



## **FACULTAD DE FARMACIA**

Grado en Farmacia

# **Relación entre variables fisiopatológicas y las concentraciones plasmáticas de adalimumab en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal**

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Junio 2023

**Autor: Ana Carrascosa Arteaga**

Modalidad: Experimental

Tutor/es: Silvia Márquez Megías y Ricardo Nalda Molina

## ÍNDICE

RESUMEN .....	1
1. ANTECEDENTES .....	2
1.1 Enfermedad inflamatoria intestinal .....	2
1.2 Tratamiento farmacoterapéutico .....	4
1.3 Adalimumab .....	5
1.4. Individualización farmacocinética.....	7
1.5 Justificación del trabajo.....	9
2. OBJETIVO.....	10
3. MATERIALES Y MÉTODOS .....	11
3.1 Diseño del estudio.....	11
3.2 Pacientes .....	11
3.3 Recogida de datos .....	11
3.4 Análisis estadístico.....	12
3.5 Consideraciones éticas .....	12
4. RESULTADOS .....	14
4.1 Pacientes .....	14
4.2 Relación de las concentraciones plasmáticas de adalimumab con variables relacionadas con el fármaco .....	16
4.3 Relación de las concentraciones plasmáticas de adalimumab con variables clínicas .....	18
4.4 Relación de las concentraciones plasmáticas de adalimumab con variables demográficas .....	20
4.5 Relación de las concentraciones plasmáticas de adalimumab con variables bioquímicas.....	23
5. DISCUSIÓN .....	26
6. CONCLUSIONES.....	33
BIBLIOGRAFÍA .....	35

## RESUMEN

**Introducción:** Adalimumab ha demostrado ser eficaz en el control de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII). Sin embargo, hay un alto porcentaje de pacientes que experimentan una pérdida de respuesta secundaria a causa de la alta inmunogenicidad que presenta adalimumab y que produce un descenso de las concentraciones plasmáticas de adalimumab. La monitorización farmacocinética permite valorar la respuesta al tratamiento con antelación, repercutiendo en la eficacia de las decisiones clínicas y la optimización del tratamiento.

**Objetivo:** El objetivo del estudio es evaluar la relación de diferentes covariables con las concentraciones plasmáticas de adalimumab y/o el progreso de la enfermedad en pacientes con EII.

**Metodología:** Se realizó un estudio observacional retrospectivo en pacientes tratados con adalimumab diagnosticados de EII que siguieron un programa de monitorización farmacocinética en el Hospital General Universitario Dr. Balmis de Alicante entre marzo de 2022 y mayo de 2022.

**Resultados:** Un total de 147 pacientes fueron incluidos en el estudio. Las concentraciones plasmáticas de adalimumab se asociaron significativamente con los anticuerpos anti-adalimumab (AAA): la media de concentración plasmática de adalimumab para los pacientes que no tuvieron AAA fue de 7,21 mg/L y para los que presentaron AAA fue de 1,98 mg/L ( $p < 0,001$ ). Así mismo se observaron correlaciones significativas entre las concentraciones de adalimumab y las variables bioquímicas proteína C reactiva (PCR) ( $p = 0,008$ ), albúmina ( $p = 0,04$ ) y prealbúmina ( $p < 0,001$ ). Por otro lado, no se encontró asociación entre la calprotectina fecal (FCP) ( $p > 0,05$ ) y las concentraciones plasmáticas de adalimumab.

**Conclusiones:** Existe una correlación entre las variables bioquímicas (PCR, FCP, albúmina y prealbúmina) y los AAA con las concentraciones plasmáticas de adalimumab que podrían ser de utilidad en la optimización del tratamiento con adalimumab.

Palabras clave: adalimumab, monitorización farmacocinética, enfermedad inflamatoria intestinal, Enfermedad de Crohn, Colitis Ulcerosa.

## **1. ANTECEDENTES**

### **1.1 Enfermedad inflamatoria intestinal**

La Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) es una patología crónica caracterizada por la inflamación de la mucosa de diversas zonas del tubo digestivo como consecuencia de la liberación de mediadores inflamatorios (citocinas, TNF, interleucinas) producidos por el sistema inmune y que, como consecuencia, cursa con diarreas y dolor abdominal<sup>1</sup>. Los episodios sintomáticos se presentan en forma de brotes (recidivas), que se alternan con períodos de remisión<sup>1,2</sup>. La frecuencia de estos episodios sintomáticos, su duración y su gravedad son muy variables y, muchas veces, impredecibles. En cuanto a la etiología por ahora es desconocida, aunque se piensa que intervienen diferentes factores: genéticos, ambientales, microbiota intestinal e inmunitarios<sup>3</sup>.

La EII la padecen más de 5 millones de personas en el mundo y afecta a ambos sexos por igual. El debut de la enfermedad suele ser entre los 20 y 30 años, aunque las últimas observaciones señalan un aumento de debuts en personas de 50 a 70 años. La incidencia es mayor en países desarrollados, sobre todo en Europa Occidental y América del Norte, aunque se está observando un aumento en países en vías de desarrollo<sup>1,3</sup>. Es una patología que afecta notablemente a la calidad de vida de las personas que la padecen interfiriendo en su desarrollo personal y laboral y tiene un alto impacto económico en la asistencia sanitaria<sup>2</sup>.

La EII puede causar síntomas en diferentes partes del cuerpo además del tubo digestivo. Los síntomas incluyen artritis, espondilitis anquilosante, malabsorción, deficiencias de vitaminas y minerales, anemia, litiasis renal y retraso en el crecimiento y desarrollo en niños<sup>1</sup>.

Además, los pacientes con EII tienen un mayor riesgo de desarrollar cáncer, aumentando de manera proporcional al tiempo de evolución de la enfermedad y a la extensión de la zona afectada. Las zonas del tubo digestivo afectadas son las áreas más frecuentes de aparición de estos tumores<sup>1</sup>.

La EII abarca dos patologías: la enfermedad de Crohn (EC) y la Colitis ulcerosa (CU). En ambas se produce una inflamación de la mucosa digestiva, aunque presentan diferencias según la localización de la inflamación, la simetría del daño en la pared intestinal o las capas intestinales afectadas, entre otras características diferenciales<sup>1</sup>.

En la EC puede verse afectada cualquier parte del tubo digestivo y la inflamación abarca la totalidad de la pared intestinal. Otra de las características es que la afección e inflamación de la pared del tubo digestivo es discontinua y asimétrica y como consecuencia de ello se pueden producir complicaciones como obstrucción, abscesos y fístulas. La sintomatología más frecuente es náuseas y/o vómitos, dolor abdominal, fiebre, diarreas y pérdida de peso<sup>1,2</sup>.

En cambio, la zona afectada en la CU está más limitada ya que concierne únicamente a la capa superficial del colon, salvo casos graves donde la lesión podría llegar hasta la capa muscular del colon. A diferencia de la EC, en la CU la zona dañada de la pared intestinal es simétrica y presenta una extensión continua. Puede cursar con diarreas, deposiciones con moco y/o sangre, deposiciones numerosas pero de escasa cantidad, deposiciones nocturnas, pérdida de peso y apetito, dolor abdominal y fiebre. Una de las complicaciones más graves es la colitis tóxica, en la que se produce pérdida del tono muscular del colon y se dilata. Aunque es infrecuente, se considera una urgencia médica<sup>1,3</sup>.

La medicina ha avanzado en el tratamiento de la EII y se dispone de varios recursos terapéuticos que han demostrado eficacia en el control de los síntomas y la mejora de la calidad de vida de los pacientes. Los tratamientos incluyen fármacos como los antiinflamatorios no esteroideos, los corticosteroides, los inmunosupresores y los fármacos biológicos, así como cambios en la dieta y el estilo de vida. Además, los tratamientos biológicos han demostrado una mayor efectividad en el control de la enfermedad que los tratamientos convencionales. Aunque no hay una cura definitiva para la EII, existen diversas opciones terapéuticas que pueden mejorar la calidad de vida de los pacientes y controlar la enfermedad de manera efectiva<sup>4</sup>.

## 1.2 Tratamiento farmacoterapéutico

El tratamiento farmacoterapéutico tiene como objetivo la remisión de la inflamación y el mantenimiento de esta<sup>5</sup>. La farmacoterapia utilizada para la EII varía de un paciente a otro ya que la elección del mismo depende de múltiples variables como el tipo de EII (EC o CU), la localización y extensión de la zona dañada, el historial quirúrgico, el nivel de actividad inflamatoria (brote o remisión), la edad del paciente, la evolución de la enfermedad, la respuesta previa y la tolerancia a los medicamentos<sup>3,5,6</sup>.

Uno de los motivos de elección de los fármacos es la fase de la enfermedad (brote o mantenimiento) en la que se encuentre el paciente. Según la respuesta que tenga este a los tratamientos de primera línea, se progresa en la escala farmacoterapéutica. Los tipos de fármacos que se utilizan para tratar la EII son los siguientes<sup>1,3,5,6</sup>:

- **Salicilatos.** Es el tratamiento de elección tanto en inducción como en mantenimiento de la CU. Estos fármacos inhiben la síntesis de leucotrienos y prostaglandinas, por lo que tienen un efecto antiinflamatorio. Los salicilatos no han demostrado ser eficaces en el tratamiento de mantenimiento de la EC.
- **Corticoides.** Los corticoides tienen un efecto inmunosupresor y antiinflamatorio y únicamente están indicados en el tratamiento de brotes, cuando no hay respuesta a los salicilatos y, debido a sus importantes efectos adversos, no deben utilizarse en la terapia de mantenimiento.
- **Inmunomoduladores.** Estos fármacos tienen una acción inmunosupresora, ayudando a reducir la inflamación que se produce en la EII y pudiendo reducir la necesidad de la terapia con corticoides. Se utilizan en la terapia de mantenimiento cuando el tratamiento con salicilatos ha fracasado, cuando los pacientes dependen de la terapia con corticoides o no hay respuesta a estos.
- **Fármacos biológicos.** Estos fármacos tienen una acción inmunosupresora y se utilizan cuando han fracasado el resto de

tratamientos. Son la última línea de tratamiento antes de recurrir a la cirugía. En este grupo se incluyen los anticuerpos monoclonales anti-TNF $\alpha$  como el infliximab y el adalimumab, y otros agentes biológicos como el vedolizumab y ustekinumab.

Los fármacos anti-TNF $\alpha$  son anticuerpos monoclonales contra el factor de necrosis tumoral (TNF $\alpha$ ) de acción rápida. El TNF $\alpha$  es una citocina proinflamatoria liberada por el sistema inmunitario asociada con la EII. Los anti-TNF $\alpha$  se unen al TNF $\alpha$  bloqueando la señalización de esta citocina y produciendo un descenso de la inflamación<sup>1,3,5,7</sup>.

Están indicados tanto para la remisión como para el mantenimiento y la elección del fármaco anti-TNF $\alpha$  dependerá de las características del paciente y de sus preferencias, de los costes y de la disponibilidad del fármaco. Sin embargo, en pacientes que hayan experimentado remisión con un anti-TNF $\alpha$ , se recomienda que continúen con el mismo fármaco en el periodo de mantenimiento<sup>7</sup>. Aunque la mayoría de los pacientes inicia el tratamiento con anti-TNF $\alpha$  cuando el resto de farmacoterapia ha fracasado, se ha observado que el inicio temprano podría aumentar la eficacia de estos, traduciéndose en mayores tasas de remisión<sup>7,4</sup>.

### **1.3 Adalimumab**

Dentro de los fármacos anti-TNF $\alpha$  se encuentra el adalimumab, que es un anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado. Está indicado para el tratamiento de artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil, artritis psoriásica, espondiloartritis axial, hidradenitis supurativa, psoriasis, uveítis, EC y CU y se administra por vía subcutánea mediante plumas o jeringas precargadas<sup>7,8</sup>.

El adalimumab se une de forma específica al TNF $\alpha$  impidiendo su unión a los receptores de superficie celular p55 y p75 y, por lo tanto, evitando su actividad inflamatoria. También modula la respuesta proinflamatoria inducida por el TNF $\alpha$  produciendo cambios en los niveles de las moléculas de adhesión responsables de la migración leucocitaria<sup>8</sup>.

La dosificación varía en función de la fase del tratamiento diferenciando la fase de inducción de la de mantenimiento. La pauta posológica habitual es de dos semanas y la dosificación es variable según en qué fase del tratamiento se encuentre el paciente. La fase de inducción consiste en una dosis de carga 160 mg el primer día y una dosis de 80 mg a las dos semanas antes de continuar en la cuarta semana con la dosis de mantenimiento de 40 mg. Sin embargo, cuando la respuesta es insuficiente la pauta posológica puede intensificarse acortando la periodicidad a cada semana o diez días o aumentando la dosis a 80 mg<sup>8</sup>.

En referencia a las poblaciones especiales, en la población geriátrica no es necesario realizar un ajuste de dosis mientras que en la población con insuficiencia renal o hepática no se disponen de estudios concluyentes al respecto<sup>8</sup>. En población pediátrica debe realizarse un ajuste posológico en base al peso corporal y no se recomienda la administración de adalimumab en menores de 6 años<sup>8</sup>. En mujeres embarazadas se debe valorar el balance beneficio-riesgo del tratamiento con adalimumab, ya que es un fármaco que atraviesa la placenta y, debido a su mecanismo de acción inmunosupresor, podría verse afectada la respuesta inmune del feto<sup>8</sup>. Por otro lado, la excreción de adalimumab a través de la leche materna es mínima. Además, la IgG sufre proteólisis en el intestino produciendo una escasa biodisponibilidad de esta. Basándose en estos datos, no se ha previsto reacciones adversas en lactantes<sup>8</sup>.

Adalimumab está contraindicado en personas que padezcan insuficiencia cardiaca moderada/grave, pues se ha observado un empeoramiento de esta afección e incluso se han dado casos mortales<sup>8</sup>.

Los pacientes tratados con adalimumab son más susceptibles de padecer infecciones y, en pacientes inmunosuprimidos, con casos de infecciones recurrentes o con infecciones latentes como la tuberculosis, se debe valorar el balance beneficio-riesgo antes de iniciar la terapia. Debido a esta mayor susceptibilidad, se recomienda tener el calendario vacunal actualizado antes de iniciar el tratamiento y, durante el tratamiento, es recomendable evitar las



vacunas de microorganismos atenuados. En base a las observaciones en ensayos clínicos en las que se han producido infecciones graves, no se recomienda, por la posible interacción, el uso concomitante de adalimumab con fármacos modificadores de la enfermedad biológicos como anakinra o abatacept<sup>8</sup>.

Las reacciones adversas más frecuentes notificadas están relacionadas con infecciones del tracto respiratorio superior, sinusitis y nasofaringitis, reacciones locales a la inyección, cefaleas y dolor muscular<sup>8</sup>.

En cuanto a la farmacocinética del adalimumab, los datos de los estudios que se han realizado han observado que tiene una semivida larga, aproximadamente de 2 semanas, lo que supone una eliminación completa del fármaco a las 14 semanas (7 semividas)<sup>8</sup>.

Adalimumab presenta una cinética lineal, con una absorción y distribución lenta y una biodisponibilidad absoluta aproximada del 64%, alcanzándose concentraciones plasmáticas máximas a los 5 días<sup>8</sup>.

#### **1.4. Individualización farmacocinética**

La individualización farmacocinética tiene como objetivo el mantenimiento de las concentraciones plasmáticas del fármaco dentro del rango terapéutico mediante la individualización de la dosis. Los requisitos para realizar una individualización farmacocinética son:

- Que exista una variabilidad individual significativa.
- Que haya relación entre concentración plasmática y efectos adversos y terapéuticos.
- Que el fármaco tenga un margen terapéutico estrecho.
- Que exista una dificultad para medir el efecto clínico.

La farmacocinética de los fármacos anti-TNF $\alpha$  tiene implicaciones importantes en la respuesta en los pacientes con EII. La falta de respuesta primaria implica que el paciente no muestra mejoría alguna ante el tratamiento, lo que limita su duración a un máximo de cinco meses. Esta falta de respuesta primaria, en la

que no hay respuesta al tratamiento en ningún momento, es de aproximadamente un tercio de los pacientes y, de los que responden inicialmente, un 20-40% experimentan una pérdida de respuesta secundaria al tratamiento, lo que comporta que el paciente deje de responder al fármaco a pesar de haber respondido a él inicialmente. Esta falta o pérdida de respuesta secundaria se ha relacionado con bajos niveles plasmáticos del fármaco<sup>9,10</sup>.

Uno de los problemas que presenta adalimumab es el desarrollo de anticuerpos anti-adalimumab (AAA), que aceleran la eliminación del fármaco y, por tanto, provoca una disminución de la respuesta clínica al tratamiento. Actualmente este es considerado el principal factor que afecta a la farmacocinética y la eficacia de los anti-TNF $\alpha$ <sup>7,11</sup>. Según el metaanálisis realizado por Paul et al.<sup>11</sup>, existe una correlación negativa entre los niveles de AAA y la respuesta clínica. Además, se ha observado que los pacientes que tienen concentraciones subterapéuticas durante un periodo prolongado de tiempo tienen mayor riesgo de desarrollar AAA. Así mismo, se asoció de forma positiva los niveles mínimos de adalimumab con la respuesta clínica, pues se ha observado que los pacientes con niveles plasmáticos de adalimumab por encima del límite óptimo definido, tienen el doble de posibilidades de estar en remisión que los que tienen niveles por debajo del límite y que la presencia de AAA se asocia significativamente a una mayor pérdida en la respuesta al tratamiento con adalimumab. En este metaanálisis el Odds Ratio de la pérdida de respuesta clínica a adalimumab en pacientes con AAA fue de 10,15 en comparación con pacientes sin AAA<sup>7,11,12</sup>.

Por lo tanto, para poder valorar el efecto terapéutico del tratamiento, deben medirse las concentraciones plasmáticas de adalimumab porque, como se ha explicado anteriormente, se ha demostrado que las concentraciones están relacionadas directamente con el efecto terapéutico.

Además de la correlación de AAA con los niveles de adalimumab y con la respuesta clínica, también se ha asociado la presencia de AAA con un mayor riesgo de anafilaxia y de reacciones agudas a la infusión. Una posible explicación podría ser que el desarrollo de anticuerpos contra los anti-TNF

conduzca a una activación del sistema inmune y a la producción de anafilatoxinas<sup>11,12</sup>.

Según la guía clínica de American College of Gastroenterology<sup>4</sup> la falta de respuesta a la terapia con anti-TNF $\alpha$  puede deberse a tres causas:

- Pacientes con sintomatología clínica cuyas concentraciones plasmáticas del fármaco están en rango y no presenta AAA;
- Pacientes con concentraciones plasmáticas mínimas del fármaco subterapéuticas, pero sin AAA;
- Pacientes con niveles mínimos subterapéuticos y presencia de AAA<sup>4,13</sup>.

Es importante la monitorización de los niveles de adalimumab y la determinación del tipo de pérdida de respuesta, ya que permite conocer y predecir la respuesta clínica de forma más temprana. Además, con los datos de la monitorización se podría aumentar la efectividad y eficiencia de las decisiones a tomar respecto al tratamiento repercutiendo en la efectividad y eficiencia de este.

Por otra parte, es importante la determinación de un intervalo óptimo de los niveles de adalimumab. En esta determinación pueden influir diferentes factores que justifiquen la disparidad de valores obtenidos en diferentes ensayos como el método analítico, momento extracción de sangre o el objetivo clínico que se mida (remisión sintomática, histológica, endoscópica o bioquímica). Actualmente el valor del objetivo terapéutico se encuentra entre 8 y 12 mg/L<sup>11</sup>.

### **1.5 Justificación del trabajo**

Actualmente existe gran evidencia de que la individualización farmacocinética de adalimumab aumenta la eficiencia y la efectividad del tratamiento previniendo la inmunogenicidad, aumentando la durabilidad del tratamiento con anti-TNF $\alpha$  y reduciendo el uso de terapia de rescate, el número de hospitalizaciones y los costes sanitarios asociados<sup>7,13</sup>. Esto es debido a que adalimumab tiene una gran variabilidad individual en las concentraciones plasmáticas entre los pacientes. Una posible explicación es la influencia de

algunos factores antropométricos como el género o el peso, o variables bioquímicas como la albúmina, la proteína C reactiva o la calprotectina fecal<sup>13,14</sup>.

Diversos estudios han observado una asociación entre los niveles plasmáticos, marcadores bioquímicos (PCR, calprotectina fecal, albúmina), covariables individuales (índice de masa corporal) y remisión tanto clínica como histológica y endoscópica<sup>13,14, 15,16</sup>.

La calprotectina fecal y la PCR son dos biomarcadores muy utilizados en la individualización farmacocinética de adalimumab y la EII. La calprotectina fecal es un marcador relativamente específico para la EII y se relaciona con la migración de leucocitos mientras que la PCR es un reactante de fase aguda relacionado con inflamación, aunque no es específico de EII. El punto de corte para la calprotectina es de 50-60 mg/kg y para la PCR valores menores a 1 mg/L. Ambas son pruebas no invasivas, sencillas, baratas y objetivas para valorar la actividad y lesiones de tejidos en la EII<sup>15</sup>.

Estas posibles asociaciones podrían ser útiles para predecir la actividad de la enfermedad, los valores plasmáticos de adalimumab, la respuesta al tratamiento y la remisión endoscópica, lo que implicaría una intervención más temprana en la optimización de la dosis terapéutica, dando lugar a una mayor eficacia del tratamiento y una mayor seguridad y comodidad para el paciente por la menor invasión de estas pruebas bioquímicas<sup>14,15</sup>.

## **2. OBJETIVO**

El objetivo del estudio es analizar diferentes covariables, el uso concomitante con inmunosupresores o el tratamiento anterior con otro anti-TNF y evaluar la posible relación predictiva o explicativa con las concentraciones plasmáticas de adalimumab y/o el progreso de la enfermedad en pacientes con EII.

### 3. MATERIALES Y MÉTODOS

#### 3.1 Diseño del estudio

Se trata de un estudio observacional retrospectivo realizado en pacientes diagnosticados de EII y tratados con adalimumab en el Hospital General Universitario Dr. Balmis de Alicante que han seguido un programa de optimización de dosis entre 2010 y 2022.

#### 3.2 Pacientes

Se recogieron concentraciones séricas extraídas antes de la administración de la dosis (concentraciones valle) de pacientes tratados con adalimumab diagnosticados de EII en el Hospital General Universitario Dr. Balmis de Alicante, España entre marzo de 2022 y mayo de 2022. Los criterios de inclusión fueron los siguientes:

- Los pacientes debían estar diagnosticados de EII.
- Los pacientes debían estar en tratamiento con adalimumab.

Los criterios de exclusión fueron:

- Pacientes diagnosticados de otra enfermedad que no fuera EII.
- Pacientes que no tuvieran ninguna concentración de adalimumab medida en su historial clínico.

#### 3.3 Recogida de datos

Para cada paciente se recogió la siguiente información:

- Variables demográficas: sexo, peso corporal, índice de masa corporal (IMC), altura y edad. El IMC se calculó como:  $\frac{Peso}{Altura^2}$ .
- Variables clínicas: tipo de enfermedad (EC o CU), uso inmunomoduladores de forma concomitante y tratamiento previo con infliximab (IFX).
- Variables bioquímicas: niveles séricos de albúmina, prealbúmina, PCR y calprotectina fecal.

- Variables relacionadas con el fármaco: tipo de fármaco biológico (original o biosimilar), concentraciones séricas de adalimumab y de AAA, dosis de fármaco, tiempo de toma de muestra absoluto y relativo a la última dosis y pauta posológica.

Con esta información se generaron bases de datos individuales y después una base de datos conjunta para poder analizar todos los datos disponibles.

### **3.4 Análisis estadístico**

Se realizó un análisis estadístico para evaluar la relación entre las diferentes variables y las concentraciones plasmáticas de adalimumab. Para ello se utilizaron gráficos de dispersión y de cajas para visualizar la distribución de los datos y detectar posibles relaciones entre las variables y las concentraciones plasmáticas de adalimumab. Además, se calculó el coeficiente de determinación ( $r^2$ ) y la significación estadística ( $p$ ) de la regresión lineal. La  $p$  en el diagrama de cajas evalúa si las medias entre dos grupos son significativamente diferentes mientras que en la recta de regresión valora la significancia de la relación entre dos variables, es decir, si la variable independiente tiene un efecto significativo sobre la variable dependiente. Por otro lado,  $r^2$  indica la proporción de la variabilidad en la variable dependiente (concentraciones plasmáticas de adalimumab) que puede ser explicada por la variable independiente.

El análisis estadístico se llevó a cabo utilizando Excel y solo se utilizaron modelos simples de regresión lineal. En caso de no disponer de datos de alguna de las covariables en algún tiempo, se utilizó la media individual de cada variable y, cuando tampoco se disponía de estas, se utilizó la media total de la población analizada.

### **3.5 Consideraciones éticas**

El estudio se realizó de acuerdo con los principios para la experimentación humana definidos en la Declaración de Helsinki. Debido a la naturaleza retrospectiva del estudio no fue necesario el consentimiento por escrito de los pacientes incluidos.

La base de datos estaba anonimizada por lo que no se tuvo acceso al nombre de los pacientes y a ningún dato personal. En caso de necesitar acceso a la historia clínica de los pacientes, el personal facultativo autorizado realizó dicha tarea.



## 4. RESULTADOS

En este apartado se presentan los resultados del análisis realizado con los datos recogidos de pacientes con EII del Hospital General Universitario Dr. Balmis de Alicante.

### 4.1 Pacientes

Un total de 147 pacientes cumplían los criterios de inclusión y exclusión; Durante la fase de inducción 104 pacientes (70,8%) iniciaron la terapia con una dosis de 160/80 mg, 9 (6,1%) la iniciaron con una dosis de 80 mg y de 34 pacientes (23,1%) no se disponía de esta información. 145 pacientes (98,6%) tuvieron una dosis de mantenimiento de 40 mg, en 1 paciente (0,68%) fue de 80 mg y 1 (0,68%) interrumpió el tratamiento antes de recibir una dosis mantenimiento. 7 pacientes (4,76%) pasaron de una dosis de 40 mg a una de 80 mg y 44 (29,9%) pasaron de administrarse adalimumab cada 14 días a cada 7 días.

Se recogieron un total de 309 concentraciones plasmáticas de adalimumab, de las cuales 200 estaban por debajo del intervalo terapéutico (<8mg/L). 94 (63,95%) de las concentraciones medias de los pacientes estaban por debajo del límite inferior terapéutico. Además, todos los pacientes con AAA positivos (100%) tenían una concentración media por debajo del intervalo terapéutico.

El promedio de las concentraciones de los pacientes que habían sido tratados anteriormente con infliximab fue de 7,06 mg/L, mientras que los que no lo habían sido tenían una concentración media de 6,26 mg/L y las dosis medias que recibieron fueron de 51,9 mg y 55 mg respectivamente. Por otra parte, la media de las concentraciones de los pacientes que llevaban tratamiento concomitante con un inmunomodulador (INM) fue de 6,32 mg/L y la de los que no llevaban tratamiento concomitante con un INM fue de 6,80 mg/L, con una dosis media de 50 mg y 55,1 mg respectivamente.

Los pacientes tratados con Humira® tuvieron unas concentraciones plasmáticas de adalimumab medias de 10,3 mg/L y la aquellos tratados con un biosimilar fue de 12,6 mg/L. Los pacientes que fueron tratados con un



biosimilar tuvieron una dosis media de 65 mg mientras que la dosis media de los pacientes tratados con Humira® fue de 47,7 mg.

Los pacientes diagnosticados de EC tuvieron una media de concentraciones plasmáticas de 6,39 mg/L y los pacientes con CU de 7,33 mg/L y las dosis medias fueron de 56,5 mg y 45,2 mg respectivamente.

Las características demográficas y clínicas de los pacientes incluidos en este estudio se muestran en la Tabla 1.

**Tabla 1.** Resumen de las características de los pacientes incluidos en el estudio.

<b>Características</b>	<b>n (%) / Media (percentil 97,5-2,5)</b>
Pacientes (n)	147
Género (n, % hombres)	78 (53,1%)
Edad (años)	43,2 (72,6 - 17,7)
Peso corporal (kg)	69,1 (100 - 38,1)
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	24,3 (35,3 - 16,7)
Estatura (cm)	168 (188 - 149)
Tipo de EII (n, % EC)	122(83%)
Tipo de adalimumab (n, % Humira®)	104 (70,7%)
Conversión de Humira® a biosimilar (n, % sí)	5 (3,4%)
Presencia de AAA ((n, % sí)	15 (10,2%)
INM concomitante (n, % sí)	94 (63,9%)
Tratamiento anterior con IFX (n, % sí)	93 (63,3%)
Concentraciones séricas de adalimumab (mg/L)	6,54 (16,6 - 0,113)
Albúmina (mg/dL)	3,98 (4,71 - 2,82)
Prealbúmina (mg/dL)	24,4 (35,1 - 9,48)

PCR (mg/L)	1,21 (6,47 - 0,0395)
FCP (mg/kg)	533 (2480 - 21,7)
AAA (mg/L)	154 (365 – 19,5)

IMC: índice de masa corporal; EII: enfermedad inflamatoria intestinal; EC: enfermedad de Crohn; AAA: anticuerpos anti-adalimumab; INM: inmunomoduladores; IFX: infliximab; PCR: proteína C reactiva; FCP: calprotectina fecal.

#### **4.2 Relación de las concentraciones plasmáticas de adalimumab con variables relacionadas con el fármaco**

Los resultados obtenidos a través de la representación gráfica del diagrama de cajas y bigotes de las concentraciones de adalimumab en relación a la presencia o no de anticuerpos (Figura 1), muestran diferencias significativas entre ambos grupos ( $p < 0,001$ ). En la caja que representa las concentraciones de adalimumab en pacientes con ausencia de anticuerpos se observa una concentración promedio de 7,21 mg/L y un límite inferior y superior de 0 y 19,10 mg/L respectivamente. Por otro lado, la caja correspondiente a pacientes con presencia de anticuerpos presenta una concentración media significativamente menor, de 1,98 mg/L, con unos valores de los percentiles 25 y 75 de 3.8 mg/L y 9,95 mg/L respectivamente.

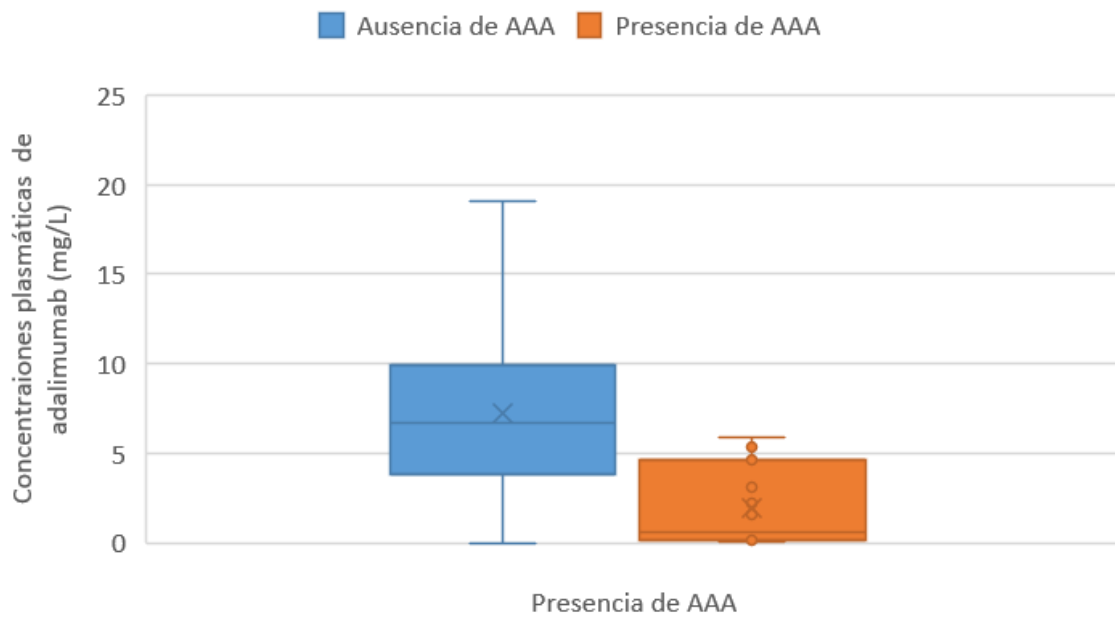


Figura 1. Concentraciones plasmáticas de adalimumab para pacientes con AAA negativos y AAA positivos. AAA: anticuerpos anti-adalimumab. ( $p = 6,31 \cdot 10^{-9}$ ).

En la figura 2, donde se representaron las concentraciones de adalimumab según el tipo de fármaco: Humira®, biosimilar o conversión de Humira® a biosimilar, se observaron diferencias significativas ( $p < 0,001$ ) entre las medias de los pacientes que fueron tratados con Humira®, que fue de 5,43 mg/L y los pacientes tratados con un biosimilar, cuya media de concentración fue de 8,82 mg/L. La media de concentración de adalimumab para pacientes que pasaron del tratamiento con Humira® a un tratamiento con un biosimilar fue de 12,31 mg/L, sin embargo, para el análisis de estos se disponían de un grupo muestral reducido.

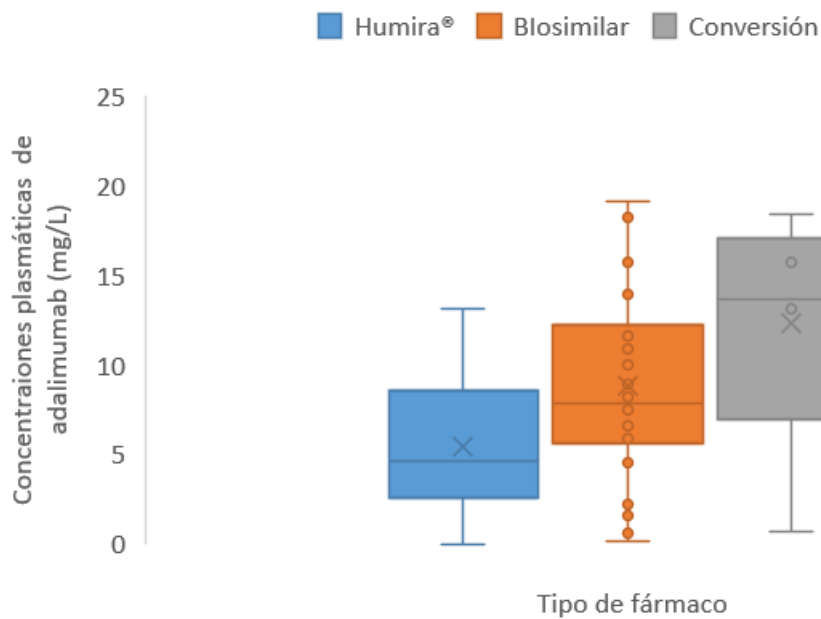


Figura 2. Concentraciones de adalimumab para pacientes con Humira®, biosimilar y conversión de Humira® a biosimilar. ( $p = 0,0003$ ).

#### 4.3 Relación de las concentraciones plasmáticas de adalimumab con variables clínicas

Se analizó mediante diagramas de cajas y bigotes la relación de las concentraciones de adalimumab con el tipo de EII (Figura 3), el tratamiento concomitante con un INM (Figura 4) y el tratamiento previo con IFX (Figura 5).

En la representación gráfica en la que se estudió el tratamiento con un inmunomodulador también se analizaron a los pacientes que, durante el periodo de seguimiento de optimización, llevaron en algún momento tratamiento concomitante con un INM y que, a su vez, tuvieron algún periodo en el que no estuvieron tratados con un INM.

En las figuras 3, 4 y 5 no se aprecian diferencias significativas ( $p > 0,05$ ) entre las medias por grupos de variables.

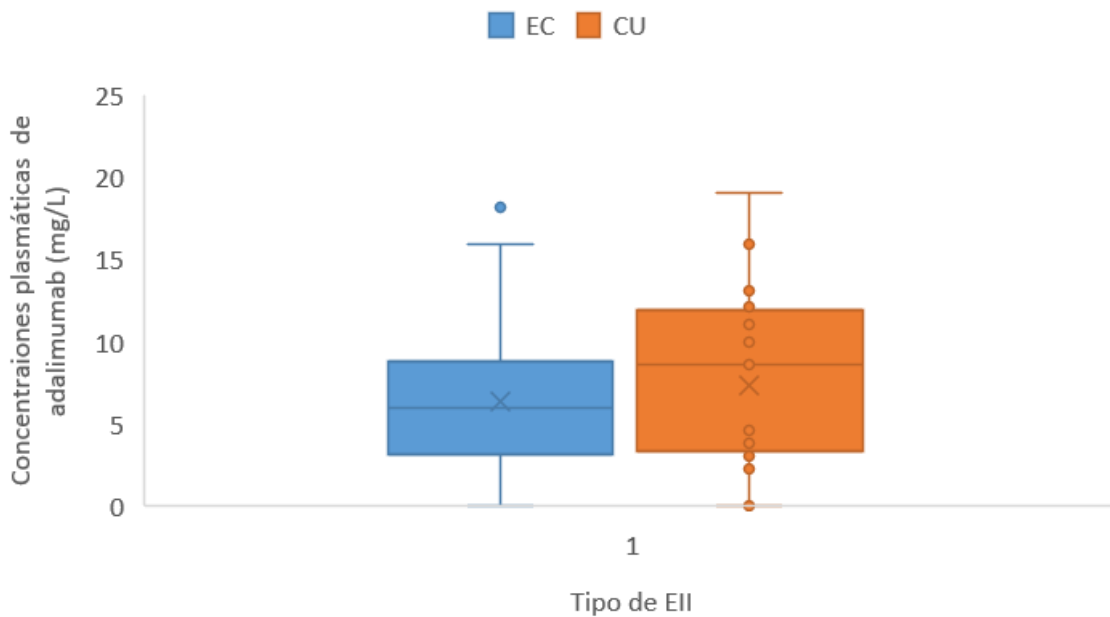


Figura 3. Concentraciones plasmáticas de adalimumab para pacientes diagnosticados de EC y CU. EII: enfermedad inflamatoria intestinal; EC: enfermedad de Crohn; CU: colitis ulcerosa. ( $p = 0,2$ ).

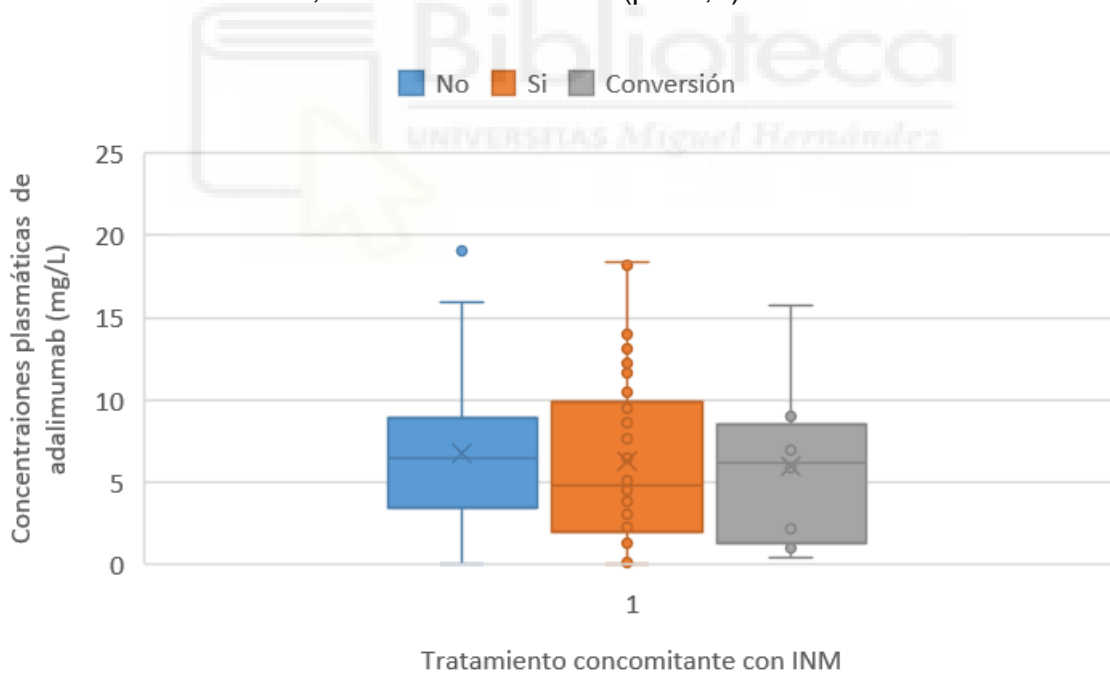


Figura 4. Concentraciones plasmáticas de adalimumab para pacientes sin tratamiento concomitante con INM, con tratamiento concomitante con INM y para pacientes con periodos en los que han llevado tratamiento INM y periodos sin tratamiento INM. INM: inmunosupresor. ( $p = 0,3$ ).

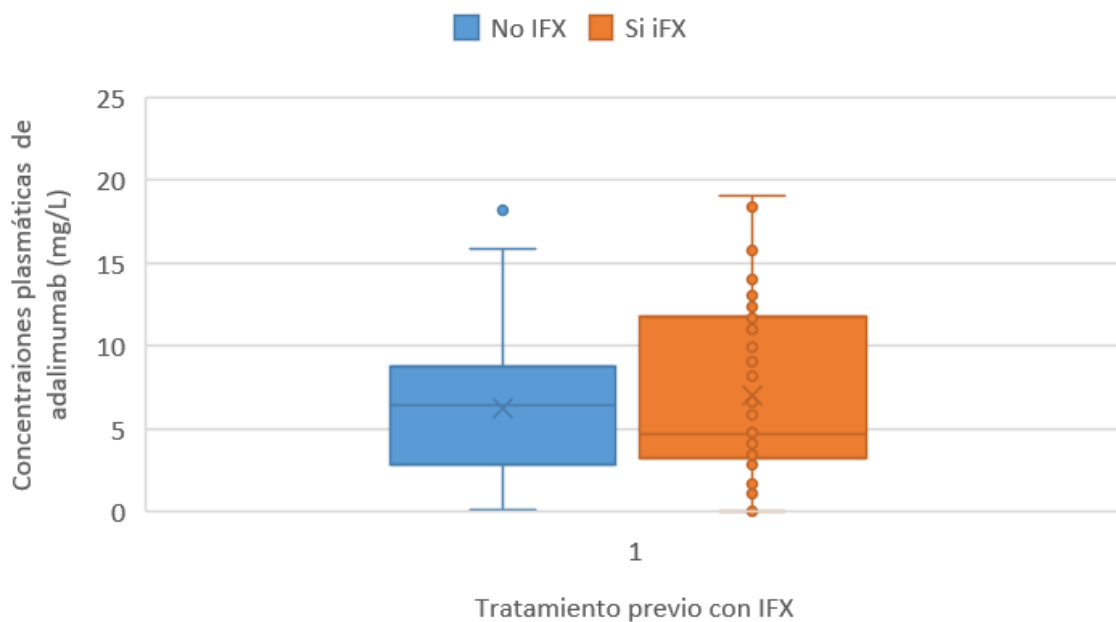


Figura 5. Concentraciones plasmáticas de adalimumab para pacientes con tratamiento previo con IFX y sin tratamiento previo con IFX. IFX: infliximab. ( $p = 0,16$ ).

#### 4.4 Relación de las concentraciones plasmáticas de adalimumab con variables demográficas

En la Figura 6 se analizó, mediante diagrama de cajas, la variable sexo. Los resultados para ambos sexos fueron de medias similares de 6,63 mg/L en hombres y de 6,43 mg/L en mujeres donde no se encontraron diferencias significativas ( $p > 0,05$ ).

Para estudiar las variables demográficas de IMC (Figura 7), peso (Figura 8), edad (Figura 9) y altura (Figura 10) se emplearon diagramas de dispersión para analizar la correlación con las concentraciones plasmáticas de adalimumab.

La distribución de los datos presenta una dispersión no correlacionada con las variables objetivo debido a que se observa una distribución equitativa a lo largo de todas las frecuencias excepto en la variable altura, que si presenta una correlación significativa con las concentraciones plasmáticas de adalimumab.

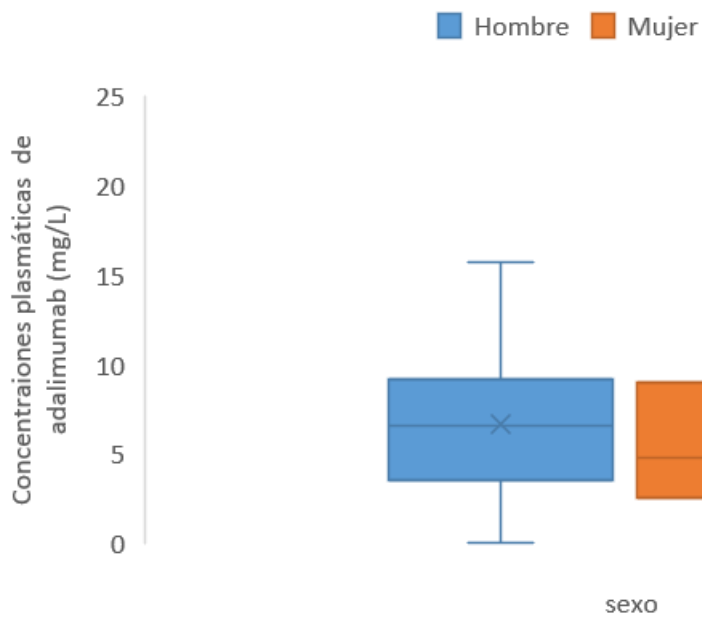


Figura 6. Concentraciones plasmáticas de adalimumab para pacientes de sexo masculino y femenino. ( $p = 0,4$ ).

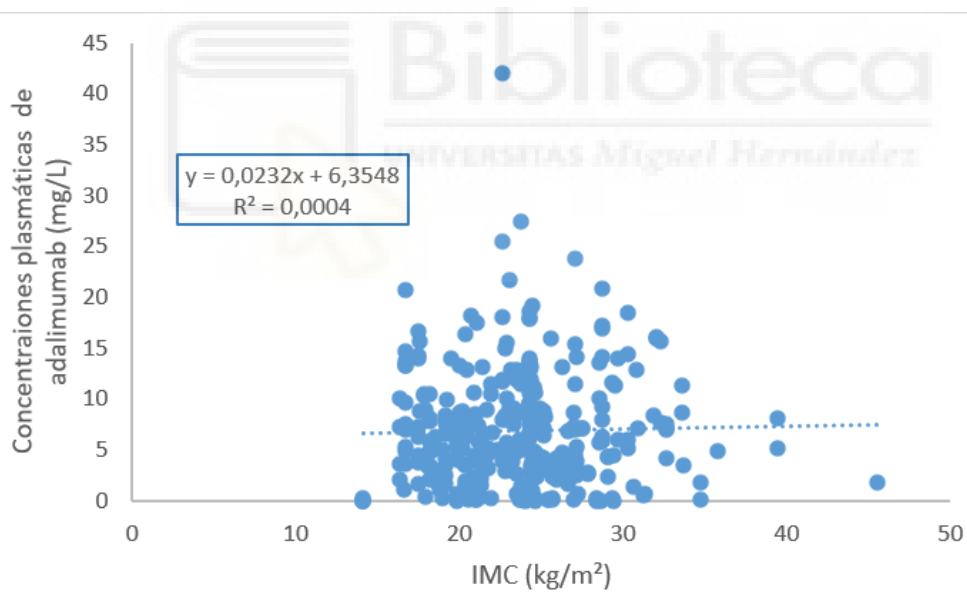


Figura 3. Asociación de concentraciones plasmáticas de adalimumab e IMC. IMC: índice de masa corporal. ( $p = 0,7$ ;  $r^2 = 0,0004$ ).

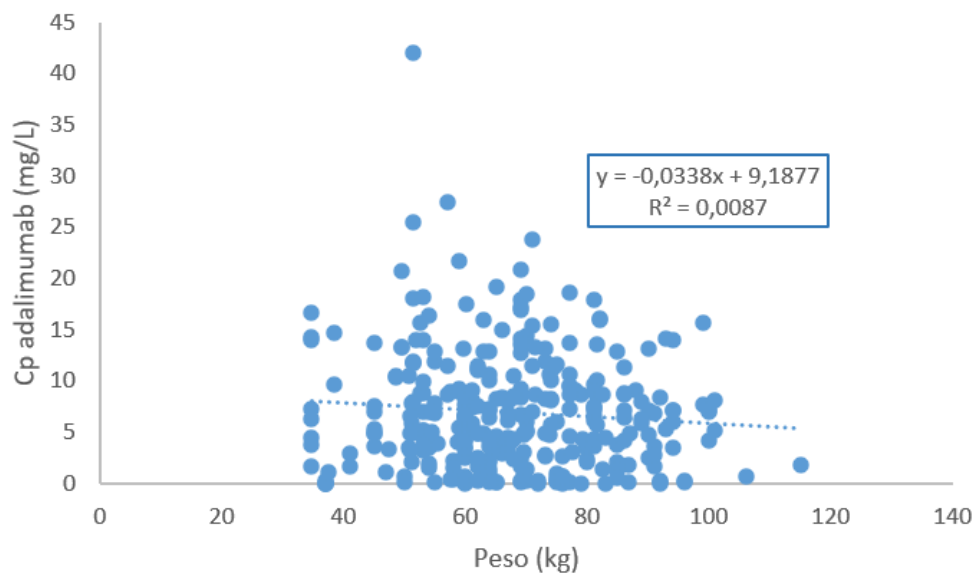


Figura 4. Asociación de concentraciones plasmáticas de adalimumab y peso corporal. ( $p = 0,1$ ;  $r^2 = 0,0087$ ).

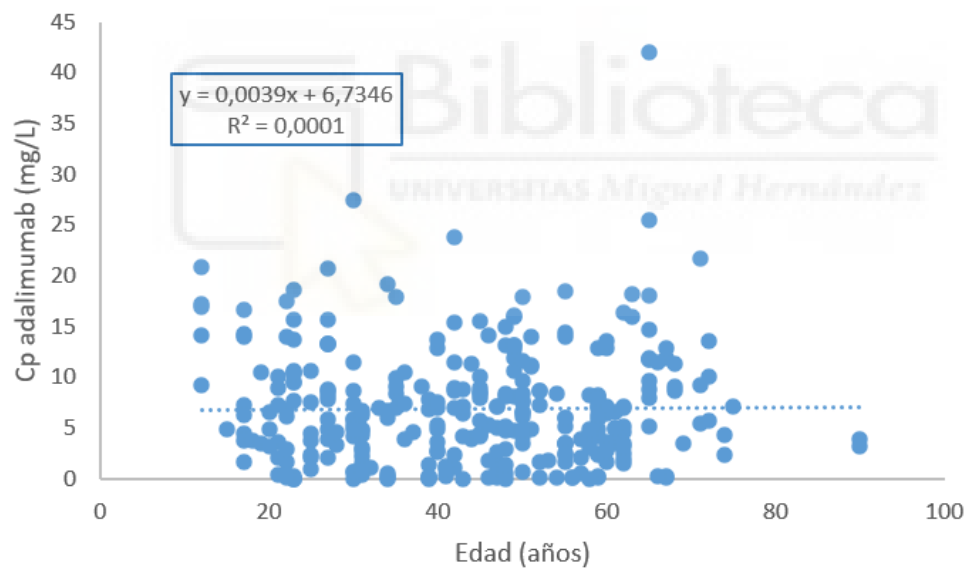


Figura 5. Asociación de concentraciones plasmáticas de adalimumab y edad. ( $p = 0,8$ ;  $r^2 = 0,0001$ ).



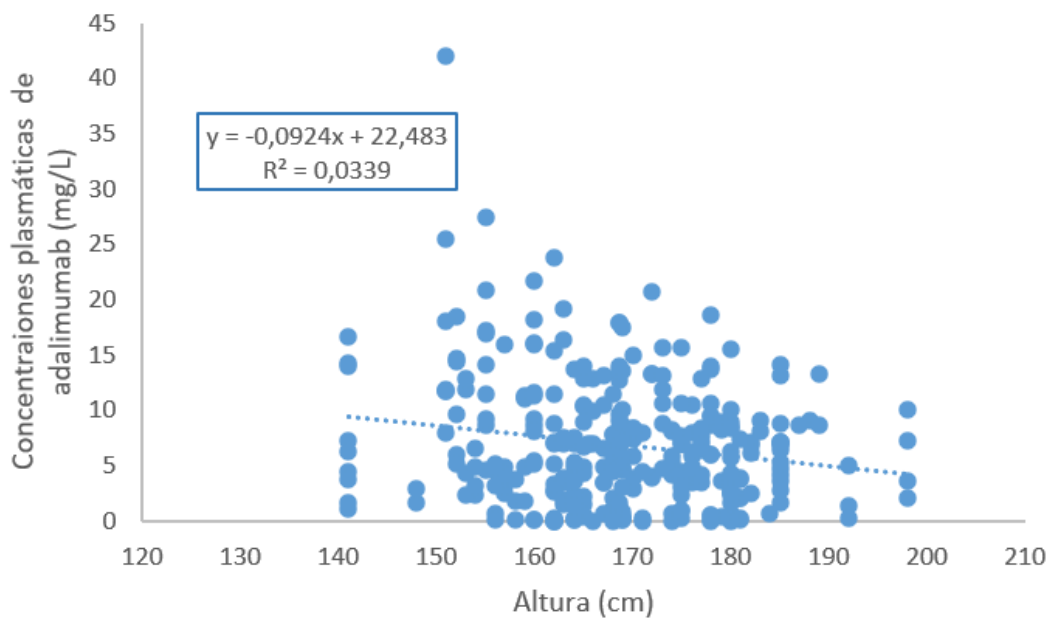


Figura 6. Asociación de concentraciones plasmáticas de adalimumab y altura. ( $p = 0,001$ ;  $r^2 = 0,0339$ ).

#### 4.5 Relación de las concentraciones plasmáticas de adalimumab con variables bioquímicas

El análisis de las variables bioquímicas consiste en asociar las concentraciones plasmáticas de adalimumab frente a los niveles de estas.

Para cada una de las variables se utilizaron los niveles individuales y, cuando estos faltaban, se recurrió a los niveles medios individuales o a los niveles medios totales en su defecto. Estos datos se computaron en cada una de las siguientes figuras.

En la Figura 11 y 12 se observa una correlación lineal positiva suave. Esto indica que niveles bajos de albúmina y prealbúmina se correlacionan con concentraciones bajas de adalimumab ( $p_{\text{albúmina}} < 0,05$ ;  $p_{\text{prealbúmina}} < 0,001$ ).

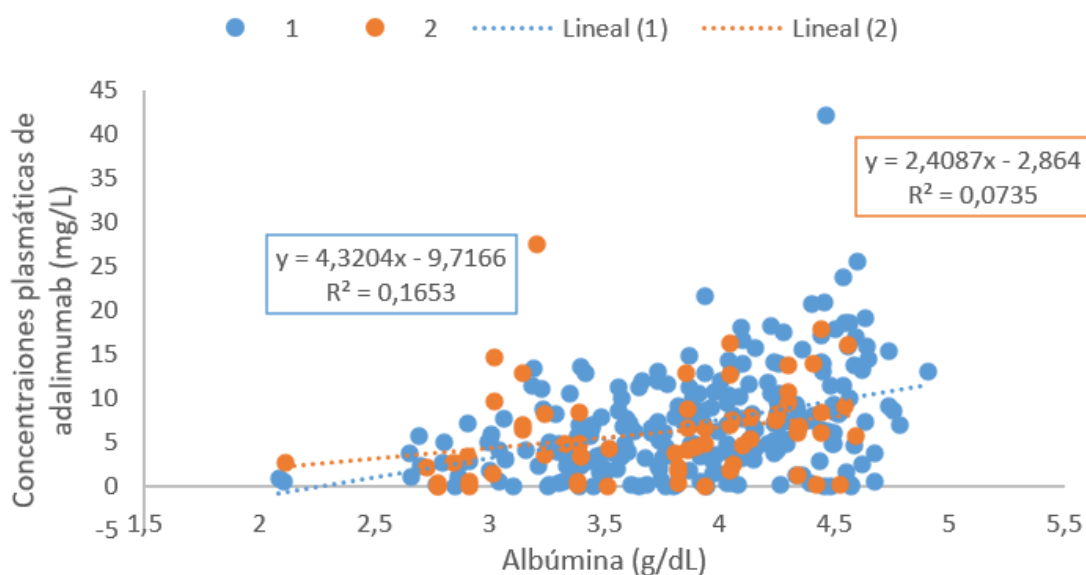


Figura 7. Asociación de concentraciones plasmáticas de adalimumab y niveles séricos de albúmina. 1: niveles de albúmina individuales. ( $p = 0,049$ ;  $r^2 = 0,1653$ ); 2: niveles de albúmina medios del paciente. ( $p = 0,03$ ;  $r^2 = 0,0735$ ).

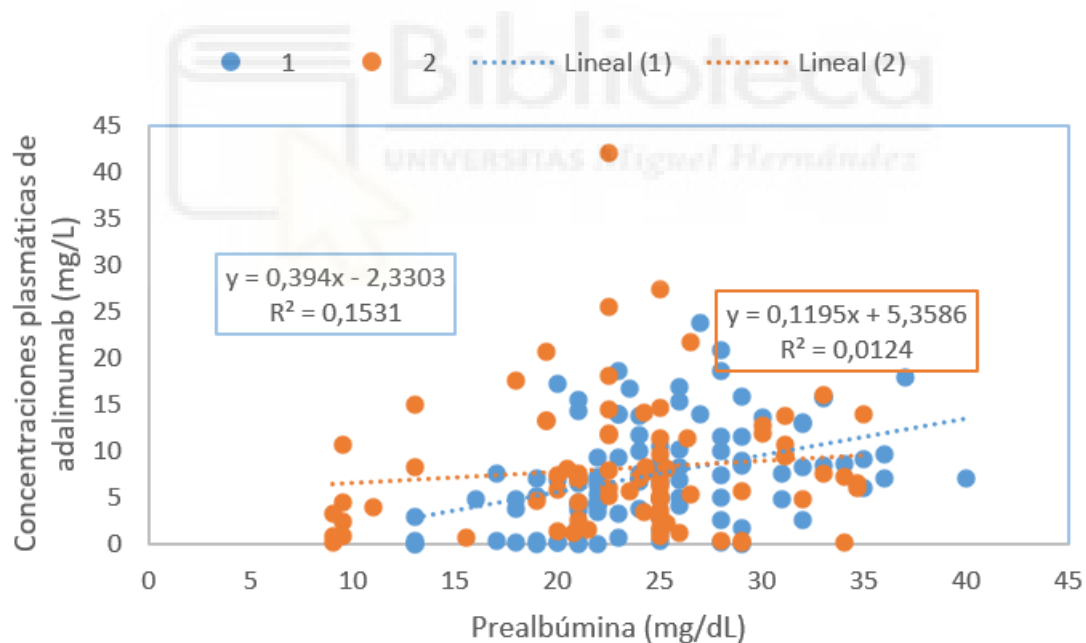


Figura 8. Asociación de concentraciones plasmáticas de adalimumab y niveles séricos de prealbúmina. 1: niveles de prealbúmina individuales. ( $p = 0,00006$ ;  $r^2 = 0,1531$ ); 2: niveles de prealbúmina medios del paciente. ( $p = 0,3$ ;  $r^2 = 0,0124$ ).

En contraposición a lo anterior, en las Figura 13 se observa una correlación lineal negativa con la concentración de adalimumab, lo que indicaría que concentraciones altas de PCR se podrían asociar a valores bajos de las

concentraciones de adalimumab. En cambio, en la Figura 14, aunque se observa una correlación lineal negativa, esta no es significativa ( $p=0,3$ ).

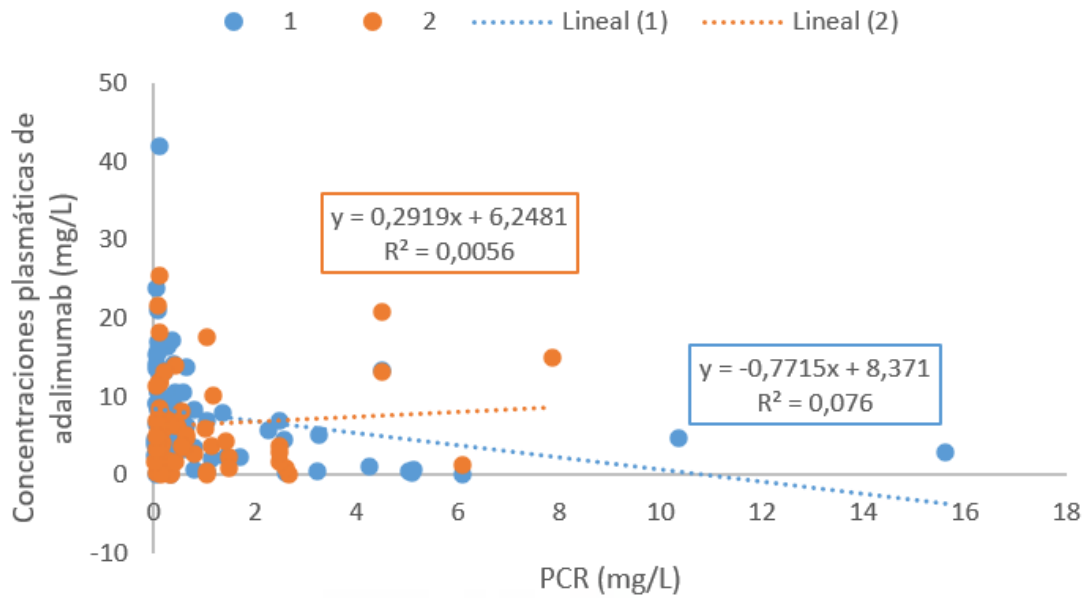


Figura 9. Asociación de concentraciones plasmáticas de adalimumab y niveles PCR. PCR: proteína C reactiva. 1: niveles de PCR individuales. ( $p = 0,008$ ;  $r^2 = 0,076$ ); 2: niveles de PCR medios del paciente. ( $p = 0,6$ ;  $r^2 = 0,0056$ ).

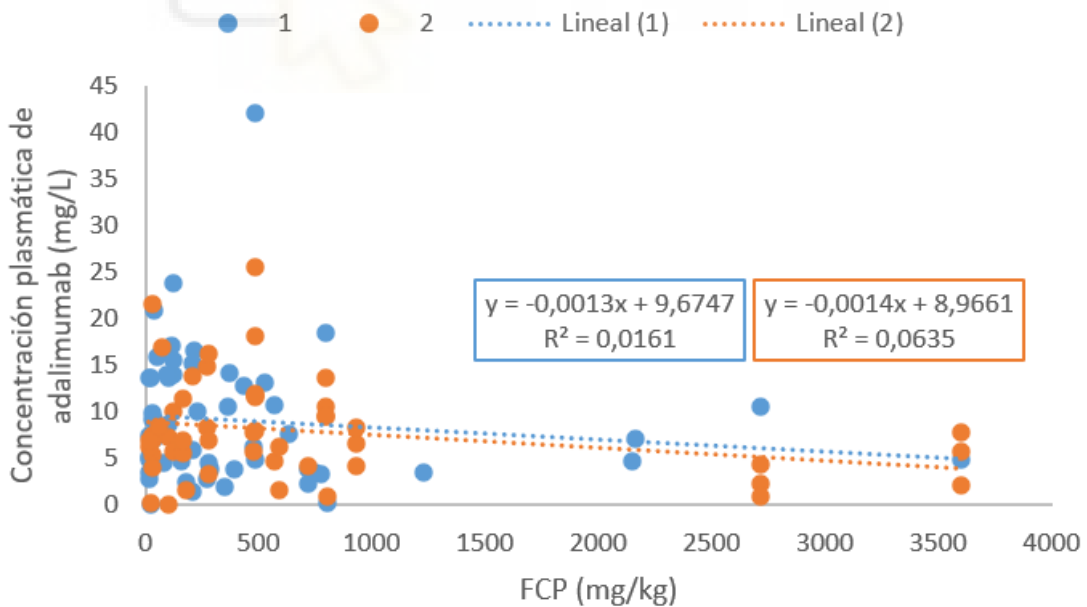


Figura 10. Asociación de concentraciones plasmáticas de adalimumab y niveles FCP. FCP: calprotectina fecal. 1: niveles de FCP individuales. ( $p = 0,3$ ;  $r^2 = 0,0161$ ); 2: niveles de FCP medios del paciente. ( $p = 0,07$ ;  $r^2 = 0,0635$ ).

## 5. DISCUSIÓN

En este trabajo se ha evaluado la relación de diferentes variables (sexo, peso corporal, IMC, altura, edad, uso INM de forma concomitante, tratamiento previo con IFX, presencia de AAA, variables bioquímicas) y las concentraciones plasmáticas de adalimumab en pacientes diagnosticados de EII que siguieron un programa de optimización de dosis en el Hospital General Universitario Dr. Balmis de Alicante de los cuales se recogieron datos sobre las concentraciones séricas y las diferentes covariables antes mencionadas.

El análisis estadístico realizado en este estudio permitió explorar la posible relación entre diferentes variables y las concentraciones plasmáticas de adalimumab. Los resultados obtenidos proporcionan información valiosa para mejorar la comprensión de los factores que influyen en las concentraciones plasmáticas de adalimumab.

La amplia distribución de los datos en el grupo de pacientes con ausencia de AAA sugiere que la respuesta al tratamiento puede variar considerablemente entre ellos, lo que podría implicar la influencia de otras variables. En contraste, la estrecha distribución de los datos en el grupo de pacientes con AAA positivos indica que la mayoría de ellos tienen concentraciones plasmáticas muy bajas de adalimumab que sugieren una menor efectividad del tratamiento en este grupo de pacientes.

Estos resultados indican que la presencia de anticuerpos tiene un impacto negativo estadísticamente significativo ( $p < 0,001$ ) en la concentración plasmática de adalimumab, lo que podría tener implicaciones clínicas importantes para el tratamiento de la enfermedad en cuestión.

Aguas et al<sup>17</sup>. investigaron la asociación de concentraciones plasmáticas de adalimumab y diferentes covariables en pacientes diagnosticados de EII y tratados con adalimumab. No hallaron asociación entre las concentraciones de adalimumab y la presencia de AAA ya que únicamente encontraron AAA en 7 pacientes (8%). Sin embargo, creen que los resultados pueden estar sesgados por las limitaciones del estudio. La técnica utilizada para medir AAA solo era

capaz de detectar AAA libres, por lo que todos aquellos unidos al fármaco que estuvieran formando inmunocomplejos no fueron detectados mediante dicha técnica. Además, barajan la posibilidad de que pacientes con muy bajas concentraciones de adalimumab tuvieran niveles tan bajos de AAA que no fuera posible detectarlos mediante la técnica utilizada. Estas limitaciones contribuyen a aumentar el número de falsos negativos para AAA y subestimar el número real de pacientes con AAA. En cambio, Yanai et al<sup>18</sup>. sí encontraron diferencias significativas ( $p < 0,0001$ ) entre las concentraciones plasmáticas de adalimumab y los AAA al evaluar la relación entre diferentes covariables en pacientes con EII. En línea a nuestros resultados, las concentraciones de adalimumab observadas por Yanai et al. fueron mayores en los pacientes sin AAA comparado con los pacientes que dieron positivo en AAA en las dos semanas que se realizaron mediciones de AAA. Plevris et al<sup>19</sup>. también evaluaron la relación entre la presencia de AAA y las concentraciones de adalimumab y remisión biológica. Los resultados obtenidos, en consonancia con los de este trabajo, fueron que había una asociación negativa significativa entre los niveles de adalimumab y AAA y entre la remisión biológica, definida como PCR < 5 mg/L y FCP < 250 mg/kg, y AAA. De igual forma, Imaeda et al<sup>20</sup>. encontraron una asociación negativa significativa entre los niveles séricos de AAA y los niveles mínimos de adalimumab al evaluar un método analítico de detección de AAA más sensible el cual no solo detectaba los AAA libres, sino también los unidos al fármaco, disminuyen así, la tasa de falsos negativos.

No se encontró una correlación significativa entre las variables demográficas de sexo, IMC, peso y edad y las concentraciones plasmáticas de adalimumab ( $p > 0,05$ ). Además, la distribución equitativa a lo largo de todas las frecuencias sugiere que los datos tienen una variabilidad similar en dichas categorías demográficas. Esto es importante porque indica que no hay una subpoblación particular de pacientes que responda mejor o peor al tratamiento con adalimumab en función de su IMC, peso o edad.

A diferencia de nuestros resultados, Yanai et al<sup>18</sup> encontraron una correlación negativa significativa entre las concentraciones de adalimumab y el IMC en la semana 56 pero no en la 12 lo que sugirió que el IMC puede ser una variable

que afectase a las concentraciones de adalimumab durante el tratamiento a largo plazo. Sánchez et al<sup>21</sup>. desarrollaron un modelo farmacocinético poblacional de adalimumab en pacientes con EII y describieron el IMC como una variable que influía de forma significativa en las concentraciones de adalimumab. En la misma línea se orientan los resultados obtenidos por Pascual et al<sup>22</sup>. en el que encontraron una asociación entre niveles bajos de IMC y concentraciones más altas de adalimumab. En consonancia con los autores anteriores, Grinman et al<sup>23</sup>. también obtuvieron resultados en los que se observaba una correlación negativa significativa entre el IMC y los niveles séricos de adalimumab. La explicación de la posible influencia del IMC sobre las concentraciones de adalimumab se basa en que el tejido adiposo es un tejido metabólico e inmunológicamente activo lo cual explicaría que, los pacientes con un IMC alto tuvieran mayor eliminación del fármaco.

Por otra parte, y en consonancia con los resultados obtenidos en este estudio, Grinman et al<sup>23</sup>. y Matar et al<sup>24</sup>. compararon las concentraciones de adalimumab entre pacientes con monoterapia y pacientes con tratamiento concomitante con un INM y no encontraron diferencias significativas. Sin embargo, Pascual et al<sup>22</sup>. observaron una correlación positiva entre el tratamiento concomitante con INM y las concentraciones de adalimumab. La disparidad de resultados pone de manifiesto que se necesita investigar más si existen diferencias entre un tratamiento concomitante INM o en monoterapia en la repercusión de las concentraciones de adalimumab.

Tanto las correlaciones lineales positivas observadas entre los niveles de albúmina y prealbúmina como las asociaciones lineales negativas entre la PCR y las concentraciones de adalimumab indican que podrían tener una implicación en el manejo terapéutico de adalimumab. Además, se observó que las concentraciones altas de PCR se correlacionan con concentraciones bajas de adalimumab ( $p < 0,05$ ), lo que sugiere que la presencia de inflamación puede disminuir la eficacia del tratamiento con adalimumab. Otra explicación plausible sería que los pacientes estuvieran infradosificados y, como consecuencia, las concentraciones plasmáticas de adalimumab serían menores. Esto conllevaría a un tratamiento menos efectivo y, por ende, una

mayor inflamación. Sin embargo, no observamos una asociación significativa entre la FCP y las concentraciones de adalimumab ( $p > 0,05$ ).

Aguas et al<sup>17</sup>. investigaron la asociación de concentraciones plasmáticas de adalimumab y diferentes covariables, entre ellas la PCR y FCP, en pacientes diagnosticados de EII y tratados con adalimumab. Encontraron una asociación negativa entre las concentraciones de adalimumab y la normalización de la PCR, definida como un valor de PCR < 5 mg/L. Estos resultados van en la misma línea que los obtenidos en nuestro estudio. Sin embargo y en consonancia con nuestros resultados, no observaron ninguna correlación significativa entre la normalización de los niveles de FCP, definida como FCP < 50 mg/kg, y las concentraciones de adalimumab. No obstante, se plantean si el punto de corte fijado para la FCP era demasiado bajo, pues encontraron otros estudios en el que el punto de corte era doble y en estos sí que se observó una correlación significativa entre la FCP y las concentraciones de adalimumab. Yanai et al<sup>18</sup>. observaron una correlación entre los niveles de PCR y FCP en las semanas 0, 12 y 24 y las concentraciones de ADA en la semana 52, lo cual sugiere que dichas variables podrían predecir con varias semanas de antelación las concentraciones de adalimumab. Sánchez et al<sup>21</sup>. evaluaron el papel de la FCP sobre las concentraciones de adalimumab. Los resultados que obtuvieron mostraron una fuerte correlación entre valores elevados de FCP, un mayor aclaramiento de adalimumab y, consecuentemente, menores concentraciones plasmáticas. Rinawi et al<sup>25</sup>. observaron que el mantenimiento constante de una concentración de adalimumab superior a 10 mg/L se correlacionaba significativamente con la remisión de PCR y FCP. En consonancia, Plevris et al<sup>19</sup>. observaron que los pacientes que estaban en remisión biológica, definida por una PCR < 5 mg/L y FCP < 250 mg/kg, tenían niveles de adalimumab significativamente más altos en comparación con aquellos que no lo estaban. Así mismo, Pascual et al<sup>22</sup>. demostraron que unas concentraciones de PCR < 5 mg/L y de FCP < 100 mg/kg tenían una influencia positiva significativa a la hora de alcanzar de concentraciones plasmáticas mayores de adalimumab. Además, también asociaron las concentraciones de adalimumab, PCR y FCP con la remisión

profunda, definida como la consecución de remisión clínica, bioquímica y endoscópica.

Por otra parte, Ferreiro et al<sup>26</sup>. evaluaron el valor predictivo de la FCP en la respuesta clínica en pacientes con EC. La remisión clínica fue definida como un índice de Harvey-Bradshaw igual o inferior a 4. Los resultados que obtuvieron es que la FCP fue un buen predictor tanto de la recaída como de la remisión clínica. Valores de FCP < 204 mg/kg fueron asociados con una remisión clínica mantenida, mientras que valores de FCP > 204 mg/kg se correlacionaron con una recaída en las posteriores 16 semanas.

Iborra et al<sup>27</sup>. estudiaron en pacientes con CU la relación de diferentes parámetros bioquímicos (PCR y FCP) medidos al inicio del tratamiento con la remisión clínica y endoscópica, definidas como una puntuación de Mayo  $\leq 2$  sin una subpuntuación individual  $> 1$  y una subpuntuación endoscópica de Mayo  $\leq 1$  respectivamente. Los resultados obtenidos fueron una asociación significativa entre los niveles elevados de FCP y la falta de remisión clínica y endoscópica, así como una correlación entre los valores altos de PCR y la ausencia de remisión clínica. Sin embargo, la relación entre los niveles de PCR y la remisión endoscópica no fue significativa ( $p=0,06$ ).

Según los estudios revisados <sup>22,26,27</sup>, podría haber indicios de que, tanto la PCR como la FCP puedan utilizarse como biomarcadores predictores de la evolución de la EII. No obstante, aún hay controversia y se necesitan más estudios que aclaren el papel de dichas variables en la EII.

Por otro lado, los niveles bajos de albúmina y prealbúmina se correlacionan con concentraciones bajas de adalimumab, lo que sugiere que estas variables podrían utilizarse para predecir la respuesta al tratamiento con adalimumab. Además, la significación estadística de las correlaciones ( $p_{\text{albúmina}} < 0,05$ ;  $p_{\text{prealbúmina}} < 0,001$ ) indica que estas relaciones no se deben al azar y son estadísticamente significativas. Esto sugiere que las variables bioquímicas estudiadas podrían utilizarse como biomarcadores para predecir la respuesta al tratamiento con adalimumab.



Nuestros resultados fueron similares a los obtenidos por Grinman et al<sup>23</sup>., que observaron una correlación positiva entre los niveles de albumina y las concentraciones de adalimumab, pues los pacientes que tenían unos mayores niveles de albumina presentaron concentraciones plasmáticas de adalimumab más altas. En consonancia con lo anterior, Imaeda et al<sup>20</sup>. también encontraron una correlación positiva entre las concentraciones de adalimumab y los niveles de albúmina.

Estos estudios<sup>20,23</sup> refuerzan la hipótesis de que dichas variables puedan utilizarse como biomarcadores predictores, ya que, de confirmarse dicha hipótesis, se podrían observar cambios en estos biomarcadores previos a la disminución de las concentraciones de adalimumab.

Aunque los resultados sugieren que el cambio de tratamiento de Humira® a un biosimilar puede aumentar significativamente la concentración de adalimumab de los pacientes, el análisis de la variable del tipo de fármaco no ha tenido en cuenta una distribución equitativa de los datos, por lo cual estos resultados pueden haberse visto afectados o alterados por diferentes sesgos y factores de confusión. Además, el análisis indica una falta de homogeneidad significativa ( $p < 0,001$ ) en las dosis, cuyas medias fueron de 47,7 mg para los pacientes tratados con Humira® y de 65 mg para aquellos tratados con un biosimilar y que podría ser uno de los factores que explique las diferencias significativas entre las medias. Es posible que un análisis o un estudio más profundo con mayor número de variables involucradas pueda modificar los resultados obtenidos. Otro factor limitante del estudio es el sesgo que existe en los pacientes tratados o cambiados al biosimilar, ya que son pacientes nuevos a los cuales se les aplicaron otros criterios y protocolos diferentes que a los antiguos tratados con Humira®. Humira® fue el primer medicamento de adalimumab en salir al mercado y, a lo largo de los años, los protocolos de tratamiento se han ido mejorando gracias a la experiencia acumulada. El primer biosimilar de Humira® salió al mercado 14 años después, lo que significa que los protocolos de tratamiento también pueden haber evolucionado desde entonces. Por lo tanto, es importante tener en cuenta esta posible disparidad

en los criterios de tratamiento al comparar los resultados de los pacientes que reciben biosimilares con los que reciben Humira®.



## 6. CONCLUSIONES

La dosificación óptima de adalimumab es crucial para lograr concentraciones plasmáticas dentro del rango terapéutico y, por lo tanto, obtener la máxima eficacia del tratamiento ya que la variabilidad interindividual en la respuesta al tratamiento y la posibilidad de desarrollar efectos secundarios pueden ser una limitación en la eficacia del tratamiento. Por esta razón es importante considerar la utilización de covariables que permitan predecir el comportamiento de las concentraciones plasmáticas en pacientes.

Respecto la optimización de la dosis de adalimumab mediante el uso de covariables, es importante destacar la relevancia de definir protocolos iniciales de dosificación en base a estas variables. La inclusión de covariables en la definición de los protocolos iniciales de dosificación puede permitir predecir el comportamiento de las concentraciones plasmáticas en pacientes y, por lo tanto, llegar antes a las concentraciones objetivo.

Además, es importante mencionar que no todos los hospitales tienen la capacidad de realizar una individualización farmacocinética mediante la obtención de las concentraciones plasmáticas de adalimumab. En estos casos, la utilización de covariables en la definición de los protocolos iniciales de dosificación puede ser la única manera de optimizar las dosis del medicamento y, por lo tanto, aumentar la probabilidad de éxito en el tratamiento.

Además, el uso de covariables en la optimización de la dosis de adalimumab puede servir para adaptar el tratamiento a las necesidades individuales de cada paciente.

En conclusión, la inclusión de covariables en la optimización de la dosis de adalimumab y la monitorización de las concentraciones plasmáticas puede ser muy útil para realizar la individualización de la dosis, pudiendo concluir en una mejora significativa en la eficacia y seguridad del tratamiento en pacientes tratados con adalimumab. Sin embargo, se requiere de más investigación y desarrollo de modelos farmacocinéticos en este campo para integrar y

establecer con certeza la mejor manera de utilizar estas covariables y maximizar los beneficios del tratamiento.



## BIBLIOGRAFÍA

1. Walfish AE, Companioni RAC. Generalidades sobre la enfermedad inflamatoria intestinal [Internet]. Manual MSD versión para profesionales; 2022 [consultado el 17 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/es-es/professional/trastornos-gastrointestinales/enfermedad-inflamatoria-intestinal-ibd/generalidades-sobre-la-enfermedad-inflamatoria-intestinal>
2. Casellas Gibert M, López Sánchez P, de la Cruz Murie P, Rudi Sola N, Ibarra Barrueta O, Palanques Pastor T, et al. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria [Internet]. Guía de práctica farmacéutica en enfermedad inflamatoria intestinal; 2022 [consultado el 17 de mayo de 2023]. Disponible en: [https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/Guia\\_EII/guiaEII\\_.pdf?ts=20220127131022](https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/Guia_EII/guiaEII_.pdf?ts=20220127131022)
3. Ordas Jimenez I, Gallego Barrero M. Clínic Barcelona [Internet]. Enfermedad Inflamatoria Intestinal; 2018 [consultado el 5 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.clinicbarcelona.org/asistencia/enfermedades/enfermedad-inflamatoria-intestinal>
4. Lichtenstein GR, Loftus EV, Isaacs KL, Regueiro MD, Gerson LB, Sands BE. ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults. *Off J Am Coll Gastroenterol ACG*. 2018;113(4):481.
5. 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(Suppl 3):s1-106.
6. Juliao Baños F. Scielo [Internet]. Tratamiento médico para enfermedad inflamatoria intestinal; 2007 [consultado el 18 de mayo de 2023]. Disponible en: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0120-99572007000400010](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-99572007000400010)
7. Torres J, Bonovas S, Doherty G, Kucharzik T, Gisbert JP, Raine T, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *J Crohns Colitis*. 2020;14(1):4-22.
8. Agencia Española de medicamentos y productos sanitarios [Internet]. FICHA TECNICA HUMIRA 40 MG SOLUCIÓN INYECTABLE EN PLUMA PRECARGADA; 2008 [consultado el 18 de mayo de 2023]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/103256017/FT\\_103256017.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/103256017/FT_103256017.html)
9. Paredes Méndez JE, Alosilla Sandoval PA, Vargas Marcacuzco HT, Mestanza Rivas Plata AL, González Yovera JG, Paredes Méndez JE, et al. Pérdida de respuesta a terapia anti-TNF en enfermedad inflamatoria

- intestinal: experiencia en un hospital de referencia en Lima - Perú. *Rev Gastroenterol Perú*. 2020;40(1):22-8.
10. Gibson DJ, Ward MG, Rentsch C, Friedman AB, Taylor KM, Sparrow MP, et al. Review article: determination of the therapeutic range for therapeutic drug monitoring of adalimumab and infliximab in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;51(6):612-28.
  11. Paul S, Moreau AC, Del Tedesco E, Rinaudo M, Phelip JM, Genin C, et al. Pharmacokinetics of Adalimumab in Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20(7):1288-95.
  12. Tighe D, McNamara D. Clinical impact of immunomonitoring in the treatment of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2017;23(3):414-25.
  13. Sanchez-Hernandez J, Rebollo N, Munoz F, Martin-Suarez A, Calvo M. Therapeutic drug monitoring of tumour necrosis factor inhibitors in the management of chronic inflammatory diseases. *Ann Clin Biochem*. 2019;56(1):28-41.
  14. Sánchez-Hernández JG, Pérez-Blanco JS, Rebollo N, Muñoz F, Prieto V, Calvo MV. Biomarkers of disease activity and other factors as predictors of adalimumab pharmacokinetics in inflammatory bowel disease. *Eur J Pharm Sci*. 2020;150:105369.
  15. Gisbert JP, González-Lama Y, Maté J. Papel de los marcadores biológicos en la enfermedad inflamatoria intestinal. *Gastroenterol Hepatol*. 2007;30(3):117-29.
  16. Papamichael K, Cheifetz AS. Therapeutic drug monitoring in IBD: for every patient and every drug? *Curr Opin Gastroenterol*. 2019;35(4):302-10.
  17. Aguas Peris M, Bosó V, Navarro B, Marqués-Miñana MR, Bastida G, Beltrán B, et al. Serum Adalimumab Levels Predict Successful Remission and Safe Deintensification in Inflammatory Bowel Disease Patients in Clinical Practice. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23(8):1454-60.
  18. Yanai S, Shinzaki S, Matsuoka K, Mizuno S, Iijima H, Naka T, et al. Leucine-Rich Alpha-2 Glycoprotein May Be Predictive of the Adalimumab Trough Level and Antidrug Antibody Development for Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Sub-Analysis of the PLANET Study. *Digestion*. 2021;102(6):929-37.
  19. Plevris N, Lyons M, Jenkinson PW, Chuah CS, Merchant LM, Pattenden RJ, et al. Higher Adalimumab Drug Levels During Maintenance Therapy for Crohn's Disease Are Associated With Biologic Remission. *Inflamm Bowel Dis*. 2019;25(6):1036-43.

20. Imaeda H, Takahashi K, Fujimoto T, Bamba S, Tsujikawa T, Sasaki M, et al. Clinical utility of newly developed immunoassays for serum concentrations of adalimumab and anti-adalimumab antibodies in patients with Crohn's disease. *J Gastroenterol.* 2014;49(1):100-9.
21. Sánchez-Hernández JG, Pérez-Blanco JS, Rebollo N, Muñoz F, Prieto V, Calvo MV. Biomarkers of disease activity and other factors as predictors of adalimumab pharmacokinetics in inflammatory bowel disease. *Eur J Pharm Sci.* 2020;150:105369.
22. Pascual-Marmaneu Ó, Belles-Medall MD, Ferrando-Piqueres R, Almela-Notari P, Mendoza-Aguilera M, Álvarez-Martín T. INFLIXIMAB AND ADALIMUMAB SERUM TROUGH CONCENTRATIONS THRESHOLD ASSOCIATED WITH DEEP REMISSION IN INFLAMMATORY BOWEL DISEASE. *Farm Hosp Organo Of Expresion Cient Soc Espanola Farm Hosp.* 2021;45(5):225-33.
23. Grinman AB, de Souza M das GC, Bouskela E, Carvalho ATP, de Souza HSP. Clinical and laboratory markers associated with anti-TNF-alpha trough levels and anti-drug antibodies in patients with inflammatory bowel diseases. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(10):e19359.
24. Matar M, Shamir R, Turner D, Broide E, Weiss B, Ledder O, et al. Combination Therapy of Adalimumab With an Immunomodulator Is Not More Effective Than Adalimumab Monotherapy in Children With Crohn's Disease: A Post Hoc Analysis of the PAILLOT Randomized Controlled Trial. *Inflamm Bowel Dis.* 2020;26(11):1627-35.
25. Rinawi F, Popalis C, Tersigni C, Frost K, Muise A, Church PC, et al. Long-Term Outcomes With Adalimumab Therapy in Pediatric Crohn Disease: Associations With Adalimumab Exposure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2022;74(3):389.
26. Ferreiro-Iglesias R, Barreiro-de Acosta M, Lorenzo-Gonzalez A, Dominguez-Muñoz JE. Usefulness of a rapid faecal calprotectin test to predict relapse in Crohn's disease patients on maintenance treatment with adalimumab. *Scand J Gastroenterol.* 2016;51(4):442-7.
27. Iborra M, Pérez-Gisbert J, Bosca-Watts MM, López-García A, García-Sánchez V, López-Sanromán A, et al. Effectiveness of adalimumab for the treatment of ulcerative colitis in clinical practice: comparison between anti-tumour necrosis factor-naïve and non-naïve patients. *J Gastroenterol.* 2017;52(7):788-99.