



FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

TRABAJO FIN DE MÁSTER

Monitorización farmacocinética de antagonistas del factor de necrosis tumoral: Utilidad clínica

Alumno: Marina Llinares Esquerdo

Tutor: Andrés Navarro Ruiz

Curso: 2017-2018

ÍNDICE:

RESUMEN	1
PALABRAS CLAVE:.....	1
ABSTRACT	2
KEYWORDS:	2
INTRODUCCIÓN	3
OBJETIVO	6
HIPÓTESIS	6
ESTADO DE LA CUESTIÓN	7
METODOLOGÍA.....	9
-Diseño	9
-Sujetos.....	9
-Variantes.....	9
- Recogida de datos	11
- Análisis de datos.....	11
PLAN DE TRABAJO	12
ASPECTOS ÉTICOS.....	13
PRESUPUESTO	13
RESULTADOS	14
DISCUSION.....	20
Dificultad y limitaciones	22
CONCLUSIONES	23
APLICABILIDAD Y UTILIDAD PRÁCTICA DE LOS RESULTADOS	24
BIBLIOGRAFÍA.....	25

RESUMEN

Introducción: El fracaso de la terapia con biológicos en la enfermedad inflamatoria intestinal es un problema común. La monitorización farmacocinética es una herramienta útil que permite optimizar estos tratamientos.

Objetivos: Describir las determinaciones farmacocinéticas de concentraciones plasmáticas de infliximab y adalimumab en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal y evaluar su impacto en la toma de decisiones clínicas.

Material y método: Estudio transversal observacional retrospectivo de un año de duración (2017) de las determinaciones de inhibidores del factor de necrosis tumoral(anti-TNF) realizadas en pacientes del Servicio de Digestivo de un Hospital General.

Se recogen datos antropométricos de los pacientes, diagnóstico, motivo de la solicitud de monitorización, resultado analítico, recomendación farmacocinética y aceptación de ésta por el médico responsable.

Resultados: Se obtuvo un total 71 determinaciones correspondientes a 49 sujetos(57% tratados con adalimumab; 43% con infliximab). El principal motivo(>60%) de solicitud de monitorización fue la presencia enfermedad activa. Más de la mitad de los pacientes tenían concentraciones fuera del rango terapéutico (63% de los pacientes con adalimumab estaban infradosificados y un 46% de los de infliximab se encontraban encima del intervalo). La determinación de anticuerpos anti fármaco se realizó en un pequeño porcentaje de la población. El mantenimiento de la pauta previa se recomendó únicamente en un 40% de las monitorizaciones, siendo el grado de aceptación de las intervenciones superior al 80% en todos los casos.

Conclusión: La pauta estándar de anti-TNF no fue adecuada para obtener concentraciones en rango en más de la mitad de los casos analizados. La monitorización ha demostrado ser muy útil en el apoyo a la toma de decisiones clínicas.

PALABRAS CLAVE: Enfermedades Inflamatorias del Intestino, monitorización, Infliximab, Adalimumab, Anticuerpos monoclonales.

ABSTRACT

Introduction: The failure of biologic therapy in inflammatory bowel disease is a common problem. The pharmacokinetic monitoring is a useful tool that allows to optimize these treatments.

Aim: To describe the pharmacokinetic determinations of plasma concentrations of infliximab and adalimumab in patients with inflammatory bowel disease and evaluate its impact on clinical decision.

Material and method: Retrospective, observational study of one year duration (2017) of the tumor necrosis factor (anti-TNF) inhibitor determinations performed in patients of the Digestive Service of a General Hospital.

Anthropometric data of the patients, diagnosis, reason for the request for monitoring, analytical result, pharmacokinetic recommendation and acceptance of this by the doctor are collected.

Results: A total of 71 determinations were obtained about 49 subjects (57% treated with adalimumab, 43% with infliximab). The main reason (> 60%) of the request for monitoring was the presence of active disease. More than half of the patients had concentrations outside the therapeutic range (63% of patients with adalimumab were underdosed and 46% of those with infliximab were above the range). The determination of anti-drug antibodies was carried out in a small percentage of the population. The maintenance of the previous dosage was recommended only in 40% of the monitoring and the degree of acceptance of the interventions exceeding 80% in all cases.

Conclusion: The standard anti-TNF regimen was not adequate to obtain range concentrations in more than half of the cases. Monitoring has proven to be very useful in supporting clinical decision.

KEYWORDS: Inflammatory Bowel Diseases, Drug Monitoring, Infliximab, Adalimumab, Monoclonal Antibodies.

INTRODUCCIÓN

El factor de necrosis tumoral (TNF- α) es una citosina sintetizada por el sistema inmune que interviene en múltiples funciones celulares. Actúa como mediador en la defensa del huésped contra el crecimiento de células neoplásicas (de donde deriva su nombre) y participa en procesos como la aparición de fiebre, daño tisular, anorexia, inducción de otras citocinas y moléculas inmuno-reguladoras y la proliferación y diferenciación celular(1). Además, anormalidades en la expresión genética de TNF han sido relacionadas con la patogénesis de diversas enfermedades autoinmunes (EA) tanto locales como sistémicas(2).

Las EA constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades crónicas caracterizadas por la pérdida de tolerancia inmunológica a antígenos propios. Su desarrollo es multifactorial, influyendo tanto factores ambientales como genéticos, y pueden afectar a uno o varios tejidos, órganos y/o sistemas, existiendo una gran variabilidad de fenotipos clínicos(3).

El término EA incluye diferentes patologías como artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, psoriasis o la enfermedad inflamatoria intestinal (EII). Dentro de esta última se encuentran dos entidades clínicas: enfermedad de Crohn (EC) y colitis ulcerosa (CU).

La prevalencia de la EII en España ha aumentado desde 2011 hasta la actualidad. Los datos publicados por la compañía consultora EY en 2016 en su informe 'Enfermedad Inflamatoria Intestinal: situación actual y retos asistenciales', indicaban una prevalencia en nuestro país de 181,4 casos por cada 100.000 habitantes, de los cuales un 58% padecían CU. Se estima que la incidencia de estas enfermedades presentará una tendencia creciente en los cinco países de más poblados Europa, Estados Unidos y Japón, alcanzando un pico en 2021 en el que se esperan alrededor de 3.500.000 de casos nuevos diagnosticados(4).

Para el tratamiento de estas patologías actualmente se dispone de fármacos que tiene como objetivo final paliar los síntomas derivados de la inflamación. La selección de uno u otro se realiza en función del debut, la gravedad y en la actividad de la enfermedad, y teniendo en cuenta su extensión y localización. De forma general, se realiza una terapia inicial que consiste en un tratamiento medicamentos antiinflamatorios, aumentando progresivamente a corticoides e inmunomoduladores como azatioprina, 6-mercaptopurina o metotrexato(5-7).

En las últimas décadas se ha evidenciado la relación entre una producción excesiva de TNF y la patogénesis de la EII. Estos hallazgos han llevado a la autorización de distintos fármacos dirigidos contra el TNF α (inhibidores del TNF o anti-TNF) que han supuesto una revolución en la mejora del control clínico de la EII en aquellos pacientes en los que la enfermedad no se controla con el tratamiento habitual. Entre ellos, destacan Infliximab (IF) y adalimumab (ADA), dos anticuerpos monoclonales que se unen con alta afinidad a TNF α neutralizando su función biológica y modulando la respuesta inducida por éste. Estos fármacos están indicados en el tratamiento de aquellos pacientes con EII que no responden adecuadamente a ciclos completos las terapias convencionales, no las toleran o tienen contraindicaciones médicas específicas a dichas terapias y, adicionalmente, se utilizan en pacientes con EC fistulizante (8,9).

Desde su comercialización, el uso de biológicos ha ido aumentando progresivamente. Actualmente, se prescribe un biológico en un 28,4% de los pacientes con EII(4), lo que ha conducido a que los anti-TNF supongan un 10-15% del gasto farmacéutico en hospitales. Sin embargo, hay una alta tasa de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) que no muestran beneficio clínico inicial para estas terapias (falta de respuesta primaria(FR1)), y otro grupo importante de pacientes perderá la respuesta al biológico con el tiempo después de un resultado inicial favorable (pérdida secundaria de respuesta (FR2))(10).

Entre las causas que se asocian con más frecuencia a un fracaso terapéutico destaca la inmunogenicidad asociada a estos medicamentos(11). El potencial para la inducción de anticuerpos contra fármaco(AAF) depende principalmente de la naturaleza del anticuerpo. Los medicamentos quiméricos (75% humano, 25% ratón) como el IFX tienen una mayor capacidad de inducir inmunogenicidad en comparación con los anticuerpos monoclonales recombinantes humanizados (100% humano) como ADA.

Además, los antagonistas del TNF no están exentos de reacciones adversas, algunas de las cuales pueden ser graves. Debido a su mecanismo de acción, afectan a la actividad normal del sistema inmune, y su uso puede alterar la defensa del cuerpo patógenos y agentes nocivos. Por ello, se han relacionado con la aparición de múltiples infecciones y distintos tipos de tumores. También se han asociado su uso al desarrollo de insuficiencia cardiaca congestiva, reacciones hematológicas, y reacciones en el lugar de inyección (8,9).

Todo esto, junto al elevado coste de estos fármacos y la existencia de alternativas terapéuticas limitadas, hace necesario una adecuada individualización de la terapia con el fin de optimizarla, reduciendo los eventos adversos y asegurando la efectividad. Tradicionalmente, este ajuste se realiza mediante la evaluación de la respuesta a través del estudio de la evolución clínica, datos analíticos (como la PCR o la calprotectina) y el seguimiento mediante endoscopias. Actualmente se dispone de una herramienta de gran utilidad para la evaluación objetiva de los pacientes con EII y que permite un ajuste individualizado de la posología: la monitorización farmacocinética de niveles plasmáticos.

Debido a la breve experiencia disponible acerca de la monitorización farmacocinética de estos anticuerpos, este proyecto pretende aportar evidencia de su utilidad en la práctica clínica habitual del manejo de la EII.

Para ello, nos marcamos los siguientes objetivos:



OBJETIVO

Principal:

- Describir las determinaciones farmacocinéticas de infliximab y adalimumab realizadas a pacientes con EII durante 2017 en el Servicio de Farmacia de un hospital general y evaluar su impacto en la toma de decisiones clínicas.

Específicos:

- Identificar los criterios clínicos más frecuentes por los que el Servicio de Medicina Digestiva solicita la monitorización de anti-TNF.
- Evaluar los resultados de las determinaciones farmacocinéticas y de las determinaciones de AAF, cuando se dispone de estos.
- Detallar las recomendaciones efectuadas en los informes fármaco-terapéuticos.
- Describir el grado de aceptación de la recomendación farmacocinética realizada por el farmacéutico.

HIPÓTESIS

Aunque se trata de un estudio descriptivo y, por tanto, no se requiere la formulación de una hipótesis, en su planteamiento subyace la premisa de que la monitorización fármaco-terapéutica de las concentraciones plasmáticas de anti-TNF es una herramienta de apoyo útil en la toma de decisiones clínicas; y que ésta permite conocer y predecir la respuesta clínica de manera individualizada lo cual contribuye a la optimización de los tratamientos.

ESTADO DE LA CUESTIÓN

Tanto ADA como IFX han supuesto una revolución en el manejo clínico de los pacientes con EII. Sin embargo, se estima que en el 10% -30% de los casos no se llega a conseguir beneficio clínico (falta de respuesta primaria o FR1) y más del 50% de los pacientes que responden inicialmente pierden esta con el tiempo (falta de respuesta secundaria o FR2), requiriendo la intensificación de la dosis o el cambio de fármaco(10).

La monitorización farmacocinética de los niveles de fármaco en sangre puede ser útil para tomar decisiones clínicas en estos pacientes no respondedores. En los últimos años se ha publicado evidencia que corrobora la relación entre el efecto terapéutico de los anti-TNF y su concentración plasmática (Cp) y la presencia de anticuerpos frente al fármaco (12–15).

En 2013, se evaluó la asociación entre las concentraciones séricas de ADA y los resultados clínicos en la terapia de inducción en la enfermedad de Crohn en los estudios CLASSIC I y II. Los resultados obtenidos, evidenciaron una relación positiva entre las concentraciones de fármaco y la remisión de la enfermedad, sin embargo, no se logró establecer un umbral de efecto (16).

El mismo año, Paul S demostró en un estudio prospectivo el valor de la monitorización farmacológica de IFX para predecir la cicatrización de la mucosa en las EII(17).

Por otro lado, numerosos autores han investigado a aquellos pacientes tratados con anti-TNF en los que no se alcanza la respuesta objetiva o ésta se pierde con el tiempo, para identificar posibles factores pronósticos de fracaso. Así, Martin B observó una asociación entre el fracaso secundario con IFX y las concentraciones séricas < 3 mcg/mL al inicio del régimen de mantenimiento (18).

Otra causa de fracaso es la formación de AAF. La prevalencia de anticuerpos anti-IFX se estudió en pacientes con EC observándose una prevalencia del 7% a 61% y, esta parece ser inversamente proporcional al nivel de infliximab sérico y, por tanto, la respuesta terapéutica. Por otro lado, en estudios con pacientes con AR y EII se ha observado una prevalencia de anticuerpos anti-adalimumab con un intervalo mucho más amplio, del 1% al 87%(12).

Por último, aunque se ha demostrado la utilidad de la monitorización farmacoterapéutica como herramienta que permite efectuar un ajuste de dosis personalizado; la evidencia publicada hasta la fecha no ha logrado establecer un intervalo terapéutico definido específicamente para cada molécula de anti-TNF y los diferentes fenotipos de la enfermedad en concreto. Además, se han establecido umbrales diferentes en función del objetivo clínico que se pretende alcanzar.

Estudios como el publicado por Vance Castele N et al. en 2015 establece una relación positiva entre la efectividad terapéutica de infliximab en pacientes con EII y un IT entre 3-7mcg/mL(19). A partir del estudio ACCENT-1 se concluyó que los niveles séricos de IFX se debían controlar precozmente, siendo beneficioso alcanzar concentraciones potinducción superiores a 3,5 mcg/mL(13). Mientras que Klotz Uet al. afirman que concentraciones valle de IFX superiores a 1 mcg/mL serían suficientes para mantener la respuesta en pacientes con EC(14). En cuanto a ADA, Pouw MF et al. propusieron como intervalo terapéutico apropiado para asegurar la respuesta clínica en pacientes con AR una Cp de 5-8mcg/mL(15).

Finalmente, en las declaraciones de consenso publicadas en 2017 en la revista *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, se estableció como rango óptimo para lograr la remisión clínica en la EII una Cp de 3-8mcg/mL y de 5-12 mcg/mL para IFX y ADA respectivamente (16).

METODOLOGÍA

-Diseño

Se trata de un estudio retrospectivo, descriptivo, transversal, en el que se revisaron las determinaciones de agentes anti-TNF (IFX y ADA) en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal en seguimiento por el servicio de digestivo de un Hospital de 449 camas. El periodo de estudio fue el comprendido entre el 1 de enero de 2017 al 31 de diciembre de ese mismo año.

-Sujetos

En cuanto a la población de estudio, se seleccionó a todos los pacientes mayores de 18 años, no incluidos en ensayos clínicos y con patología digestiva tratada con IFX o ADA, a los que se les realizó, al menos, una monitorización farmacocinética de las concentraciones plasmáticas de anti-TNF en el Servicio de Farmacia del Hospital durante el periodo de estudio.

Se excluyó del estudio a todos aquellos pacientes en los que el resultado de la determinación no fue interpretable debido a que el momento de extracción de la muestra no fue el adecuado o en los que la fecha de la última dosis administrada no se conocía con certeza.

Se utilizó un método de muestro no probabilístico consecutivo con el cual se incluyó en el estudio a todos los pacientes monitorizados durante 2017 que cumplían los criterios de inclusión.

Finalmente, la muestra analizada constaba de 49 pacientes.

-Variables

Los datos que se consignaron de cada paciente fueron: la identificación mediante el número de historia clínica y datos antropométricos (edad, sexo, peso y talla). Se obtuvieron factores relacionados con la enfermedad como el diagnóstico por el que se pauta el biológico (CU o EC) y datos analíticos de inflamación (calprotectina fecal y proteína C reactiva (PCR)) en el momento previo a la monitorización y tres meses tras esta.

Además, se recogió el motivo por el cual se solicitó la determinación, clasificándolos en: monitorización reactiva (cuando se controlan las concentraciones de fármaco en aquellos pacientes en los que no se alcanza la respuesta deseada, se experimentan recaídas o manifiestan toxicidad) y monitorización proactiva (aquella llevada a cabo en pacientes en

los que el tratamiento es efectivo con el fin de prevenir fallos futuros). A su vez, se consideró como monitorización reactiva a la llevada a cabo por: sospecha de incumplimiento y actividad de la enfermedad (clínica, analítica o endoscópica). Se clasificó como monitorización proactiva a aquella solicitada por: control periódico, seguimiento de un cambio en la pauta posológica y valoración de retirada del agente anti-TNF en pacientes controlados.

Adicionalmente, se estratificó a los pacientes en los que el tratamiento no estaba siendo eficaz en dos grupos (FR1 y FR2) en función de si se trataba de un fracaso desde la inducción o de una pérdida de respuesta a largo plazo.

La concentración plasmática de anti-TNF se agrupó según su relación con el intervalo terapéutico objetivo (IT) en tres categorías (variable cualitativa ordinal): en rango (ER), inferior al IT (IIT) y superior al IT (SIT). Se consideró como intervalo terapéutico óptimo las concentraciones valle de IFX comprendidas entre 3,5 y 7 mcg/mL y de ADA entre 5 y 12 mcg/mL. Adicionalmente, se recogieron los datos de la determinación de anticuerpos frente al fármaco biológico. Esta prueba está indicada según la práctica clínica únicamente en casos aislados en los que no se consigue incrementar los niveles plasmáticos pese a la intensificación. Cuando se dispuso de esta determinación, se clasificó el resultado en AAF detectables y no detectables.

El informe farmacocinético se estratificó en 4 categorías en función de la recomendación: desescalada de dosis, mantener el tratamiento previo, intensificación (ya sea por aumento de dosis o acortamiento del intervalo), cambio de agente terapéutico (incluyendo cambios a un nuevo anti-TNF o cambio de diana terapéutica) o suspensión del biológico.

Adicionalmente, se estudió el impacto de la monitorización en el manejo clínico de los pacientes. Para ello, se evaluó la actuación del digestólogo solicitante de la prueba ante la recomendación farmacéutica. Esta actuación se clasificó en tres grupos: rechazo (cuando la recomendación no se aplicó al manejo clínico del paciente), aceptación sí (cuando el clínico siguió el consejo farmacéutico en cuanto al mantenimiento/cambio de la posología o el fármaco biológico) y aceptación con modificaciones (cuando se sigue la recomendación general de intensificar o desescalar la dosis, pero para ello no se utiliza la nueva pauta recomendada por el farmacéutico).

Finalmente, se observó el estado actual de aquellos pacientes a los que se les había recomendado inicialmente intensificar, estratificando la situación actual de los mismos en las siguientes categorías: desescalada, mantenimiento de la pauta intensificada, nueva intensificación o cambio posterior de fármaco.

Recogida de datos

Los registros de los pacientes se obtuvieron del programa informático GestLab producción 8®. Esta información se completó con datos clínicos obtenidos de las Historias clínicas a través de la aplicación corporativa Abucasis®. La información acerca de las administraciones se obtuvo del módulo de dispensación Mdis de Abucasis® y el programa de gestión de dispensaciones Farmasyst®.

En cuando a la realización de la determinación farmacocinética, el servicio de farmacia recepcionó y registró todas las solicitudes elaboradas por el Servicio de Medicina Digestiva del Hospital. Estas muestras, fueron procesadas y enviadas un centro externo para efectuar la determinación de las concentraciones de fármaco y anticuerpos frente a éste. Este centro, remitió los resultados de las determinaciones, al Servicio de Farmacocinética en cuestión para su interpretación por parte del farmacéutico.

El analizador del que se dispuso fue el Analizador Automático de Análisis en Microplaca DS2® (División Diagnóstica de Palex Medical SA) y la técnica analítica utilizó fue el ELISA (ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas).

Las concentraciones de biológico y de AAF se analizaron mediante el programa NONMEM®, el cual utiliza un modelo farmacocinético no lineal. Estos resultados se interpretaron siempre junto a los datos de respuesta clínica recogidos en la historia clínica del paciente para la realización de la recomendación farmacocinética.

- Análisis de datos

Para el análisis de datos se utilizó el programa estadístico SPSS Statistics 22®. Las variables categóricas se estudiaron mediante la distribución de frecuencias y se calculó el valor promedio con su desviación estándar y rango de distribución para las variables cuantitativas. Se utilizó la prueba Chi cuadrado para evaluar la asociación entre dos variables cualitativas y la prueba no paramétrica de Wilcoxon para datos apareados con el fin de comparar los resultados analíticos de la misma muestra obtenidos en dos momentos diferentes.

Se asumió significancia cuando los valores de “p” en las pruebas fueron menores de 0,05.

PLAN DE TRABAJO

-Primer mes:

1. Cita con el tutor para concretar el desarrollo del proyecto y acordar las reuniones para su seguimiento.
2. Búsqueda bibliográfica
3. Extracción retrospectiva de los registros de las determinaciones (pacientes, concentración plasmática y recomendación farmacéutica) efectuadas en el periodo de estudio del programa informático GestLab®.

-Segundo mes:

1. Recogida datos clínicos extraídos de las Historias clínicas a través de la aplicación corporativa Abucasis®.
2. Recogida de datos de dispensación extraídos del programa de gestión de dispensaciones Farmasyst® y el módulo de dispensación de Abucasis, Mdis®.
3. Análisis preliminar de los datos obtenidos hasta el momento.
4. Reunión con el tutor para supervisar el trabajo realizado hasta el momento y fijar las citas de la tercera y última fase.

-Tercer mes:

1. Análisis del total de datos obtenidos anteriormente.
2. Distribución de los resultados por objetivos y redacción de trabajos 3. Revisar toda la información.
3. Realización de análisis definitivos.
4. Redacción final de manuscritos (con supervisión periódica del tutor).

ASPECTOS ÉTICOS

La realización de este estudio se ha llevado a cabo de acuerdo a los requisitos para el desarrollo de la actividad investigadora en salud planteados en la Ley 14/2007, de Investigación Biomédica.

Toda la información estará a disposición para ser valorada por las autoridades competentes aprobadas (teniéndose en cuenta la declaración del año 2000 de Helsinki) incluyendo todos los datos clínicos consignados y evaluados de los pacientes.

Se mantuvo la confidencialidad, siempre prevaleciendo en esta investigación el criterio del respeto a la dignidad y la protección de los derechos y el bienestar de los sujetos incluidos en el estudio, todo ello cumpliendo la ley 41/2002 (ley básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica).

PRESUPUESTO

Para el desarrollo del presente proyecto no se requirió emplear un presupuesto. Esto es inherente a los propios objetivos planteados ya que se trata de un estudio descriptivo de una práctica clínica habitual: la determinación farmacocinética de concentraciones plasmáticas de anti-TNF. Por ello, los datos requeridos se encontraban en las bases de datos del Hospital y no fue necesario el empleo de recursos adicionales.

RESULTADOS

Un total de 435 pacientes fueron tratados con un biológico inhibidor del TNF (356 ADA y 79 IFX) en las fechas de estudio (enero -diciembre de 2017). Un 17,4% (n=62) de los pacientes tratados con ADA pertenecían al servicio de Medicina Digestiva, siendo el diagnóstico prevalente entre ellos la EC con un 77,4%(n=48). En cuanto a IFX, 50 pacientes (63,3%) pertenecían al servicio de Medicina Digestiva, siendo de nuevo mayoritaria la EC con un 74,0%(n=37).

Finalmente, de los 112 pacientes con EII tratada con anti-TNF (62 ADA y 50 IFX), fueron elegibles para el estudio 49 sujetos de los que se disponía de al menos una determinación de las concentraciones de fármaco. Las características demográficas y clínicas de los pacientes monitorizados se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1. Caracterización de las variables de los pacientes incluidos en el estudio (n=49)

<u>Variable epidemiológica</u>		
<i>Sexo n (%)</i>	Hombres 30 (60,2%)	Mujeres 19 (38,8%)
<i>Diagnóstico n (%)</i>	EC 31 (63,3%)	CU 18 (36,7%)
<i>Fármaco anti-TNF n (%)</i>	ADA 28 (57,1%)	IFX 21(42,9%)
<i>Edad (años) X± DS (rango)</i>	45,6 ± 15,4 (18-77)	
<i>Peso (kg) X± DS (rango)</i>	69,5 ± 15,1 (45-115)	
<i>Talla (cm) X± DS (rango)</i>	167,2 ± 7,3 (143-183)	
DS= desviación estándar; X=promedio; EC= Enfermedad de Crohn; CU= Colitis Ulcerosa; ADA= Adalimumab; IFX= Infliximab		

Se obtuvo un total de 71 determinaciones pertenecientes a estos pacientes, efectuadas en el año de estudio (43 ADA;28 IFX). Realizándose, en el grupo de ADA, una media de 1,7 determinaciones por paciente y año; 1,3 para el grupo de IFX.

Los motivos por los cuales se solicitó la determinación analítica de las concentraciones plasmáticas de fármaco se resumen en la Tabla 2.

Tabla 2. Motivos de solicitud de determinación

		Adalimumab n=43	Infliximab n=28
REACTIVA	Actividad de la enfermedad n (%)	28 (65,1%)	18 (64,3%)
	Sospecha de incumplimiento n(%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
PROACTIVA	Control n(%)	6 (14,0%)	6 (21,4%)
	Seguimiento de una nueva pauta n(%)	9 (20,9%)	3 (10,7%)
	Valorar interrupción del tratamiento innecesario n (%)	0 (0,0%)	1 (3,6%)

El grupo de los pacientes que presentaban enfermedad activa se estratificó en función de si se trataba de un fallo primario del tratamiento o de una pérdida de respuesta secundaria. Se observó que, de los pacientes tratados con ADA que mostraban actividad, un 35,7% no se había alcanzado previamente la respuesta (FR1), mientras que en el 64,3% de los casos restantes se trataba de una pérdida de efectividad obtenida con los años de tratamiento (FR2), $2,3 \pm 2,2$ años (rango 0,4- 7,9). En el grupo de IFX un 5,6% de los fracasos fueron FR1 y un 94,4% de los casos fueron FR2, siendo la duración del tratamiento hasta este de $3,6 \pm 2,5$ años (rango 0,31- 7,0).

La concentración de fármaco obtenida en la monitorización fue de $5,0 \pm 4,0$ mcg/mL (rango 0,1 -12,3) para ADA y de $6,4 \pm 3,9$ mcg/mL (rango 1- 18,5) para IFX.

La distribución de las concentraciones plasmáticas respecto al IT establecido como objetivo se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3. Concentración plasmática de anti-TNF respecto al intervalo

	Adalimumab n=43		Infliximab n=28	
	n (%)	Cp X± DS (rango)	n (%)	Cp X± DS (rango)
<i>IIT</i>	27 (62.8%)	2,2 ± 1,7 (0,1-4,9)	9 (32.1%)	2,32± 0,8 (1,0-3,4)
<i>ER</i>	15 (34.9%)	9,4 ±1,7(5,8-11,8)	6 (21.4%)	5,4 ±1,2 (3,8-6,9)
<i>SIT</i>	1 (2.3%)	12,3	13 (46.4%)	9,6± 3,1 (7,2-18,5)

Cp= Concentración plasmática; DS= desviación estándar; X=promedio; ER= En rango; IIT= inferior al intervalo terapéutico; SIT= superior al intervalo terapéutico.

Intervalo IFX = 3,5-7 mcg/mL y ADA = 5 - 12 mcg/mL.

En el grupo de adalimumab, las concentraciones subterapéuticas se midieron en el 60,7% de los pacientes con EC y en el 62,5% de los pacientes con CU. En el grupo de infliximab, el porcentaje de concentraciones inferiores al rango fue menor, observándose concentraciones IIT en el 29,4% de los pacientes con EC y el 36,4% de los pacientes monitorizados con CU.

En cuanto al análisis de AAF, la determinación de los niveles de anticuerpos anti-ADA se solicitó de forma complementaria a 6 (14%) monitorizaciones, resultado positiva (>0 mcg/ mL) en 3 de ellas (50%). La concentración plasmática de ADA en estos casos fue de 0,2± 0,1 mcg/mL (0,1- 0,3) y la cantidad de anticuerpos anti-ADA detectada fue de 31,3 ± 63,9 mcg/mL (0-160). En cuanto a IFX en ningún caso (0%) se solicitó la determinación de anticuerpos anti-IFX complementaria a los niveles plasmáticos de fármaco.

Los resultados obtenidos en el análisis de las recomendaciones farmacéuticas se recogen en la Tabla4.

Tabla 4. Recomendación farmacocinética

	Adalimumab n=43		Infliximab n=28	
	n (%)	Cp X± DS (rango)	n (%)	Cp X± DS (rango)
<i>Desescalar</i>	2 (4,7%)	10,9 ± 2,1 (9,4-12,3)	7 (25,0%)	9,5 ± 1,9 (7,2-12,6)
<i>Mantener la pauta</i>	12 (27,9%)	7,6 ± 3,2 (3,4-11,1)	11 (39,3%)	6,6 ± 4,4 (2,9-18,5)
<i>Intensificar</i>	22 (51,2%)	2,3 ± 2,0 (0,1-6,8)	7 (25,0%)	2,9 ± 2,0 (1,0-6,8)
<i>Cambio de fármaco</i>	7 (16,3%)	6,98 ± 4,9 (0,1-11,8)	2 (3,6%)	8,1 ± 0,5 (7,7-8,4)
<i>Interrumpir el tratamiento</i>	0 (0%)	-	1 (3,6%)	2,2

Cp= Concentración plasmática; DS= desviación estándar; X=promedio

El sub-análisis de las recomendaciones farmacocinéticas realizadas en los pacientes en los que la monitorización se indica únicamente de manera proactiva se resume en la Tabla5.

Tabla 5. Recomendación farmacocinética en las monitorizaciones proactivas

	Adalimumab n=15	Infliximab n=10
<i>Desescalar n(%)</i>	2 (13,3%)	4 (40,0%)
<i>Mantener la pauta actual n(%)</i>	7 (46,7%)	4 (40,0%)
<i>Intensificar n(%)</i>	3 (20,0%)	1 (10,0%)
<i>Cambio de fármaco n(%)</i>	3 (20,0%)	0 (0,0%)
<i>Interrumpir el tratamiento n(%)</i>	0 (0,0%)	1 (10,0%)

Respecto a la aceptación de la intervención, el médico responsable siguió el consejo farmacéutico en el 86%(n=37) de los controles de ADA; en un 5% (n=2) siguió la recomendación añadiendo alguna modificación; y en el 9% de los casos restantes (n=4) tomó una decisión clínica que no coincidía con la sugerida desde el servicio de farmacia.

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- α 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- α 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.