



MÁSTER  
UNIVERSITARIO EN  
INVESTIGACIÓN  
EN MEDICINA  
CLÍNICA



FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

# Monitorización de infliximab en el mantenimiento de la remisión clínica en la enfermedad de Crohn

**Alumno:** Emilio Monteagudo Santolaya

**Tutor:** Rubén José Francés Guarinos

Curso: 2019 - 2020

## ASPECTOS PRELIMINARES

### RESUMEN

**Introducción:** La enfermedad de Crohn es una enfermedad intestinal inflamatoria crónica que puede producir dolor abdominal, diarrea intensa, fatiga, adelgazamiento y desnutrición. A pesar de que no se conoce ninguna cura definitiva, algunas terapias pueden provocar una remisión a medio-largo plazo. Infiximab constituye a día de hoy uno de los fármacos de primera línea de terapia biológica para esta patología. La monitorización de niveles plasmáticos de infiximab supone una herramienta útil para controlar la evolución clínica del paciente.

**Material y métodos:** Estudio observacional descriptivo retrospectivo de cohortes. Se incluirán todos los pacientes con enfermedad de Crohn en tratamiento con infiximab entre mayo de 2019 y mayo de 2020. A su vez, se dividirán en dos grupos entre sujetos con medición de niveles de infiximab y sujetos sin medición de niveles. El objetivo es evaluar la utilidad de la monitorización de infiximab para el mantenimiento de la remisión clínica a los 6 meses (CDAI <150). Se valorará también la remisión biológica a los 6 meses definida como niveles de PCR entre 0-5 mg/dl y niveles de calprotectina <250 ug/g y, finalmente, la remisión endoscópica a los 6 meses definido por ausencia de úlceras en los pacientes con endoscopia disponible. Otras variables a estudio serán edad, sexo, tiempo desde el diagnóstico, localización y extensión, cirugía abdominal previa, tratamiento previo y/o concomitante, dosis e intervalo, tiempo en tratamiento, niveles de fármaco previos a la administración, motivo de suspensión del tratamiento y efectos adversos. Se analizarán los datos mediante el programa estadístico SPSS 19.0.

**Aplicabilidad y utilidad de los resultados:** Los resultados del estudio retrospectivo, con un adecuado tamaño muestral, podrían emplearse como guía o recomendación con el objetivo de una máxima personalización de la terapia y proporcionar la mejor calidad de vida al paciente.

### PALABRAS CLAVE

infiximab, Crohn, niveles, monitorización, biológico

## **ABSTRACT**

**Introduction:** Crohn's disease is a chronic inflammatory bowel disease that can cause abdominal pain, severe diarrhea, fatigue, weight loss and malnutrition. Although there is no known definitive cure, some therapies can cause a remission in the medium to long term. Infliximab is today one of the first-line biological therapy drugs for this pathology. Monitoring infliximab plasma levels is a useful tool to monitor the clinical course of the patient.

**Material and methods:** Retrospective descriptive observational cohort study. All patients with Crohn's disease receiving infliximab between May 2019 and May 2020 will be included. In turn, they will be divided into two groups between subjects with measurement of infliximab levels and subjects without measurement of levels. The objective is to evaluate the usefulness of infliximab monitoring for the maintenance of clinical remission at 6 months (CDAI <150). Biological remission at 6 months, defined as CRP levels between 0-5 mg/dl and calprotectin levels <250 ug/g, will also be assessed, and finally the endoscopic remission defined by the absence of ulcers in patients with available endoscopy. Other variables to study will be age, sex, time since diagnosis, location and extension, previous abdominal surgery, previous and/or concomitant treatment, prescribed dose and interval, time in treatment, drug levels prior to administration, reason for suspension of the treatment and adverse effects. The data will be analyzed using the statistical program SPSS 19.0 (Chicago, IL).

**Applicability and utility of results:** The results of the retrospective study, with an adequate sample size, could be used as a guide or recommendation with the aim of maximum personalization of therapy and provide the best quality of life for the patient.

## **KEYWORDS**

infliximab, Crohn, levels, monitoring, biological

# ÍNDICE

## Aspectos preliminares

- RESUMEN/PALABRAS CLAVE 2
- ABSTRACT/KEYWORDS 3

## Cuerpo del TFM

- INTRODUCCIÓN: ESTADO ACTUAL DE LA CUESTIÓN 5
- HIPÓTESIS 10
- OBJETIVOS 10
- METODOLOGÍA 11
  - Diseño 11
  - Sujetos 11
  - Tamaño muestral y procedimiento 12
  - Variables a estudio 13
  - Recogida de variables 15
  - Análisis de datos 15
  - Dificultades y Limitaciones 16
- PLAN DE TRABAJO 17
- ASPECTOS ÉTICOS 18
- APLICABILIDAD Y UTILIDAD DE LOS RESULTADOS 18
- PRESUPUESTO 19

- Bibliografía 21**

## **CUERPO DEL TFM**

### **INTRODUCCIÓN: ESTADO ACTUAL DE LA CUESTIÓN**

La enfermedad de Crohn (EC) es una enfermedad inflamatoria intestinal crónica de etiología desconocida asociada a una respuesta inmunológica alterada. Cursa con períodos de actividad y remisión, pudiendo condicionar gravemente la calidad de vida de los pacientes, tanto en el ámbito físico y mental como en el social y laboral. La EC afecta por igual a hombres y mujeres. La edad de comienzo tiene una distribución bimodal con un primer pico entre los 20 y 40 años y un segundo entre los 40 y 50 (1). Los países con mayor incidencia anual son Australia (29,3/100.000 habitantes), Canadá (20,2/100.000 habitantes), Nueva Zelanda (16,5/100.000 habitantes) y el norte de Europa (10,6/100.000 habitantes) (2).

La etiología de la EC es desconocida y su patogenia no está completamente establecida. La evidencia actual apunta a que la enfermedad es consecuencia de una alteración en la homeostasis del sistema inmune de la mucosa intestinal en individuos genéticamente predispuestos bajo la influencia de ciertos factores ambientales (1).

La forma de presentación de la EC es muy variable y se puede clasificar en función de la localización, la extensión, el grado de actividad y el patrón de enfermedad. Los síntomas más frecuentes son el dolor abdominal y la diarrea crónica (3). El escenario más común es un paciente joven con dolor abdominal en el cuadrante inferior derecho, diarrea y pérdida de peso (4). Una vez establecida la sospecha clínica, el diagnóstico se basa en la combinación de criterios clínicos, bioquímicos, endoscópicos, histológicos y/o radiológicos.

La clasificación de la EC permite establecer grupos de pacientes con patrón de comportamiento similar y que, por tanto, deberán ser manejados con una estrategia terapéutica concreta. La forma de clasificación se puede realizar en función del fenotipo de la enfermedad (clasificación de Montreal) y del grado de actividad (1).

La actividad de la enfermedad se refiere a la evaluación de la enfermedad en un momento dado del tiempo, y es importante a la hora de elegir la terapia de inducción.

La Clasificación de Montreal clasifica a los pacientes en función de la edad al diagnóstico, la localización de la enfermedad y el patrón de comportamiento (5). El 35-45% de los pacientes tienen el íleon terminal y colon proximal afectados, el 30% únicamente el intestino delgado (generalmente a nivel de íleon) y el 20% solo el colon. Mientras que la localización permanece estable después del diagnóstico, el patrón se modifica a lo largo del tiempo, evolucionando generalmente desde un patrón inflamatorio hacia uno estenosante o fistulizante (6).

Se utilizan diferentes sistemas de puntuación para clasificar la gravedad de la inflamación clínica y de la endoscópica. Para la gravedad clínica, las herramientas de puntuación más utilizadas son el *Crohn's Disease Activity Index* (CDAI) o el Índice de Harvey Bradshaw (HBI). La actividad endoscópica se evalúa con mayor frecuencia mediante la puntuación endoscópica simple para EC (SES-CD) (7).

Dado el complejo balance entre el riesgo y beneficio de administrar un tratamiento intensivo, es necesario identificar desde el momento del diagnóstico a los pacientes que con mayor probabilidad van a desarrollar una enfermedad grave con aparición de complicaciones (4). Para ello se han identificado como factores clínicos de mal pronóstico la edad de inicio precoz, la localización ileocólica y/o perianal, la afectación extensa del intestino delgado, la afectación del tracto intestinal superior o del recto, los patrones estenosante y fistulizante precoces y el hábito tabáquico activo (8).

La enfermedad se caracteriza por períodos de remisión clínica alternados con períodos de recurrencia. Sin embargo, no siempre existe una relación entre los síntomas clínicos y la actividad de la enfermedad en la mucosa (4), lo que podría explicar el difícil manejo clínico y terapéutico que en algunos casos presenta la enfermedad.

En lo que respecta al manejo terapéutico de la enfermedad, las recomendaciones terapéuticas se establecen en función de la ubicación de la enfermedad, la gravedad, las complicaciones asociadas y el pronóstico. El tratamiento de la EC generalmente se divide en terapia de inducción y de mantenimiento. Estas fases del tratamiento implican lograr, respectivamente, el control de la inflamación relativamente rápido (3 meses o menos) y luego lograr ese control durante períodos prolongados de tiempo (9). Además del tratamiento farmacológico, el manejo de la EC también debe involucrar una serie de medidas generales de estilo de vida adecuado, como evitar el tabaco o una alimentación sana y equilibrada (10).

La terapia médica para tratar la EC incluye diversas categorías de fármacos: 5-aminosalicilatos (5-ASA), antibióticos, corticoides, tiopurinas y anticuerpos biológicos como los agentes anti-TNF (infliximab, adalimumab, certolizumab), agentes anti-integrina (vedolizumab) y el agente anti interleucina 12/23 (ustekinumab) (9).

Los 5-aminosalicilatos están actualmente más relegados y no se utilizan de forma habitual (11).

En cuanto a los corticoides, son el tratamiento de elección en primera línea de la EC activa (1). Se recomienda su uso en monoterapia para inducir la remisión, especialmente en personas con una primera presentación o una única exacerbación de la enfermedad en un período de 12 meses (12).

Respecto a los fármacos inmunomoduladores (tiopurinas y metotrexato), se utilizan en la EC activa como tratamiento adyuvante dado que presentan un efecto de acción muy lento, por lo que su principal papel es como tratamiento de mantenimiento (1). Ambos fármacos se emplean en casos de corticodependencia, ya que permiten la retirada de los corticoides y el mantenimiento de la remisión en aproximadamente el 50% de los pacientes (13) (14).

Actualmente, el pilar terapéutico para pacientes con EC moderada/grave con respuesta inadecuada o intolerancia a la terapia convencional (corticoides y/o tiopurinas), son los anticuerpos monoclonales (15). En concreto, los fármacos anti-TNF son de elección como tratamiento de mantenimiento en aquellos pacientes que han precisado su uso para conseguir la remisión clínica (1).

Los agentes biológicos son fármacos rápidos en el inicio del efecto, el cual se observa a menudo a las 2 semanas del inicio del tratamiento. El tratamiento con fármacos anti-TNF incluye, en primer lugar, el agente infliximab, que es un anticuerpo monoclonal quimérico IgG1 que está aprobado para tratar la EC moderada-severa y fistulizante que ha fallado a la terapia de primera línea. Adalimumab y certolizumab también han sido aprobados para tratar la EC moderada-severa tras fallo a la terapia convencional (9).

La dosis de inducción de infliximab es de 5 mg/kg intravenosa en la semana 0, 2 y 6. Posteriormente, la dosis estándar de mantenimiento es de 5 mg/kg/8 semanas (16). La pérdida de respuesta a los anti-TNF debe manejarse optimizando el tratamiento con aumento de la dosis o reducción del intervalo de administración.

Aunque este grupo de fármacos ha revolucionado el manejo de la EC, la falta de respuesta primaria y la pérdida de respuesta secundaria son situaciones que ocurren a menudo (17). Se estima que, aproximadamente, un 10-30% de los pacientes no obtienen ningún beneficio de la terapia anti-TNF (fallo primario), mientras que hasta un 50% de los que responden inicialmente, desarrolla una pérdida progresiva de respuesta a lo largo del tiempo (fallo secundario) (18).

Actualmente, después de descartar cualquier complicación de la enfermedad u otras causas del fracaso del tratamiento, el estándar de actuación en caso de pérdida de respuesta es aumentar la dosis de anti-TNF, cambiar a otro anti-TNF o cambiar a otro fármaco de una diana terapéutica diferente.

Ante esta situación, la monitorización farmacocinética de fármacos biológicos en el tratamiento de la EC ha pasado a ser práctica común en el manejo clínico, especialmente en los pacientes que inicialmente responden a la terapia biológica pero luego desarrollan pérdida de respuesta (19). La monitorización puede realizarse en caso de no respuesta (TDM reactiva) o en caso de remisión para mantener una exposición al fármaco adecuada (TDM proactiva).

Es por ello que un enfoque terapéutico sin tener en cuenta la farmacocinética y farmacodinamia del fármaco puede conducir a una mala optimización de la dosis, pudiendo repercutir en el aumento de efectos adversos, ineficacia o costes del tratamiento.

Todo ello sugiere que la optimización temprana de la terapia anti-TNF, incluso durante la fase de inducción, estaría justificada para prevenir un fallo primario al tratamiento y mejorar los resultados terapéuticos inmediatos y a medio-largo plazo (20).

La dosificación óptima anti-TNF debe tener en cuenta tanto los niveles séricos de fármaco como los biomarcadores inflamatorios, que son marcadores sustitutos de la actividad de la enfermedad. En conjunto, esto probablemente mejorará los resultados del tratamiento en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal que reciben tratamiento con inhibidores de TNF (21).

Sin embargo, la monitorización de este tipo de fármacos también puede tener algunas limitaciones. Los objetivos del tratamiento en la enfermedad inflamatoria intestinal a menudo difieren entre los pacientes y también pueden variar a lo largo del curso de la



enfermedad. La concentración óptima de anti-TNF podría ser específica del paciente (variabilidad farmacocinética), variar con el tiempo y también podría depender de objetivos de tratamiento específicos (como curación de la mucosa, cierre de la fístula perianal, remisión histológica, etc) (19). Esto es importante tenerlo en cuenta ya que en este tipo de patología la clínica y la calidad de vida del paciente tienen un papel muy importante.



## **HIPÓTESIS**

La determinación plasmática de niveles de fármacos biológicos es una herramienta adecuada para optimizar las dosis de estos fármacos y mantener la remisión clínica, por lo que se plantea la utilidad de la monitorización farmacocinética de infliximab en pacientes con enfermedad de Crohn.

## **OBJETIVOS**

### Objetivo principal

El principal objetivo del estudio es evaluar la utilidad de la monitorización de los niveles plasmáticos de infliximab para el mantenimiento de la remisión clínica (CDAI <150) en pacientes con enfermedad de Crohn.

### Objetivos secundarios

- Evaluar la utilidad de la monitorización de los niveles plasmáticos de infliximab para el mantenimiento de remisión endoscópica (curación de la mucosa y la ausencia de úlceras)
- Evaluar la utilidad de la monitorización de los niveles plasmáticos de infliximab para el mantenimiento de la remisión biológica (calprotectina <250 ug/g y PCR <0,5 mg/dl)

## **METODOLOGÍA**

- **Diseño**

Se define un estudio observacional descriptivo retrospectivo de cohortes, en el que se hará un seguimiento de los pacientes diagnosticados de enfermedad de Crohn en tratamiento con infliximab. Los pacientes serán incluidos en el estudio clasificándolos en dos grupos. Por un lado, los pacientes con monitorización farmacocinética periódica de niveles plasmáticos de infliximab. El otro grupo estará formado por pacientes diagnosticados de enfermedad de Crohn en tratamiento con infliximab pero a los cuales no se les realiza ningún control de los niveles plasmáticos de fármaco.

Los niveles normales de fármaco o considerados como terapéuticos serán entre 2-10 ug/ml. Resultados por debajo de 2 ug/ml se considerarán indicativos de falta de respuesta, no obstante también se tendrá en cuenta la situación clínica del paciente.

El estudio se realizará en el área de Farmacocinética Clínica del servicio de Farmacia del Hospital Universitario de la Ribera (Alzira).

- **Sujetos**

Se incluirán en el estudio todos los pacientes diagnosticados de enfermedad de Crohn que hubieran recibido tratamiento con infliximab entre mayo de 2019 y mayo de 2020.

Criterios de inclusión:

- Edad igual o superior a 18 años
- Diagnóstico confirmado de enfermedad de Crohn mediante criterios radiológicos, analíticos y clínicos habituales
- Estar en tratamiento activo con infliximab durante al menos 6 meses
- Tener realizadas al menos 4 determinaciones de niveles de fármaco en sangre (para los pacientes monitorizados)

Criterios de exclusión:

- No asistencia regular a la consulta del servicio de Digestivo imposibilitando un seguimiento clínico y analítico óptimo
- No asistencia regular a la sesión de administración de infliximab

- Negativa a participar en el estudio

- **Tamaño muestral y procedimiento**

#### Tamaño muestral

Para determinar el tamaño muestral se valoró la población suficiente para encontrar diferencias sobre la remisión clínica entre pacientes con/sin determinación de niveles, mediante una estimación a partir de datos propios. El porcentaje de pacientes asintomáticos en los que no se miden niveles de infliximab y mantiene remisión clínica es aproximadamente del 50%, mientras que entre los pacientes en los que se miden niveles puede alcanzar el 70%. Asumiendo una desviación típica para ambos grupos del 5% y un 10% de pérdidas (muestras no disponibles, CI, etc...), el total de pacientes a incluir sería de 103 por grupo para detectar diferencias en el contraste de la hipótesis nula mediante una prueba de T-Student bilateral con una potencia del 80% y un nivel de significación del 5%.

#### Procedimiento

Las muestras sanguíneas para la determinación de los niveles de fármaco procederán de las extracciones que el médico solicita para el control periódico del estado clínico y del tratamiento. Una vez llegue la muestra al departamento de Farmacocinética, se centrifugará, se registrará en el programa informático Gestlab y se identificará con un número de petición. Posteriormente, las muestras se congelarán a una temperatura entre -15°C y -20°C. Una vez almacenadas un número de muestras superior a 12, se procederá a su análisis. Se usan varios tipos de ensayos para evaluar la concentración de infliximab, destacando el ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (método ELISA) (22).

El método ELISA es una técnica barata, sencilla de manejo, permite cuantificar concentración de fármaco y ampliamente recomendada para este tipo de determinaciones. En la técnica que se empleará, cada tubo con muestra de suero se introducirá en el aparato y se producirá una reacción analito (fármaco) – molécula de diana terapéutica (TNF). Posteriormente, se unirá otro anticuerpo productor de color que marcará ese complejo. Usando una técnica de luminosidad, se calculará la intensidad del color y, en consecuencia, se determinará la cantidad de fármaco en la muestra como resultado de la reacción enzimática que se produce. El límite de detección

de la técnica es de 0,3 ug/ml de fármaco, mientras que la máxima concentración que es capaz de medir es de 20 ug/ml. El intervalo considerado dentro de la normalidad o terapéutico es de 2-10 ug/ml.

- **Variables a estudio**

Variable principal:

Remisión clínica a los 6 meses, definida como un CDAI <150

Variables secundarias

- Remisión endoscópica a los 6 meses, definida por curación de la mucosa y ausencia de úlceras en la endoscopia
- Remisión biológica a los 6 meses, definida como niveles de PCR entre 0-5 mg/dl y niveles de calprotectina no indicativos de inflamación del tracto intestinal <250 ug/g

DATOS BASALES:

Variables demográficas:

- Edad
- Sexo

Descriptivas de la propia enfermedad:

- Tiempo desde el diagnóstico de la enfermedad
- Localización y extensión: se clasificaron los pacientes según la Clasificación de Montreal para Enfermedad de Crohn en base a los siguientes criterios preestablecidos: edad al diagnóstico (A), localización (L) y comportamiento (B)
- Cirugía abdominal previa

### Tratamiento previo y/o concomitante

Se recogerán datos de los fármacos más comúnmente empleados en primera línea para el tratamiento de la Enfermedad de Crohn: inmunosupresores (azatioprina, metotrexato), corticoides (budesonida, metilprednisolona etc...) y salicilatos (mesalazina)

### Datos sobre el tratamiento con el fármaco biológico

- Dosis prescrita e intervalo (fase inducción y fase mantenimiento)
- Tiempo (meses) en tratamiento
- Niveles de fármaco previos a la administración del tratamiento según la periodicidad establecida en la consulta por el médico especialista
- Motivo de suspensión del tratamiento en los casos que hubiesen ocurrido dentro del estudio
- Posibles efectos adversos relacionados con el tratamiento

### Valoración de niveles plasmáticos de fármaco

Niveles valle (Cmin) de infliximab:

- Rango terapéutico infliximab: 2-10 ug/ml

### Parámetros analíticos de actividad inflamatoria intestinal

Se tuvieron en cuenta 2 parámetros: calprotectina en heces y PCR sérica.

Se considerarán niveles normales de PCR entre 0-5 mg/dl y niveles de calprotectina no indicativos de inflamación del tracto intestinal <250 ug/g

- **Recogida de variables**

La recogida de datos se obtendrá a través del programa de gestión de laboratorio clínico (Gestlab®) y del programa de historia clínica electrónica (SIAS Clínico®). Se recogerán los niveles valle previos a la administración de cada fármaco, así como el resto de variables analíticas que por protocolo se solicitan para los pacientes que presentan esta patología.

- **Análisis de los datos**

El análisis estadístico de los resultados se llevará a cabo utilizando el software SPSS 19.0 (Chicago, IL). Las variables cuantitativas se describirán como  $\text{media} \pm \text{DS}$  y las cualitativas como frecuencias o porcentajes. Se realizarán análisis estratificados en función de las variables recogidas en el estudio. Las diferencias entre grupos en las variables experimentales serán estudiadas mediante el test de la U de Mann-Whitney o el test de Kruskal-Wallis con corrección para comparaciones múltiples en el caso de variables cuantitativas, y mediante el test de la chi-cuadrado para las variables cualitativas. Se explorará mediante un análisis de correlación las posibles asociaciones entre las variables cuantitativas recogidas. En el caso de variables que muestren diferencias significativas entre alguno de los factores analizados, se realizará un análisis multivariante de covarianza con el objeto de explicar la variabilidad y las posibles asociaciones de dichas variables. Todas las pruebas estadísticas serán de dos colas y se considerarán significativos los valores de  $p < 0,05$ .

- **Dificultades y Limitaciones**

1. La solicitud de niveles de infliximab depende del criterio médico, por lo que hay pacientes que tienen menos determinaciones farmacocinéticas que otros.
2. Debido a la variabilidad entre profesionales, la información aportada en la historia clínica incompleta puede no estar del todo completa y faltar datos para definir las variables incluidas en el estudio afectando a la calidad de los registros (infrarregistro de la enfermedad, inexactitud diagnóstica o de efectos adversos).
3. La pérdida de casos es frecuente en los estudios retrospectivos.
4. Se trata de un estudio en el que no hay aleatorización previa de la muestra, lo que dificulta la comparabilidad entre ambos grupos.
5. El registro en el programa Gestlab® por parte del personal del área de Farmacocinética de los datos del volante de solicitud y de los niveles de fármaco puede ocasionar errores de transcripción.



## **PLAN DE TRABAJO**

### **Fase 1: Inclusión de pacientes (meses 1-4)**

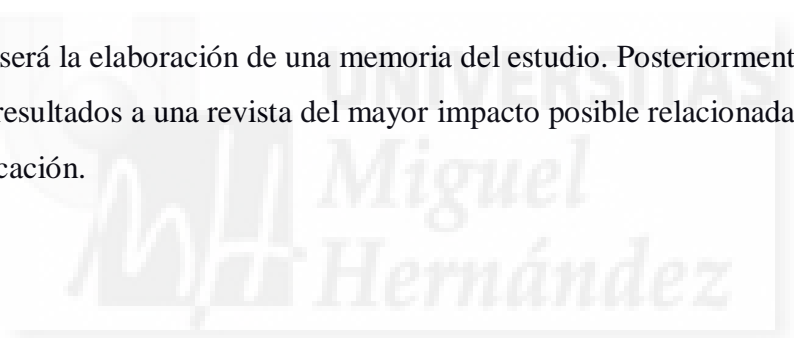
Inclusión de los pacientes para el estudio en función de los criterios de inclusión y exclusión especificados. Una vez incluidos los pacientes, se procederá a la recogida de los datos y variables previamente fijadas y se incorporarán a la base de datos preparada para el estudio.

### **Fase 2: Análisis de los datos y resultados (meses 5-9)**

Durante esta fase, el investigador principal trabajará junto con la persona encargada del asesoramiento estadístico y se procesarán los datos de forma que se realizará un informe previo y posteriormente uno final donde queden detallados los resultados y la significación estadística.

### **Fase 3: Redacción y publicación de los resultados (meses 10-12)**

El paso final será la elaboración de una memoria del estudio. Posteriormente, se enviarán los resultados a una revista del mayor impacto posible relacionada con el tema para su publicación.



## **ASPECTOS ÉTICOS**

Las consideraciones éticas en este estudio se tendrán en cuenta de forma exhaustiva. Cada paciente, o en su defecto un familiar si la persona no es capaz de hacerlo, firmará un consentimiento informado para participar libre y voluntariamente en el estudio. Además, se facilitará un informe con los detalles del estudio y se recalcará que los datos se tratarán de forma anónima siguiendo la normativa vigente. Los investigadores firmarán un documento de confidencialidad que asegurará el anonimato de los pacientes.

El estudio no supondrá ningún riesgo físico ni psicológico para los pacientes y contará con la autorización pertinente del Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital en el que se realiza el estudio.

## **APLICABILIDAD Y UTILIDAD DE LOS RESULTADOS**

Infliximab tiene un papel importante en el tratamiento de la enfermedad de Crohn, habiendo demostrado su eficacia en la inducción y el mantenimiento de la remisión clínica. Habitualmente, en pacientes que presentan ausencia o pérdida de respuesta se realiza intensificación de dosis de fármaco en función de la clínica y de los parámetros analíticos.

La monitorización de los niveles de infliximab podría emplearse como guía para decidir la mejor actitud terapéutica en estos casos. El conocimiento de los niveles plasmáticos permitiría ajustar de forma más exacta la dosis personalizándola a la situación clínica de cada paciente. Esto repercutiría en unos mejores resultados en salud, con el objetivo de proporcionar al paciente la mejor calidad de vida posible.

Los resultados de un estudio retrospectivo con un tamaño muestral suficiente permitirían unificar criterios y proporcionar herramientas para ayudar a establecer protocolos sólidos del manejo terapéutico en función de los niveles plasmáticos de fármaco.

## **PRESUPUESTO**

### **PARTIDA DE PERSONAL**

La recogida de los niveles de fármaco y de datos analíticos bioquímicos se llevará a cabo en el horario laboral del personal participante y en la rutina de trabajo normal del servicio de Farmacia, por lo que no será necesario una inversión extra.

Sí que será necesaria una inversión mediante la contratación de un estadístico mediante una beca que colabore con el equipo de trabajo.

Honorarios estadístico: 1.500 €/mes (meses 5-9)

### **PARTIDA DE INSTALACIONES**

La realización del proyecto tendrá lugar en infraestructuras físicas ya disponibles (centro hospitalario público), por lo que no será necesaria una inversión económica en ello.

### **PARTIDA DE MATERIAL**

El material necesario para el análisis farmacocinético incluye tests de medición de niveles de infliximab, reactivos generales de laboratorio y uso de equipamiento automatizado de trabajo

Material de laboratorio: 3.000 €

Material de papelería/oficina (bolígrafos, folios, cuadernos de trabajo etc...): 200 €

### **PARTIDA DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

El uso del programa SPSS 19.0 requerirá de una suscripción mientras dure el estudio. La base de datos que se utilizará será una tabla Excel y los programas informáticos de consulta son los que se usan diariamente en el hospital, por lo que no conllevan gasto alguno extra.

Suscripción mensual programa SPSS 19.0: 90 €/mes

### **PARTIDA DE GASTOS DE PUBLICACIÓN**

En este apartado se incluyen, si fuese necesario, inversión en: gastos de revisión y gastos de publicación en revista científica, incluyendo los relacionados con la

publicación en revistas de acceso abierto y los derivados de la incorporación a repositorios de libre acceso.

Tasa de publicación en revista científica: 300-500 €



## BIBLIOGRAFÍA

1. Ballester Ferré MP, Boscá-Watts MM, Mínguez Pérez M. Crohn's disease. *Med Clin (Barc)*. 13 de julio de 2018;151(1):26-33.
2. 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(1).
3. 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: Part 1: Diagnosis and medical management. *J Crohn's Colitis*. 2017;11(1):3-25.
4. Torres J, Mehandru S, Colombel JF, Peyrin-Biroulet L. Crohn's disease. Vol. 389, *The Lancet*. Lancet Publishing Group; 2017. p. 1741-55.
5. Mowat C, Cole A, Windsor A, Ahmad T, Arnott I, Driscoll R, et al. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. Vol. 60, *Gut*. 2011. p. 571-607.
6. Ha C, Kornbluth A. Mucosal healing in inflammatory bowel disease: where do we stand? *Curr Gastroenterol Rep*. diciembre de 2010;12(6):471-8.
7. Shah SC, Colombel J-F, Sands BE, Narula N. Systematic review with meta-analysis: mucosal healing is associated with improved long-term outcomes in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 1 de febrero de 2016;43(3):317-33.
8. Zallot C, Peyrin-Biroulet L. Clinical risk factors for complicated disease: How reliable are they? *Dig Dis*. enero de 2013;30(SUPPL. 3):67-72.
9. Lichtenstein GR, Loftus E V., Isaacs KL, Regueiro MD, Gerson LB, Sands BE. ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults. Vol. 113, *American Journal of Gastroenterology*. Nature Publishing Group; 2018. p. 481-517.
10. Torres J, Bonovas S, Doherty G, Kucharzik T, Gisbert JP, Raine T, et al. ECCO guidelines on therapeutics in Crohn's disease: Medical treatment. Vol. 14,

Journal of Crohn's and Colitis. Oxford University Press; 2020. p. 4-22.

11. Hanauer SB, Strömberg U. Oral pentasa in the treatment of active Crohn's disease: A meta-analysis of double-blind, placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol.* mayo de 2004;2(5):379-88.
12. Vavricka SR, Schoepfer AM, Scharl M, Rogler G. Steroid use in Crohn's disease. Vol. 74, *Drugs.* Adis International Ltd; 2014. p. 313-24.
13. Chande N, Patton PH, Tsoulis DJ, Thomas BS, Macdonald JK. Azathioprine or 6-mercaptopurine for maintenance of remission in Crohn's disease. Vol. 2017, *Cochrane Database of Systematic Reviews.* John Wiley and Sons Ltd; 2015.
14. Patel V, Wang Y, Macdonald JK, McDonald JWD, Chande N. Methotrexate for maintenance of remission in Crohn's disease. Vol. 2014, *Cochrane Database of Systematic Reviews.* John Wiley and Sons Ltd; 2014.
15. Feuerstein JD, Cheifetz AS. Crohn Disease: Epidemiology, Diagnosis, and Management. Vol. 92, *Mayo Clinic Proceedings.* Elsevier Ltd; 2017. p. 1088-103.
16. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica Infliximab (Remicade) [Internet]. 1999 [citado 11 de agosto de 2020]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/99116001/FT\\_99116001.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/99116001/FT_99116001.pdf)
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. Vol. 46, *Alimentary Pharmacology and Therapeutics.* Blackwell Publishing Ltd; 2017. p. 1037-53.
18. Hendy P, Hart A, Irving P. Anti-TNF drug and antidrug antibody level monitoring in IBD: a practical guide. *Frontline Gastroenterol.* 1 de abril de 2016;7(2):122-8.
19. Heron V, Afif W. Update on Therapeutic Drug Monitoring in Crohn's Disease. *Gastroenterol Clin North Am.* 1 de septiembre de 2017;46(3):645-59.
20. Papamichael K, Vande Casteele N, Ferrante M, Gils A, Cheifetz AS. Therapeutic Drug Monitoring During Induction of Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy in

Inflammatory Bowel Disease: Defining a Therapeutic Drug Window. *Inflamm Bowel Dis.* 1 de septiembre de 2017;23(9):1510-5.

21. Strik AS, Berends SE, Löwenberg M. Therapeutic drug monitoring-based dosing of TNF inhibitors in inflammatory bowel disease: the way forward? Vol. 12, *Expert Review of Clinical Pharmacology.* Taylor and Francis Ltd; 2019. p. 885-91.
22. Quera R, Moreno M, Simian D, IbÁñez P, Lubascher J, Figueroa C, et al. Usefulness of therapeutic monitoring of infliximab in the treatment of inflammatory bowel disease. *Rev Med Chil.* 1 de noviembre de 2018;146(11):1241-51.

