



REVISIÓN

Artículo bilingüe inglés/español

Monitorización farmacocinética proactiva y análisis farmacogenético en la enfermedad inflamatoria intestinal: Revisión sistemática

Proactive therapeutic drug monitoring and pharmacogenetic analysis in inflammatory bowel disease: A systematic review

Octavio Ballesta-López^{1,2}, María Centelles-Oria¹,
María Remedios Marqués-Miñana¹, Juan Eduardo Megías-Vericat¹,
José Luis Poveda-Andrés¹

¹Servicio de Farmacia, Área del Medicamento, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia, España. ²Instituto de Investigación Sanitaria La Fe, Valencia, España.

Autor para correspondencia

María Remedios Marqués-Miñana
Servicio de Farmacia,
Área del Medicamento
Hospital Universitari i Politècnic La Fe
Avda. Fernando Abril Martorell, 106
46026 Valencia, España.

Correo electrónico:
marques_mre@gva.es

Recibido el 30 de junio de 2021;
aceptado el 26 de julio de 2021.
DOI: 10.7399/fh.11780

Cómo citar este trabajo

Ballesta-López O, Centelles-Oria M, Marqués-Miñana MR, Megías-Vericat JE, Poveda-Andrés JL. Monitorización farmacocinética proactiva y análisis farmacogenético en la enfermedad inflamatoria intestinal: Revisión sistemática. *Farm Hosp.* 2021;45(Supl 1):556-63

Resumen

Objetivo: El auge del desarrollo de los anticuerpos monoclonales supuso una revolución en la farmacoterapia de la enfermedad inflamatoria intestinal, principalmente enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa. La monitorización de niveles plasmáticos de estos fármacos biológicos de forma programada y anticipada a un posible fracaso clínico del tratamiento se conoce como monitorización farmacocinética proactiva. Además, recientemente se han puesto a punto nuevas técnicas para el análisis farmacogenético que pueden predecir la respuesta a estos tratamientos, incluso antes de ser administrados. El objetivo de esta revisión sistemática es analizar los posibles beneficios de la monitorización proactiva y del análisis farmacogenético de fármacos biológicos en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal en términos de remisión clínica.

Método: Se buscó en las bases de datos Medline/PubMed, Embase y Cochrane library con los descriptores "Proactive drug monitoring", "biological drugs", "inflammatory bowel disease" y "pharmacogenetics". Se incluyeron únicamente ensayos clínicos aleatorizados publicados entre enero de 2015 y mayo de 2021, y se excluyeron las publicaciones cuyo

Abstract

Objective: The rise in the development of monoclonal antibodies has brought about a revolution in the pharmacotherapy of inflammatory bowel disease (Crohn's disease and ulcerative colitis). Systematic plasma concentrations monitoring of these biological drugs in anticipation of potential clinical failures of treatment is known as proactive therapeutic drug monitoring. New pharmacogenetic analysis techniques have recently been developed that can predict response to these treatments even before they are administered. The goal of this systematic review is to analyze the potential benefits of proactive therapeutic drug monitoring and of the pharmacogenetic analysis of biological drugs in inflammatory bowel disease patients in terms of clinical remission.

Method: A systematic search was performed in the MEDLINE/Pubmed, Embase and Cochrane library databases using the descriptors *proactive drug monitoring*, *biological drugs*, *inflammatory bowel disease* and *pharmacogenetics*. Only randomized clinical trials published between January 2015 and May 2021 were included; all articles whose main topic was not related to the topic were excluded by hand. The quality of the articles

PALABRAS CLAVE

Enfermedad inflamatoria intestinal; Monitorización farmacocinética; Análisis farmacogenético; Monitorización proactiva; Anticuerpos monoclonales; Inhibidores anti-TNF.

KEYWORDS

Inflammatory bowel disease; Therapeutic drug monitoring; Pharmacogenetic testing; Proactive control; Monoclonal antibodies; TNF inhibitors.



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.

tema principal no era el de la búsqueda. La calidad de los artículos se evaluó mediante la escala de Jadad y además se evaluaron los riesgos de sesgo por la herramienta de la Colaboración Cochrane.

Resultados: Tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión, se seleccionaron para la revisión 7 de las 228 referencias recuperadas. Casi todos los estudios coincidían en las variables clínicas medidas (índice de Harvey-Bradshaw en enfermedad de Crohn e índice de Mayo en colitis ulcerosa). Sólo en dos de los estudios incluidos la monitorización proactiva era superior a la reactiva o al no realizar ajustes de dosis guiados por niveles. No se encontraron ensayos clínicos con los criterios de búsqueda definidos acerca del análisis farmacogenético.

Conclusiones: Esta revisión muestra que los datos que apoyan el uso de la monitorización farmacocinética proactiva en enfermedad inflamatoria intestinal son limitados y de baja calidad. El análisis farmacogenético puede ser una herramienta útil para ofrecer a los pacientes el tratamiento más personalizado, pero son necesarios más ensayos clínicos aleatorizados con mejor diseño para determinar el lugar de estas estrategias en la práctica clínica.

Introducción

La terapéutica de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) cambió radicalmente hace casi dos décadas con la irrupción de los anticuerpos monoclonales y, en concreto, de los antagonistas del factor de necrosis tumoral (anti-TNF), entre los que se encuentran: infliximab (IFX), adalimumab (ADA), golimumab y certolizumab pegol. Estos fármacos han permitido mejorar el control de la enfermedad, reducir el número de hospitalizaciones y cirugías, y finalmente mejorar la calidad de vida^{1,2}. A pesar de estos beneficios, muchos de los pacientes tratados no responden al tratamiento durante la fase de inducción (fallo terapéutico primario), mientras que otros no responden en la fase de mantenimiento (fallo terapéutico secundario)^{3,4}. Las causas que se encuentran detrás de estos fallos de respuesta no se conocen del todo bien, aunque parece que puedan ser provocados por cambios individuales en la farmacocinética y la farmacodinamia o en la inmunogenicidad de los fármacos^{3,5,6}.

En paralelo al desarrollo de los fármacos anti-TNF, se han desarrollado herramientas para medir la concentración de fármaco en plasma, así como la concentración de anticuerpos antifármaco. La monitorización farmacocinética de niveles plasmáticos se ha ido implementando en el manejo del paciente con EII durante esta última década. Numerosos estudios han analizado qué concentraciones es necesario alcanzar en función de: a) el fármaco utilizado; b) la enfermedad; c) el momento de la terapia, para alcanzar la remisión clínica (RC) o la curación mucosa⁷.

Existen dos tipos de monitorización farmacocinética de niveles plasmáticos de los fármacos biológicos utilizados en EII en la práctica clínica: monitorización reactiva⁸ y proactiva⁹. En la primera, que es la que se ha utilizado desde hace más tiempo, únicamente se extraen niveles de fármaco y anticuerpos cuando hay signos de fallo de tratamiento o de agravamiento de los síntomas con el objetivo de explicar si esa recaída es debida a concentraciones bajas de fármaco. En la segunda, se determinan los niveles plasmáticos de forma programada en un estadio de enfermedad quiescente para asegurar la dosificación óptima y mantener unas concentraciones dentro de un intervalo terapéutico y así poder anticipar los brotes de la enfermedad evitando el fallo de la terapia. Esto puede ser interesante en pacientes con factores de riesgo para un fallo de tratamiento (por ejemplo, tipos de enfermedad más grave y terapias previas con anti-TNF) o consecuencias más graves tras una pérdida de respuesta (como necesidad de cirugía).

En los últimos años, las nuevas plataformas de análisis farmacogenético automatizadas, así como de *microarrays*, de estudios de asociación de genoma completo (GWAS, por sus siglas en inglés) o plataformas de secuenciación de nueva generación (NGS, por sus siglas en inglés) han permitido descubrir varios polimorfismos que pueden predecir la respuesta del paciente a los anti-TNF en el momento del diagnóstico antes incluso de que sea considerado candidato para recibir el fármaco biológico¹⁰. A día de hoy, su uso todavía no se ha generalizado en la práctica clínica habitual.

El objetivo de esta revisión sistemática es analizar los posibles beneficios de la monitorización proactiva y del análisis farmacogenético de fármacos biológicos en pacientes con EII en términos de remisión clínica.

was assessed using the Jadad scale and risk of bias was assessed using the Cochrane Collaboration tool.

Results: After applying inclusion and exclusion criteria, seven of the 228 retrieved articles were selected for review. Almost all the studies measured the same clinical variables (Harvey-Bradshaw index for Crohn's disease and Mayo score for ulcerative colitis). Only in two of the included studies was proactive therapeutic drug monitoring superior to reactive monitoring- or no level-guided dose adjustments. No pharmacogenetic analyses were found that met the criteria defined.

Conclusions: This review shows that the data supporting the use of proactive therapeutic drug monitoring in inflammatory bowel disease is limited and of low quality. Although pharmacogenetic analysis can be a useful tool for personalizing treatment, further and better designed randomized clinical trials are needed to determine the role of proactive drug monitoring strategies in clinical practice.

Métodos

Estrategia de búsqueda y selección de estudios

Esta revisión sistemática fue realizada por dos revisores independientes¹¹ siguiendo los ítems de publicación de las guías PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*). Se consultaron las siguientes bases de datos: Pub/Med, EMBASE y el registro Cochrane Central. La última búsqueda se realizó el día 30 de mayo de 2021.

La selección de los estudios fue realizada por los dos autores independientemente. En caso de desacuerdo, un tercer revisor decidió.

Para definir los términos de búsqueda se empleó el *Medical Subject Headings* (MeSH) desarrollado por la U.S. National Library of Medicine. Se consideraron adecuados como descriptores MeSH "inflammatory bowel disease", "crohn's disease" y "ulcerative colitis". La ecuación final de búsqueda final se desarrolló mediante la utilización de conectores booleanos para su empleo en la base de datos Medline/PubMed, quedando de la siguiente forma: (IBD [tiab] OR inflammatory bowel disease [Mesh] OR crohn's disease [Mesh] OR ulcerative colitis [Mesh]) AND (proactive [tiab] AND (therapeutic drug monitoring [tiab] OR TDM [tiab] OR drug monitoring [tiab]) AND (infliximab [tiab] OR adalimumab [tiab] OR certolizumab pegol [tiab] OR golimumab [tiab] OR vedolizumab [tiab] OR ustekinumab [tiab])). Para la búsqueda de artículos relacionados con el análisis farmacogenético en EII se realizó una búsqueda manual.

Criterios de inclusión

Se incluyeron los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) publicados entre enero de 2015 y mayo de 2021 en inglés o español que cumplieran los siguientes criterios: 1) Estudios que compararon la estrategia de monitorización farmacocinética proactiva respecto a la reactiva (o no monitorización) en pacientes con EII, y 2) estudios que analizaron el análisis farmacogenético como predictor de respuesta clínica.

Criterios de exclusión

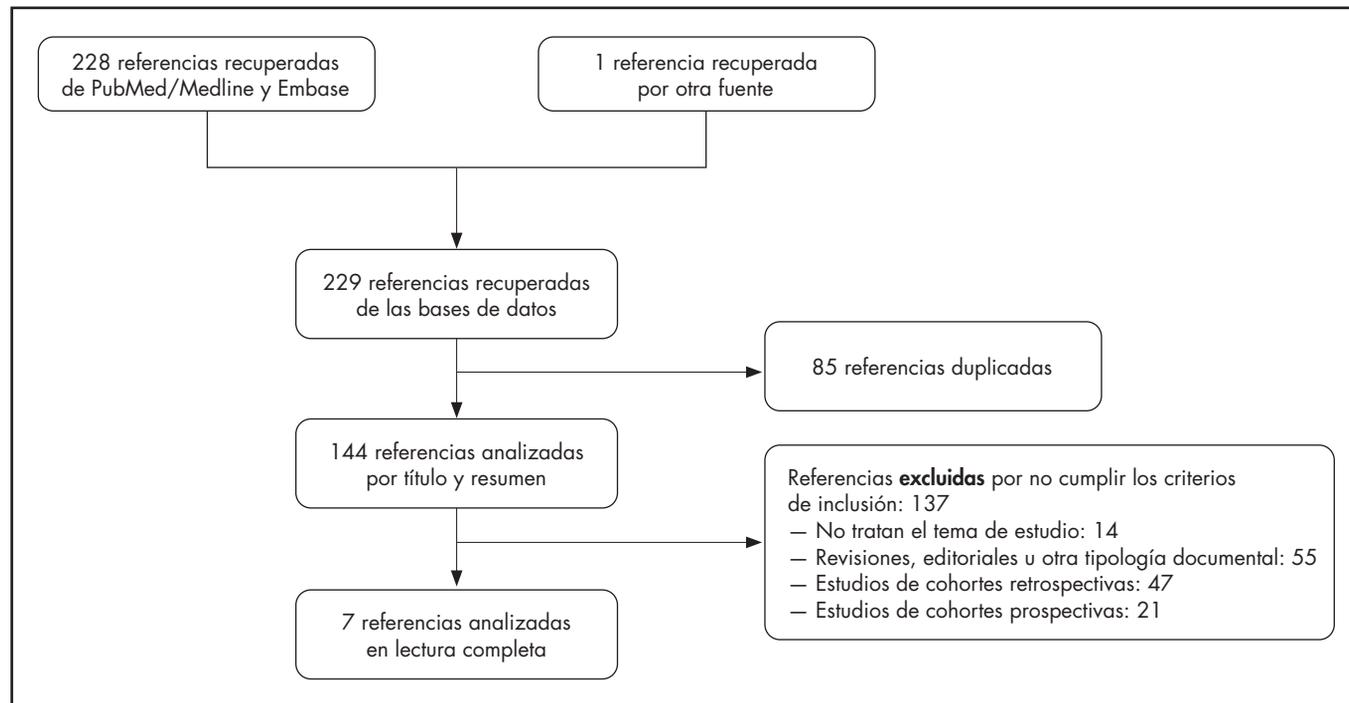
Se excluyeron del análisis estudios cuyo tema principal no era el de la búsqueda, además de estudios observacionales, revisiones u otros diseños diferentes de los ECA.

Calidad metodológica

Se evaluó la calidad metodológica de los estudios a través de la escala de Jadad, herramienta de lectura crítica de cinco preguntas relacionadas con el diseño de los ensayos clínicos que confiere una puntuación que clasifica el estudio como de baja calidad si ésta es inferior a 3 puntos, considerando como riguroso un ensayo clínico aleatorizado de 5 puntos¹².

Se utilizó también la evaluación de riesgo de sesgo de la Colaboración Cochrane para establecer la validez interna de los ensayos incluidos¹³.

Figura 1. Diagrama de flujo para la selección de artículos.



Extracción de los datos

De los estudios seleccionados se extrajeron los siguientes datos: diseño del estudio, número de pacientes, edad media o mediana de los pacientes, intervención terapéutica, pauta de dosificación y objetivo principal.

Resultados

La búsqueda primaria obtuvo 228 citas de las bases de datos y revistas. La búsqueda secundaria obtuvo una cita (Figura 1). El acuerdo en la selección de los estudios entre los revisores fue excelente ($\kappa = 0,97$).

La estrategia de búsqueda en las distintas bases de datos obtuvo un total de 228 referencias. Después de la primera revisión de duplicidad se obtuvieron 143 estudios, y tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión, 14 fueron rechazados por no ajustarse al tema de la revisión, 55 por no cumplir los criterios de inclusión al tratarse de revisiones, editoriales y otra tipología documental, 68 eran estudios observacionales. Finalmente, se analizaron en lectura completa 7 estudios (Figura 1). No se encontró ningún ECA relacionado con el análisis farmacogenético.

Al evaluar la calidad de los artículos seleccionados a través de la escala de Jadad, las puntuaciones oscilaron entre 1 y 5 puntos, con una

mediana de 2 puntos (Tabla 1). La mayoría de los ensayos clínicos incluidos (71,4%) eran ensayos abiertos¹⁴⁻¹⁸, por lo que obtuvieron una puntuación de 2 (calidad metodológica baja). Tras la evaluación de los ECA, se consideró que dos tenían bajo riesgo de sesgo^{19,20} (Figura 2).

Todos los datos relevantes de cada trabajo se resumieron en la tabla 2.

La población en estudio de los diferentes estudios fue bastante homogénea, excepto uno de los estudios, que fue exclusivo en población pediátrica¹⁷. Casi la totalidad de los estudios coincidían en las variables clínicas medidas. Los fármacos utilizados en los ensayos incluidos fueron IFX y ADA. La concentración objetivo a alcanzar en los estudios ha sido de entre 3 y 8 $\mu\text{g/ml}$ para IFX y entre 5 a 10 $\mu\text{g/ml}$ para ADA. La duración media de los ensayos fue de 53 semanas en la mayoría de los ECA.

Monitorización farmacocinética proactiva frente a reactiva

En el ensayo TAXIT se incluyeron 251 pacientes (173 con enfermedad de Crohn [EC] y 78 con colitis ulcerosa [CU]) que fueron aleatorizados para recibir IFX dosificado según la clínica de los pacientes ($n = 123$) o basado en una concentración valle objetivo ($n = 128$). El objetivo principal fue la RC

Tabla 1. Evaluación de la calidad de los ensayos clínicos mediante la escala de Jadad

Estudio	P1* (0/1)	P2* (0/1)	P3* (0/1)	P4** (+1/-1)	P5**(+1/-1)	Puntuación final
Vande Casteele <i>et al.</i> (2015) ¹⁸	1	0	1	+1	-1	2
D'Haens <i>et al.</i> (2018) ²⁰	1	1	1	+1	+1	5
Assa <i>et al.</i> (2019) ¹⁷	1	0	1	+1	-1	2
Colombel <i>et al.</i> (2020) ¹⁹	1	1	1	+1	+1	5
Bossuyt <i>et al.</i> (2020) ¹⁶	1	0	0	+1	-1	1
Strik <i>et al.</i> (2021) ¹⁵	1	0	1	+1	-1	2
Syversen <i>et al.</i> (2021) ¹⁴	1	0	1	+1	-1	2

Puntuación = *0: no; 1: sí; **-1: no; 1: sí. **Abreviaturas:** P1: ¿El estudio fue aleatorizado?; P2: ¿El estudio fue doble ciego?; P3: ¿Existe una descripción de las pérdidas y retiradas del estudio?; P4: ¿El método de generación de la secuencia de aleatorización fue descrito y apropiado?; P5: ¿El método de ciego fue descrito y apropiado? Si la puntuación es < 3, el ensayo clínico se considera de baja calidad.

Figura 2. Evaluación del riesgo de sesgo.

	Generación de la secuencia de aleatorización (sesgo de selección)	Ocultación de la asignación (sesgo de selección)	Cegado de los participantes y del personal (sesgo de ejecución)	Evaluación ciega de resultados (sesgo de detección)	Datos de resultado incompletos (sesgo de retirada)	Información selectiva (sesgo de información)	Otros sesgos
Asa <i>et al.</i> (2019)	+	+	-	-	+	+	?
Bossuyt <i>et al.</i> (2020)	+	+	-	-	-	+	?
Colombel <i>et al.</i> (2020)	+	+	+	+	+	+	?
D'Haens <i>et al.</i> (2018)	+	+	+	+	+	+	?
Strik <i>et al.</i> (2021)	+	+	-	-	+	+	?
Syversen <i>et al.</i> (2021)	+	+	-	-	+	+	?
Vande Casteele <i>et al.</i> (2015)	+	+	-	-	+	+	?

(índice de Harvey-Bradshaw [IHB] ≤ 4 para EC e índice Mayo [IM] ≤ 2 para CU) y la remisión bioquímica (proteína C reactiva ≤ 5 mg/l) un año después de la fase de optimización, que consistía en alcanzar concentraciones de IFX de 3-7 $\mu\text{g/ml}$. Los pacientes incluidos se encontraban en la fase de mantenimiento al menos 14 semanas y con RC estable (respondedor total o parcial). El 74% de los pacientes del grupo de dosificación basado en concentraciones valle tuvo niveles de IFX de 3-7 $\mu\text{g/ml}$ frente al 57% del grupo de dosificación basado en la clínica ($p < 0,001$). Lograron la RC y remisión bioquímica 81 pacientes (66%) y 88 pacientes (69%) ($p = 0,686$) en el grupo de pacientes dosificado según la clínica y en el grupo de pacientes dosificado según los niveles, respectivamente. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre las dos ramas de tratamiento con EC o CU¹⁸.

En el ensayo TAILORIX, se comparó un aumento proactivo de la dosis de IFX basado en síntomas, biomarcadores y/o niveles valle medidos con frecuencia (grupos de intensificación de dosis 1 y 2 [DIS1 y DIS2] con diferente pauta de aumento de dosis) frente al manejo convencional sintomático (grupo control). Se aleatorizaron 122 pacientes que no habían recibido tratamiento con EC en tres grupos que recibirían tratamiento con IFX cada 8 semanas desde la semana 14 hasta la 54. El objetivo principal del estudio fue determinar la proporción de pacientes con RC sin esteroides (Crohn's Disease Activity Index [CDAI] < 150) entre la semana 22 hasta la 54 asociada a curación endoscópica (ausencia de úlceras) en la semana 54 y sin cirugía para resección intestinal o absceso ni nueva fístula. Los valores de CDAI alcanzados fueron similares en los tres grupos (DIS1, DIS2 y control): 33%, 27% y 40% ($p = 0,5$). La limitación principal fue el bajo poder estadístico debido al reducido número de pacientes por grupo. En este estudio, el aumento de la dosis de IFX basado en una combinación de síntomas, biomarcadores y/o las concentraciones séricas del fármaco no fueron superiores al aumento de la dosis basado solo en los síntomas²⁰.

En el ensayo PAILLOT, se estudió si la monitorización proactiva se asociaba con mayores tasas de RC en pacientes pediátricos menores de 18 años con EC tratados con ADA. El objetivo principal del estudio era la RC libre de corticoides (Pediatric Crohn's Disease Index [PCDAI] < 10 puntos) en todas las visitas desde la semana 8 a la 72. El estudio comparó un grupo con monitorización proactiva de niveles ($n = 38$) con otro grupo de monitorización reactiva ($n = 40$). En el primero, las concentraciones se midieron en las semanas 4 y 8 y después cada 2 meses hasta el final del estudio. La concentración objetivo a alcanzar era de 5 $\mu\text{g/ml}$. Se determinaron anticuerpos antiadalimumab en pacientes con niveles inferiores a 0,3 $\mu\text{g/ml}$. En el grupo de monitorización reactiva únicamente se solicitaban niveles si había signos de fallo de respuesta. La concentración de ADA fue mayor en el grupo de monitorización proactiva (7,1 $\mu\text{g/ml}$ versus 6,2 $\mu\text{g/ml}$; $p = 0,001$), 31 pacientes (82%) alcanzaron PCDAI < 10 puntos en el grupo de monitorización proactiva frente a 19 (48%) en el grupo de monitorización reactiva ($p = 0,002$). En la semana 72, 33 pacientes (87%) del grupo de monitorización proactiva habían recibido intensificación de ADA frente a 24 (60%) ($p = 0,001$) en el grupo de monitorización reactiva¹⁷.

Colombel *et al.*, en el estudio SERENE-UC, estudiaron un régimen de altas dosis de ADA (40 mg cada semana) frente a régimen estándar de ADA (40 mg cada 2 semanas) en pacientes adultos con CU activa de moderada a grave. Tras finalizar la inducción en la semana 8, los pacientes se aleatorizaron 2:2:1 a 40 mg de ADA cada semana, 40 mg cada 2 semanas y a un brazo exploratorio de 40 mg con monitorización farmacocinética para ajustar las dosis de ADA durante el mantenimiento según la monitorización proactiva (para conseguir niveles > 10 $\mu\text{g/ml}$) y a la sintomatología (sangrados rectales ≥ 1). El objetivo principal fue la tasa de RC en la semana 52 en respondedores en la semana 8. En la semana 52, la tasa de RC fue de 39,5% para los pacientes tratados con ADA semanal, 29% para los pacientes con ADA cada 2 semanas y 36,5% para los pacientes con ADA dosificado según la monitorización¹⁹.

En el estudio de Bossuyt *et al.*, se comparó una estrategia de monitorización proactiva ($n = 115$) basada en algoritmo con una estrategia de monitorización reactiva ($n = 72$) con IFX. El objetivo principal fue evaluar la tasa de fallo a la terapia. El objetivo secundario fue la RC entre los 6 y 12 meses tras iniciar el estudio. Tras un año, el fallo del tratamiento en el grupo de monitorización proactiva fue de 19% versus 10% ($p = 0,08$) en el grupo reactivo. Las tasas de RC fueron similares en ambos grupos (75% versus 83%; $p = 0,17$)⁶.

En el estudio PRECISION, se aleatorizaron a 80 pacientes (EC y CU) en RC (IM ≤ 2 e IHB ≤ 4) tras al menos 14 semanas de IFX para recibir IFX ajustado por estimación farmacocinética bayesiana (EB) para mantener niveles valle > 3 $\mu\text{g/ml}$ o para continuar con el tratamiento sin ajustes de dosis y/o de intervalo de dosificación. Tras un año de ensayo, 28/32 (88%) de los pacientes del grupo de EB estaban en RC frente a 25/39 (64%) de los pacientes del grupo control ($p = 0,017$), pero no se observaron diferencias en la mediana de niveles de IFX (3,8 $\mu\text{g/ml}$ en el grupo EB versus 2,9 $\mu\text{g/ml}$ en el grupo control; $p = 0,563$). La mediana de niveles de calprotectina fecal fue significativamente menor en los pacientes del grupo de EB que en el control (47 $\mu\text{g/g}$ versus 144 $\mu\text{g/g}$; $p = 0,031$)¹⁵.

El ensayo NOR-DRUM evaluó si la monitorización farmacocinética proactiva durante la inducción mejoraba la eficacia al tratamiento en comparación con la terapia estándar de IFX sin monitorización en enfermedades inmunomediadas crónicas (entre ellas la EC y la CU) tratadas con IFX. Se trata de un ECA abierto de 38 semanas de duración cuyo objetivo principal ha sido evaluar la tasa de RC en la semana 30. A los pacientes incluidos en el brazo de terapia estándar se les extrajeron muestras para determinar IFX, pero sólo fueron evaluados por parámetros clínicos. La tasa de RC se definió por un IM ≤ 2 para CU y un IHB ≤ 4 para EC. En pacientes con CU la tasa de RC fue de 64,1% en el grupo monitorizado proactivamente frente a 70,7% en el grupo de terapia reactiva. En pacientes con EC esta tasa fue de 58,6% en el grupo con monitorización proactiva frente a 60,7% del grupo de terapia reactiva, no existiendo diferencias significativas para ambos grupos¹⁴.

Análisis farmacogenético

En los últimos años, la evaluación de marcadores genéticos asociados a la eficacia y la tolerancia de los fármacos biológicos está cobrando especial relevancia en esta patología. En este bloque no se encontraron

Tabla 2. Ensayos clínicos aleatorizados sobre monitorización farmacocinética proactiva

Estudio (año)	Diseño	Fármaco	Intervención clínica	IMod concomitante (AZA, 6-MP, MTX)	N	Edad, media (DE) Mediana (rango)	Resultados de la variable principal
Vande Castele et al. (2015) ¹⁸	ECA, abierto, 52S, Fase IV 2011-002061-38 (TAXIT)	IFX	MR basada en síntomas MP para mantener niveles entre 3-7 µg/ml	7 (5,7%) 6 (4,7%)	EC: 82 y CU: 41 EC: 91 y CU: 37	42,0 (32,0-48,0) 41,0 (30,0-50,3)	RC 1 año tras optimización MR: 81/123 (66%). En EC 55% y en CU 88% vs MP 88/128 (69%) RAR 2,9% (IC 95%: -8,7 a 14,5) (p = 0,686). En EC 63% RAR 7,8% IC 95% [-6,9 a 22,4] (p = 0,353) y en CU 84% RAR -4,0% (IC 95%: -19,6 a 11,5) (p = 0,748)
D'Haens et al. (2018) ²⁰	ECA, doble ciego, fase IV, 54S NCT01442025 (TAILORIX)	IFX	DIS1: Aumento de dosis 2,5 mg/kg, como máximo dos veces hasta una dosis máxima de 10 mg/kg (según algoritmo propio) DIS2: Aumento de dosis 5 mg/kg, como máximo una vez y hasta dosis máxima de 10 mg/kg (según algoritmo propio) Control: Aumento de dosis de 5 a 10 mg/kg si CDAI > 220 en la visita actual o CDAI entre 150 y 220 en las dos semanas anteriores a la visita actual	122 (100%)	EC: 45 EC: 37 EC: 40	29,1 (22,7-44,5) 30,2 (24,0-47,6) 28,7 (21,5-39,9)	RC sin esteroides (CDAI < 150) desde S22 hasta la S54 + curación endoscópica en la S54 DIS1: 33% vs DIS2: 27% vs Control: 40% (p = 0,5) DIS1 vs control RAR -6,7% (IC 95%: -27,2 a 13,8) DIS2 vs control RAR -13% (IC 95%: -33,8 a 7,9%)
Assa et al. (2019) ¹⁷	ECA, fase IV, abierto, 72S NCT02256462 (PAILOT)	ADA	MR MP para mantener niveles de > 5 µg/ml	17 (43%) 17 (45%)	40 38	14,6 (2,6) 14,0 (2,6)	RC (PCDAI < 10) desde S8 a S72 sin corticoides MR: 19/40 (48%) vs MP 31/38 (82%) RAR: 34,1% (IC 95%: 14,3 a 53,9) (p = 0,002)
Colombel et al. (2020) ¹⁹	ECA, doble ciego, fase III, 52 semanas, NCT02065622 (SERENE-UC)	ADA	TE 40 mg CS 40 mg C2S MP para mantener niveles >10 µg/ml	ND	151 (CU)	ND	RC en S52 en respondedores en S8 TE 40 mg CS: 39,5% (1) 40 mg C2S: 29,0% (2) MP: 36,5% RAR (1) -3,0% (IC 95%: -16,4 a 10,5) RAR (2): 7,5% (IC 95%: -5,7 a 20,7)
Bossuyt et al. (2020) ¹⁶	ECA, abierto, fase IV, 52S NCT04775732	IFX	CP para mantener niveles entre 3-7 µg/ml CR	ND	115 72*	ND	RC entre 6 m y 12 m CP 75% vs CR 83% RAR -8,6% (IC 95%: -20,3 a 3,2) (p = 0,17)
Strik et al. (2021) ¹⁵	ECA, fase IV, abierto, 52S NCT02453776 (PRECISION)	IFX	TE 5 mg/kg C8S MP 1-10 mg/kg y el intervalo C4S-C12S	17 (42,5%) 15 (37,5%)	EC: 33; CU: 7 EC: 33; CU: 7	37 (25-52) 38 (29-51)	RC tras un 1 año TE: 25/39 (64%). En EC: 63,6% y en CU 71,4% vs MP: 28/32 (88%) RAR: -23,4% (-42,3 a -4,5) (p = 0,017). En EC: 90,9% RAR 27,3% (IC 95%: 8,2% a 46,4%) (p = 0,008) y en CU: 85,7% RAR 14,3% (IC 95%: -28,0 a 56,6) (p = 0,515)

Tabla 2 (cont.). Ensayos clínicos aleatorizados sobre monitorización farmacocinética proactiva

Estudio (año)	Diseño	Fármaco	Intervención clínica	IMod concomitante (AZA, 6-MP, MTX)	N	Edad, media (DE) Mediana (rango)	Resultados de la variable principal
Syversen <i>et al.</i> (2021)	ECA, abierto, 38S NCT03074656 (NOR-DRUM)	IFX	TE: 5 mg/kg en S0, S2 y S6 y después C8S. Ajustes según parámetros clínicos	14 (50%) (EC) 17 (41%) (CU)	EC:28; CU:41	EC: 41,0 (11,5) CU: 41,3 (16,2)	RC a las 30S
		MP	5 mg/kg en S0 y después se ajusta dosis en función de los niveles con un algoritmo propio	23 (79%) (EC) 15 (38%) (CU)	EC:29; CU: 39	EC: 35,4 (11,0) CU 38,8 (14,5)	TE: EC: 17/28 (60,7%) y CU: 29/41 (70,7%) vs MP EC: 17/29 (58,6%) ($p > 0,05$) DA (IC 95%): 4,7 (-21,1 a 30,4) CU: 25/39 (64,1%) ($p > 0,05$) DA (IC 95%): 4,9 (-15,6 a 25,5)

ADA: adalimumab, AZA: azatioprina; C2S: cada 2 semanas; C6S: cada 6 semanas; C8S: cada 8 semanas; CDAI: Crohn's Disease Activity Index; CR: cohorte reactiva; CP: cohorte proactiva; CS: cada semana; CU: colitis ulcerosa; DA: diferencia ajustada; EC: enfermedad de Crohn; ECA: ensayo clínico aleatorizado; IC 95%: intervalo de confianza al 95%; IFX: infliximab; IHB: índice de Harvey-Bradshaw; IM: índice de Mayo; IMod: inmunomodulación; m: meses; 6-MP: 6-mercaptopurina; MP: monitorización proactiva; MR: monitorización reactiva; MTX: metotrexato; N: población de la cohorte; ND: no disponible; PCDAI: Pediatric Crohn's Disease Activity Index; PCR: proteína C reactiva; RAR: reducción absoluta del riesgo; RC: remisión clínica; S: semana; TE: terapia estándar.

*EC: 135 y CU: 51 en global.

estudios aleatorizados, únicamente dos estudios de cohortes que no cumplían criterios de inclusión.

Discusión

En la presente revisión se han recopilado los ensayos clínicos relativos a la monitorización farmacocinética proactiva, así como los avances en análisis farmacogenético en EII.

Sólo en 2 de los estudios incluidos la monitorización proactiva era superior a la reactiva o al no realizar ajustes de dosis guiados por niveles^{15,17}. A pesar de estos resultados, conviene recordar que el primer estudio utilizaba IFX en pacientes adultos, mientras que el otro utilizaba ADA en pacientes pediátricos, por lo que no se puede extraer ninguna conclusión conjunta. El estudio de Strik *et al.*¹⁵ es el único de los que se han incluido que utilizan la estrategia de estimación bayesiana con modelo farmacocinético poblacional para alcanzar el nivel elegido. Estos sistemas no sólo permiten incluir datos relacionados con los pacientes, sino también factores que influyen la farmacocinética de estos fármacos (dosis y concentraciones previas, niveles de anticuerpos antifármaco, etc.). Se trata por tanto de una herramienta adecuada para individualizar la dosificación.

En 2017 se publicaron las recomendaciones de la American Gastroenterological Association²¹, que únicamente recomendaban la monitorización reactiva en pacientes con EII activa tratados con fármacos anti-TNF. No se recomendó la monitorización proactiva al no disponer de suficiente información. Desde entonces, las guías publicadas por otras sociedades científicas^{22,23} no han emitido nuevas recomendaciones, probablemente por la ausencia de estudios de calidad en grandes cohortes que aporten resultados concluyentes. Borren *et al.* evaluaron recientemente si los niveles de IFX medidos en un contexto de RC y remisión endoscópica predecían la pérdida de respuesta en un periodo de seguimiento de 2 años. No se observaron diferencias entre los niveles de los pacientes que perdieron respuesta de los que no lo hicieron²⁴. A pesar de la incertidumbre, parece apropiada la realización de niveles de fármacos biológicos en este ámbito, ya que la personalización del tratamiento sí permite un ahorro económico que radica en la optimización de las dosis administradas^{25,27}.

Por otro lado, un panel de expertos recomendó en 2019 la monitorización proactiva para los anti-TNF en EII al finalizar la fase de inducción y al menos una vez en el periodo de mantenimiento. En los pacientes con fallo de respuesta primario o secundario se recomendaba una estrategia de monitorización reactiva. Para los nuevos fármacos en EII (por ejemplo, vedolizumab y ustekinumab) puede ser apropiada la monitorización proactiva al final de la fase de inducción y la reactiva en un fallo de respuesta secundario, a pesar de que la evidencia de esto es todavía muy limitada⁴.

En este sentido, cabe destacar el estudio de Papamichael *et al.*, que mostró que la monitorización proactiva era superior la reactiva en pacientes

en tratamiento con ADA²⁰. De igual manera, la monitorización proactiva de IFX demostró que era superior a la reactiva cuando se comparaba con una cohorte retrospectiva²⁸. Es conveniente destacar que la mayoría de la información disponible en la literatura proviene de estudios de cohortes observacionales con IFX, mientras que los datos con ADA son escasos. Syed *et al.* observaron tanto para IFX como ADA que la monitorización proactiva era superior a la reactiva (odds ratio [OR]: 4,76; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 1,65-13,67; $p = 0,0019$) y al grupo control [OR: 6,10; IC 95%: 2,19-17,02; $p = 0,0002$] para alcanzar la persistencia en el tratamiento a un año²⁹.

Recientemente, Giráldez-Montero *et al.* revisaron las estrategias de monitorización farmacocinética de los anti-TNF, así como el uso de métodos de dosificación individualizada en EII. No se describieron los criterios de inclusión ni los criterios de exclusión de los estudios relacionados con las estrategias de monitorización farmacocinética, y se seleccionaron tanto estudios aleatorizados como estudios observacionales. Concluyeron que existe una tendencia de uso de la monitorización proactiva frente a la reactiva al presentar una mayor duración de respuesta al tratamiento y menores tasas de recaídas y discontinuaciones, aunque también destacaron que la evidencia disponible todavía era muy limitada y de baja calidad³⁰.

La realización de pruebas genéticas previas al inicio de un tratamiento con fármacos biológicos en EII puede suponer un paso más en la individualización del tratamiento, con las consiguientes ventajas: 1) Aumento de la seguridad del tratamiento, 2) aumento de la efectividad, y 3) ahorro económico para los sistemas de salud.

Uno de los hallazgos de mayor relevancia ha sido el descubrimiento en el estudio prospectivo PANTS, realizado en 1.240 pacientes que no habían recibido tratamiento, de la asociación entre el locus *HLA-DQA1*05* (rs2097432) con una mayor tasa de inmunogenicidad (hazard ratio (HR) 1,90; IC 95%:1,60-2,25; $p < 0,001$) y de desarrollo de anticuerpos anti-infliximab y adalimumab. Se observaron tasas más altas de inmunogenicidad al año (92%) en los pacientes tratados con IFX en monoterapia y portadores del haplotipo *HLA-DQA1*05*, mientras que las tasas más bajas se constataron en los pacientes tratados con ADA en combinación con un inmunomodulador y que no portaban ese alelo³¹.

En otro estudio retrospectivo, de 252 pacientes con EII, el haplotipo *HLA-DQA1*05* incrementó significativamente el riesgo de formación de anticuerpos anti-infliximab (HR 7,29; IC 95% 2,97-17,191; $p < 0,001$) de forma independiente a la edad, el sexo, el peso y el uso de inmunomoduladores, factores conocidos que afectan a la eliminación de los anticuerpos monoclonales. Se estimó que la terapia combinada con inmunomoduladores reduce el riesgo de inmunogenicidad en portadores y no portadores en un 38% (HR 0,62; IC 95%: 0,30-1,28)³².

En un estudio GWAS se identificaron variantes genéticas en el locus *CD96* (rs9828223; $p < 0,001$) asociadas con la inmunogenicidad y con el fallo en la respuesta clínica³³.

Por otro lado, un estudio holandés que describe el desarrollo de un test genético que incluye diversos polimorfismos (entre ellos *HLA-DQA1*05*, *TPMT*, *NUDT15*) asociados con inmunogenicidad de anti-TNF o con efectos tóxicos de las tiopurinas (por ejemplo, mielosupresión o pancreatitis)³⁴. Todo esto supone un gran potencial para investigar en otras disciplinas en las que IFX juega un papel clave en los algoritmos de tratamiento (por ejemplo, reumatología). También pueden ser relevantes los resultados del estudio INHERIT (NCT04109300), que pretende explorar el valor prospectivo de la determinación del haplotipo *HLA-DQA1*05* en pacientes de EI que pueden ser candidatos a tratamiento con IFX. Esto podría servir para incluir la determinación del haplotipo *HLA-DQA1*05* de forma rutinaria antes de iniciar el tratamiento con anti-TNF³⁵.

Las limitaciones de esta revisión radican en las diferencias en el diseño, la población, los fármacos estudiados, la escala de actividad de la enfermedad o el momento de análisis (inducción o mantenimiento) de los diferentes ECA incluidos. Esta heterogeneidad ha impedido poder realizar análisis conjuntos de los resultados de los diversos ECA. Por ello, persiste todavía la necesidad de ECA prospectivos con diseños más homogéneos y con mayor número de pacientes para analizar los beneficios de la monitorización proactiva de fármacos biológicos en pacientes con EI.

En conclusión, la monitorización farmacocinética permite ajustar de forma individualizada el tratamiento con fármacos biológicos en los pacien-

tes con EI. La evidencia disponible todavía es limitada y de baja calidad, por lo que no es posible de momento asegurar que una estrategia proactiva sea superior a la reactiva. Por otro lado, el reciente desarrollo de técnicas de análisis farmacogenético podría permitir seleccionar *a priori* qué pacientes pueden obtener un beneficio mayor con una terapia concreta en función de su genotipo. Con más datos disponibles, la combinación de ambas estrategias puede suponer una auténtica transformación en el manejo del paciente con EI. Es esencial que el farmacéutico juegue un papel clave en este sentido formando parte del equipo de la unidad de EI.

Financiación

Sin financiación.

Agradecimientos

Queremos agradecer al grupo PKGen de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria por invitarnos a participar con este trabajo al número especial farmacoterapia personalizada en la práctica clínica.

Conflicto de interés

Sin conflictos de intereses.

Bibliografía

1. Al-Bawardy B, Shivashankar R, Proctor DD. Novel and Emerging Therapies for Inflammatory Bowel Disease. *Front Pharmacol*. 2021;12:651415. DOI: 10.3389/fphar.2021.651415
2. Klenske E, Bojarski C, Waldner M, Rath T, Neurath MF, Atreya R. Targeting mucosal healing in Crohn's disease: what the clinician needs to know. *Therap Adv Gastroenterol*. 2019;12:1756284819856865. DOI: 10.1177/1756284819856865
3. Papamichael K, Vande Castele N, Ferrante M, Gils A, Cheifetz AS. Therapeutic Drug Monitoring during Induction of Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy in Inflammatory Bowel Disease: Defining a Therapeutic Drug Window. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23(9):1510-5. DOI: 10.1097/MIB.0000000000001231
4. 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.e3. DOI: 10.1016/j.cgh.2019.03.037
5. Ben-Horin S, Kopylov U, Chowers Y. Optimizing anti-TNF treatments in inflammatory bowel disease. *Autoimmun Rev*. 2014;13(1):24-30. DOI: 10.1016/j.autrev.2013.06.002
6. Papamichael K, Gils A, Rutgeerts P, Levesque BG, Vermeire S, Sandborn WJ, et al. Role for therapeutic drug monitoring during induction therapy with TNF antagonists in IBD: Evolution in the definition and management of primary nonresponse. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(11):182-97. DOI: 10.1097/MIB.0000000000000202
7. Van den Berghe N, Gils A, Thomas D. Achieving Mucosal Healing in Inflammatory Bowel Diseases: Which Drug Concentrations Need to Be Targeted? *Clin Pharmacol Ther*. 2019;106(5):945-54. DOI: 10.1002/cpt.1609
8. Papamichael K, Cheifetz AS. Therapeutic drug monitoring in inflammatory bowel disease: for every patient and every drug? *Curr Opin Gastroenterol*. 2019;35(4):302-10. DOI: 10.1097/MOG.0000000000000536
9. Mitrev N, Vande Castele N, Seow CH, Andrews JM, Connor SJ, Moore GT, et al. IBD Sydney Organisation and the Australian Inflammatory Bowel Diseases Consensus Working Group. 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. DOI: 10.1111/apt.14368
10. Di Paolo A, Arrigoni E, Luci G, Cucchiara F, Danesi R, Galimberti S. Precision Medicine in Lymphoma by Innovative Instrumental Platforms. *Front Oncol*. 2019;9:1417. DOI: 10.3389/fonc.2019.01417
11. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71. DOI: 10.1136/bmj.n71
12. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJM, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17(1):1-12. DOI: 10.1016/0197-2456(95)00134-4
13. Higgins JPT GS. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Versión 5.1.0. 2011; 639 p.
14. Syversen SW, Goll GL, Jørgensen KK, Sandanger Ø, Sexton J, Olsen IC, et al. Effect of Therapeutic Drug Monitoring vs Standard Therapy during Infliximab Induc-
- tion on Disease Remission in Patients with Chronic Immune-Mediated Inflammatory Diseases: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021;325(17):1744-54. DOI: 10.1001/jama.2021.4172
15. Strik AS, Löwenberg M, Mould DR, Berends SE, Ponsioen CI, Van den Brande JMH, et al. Efficacy of dashboard driven dosing of infliximab in inflammatory bowel disease patients; a randomized controlled trial. *Scand J Gastroenterol*. 2021;56(2):145-54. DOI: 10.1080/00365521.2020.1856405
16. Bossuyt P, Claeys S, D'haens S, Hoefkens E, Strubbe B, Marichal D, et al. Ultra-proactive therapeutic drug monitoring based on point-of-care testing of infliximab is not superior to reactive drug monitoring in patients with inflammatory bowel disease: 1 year results of a pragmatic clinical trial. *United Eur Gastroenterol J*. 2020;8(8 Suppl):32. DOI: 10.1177/2050640620927344
17. Assa A, Matar M, Turner D, Broide E, Weiss B, Ledder O, et al. Proactive Monitoring of Adalimumab Trough Concentration Associated With Increased Clinical Remission in Children With Crohn's Disease Compared With Reactive Monitoring. *Gastroenterology*. 2019;157(4):985-96.e2. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.06.003
18. Vande Castele N, Ferrante M, Van Assche G, Ballet V, Compernelle G, Van Steen K, et al. Trough concentrations of infliximab guide dosing for patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2015;148(7):1320-9.e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.02.031
19. Colombel JF, Panés J, D'Haens G, Schreiber S, Panaccione R, Peyrin-Biroulet L, et al. Higher vs. standard adalimumab maintenance regimens in patients with moderately to severely active ulcerative colitis: Results from the SERENE-UC maintenance study. *J Crohn's Colitis*. 2020;14(Suppl 1):S001-S001. DOI: 10.1093/ecco-jcc/ijz203.000
20. D'Haens G, Vermeire S, Lambrecht G, Baert F, Bossuyt P, Pariente B, et al. Increasing Infliximab Dose Based on Symptoms, Biomarkers, and Serum Drug Concentrations Does Not Increase Clinical, Endoscopic, and Corticosteroid-Free Remission in Patients With Active Luminal Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 2018;154(5):1343-51.e1. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.01.004
21. 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. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.07.032
22. Torres J, Bonovas S, Doherty G, Kucharzik T, Gisbert JP, Raine T, et al. ECCO guidelines on therapeutics in Crohn's disease: Medical treatment. *J Crohn's Colitis*. 2020;14(1):4-22. DOI: 10.1093/ecco-jcc/ijz180
23. 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):s1-106. DOI: 10.1136/gutjnl-2019-318484
24. Borren NZ, Paulides E, Frinck JL, Olson RN, Willrich MAV, Van der Woude CJ, et al. Infliximab Trough Levels Are Not Predictive of Relapse in Patients with IBD in Endoscopic Remission: A Multicenter Cohort Study. *Dig Dis Sci*. 2020;1:3. DOI: 10.1007/s10620-020-06645-0

25. Yao J, Jiang X, You JHS. A Systematic Review on Cost-effectiveness Analyses of Therapeutic Drug Monitoring for Patients with Inflammatory Bowel Disease: From Immunosuppressive to Anti-TNF Therapy. *Inflamm Bowel Dis.* 2021;27(2):275-82. DOI: 10.1093/ibd/izaa073
26. Negoescu DM, Enns EA, Swanhorst B, Baumgartner B, Campbell JP, Osterman MT, *et al.* Proactive Vs Reactive Therapeutic Drug Monitoring of Infliximab in Crohn's Disease: A Cost-Effectiveness Analysis in a Simulated Cohort. *Inflamm Bowel Dis.* 2020;26(1):103-11. DOI: 10.1093/ibd/izz113
27. Martelli L, Olivera P, Roblin X, Attar A, Peyrin-Biroulet L. Cost-effectiveness of drug monitoring of anti-TNF therapy in inflammatory bowel disease and rheumatoid arthritis: a systematic review. *J Gastroenterol.* 2017;52(1):19-25. DOI: 10.1007/s00535-016-1266-1
28. Fernandes SR, Bernardo S, Simões C, Gonçalves AR, Valente A, Baldaia C, *et al.* Proactive Infliximab Drug Monitoring Is Superior to Conventional Management in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2020;26(2):263-70. DOI: 10.1093/ibd/izz131
29. Syed N, Tolaymat M, Brown SA, Sivasailam B, Cross RK. Proactive Drug Monitoring Is Associated with Higher Persistence to Infliximab and Adalimumab Treatment and Lower Healthcare Utilization Compared with Reactive and Clinical Monitoring. *Crohn's Colitis 360.* 2020;2(3):1-7. DOI: 10.1093/crocol/otaa050
30. Giráldez-Montero JM, González-López J, Campos-Toimil M, Lamas-Díaz MJ. Therapeutic drug monitoring of anti-tumour necrosis factor- α agents in inflammatory bowel disease: Limits and improvements. *Br J Clin Pharmacol.* 2021;87(5):2216-27. DOI: 10.1111/bcp.14654
31. Sazonovs A, Kennedy NA, Moutsianas L, Heap GA, Rice DL, Reppell M, *et al.* HLA-DQA1*05 Carriage Associated With Development of Anti-Drug Antibodies to Infliximab and Adalimumab in Patients With Crohn's Disease. *Gastroenterology.* 2020;158(1):189-99. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.09.041
32. Wilson A, Peel C, Wang Q, Pananos AD, Kim RB. HLA-DQA1*05 genotype predicts anti-drug antibody formation and loss of response during infliximab therapy for inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020;51(3):356-63. DOI: 10.1111/apt.15563
33. Aterido A, Palau N, Domènech E, Nos Mateu P, Gutiérrez A, Gomollón F, *et al.* Genetic association between CD96 locus and immunogenicity to anti-TNF therapy in Crohn's disease. *Pharmacogenomics J.* 2019;19(6):547-55. DOI: 10.1038/s41397-019-0090-4
34. Bangma A, Voskuil MD, Uniken Venema WTC, Brugge H, Hu S, Lanting P, *et al.* Predicted efficacy of a pharmacogenetic passport for inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020;51(11):1105-15. DOI: 10.1111/apt.15762
35. Preemptive HLA Genotyping for the Safe Use of Infliximab-combination Therapy in Inflammatory Bowel Disease (INHERIT) [Internet] [consultado 26/06/2021]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04109300>