



**Universidad  
de La Laguna**

# **UTILIDAD DE LA DETERMINACIÓN DE NIVELES DE INFLIXIMAB**

**EN LA PRÁCTICA CLÍNICA HABITUAL  
EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CANARIAS**

**Autor: Omar Rodríguez Pérez**

**Tutores: Enrique Quintero Carrión y Marta Carrillo Palau**

Departamento de Ciencias de la Salud - Sección de Medicina

**Departamento de Gastroenterología - CHUC**

2019-2020

# ÍNDICE

Glosario .....	3
Resumen .....	4
Abstract.....	5
Introducción.....	6
Hipótesis y Objetivos .....	13
Material y Métodos.....	14
Resultados.....	19
Discusión .....	23
Conclusiones.....	27
¿Qué he aprendido durante este TFG? .....	27
Bibliografía.....	28
Anexos.....	30
- Anexo 1 .....	30
- Anexo 2 .....	31

## **GLOSARIO**

**EII:** Enfermedad Inflamatoria Intestinal.

**EC:** Enfermedad de Crohn.

**CU:** Colitis Ulcerosa.

**CI:** Colitis Indeterminada.

**Anti-TNF:** anticuerpos contra el factor de necrosis tumoral.

**IFX:** infliximab.

**ADAs:** anticuerpos anti-infliximab.

**PCR:** proteína C reactiva.

**CF:** calprotectina fecal.

**TDM:** monitorización terapéutica de fármaco.

**VGS:** valoración global subjetiva.

**IMM:** inmunomodulador.

## **RESUMEN**

Contexto.- Los fármacos anti-TNF son tratamientos efectivos en la EII, sin embargo, aproximadamente un 40% de los pacientes dejan de responder al mismo. La monitorización de los niveles del fármaco y de sus anticuerpos (ADAs) puede resultar útil a la hora de optimizar el manejo de estos pacientes.

Objetivo.- Analizar la correlación entre los niveles plasmáticos y anticuerpos de infliximab (IFX) con la actividad de la enfermedad.

Material y Métodos.- Estudio observacional y retrospectivo en el que se incluyeron 181 pacientes en tratamiento con IFX entre marzo 2017 y marzo 2019. Se recogieron variables demográficas, clínicas, analíticas, índices de actividad, valoración global subjetiva (VGS) y pruebas complementarias. Los niveles de IFX y ADAs se registraron en la semana 8, y a los 6, 12, 18 y 24 meses.

Resultados.- De los 171 pacientes analizados, 124 (72,5%) tenían Enfermedad Crohn, 45 (27%) Colitis Ulcerosa y 1 (0,6%) Colitis Indeterminada. En la semana 0, el 82,9% presentaban datos de actividad, 58,6% PCR >5 mg/L y 63,2% calprotectina fecal (CF) >150 µg/kg. A los 12 meses, 127 pacientes continuaban el tratamiento con IFX y un 69% presentaban enfermedad estable, estando 44,1% de ellos intensificados. A los 24 meses, 90 pacientes continuaban con el tratamiento, estando 80% estables y 43,3% intensificados. Se observó que niveles de IFX > 7 µg/mL en la semana 8 se correlacionan con enfermedad estable tanto en ese momento como a los 18 meses. En el análisis multivariado, los factores que se asociaron a suspensión precoz fueron el fenotipo estenosante de la Enfermedad de Crohn, PCR >5 mg/L a los 6 y 12 meses, CF >150 µg/kg a los 12 meses y presencia de ADAs a los 12 meses.

Conclusiones.- La monitorización de los niveles séricos de IFX y sus anticuerpos puede ser útil para optimizar el tratamiento. Niveles de IFX > 7 µg/mL se asocian con mejor respuesta clínica. El fenotipo de la enfermedad y los parámetros inflamatorios podrían influir en el mantenimiento del tratamiento a largo plazo.

**Palabras clave:** Enfermedad inflamatoria intestinal; Anti-TNF; Inmunogenicidad; Monitorización terapéutica de fármacos; Optimización infliximab.

## **ABSTRACT**

Background.- Anti-TNF drugs are effective treatments for IBD, however, approximately 40% of patients stop responding to it. The use of monitoring the levels of the drug and its antibodies (ADAs) can be useful to modify the management of these patients.

Objective.- To analyze the correlation between plasma levels and infliximab antibodies with the activity of the disease.

Material and Methods.- Observational and retrospective study that include 181 patients on infliximab (IFX) treatment between March 2017 and March 2019. Demographic, clinical and analytical variables, activity indices, Physician Global Assessment (PGA) and complementary tests were collected. IFX and antibody levels were registered at week 8 and at 6, 12, 18 and 24 months.

Results.- 171 patients were analyzed, of which 124 (72,5%) had Crohn's Disease, 45 (27%) Ulcerative Colitis and 1 (0,6%) Indeterminate Colitis. At week 0, 82,9% had active disease, 58,6% CRP > 5 mg/L and 63,2% fecal calprotectin (FC) > 150 µg/kg. At 12 months, 127 patients continued IFX treatment and 69% had stable disease and 44,1% had intensified their treatment. At 24 months, 90 patients continued treatment, being 80% stable and 43,3% intensified. IFX levels > 7 µg/mL at week 8 were found to correlate with stable disease at that moment and at 18 months. In the multivariate analysis, the only factors that were associated with early suspension were the stenosing phenotype of Crohn's Disease, CRP > 5 mg/L at 6 and 12 months, CF > 150 µg/kg at 12 months and presence of ADAs at 12 months.

Conclusions.- Monitoring the serum levels of IFX and its antibodies can be useful to optimize treatment. IFX > 7 µg/mL are associated with better clinical response. The phenotype of the disease and the inflammatory parameters could influence the maintenance of long-term treatment.

**Keywords:** Inflammatory bowel disease; Anti-TNF; Immunogenicity; Therapeutic Drug Monitoring; Infliximab optimization.

## INTRODUCCIÓN

La Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) es un término genérico que agrupa a un conjunto de patologías crónicas que afectan al tubo digestivo en una o varias de sus partes. En la actualidad, es importante un manejo correcto de las mismas debido a que suponen una disminución de la calidad de vida de quienes la padecen, y a largo plazo, un riesgo aumentado de desarrollar un carcinoma colorrectal.

Estas enfermedades se caracterizan por cursar en forma de brotes a lo largo de la vida del paciente, cuyas características dependerán de la gravedad de su patología, así como de la respuesta que tenga al tratamiento. La sintomatología que presentan suele ser: diarrea, dolor y distensión abdominal, hemorragia digestiva baja, desnutrición y pérdida de peso debido a la malabsorción de nutrientes. A veces pueden aparecer signos inflamatorios como la fiebre y manifestaciones extraintestinales.

De acuerdo con el Instituto Nacional de Estadística, la tasa de morbilidad hospitalaria de EII a nivel nacional es de 26 casos/100.000 habitantes año, siendo un poco más baja a nivel de la comunidad autónoma de Canarias, 22/100.000 habitantes año. En la provincia de Santa Cruz de Tenerife, esta tasa aumenta ligeramente, a 24 casos/100.000 habitantes año. Esta entidad suele afectar con la misma frecuencia tanto a hombres como a mujeres. Aparece sobre todo en jóvenes y a edades medias, aunque algunos estudios sugieren que hay un segundo pico de incidencia en torno a los 60-80 años, presentando por tanto una distribución bimodal <sup>[1]</sup>.

La EII presenta una etiopatogenia multifactorial. Se ha visto que está asociada a numerosos factores, como factores genéticos (polimorfismos en el gen NOD2/CARD15 y en los receptores tipo Toll 4), ambientales (dieta, estilo de vida), inmunitarios (alteración de la inmunidad innata y adaptativa) y biológicos (composición de la microbiota intestinal) <sup>[2]</sup>.

Agrupar fundamentalmente a dos entidades, la Enfermedad de Crohn (EC) y la Colitis Ulcerosa (CU):

- **EC:** puede afectar a todo el tubo digestivo, desde la boca hasta el ano, aunque su localización más frecuente es la ileocólica. Afecta de forma transmural y discontinua. Es característica la configuración en empedrado de la mucosa y la

formación de granulomas epitelioides no caseificantes en el 50% de los que la padecen, así como lesiones perianales (abscesos y fístulas).

- **CU:** más frecuente que la anterior. Presenta afectación exclusiva de la mucosa del recto y colon con aparición de úlceras. Comienza en el recto y asciende de forma superficial y continua por el colon. Es característica la presencia de pseudopólipos y abscesos crípticos.

En un 10-20% de los casos no podremos distinguir una entidad de la otra, denominándose en estas situaciones Colitis Indeterminada (CI).

El diagnóstico se basará en una adecuada anamnesis en la que aparezcan los antecedentes familiares, hábitos de vida (tabaco, alcohol, dieta) y sintomatología experimentada, así como una exploración física completa. Posteriormente se podrán solicitar pruebas complementarias que permitan reforzar o confirmar nuestra sospecha diagnóstica, como técnicas de laboratorio (análisis de sangre y heces) y pruebas de imagen (endoscopia, cápsula endoscópica, ecografía, TC y RMN).

La EII se puede beneficiar tanto de tratamiento médico como de tratamiento quirúrgico. Habitualmente este último se usará en tres situaciones: fracaso del tratamiento médico, aparición de complicaciones y ante displasia grave o neoplasia.

Clásicamente se ha planteado un tratamiento médico escalonado, empezando por fármacos menos potentes y, en caso de fracaso terapéutico, ir aumentando la potencia del tratamiento (estrategia *step-up*). Sin embargo, la tendencia en los últimos años, y especialmente en casos graves, es el uso cada vez más precoz de fármacos biológicos para intentar frenar la evolución de la enfermedad y evitar el desarrollo de complicaciones posteriores (estrategia *top down*).

Los fármacos a emplear son, de menor a mayor potencia (*Figura 1*):

- **5-ASA** (mesalazina, sulfasalazina...): Son los más utilizados. Se pueden administrar de forma oral o tópica (supositorios o enemas), esta última usada preferentemente en casos de enfermedad muy distal (proctitis). Sirven para tratamiento tanto de los brotes como de mantenimiento.
- **Corticoides:** útiles en el tratamiento del brote de ambas enfermedades, pero no como mantenimiento. Se pueden administrar por vía rectal, oral o intravenosa.

- **Inmunosupresores:** pueden ser de acción rápida, usándose en los brotes que no responden a corticoides (ciclosporina, tacrolimus), o de acción lenta, como tratamiento de mantenimiento, lo que nos permite reducir la dosis de corticoides (azatioprina, metotrexate).
- **Fármacos biológicos:** muy agresivos, pueden aumentar el riesgo de linfomas, leucemia y psoriasis y reactivar enfermedades latentes, por lo que antes de administrarlos se debe solicitar una radiografía de tórax, una prueba de tuberculina y una serología de VHB y VIH. Se pueden dividir en: anticuerpos del factor de necrosis tumoral (anti-TNF) (infliximab, adalimumab, certolizumab pegol y golimumab), inhibidores de la molécula de adhesión (vedolizumab y natalizumab) e inhibidores de interleucina 12/23 p-40 (ustekinumab) [3].

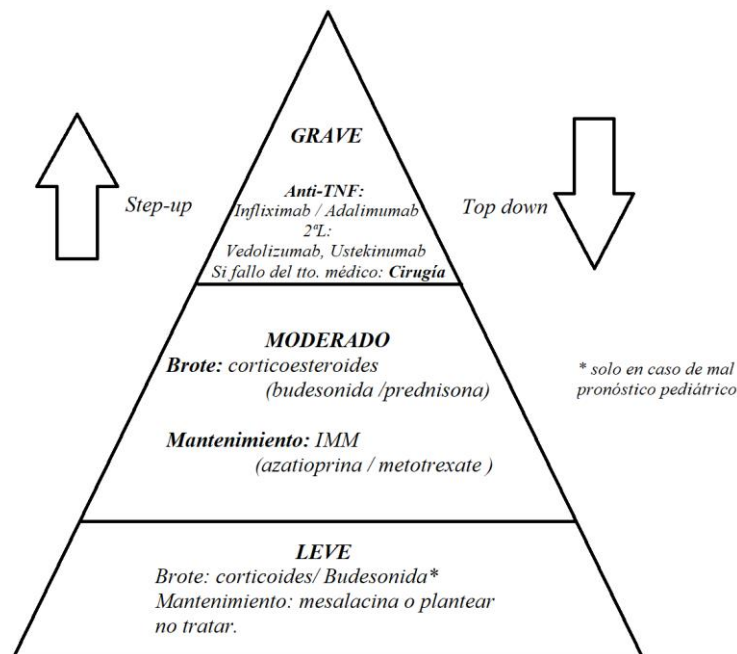


Figura 1. Tratamiento escalonado de la EII. IMM, inmunomoduladores; anti-TNF, anticuerpos contra el factor de necrosis tumoral.

El uso de terapias biológicas anti-TNF ha supuesto un punto de inflexión en la historia natural de la EII refractaria a otros tratamientos y se ha asociado a una mayor curación de la mucosa, reducción de hospitalizaciones y cirugías y una mejora en la calidad de vida del paciente, demostrando así su eficacia [4].

Infliximab (IFX) es un anticuerpo quimérico contra el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) muy útil para la inducción y mantenimiento de la remisión en la Enfermedad de Crohn y la Colitis Ulcerosa. La tendencia general es presentar una respuesta óptima



inicial, pues hasta el 90% de los pacientes con EC responden al tratamiento de inducción [5]. Sin embargo, el fracaso terapéutico no es infrecuente: 10-40% de los pacientes no presentan respuesta al finalizar la inducción (semana 8), lo que se conoce como fallo de respuesta primario. Un 24-46% tiene respuesta inicial, pero la pierde después del primer año del tratamiento, es decir, presenta un fallo de respuesta secundario. Además, aproximadamente el 10% de los pacientes sufren, en algún momento del tratamiento, una reacción adversa que obliga a suspender el fármaco [4].

Diversos estudios han demostrado que niveles séricos óptimos de IFX se asocian a una mejor inhibición del TNF $\alpha$  en los tejidos en donde se asienta la enfermedad, y a un menor desarrollo de anticuerpos anti-TNF $\alpha$  (ADAs). Por ejemplo, en el estudio TAXIT, realizado por Vande Casteele et al. se concluyó que, en comparación con los pacientes que presentaban niveles séricos de IFX por debajo de 3  $\mu\text{g/ml}$ , los que tenían niveles entre 3 y 7  $\mu\text{g/ml}$  durante la fase de inducción, presentaban una menor PCR y menos desarrollo de ADAs y, en la fase de mantenimiento, mejores niveles de fármaco durante el seguimiento y un menor desarrollo de anticuerpos antifármacos [6]. Por ello, es lógico pensar que el fracaso del tratamiento anti-TNF $\alpha$  se asocia con concentraciones insuficientes de fármaco.

Actualmente el motivo del fracaso terapéutico se desconoce con exactitud, no obstante, se ha relacionado con diversos factores que se pueden agrupar en: farmacocinéticos, relacionados con la enfermedad misma, y clínicos-analíticos [7].

- Factores farmacocinéticos:

- **Adherencia al tratamiento:** un tratamiento continuado se asocia con niveles de fármaco más elevados que una administración intermitente.
- **Formación de anticuerpos contra el anti-TNF $\alpha$ :** este tipo de fármacos, al interaccionar con el sistema inmune puede provocar la formación de anticuerpos antifármaco en el 65,3% de los pacientes [7]. Se han identificado diferentes subclases de IgG, siendo la principal IgG4. Su aparición condiciona la pérdida de eficacia, e incluso, las decisiones terapéuticas que se hagan a posteriori. El tabaquismo se asocia a una mayor inmunogenicidad al IFX [4].
- **Aclaramiento del fármaco:** por degradación en el sistema retículoendotelial.

- Factores relacionados con la enfermedad: vías inflamatorias no mediadas por TNF $\alpha$  o causas secundarias de la misma (sobrecrecimiento bacteriano, neoplasias, etc).
- Factores clínicos y analíticos: una menor duración de la enfermedad, edad más joven y la adición de inmunosupresores se ha asociado a una mayor respuesta terapéutica, así como el fenotipo inflamatorio en la EC. Por el contrario, los episodios agudos de CU, proteína C reactiva y calprotectina fecal altas y niveles de albúmina bajos se asocian a una respuesta menor.

En la *Tabla 1* se puede observar de forma esquematizada los posibles mecanismos que llevan al fracaso terapéutico.

Factores	Relación con farmacocinética
Sexo	Mayor aclaramiento en varones
Peso	Puede aumentar el aclaramiento con IMC elevado
PCR elevada	Aumenta el aclaramiento
Albúmina baja	Aumenta el aclaramiento
Tipo de enfermedad y actividad	CU podría tener un aclaramiento mayor que EC Actividad inflamatoria mayor aclaramiento
Presencia de ATI	Aumenta el aclaramiento Peores resultados clínicos
Niveles de TNF- $\alpha$ basal altos	Pueden disminuir la concentración de fármaco por un incremento del aclaramiento
Uso concomitante de inmunomoduladores	Disminuye la formación de ATI Reduce el aclaramiento del fármaco

*Tabla 1. Posibles mecanismos que conducen al fracaso terapéutico. IMC, índice de masa corporal; PCR, proteína C reactiva; ATI, anticuerpos anti-infliximab, EC, enfermedad de Crohn; CU, colitis ulcerosa; TNF $\alpha$ , factor de necrosis tumoral  $\alpha$ .*

*Adaptado de: <sup>[6]</sup> María López-Ibáñez, Ignacio Marín-Jiménez. Niveles de fármaco y anticuerpos antifármaco en el manejo clínico del paciente con enfermedad inflamatoria intestinal. 2016. DOI: 10.1016/j.gastrohep.2015.09.012*

En los últimos años, la monitorización terapéutica del fármaco (TDM) ha presentado un interés creciente para optimizar el tratamiento biológico, intentando evitar la pérdida de respuesta. Se basa en monitorizar los niveles de IFX para alcanzar una concentración adecuada del mismo. Un estudio danés demostró que la intensificación del tratamiento basada en las concentraciones plasmáticas del fármaco era más rentables que la basada en la sintomatología del paciente, aunque no se observaron diferencias en la eficacia clínica <sup>[8]</sup>.

Distinguimos dos tipos de TDM dependiendo del contexto en el que se utilice <sup>[7]</sup>:

- **TDM reactiva:** se aplica en pacientes que no responden a la terapia (enfermedad activa). La monitorización en este caso permite conocer la causa del fracaso terapéutico, como fallos farmacocinéticos, farmacodinámicos o aparición de anticuerpos.
- **TDM proactiva:** se lleva a cabo en pacientes que se encuentran en remisión clínica (enfermedad inactiva). Varios estudios retrospectivos, como el realizado por Papamichael et al. <sup>[9]</sup> han sugerido que este tipo de monitorización se asocia a una mayor duración de niveles adecuados de IFX en plasma, a un menor desarrollo de ADAs y reacciones graves a la infusión y a una menor necesidad de hospitalización y/o cirugías.

Se ha demostrado que los pacientes que fallan a terapias anti-TNF presentan una peor respuesta a tratamientos posteriores, por ello, es de suma importancia optimizar el uso de terapias biológicas <sup>[3]</sup>.

El problema se presenta cuando, debido a la heterogeneidad de los estudios que existen respecto al tema, no se han establecido unos niveles séricos “de corte” para aumentar la probabilidad del éxito terapéutico ni para conocer cuándo es el momento más adecuado para realizar la medición de niveles. Aunque no hay protocolos estandarizados sobre la pérdida de respuesta al tratamiento, cada vez hay más evidencia de la utilidad de la monitorización de niveles y anticuerpos de anti-TNF.

Ante toda sospecha de reactivación de la enfermedad, esta se debe de confirmar, primero en base a la clínica y factores analíticos, y posteriormente, con pruebas de imagen. Una vez confirmada, basándonos en una estrategia guiada por niveles, sería interesante valorar las concentraciones de fármaco y ADAs, pudiendo encontrarnos con tres situaciones:

- **Niveles de IFX normales o altos (fallo primario):** probablemente el proceso inflamatorio esté siendo producido por una vía diferente a la del TNF $\alpha$ .
- **Niveles de IFX bajos con ADAs:** aunque en algunos sujetos la aparición de anticuerpos puede ser transitoria, en otros puede suponer una pérdida de respuesta definitiva.

Un estudio realizado por *Vande Castele et al.* en el que se analizaron 1232 muestras séricas consecutivas de 90 pacientes con EC y CU tratados con IFX

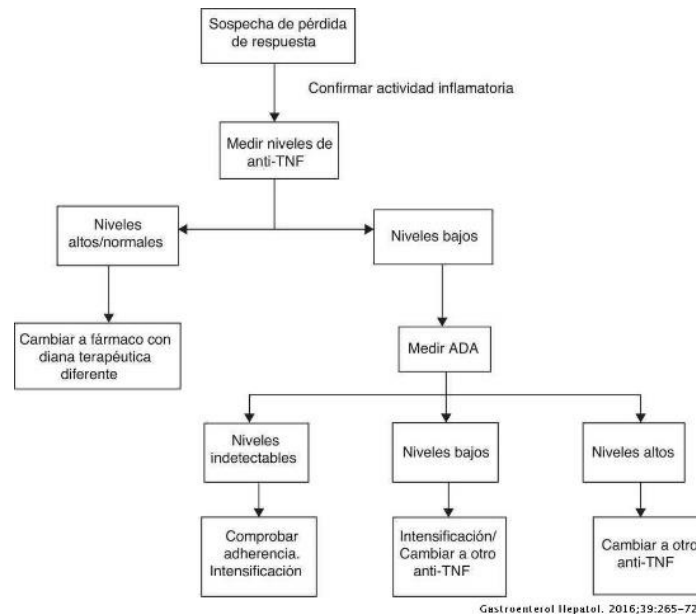
mostró que, de los que presentaron ADAs, un 28% fueron transitorios y un 72% persistieron en el tiempo [6].

- **Niveles de IFX bajos sin ADAs:** se deberá confirmar una buena adherencia terapéutica.

Estos datos nos permiten hacernos una idea de lo que está ocurriendo y actuar en consecuencia. Por tanto, ante un fracaso terapéutico, hay que contemplar dos escenarios posibles:

- **Pérdida de respuesta relacionada con niveles IFX bajos o formación de ADAs:** en estos casos se puede intensificar el tratamiento (aumentando la dosis o acortando el intervalo entre administraciones), administrar un inmunosupresor como tratamiento sinérgico, o cambiar a otro anti-TNF (especialmente si hay niveles de ADAs elevados), con el objetivo de aumentar los niveles de fármaco.
- **Ausencia de respuesta clínica a pesar de niveles IFX adecuados (fallo primario):** debe considerarse un cambio de diana terapéutica en lugar de insistir en el mismo tratamiento.

Un estudio realizado en el Hospital Gregorio Marañón propone el siguiente algoritmo que esquematiza el manejo de las situaciones comentadas anteriormente [6]:



*Algoritmo 1: Algoritmo del manejo guiado por niveles de anti-TNF y anticuerpos anti-TNF (ADAs). Adaptado de: [6] María López-Ibáñez, Ignacio Marín-Jiménez. Niveles de fármaco y anticuerpos antifármaco en el manejo clínico del paciente con enfermedad inflamatoria intestinal. 2016. DOI: 10.1016/j.gastrohep.2015.09.012*

Es evidente que se necesitan más estudios a largo plazo que aclaren algunas de las limitaciones actuales que se presentan para establecer la correlación entre evolución de la enfermedad, los niveles de fármaco y la presencia de ADAs, así como la aplicación de la TDM en la práctica clínica, y la interpretación de sus resultados.

## **HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

La monitorización de niveles de fármacos y anticuerpos antifármacos se han utilizado para optimizar el tratamiento biológico, especialmente en la pérdida de respuesta, pero también para ayudar en las decisiones clínicas a lo largo del seguimiento del paciente. Por ello, parece que un seguimiento monitorizado permitiría ayudar en la toma de decisiones y a entender mejor la relación entre la actividad de la enfermedad, niveles de fármaco, producción de anticuerpos y el papel del co-tratamiento de inmunosupresores.

Bajo las premisas anteriores, se establece que los objetivos principales del presente estudio son:

1. Describir las características de los pacientes en tratamiento con IFX en el Complejo Hospitalario Universitario de Canarias (CHUC).
2. Analizar y describir los niveles plasmáticos de infliximab en los pacientes que han recibido este tratamiento.
3. Analizar y describir la presencia de ADAs frente IFX.
4. Investigar la asociación entre los niveles de IFX y ADAs y la actividad clínica, analítica, endoscópica y radiológica de la enfermedad.

Del mismo modo, aunque de forma secundaria, pretende:

1. Analizar la presencia de efectos secundarios e infecciones en relación con los niveles de fármaco.
2. Identificar el papel del co-tratamiento con fármacos inmunomoduladores en la farmacocinética del IFX y la presencia de ADAs.
3. Estimar la influencia de los niveles terapéuticos y la presencia de ADAs con la aparición de reacciones a la infusión y pérdida de respuesta.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Este estudio es del tipo observacional y retrospectivo (EPA-OD) y fue llevado a cabo en el Complejo Hospitalario Universitario de Canarias (CHUC). Se incluyeron a un total de 181 pacientes mayores de 18 años diagnosticados de Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa que estuvieran en tratamiento con infliximab y en los que se midieron niveles de fármaco y presencia de ADAs, según la práctica clínica habitual, entre marzo 2017 y marzo 2019. Los pacientes que presentaron negativa a la participación del estudio, embarazo, mala adherencia terapéutica y/o éxitus fueron excluidos.

Se accedió a una base de datos codificada donde la información de cada paciente se disoció de sus datos personales identificativos. A lo largo de todo el estudio se identificó al paciente con un código al que tuvo acceso únicamente los investigadores principales.

Toda la información recogida se incluyó en una hoja de cálculo electrónica en la que se registraron datos demográficos, características de la enfermedad, tratamientos médicos previos, pruebas de imagen, datos farmacológicos y cirugías. En la *Tabla 2* se puede observar las variables recogidas en el estudio.

<i>Demográficas</i>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Sexo</li><li>- Edad</li><li>- IMC</li><li>- Tabaquismo</li><li>- Año de diagnóstico</li></ul>
<i>Relacionadas con la actividad de la EII</i>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Diagnóstico (EC, CU o CI)</li><li>- Clasificación Montreal</li><li>- Índice Harvey-Bradshaw</li><li>- Índice de Mayo parcial</li><li>- PCR y calprotectina fecal</li><li>- Enfermedad perianal</li></ul>
<i>Tratamientos previos</i>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Tipo (5-ASA, corticoides, IMM, biológicos), duración, necesidad de intensificación, suspensión y motivo de suspensión.</li></ul>

<i>Actividad en pruebas de imagen</i>	- Colonoscopia - EnteroRMN
<i>Farmacológicas</i>	- Niveles de IFX - Presencia de ADAs - Presencia de reacciones adversas - Suspensión IFX y motivo de suspensión.
<i>Cirugía</i>	- Tipo - Cirugía previa

Tabla 2. Variables a estudio. EC, Enfermedad de Crohn; CU, Colitis Ulcerosa; CI, Colitis Indeterminada; IMC, índice de masa corporal; PCR, proteína C reactiva; IMM, inmunomoduladores; IFX, infliximab; ADAs, anticuerpo anti-infliximab

La actividad de la enfermedad se definió según el índice de Harvey-Bradshaw para la Enfermedad de Crohn y el índice de Mayo parcial para la Colitis Ulcerosa:

- **Índice de Harvey-Bradshaw:** es una simplificación del CDAI (*Crohn's Disease Activity Index*) lo que lo convierte en la herramienta más utilizada para valorar de forma ambulatoria la evolución clínica de los pacientes con EC. Se basa en la anamnesis y la exploración física. Tiene en cuenta 5 variables: estado general del paciente, presencia de dolor abdominal, masa abdominal, número de deposiciones líquidas el día previo a la valoración y aparición de complicaciones. Las tres primeras variables recibirán diferente puntuación (de 0 a 4) dependiendo de la magnitud en la que se presenten, las otras dos, en cambio, recibirán 1 punto por cada deposición y/o complicación que aparezca. Finalmente se sumarán todos los puntos y se obtendrá una puntuación que indicará el nivel de la actividad de la enfermedad:
  - **< 5 puntos:** remisión.
  - **5-7 puntos:** enfermedad leve.
  - **8-16 puntos:** enfermedad moderada.
  - **> 16 puntos:** enfermedad grave.

### ÍNDICE DE HARVEY-BRADSHAW

	<b>0 puntos</b>	<b>1 punto</b>	<b>2 puntos</b>	<b>3 puntos</b>	<b>4 puntos</b>
<b>Estado general</b>	Muy bueno	Ligero decaimiento	Malo	Muy malo	Terrible
<b>Dolor abdominal</b>	No	Leve	Moderado	Severo	
<b>Masa abdominal</b>	No	Dudosa	Definitiva	Definitiva y dolorosa	
<b>Número deposiciones líquidas al día</b>	1 punto por cada deposición líquida el día previo				
<b>Complicaciones</b> (1 punto por cada una )	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Artralgia</li> <li>- Uveítis</li> <li>- Eritema nodoso</li> <li>- Úlceras aftosas</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fisura anal</li> <li>- Nueva fístula</li> <li>- Absceso</li> <li>- Pioderma gangrenoso</li> </ul>		

*Tabla 3. Índice de Harvey-Bradshaw para la Enfermedad de Crohn.*

- **Índice de Mayo parcial:** se trata de un índice simplificado del índice de Mayo completo, pues excluye la valoración endoscópica de la enfermedad, teniendo en cuenta únicamente los siguientes tres parámetros: frecuencia de la defecación, presencia de sangre en heces y la evaluación global del médico de la enfermedad. Cada uno de ellos se puntuará de 0 a 3 de acuerdo con el criterio clínico del médico. Tras sumar todas los puntos se obtendrá, al igual que el caso anterior, una puntuación final que equivale a un nivel de actividad:
  - **< 2 puntos:** remisión.
  - **2-4 puntos:** enfermedad leve.
  - **5-7 puntos:** enfermedad moderada.
  - **> 7 puntos:** enfermedad grave.



### ÍNDICE DE MAYO PARCIAL

<b>Parámetro</b>	<b>Evaluación clínica</b>	<b>Puntuación</b>
<b>Frecuencia de defecación (por día)</b>	- Frecuencia normal	0
	- 1,2 más de lo normal	1
	- 3,4 más de lo normal	2
	- $\geq 5$ más de lo normal	3
<b>Sangrado rectal</b>	- Ninguno	0
	- Hilos de sangre en menos de la mitad de las deposiciones	1
	- Sangre obvia en la mayoría de las deposiciones	2
	- Sangre sin heces	3
<b>Evaluación global del médico</b>	- Normal	0
	- Enfermedad leve	1
	- Enfermedad moderada	2
	- Enfermedad severa	3

*Tabla 4. Índice de Mayo parcial para la Colitis Ulcerosa.*

Por otro lado, la actividad objetivada a través de pruebas de imagen (endoscopia y RMN) se registraron al inicio del estudio y a los 6, 12, 18 y 24 meses. Por otro lado, los niveles séricos de IFX y de ADAs se midieron al final de la inducción (semana 8) y durante el periodo de seguimiento (6, 12, 18 y 24 meses). Además, se registraron niveles de calprotectina fecal (CF).

- Se consideró al fumador activo como aquel que presentaba un consumo activo medio de  $> 2$  cigarrillos al día y como no fumador, a quien hubiera dejado de fumar al menos en los 6 meses previos a la valoración, o que nunca haya fumado.
- La respuesta clínica en la Enfermedad de Crohn se definió como una mejoría de los síntomas mediante la valoración global subjetiva (VGS) o la disminución  $\geq 3$  puntos en el índice de Harvey Bradshaw en comparación con el valor basal y la reducción progresiva de corticoides sistémicos. En la Colitis Ulcerosa, la respuesta clínica se consideró tanto por la mejoría de los síntomas según la VGS,

como por la disminución en el índice de Mayo parcial  $\geq 3$  puntos en comparación con el valor basal y la reducción progresiva de los corticoides sistémicos.

- En cuanto a la remisión clínica, en la EC se definió como una puntuación del índice de Harvey-Bradshaw  $\leq 4$  puntos con desaparición de los síntomas según VGS y sin uso de corticoides. En cambio, una puntuación del índice de Mayo parcial  $\leq 1$  punto, con una puntuación de 0 en sangrado rectal, con desaparición de los síntomas según la VGS y sin uso de corticoides sugería remisión en la CU.
- Por último, en cuanto a las técnicas de imagen, la respuesta clínica endoscópica se establecía ante una mejoría respecto a la endoscopia previa (curación de úlceras profundas), mientras que una mucosa de aspecto sano indicaba remisión. En pacientes con una resección ileocecal previa se definió recurrencia endoscópica la existencia de lesiones  $\geq 2$  según el score de Rutgeerts. En el caso de la RMN, un menor engrosamiento de la pared distal y afectación de la grasa mesentérica y un aumento de la captación de contraste en el segmento intestinal previamente afectado se asociaba a respuesta clínica, mientras que una normalización de estos hallazgos lo hacía con remisión de la enfermedad.

Las variables cuantitativas se analizaron con medianas y rango intercuartílico o medias y desviación estándar, según si seguían o no una distribución normal. Las cualitativas, en cambio, se describieron con frecuencias absolutas y relativas (%), con sus intervalos de confianza al 95% y se compararon mediante la prueba de Chi-cuadrado. Para la evaluación en el tiempo del desarrollo de síntomas, uso de medicación y necesidad de intervención quirúrgica se utilizaron curvas de Kaplan-Meier. Los test estadísticos están realizados a dos colas y se consideraron significativos a partir de  $p = 0.05$ . Se usó el paquete estadístico SPSS para los análisis.

La organización del estudio se llevó a cabo en los siguientes tiempos: durante los dos primeros meses se desarrolló la base de datos en la que se registraron los parámetros clínicos y farmacocinéticos de los pacientes que forman parte del estudio. En los cinco meses posteriores se procedió a la recogida de información mediante la revisión de datos de las historias clínicas electrónicas bajo la tutela en todo momento por los médicos adjuntos implicados en el estudio. Los últimos dos meses se destinaron al análisis de datos y redacción de informes sobre los resultados.

## RESULTADOS

El tamaño muestral del estudio (N) es de 181 pacientes que recibieron tratamiento con infliximab (IFX) en un periodo de 2 años (desde marzo 2017 hasta marzo 2019). Del total, 10 pacientes no llegaron al final del estudio, 2 por pérdida del seguimiento y 8 por haber fallecido, 3 a causa de infecciones y 2 por neoplasias. Finalmente se analizaron 171 pacientes, de los cuales 124 (72,5%) tenían el diagnóstico de Enfermedad de Crohn (EC), 45 (27%) de Colitis Ulcerosa (CU) y 1 (0,6%) de Colitis Indeterminada (CI). De todos estos, 122 (71%) continuaron con IFX y 49 (29%) lo suspendieron, 24 de ellos durante el primer año de tratamiento (suspensión precoz).

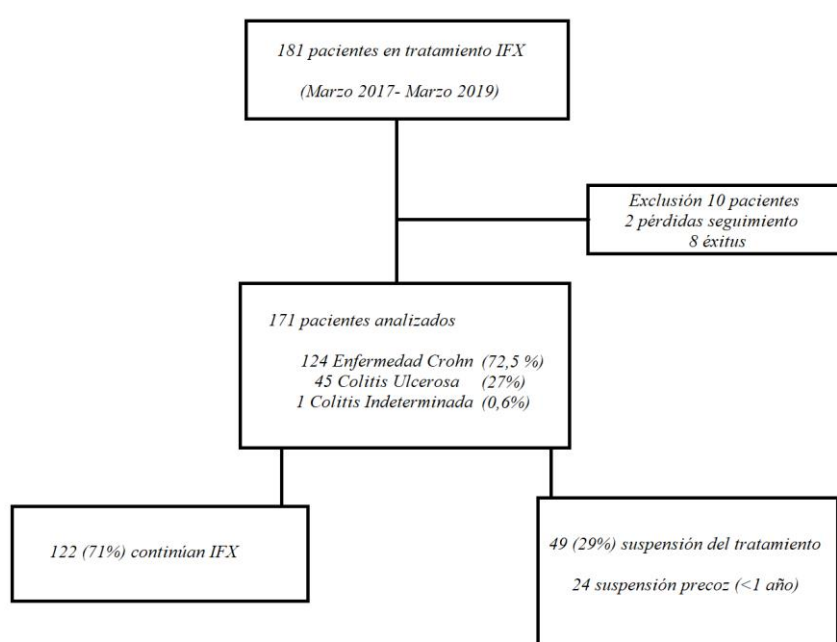


Figura 2. Diagrama de flujo del estudio. IFX, infliximab.

Se analizaron las características basales de los pacientes que conformaban la muestra (Tabla 1). La edad media fue de 46 años con una desviación típica de  $\pm 16$ . La distribución por género demostró que 95 de los pacientes (55,6%) eran varones y 76 (44,4%) eran mujeres. El índice de masa corporal (IMC) medio fue  $26 \pm 6$ . Respecto al hábito tabáquico, 37 pacientes (22,4%) fumaban. La enfermedad perianal estaba presente en 40 de ellos (23,1%). En cuanto a los tratamientos previos, 126 (74%) usaban algún inmunomodulador al inicio del tratamiento con IFX, 12 (7%) habían estado previamente con IFX y 23 (13%) lo había estado con adalimumab. El tiempo medio desde el diagnóstico hasta el inicio con IFX fue de 79 meses.

Del mismo modo se observó la actividad que presentaba la enfermedad de los pacientes al comienzo del estudio (*Tabla 5*) y se registró que tenían una proteína C reactiva (PCR) media de  $13 \pm 16,8$  mg/L y una calprotectina fecal (CF) media de  $492 \pm 647$   $\mu$ g/kg. Además, los pacientes con EC mostraron un índice de Harvey-Bradshaw de  $4 \pm 2$  puntos, mientras que los que padecían CU tuvieron un índice de Mayo parcial de  $6 \pm 3$  puntos.

<u>CARACTERÍSTICAS BASALES</u>		<u>ACTIVIDAD BASAL</u>	
<b>Edad (años)</b>	46 $\pm$ 16	<b>IHB</b>	4 $\pm$ 2
<b>Sexo</b>	95 (55,6%)	<b>IMP</b>	6 $\pm$ 3
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	26 $\pm$ 6	<b>PCR (mg/L)</b>	13 $\pm$ 16,8
<b>Hábito tabáquico</b>	37 (22,4%)	<b>CF (<math>\mu</math>g/kg)</b>	492 $\pm$ 647
<b>Enfermedad perianal</b>	40 (23,1%)	<b>T medio de inicio</b>	79 meses (0-98)
<b>IMM asociado</b>	126 (74%)		
<b>IFX previo</b>	12 (7%)		
<b>ADA previo</b>	23 (13%)		

*Tabla 5. Características basales de los pacientes y actividad basal de su enfermedad.*

*IMC, índice de masa corporal; IMM, inmunomoduladores; IFX, Infliximab; ADA, adalimumab; IHB, Índice Harvey-Bradshaw; IMP, Índice de Mayo parcial; PCR, proteína C reactiva; CF, calprotectina fecal.*

En la semana 0, de acuerdo con la evaluación médica global, el 82,9% de los pacientes presentaban enfermedad activa, 58,6% tenía una PCR > 5 mg/L, 63,2% tenía una CF > 150  $\mu$ g/kg, y además, un 73% estaba en tratamiento con un inmunomodulador. Al final de la inducción (semana 8) el porcentaje de casos activos descendió a un 38% y 9,4% necesitó intensificar el tratamiento. A los 12 meses, 127 pacientes continuaron siendo tratados con IFX, de los cuales 69% habían estabilizado su enfermedad y un 44,1% necesitó intensificación. A los 24 meses, de los 90 pacientes que continuaban con el fármaco, 80% estaba en una situación estable y 43,3% necesitó intensificar. (*Tabla 6*)

	<b>SEMANA 0 N=171</b>	<b>SEMANA 8 N= 159</b>	<b>6 MESES N=148</b>	<b>12 MESES N=127</b>	<b>24 MESES N=90</b>
<b>PCR &gt; 5 mg/L</b>	58,6%	42%	40,4%	36%	37,8%
<b>CF &gt; 150 µg/kg</b>	63,2%	41,2%	48,8%	37,7%	26,9%
<b>Valoración global subjetiva</b>	<b>82,9%</b>	<b>38%</b>	<b>37,8%</b>	<b>31%</b>	<b>20%</b>
<b>IMM</b>	73%	72%	71%	71%	64,4%
<b>Intensificación</b>		9,4%	29,3%	44,1%	43,3%

Tabla 6. Biomarcadores y evolución de la actividad. PCR, proteína C reactiva; CF, calprotectina fecal; IMM, inmunomodulador.

Durante el seguimiento, 50 pacientes (30%) abandonaron el tratamiento con IFX por diversas causas (Tabla 7): 12 (24%) por aparición de reacciones adversas, otros 12 (24%) desarrollaron ADAs, 14 (30%) no respondieron a la terapia de inducción (no respuesta primaria) y 18 (39%) tuvieron una pérdida de respuesta secundaria. Del total de abandonos, 25 (50%) fueron durante el primer año de tratamiento. Este abandono precoz se relaciona en el análisis multivariado con los siguientes factores por presentar un  $p < 0,05$ : una PCR elevada a los 6 meses ( $p=0,003$ ) y a los 12 meses ( $p=0,035$ ), una CF elevada a los 6 meses ( $p= 0,009$ ), presencia de anticuerpos anti-infliximab a los 12 meses ( $p= 0,035$ ) y con el fenotipo estenosante (B2 en la clasificación de Montreal) de la Enfermedad de Crohn ( $p=0,024$ ) (Tabla 8).

<b>N =171</b>	
<b>Suspensión IFX</b>	<b>50 (30%)</b>
- Reacciones adversas	12 (24%)
- ADAs	12 (24%)
- No respuesta primaria	14 (30%)
- Pérdida de respuesta secundaria	18 (39%)
<b>Suspensión IFX precoz (&lt;1 año)</b>	<b>25 (50%)</b>

Tabla 7. Pacientes que abandonaron IFX durante el seguimiento. IFX, infliximab; ADAs, anticuerpos anti-fármaco.

<b>Abandono de IFX</b>	<b>PCR a los 6 meses</b>	<b>CF a los 6 meses</b>	<b>PCR a los 12 meses</b>	<b>ADA a los 12 meses</b>	<b>Fenotipo B2 de la EC</b>
<b>&lt; 1 año</b>	14,42 ± 14,35	887 ± 912	30 ± 36	0 ± 0	32%
<b>≥ 1 año</b>	9 ± 8.9	597 ± 826	7,5 ± 6.4	4,2 ± 14,6	11,8%
<b>p</b>	0,003	0,009	0,035	0,035	0,024

Tabla 8. Factores asociados con la suspensión precoz de infliximab.

PCR, proteína C reactiva; CF, calprotectina fecal; ADAs, anticuerpos anti-infliximab; EC, enfermedad de Crohn; Fenotipo B2, patrón estenosante de la clasificación de Montreal de la Enfermedad de Crohn.

El determinar la correlación entre la actividad de la enfermedad con los niveles de fármaco biológico y la presencia de anticuerpos anti-infliximab también fue uno de los aspectos principales a analizar. Se concluyó que, los pacientes con niveles séricos de IFX > 3 µg/mL llegaron a tener enfermedad estable a los 12 meses del comienzo del tratamiento según la valoración global subjetiva y, a los 18 meses, mostraron ausencia de inflamación tanto en la colonoscopia como en la enteroRMN (p= 0,025). Por otro lado, los pacientes que tenían niveles séricos de IFX > 7 µg/mL presentaron enfermedad estable al acabar la inducción (semana 8) y a los 18 meses (p=0,04). Asimismo a los 6 y 12 meses presentaron una PCR < 5 mg/dL (Tabla 9)

	<b>SEMANA 8</b>	<b>6 MESES</b>	<b>12 MESES</b>	<b>18 MESES</b>	<b>p</b>
<b>Niveles IFX &gt; 3 µg/mL</b>	-	-	<b>VGS estable</b>	No inflamación en técnicas de imagen.	0,025
<b>Niveles IFX &gt; 7 µg/mL</b>	<b>VGS estable</b>	VGS < 5 mg/dL	PCR < 5 mg/dl	VGS estable	0,04

Tabla 9. Correlación entre niveles y ADAs y la actividad de la enfermedad.

IFX, infliximab; PCR, proteína C reactiva; VGS, valoración global subjetiva.

Finalmente, no se observó correlación entre los niveles IFX con los efectos secundarios, las reacciones adversas y la aparición de infecciones. Tampoco se demostró una mejor respuesta ante un tratamiento combinado con inmunosupresores.

## DISCUSIÓN

Estudios anteriores <sup>[3, 7, 9]</sup> apoyan la utilidad de la monitorización con niveles para predecir la respuesta al tratamiento en la enfermedad inflamatoria intestinal, permitiendo así la optimización de la terapia biológica. De la misma manera, asocian niveles elevados de anti-TNF con un mejor control evolutivo <sup>[3, 5, 7, 13]</sup>. En este estudio, se ha observado una correlación entre los niveles de fármaco y presencia de anticuerpos con la actividad clínica, analítica, endoscópica y radiológica de la enfermedad.

Una vez iniciado el tratamiento biológico, la tendencia general de los pacientes es estabilizar su enfermedad, lo que significa que presentan respuesta clínica al mismo. La proporción de sujetos con enfermedad clínicamente activa antes de empezar la terapia es de un 82'9%, mientras que al finalizar el seguimiento, a los 24 meses, se reduce a un 20%. Esta buena respuesta se observa también en los parámetros seleccionados como biomarcadores de la enfermedad (proteína C reactiva (PCR) y calprotectina fecal (CF)) así como en la necesidad de tratamiento combinado con inmunomoduladores (IMM). El porcentaje de pacientes que requieren intensificación aumenta progresivamente, siendo un 9'4% en la semana 8 y un 43'3% a los 24 meses. Esto podría explicarse por la necesidad de optimizar el tratamiento para evitar pérdida de respuesta secundaria.

Asimismo, al analizar la relación de los niveles de anti-TNF con la evolución clínica de la enfermedad, se observa como niveles de infliximab  $> 3 \mu\text{g/mL}$  se asocian a enfermedad estable a partir de los 12 meses de comenzar el tratamiento y, niveles por encima de  $7 \mu\text{g/mL}$  se asocian a estabilidad clínica desde el segundo mes de tratamiento, es decir, desde la semana 8, que se corresponde con el final del régimen de inducción. Estos resultados parecen estar en consonancia con otros estudios retrospectivos que sugieren que durante la fase de mantenimiento, concentraciones superiores a  $7 \mu\text{g/mL}$  se asocian con una mayor probabilidad de curación de la mucosa <sup>[3]</sup>. Actualmente se ha aceptado niveles óptimos de IFX para el control de la enfermedad entre  $3\text{-}7 \mu\text{g/mL}$  <sup>[13]</sup>, si bien es cierto que ya se ha descrito la necesidad de niveles más elevados en escenarios con enfermedad agresiva como la enfermedad perianal <sup>[11]</sup>. Ungar et al. realizaron una cohorte de 145 pacientes diagnosticados de EII y observaron que el 50% presentan una mucosa totalmente curada con niveles de infliximab  $> 4 \mu\text{g/mL}$ , 85% la presentan cuando superan los  $6 \mu\text{g/mL}$  y un 90% lo hace con niveles superiores a  $8 \mu\text{g/mL}$ , llegando a la conclusión de que algunos pacientes pueden necesitar niveles muy altos de fármaco en sangre para alcanzar el objetivo terapéutico <sup>[7]</sup>.

En este estudio, el 30% de los pacientes abandona el tratamiento por diversas causas (reacciones adversas, desarrollo de anticuerpos antifármacos (ADAs) y fallo de respuesta primario y secundario), de los cuales, un 50% lo hace antes de cumplir el primer año de tratamiento. Se relacionan algunos de los factores estudiados con esta interrupción temprana, como son la presencia de ADAs a los 12 meses, la elevación de los biomarcadores (PCR y CF) a los 6 y 12 meses, y el fenotipo estenosante (B2 de la clasificación de Montreal) de la EC.

En la misma línea que estudios previos, este trabajo sugiere que la inmunogenicidad contra el infliximab se relaciona con una reducción de la concentración del fármaco y por tanto, un menor éxito terapéutico. Infliximab, al tener una formulación quimérica, tiene una mayor capacidad para generar anticuerpos que otros anti-TNF completamente humanos. Además, los patrones de glicosilación no humanos, niveles bajos del fármaco y cierta predisposición genética (en concreto, el haplotipo HLA-DRB1) se pueden asociar a un mayor desarrollo de inmunogenicidad [7]. Existe evidencia de casos en los que la presencia de ADAs no se mantiene en el tiempo, sino que fluctúa a lo largo del tratamiento e incluso puede llegar a desaparecer con la intensificación de la terapia o con el uso combinado de un inmunomodulador. Se ha observado que, a diferencia de los ADAs permanentes, que se caracterizan por presentarse en grandes concentraciones generando un importante impacto clínico, los ADAs transitorios tienen características contrarias, es decir, se presentan en menor concentración sérica y tienen menos impacto clínico [10].

Hoy en día no se han establecido valores de corte para considerar los niveles de ADAs como altos o bajos, y de hecho, este estudio no analiza las cifras de dichos niveles, solamente su presencia o ausencia a lo largo del seguimiento. No obstante, otros estudios han intentado establecer estos valores para una mejor optimización del tratamiento, como es el caso de un estudio realizado por Papamichael et al. [10] que considera que, intensificando el tratamiento, se puede superar la inmunogenicidad que habían generado  $\frac{3}{4}$  de los pacientes, siendo esto más fácil cuando los niveles de ADAs son inferiores a 8,8 U/mL.

Con respecto a los biomarcadores de la enfermedad, en este estudio aproximadamente el 60% de los pacientes tienen una PCR > 5 mg/L y una CF > 150  $\mu$ g/kg en la semana 0. Además, se asocian como posibles factores que predisponen a la pérdida precoz de respuesta una PCR > 5 mg/L a los 6 y 12 meses y una CF > 150  $\mu$ g/kg a los 12 meses. Un estudio observacional prospectivo [11] observó que los pacientes que acaban teniendo



fallo de respuesta primario, tenían niveles de PCR y CF más elevados en el momento de iniciar el tratamiento biológico que los pacientes que presentaban desde un principio éxito terapéutico. Además, Brandse et al. <sup>[11]</sup> asocia mayores niveles de ADAs a pacientes con PCR basal más alta. Todo ello significa que es probable que una inflamación basal intensa pueda ser también un determinante en la eficacia del tratamiento biológico. Por el contrario, existen estudios que indican que una mayor PCR se asocia a una mejor respuesta. Esta discordancia se puede deber a que la PCR se asocia al fenotipo inflamatorio (B1 en la clasificación de Montreal de EC, relacionado con una mejor respuesta al tratamiento) pero también con una mayor gravedad <sup>[7,11]</sup>.

La monitorización del nivel de fármaco y de ADAs, así como de los parámetros inflamatorios basales parece que pueden mejorar el manejo de la EII optimizando el tratamiento. Se disponen de datos preliminares, principalmente de estudios retrospectivos, que apuntan que la monitorización terapéutica del fármaco (TDM) proactiva se asocia con un mayor éxito terapéutico en comparación con la TDM reactiva y/o el ajuste de tratamiento basado en la clínica. Esta TDM proactiva permite conocer cuándo es posible reducir el tratamiento, iniciar monoterapia con el fármaco biológico en lugar de asociarlo con un inmunomodulador, reiniciar el tratamiento después de un descanso farmacológico, suspenderlo en caso de remisión completa o bien reanudarlo en caso de ser necesario por niveles inadecuados <sup>[3]</sup>. Todo esto se traduce, por un lado, en la posibilidad de llevar un mejor control de la enfermedad intentando disminuir la exposición al fármaco y los riesgos relacionados y, por otro, permitir el uso de estos medicamentos con mayor seguridad y rentabilidad económica <sup>[9]</sup>.

Debido a los efectos secundarios que pueden generar y a su elevado coste en el mercado, resulta evidente el recurrir a este tipo de tratamientos únicamente en aquellos pacientes que tienen mayores probabilidades de responder a ellos. Además, se han desarrollado fármacos biosimilares que también permiten disminuir el coste de estas terapias sin que aumente el riesgo de inmunogenicidad ni fracaso del tratamiento <sup>[4]</sup>.

Pese a que una terapia monitorizada puede ahorrar la necesidad de tratamiento combinado con inmunosupresores, en este estudio, el 64,4% de los pacientes usan IMM a los 24 meses de seguimiento. Sin embargo, no se pudo demostrar una mejor respuesta gracias a esta combinación, no obstante, su está justificado por diversos estudios, como el ensayo SONIC <sup>[5]</sup>, que los asocian a un menor desarrollo de ADAs, mayores concentraciones de IFX, menor riesgo de recaídas y mayor eficacia terapéutica con curación de la mucosa en

comparación con aquellos pacientes que no los usan. No obstante, siempre se han de considerar estos beneficios a los posibles riesgos que pueden conllevar, como infecciones oportunistas graves, y al mayor gasto sanitario que suponen <sup>[4]</sup>.

En el momento actual de pandemia COVID-19, parece necesario hacer una reflexión sobre la influencia de la monitorización de niveles de IFX y cómo podría afectar la infección a estos pacientes inmunosuprimidos. Si bien es cierto que aún hay poca evidencia sobre la influencia del tratamiento con IFX en pacientes con infección por SARS-CoV-2, parece que la evolución clínica de los pacientes con EII no es peor, y lo que va a condicionarla es el estado nutricional y la presencia de actividad de la enfermedad. Por todo esto, las recomendaciones de las sociedades científicas especializadas en EII, GETECCU (Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa) y ECCO (European Crohn's and Colitis Organization) sugieren mantener los tratamientos biológicos en estos pacientes <sup>[12]</sup>, siempre extremando las medidas de seguridad dadas por el Ministerio.

Las limitaciones que presenta este estudio son las propias de la recogida de datos de forma retrospectiva y los sesgos que esto puede asociar. Además, el tamaño muestral es limitado para poder extraer conclusiones sólidas. La metodología utilizada ha permitido dar respuesta a la hipótesis planteada y a los objetivos propuestos, pero, se requieren más estudios, sobretodo prospectivos, que valoren la influencia de los niveles de fármaco biológico y anticuerpos en la evolución de la enfermedad. Así, este trabajo constituye una base para plantear estudios prospectivos y multicéntricos en el futuro. En cualquier caso, siempre resulta interesante conocer los datos de los pacientes para poder actuar en consecuencia, y esta revisión ha permitido al equipo investigador tener un mejor conocimiento de la situación.

Es probable que en los próximos años muchos de los obstáculos que hoy se encuentran desaparezcan gracias al desarrollo de nuevas formas de manejo de los pacientes, así como a nuevos fármacos, tanto biológicos como no biológicos que pronto estarán disponibles. Existe la posibilidad de que el uso de la TDM se amplíe para la mayoría de las terapias, sin embargo, la complejidad de la enfermedad inflamatoria intestinal podrá imponer límites difíciles de superar. Por ello, primariamente se deberán marcar pequeños objetivos fácilmente alcanzables.

## CONCLUSIONES

- La falta de respuesta en los pacientes con EII en tratamiento con infliximab supone hoy en día un desafío clínico y debemos desarrollar herramientas que nos permitan anticiparnos a la evolución del paciente pudiendo brindar así un mejor manejo terapéutico.
- La monitorización de los niveles séricos de IFX (TDM) se presenta como una posible herramienta para optimizar el tratamiento de estos pacientes.
- Se ha mostrado una relación entre niveles de IFX/ADAs y la actividad clínica, analítica, endoscópica y radiológica de la enfermedad. Niveles de fármaco por encima de  $7 \mu\text{g/mL}$  se correlacionan con una mejor respuesta a corto y largo plazo.
- Factores como el fenotipo de la enfermedad de Crohn o los biomarcadores inflamatorios (PCR y CF) podrían determinar la evolución de la respuesta a IFX a largo plazo. Por ello, monitorizar estos factores también podría ser útil para la mejora del manejo en pacientes con EII.
- La EII es una entidad médica compleja y la mayoría de los datos de los nuevos fármacos son extraídos de ensayos clínicos, que si bien son necesarios para demostrar su utilidad, en ocasiones no representan a los pacientes de la práctica clínica habitual. Por ello, proyectos realizados en el ámbito asistencial pueden aportar información útil en el abordaje de los pacientes con EII.

## ¿QUÉ HE APRENDIDO DURANTE ESTE TFG?

Medicina es una carrera que abre puertas hacia un estilo de vida donde tener un conocimiento actualizado es un requisito fundamental debido a los grandes avances que se están llevando a cabo en nuestros tiempos.

La lectura de bibliografía es una buena herramienta que permite obtener ideas nuevas y diferentes en temas y ámbitos ya conocidos anteriormente. Debido a que esa lectura deberá formar parte de nuestra vida cotidiana, este es un buen momento para hacer una primera toma de contacto, consultando diferentes fuentes y aprendiendo a considerar que

estudios sobre un determinado tema pueden tener conclusiones diversas e incluso contrarias, lo que ayuda a desarrollar nuestro propio criterio científico.

Asimismo, este estudio es un ejemplo de uno de los pilares más fundamentales de la investigación, pues asienta las bases para que nuevos y mejores proyectos se puedan desarrollar con el fin de aclarar algunas de las dudas que se siguen teniendo y así, poder obtener conclusiones que supongan un beneficio común para todos. *“La ciencia se compone de errores, que a su vez son los pasos hacia la verdad”*, Julio Verne.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Rodríguez-D'jesus A, Casellas F, Ramón Malagelada J. Epidemiología de la enfermedad inflamatoria intestinal en el paciente de edad avanzada. *Gastroenterología y Hepatología*. 2008;31(5):269-273.
2. Sepúlveda S, Beltrán C, Peralta A, Rivas P, Rojas N, Figueroa C et al. Enfermedad inflamatoria intestinal: Una mirada inmunológica. *Revista médica de Chile*. 2008;136(3).
3. Papamichael K, Castele N, Ferrante M, Gils A, Cheifetz A. Therapeutic Drug Monitoring During Induction of Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy in Inflammatory Bowel Disease. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2019;23(9):1510-1515.
4. Kennedy N, Heap G, Green H, Hamilton B, Bewshea C, Walker G et al. Predictors of anti-TNF treatment failure in anti-TNF-naive patients with active luminal Crohn's disease: a prospective, multicentre, cohort study. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 2019;4(5):341-353.
5. Bortlik M, Duricova D, Malickova K, Komarek A, Machkova N, Bouzkova E et al. P360 Infliximab trough levels may predict sustained response to infliximab in patients with Crohn's disease: A single cohort study. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2012;6:S153.
6. López-Ibáñez M, Marín-Jiménez I. Niveles de fármaco y anticuerpos antifármaco en el manejo clínico del paciente con enfermedad inflamatoria intestinal. *Gastroenterología y Hepatología*. 2016;39(4):265-272.
7. Naviglio S, Giuffrida P, Stocco G, Lenti M, Ventura A, Corazza G et al. How to predict response to anti-tumour necrosis factor agents in inflammatory bowel disease. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*. 2018;12(8):797-810.

8. 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):1343-1351.e1.
9. Lega S, Phan B, Rosenthal C, Gordon J, Haddad N, Pittman N et al. Proactively Optimized Infliximab Monotherapy Is as Effective as Combination Therapy in IBD. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2018;25(1):134-141.
10. Papamichael K, Vajravelu R, Osterman M, Cheifetz A. Long-Term Outcome of Infliximab Optimization for Overcoming Immunogenicity in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Digestive Diseases and Sciences*. 2018;63(3):761-767.
11. Beltrán B, Iborra M, Sáez-González E, Marqués-Miñana M, Moret I, Cerrillo E et al. Fecal Calprotectin Pretreatment and Induction Infliximab Levels for Prediction of Primary Nonresponse to Infliximab Therapy in Crohn's Disease. *Digestive Diseases*. 2018;37(2):108-115.
12. Arévalo J. GETECCU | Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis ulcerosa [Internet]. *Geteccu.org*. 2020 [cited 7 May 2020]. Available from: <https://geteccu.org/recomendaciones-geteccu-de-manejo-de-eii-durante-la-pandemia-covid>
13. Lucidarme C, Petitcollin A, Brochard C, Siproudhis L, Dewitte M, Landemaine A et al. Predictors of relapse following infliximab de-escalation in patients with inflammatory bowel disease: the value of a strategy based on therapeutic drug monitoring. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2018;49(2):147-154.

# ANEXOS

**Anexo 1.-** El estudio sobre el que se ha basado este trabajo ha sido presentado como comunicación tipo póster en el Congreso Europeo de Enfermedad Inflamatoria Intestinal (ECCO 2020). Se adjunta póster y abstract.

## Utility of monitoring Infliximab serum levels in the management of patients with inflammatory bowel disease

Servicio Canario de la Salud  
HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CANARIAS

M. Carrillo-Palau<sup>1</sup>, I. Alonso-Abreu<sup>1</sup>, L. Ramos-López<sup>1</sup>, N. Hernández Álvarez-Buylla<sup>1,2</sup>, F. Gutiérrez<sup>2</sup>, A. Hernández-Pérez<sup>1</sup>, S. Medina-Chico<sup>1</sup>, O. Rodríguez<sup>1</sup>, L. Cantarell<sup>3</sup>, A. Jiménez<sup>2</sup>, E. Quintero<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Gastroenterology Department; Hospital Universitario de Canarias (HUC); <sup>2</sup> Hospital Pharmacy Department HUC; <sup>3</sup> Universidad de La Laguna <sup>4</sup> Investigation Unit HUC  
martacarry@yahoo.es

European Crohn's and Colitis Organisation

### BACKGROUND

- Anti-TNF drugs are effective agents for the management of Inflammatory Bowel Disease (IBD) but treatment failure is common.
- Infliximab (IFX) serum levels have been correlated with clinical and endoscopic remission.
- Some studies suggest optimization of treatment guided by level monitoring

### METHODS

- ✓ Design: Retrospective observational study.
- ✓ Inclusion Criteria: IBD patients receiving IFX from March 2017 until March 2019.
- ✓ Exclusion Criteria: exitus, no adherence
- ✓ Demographic data, disease characteristics, previous medical treatments and surgeries were recorded.
- ✓ Clinical Activity Index (Harvey Index and Partial Mayo Score) and CRP, fecal calprotectin (FC) and endoscopy or radiological activity were recorded at baseline, 6, 12 and 24 months of starting treatment.
- ✓ IFX serum and antiIFX antibody levels were measured at the end of induction (week 8) and during follow up (6,12 and 24 months).

### AIMS

- To investigate the association between inflammatory biomarkers, serum concentrations of IFX and antiIFX antibody concentration during induction and maintenance treatment.
- To investigate the association with disease activity, IFX levels and response to treatment in our patients.

## RESULTS

**Table 1. Basal Characteristics and disease activity**

Age (years)	46± 16	Harvey-Bradshaw Index	4 (±2)
Gender, male, n (%)	95 (55.6%)	Mayo Index	6 (±3)
BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	26 ± 6	Disease duration at treatment	79 meses (0-98)
Smoking status	37 (22.4%)	Global Physician Assessment Active Disease	80%
Inflammatory Bowel Disease	CD : 128 (73%) UC : 46 (26.3%) IC : 1 (0,6%)	CRP (mg/L)	13 ± 16.8
Perianal Disease	40 (23.1%)	Fecal Calprotectine (µg/g)	492 ± 647
Concomitant IMM	126 (74%)	CRP >5mg/L	58.6%
Previous IFX	12 (7%)	Fecal Calprotectine >150 (µg/g)	63.2%
Previous ADALIMUMAB	23 (13%)		

BMI: Body Mass Index, CD: Crohn's Disease, UC: Ulcerative Colitis, IC: Indeterminate colitis, IMM: immunomodulators, IFX: Infliximab, CRP: C Reactive Protein

**Figure 1. Study Flow Chart**

```

graph TD
    A[181 patients IFX (March 2017-March 2019)] --> B[171 analysed  
124 Crohn's Disease  
45 Ulcerative Colitis  
1 Indetermined Colitis]
    A --> C[10 exclusion  
2 lost follow up  
8 exitus (3 infections,  
2 neoplasias)]
    B --> D[122 (71%) continued IFX treatment]
    B --> E[49(29%) stopped 24 early stop (<1 year)]
    
```

**Table 2. Biomarkers and activity evolution**

	Week 0 N=171	Week 8 N=159	6 month N=148	12 month N=127	24 month N=90
CRP > 5mg/L	58.6%	42%	40.4%	36%	37.8%
FC > 150mcg/g	63.2%	41,2%	48.8%	37,7%	26.9%
Global Physician Assessment Active Disease	82.9%	38%	37.8%	31%	20%
IMM	73%	72%	71%	71%	64,4%
Intensification		9,4%	29.3%	44.1 %	43.3%

At week 0, 82.9% had an active disease (Global Physician Assessment), 58.6% had CRP >5 mcg/dL and 63% had Fecal Calprotectine (FC) > 150 mg/kg. At 12 months, 127 patients continued under IFX, and 69% had a stable disease and 44% were intensified. At 24 months, 90 patients continued with IFX, from which 80% were stable and 43% were intensified

**Table 3. Patients who stopped IFX during the follow up and who need intensification**

	N = 171
Stop IFX	50 (30%)
Adverse events	12 (24%)
IFX Antibody	12 (24%)
Primary Non Response	14 (30%)
Secondary Loss Response	18 (39%)
Stop IFX < 1 year	25 (50%)
Early intensification (<1 year)	15/173 (9%)
Intensification 24 months	39 (43%)

**Table 4. Factors associated with early IFX stop**

Stop IFX	CRP_6m (mg/L)	FC_6m (µg/g)	CRP_12m	ADAs 12m	Phenotype CD B2
< 1 year	14.42 ±14.35	887±912	30±36	0/0	32%
≥ 1 year	9±8.9	597±826	7.5±6.4	4.2±14.6	11.8%
p	0.003	0.009	0.035	0.035	0.024

In the multivariate analysis stenozant phenotype and elevated CRP at 6 and 12 months, and higher CF at 6 months, were related with early stop of IFX treatment (< 1 year).

**Table 5. Correlation between levels and ADAs of IFX and disease activity**

	Week 8	6 months	12 month	18 months	P
IFX levels >3µg/mL	-	-	PGA stable	No inflammation in endoscopic and radiology test PGA stable at 24m	<0.05
IFX levels >7µg/mL	PGA stable	CRP <5mg/dL at 6m	CRP <5 at 12m PGA stable at 18m	-	<0.05

Patients with post-induction (week 8) serum IFX concentration >7 mcg/mL had more stable disease (p: 0,04) at that moment and at 18 meses, IFX serum concentration > 3 mcg/mL at 12 month was correlated with stable disease and at 18 months was correlated with no inflammation at endoscopy or radiology (p: 0.025)

## CONCLUSIONS

- Our study shows that IFX levels >7 mcg/mL correlates with a better clinical response.
- Disease phenotype and inflammatory parameters could influence in long time maintenance treatment.
- Drug level monitoring and measurement of baseline inflammatory parameters may improve the management of IBD.

P736

### Utility of infliximab serum concentration in inflammatory bowel disease treatment in real world practice at Hospital Universitario de Canarias

M. Carrillo Palau<sup>1</sup>, I. Alonso-Abreu<sup>1</sup>, L. Ramos-Lopez<sup>1</sup>, G.N. Fernando<sup>2</sup>, N. Hernandez Alvarez-Buylla<sup>1</sup>, A. Hernandez-Perez<sup>1</sup>, S. Medina-Chico<sup>1</sup>, E. Quintero<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario De Canarias, Department of Digestive Service- Department of Gastroenterology, Santa Cruz De Tenerife, Spain, <sup>2</sup>Hospital Universitario De Canarias, Department of Pharmacy, Santa Cruz De Tenerife, Spain

**Background:** Anti-TNF drugs are effective treatments for the management of inflammatory bowel disease (IBD) but treatment failure is common. The aim of this study was to investigate the association between inflammatory biomarkers, serum concentrations of IFX and antiIFX antibody concentration during induction and maintenance treatment and to investigate the association with disease activity and response to treatment in our patients from 2017 to 2019.

**Methods:** Retrospective observational study. We enrolled patients receiving IFX from March 2017 until March 2019. Demographic data, disease characteristics, previous medical treatments and surgeries were recorded. Clinical Activity Index (Harvey Index and Parcial Mayo Score) and CRP, faecal calprotectine (FC) and endoscopy or radiological activity were recorded at baseline, and at 6, 12 and 24 months of treatment. IFX serum concentrations and anti-IFX

antibody concentration were measured at the end of induction (week 8) and during follow-up (6, 12 and 24 months).

**Results:** One hundred and eighty-one IBD patients were treated during the study period, and 175 patients were included: 128 (73.1%) Crohn's disease (CD), 46 (26.3%) ulcerative colitis (UC) and 1 (0.6%) indetermined colitis (IC). 95 male, 85 female, mean age 45 years ( $\pm 15$ ); 93% were naive to IFX. 73.6% started IFX combined with immunomodulator treatment. At week 0, 80% had an active disease (Global Physician Assessment), 58.8% had CRP  $> 5 \mu\text{g/dl}$  and 62% had FC  $> 150 \text{ mg/kg}$ . At 12 months, 126 patients continued under IFX, and 68% had an stable disease and 44% were intensified. Thirty-six per cent had CRP  $> 5 \mu\text{g/dl}$  and 37% FC  $> 150 \text{ mg/kg}$ . At 24 months, 90 patients continued with IFX, from which 80% were stable and 43% were intensified. 38% had CRP  $> 5 \mu\text{g/dl}$  and 26% FC  $> 150 \text{ mg/kg}$ . Patients with post-induction (week 8) serum IFX concentration  $> 7 \mu\text{g/ml}$  had more stable disease ( $p: 0.04$ ) at that moment and IFX serum concentration  $> 3 \mu\text{g/ml}$  at 18 months was corelated with no inflammation at endoscopy or radiology ( $p: 0.025$ ). In the multivariate analysis stenosis phenotype and CRP  $< 5 \text{ mg/dl}$  at 6 months were relationated with early stop of IFX treatment ( $< 1 \text{ year}$ ).

**Conclusion:** Our study shows that IFX levels  $> 7 \mu\text{g/ml}$  correlates with a better clinical response. Disease phenotype and inflammatory parameters could influence in long time maintenance treatment. Drug-level monitoring and measurement of baseline inflammatory parameters may improve the management of IBD.

Anexo 2.- También ha sido aceptado para su presentación como póster en el Congreso Nacional de la Asociación Española de Gastroenterología, que iba a desarrollarse en marzo 2020 pero que por la pandemia mundial por COVID-19 ha sido pospuesto. Se adjunta abstract y póster.



23ª REUNIÓN ANUAL 25-27 MARZO 2020 MADRID

Id Resumen: 00744

Área Temática: Enfermedad Inflamatoria Intestinal

Título:

### UTILIDAD DE LA DETERMINACIÓN DE NIVELES DE INFLIXIMAB EN LA PRÁCTICA CLÍNICA HABITUAL EN HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CANARIAS.

**Autores:** M. Carrillo-Palau (1) | I. Alonso (1) | N. Hernández (1) | L. Ramos (1) | A. Hernández-Pérez (1) | F. Gutiérrez (2) | L. Cantarelli (2) | S. Medina (3) | O. Rodríguez (4) | A. Jiménez (5) | E. Quintero (1)

**Filiaciones:** 1- Servicio de Gastroenterología, Hospital Universitario de Canarias | 2- Servicio de Farmacia, Hospital Universitario de Canarias | 3- Servicio de Hospital de Día, Hospital Universitario de Canarias | 4- Universidad de La Laguna | 5- Unidad de Investigación, Hospital Universitario de Canarias

Resumen:

**Antecedentes:** Los anti-TNF son útiles en el tratamiento de la EII, pero el fracaso primario y secundario supera el 40%. La monitorización plasmática de éstos y de sus anticuerpos (ADAs) puede ser útil para optimizar el tratamiento. **Objetivo:** describir los niveles plasmáticos y ADAs de infliximab (IFX) y analizar la correlación de los mismos con la actividad de la enfermedad. **Pacientes y métodos:** Estudio retrospectivo y observacional. Se incluyeron los pacientes en tratamiento con IFX entre Marzo 2017-Marzo 2019. Se recogieron variables demográficas, clínicas, analíticas, índices de actividad, valoración global subjetiva (VGS), y pruebas complementarias. Se registraron los niveles de IFX y ADAs en semana 8 y a los 6, 12, 18 y 24 meses. **Resultados:** 181 pacientes con EII recibieron IFX. 171 fueron analizados: 124 (72,5%) Enfermedad de Crohn, 46 (27%) Colitis Ulcerosa y 1 (0,6%) Colitis indeterminada. El 93% y el 87% eran naive a IFX y Adalimumab respectivamente. En la semana 0, el 83% presentaban datos de actividad (VGS: enfermedad activa), 58,8% PCR  $> 5 \text{ mcg/dL}$  y 63% calprotectina fecal (CF)  $> 150 \text{ mg/kg}$ . A los 12 meses, 126 pacientes continuaban tratamiento con IFX (68% presentaban una VGS enfermedad estable, el 44% estaban intensificados). A los 24 meses, 90 pacientes continuaban en tratamiento (80% estaban estables, el 43% estaban intensificados). La correlación entre niveles/ADAs en datos de actividad se muestran en la tabla 1. En el análisis multivariado, los únicos factores relacionados con la suspensión precoz de IFX fue el fenotipo estenosante de la Enfermedad de Crohn, PCR  $> 5 \text{ mg/dL}$  y CF  $> 150 \text{ mg/kg}$  a los 6 meses y ADAs positivos a los 12 meses.

**Conclusión:** La monitorización de los niveles plasmáticos de IFX puede ser útil para optimizar el

tratamiento. Niveles IFX  $> 7$  se relacionan con mejor respuesta clínica. El fenotipo, los parámetros inflamatorios y ADAs podrían influir en el mantenimiento del tratamiento a largo plazo.

	Semana 8	6 meses	12 meses	18 meses	p
Niveles $> 3 \text{ mcg/mL}$	-	-	Enfermedad Estable (VGS)	No inflamación en P. Imagen	$< 0.05$
Niveles $> 7 \text{ mcg/mL}$	Enfermedad estable (VGS)	PCR $< 5 \text{ mg/dL}$			$< 0.05$

# Utilidad de la determinación de niveles de IFX en la práctica clínica habitual en el Hospital Universitario de Canarias.

M. Carrillo-Palau<sup>1</sup>, I. Alonso-Abreu<sup>1</sup>, N. Hernández Álvarez-Buylla<sup>1</sup>, L. Ramos-López<sup>1</sup>, F. Gutiérrez<sup>2</sup>, A. Hernández-Pérez<sup>1</sup>, S. Medina-Chico<sup>1</sup>, Y. Barrios<sup>3</sup> O. Rodríguez<sup>4</sup>, L. Cantarelli<sup>5</sup>, A. Jiménez<sup>5</sup>, E. Quintero<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Aparato Digestivo; Hospital Universitario de Canarias (HUC). <sup>2</sup> Servicio de Farmacia HUC; <sup>3</sup> Laboratorio de Inmunología HUC <sup>4</sup> Universidad de La Laguna <sup>5</sup> Unidad de Investigación HUC martocarry@yahoo.es



## INTRODUCCIÓN

- Los anti-TNF son útiles en el tratamiento de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII), pero el fracaso primario y secundario supera el 40%.
- La monitorización plasmática de niveles de fármacos y de sus anticuerpos (ADAs) puede ser útil para optimizar el tratamiento

## OBJETIVOS

- Describir los niveles plasmáticos y ADAs de infliximab (IFX) y analizar la correlación de los mismos con la actividad de la enfermedad.
- Investigar el papel de los niveles plasmáticos y ADAs de IFX en el control de la EII
- Investigar la asociación entre actividad de la enfermedad, niveles, anticuerpos y respuesta al tratamiento en nuestros pacientes.

## MÉTODOS

- ✓ Diseño: Estudio de cohorte histórica.
- ✓ Criterios de Inclusión: Pacientes con EII en tratamiento con IFX entre marzo 2017 y Marzo 2019.
- ✓ Criterios de exclusión: éxitus, pérdida de seguimiento.
- ✓ Se registraron variables demográficas, características de la enfermedad, tratamiento médico y quirúrgico previo.
- ✓ Se midió la actividad de la enfermedad mediante Índices de Actividad Clínica (Índice de Harvey, Índice de Mayo parcial, PCR, calprotectina fecal (CF), Valoración Global Subjetiva (VGS) y actividad endoscópica al inicio del tratamiento y a los 6, 12 y 24 meses.
- ✓ Los niveles de IFX se midieron al final de la inducción (semana 8) y durante el seguimiento (6, 12 y 24 meses).

## RESULTADOS

Tabla 1. Características basales y actividad de la enfermedad

Edad (años)	46± 16	Índice Harvey-Bradshaw	4 (±2)
Sexo (varón), n (%)	95 (55.6%)	Índice de Mayo	6 (±3)
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	26 ± 6	Tiempo de evolución de la enfermedad	79 meses (0-98)
Fumador, n (%)	37 (22.4%)	Valoración Global Subjetiva Enfermedad Activa, n (%)	80%
Enfermedad Inflamatoria Intestinal, n (%)	EC: 124 (72.4%) CU: 46 (27%) CI: 1 (0.6%)	PCR (mg/L)	13 ± 16.8
Enfermedad Perianal	40 (23.1%)	Calprotectina Fecal (µg/g)	492 ± 647
Co-tto IMM, n (%)	126 (74%)	PCR >5mg/L, n (%)	58.6%
Previo IFX, n (%)	12 (7%)	Calprotectina Fecal >150 (µg/kg), n (%)	63.2%
Previo ADALIMUMAB, n (%)	23 (13%)		

IMC: Índice de Masa Corporal, EC: Enfermedad de Crohn, CU: Colitis Ulcerosa, CI: Colitis Indeterminada, IMM: inmunomoduladores, IFX: Infliximab, PCR: Proteína C Reactiva

Figura 1. Diagrama del estudio

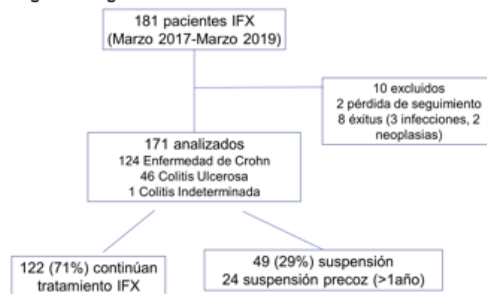


Tabla 3. Pacientes que suspendieron IFX durante el seguimiento y pacientes que precisaron intensificación

N = 171	
Stop IFX	50 (30%)
Efectos Adversos	12 (24%)
Anticuerpos AntiIFX	12 (24%)
Fallo Primario	14 (30%)
Fallo Secundario	18 (39%)
Stop IFX < 1 año	25 (50%)
Intensificación precoz (<1 año)	15/173 (9%)
Pacientes intensificados 24 meses	39 (43%)

Tabla 2. Evolución de la actividad clínica y analítica

	Semana 0 N=171	Semana 8 N=159	6 meses N=148	12 meses N=127	24 meses N=90
PCR > 5mg/L	58.6%	42%	40.4%	36%	37.8%
CF > 150µg/kg	63.2%	41.2%	48.8%	37.7%	26.9%
VGS (Enfermedad activa)	82.9%	38%	37.8%	31%	20%
IMM	73%	72%	71%	71%	64.4%
Intensificación		9.4%	29.3%	44.1%	43.3%

En la semana 0, el 83% presentaban datos de actividad (VGS: enfermedad activa), 58,8% PCR >5 mg/dL y 63% calprotectina fecal (CF) >150 mg/kg. A los 12 meses, 127 pacientes continuaban tratamiento con IFX (69% presentaban una VGS enfermedad estable, el 44% estaban intensificados). A los 24 meses, 90 pacientes continuaban en tratamiento (80% estaban estables, el 43% estaban intensificados).

Tabla 4. Factores asociados con suspensión precoz de IFX

Stop IFX	PCR_6m (mg/L)	CF_6m (µg/kg)	PCR_12m	ADAs_12m	Fenotipo EC B2
< 1 year	14.42 ±14.35	887±912	30±36	0±0	32%
≥ 1 year	9±8.9	597±826	7.5±6.4	4.2±14.6	11.8%
p	0.003	0.009	0.035	0.035	0.024

En el análisis multivariado, los únicos factores relacionados con la suspensión precoz de IFX fueron: fenotipo estenosante en EC, niveles de PCR mayores a los 6 y 12 meses, CF mayor a los 6 meses y ADAs positivos a los 12 meses.

Tabla 5. Correlación entre niveles y ADAs de IFX con actividad de la enfermedad.

IFX niveles	Semana 8	6 meses	12 meses	18 meses	P
IFX niveles > 3µg/mL	-	-	VGS estable	No inflamación en pruebas endoscopia/ radiológicas	<0.05
IFX niveles > 7µg/mL	VGS estable	PCR <5mg/dL a los 6m	PCR <5 a 12m	VGS estable a los 24m	<0.05

Los pacientes con niveles séricos post-inducción (semana 8) >7 µg/mL se relacionaron con una enfermedad más estable (p: 0,04) en dicho momento y a los 18 meses. Los niveles séricos de IFX > 3 µg/mL a los 12 meses se correlacionaron con enfermedad estable y a los 18 meses se relacionó con ausencia de actividad inflamatoria en pruebas radiológicas y endoscópicas (p: 0.025).

## CONCLUSIONES

- ✓ Los resultados de nuestro estudio muestran que niveles IFX > 7µg/mL se relacionan con mejor respuesta clínica
- ✓ El fenotipo, los parámetros inflamatorios y los anticuerpos podrían influir en el mantenimiento del tratamiento a largo plazo.
- ✓ La monitorización de los niveles plasmáticos de IFX puede ser útil para optimizar el tratamiento