

Monitorización farmacocinética de antagonistas del factor de necrosis tumoral: utilidad clínica en enfermedad inflamatoria intestinal

LLINARES ESQUERDO M¹, MARTÍNEZ PÉREZ S², GARCÍA MONSALVE A¹, RODRÍGUEZ LUCENA FJ³, JIMÉNEZ PULIDO I¹, NAVARRO RUÍZ A¹

1 Servicio de Farmacia del Hospital General Universitario de Elche. Elche. Alicante (España)

2 Servicio de Farmacia del Hospital de Tortosa Verge de la Cinta. Tortosa. Tarragona (España)

3 Servicio de Farmacia del Hospital Vega Baja de Orihuela. Orihuela. Alicante (España)

Fecha de recepción: 15/11/2020 - Fecha de aceptación: 22/12/2020

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2022000200006>

RESUMEN

Introducción: El fracaso de la terapia con biológicos en la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es un problema común. La monitorización farmacocinética es una herramienta que podría permitir optimizar estos tratamientos mediante la individualización de la posología en los diferentes escenarios clínicos. **Objetivo:** Describir las determinaciones de concentraciones séricas de infliximab y adalimumab en pacientes con EII y evaluar el impacto de las recomendaciones farmacocinéticas en la toma de decisiones clínicas y la evolución de los pacientes. **Métodos:** Estudio transversal observacional retrospectivo de dos años de duración (2017-2018) de las determinaciones de inhibidores del factor de necrosis tumoral (anti-TNF) realizadas en pacientes del Servicio de Medicina Digestiva de un hospital general. **Resultados:** Se realizaron 133 determinaciones correspondien-

tes a 66 sujetos (38% tratados con adalimumab; 62% infliximab). El principal motivo de monitorización (>55%) fue la presencia de enfermedad activa. Más de la mitad de los pacientes tenían concentraciones fuera del intervalo terapéutico (el 51% de adalimumab y 37% de infliximab presentaban una exposición subóptima). La recomendación de mantener la pauta posológica previa se propuso en <40% de los informes farmacocinéticos, siendo el grado de aceptación de la recomendación superior al 80% en todos los casos. Los datos analíticos de inflamación se redujeron tras la monitorización sin mostrar significación estadística en todos los casos.

Conclusión: La mayoría de pacientes con EII tratados con anti-TNF presentan concentraciones de fármaco inadecuadas. La monitorización ha demostrado ser una herramienta útil para guiar la toma de decisiones terapéuticas y podría contribuir en la mejora de los parámetros clínicos de estos pacientes.

Palabras clave: Enfermedades inflamatorias del intestino, monitoreo de drogas, infliximab, adalimumab, anticuerpos monoclonales.

Pharmacokinetics monitoring of tumour necrosis factor inhibitors: utility in inflammatory bowel disease management

SUMMARY

Introduction: The failure of biologic therapy in inflammatory bowel disease (IBD) is a common problem. The pharmacokinetic monitoring is a useful tool that allows to optimize these treatments. **Objective:** To describe the pharmacokinetic determinations of plasma concentrations of infliximab and adalimumab in patients with IBD and evaluate its impact on clinical decision.

Method: Retrospective, observational study of two years duration (2017-2018)

of the tumor necrosis factor (anti-TNF) inhibitor determinations performed in patients of the Digestive Service of a general hospital.

Results: A total of 133 determinations were obtained about 66 subjects (38% adalimumab, 62% infliximab). The main reason (>55%) of the request for monitoring was the presence of active disease. More than half of the patients had concentrations outside the therapeutic range (51% of patients with adalimumab and 37% of those with

infliximab had plasma levels below the lower range considered suboptimal). The maintenance of the previous dosage was recommended only in <40% of the monitoring and the degree of acceptance of the interventions were more than 80% in all cases. The analytical data of inflammation were reduced after monitoring without showing statistical significance in all cases.

Conclusion: Standard anti-TNF regimen was not adequate to obtain range concentrations in more than half of analyzed cases. Monitoring has proven to be very useful in supporting clinical decision and it may promote an improvement in the clinical parameters of patients with IBD.

Key words: Inflammatory bowel diseases, drug monitoring, infliximab, adalimumab, monoclonal antibodies.

INTRODUCCIÓN

La comercialización de distintos fármacos biológicos, como los dirigidos contra el TNF (inhibidores del TNF o anti-TNF) supuso un punto de inflexión en el manejo de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) (enfermedad de Crohn (EC) o colitis ulcerosa (CU))¹. Sin embargo, hasta un 30% de los pacientes no alcanzan el beneficio clínico tras el inicio de estas terapias (fallo primario o falta de respuesta primaria (FR₁)), y otro grupo importante de personas perderá la respuesta al biológico con el tiempo después de un resultado inicial favorable (fallo secundario o pérdida secundaria de respuesta (FR₂)), requiriendo un incremento de la dosis o el cambio de fármaco².

Entre las causas que se asocian con más frecuencia a un fracaso terapéutico destaca la inmunogenicidad asociada a estos medicamentos³. Además, el empleo de anti-TNF como infliximab y adalimumab no está exento de reacciones adversas ya que, debido a su mecanismo de acción, afectan a la actividad normal del sistema inmune^{4,5}. Todo esto, junto al elevado coste de los fármacos biológicos, la reciente aparición de biosimilares y la existencia de alternativas terapéuticas limitadas para el tratamiento de pacientes con EII, hace necesaria una adecuada individualización de la terapia con el fin de optimizarla, reduciendo la probabilidad de eventos adversos y mejorando la eficiencia.

Actualmente, se dispone de una herramienta no invasiva que puede ser útil para evaluar la exposición individual al fármaco y guiar la optimización de la pauta posológica: la monitorización farmacocinética de concentraciones plasmáticas del fármaco o "Therapeutic Drug Monitoring" (TDM).

En los últimos años se han publicado estudios que corroboran la relación entre el efecto terapéutico de los anti-TNF, su concentración plasmática (C_p) y la presencia de anticuerpos frente al fármaco (AAF)⁶⁻⁹. Así pues, aunque es lógico pensar que la TDM pueda tener utilidad en el ajuste de dosis personalizado en EII, la mayoría de los trabajos que respaldan su uso son retrospectivos y existe una gran heterogeneidad entre ellos¹⁰.

Si bien las guías publicadas por la Sociedad Británica de Gastroenterología (BSG)¹¹ y la Sociedad de Gastroenterología de Australia (GESA)¹² abogan por el uso de la TDM para orientar el manejo de pacientes con EII, las directrices de la Asociación Americana de Gastroenterología (AGA)¹³ establecen que la evidencia publicada es insuficiente para recomendarla.

Dada la breve evidencia disponible acerca de la TDM de anti-TNF, este proyecto pretende aportar experiencia de su utilidad en la práctica clínica habitual del manejo de la EII. Así pues, se establece como objetivo describir las monitorizaciones farmacocinéticas de infliximab y adalimumab realizadas a pacientes con EII durante 2017 y 2018 en el Servicio de Farmacia de un hospital general. Se pretende evaluar tanto los resultados de la monitorización como las recomendaciones efectuadas por el Servicio de Farmacia. Adicionalmente, se busca analizar el impacto de la monitorización en la toma de decisiones terapéuticas y en la evolución clínica de los pacientes.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se diseñó un estudio retrospectivo, descriptivo, transversal. Se evaluaron las determinaciones de agentes anti-TNF (infliximab y adalimumab) en pacientes con EII en seguimiento por el Servicio de Medicina Digestiva de un hospital de tercer nivel. El periodo de estudio fue el comprendido entre el 1 de enero de 2017 al 31 de diciembre de 2018.

Se seleccionó a todas las personas mayores de 18 años, no incluidas en ensayos clínicos y con patología digestiva tratada

con infliximab o adalimumab, a las que se les realizó, al menos, una monitorización farmacocinética de las C_p de anti-TNF en el Servicio de Farmacia del hospital durante el periodo de estudio. El especialista en Medicina Digestiva fue quien efectuó la solicitud de monitorización en el momento que consideró oportuno.

Se excluyó del estudio a aquellas determinaciones cuyo resultado no estaba disponible, por un error en la extracción de la muestra o porque el valor no fue interpretable y, por tanto, no se pudo realizar el estudio e informe farmacocinético.

Se recogieron variables demográficas y clínicas: edad, sexo, diagnóstico (CU o EC) y biomarcadores (calprotectina fecal (CF) y proteína C reactiva (PCR)) en 2 tiempos diferentes (el momento previo a la monitorización y tres meses tras ésta); y variables farmacoterapéuticas (tipo de fracaso (FR₁ y FR₂)).

Además, se consignaron datos de la TDM: motivo de solicitud (monitorización reactiva/proactiva) y resultado determinación de anti-TNF según su relación con el intervalo terapéutico objetivo (IT). Se consideró como intervalo terapéutico óptimo:

C_p entre 3,5 y 7 mcg/ml para infliximab y C_p entre 5 y 12 mcg/ml para adalimumab.

Otras variables estudiadas fueron el resultado de determinación de anticuerpos frente al fármaco biológico (AAF) (en el caso de que ésta estuviera disponible) y la recomendación farmacocinética informada.

Finalmente, se analizó el impacto de la monitorización en el manejo clínico. Para ello, se comprobó la aceptación o el rechazo de la recomendación farmacéutica por parte del especialista en Medicina Digestiva solicitante de la prueba.

Los datos relacionados con las muestras, así como los informes farmacocinéticos se obtuvieron del Sistema Integrado de Gestión de Laboratorio corporativo. Esta información se completó con datos clínicos obtenidos de las historias clínicas electrónicas a través de la aplicación informática corporativa.

Para el análisis de datos se utilizó el programa estadístico SPSS Statistics 22[®]. 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 de la misma muestra obtenidos en dos momentos diferentes. Se asumió significación estadística cuando los p-valores en las pruebas fueron menores de 0,05.

RESULTADOS

Descripción de la población

En las fechas de estudio (enero 2017-diciembre 2018) se identificó un total de 126 personas con EII tratadas con anti-TNF (66 adalimumab y 60 infliximab), de las cuales 66 (52%) fueron elegibles para el estudio por disponer, al menos, de una monitorización farmacocinética.

La mayoría de los pacientes eran hombres tratados con infliximab. Las características demográficas y clínicas de los sujetos monitorizados se presentan en la tabla 1.

Motivo de solicitud de evaluación farmacocinética

En el periodo de estudio se realizaron un total de 137 determinaciones pertenecientes a la muestra de pacientes seleccionada. De éstas, se excluyeron 4 determinaciones (1 adalimumab; 3 infliximab) por extracción inadecuada de la muestra. Finalmente, 133 mediciones (61 adalimumab; 72 infliximab) fueron evaluables. La media de determinaciones por paciente y año fue mayor en el grupo de adalimumab (2,4 determinaciones por paciente y año frente a 1,7 para el grupo de infliximab).

Los motivos por los cuales se solicitó el análisis de las concentraciones plasmáticas de fármaco se resumen en la tabla 2.

Tabla 1. Caracterización de las variables de la muestra incluida en el estudio (n=66)

Variable epidemiológica		
Sexo n (%)	Hombres 41 (62,1%)	Mujeres 25 (37,9%)
Diagnóstico n (%)	EC 43 (65,2%)	CU 23 (34,8%)
Fármaco anti-TNF n (%)	Adalimumab 25 (37,9%)	Infliximab 41 (62,1%)
Edad (años) X±DS	42,85±15,22	
Peso (kg) X±DS	69,2±15,1	
Talla (cm) X±DS	167,5±8,1	

CU: colitis ulcerosa; DS: desviación estándar; EC: enfermedad de Crohn; X: promedio.

Tabla 2. Motivos de solicitud de determinación farmacocinética

	Motivo de solicitud de TDM	Adalimumab (n=61)	Infliximab (n=72)
Solicitud reactiva	Actividad de la enfermedad n (%)	38 (62,3%)	40 (55,6%)
	Control n (%)	7 (11,5%)	17 (23,6%)
Solicitud proactiva	Seguimiento de una nueva pauta n (%)	16 (26,2%)	14 (19,4%)
	Valorar interrupción del tratamiento en paciente estable n (%)	0 (0,0%)	1 (1,4%)

TDM: monitorización farmacocinética o "Therapeutic drug monitoring".

Clasificación del tipo de fallo terapéutico

El grupo de pacientes que fueron monitorizados por presentar enfermedad activa se estratificó según si se trataba de un fallo primario del tratamiento experimentado durante la inducción (FR₁) o de una pérdida de respuesta secundaria experimentada tras haber logrado un beneficio clínico inicial (FR₂). La duración del tratamiento hasta el fracaso y la concentración plasmática obtenida en la determinación analítica se recogen en la tabla 3.

Resultado de las determinaciones farmacocinéticas

La exposición al fármaco fue subóptima en la mayoría de los casos. Los resultados se recogen en la tabla 4, clasificando la concentración de fármaco obtenida respecto al intervalo terapéutico establecido como objetivo. En cuanto al análisis de AAF, la determinación de los niveles de anticuerpos anti-adalimumab se solicitó de forma complementaria en 8 (13,1%) monitorizaciones correspondientes a 7 pacientes, resultando positiva (AAF detectables) en 5 de ellas (8,1% del total de monitorizaciones de adalimumab). En cuanto a infliximab, en 6 monitorizaciones (8,3% del total de monitorizaciones de infliximab) correspondientes a 6 pacientes distintos, se solicitó la determinación de anticuerpos anti-infliximab complementaria a los niveles plasmáticos de fármaco, resultando positiva en todas ellas.

Recomendación farmacocinética

Los resultados del análisis de las recomendaciones farmacéuticas se recogen en la tabla 5, siendo las sugerencias principalmente la realización de ajustes posológicos. Respecto a la aceptación de la intervención, el especialista responsable siguió el consejo farmacéutico en el 86% (n=115) de las recomendaciones; y en el 14% (n=18) de los casos restantes tomó una decisión clínica que no coincidía con la propuesta desde el Servicio de Farmacia.

Cuando estudiamos con qué frecuencia se aceptó o rechazó cada una de las intervenciones, observamos que la frecuencia de no aceptación fue mayor en el caso de recomendar cambiar de fármaco (n=5/21; 24%), seguido de intensificar (n=10/49; 20%), desintensificar (n=3/15; 20%), mantener (n=3/46; 7%) y retirar el agente anti-TNF (n=0/1; 0%).

Parámetros inflamatorios

En cuanto al análisis de los marcadores bioquímicos de actividad de la EII, la mediana de calprotectina fecal (CF) (Me (Q₁-Q₃)) medida antes de la extracción de los niveles sanguíneos de adalimumab fue de 286,0 (106-1160) mg/kg y se redujo a 249,5 (62-585) mg/kg tres meses después. Cuando hacemos el mismo análisis para infliximab, obtenemos una mediana de CF previa a la extracción de los niveles de 455,0 (109-1275) mg/kg y ésta se redujo a 215,0 (82-736,5) mg/kg a los tres meses. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas (p-valor=0,132 y p=0,090 para adalimumab e infliximab respectivamente).

Al analizar la PCR en las personas tratadas con adalimumab se observa estabilidad, siendo la mediana de PCR previa a la monitorización de 3,1 (0,3-12,9) mg/L y de 3,2 (3,1-15,1) mg/L a los tres meses. En cuanto a infliximab se midieron inicialmente unos niveles de PCR de 2,9 (1,4-5,6) mg/L y 1,8 (0,4-3,8) mg/L pasados tres meses desde el control farmacocinético.

En este caso, tampoco se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre las medidas realizadas al grupo de adalimumab (p=0,552). Sin embargo, la reducción de la PCR en el caso de infliximab sí alcanzó significación estadística (p=0,045).

Las determinaciones de los reactantes de inflamación antes de la monitorización y 3 meses después de ésta se compararon clasificándolos por el grado de aceptación de la recomendación. Los resultados de este sub-análisis se muestran en la tabla 6.

DISCUSIÓN

En las recomendaciones más actuales se indica que la TDM de anti-TNF ha de ser un parámetro más a controlar en el seguimiento de pacientes con EII ya que ésta podría minimizar el fracaso terapéutico¹¹⁻¹³. Sin embargo, los resultados de nuestro estudio revelan que se ha monitorizado únicamente un 52% de la población con EII en tratamiento con fármacos biológicos anti-TNF.

En la mayoría de las monitorizaciones, la determinación se solicitó ante la presencia de síntomas (monitorización reactiva). Esto concuerda con las recomendaciones de la Asociación Estadounidense de Gastroenterología (AGA) en las

Tabla 3. Análisis de monitorizaciones reactivas según el tipo de fallo terapéutico (primario/secundario)

Tipo de fracaso	Adalimumab		Infliximab	
	FR ₁	FR ₂	FR ₁	FR ₂
Pacientes con actividad (%)	31,6	68,4	11,4	88,6
Cp X±DS (mcg/mL)	3,7±3,7	5,3±3,9	5,5±4,6	5,1±4,1
Tiempo tratamiento Me (Q ₁ -Q ₃) (años)	0,1 (0,2-0,5)	1,9 (0,9-2,9)	0,2 (0,1-0,3)	3,0 (1,0-6,1)

Cp: concentración plasmática; DS: desviación estándar; FR₁: falta de respuesta primaria; FR₂: falta de respuesta secundaria; Me: mediana; Q₁-Q₃: rango intercuartílico; X: promedio.

Tabla 4. Concentración plasmática de anti-TNF. Resultados respecto al intervalo terapéutico

	Adalimumab (n=61)		Infliximab (n=72)	
	n (%)	Cp X ± DS	n (%)	Cp X ± DS
Inferior a IT	31 (50,8%)	2,1±1,8	27 (37,5%)	1,8±1,4
En rango ¹	21 (34,4%)	8,3±1,8	24 (33,3%)	5,4±1,5
Superior a IT	9 (14,8%)	13,5±3,2	17 (23,6%)	11,5±5,0
No valorable	0 (0,0%)		4 (5,6%)	9,33±5,1

Cp: concentración plasmática (mcg/mL); DS: desviación estándar; IT: intervalo terapéutico; X: promedio.¹Intervalo infliximab = 3,5-7 mcg/mL y adalimumab = 5-12 mcg/mL.

Tabla 5. Recomendación farmacocinética segmentada por fármaco y concentración plasmática asociada

Recomendación farmacocinética	Adalimumab (n=61)		Infliximab (n=72)	
	n (%)	Cp X±DS	n (%)	Cp X±DS
Reducir dosis	4 (6,6%)	15,9±3,4	11 (15,3%)	12,5±5,3
Mantener la pauta	17 (27,9%)	7,8±2,9	29 (40,3%)	6,0±3,5
Intensificar	26 (42,6%)	2,4±2,0	23 (31,9%)	3,1±2,9
Cambiar de fármaco	14 (22,9%)	7,2±4,5	8 (11,1%)	3,5±3,8
Interrumpir el tratamiento	0 (0%)	-	1 (1,4%)	2,2

Cp: concentración plasmática (mcg/mL); DS: desviación estándar; X: promedio.

Tabla 6. Reactantes de inflamación pre y post monitorización según la aceptación de la intervención

	Seguimiento de la sugerencia farmacéutica	CF (mg/Kg)		PCR (mg/L)	
		Me pre Me-post	p-valor	Me pre Me post	p-valor
Adalimumab	Aceptadas	396-248	0,018*	2,5-3,1	0,537
	Rechazadas	137-577	0,176	2,3-5,4	1,000
Infliximab	Aceptadas	384-237	0,039*	2,9-1,4	0,002*
	Rechazadas	576-213	0,686	3,6-5,1	0,260

CF: calprotectina fecal; Me-pre: mediana previa a la monitorización; Me-post: mediana 3 meses tras la monitorización; PCR: proteína C reactiva. *Significación estadística; p-valor <0,05 (prueba no paramétrica de Wilcoxon).

que se considera que no hay evidencia suficiente que justifique la monitorización en pacientes asintomáticos (monitorización proactiva)¹³. Sin embargo, algunas recomendaciones de consenso, abogan por el enfoque proactivo como una estrategia para prevenir el fracaso terapéutico que se podría implementar en escenarios concretos¹².

Los fracasos terapéuticos experimentados por nuestra población también presentan frecuencias acordes a las publicadas en otros estudios³, puesto que se identificó una baja tasa de FR₁ al tratamiento y una mayor tasa de FR₂.

En cuanto a la inmunogenicidad, se ha realizado la determinación de AAF de forma complementaria a una pequeña fracción de las monitorizaciones ya que, por protocolo, los AAF

se analizan cuando las concentraciones séricas de anti-TNF resultan próximas al límite de detección de la técnica analítica. La determinación resultó positiva en un 8,1% y 8,3% del total de monitorizaciones de adalimumab e infliximab respectivamente. La tasa de inmunogenicidad similar entre ambos fármacos difiere de lo esperado, ya que según la bibliografía disponible se ha visto que el fracaso terapéutico asociado a AAF tiene mayor relevancia en infliximab que en adalimumab, al tratarse el primero de un anticuerpo de origen quimérico¹⁴.

En cuanto a los resultados de la monitorización, únicamente un tercio de los pacientes (tanto de adalimumab como infliximab) presentaron exposición al fármaco dentro del intervalo terapéutico. Así pues, las recomendaciones farmacociné-

ticas, fueron en la mayoría de los casos la realización de modificaciones, sugiriéndose el mantenimiento de la posología previa únicamente en un 35% de los casos. Los cambios de tratamiento efectuados podrían promover mejoras en el estado clínico del paciente como sugieren otros estudios¹⁵. Además, algunas de las intervenciones como la reducción o el espaciado de dosis innecesarias o el cambio de fármaco cuando se alcanzan concentraciones óptimas sin respuesta clínica adecuada, podrían traducirse en una optimización de los recursos sanitarios como se ha visto en trabajos previos¹⁶.

La aceptación de la intervención sugerida fue superior al 80% tanto para adalimumab como infliximab. El alto porcentaje de seguimiento de la recomendación farmacocinética podría confirmar la utilidad de esta técnica para guiar la toma de decisiones clínicas.

La recomendación con menor porcentaje de aceptación fue el cambio el tratamiento en aquellos casos en los que las Cp de fármaco son adecuadas y persiste la actividad. Sin embargo, este podría ser el escenario en el que la TDM presenta mayor utilidad, puesto que la mayoría de las personas con Cp en rango no responden a una intensificación de la dosis y se podría evitar la prolongación de tratamientos ineficaces e iniciar terapias efectivas de manera temprana¹⁷.

Respecto a la evolución de los reactantes de fase aguda, tanto la PCR como la CF 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 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 estadística en el caso de la CF con ambos fármacos y PCR con infliximab.

En cuanto a las limitaciones, en nuestro proyecto la actividad de la enfermedad se evaluó mediante la valoración subjetiva del especialista en Medicina Digestiva recogida en la historia clínica. Una posible limitación fue no considerar datos clínicos y endoscópicos que pudieran ser indicadores objetivos de la actividad y estar relacionados con las concentraciones plasmáticas obtenidas en la monitorización, por no estar disponibles en todos los pacientes en los tiempos adecuados para el trabajo.

Finalmente, el rango de concentraciones objetivo actualmente no está bien definido en la literatura y varía en función del objetivo terapéutico (curación mucosa, remisión clínica, etc.)^{10,18}. La elección de uno u otro afectará a nuestros resultados ya que implica una distinta clasificación del estado de las concentraciones plasmáticas en relación al intervalo terapéutico.

CONCLUSIONES

El estudio muestra que solo la mitad de los pacientes con EII tratados con adalimumab o infliximab están monitorizados. La determinación analítica de anti-TNF se solicitó en la mayoría de casos de forma reactiva, evidenciándose un porcentaje considerable de pacientes que presentan concentraciones tanto de adalimumab como de infliximab fuera del intervalo terapéutico óptimo.

La TDM promovió numerosos cambios de tratamiento. Adicionalmente, se observó un alto grado de aceptación de la recomendación farmacocinética por parte del médico solicitante de la prueba, siendo en estos casos en los que los

parámetros clínicos (CF para ambos fármacos y PCR para el grupo de infliximab) alcanzaron una mejoría estadísticamente significativa a los 3 meses de la intervención.

Nuestros resultados refuerzan el beneficio de la TDM como herramienta de apoyo para guiar la terapia con anti-TNF en pacientes con EII.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Martínez-Montiel MP, Muñoz-Yagüe MT. Tratamientos biológicos en la enfermedad inflamatoria crónica intestinal. *Rev Esp Enferm Dig.* 2006;98(4):265-91.
- Ben-Horin S, Chowers Y. Review article: loss of response to anti-TNF treatments in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;33(9):987-95.
- 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;38(2-3):82-9.
- European Medicine Agency [internet]. Londres: European Medicine Agency; 2003 [actualizado 10 enero 2020, citado 20 mayo 2020]. EPAR Humira®, Product Information. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/humira-epar-product-information_en.pdf.
- European Medicine Agency [internet]. Londres: European Medicine Agency; 1999 [actualizado 16 octubre 2019, citado 20 mayo 2020]. EPAR Remicade®, Product Information. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/remicade-epar-product-information_en.pdf.
- Paul S, Del Tedesco E, Marotte H, Rinaudo-Gaujous M, Moreau A, Philip JM, et al. Therapeutic drug monitoring of infliximab and mucosal healing in inflammatory bowel disease: A prospective study. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19(12):2568-76.
- Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lucias M, MacIntosh DG, et al. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: Results of the CLASSIC II trial. *Gut.* 2007;56(9):1232-9.
- Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh D, et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: The CLASSIC-I trial. *Gastroenterology.* 2006;130(2):323-33.
- Bortlik M, Duricova D, Malickova K, Machkova N, Bouzkova E, Hrdlicka L, et al. Infliximab trough levels may predict sustained response to infliximab in patients with Crohn's disease. *J Crohns Colitis.* 2013;7(9):736-43.
- Gibson DJ, Ward MG, Rentsch C, Friedman AB, Taylor KM, Sparrow MP, et al. Review article: determination of the therapeutic range for therapeutic drug monitoring of adalimumab and infliximab in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020;51(6):612-28.
- Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, Hendy PA, Smith PJ, Limdi JK, et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2019;68(Suppl 3):s1-s106.
- Mitrev N, Vande Castele 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;46(11-12):1037-53.
- Feuerstein JD, Nguyen GC, Kupfer SS, Falck-Ytter Y, Singh S, Gerson L, et al. American Gastroenterological Association Institute Guideline on Therapeutic Drug Monitoring in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology.* 2017;153(3):827-34.
- Schellekens H. Immunogenicity of therapeutic proteins: Clinical implications and future prospects. *Clin Ther.* 2002;24(11):1720-40.
- Vande Castele N, Ferrante M, Van Assche G, Ballet V, Compennolle G, Van Steen K, et al. Trough concentrations of infliximab guide dosing for patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2015;148(7):1320-9.
- García Martínez T, Bellés Medall MD, Ferrando Piqueras R, Gallego Iglesias B LGC. Monitorización farmacocinética y respuesta clínica de adalimumab en reumatología. *OFIL.* 2014;24(3):139-47.
- Yanai H, Lichtenstein L, Assa A, Mazor Y, Weiss B, Levine A, et al. Levels of drug and antidrug antibodies are associated with outcome of interventions after loss of response to infliximab or adalimumab. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13(3):522-30.
- Papamichael K, Cheifetz AS, Melmed GY, Irving PM, Vande Castele N, Kozuch PL, et al. Appropriate Therapeutic Drug Monitoring of Biologic Agents for Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019;17(9):1655-68.

