16. Velayos F, Kahn J, Sandborn W, Feagan B. A test-based Strategy is more cost effective than empiric dose escalation for patients with Crohn's Disease who lose responsiveness to Infliximab. Clin Gastroenterol Hepatol 2013;11:654-66.
17. Moore C, Corbett G, Moss A. Systematic review and meta-analysis: serum infliximab levels during maintenance therapy and outcomes in inflammatory bowel disease. J Crohns Colitis 2016;10:619-25.

**CORRESPONDENCIA**

Dr. René Rojas Brain  
Sección de Gastroenterología,  
Departamento de Medicina  
Hospital Clínico Universidad de Chile  
Santos Dumont 999, Independencia  
Fono: 562 2978 8348  
E-mail: renerojasbr@gmail.com

