



ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/español

Los niveles séricos de infliximab y adalimumab están asociados con remisión profunda en la enfermedad inflamatoria intestinal

Serum levels of infliximab and adalimumab are associated with deep remission in inflammatory bowel disease

Óscar Pascual-Marmaneu¹, María D. Belles-Medall¹, Raúl Ferrando-Piqueres¹, Pedro Almela-Notari², María Mendoza-Aguilera¹, Tamara Álvarez-Martín¹

¹Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital General Universitario de Castellón, Castellón. España. ²Servicio de Aparato Digestivo, Hospital General Universitario de Castellón. Castellón. España.

Autor para correspondencia

Óscar Pascual Marmaneu
Avda. Hermanos Bou, n.º13, 6.º A
12003 Castellón. España.

Correo electrónico:
oscar_pas69@hotmail.com

Recibido el 19 de octubre de 2020;
aceptado el 17 de mayo de 2021.
Early Access date (08/18/2021).
DOI: 10.7399/fh.11574

Cómo citar este trabajo

Pascual-Marmaneu O, Belles-Medall MD, Ferrando-Piqueres R, Almela-Notari P, Mendoza-Aguilera M, Álvarez-Martín T. Los niveles séricos de infliximab y adalimumab están asociados con remisión profunda en la enfermedad inflamatoria intestinal. *Farm Hosp.* 2021;45(5):225-33.

Resumen

Objetivo: La remisión profunda, definida como remisión clínico-analítica y curación de la mucosa, es el objetivo terapéutico en la enfermedad inflamatoria intestinal. En este estudio se define el punto de corte óptimo de concentración valle de infliximab y adalimumab asociado a remisión profunda en fase de mantenimiento. El objetivo secundario es evaluar las covariables relacionadas con las concentraciones de antifactor de necrosis tumoral y la remisión profunda.

Método: Estudio retrospectivo que incluyó 120 y 122 pacientes diagnosticados de enfermedad inflamatoria intestinal tratados con infliximab y adalimumab. La proteína C reactiva < 5 mg/l y la calprotectina fecal < 100 µg/g se consideró para remisión analítica. En la enfermedad de Crohn, la remisión clínica se definió mediante puntuación Harvey Bradshaw < 5; la curación de la mucosa por puntuación endoscópica simple para enfermedad de Crohn < 3; en colitis ulcerosa, por índice total de Mayo < 3 e índice subendoscópico de Mayo < 2. Se realizó un análisis por curva de eficacia diagnóstica para determinar el *cutoff* asociado a remisión profunda. Las concentraciones de antifactor de necrosis tumoral se clasificaron en cuartiles. Se utilizó la prueba χ^2 y Kruskal-Wallis para comparar variables discretas o continuas. Se realizó una regresión

Abstract

Objective: Deep remission defined by clinical-biomarker remission and mucosal healing has emerged as a new therapeutic target in inflammatory bowel disease. The aim of this study was to define an optimal cut-off concentration for infliximab and adalimumab during maintenance therapy associated with deep remission. The secondary objective, was to evaluate the influence of variables on anti tumor necrosis factor-alpha concentrations and deep remission.

Method: Retrospective study including 120 and 122 patients inflammatory bowel disease diagnosed who received maintenance therapy with infliximab and adalimumab. Biomarker remission was considered by C-reactive protein < 5 mg/L and fecal calprotectin < 100 µg/g. Crohn's disease clinical remission was defined by a Harvey Bradshaw score < 5 and mucosal healing by a simple endoscopic score for Crohn's disease < 3. In ulcerative colitis, it was defined as a Mayo total score < 3 and Mayo endoscopic subscore < 2. Receiver operating characteristic test was performed to determine drug concentration thresholds associated with deep remission. Anti tumor necrosis factor-alpha concentrations were classified into quartiles. χ^2 and Kruskal-Wallis test were used to compare discrete and continuous variables between quartile groups. Multivariate

PALABRAS CLAVE

Infliximab; Adalimumab; Enfermedad inflamatoria intestinal; Enfermedad de Crohn; Colitis ulcerosa; Monitorización terapéutica farmacocinética; Farmacocinética.

KEYWORDS

Infliximab; Adalimumab; Inflammatory bowel diseases; Crohn disease; Colitis ulcerative; Therapeutic drug monitoring; Pharmacokinetics.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia
Articles published in this journal are licensed with a
Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License.
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>
La revista Farmacia no cobra tasas por el envío de trabajos,
ni tampoco por la publicación de sus artículos.

logística multivariante para identificar las características de pacientes y serológicas asociadas a remisión profunda.

Resultados: Las concentraciones de antígeno de necrosis tumoral fueron superiores en remisión profunda en comparación con los que no la alcanzaron en infliximab (4,4; rango intercuartílico: 3,3-6,5 versus 2,3; rango intercuartílico: 1,1-4,2 µg/ml; $P < 0,005$) y adalimumab (6,3; rango intercuartílico: 4,2-8,2 versus 3,9; rango intercuartílico: 2,4-5,5 µg/ml; $P < 0,005$). Se identificó un *cutoff* de 3,1 µg/ml en infliximab (área bajo la curva de eficacia diagnóstica 0,72), y 6,3 µg/ml en adalimumab (área bajo la curva de eficacia diagnóstica 0,75). Los factores asociados a concentraciones más elevadas de infliximab fueron: elevado índice de masa corporal, ausencia de cirugía previa de enfermedad inflamatoria intestinal, proteína C reactiva < 5 mg/l y calprotectina fecal < 100 µg/g. En adalimumab, concentraciones más altas se relacionaron con coadministración de inmunosupresores, bajo índice de masa corporal, ausencia de cirugía previa, proteína C reactiva < 5 mg/l y calprotectina fecal < 100 µg/g. Se identificó calprotectina fecal < 100 µg/g, proteína C reactiva < 5 mg/l, infliximab $\geq 3,1$ µg/ml y adalimumab $\geq 6,3$ µg/ml como factores asociados a remisión profunda.

Conclusiones: Las concentraciones valle de infliximab y adalimumab, proteína C reactiva < 5 mg/l y calprotectina fecal < 100 µg/g se asocian a remisión profunda. Se identifican concentraciones *cutoff* de 3,1 y 6,3 µg/ml en infliximab y adalimumab, respectivamente, como predictoras de remisión profunda.

Introducción

La enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa (CU) son dos de los principales tipos de enfermedad intestinal inflamatoria (EII). Aunque aún se desconoce su etiología, los estudios realizados han encontrado altas concentraciones de factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) tanto en pacientes con EC como en aquellos con CU en comparación con el grupo control¹. De ello se desprende que la terapia con anti-TNF es efectiva a la hora de inducir y mantener la remisión clínica y la curación de la mucosa (CM).

Adalimumab (ADA) e infliximab (IFX) son fármacos anti-TNF de primera línea utilizados en caso de respuesta inadecuada a tratamiento convencional en pacientes con EII activa de moderada a severa. Aunque en los últimos años se han sumado nuevos fármacos biológicos (ustekinumab, vedolizumab, etc.) o inhibidores de JAK como tofacitinib² a las opciones farmacológicas dirigidas al tratamiento de la EII, las líneas disponibles tras el fracaso de los agentes anti-TNF son limitadas.

Sin embargo, entre un 10 y un 30% de los pacientes con EII tratados con agentes anti-TNF no responden a la terapia de inducción (ausencia de respuesta primaria), mientras que el 23-46% de los pacientes en remisión pierden respuesta durante el tratamiento (pérdida de respuesta secundaria). El mecanismo más habitualmente implicado en el desarrollo de la pérdida de respuesta es la formación de anticuerpos contra los agentes anti-TNF, que interfieren con la fijación del TNF, aceleran el aclaramiento de los fármacos y se asocian con menores niveles plasmáticos y una duración más corta de la respuesta³. La tasa de pérdida de respuesta a los 12 meses oscila entre el 23% y el 46% en pacientes con EC tratados con IFX o ADA⁴. Por consiguiente, alrededor del 25% de los pacientes con EC experimenta una pérdida de respuesta a IFX durante el primer año del tratamiento de mantenimiento⁵. Además, el perfil farmacocinético de los agentes anti-TNF varía enormemente de un paciente a otro en función de múltiples factores como el nivel de albúmina en sangre, el género, el índice de masa corporal (IMC), la presencia de inflamaciones sistémicas y la administración concomitante de agentes inmunosupresores⁶.

Concentraciones plasmáticas elevadas de estos agentes anti-TNF se han correlacionado con mejores resultados clínicos⁷. Dado que el gasto sanitario relacionado con la EII se ha atribuido principalmente a los costes farmacológicos⁸, la monitorización terapéutica de los fármacos administrados podría desempeñar un papel importante a la hora de reducir los costes sanitarios sin menoscabo de la eficacia⁹. La remisión profunda (RP), definida como remisión según biomarcadores, remisión clínica o CM, se ha convertido en una nueva diana terapéutica en el contexto de la EII¹⁰. No obstante, no se ha definido aún un punto de corte óptimo de concentración de IFX y ADA por encima del cual pueda afirmarse que se ha producido una RP.

El objetivo de este estudio fue definir un punto de corte óptimo de concentración valle de IFX y ADA durante la terapia de mantenimiento

logística regression was performed to identify patient characteristics and serological factor C-reactive protein rs associated with deep remission.

Results: Anti tumor necrosis factor-alpha concentrations were higher in patients with deep remission, in infliximab (4.4, interquartile range: 3.3-6.5 vs 2.3, interquartile range: 1.1-4.2 µg/mL, $P < 0.005$) and adalimumab (6.3, interquartile range: 4.2-8.2 vs 3.9, interquartile range: 2.4-5.5 µg/mL, $P < 0.005$). A Receiver operating characteristic test identified a concentration threshold of 3.1 µg/mL in infliximab (area under the Receiver operating characteristic test curve, 0.72) and 6.3 µg/mL in adalimumab (area under receiver operating characteristic test curve, 0.75) associated with deep remission. Factors associated with the highest quartiles of serum infliximab concentration were: elevated body mass index, absence of previous inflammatory bowel disease-surgery, C-reactive protein < 5 mg/L, and fecal calprotectin < 100 µg/g. In adalimumab, higher quartiles were related to concomitant immunosuppressants, low body mass index, absence of previous inflammatory bowel disease-surgery, and C-reactive protein < 5 mg/L and fecal calprotectin < 100 µg/g. Multivariate regression identified fecal calprotectin < 100 µg/g, C-reactive protein < 5 mg/L, infliximab ≥ 3.1 µg/mL and adalimumab concentrations ≥ 6.3 µg/mL as factors significantly associated with deep remission.

Conclusions: Trough infliximab and adalimumab concentrations, C-reactive protein < 5 mg/L and fecal calprotectin < 100 µg/g are associated with deep remission during maintenance therapy. Cutoff point of 3.1 and 6.3 g/mL for infliximab and adalimumab respectively, were identified as deep remission predictors.

asociada con RP en pacientes con EII. El objetivo secundario fue evaluar la influencia de variables sociodemográficas, clínicas, farmacológicas y de biomarcador sobre las concentraciones de anti-TNF y sobre la RP.

Métodos

Diseño del estudio, definiciones y población estudiada

Se trata de un estudio retrospectivo observacional unicéntrico que incluyó pacientes con EC y CU tratados con IFX o ADA en el Hospital General Universitario de Castellón entre diciembre de 2013 y diciembre de 2020. Todos los pacientes consecutivos incluidos respondieron al tratamiento de inducción con IFX o ADA, siendo tratados mediante una estrategia de mantenimiento. La dosis de mantenimiento de IFX osciló entre 5 y 10 mg/kg, administrados cada 6 a 8 semanas. La dosis de ADA fue de 40 mg y se administró de forma semanal o quincenal.

La cohorte fue sometida a un examen endoscópico y a monitorización terapéutica farmacocinética. Se realizaron evaluaciones endoscópicas 5 días antes de la medición de las concentraciones valle de IFX y ADA. La evaluación de la actividad clínica de la enfermedad y las determinaciones serológicas se realizaron el día en que se midieron las concentraciones mínimas de IFX y ADA. Se excluyeron aquellos pacientes cuya dosificación no fue estable durante los 3 meses anteriores o los 30 días anteriores a la medición de las concentraciones valle de IFX o de ADA, respectivamente. Los datos analíticos y de tratamiento se obtuvieron a partir de las historias clínicas electrónicas de los pacientes hasta marzo de 2021. El estudio recibió la aprobación del Comité de Ética de la Investigación del Departamento.

Definiciones de remisión profunda

Se definió la DP como una remisión tanto analítica como clínica, que asimismo debía estar acompañada de CM. Para la remisión analítica, la PCR debía ser inferior a < 5 mg/l y la calprotectina fecal (CF) < 100 µg/g. En la EC, se consideró que se había alcanzado la remisión clínica si la puntuación en la escala de Harvey Bradshaw (HB) era < 5 ; para la CM, el índice endoscópico simple para EC (SES-CD) debía ser < 3 . El estudio diagnóstico en pacientes con patología del íleon se realizó con la ayuda de estudios de enterorresonancia magnética. En CU, se requirió una puntuación total en la escala Mayo < 3 y, para la CM, el índice subendoscópico de Mayo debía ser < 2 .

Monitorización terapéutica farmacocinética

Las muestras séricas de IFX y ADA fueron recogidas de forma rutinaria y sistemática por el área de farmacocinética del departamento de farma-

cia. Las muestras se extrajeron justo antes de la siguiente administración de IFX o ADA (concentración valle) en tubos separadores de suero. Tras el centrifugado (1.500 x g durante 10 minutos), el suero se distribuyó en alícuotas en dos tubos Eppendorf de polietileno debidamente identificados y se almacenó a -20°C hasta su análisis. La monitorización terapéutica farmacocinética se realizó en estado estacionario, durante el tratamiento de mantenimiento, extrayéndose las muestras a partir de la semana 30 tras el comienzo del tratamiento con anti-TNF.

La concentración valle de anti-TNF y de anticuerpos frente a IFX (AAI) y ADA (AAA) se midió mediante un ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas *lisa-Tracker*® automatizado y clínicamente validado (Theradiag Laboratories®). Esta técnica mide las concentraciones de inhibidores del TNF- α libre y de anticuerpos antifármaco libres¹¹. El límite más bajo para la detección de concentraciones valle fue de $0,3\ \mu\text{g/ml}$ para anti-TNF y de $10\ \text{ng/ml}$ para los anticuerpos antifármaco.

Variables y serología basales

Se registraron las variables basales como el sexo, la edad en el momento del diagnóstico, el diagnóstico, el grado de fistulización perianal, la puntuación en la clasificación de Montreal de CU y EC, y la administración o no de tratamiento biológico previo. La duración de la terapia anti-TNF, el tratamiento biológico previo, el tratamiento concomitante con corticoides e inmunomoduladores, la presencia de hábito tabáquico, el peso, el IMC, los valores de PCR, CF, DR, remisión clínica, CM y las variables bioquímicas (hemoglobina, recuento de leucocitos, neutrófilos, plaquetas, albúmina) se determinaron el día de la extracción de muestras para el control terapéutico farmacocinético.

Análisis estadístico

Las características demográficas se representaron con medianas y rangos intercuartílicos (RIC) para las variables continuas y mediante frecuencias y porcentajes para las variables categóricas. En cuanto a las concentraciones plasmáticas de IFX y ADA, se realizó un análisis de las características operativas del receptor (ROC) utilizando la RP como variable de clasificación para calcular la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo, el valor predictivo negativo, la razón de probabilidades y el área bajo de la curva ROC (AUROC) con el valor p asociado. Las concentraciones de ADA e IFX de los grupos se compararon mediante la prueba U de Mann-

Whitney según la RP. Los niveles de RP se relacionaron con los incrementos en las concentraciones de anti-TNF mediante la prueba de chi cuadrado. Las concentraciones de anti-TNF se clarificaron en cuartiles. La prueba de chi cuadrado y la de Kruskal-Wallis se utilizaron para comparar las variables discretas o continuas entre los grupos de cuartiles. La prueba de chi-cuadrado y la de Mann-Whitney se utilizaron para realizar una evaluación univariante encaminada a determinar las variables categóricas o cuantitativas asociadas con la RP, respectivamente. Se llevó a cabo una regresión logística binaria multivariante, que incluyó las variables del análisis univariante realizado previamente con un valor de $p < 0,1$, tras aplicar el método regresivo de Wald para identificar las variables independientes asociadas con la RP. Los resultados se expresaron en términos de ratios de probabilidades, con intervalos de confianza del 95%. El valor de p debía ser $< 0,05$ para que los resultados fueran considerados estadísticamente significativos. El análisis estadístico se llevó a cabo con el programa informático STATA (versión 14,0).

Resultados

Población del estudio

Se incluyeron 120 y 122 pacientes tratados con IFX y ADA, respectivamente. La mayoría de los pacientes mostraron remisión analítica de conformidad con sus niveles de PCR $< 5\ \text{mg/l}$ (IFX, $n = 95$, 79,2%) (ADA, $n = 80$, 65,6%) y CF $< 100\ \mu\text{g/g}$ (IFX, $n = 80$, 66,7%) (ADA, $n = 72$, 59,0%). La RP se alcanzó en 52 de los 120 (43,3%) pacientes tratados con IFX y en 52 de los 122 (42,6%) tratados con ADA. Las características de la enfermedad y de los pacientes se recogen en la tabla 1.

Concentraciones de anti-TNF y remisión profunda

Las concentraciones medianas (RIC) de anti-TNF fueron significativamente más altas en pacientes en RP que en los que no la alcanzaron, tanto para los pacientes tratados con IFX (4,4; RIC: 3,3-6,5 versus 2,3; RIC: 1,1-4,2 $\mu\text{g/ml}$; $p < 0,05$) como en aquellos tratados con ADA (6,3; RIC: 4,2-8,2 versus 3,9; RIC: 2,4-5,5 $\mu\text{g/ml}$; $P < 0,05$). El análisis de la curva ROC identificó umbrales de concentración asociados con RP estadísticamente significativos de $3,1\ \mu\text{g/ml}$ para IFX y de $6,3\ \mu\text{g/ml}$ para ADA (figura 1). Las concentraciones séricas de anti-TNF más elevadas se asociaron con tasas más altas de RP en pacientes tratados tanto con IFX como ADA (figura 2). Los factores asociados con los cuartiles de las concentraciones séricas de anti-TNF se enumeran en la tabla 2. Los factores asociados con una mayor

Figura 1. Curva ROC para las concentraciones valle de infliximab y adalimumab en pacientes con enfermedad intestinal inflamatoria (con remisión profunda versus sin remisión profunda).

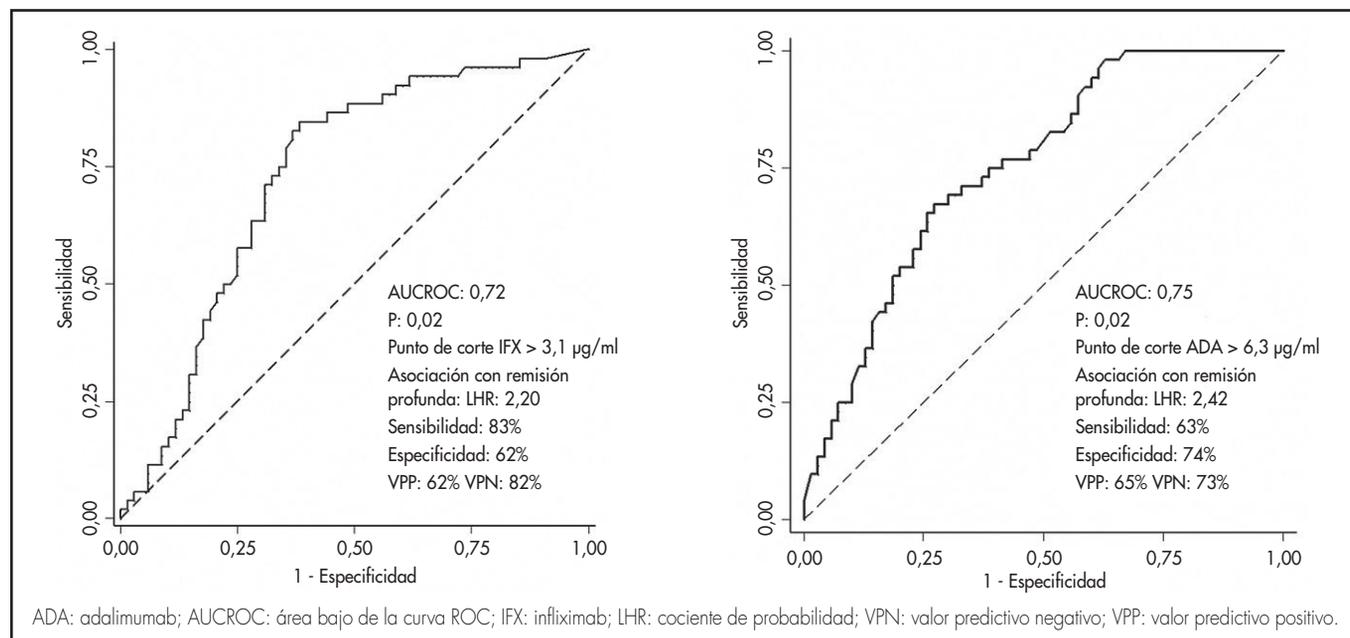


Tabla 1. Características de los pacientes

Anti-TNF	Infliximab	Adalimumab
N	120	122
Varones (%)	83 (69,2)	67 (54,9)
Edad al momento del diagnóstico, mediana (RIC) (año)	35 (24-46)	33 (22-48)
Edad al momento de medir el nivel valle de anti-TNF, mediana (RIC) (año)	43 (34-55)	40 (36-52)
Duración del tratamiento anti-TNF MTF, mediana (RIC) (mes)	10,9 (7,1-16,7)	26,3 (11,1-46,7)
Enfermedad de Crohn (%)	89 (74,2)	102 (83,6)
Cirugía previa por EI, n (%)	37 (30,8)	51 (41,8)
Fistulización perianal EC (%)	36/89 (40,4)	50/102 (49,0)
EC localización†, (%): L1;L2;L3	24/89 (27); 17/89 (19); 48/89 (54)	31/102 (30); 11/102 (11); 60/102 (59)
Comportamiento EC† (%): B1; B2; B3	39/89 (44); 22/89 (25); 28/89 (31)	44/102 (43); 21/102 (21); 37/102 (36)
Extensión de la CU† (%): E1; E2; E3	1/31 (3); 16/31 (52); 14/31 (45)	0/20 (0); 12/20 (60); 8/20 (40)
Tratamiento previo con biológicos (%)	44 (36,7)	28 (22,9)
Intensificación de dosis	48 (40,0)	60 (49,2)
Corticoides concomitantes (%)	18 (15,0)	17 (13,9)
Inmunomoduladores concomitantes (%)	58 (48,3)	55 (45,1)
Tabaquismo (%)	20 (16,7)	30 (24,6)
Peso, mediana (RIC) (kg)	76,2 (66,8-88,3)	75,1 (64,5-85,8)
IMC, mediana (RIC) (kg/m²)	23,9 (20,0-27,8)	23,6 (21,1-26,2)
PCR < 5 mg/l (%)	95 (79,2)	80 (65,6)
CF < 100 µg/g (%)	80 (66,7)	72 (59,0)
RP	52 (43,3)	52 (42,6)
Remisión clínica	62 (51,7)	55 (45,1)
CM	56 (46,7)	60 (49,2)
Variables bioquímicas		
Hemoglobina, mediana (RIC) (g/dl) (n ¼ 100)	13,8 (11,6-14,7)	13,1 (11,8-14,5)
Recuento de leucocitos, mediana (RIC) (10 ⁹ /l) (n ¼ 97)	8,2 (5,7-10,5)	8,3 (5,6-10,7)
Neutrófilos, mediana (RIC) (10 ⁹ /l) (n ¼ 92)	5,2 (3,5-7,4)	5,6 (3,7-7,5)
Plaquetas, mediana (RIC) (10 ⁹ /l) (n ¼ 100)	320 (270-401)	340 (288-430)
Albumina, mediana (RIC) (g/l) (n ¼ 98)	4,2 (4,0-4,5)	4,1 (4,0-4,3)

Anti-TNF: antígeno de necrosis tumoral; CF: calprotectina fecal; CM: curación de la mucosa; CU: colitis ulcerosa; EC: enfermedad de Crohn; EI: enfermedad inflamatoria intestinal; IMC: índice de masa corporal; MTF: monitorización terapéutica farmacocinética; PRC: proteína C reactiva; RIC: rango intercuartílico; RP: remisión profunda.

†Clasificación de Montreal de la Enfermedad de Crohn. Localización: L1 íleon terminal, L2 colon, L3 ileocólica y L4 tracto digestivo alto. Comportamiento: B1 no estenosante no fistulizante, B2 estenosante, y B3 fistulizante.

‡Clasificación de Montreal de la colitis ulcerosa: E1 proctitis ulcerosa, E2 colitis ulcerosa izquierda y E3 colitis ulcerosa extensa.

Figura 2. Tasas de remisión profunda por incrementos de concentraciones valle de 3 µg/ml en infliximab y adalimumab. (Los valores p indican la comparación entre distintas concentraciones). Prueba de chi cuadrado (asociación lineal por lined).

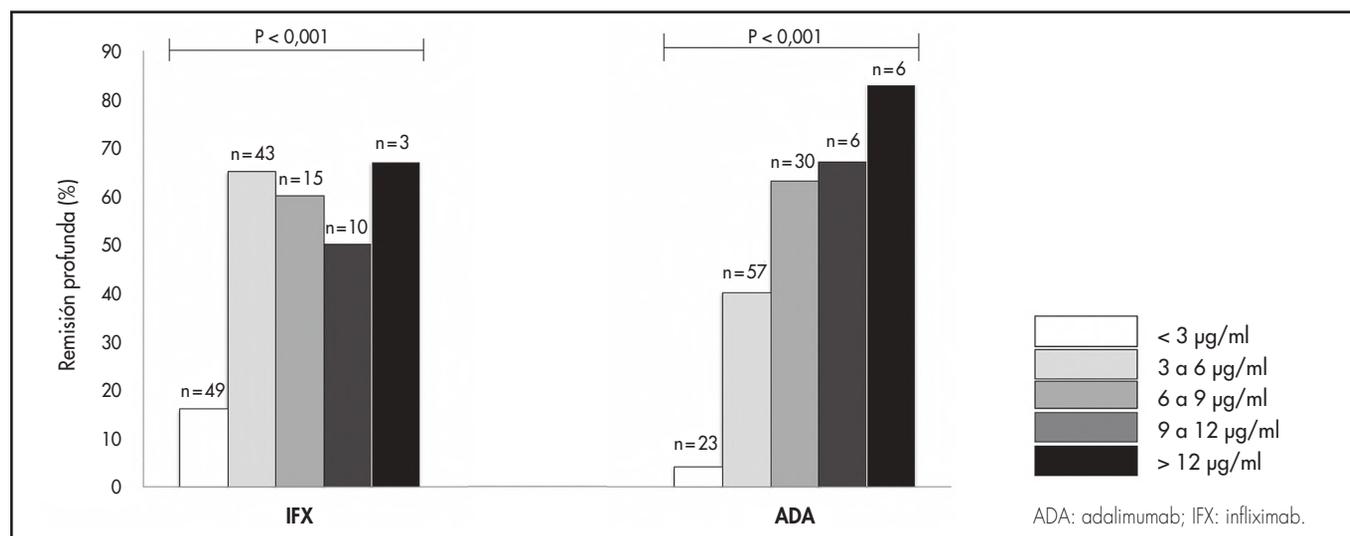


Tabla 2. Resumen de factores que influyen sobre las concentraciones séricas de infliximab y adalimumab

Concentración de infliximab		Q1 (n = 30)	Q2 (n = 30)	Q3 (n = 30)	Q4 (n = 30)	P ^a
Varones (%)		21 (70,0)	18 (60,0)	20 (66,7)	24 (80)	0,402
Edad en el momento de MTF, mediana (RIQ) (años)		42,5 (31,9-50,2)	41,3 (30,7-54,1)	42,5 (35,2-52,5)	53,9 (34,6-56,6)	0,391
Duración de IFX, mediana (RIQ) (meses)		12,0 (7,2-16,0)	9,2 (7,1-19,5)	7,1 (7,0-10,6)	12,2 (7,1-28,6)	0,092
Enfermedad de Crohn ^b (%)		24 (80,0)	22 (73,3)	21 (70,0)	22 (73,3)	0,843
Fistulización perianal EC (%)		10/24 (41,7)	8/22 (36,4)	11/21 (52,4)	7/22 (31,8)	0,554
Cirugía previa por EI (%)		14 (46,7)	12 (40,0)	6 (20,0)	5 (16,7)	0,027
Localización EC (%):	L1	5/24 (20,8)	6/22 (27,3)	7/21 (33,3)	6/22 (27,3)	0,827
	L2	3/24 (12,5)	5/22 (22,7)	5/21 (23,8)	4/22 (18,2)	0,758
	L3	14/24 (58,3)	10/22 (45,5)	11/21 (52,4)	13/22 (59,1)	0,782
Comportamiento EC (%):	B1	7/24 (29,2)	8/22 (36,4)	12/21 (57,1)	12/22 (54,6)	0,162
	B2	4/24 (16,7)	6/22 (27,3)	7/21 (33,3)	5/22 (22,7)	0,615
	B3	9/24 (37,5)	6/22 (27,3)	5/21 (23,8)	8/22 (36,4)	0,705
Extensión de la CU (%):	E1	0/6 (0,0)	0/8 (0,0)	0/9 (0,0)	1/8 (12,5)	0,396
	E2	2/6 (33,3)	3/8 (37,5)	5/9 (55,6)	6/8 (75,0)	0,355
	E3	1/6 (16,7)	3/8 (37,5)	5/9 (55,6)	5/8 (62,5)	0,318
Intensificación dosis de IFX		10 (33,3)	16 (53,3)	14 (46,7)	8 (26,7)	0,135
Inmunomoduladores concomitantes (%)		14 (46,7)	12 (40,0)	15 (50,0)	17 (56,7)	0,629
Corticoides concomitantes (%)		7 (23,3)	6 (20,0)	3 (10,0)	2 (6,7)	0,256
Peso, mediana (RIQ) (kg)		73,2 (61,8-80,3)	73,8 (63,7-82,3)	76,4 (69,5-89,3)	79,2 (70,3-90,6)	0,080
IMC basal, mediana (RIQ), kg/m²		21,3 (18,1-25,5)	22,7 (18,8-25,7)	24,5 (23,8-27,9)	26,8 (25,4-30,2)	0,021
Albúmina, mediana (RIQ), g/l		4,0 (3,9-4,2)	4,2 (4,1-4,5)	4,3 (4,2-4,5)	4,3 (4,3-4,6)	0,062
PCR < 5 mg/l (%)		18 (60,0)	22 (73,3)	27 (90,0)	28 (93,3)	0,004
CF < 100 µg/g		11 (36,7)	18 (60,0)	24 (80,0)	27 (90,0)	<0,001
AAI (%)		7 (23,3)	-	-	-	-
Concentración de adalimumab		Q1 (n = 30)	Q2 (n = 31)	Q3 (n = 31)	Q4 (n = 30)	P ^a
Varones (%)		17 (56,7)	16 (51,6)	16 (51,6)	18 (60,5)	0,891
Edad en el momento de medir nivel valle ADA, mediana (RIQ) (años)		39,5 (36,9-48,2)	46,1 (35,13-60,9)	37,5 (33,2-43,1)	39,7 (34,7-48,7)	0,410
Duración ADA, mediana (RIQ) (meses)		34,8 (17,2-59,8)	23,4 (13,0-40,0)	15,7 (7,3-30,1)	22,0 (9,1-47,7)	0,864
Enfermedad de Crohn ^b (%)		24 (80,0)	28 (90,3)	24 (77,4)	26 (86,7)	0,498
Fistulización perianal EC (%)		16/24 (66,7)	14/28 (50,0)	12/24 (50,0)	8/26 (31,7)	0,091
Cirugía previa por EI (%)		13 (26,7)	20 (45,2)	10 (41,9)	8 (53,3)	0,014
Localización EC [†] (%):	L1	6/24 (25,0)	11/28 (39,3)	5/24 (20,8)	9/26 (34,6)	0,452
	L2	2/24 (8,3)	5/28 (17,9)	2/24 (8,3)	2/26 (7,7)	0,570
	L3	18/24 (75,0)	17/28 (60,7)	15/24 (62,5)	10/26 (38,5)	0,065
Comportamiento EC [†] (%):	B1	9/24 (37,5)	13/28 (46,4)	14/24 (58,3)	8/26 (30,8)	0,229
	B2	6/24 (25,0)	3/28 (10,7)	6/24 (25,0)	6/26 (23,2)	0,505
	B3	8/24 (33,3)	11/28 (39,3)	7/24 (29,2)	11/26 (42,3)	0,769
Extensión de la CU [‡] (%):	E1	0/6 (0,0)	0/3 (0,0)	0/7 (0,0)	0/4 (0,0)	-
	E2	4/6 (66,7)	2/3 (66,7)	4/7 (57,1)	2/4 (50,0)	0,949
	E3	2/6 (33,3)	0/3 (0,0)	3/7 (42,9)	¾ (75,0)	0,243
Intensificación dosis ADA		10 (33,3)	18 (58,1)	16 (51,6)	16 (51,6)	0,233
Inmunomoduladores concomitantes (%)		5 (16,7)	10 (32,3)	20 (64,5)	20 (66,7)	<0,001
Corticoides concomitantes (%)		8 (26,7)	5 (16,1)	3 (9,7)	1 (3,3)	0,059
Peso, mediana (RIQ) (kg)		80,1 (69,2-89,2)	77,7 (65,3-84,1)	74,9 (63,5-82,1)	72,3 (61,8-79,9)	0,070
IMC basal, mediana (RIQ), kg/m²		28,6 (25,3-30,6)	27,8 (22,9-31,4)	23,2 (19,8-27)	21,2 (19,4-26,8)	0,004
Albúmina, mediana (RIQ), g/l		4,1 (3,9-4,5)	4,2 (4,1-4,4)	4,2 (4,0-4,5)	4,3 (4,0-4,6)	0,073
PCR < 5 mg/l (%)		14 (46,7)	18 (58,0)	23 (74,2)	25 (83,3)	0,013
CF < 100 µg/g		9 (30,0)	18 (58,1)	20 (64,5)	25 (83,3)	<0,001
AAA (%)		5 (16,7)	-	-	-	-

AAA: anticuerpos frente a adalimumab; ATI: anticuerpos frente a infliximab; CU: colitis ulcerosa; IMC: índice de masa corporal; Inmunomoduladores: tiopurina; MTF: monitorización terapéutica farmacocinética; PCR: proteína C reactiva; FC: calprotectina fecal; RIQ: rango intercuartílico.

^aSe utilizaron las pruebas de Kruskal-Wallis y de chi cuadrado para comparar las variables continuas y las discretas, respectivamente.

^bPorcentaje de EC frente a CU.

[†]Clasificación de Montreal de la enfermedad de Crohn. Localización: L1 íleon terminal, L2 colon, L3 ileocólica, y L4 tracto digestivo alto. Comportamiento: B1 no estenosante no fistulizante, B2 estenosante, y B3 fistulizante.

[‡]Clasificación de Montreal de la colitis ulcerosa: E1 proctitis ulcerosa, E2 CU izquierda, y E3 CU extensa.

concentración de IFX fueron un mayor IMC, no haber sido operado previamente por EII, concentraciones de PCR < 5 mg/l y CF < 100 µg/g. En pacientes tratados con ADA, los factores asociados con una mayor concentración del fármaco fueron la administración concomitante de inmunomoduladores, bajo IMC, no haber sido operado previamente por EII, y concentraciones de PCR < 5 mg/l y de CF < 100 µg/g.

Anticuerpos anti-TNF y remisión profunda

De todos los pacientes en tratamiento anti-TNF, sólo 7 (6%) de los que recibieron IFX y 5 (4%) de los que recibieron ADA desarrollaron AAI y AAA, respectivamente. Los niveles de anticuerpo oscilaron entre 16 y 1.440 ng/ml para los AAI y entre 12 y 672 ml para los AAA.

Factores asociados con la remisión profunda

El análisis univariante identificó los niveles de CF < 100 µg/g (p = 0,001) y de PCR < 5 mg/l (p = 0,028) y las concentraciones de IFX ≥ 3,1 µg/ml

(P < 0,001) como variables asociadas con RP en pacientes tratados con IFX. En los pacientes tratados con ADA, las variables asociadas con DP según el análisis univariante fueron CF < 100 µg/g (p = 0,001), PCR < 5 mg/l (p = 0,002), concentraciones de ADA ≥ 6,3 µg/ml (p < 0,001) y ATA positivo (p = 0,049) (Tabla 3).

Según el análisis de regresión logística binario multivariante, la RP se asoció con valores de CF < 100 µg/g (p = 0,039), PCR < 5 mg/l (p = 0,035), y concentraciones de IFX ≥ 3,1 µg/ml (P = 0,008) en pacientes tratados con IFX, y de CF < 100 µg/g (p = 0,030), PCR < 5 mg/l (p = 0,015) y concentraciones de ADA ≥ 6,3 µg/ml (p = 0,010) en pacientes tratados con ADA (Tabla 4).

Discusión

El tratamiento individualizado por objetivos (*treat-to-target*) se ha definido como nueva estrategia terapéutica encaminada a optimizar los resultados clínicos. El estudio demostró que unas concentraciones más elevadas

Tabla 3. Análisis univariante de las variables basales que influyen sobre la remisión profunda

Variables basales	IFX			ADA			
	RP* (N = 52)	Sin RP (N = 68)	P	RP (N = 52)	No RP (N = 70)	P	
Varones, (%)	35 (67,3)	48 (70,6)	0,700	30 (57,7)	37 (52,9)	0,596	
Edad en el momento de medir nivel valle anti-TNF, mediana (RIQ) (años)	44 (32-56)	42 (30-55)	0,569	40 (32-56)	41 (31-60)	0,580	
Duración enfermedad: mediana (RIQ), (años)	7,8 (2,2-12,1)	8,5 (2,8-12,5)	0,721	6,9 (4,8-10,1)	7,2 (4,7-12,2)	0,489	
Enfermedad de Crohn (%) ^a	36 (69,2)	53 (77,9)	0,280	46 (88,5)	56 (80,0)	0,212	
Fistulización perianal EC (%)	11/36 (30,6)	25/53 (47,2)	0,117	20/46 (43,5)	30/56 (53,6)	0,310	
Cirugía previa por EII (%)	18 (34,6)	19 (27,9)	0,433	20 (38,5)	31 (44,3)	0,519	
Localización EC (%):	L1	10/36 (27,8)	14/53 (26,4)	0,537	14/46 (30,4)	17/56 (30,4)	0,310
	L2	8/36 (22,2)	9/53 (17,0)		4/46 (8,7)	7/56 (12,5)	
	L3	21/36 (58,3)	27/53 (50,9)		24/46 (52,2)	36/56 (64,3)	
Comportamiento EC (%)	B1	15/36 (41,7)	24/53 (45,3)	0,652	19/46 (41,3)	25/56 (44,6)	0,587
	B2	9/36 (25,0)	13/53 (24,5)		8/46 (17,4)	13/56 (23,2)	
	B3	12/36 (46,2)	16/53 (30,2)		18/46 (39,1)	19/56 (33,9)	
Extensión CU (%)	E1	1/16 (6,25)	0/15 (0,0)	0,376	0/6 (0,0)	0/14 (0,0)	0,439
	E2	10/16 (62,5)	6/15 (40,0)		5/6 (83,3)	7/14 (50,0)	
	E3	6/16 (37,5)	8/15 (53,3)		3/6 (50,0)	5/14 (35,7)	
Intensificación dosis IFX/ADA	18 (34,6)	30 (44,1)	0,292	22 (42,3)	38 (54,3)	0,191	
Corticoides concomitantes (%)	7 (13,5)	11 (16,2)	0,680	6 (11,5)	11 (15,7)	0,510	
Inmunomoduladores concomitantes (%)	27 (51,9)	31 (45,6)	0,491	27 (51,9)	28 (40,0)	0,191	
Tratamiento previo con biológicos (%)	20 (38,5)	24 (35,3)	0,721	9 (17,3)	19 (27,1)	0,201	
Tabaquismo al iniciar IFX (%)	5 (9,6)	15 (22,1)	0,070	10 (19,2)	20 (28,6)	0,236	
Peso, mediana (RIQ) (kg)	77,2 (68,4-90,1)	74,8 (66,3-86,8)	0,180	76,1 (65,8-88,1)	73,9 (62,3-84,2)	0,191	
IMC, mediana (RIQ), kg/m ²	25,4 (23,1-29,2)	23,5 (20,4-26,2)	0,130	24,9 (22,1-27,2)	23,2 (21,8-25,9)	0,192	
Albúmina basal, mediana (RIQ), g/l	4,3 (3,9-4,5)	4,1 (3,7-4,3)	0,125	4,3 (4,0-4,6)	4,0 (3,8-4,3)	0,090	
CF basal < 100 µg/g (%)	43 (82,7)	37 (54,4)	0,001	40 (76,9)	32 (45,7)	0,001	
PCR basal < 5 mg/l (%)	46 (88,5)	49 (72,1)	0,028	42 (80,8)	38 (54,3)	0,002	
Inmunogenicidad (AAI o AAA)	1 (1,9)	6 (8,8)	0,112	0 (0,0)	5 (7,1)	0,049	
Concentración de IFX ≥ 3,1 µg/ml	43 (82,7)	27 (39,7)	< 0,001	-	-	-	
Concentración de ADA ≥ 6,3 µg/ml	-	-	-	27 (51,9)	13 (18,6)	<0,001	

AAA: anticuerpos frente a adalimumab; AAI: anticuerpos frente a infliximab; CU: colitis ulcerosa; IMC: índice de masa corporal; Inmunomoduladores: tiopurina; MTF: monitorización terapéutica farmacocinética; PCR: proteína C reactiva; FC: calprotectina fecal; RIQ: rango intercuartílico.

^aPorcentaje de EC versus CU.

*La remisión profunda se definió como una combinación de remisión clínica, normalización de biomarcadores y remisión endoscópica.

Tabla 4. Variables asociadas con la remisión profunda

Marcadores pronósticos	Infliximab					
	Análisis univariante			Análisis multivariante		
	OR	IC 95%	P	OR	IC 95%	P
CF < 100 µg/g	5,8	(1,8-20,6)	0,001	4,4	1,3-15,7	0,039
PCR < 5 mg/l	4,7	(1,2-19,8)	0,028	4,1	1,1-14,2	0,035
IFX ≥ 3,1 µg/ml	6,3	(2,2-22,5)	< 0,001	5,3	1,5-17,7	0,008
Marcadores pronósticos	Adalimumab					
	Análisis univariante			Análisis multivariante		
	OR	IC 95%	P	OR	IC 95%	P
CF < 100 µg/g	6,9	(2,3-25,3)	0,001	5,3	1,6-18,5	0,030
PCR < 5 mg/l	7,1	(1,3-26,1)	0,002	4,9	1,3-15,8	0,015
ADA ≥ 6,3 µg/ml	6,6	(3,4-26,8)	< 0,001	5,8	2,6-16,8	0,010
AAA	0,8	(0,6-1,0)	0,049			

AAA: anticuerpos frente a adalimumab; ADA: adalimumab; CF: calprotectina fecal; IC: intervalo de confianza; IFX: infliximab; OR: razón de probabilidades; PCR: proteína C reactiva.

Se realizó un análisis de regresión logística binaria multivariante que incluyó variables procedentes del análisis univariante con un valor de $p < 0,1$, tras la aplicación del método regresivo de Wald para identificar las variables independientes asociadas con la remisión profunda.

de IFX y ADA durante la terapia de mantenimiento en pacientes con EI se asociaban con mayores tasas de RP.

La monitorización terapéutica de los agentes anti-TNF se ha asociado con normalización de biomarcadores y remisión clínica. En un estudio de 1.487 muestras procedentes de 483 pacientes, una concentración de IFX > 2,9 µg/ml estuvo asociada con un nivel de PCR < 5 mg/l¹². Un metanálisis¹³ de 22 estudios demostró que una concentración valle de IFX más elevada se relaciona con remisión clínica y que un punto de corte de concentración de IFX por encima de 2 µg/ml supone una mayor probabilidad de remisión clínica. De igual modo, mayores concentraciones de ADA se han asociado con mejores resultados clínicos. Un metanálisis¹⁴ que incluye siete estudios observacionales, una revisión sistemática, un metanálisis y un análisis *post hoc* de los resultados de un ensayo clínico sugieren que el rango de concentraciones de ADA varía según cada diana, postulando una concentración de 4,8 µg/ml como punto de corte para la remisión clínica.

Los análisis de regresión logística univariantes y multivariantes realizados en este estudio muestran una fuerte correlación entre las concentraciones de IFX y ADA y la RP. Específicamente, se identificó un punto de corte de concentración valle de 3,1 µg/ml para IFX y de 6,3 µg/ml para ADA. El punto de corte para la RP fue inferior al observado en otros estudios¹⁵⁻¹⁸, que proponen una ventana terapéutica de 5-10 µg/ml para IFX y de 8-12 µg/ml para ADA para alcanzar la CM. No obstante, las concentraciones valle medidas en estos estudios no se obtuvieron en estado estacionario, lo que podría explicar que propusieran un rango terapéutico más elevado. En este sentido, los puntos de corte descritos en la bibliografía son muy heterogéneos, llegando algunos estudios a proponer valores de 3,4 µg/ml⁹ para IFX y de 4,9 µg/ml para ADA²⁰. Este estudio incluyó un alto porcentaje de pacientes que habían sido sometidos a intervención quirúrgica a causa de EI, sin que se observaran diferencias en materia de RP a pesar de que presentarían menores concentraciones de anti-TNF. Los anti-TNF han demostrado una alta eficacia en la prevención de recidiva endoscópica de EC²¹. Sorrentino *et al.*²² sugirieron que, aunque las dosis más bajas de IFX daban lugar a menores concentraciones del fármaco en plasma, también conseguían mantener la remisión clínica y endoscópica en este tipo de pacientes. Aunque nuestro estudio identificó un punto de corte específico asociado a la RP, el rango de concentraciones asociado con la RP fue bastante amplio, oscilando entre 0 y 14,4 µg/ml, y entre 2,36 y 15,6 µg/ml para IFX y ADA, respectivamente. De esto se deduce la necesidad de individualizar las concentraciones diana tanto de IFX como de ADA. Un nivel de IFX de hasta 3,1 µg/ml produjo un incremento en la tasa de RP, mientras que concentraciones más altas del fármaco no se asociaron con un incremento mucho mayor de la RP. En el caso de ADA, puesto que niveles altos del fármaco en sangre (>12 µg/ml) consiguen aumentar la RP, es posible que algunos pacientes requieran con-

centraciones aún más altas para obtener mejores resultados. En este sentido, Plevris *et al.*²³ explican que son necesarias concentraciones más altas de ADA para el cierre de una fístula. Sin embargo, puesto que sólo seis pacientes de este estudio lograron esas concentraciones, no se pudieron extraer conclusiones en ese aspecto.

En línea con la evidencia disponible, se identificaron niveles de PCR < 5 mg/l²⁴ y de CF < 100 µg/g²⁵ como predictores independientes de RP. Además, un alto IMC, la ausencia de operaciones previas por EI, y unas concentraciones de PCR < 5 mg/l y de CF < 100 µg/g en pacientes tratados con IFX, así como la coadministración de inmunomoduladores, un bajo IMC, la ausencia de cirugías previas por EI, y unas concentraciones de PCR < 5 mg/l, y de CF < 100 µg/g en pacientes tratados con ADA, tienen una influencia positiva en la consecución de concentraciones valle más altas. La influencia del IMC estuvo en consonancia con la descrita en un estudio farmacocinético²⁶ de 24 pacientes tratados con IFX. En dicho estudio, un IMC elevado se correlacionó con concentraciones postinfusión más altas. Sin embargo, dichas concentraciones no se correlacionaron con una mayor tasa de respuesta, lo que sugiere que las concentraciones del fármaco en sangre no se correlacionaron con las concentraciones observadas en los tejidos. En el caso de ADA, Sánchez *et al.* demostraron en un estudio farmacocinético prospectivo que el IMC desempeñaba un papel en el aparente aclaramiento de ADA y era una variable significativa en la farmacocinética del fármaco²⁷.

A diferencia de lo descrito en otros estudios²⁸, la administración de inmunomoduladores en estos pacientes no demostró estar correlacionada con las concentraciones de IFX. No obstante, en un estudio retrospectivo multicéntrico²⁹, la retirada del tratamiento con inmunomoduladores tras al menos 6 meses de administración de IFX no produjo una reducción de las concentraciones valle de IFX en pacientes con EC. En ese sentido, la duración mediana del tratamiento con IFX de los pacientes incluidos en este estudio, que fue de 10,9 meses, podría haber influido en la ausencia de impacto de la coadministración de inmunomoduladores en las concentraciones de IFX. Por contra, la coadministración de inmunomoduladores se asoció con concentraciones más altas de ADA, en consonancia con lo descrito por Matsumoto *et al.*³⁰ que, tras evaluar la eficacia del tratamiento con ADA con y sin azatioprina en pacientes con EC determinaron, aunque sin hallar diferencias significativas ($p = 0,084$), que la coadministración de inmunomoduladores aumentaba las concentraciones mínimas de ADA.

La inmunogenicidad fue cuantitativamente más elevada en pacientes tratados con IFX que en aquellos que recibieron ADA. De hecho, sólo 7 (6%) pacientes tratados con IFX y 5 (4%) tratados con ADA desarrollaron anticuerpos frente al fármaco. No obstante, el porcentaje de inmunogenicidad observado en la bibliografía varía, según un análisis reciente, en función del método de inmunoensayo utilizado, entre un 0% y un 79% en

pacientes tratados con IFX y entre el 0% y el 87% en aquellos tratados con ADA³¹. La presencia de anticuerpos AAI y AAA se ha asociado a una pérdida de respuesta clínica^{32,33}. En este estudio, los AAA se relacionaron negativamente con la RP en el análisis univariante, pero no en el multivariante. Además, sólo 1 de los 7 pacientes con EI con AAI y ninguno con AAA estaban en RP.

El uso de un ensayo farmacosenible que sólo detecta concentraciones de inhibidores TNF- α libres y anticuerpos antifármaco libres y es incapaz de medir anticuerpos antifármaco en presencia de inhibidores TNF- α , podría haber influido en la baja prevalencia de pacientes con inmunogenicidad positiva. Algunos ensayos de tolerancia¹¹ utilizan un tampón ácido que disocia los inmunocomplejos entre los anticuerpos antifármaco y ADA o IFX, permitiendo la determinación de los anticuerpos antifármaco que forman parte de estos inmunocomplejos. La monitorización terapéutica mediante estos kits podría mejorar la detección de la sensibilidad e inmunogenicidad, posibilitando un análisis más riguroso de la influencia de los anticuerpos antifármaco en la RP. Sin embargo, un análisis *post hoc* del ensayo TAXIT³⁴, en el que se evaluó la relevancia clínica de los AAI utilizando un ensayo de tolerancia farmacológica, determinó que sólo las altas concentraciones de AAI, que normalmente también pueden detectarse en un ensayo de sensibilidad farmacológica, persisten en el tiempo, son clínicamente relevantes y permiten un cambio de tratamiento más eficiente desde el punto de vista del coste.

El principal punto fuerte de este estudio es la evaluación sistemática de la RP, considerada como una nueva diana terapéutica, a través de biomarcadores y escalas endoscópicas. Esto lo diferencia de otros estudios que evalúan el impacto de la monitorización farmacocinética de IFX o ADA utilizando exclusivamente biomarcadores o evaluaciones clínicas o endoscópicas sin normalizar. Además, este estudio ha identificado un punto de corte óptimo de concentración valle de IFX y de ADA.

Este estudio presenta algunas limitaciones que deben ser mencionadas. Al tratarse de un estudio retrospectivo unicéntrico con datos del mundo real es imposible excluir completamente la presencia de factores de confusión. No se realizó una recogida centralizada de los datos de las endoscopias, por lo que la variabilidad interobservador puede haber influido en los resultados. La toma de muestras se realizó en distintos momentos durante el transcurso de la enfermedad, incluyéndose un alto porcentaje de pacientes con pautas intensificadas. Esto pudo haber derivado en una infraestimación de los puntos de corte, ya que aquellas concentraciones que, debido a la mala respuesta requirieron una intensificación del tratamiento, no fueron evaluadas. Además, criterios de evaluación clínicos como la hospitalización o la colectomía no fueron objeto de análisis. El nivel medio de albúmina en sangre, biomarcador clásico del aclaramiento de anti-TNF y de enteropatía, se mantuvo en rangos normales (4 g/l) y no demostró estar

relacionado con las concentraciones plasmáticas de los fármacos ni con la RP.

En suma, nuestros hallazgos ponen de manifiesto que las concentraciones valle de IFX y ADA (PCR < 5 mg/l y CF < 100 μ g/g) se asocian de manera estadísticamente significativa con la RP durante el tratamiento de mantenimiento. Cabe destacar que se encontró que un punto de corte óptimo de 3,1 para IFX y de 6,3 μ g/ml para ADA era capaz de predecir ese resultado.

Financiación

Sin financiación.

Agradecimientos

Nuestros agradecimientos al Servicio de Aparato Digestivo del Hospital General Universitario de Castellón por la colaboración en el diseño del estudio.

Conflictos de interés

Sin conflictos de intereses.

Aportación a la literatura científica

La remisión profunda, definida como remisión clínica y cicatrización de la mucosa digestiva, ha surgido como nuevo objetivo terapéutico en la enfermedad inflamatoria intestinal. En este sentido, diversos estudios evalúan el impacto de la monitorización farmacocinética de infliximab y adalimumab en el abordaje de la enfermedad inflamatoria intestinal. Sin embargo, la mayoría miden la respuesta a estos antifármacos de necrosis tumoral utilizando variables intermedias como biomarcadores analíticos, criterio facultativo no estandarizado o escalas de remisión clínica. En este sentido, en este trabajo se evalúa la asociación de concentraciones séricas de infliximab y adalimumab durante la terapia de mantenimiento mediante el uso de la remisión profunda como objetivo clínico en la enfermedad inflamatoria intestinal.

Este estudio aporta mayor evidencia respecto a la importancia clínica que implican las concentraciones séricas de estos antifármacos de necrosis tumoral en la remisión profunda. Se demuestra el valor añadido que supone la monitorización de los antifármacos de necrosis tumoral en los servicios de farmacia hospitalaria. Asimismo, avala la importancia de la participación del farmacéutico hospitalario en la toma de decisiones sobre estos fármacos en el manejo de la enfermedad inflamatoria intestinal.

Bibliografía

- Noguchi M, Hiwatahi N, Liu Z, Toyota T. Secretion imbalance between tumour necrosis factor and its inhibitor in inflammatory bowel disease. *Gut*. 1998;43(2):203-9. DOI: 10.1136/gut.43.2.203
- Weisshof R, El Jurdi K, Zmeter N, Rubin DT. Emerging Therapies for Inflammatory Bowel Disease. *Adv Ther*. 2018;35(11):1746-62. DOI: 10.1007/s12325-018-0795-9
- Roda G, Jharap B, Neeraj N, Colombel JF. Loss of Response to Anti-TNFs: Definition, Epidemiology, and Management. *Clin Transl Gastroenterol*. 2016;7:e135. DOI: 10.1038/ctg.2015.63
- 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. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04612.x
- Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2005;353(23):2462-76. DOI: 10.1056/NEJMoa050516
- Nguyen DT, Flores S, Sassi K, Bechtold ML, Nguyen ET, Parekh NK. Optimizing the use of anti-tumor necrosis factor in the management of patients with Crohn's disease. *Ther Adv Chronic Dis*. 2015;6(3):147-54. DOI: 10.1177/2040622315579621
- Arias MT, Vande Castele N, Vermeire S, de Buck van Overstraeten A, Billiet T, Baert F, et al. A panel to predict long-term outcome of infliximab therapy for patients with ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(3):531-8. DOI: 10.1016/j.cgh.2014.07.055
- Van der Valk ME, Mangen MJJ, Leenders M, Dijkstra G, van Bodegraven AA, Fidler HH, et al. Healthcare costs of inflammatory bowel disease have shifted from hospitalisation and surgery towards anti-TNF α therapy: results from the COIN study. *Gut*. 2014;63(1):72-9. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-303376
- Guidi L, Pugliese D, Panici Tonucci T, Berrino A, Toluoso B, Basile M, et al. Therapeutic drug monitoring is more cost-effective than a clinically-based approach in the management of loss of response to infliximab in inflammatory bowel disease: an observational multi-centre study. *J Crohns Colitis*. 2018;12(9):1079-88. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjy076
- Zallot C, Peyrin-Biroulet L. Deep remission in inflammatory bowel disease: looking beyond symptoms. *Curr Gastroenterol Rep*. 2013;15(3):315. DOI: 10.1007/s11894-013-0315-7
- Freeman K, Connock M, Auguste P, Taylor-Phillips S, Mistry H, Shyngandan D, et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of use of therapeutic monitoring of tumour necrosis factor alpha (TNF- α) inhibitors [LISA-TRACKER[®] enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kits, TNF- α Blocker ELISA kits and Promonitor[®] ELISA kits] versus standard care in patients with Crohn's disease: systematic reviews and economic modelling. *Health Technol Assess*. 2016;20(83):1-288. DOI: 10.3310/hta20830
- Vande Castele N, Khanna R, Levesque BG, Stiitt L, Zou GY, Singh S, et al. The relationship between infliximab concentrations, antibodies to infliximab and disease activity in Crohn's disease. *Gut*. 2015;64(10):1539-45. DOI: 10.1136/gutjnl-2014-307883

13. Moore C, Corbett G, Moss AC. Systematic Review and Meta-Analysis: Serum Infliximab Levels During Maintenance Therapy and Outcomes in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2016;10(5):619-25. DOI: 10.1093/ecco-jcc/ijw007
14. Hinojosa J, Muñoz F, Martínez-Romero GJ. Relationship between Serum Adalimumab Concentrations and Clinical Outcome in the Treatment of Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis*. 2019;37(6):444-50. DOI: 10.1159/000499870
15. Juncadella A, Papamichael K, Vaughn BP, Cheifetz AS. Maintenance Adalimumab Concentrations Are Associated with Biochemical, Endoscopic, and Histologic Remission in Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis*. 2018;63(11):3067-73. DOI: 10.1007/s10620-018-5202
16. Ungar B, Levy I, Yavne Y, Yavzori M, Picard O, Fudim E, *et al*. Optimizing Anti-TNF- α Therapy: Serum Levels of Infliximab and Adalimumab Are Associated With Mucosal Healing in Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14(4):550-7.e2. DOI: 10.1016/j.cgh.2015.10.025
17. Ritter E, Hirsch A, Isakov NF, Ron Y, Cohen NA, Maharshak N. Higher Maintenance Adalimumab Trough Levels are Associated With Achievement of Advanced Remission Targets in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *J Clin Gastroenterol*. 2020. DOI: 10.1097/MCG.0000000000001435
18. Kang B, Choi SY, Choi YO, Lee SY, Baek SY, Sohn I, *et al*. Infliximab Trough Levels Are Associated with Mucosal Healing During Maintenance Treatment with Infliximab in Paediatric Crohn's Disease. *J Crohns Colitis*. 2019;13(2):189-97. DOI: 10.1093/ecco-jcc/ijy155
19. Chaparro M, Barreiro-de Acosta M, Echarri A, Almendros R, Barrio J, Lloa J, *et al*. Correlation Between Anti-TNF Serum Levels and Endoscopic Inflammation in Inflammatory Bowel Disease Patients. *Dig Dis Sci*. 2019;64(3):846-54. DOI: 10.1007/s10620-018-5362-3
20. Roblin X, Marotte H, Rinaudo M, Del Tedesco E, Moreau A, Phelip JM, *et al*. Association between pharmacokinetics of adalimumab and mucosal healing in patients with inflammatory bowel diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12(1):80-84.e2. DOI: 10.1016/j.cgh.2013.07.010
21. Cañete F, Mañosa M, Casanova MJ, González-Sueyro RC, Barrio J, Bermejo F, *et al*. Adalimumab or Infliximab for the Prevention of Early Postoperative Recurrence of Crohn Disease: Results from the ENEIDA Registry. *Inflamm Bowel Dis*. 2019;25(11):1862-70. DOI: 10.1093/ibd/izz084
22. Sorrentino D, Marino M, Dassopoulos T, Zarifi D, Del Bianco T. Low Dose Infliximab for Prevention of Postoperative Recurrence of Crohn's Disease: Long Term Follow-Up and Impact of Infliximab Trough Levels and Antibodies to Infliximab. *PLoS One*. 2015;10(12):e0144900. DOI: 10.1371/journal.pone.0144900
23. Plevris N, Jenkinson PW, Arnott ID, Jones GR, Lees CW. Higher anti-tumor necrosis factor levels are associated with perianal fistula healing and fistula closure in Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2020;32(1):32-7. DOI: 10.1097/MEG.0000000000001561
24. Chang S, Malter L, Hudesman D. Disease monitoring in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2015;21(40):11246-59. DOI: 10.3748/wjg.v21.i40.11246
25. Schoepfer AM, Beglinger C, Straumann A, Trummel M, Vavricka SR, Bruegger LE, *et al*. Fecal calprotectin correlates more closely with the Simple Endoscopic Score for Crohn's disease (SES-CD) than CRP, blood leukocytes, and the CDAI. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(1):162-9. DOI: 10.1038/ajg.2009.545
26. Scaldaferrri F, D'Ambrosio D, Holleran G, Poscia A, Petito V, Lopetuso L, *et al*. Body mass index influences infliximab post-infusion levels and correlates with prospective loss of response to the drug in a cohort of inflammatory bowel disease patients under maintenance therapy with Infliximab. *PLoS One*. 2017;12(10):e0186575. DOI:10.1371/journal.pone.0186575
27. Sánchez-Hernández JG, Pérez-Blanco JS, Rebollo N, Muñoz F, Prieto V, Calvo MV. Biomarkers of disease activity and other factors as predictors of adalimumab pharmacokinetics in inflammatory bowel disease. *Eur J Pharm Sci*. 2020;150:105369. DOI: 10.1016/j.ejps.2020.105369
28. 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. DOI: 10.1016/j.crohns.2012.10.019
29. Drobne D, Bossuyt P, Breynaert C, Cattaert T, Vande Castele N, Compennolle G, *et al*. Withdrawal of immunomodulators after co-treatment does not reduce trough level of infliximab in patients with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(3):514-521.e4. DOI: 10.1016/j.cgh.2014.07.027
30. Matsumoto T, Motoya S, Watanabe K, Hisamatsu T, Nakase H, Yoshimura N, *et al*. Adalimumab Monotherapy and a Combination with Azathioprine for Crohn's Disease: A Prospective, Randomized Trial. *J Crohns Colitis*. 2016;10(11):1259-66. DOI: 10.1093/ecco-jcc/ijw15221
31. Gorovits B, Baltrukonis DJ, Bhattacharya I, Birchler MA, Finco D, Sikkema D, *et al*. Immunoassay methods used in clinical studies for the detection of anti-drug antibodies to adalimumab and infliximab. *Clin Exp Immunol*. 2018;192(3):348-65. DOI: 10.1111/cei.13112
32. Nanda KS, Cheifetz AS, Moss AC. Impact of antibodies to infliximab on clinical outcomes and serum infliximab levels in patients with inflammatory bowel disease (IBD): a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(1):40-7; quiz 48. DOI: 10.1038/ajg.2012.363
33. West RL, Zelinkova Z, Wolbink GJ, Kuipers EJ, Stokkers PCF, van der Woude CJ. Immunogenicity negatively influences the outcome of adalimumab treatment in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;28(9):1122-6. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2008.03828.x
34. Van Stappen T, Vande Castele N, Van Assche G, Ferrante M, Vermeire S, Gils A. Clinical relevance of detecting anti-infliximab antibodies with a drug-tolerant assay: post hoc analysis of the TAXIT trial. *Gut*. 2018;67(5):818-26. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-313071