











































En el caso de los pacientes con IFX, la recomendación farmacocinética se aceptó sin cambios en la toma de decisiones clínicas en el 82% de los casos (n= 23) y se rechazó en un 18% (n=5).

Analizando los 9 casos en los que no se sigue la recomendación sugerida por el farmacéutico, encontramos que la mayoría de ellos (n=4) las concentraciones plasmáticas del paciente se encontraban por encima del intervalo terapéutico. Al realizar la prueba Chi cuadrado, se vio que había una asociación estadísticamente significativa (p-valor=0.034) entre el resultado de la monitorización (IIT, ER y SIT) y la aceptación/rechazo de la recomendación.

En cuanto al análisis de los marcadores bioquímicos de actividad de la EII, la media de calprotectina fecal medida antes de la extracción de los niveles sanguíneos de ADA fue de 1.032,1 mg/kg y esta se redujo a 653,0mg/kg tres meses después. Cuando hacemos el mismo análisis para IFX, obtenemos una calprotectina fecal media previa a la extracción de los niveles de 1.257,2mg/kg y ésta se reduce a 503,2 a los tres meses. Dado que la muestra no seguía una distribución normal, se utilizó la prueba no paramétrica de Wilcoxon para evaluar estas diferencias, concluyendo que no la variación no era estadísticamente significativa, siendo el resultado del valor  $p=0,248$  y  $p= 0,053$  para la ADA y IFX respectivamente.

Al analizar la PCR en los pacientes de ADA se observa también un descenso, siendo la concentración de esta previa a la monitorización de 20,2mg/L y de 15,9mg/L a los tres meses. En cuanto a IFX se midieron inicialmente unos niveles de 7,1mg/L y 3,8mg/L pasados tres meses desde el control farmacocinético

En este caso, en la prueba Wilcoxon para datos apareados tampoco se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre las medidas realizadas a los pacientes de ADA, siendo  $p=0,428$ . Sin embargo, la reducción de la PCR en el caso de IFX sí alcanzó significación estadística con un valor de  $p=0,035$ .

Las determinaciones de los reactantes de inflamación antes de la monitorización y 3 meses después de esta se compararon a continuación segmentando por el grado de aceptación de la recomendación. Los resultados de este subanálisis se muestran en la Tabla6.

**Tabla 6. Reactantes de inflamación pre y tres meses post monitorización segmentado por la aceptación de la intervención**

		Calprotectina fecal (mg/Kg)		Proteína C Reactiva (mg/L)	
		Xpre-X post monitorización	p-Valor	X pre – X post monitorización	p-Valor
<i>Adalimumab</i>	ACEPTADOS	1.126,5-610,5	0,104	20,7-15,3	0,410
	ACEPTADOS CON MODIFICACIONES	872,5-2255,5	0,180	50,5-55,9	0,655
	RECHAZADOS	131,75-52,3	0,109	0,84-0,8	0,715
<i>Infliximab</i>	ACEPTADOS	1.163,0-475,2	0,044*	7,4-3,8	0,021*
	ACEPTADOS CON MODIFICACIONES	-	-	-	-
	RECHAZADOS	1.295,3-726,5	0,655	4,6-3,8	0,715
	<i>X=promedio</i>				

Finalmente se evaluó la situación actual (mayo 2018) de aquellos pacientes en los que se recomendó una intensificación de la dosis en el control efectuado en 2017. Los resultados de este análisis se muestran en la Tabla7.

**Tabla 7. Estado actual de los pacientes intensificados**

	Adalimumab n=22	Infliximab n=7
<i>Desescalada (%)</i>	4,5%	33,3%
<i>Mantiene la intensificación (%)</i>	39,9%	16,7%
<i>Nueva intensificación (%)</i>	16,7%	16,7%
<i>Cambio de fármaco (%)</i>	38,9%	33,3%

## DISCUSION

En las revisiones bibliográficas más actuales se manifiesta que la monitorización sérica de las concentraciones de anti-TNF ha de ser un parámetro más a controlar en el seguimiento de los pacientes con EII para minimizar el fracaso terapéutico(17). Los resultados de nuestro estudio revelan que se ha monitorizado a menos de un 50% del total de los pacientes con EII en tratamiento con fármacos biológicos inhibidores de TNF.

En la mayoría de las monitorizaciones (casi el 70%) la determinación se solicitó ante la presencia de síntomas (monitorización reactiva). Esto concuerda con las recientes recomendaciones de la guía de consenso australiana, en la que se considera que no hay evidencia suficiente que justifique la monitorización proactiva(17).

Sin embargo, tras analizar las recomendaciones en las monitorizaciones proactivas de nuestra muestra, se observa que en menos de la mitad de los casos se mantiene la pauta posológica previa a la determinación. Podemos concluir, por tanto, que el resto de casos son ajustes de pauta posológica que no se hubiesen realizado sin el seguimiento farmacocinético. Esto implica un 13% de pacientes con ADA y un 40% de pacientes con IFX en los que probablemente se habría mantenido la posología intensificada, con el aumento de costes que ello supone. Los hallazgos de nuestro ensayo concuerdan con los detectados en estudios similares(18).

Los fracasos terapéuticos experimentados por los sujetos de nuestro estudio también presentan frecuencias acordes a las publicadas en otros estudios(11), ya que se identificó una baja tasa de fracaso primario al tratamiento (especialmente en los pacientes tratados con IFX) y una mayor tasa de FR2.

En cuanto a la inmunogenicidad, solo se ha realizado la determinación de AAF en la una pequeña fracción de los pacientes con ADA(22,2%) que presentaban concentraciones de fármaco inferiores al límite inferior del intervalo terapéutico (<5 mcg/mL) y en ningún caso se determinaron en los pacientes con IFX. Este hecho difiere de lo esperado ya que se ha visto que el fracaso terapéutico asociado a AAF tiene mayor relevancia en IFX que en ADA al tratarse IFX de un anticuerpo de origen quimérico(17).

Las recomendaciones farmacocinéticas asociadas a los niveles plasmáticos fueron en la mayoría de los casos la realización de modificaciones, sugiriéndose el mantenimiento de la posología previa únicamente en un 40% de los casos.

Los cambios de tratamiento efectuados en los pacientes monitorizados (como la reducción o el espaciado de dosis innecesarias o los cambios de fármacos cuando se alcanzan concentraciones óptimas sin respuesta clínica adecuada) podrían traducirse en una optimización de los recursos sanitarios como se ha visto en otras ocasiones (18).

La aceptación de la intervención sugerida fue superior al 80% tanto para ADA como IFX. El alto porcentaje de seguimiento de la recomendación farmacocinética confirma la utilidad de ésta técnica en la toma de decisiones clínicas.

Respecto a la evolución de los reactantes de fase aguda, tanto la PCR como la calprotectina se reducen a los 3 meses de la monitorización. Aunque estas diferencias no alcanzan en todos los casos la significación estadística, la reducción observada podría sugerir una mejora del estado de la enfermedad (4) promovido por la decisión clínica tomada tras la monitorización. Esta observación se refuerza por el hecho de que, al estratificar estos datos en función del grado de seguimiento de la intervención en la toma de decisiones clínicas, la reducción es mayor en el grupo de aceptación, alcanzando significancia en el caso de IFX.

Finalmente, la tabla del estado actual de los pacientes intensificados en la monitorización inicial implica que con la intensificación sugerida por el farmacéutico se consiguió alcanzar una remisión de la actividad o, al menos, estabilizar la enfermedad en un 44,4% de los casos de ADA (correspondientes a los pacientes en los que en la actualidad se ha realizado una desescalada de dosis y los pacientes que continúan con una pauta intensificada mantenida) mientras que en el restante la recomendación inicial no fue suficiente y se tuvo que intensificar de nuevo(16,7%) o se llegó a la interrupción del tratamiento(40%) y al cambio de biológico.

Teniendo en cuenta el análisis del estado actual de los pacientes con IFX en los que se recomendó inicialmente intensificar, los porcentajes son similares. En el 50% de los casos se logró estabilización de la enfermedad y en el 50% restante se tuvo que volver a intensificar o cambiar de fármaco.

### Dificultad y limitaciones

En nuestro proyecto, la actividad de la enfermedad se evaluó mediante la valoración subjetiva del digestólogo recogida en las historias clínicas. Una de las posibles limitaciones fue, por tanto, la falta de datos clínicos y endoscópicos (como intervenciones quirúrgicas, presencia de úlceras profundas, etc.) que pudieran ser indicadores objetivos de la actividad y estar relacionados con las concentraciones plasmáticas obtenidas en la monitorización.

Además, no se ha realizado ninguna determinación en más de la mitad de los pacientes tratados con un anti-TNF. Para la interpretación de los resultados se ha asumido que el porcentaje de pacientes no monitorizados, no presentan actividad y tienen concentraciones de fármaco en rango.

Por otro lado, no se dispone de concentraciones plasmáticas de AAF de la mayoría de pacientes, ya que esta determinación únicamente se solicitó en aquellos pacientes en los que la concentración de biológico fue casi indetectable. Del mismo modo, tampoco se recogieron datos del tratamiento inmunosupresor asociado a la terapia con el agente anti-TNF, los cuales pueden influir en el desarrollo de inmunogenicidad.

Otra posible limitación es la gran variabilidad disponible en la literatura del intervalo terapéutico considerado como óptimo. El rango de concentraciones objetivo actualmente no está suficientemente definido y varía en función del objetivo terapéutico (curación mucosa, remisión clínica, etc.). La elección de uno u otro afectará a nuestros resultados ya que implica una distinta clasificación del estado de los pacientes en relación al intervalo terapéutico (IIT, ER o SIT).

Finalmente, para mejorar la eficiencia de la técnica se agrupan muestras de pacientes de todo el departamento de salud. Esto es una limitación ya que la demora derivada de la recolección de muestras supone un retraso en la obtención de los resultados que es crucial en algunos casos en los que la situación clínica del paciente no permite la espera del resultado analítico para la toma de una decisión clínica.



## CONCLUSIONES

El estudio muestra que tan solo un bajo porcentaje de pacientes con EII tratados con ADA o IFX están monitorizados.

La determinación analítica de anti-TNF se solicitó desde el Servicio de Medicina Digestiva en la mayoría de casos de forma reactiva, evidenciándose un porcentaje considerable de pacientes que presentan concentraciones de tanto de ADA como de IFX fuera del intervalo terapéutico.

Los anticuerpos frente al anti-TNF únicamente se midieron en los pacientes en los que la concentración de fármaco se encontraba en el límite inferior de detección de la técnica analítica.

El mantenimiento de la pauta posológica inicial se recomendó únicamente un 40% de las monitorizaciones.

Por último, los resultados obtenidos muestran un alto grado de aceptación de la recomendación farmacocinética por parte del clínico responsable, lo cual refuerza las recomendaciones de que la monitorización farmacocinética de las concentraciones séricas debe ser un parámetro más a controlar en el seguimiento de los pacientes con EII en tratamiento con biológicos.

## APLICABILIDAD Y UTILIDAD PRÁCTICA DE LOS RESULTADOS

Las opciones terapéuticas disponibles en los pacientes con EII una vez que la terapia convencional fracasa son limitadas. Esto hace que sea un objetivo prioritario optimizar el uso de los biológicos anti-TNF de manera que se consigan los máximos beneficios clínicos, alargando la vida media de estas terapias y reduciendo tanto los efectos adversos como los costes(19).

La monitorización farmacocinética ha demostrado ser muy útil en este sentido ya que permite conocer y predecir la respuesta clínica a la terapia con biológicos de manera individualizada.

En nuestro estudio se ha identificado un gran porcentaje de pacientes tratados con biológicos que no se encuentran en seguimiento farmacocinético. Además, una alta tasa de los sujetos monitorizados poseen concentraciones fuera al intervalo terapéutico que se relaciona con un mayor beneficio clínico. Esto indica que la pauta estándar recomendada en ficha técnica no es suficiente en más de la mitad de los casos.

Con estos resultados, y dado que cada vez hay más bibliografía que recomienda la determinación de las concentraciones de anti-TNF en enfermedad digestiva, podría ser interesante en un futuro hacer una intervención que refuerce el empleo de la monitorización farmacocinética en el seguimiento clínico de estos pacientes. Incluir esta prueba, llevada a cabo de forma proactiva y de forma precoz, dentro de la práctica clínica habitual puede aportar importantes beneficios. Como ha demostrado en otros estudios, la monitorización proactiva aporta grandes ventajas al manejo clínico de los pacientes al evitar la inmunogenicidad detectándola de manera precoz, optimizando los tratamientos de manera que se evite la aparición de nuevos brotes y sirva de apoyo en la toma de decisiones clínicas y evitando la realización de técnicas más caras e invasivas como cirugías o endoscopias. Además, la monitorización permite identificar pacientes estables que son candidatos a una retirada de la terapia con biológicos.

Los resultados obtenidos tras la promoción del seguimiento farmacocinético en los pacientes tratados con anti-TNF se deberán evaluar realizando de nuevo el estudio de las monitorizaciones y los informes efectuados por el farmacéutico. Adicionalmente, se podría tener en cuenta parámetros objetivos de actividad para poder cuantificar la relación entre esta y los niveles séricos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Liu ZG, Hsu H, Goeddel D V, Karin M. Dissection of TNF receptor 1 effector functions: JNK activation is not linked to apoptosis while NF-kappaB activation prevents cell death. *Cell*. 1996 Nov 1;87(3):565–76.
2. Parameswaran N, Patial S. Tumor necrosis factor- $\alpha$  signaling in macrophages. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*. 2010;20(2):87–103.
3. Wandstrat A, Wakeland E. The genetics of complex autoimmune diseases: non-MHC susceptibility genes. *Nat Immunol*. 2001 Sep 1;2(9):802–9.
4. Ondategui Parra S. Enfermedad Inflamatoria Intestinal: situación actual y retos asistenciales. *Cent Investig Ciencias la Vida EY*. 2016;54.
5. Talley NJ, Abreu MT, Achkar J-P, Bernstein CN, Dubinsky MC, Hanauer SB, et al. An evidence-based systematic review on medical therapies for inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2011 Apr 6;106 Suppl 1(S1):S2–25; quiz S26.
6. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, Ardizzone S, Armuzzi A, Barreiro-de Acosta M, et al. Third European evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. *J Crohn's Colitis*. 2017;11(6):649–70.
7. Gomollón F, Dignass A, Annese V, Tilg H, Van Assche G, Lindsay JO, et al. 3rd European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016. *J Crohn's Colitis*. 2017;11(1):3–25.
8. EMA. Ficha técnica Infliximab (Remicade). Agencia Eur Medicam. 2014;1–33.
9. EMA. Ficha técnica Adalimumab (Humira). Agencia Eur Medicam. 2014;1–33.
10. Papamichael K, Cheifetz AS. Use of anti-TNF drug levels to optimise patient management. *Frontline Gastroenterol*. 2016 Oct;7(4):289–300.
11. Emi Aikawa N, de Carvalho JF, Artur Almeida Silva C, Bonfá E. Immunogenicity of Anti-TNF-alpha agents in autoimmune diseases. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2010 Apr 30;38(2–3):82–9.
12. Emi Aikawa N, de Carvalho JF, Artur Almeida Silva C, Bonfá E.

- Immunogenicity of Anti-TNF- $\alpha$  Agents in Autoimmune Diseases. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2010 Apr 30;38(2–3):82–9.
13. Seow CH, Newman A, Irwin SP, Steinhart AH, Silverberg MS, Greenberg GR. Trough serum infliximab: a predictive factor of clinical outcome for infliximab treatment in acute ulcerative colitis. *Gut.* 2010 Jan 1;59(1):49–54.
  14. Klotz U, Teml A, Schwab M. Clinical pharmacokinetics and use of infliximab. *Clin Pharmacokinet.* 2007;46(8):645–60.
  15. Pouw MF, Krieckaert CL, Nurmohamed MT, van der Kleij D, Aarden L, Rispens T, et al. Key findings towards optimising adalimumab treatment: the concentration-effect curve. *Ann Rheum Dis.* 2015 Mar;74(3):513–8.
  16. Mitrev N, Vande Casteele N, Seow CH, Andrews JM, Connor SJ, Moore GT, et al. Review article: consensus statements on therapeutic drug monitoring of anti-tumour necrosis factor therapy in inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017 Dec;46(11–12):1037–53.
  17. Mitrev N, Vande Casteele N, Seow CH, Andrews JM, Connor SJ, Moore GT, et al. Review article: consensus statements on therapeutic drug monitoring of anti-tumour necrosis factor therapy in inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017 Dec;46(11–12):1037–53.
  18. García Martínez, T ; Bellés Medall, Md; Ferrando Piqueres, R; Gallego Iglesias, B; Liñana Granell, C; Ibáñez Benages E. Monitorización farmacocinética y respuesta clínica de adalimumab en reumatología. *Ofil.* 2014;243:139–47.