



MONITOREO DE NIVELES SÉRICOS Y DE ANTICUERPOS DE INFLIXIMAB EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Micheletti ME, Eichhorn C, Weyersberg C, Gonzalez J, Antoniska M, Contreras M
Hospital "Prof. Dr. Juan P. Garrahan"

Introducción

Infliximab (IFX) es un fármaco con buena tasa de respuesta y remisión, aunque 20-30% de los pacientes son refractarios y >40% pierden respuesta en mantenimiento. El monitoreo de fármacos es una herramienta útil permitiendo mejorar los resultados.

Objetivo

Describir niveles séricos de IFX y de anticuerpos antiTNF (ATI) en una cohorte de pacientes de un hospital de alta complejidad y su utilidad en la práctica clínica.

Material y métodos

Estudio prospectivo, descriptivo y observacional en Hospital Garrahan desde Julio 2022 a Febrero 2023 que incluyó pacientes con EII en tratamiento con IFX.

La población en estudio se dividió en 2 grupos: Grupo A pacientes en inducción (determinaciones en semana 12-15) y Grupo B pacientes en mantenimiento (determinaciones inmediatamente previo a la siguiente infusión del fármaco).

Se estimó niveles de IFX en sangre como adecuados entre 3-7 ug/ml y ATI >10 AU/ml fueron considerados elevados.

Se evaluó respuesta clínica y remisión clínica mediante scores de actividad (PCDAI-PUCAI).

Resultados

Se realizaron 67 determinaciones en 58 pacientes, 25 en el Grupo A (inducción) y 33 en el grupo B (mantenimiento). Las características de cada grupo se muestran en la *Tabla 1*.

Se analizaron variables relacionadas con el clearance acelerado de la droga. En cuanto a sexo, no se encontraron diferencias significativas respecto a los niveles óptimos en relación hombre/mujer (p:ns = 0,06), así como tampoco respecto a valores elevados de Proteína C reactiva (p:ns = 0,85). En relación al IMC, en la muestra no contamos con pacientes con IMC>25, mientras que en los que tenían IMC<18.5 se hallaron niveles subóptimos de droga en sangre en comparación con pacientes eutróficos (p:s = 0,01). En los pacientes no-VEOIBD ("Very Early Onset IBD"), se obtuvieron niveles óptimos significativamente mayores en comparación con el grupo VEOIBD (p:s = 0,01).

Del grupo A, la mediana de niveles séricos de IFX fue de 14 ug/ml (RIC 0-45), mientras que en el grupo B fue de 4 ug/ml (RIC 0.6-45). Respecto a los anticuerpos, la mediana de los niveles en el grupo A fue de 1 AU/ml (RIC 0-32) y en el grupo B de 0.98 AU/ml (RIC 0-252).

Tanto en el grupo A como en el grupo B, los pacientes que iniciaron precozmente la terapia biológica (≤ 2 años de enfermedad) no mostraron mejores niveles terapéuticos respecto a los de inicio tardío (p:ns = 0,65; p:ns = 0,87, respectivamente).

En el grupo B, la mediana de tiempo de tratamiento fue de 18 meses (RIC 3-153 meses). No hubo diferencias en los niveles de droga entre quienes realizaron <18 meses versus >18 meses de tratamiento (p:ns = 0,06).

De los pacientes que recibieron tratamiento combinado con inmunomodulador no reflejaron diferencias significativas de niveles respecto a los que utilizaron monoterapia, tanto en grupo A (p:ns 0,48) como en grupo B (p:ns = 0,33). Tampoco se encontraron diferencias en cuanto a los niveles de ATI en ambos grupos A (p:ns = 0,59) y B (p:ns = 0,16).

La respuesta clínica global fue del 60%, logrando la remisión clínica el 12%. Fueron no respondedores el 28%. Analizado por grupos:

En el grupo A, se detectó pérdida de respuesta primaria en 24%. Fueron respondedores el 76%, debiendo optimizar tratamiento el 26,31% (40% dosis, 6% frecuencia o 53% ambos) por respuesta parcial.

En el grupo B, el 35,55% mantuvo la dosis inicial, mientras que se detectó pérdida de respuesta en el 64,44%, siendo el 24,13% por falla farmacodinámica (concentraciones adecuadas) y el 75,86% por falla farmacocinética (concentraciones subterapéuticas), de los que además mostraron mecanismo inmunológico (ATI>10) el 31,81%.

Discusión

En esta cohorte la tasa de respuesta coincide con lo publicado en la bibliografía. Más de la mitad de los pacientes tuvieron necesidad de ajustar su tratamiento antiTNF a lo largo de su evolución. Observamos que hay un porcentaje importante de pacientes VEOIBD que aún con tratamiento intensificado de inicio, presentan menor concentración en sangre comparado con la población no-VEOIBD.

Como limitantes de esta cohorte se propone en la mayoría de los pacientes la falta de disponibilidad de biomarcadores (Calprotectina), la valoración de curación endoscópica y el tiempo de respuesta del laboratorio de >24 horas para aplicar una conducta proactiva previo a cada infusión.

Conclusión

Todavía sigue siendo debate el momento óptimo para el uso del monitoreo en el tratamiento anti-TNF de pacientes con EII. Si bien la estrategia proactiva está emergiendo como una herramienta que muestra un claro beneficio, los valores objetivos para cada fenotipo (CU versus EC) y diferentes períodos (inducción versus remisión) no están claramente establecidos, sobretodo en pediatría.

Considerando la gran heterogeneidad de los pacientes pediátricos estos deberían ser evaluados individualmente, priorizando el beneficio del monitoreo frente a los costos. Asumir la falta de respuesta sin monitoreo, implica optar por tratamientos alternativos, lo que supone un reto, cuando las opciones actualmente son limitadas.

Tabla 1. Características demográficas y clínicas

	Grupo A INDUCCIÓN	Grupo B MANTENIMIENTO
Pacientes	25	33
Determinaciones	25	42
Sexo (M / F)	12 (48%) / 13 (52%)	17 (51%) / 16 (48%)
Edad en años (mediana)	12 (RIC 2-18)	12 (RIC 1-18)
Fenotipo EC / CU	22 / 3	25 / 8
VEOIBD	14 (56%)	17 (51%)
Crohn	22 (88%)	27 (81%)
Localización L2	10 (45%)	13 (48%)
Comportamiento B1	20 (90%)	24 (88%)
Colitis Ulcerosa	3 (12%)	6 (18%)
Extensión E4	2 (66%)	5 (83%)
Tiempo evolución al inicio IFX (mediana)	1.5 (RIC 0-14)	1 (RIC 0-10)
Inicio precoz IFX (<2años)	14 (56%)	22 (66%)
IMC (mediana)	17.1 (RIC 13.4-26.37)	16.4 (RIC 12.4-26.14)
Biosimilar	14 (56%)	11 (24%)
Dosis optimizada	12 (48%)	26 (57%)
Inmunomodulador	13 (52%)	28 (62%)