

Trabajo de Fin de Grado

Utilidad de la determinación de niveles sanguíneos de agentes biológicos y de la respuesta inmune en el manejo de los pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal

*Utility of determining blood levels of biological
agents and immune response in the management of
patients with Inflammatory Bowel Disease*

Autora

Vanessa Isabel Globio Gabon

Tutora

Marta Carrillo Palau

Co-Tutor

Enrique Quintero Carrión

Facultad de Ciencias de la Salud – Grado en Medicina

Departamento de Gastroenterología - CHUC

JUNIO 2022

ÍNDICE

RESUMEN	1
ABSTRACT	2
INTRODUCCIÓN	3
HIPÓTESIS	9
OBJETIVOS	9
MATERIAL Y MÉTODOS	10
RESULTADOS	13
<i>Análisis descriptivo de la población</i>	13
<i>Relación entre actividad de la enfermedad, niveles de fármaco y HLA-DQA1*05</i>	14
DISCUSIÓN	17
CONCLUSIONES	19
¿QUÉ HE APRENDIDO DURANTE ESTE TFG?	19
GLOSARIO	20
BIBLIOGRAFÍA	21
ANEXO 1	23
ANEXO 2	25

RESUMEN

Contexto: Los fármacos anti-TNF son tratamientos efectivos en la Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII), sin embargo, hasta un 40% de los pacientes no responden a la terapia, y entre 10-50% dejan de responder al mismo. La monitorización de los niveles del fármaco y sus anticuerpos puede resultar útil a la hora de optimizar el manejo de estos pacientes. Recientemente, se ha relacionado el gen HLA-DQA1*05 como posible marcador de inmunogenicidad y pérdida de respuesta a anti-TNF.

Objetivo: Evaluar la utilidad de la determinación de niveles de Infliximab/Ac anti-Infliximab y Adalimumab/Ac anti-Adalimumab en los pacientes con EII que van a iniciar tratamiento con agentes biológicos. Evaluar la influencia del alelo HLA-DQA1*05 en la respuesta y mantenimiento del tratamiento anti-TNF en dicha población.

Diseño: Estudio observacional y prospectivo.

Población a estudio: Se consideraron para la inclusión todos los pacientes que iniciaron tratamiento con Infliximab (IFX) o Adalimumab (ADA) por EII durante el periodo de septiembre 2020 hasta abril 2022 en el Hospital Universitario de Canarias.

Material y métodos: Se incluyeron 112 pacientes en tratamiento con IFX (25) y ADA (87). Se recogieron variables demográficas, clínicas, analíticas, índice de actividad, valoración global subjetiva y pruebas complementarias de forma prospectiva. Los niveles de IFX se registraron en la semana 6, 14, 30, y a los 12 y 24 meses; y los de ADA se registraron en la semana 4, 10, 30, y a los 12 y 24 meses. Se determinó el valor del HLA-DQA1*05 y su relación con la pérdida de respuesta/formación de anticuerpos anti-TNF.

Tamaño muestral: Se estimó la conveniencia de disponer de unos 450 niveles plasmáticos, y asumiendo un 20% de pérdidas, se requieren de unos 80 pacientes.

Resultados: De los 87 pacientes analizados con ADA, 67 (77%) tenían Enfermedad Crohn (EC) y 20 (23%) Colitis Ulcerosa (CU). En la semana 0, el 86% presentaban enfermedad activa, 54,5% PCR >5 mg/L y 74,4% calprotectina fecal >150 µg/kg. De los 43 pacientes que en el momento del análisis llevaban 30 semanas de tratamiento, un 12,5% presentaban enfermedad activa, estando 32,5% de ellos intensificados. De los 13 pacientes que llevaban 12 meses, el 100% se mantuvieron estables y 7,7% intensificados. Se observó que niveles de ADA >7 µg/mL en post-inducción se correlacionaron con una tendencia a enfermedad estable tanto en semana 10 (p=0.19) como en semana 30 (p=0.51), si bien no se alcanzó significación estadística por bajo tamaño muestral. En el análisis de regresión simple, los pacientes que recibieron tratamiento previo con anti-TNF, tienen más riesgo de desarrollar anticuerpos anti-fármaco de manera precoz (p=0.05). En el análisis del HLA-DQA1*05, el 43,6% de los pacientes eran portadores de al menos un alelo HLA-DQA1*05, de los cuales un 3% desarrolló anticuerpos en la semana 4 (p=0.24), y un 8% en la semana 10 (p=0.32).

Conclusión: La monitorización de niveles de fármaco y sus anticuerpos parece útil en el seguimiento de pacientes con EII para optimizar el tratamiento. Los pacientes que recibieron tratamiento previo con anti-TNF años antes, parecen tener más riesgo de desarrollar anticuerpos anti-fármaco, así como podría también estar relacionado con ser portador del alelo HLA-DQA1*05. Es necesario prolongar el seguimiento y aumentar el número de pacientes para restablecer conclusiones definitivas.

Palabras clave: Enfermedad Inflamatoria Intestinal; Anti-TNF; Inmunogenicidad; Monitorización terapéutica de fármacos; Optimización terapia biológica.

ABSTRACT

Background: Anti-TNF drugs are effective treatments in inflammatory bowel disease (IBD), however, up to 40% of patients do not respond to therapy, and between 10-50% stop responding to it. Monitoring the levels of the drug and its antibodies can be useful when optimizing the management of these patients. Recently, the HLA-DQA1*05 gene has been related as a possible marker of immunogenicity and loss of response to anti-TNF.

Main objective: To evaluate the usefulness of determining Infliximab/Ac anti-Infliximab and Adalimumab/Ac anti-Adalimumab levels in patients with IBD who are going to start treatment with biologic agents. To evaluate the influence of the HLA-DQA1*05 allele on the response and maintenance of anti-TNF treatment in this population.

Design: Observational and prospective study.

Study population: All patients who started treatment with infliximab (IFX) or adalimumab (ADA) for IBD during the period from September 2020 to April 2022 in real clinical practice of the University Hospital of the Canary Islands were considered for inclusion.

Material and methods: 112 patients treated with IFX (25), and ADA (87) were included. Demographic, clinical, analytical variables, activity index, subjective global assessment (SGA) and complementary tests were prospectively collected. IFX levels were recorded at weeks 6, 14, 30, and at 12 and 24 months; and those of ADA were recorded at weeks 4, 10, 30, and at 12 and 24 months. The value of HLA-DQA1*05 and its relationship with the loss of response/formation of anti-TNF antibodies was determined.

Sample size: The convenience of having about 450 plasma levels was estimated, and assuming a 20% loss, about 80 patients are required.

Results: Of the 87 patients analyzed with ADA, 67 (77%) had Crohn's Disease (CD) and 20 (23%) Ulcerative Colitis (UC). At week 0, 86% had active disease, 54.5% CRP >5 mg/L and 74.4% fecal calprotectin >150 µg/kg. Of the 43 patients who had 30 weeks of treatment at the time of the analysis, 12.5% had active disease, 32.5% of them being intensified. Of the 13 patients who reached 12 months, 100% remained stable and 7.7% intensified. It was observed that ADA levels >7 µg/mL post-induction correlated with a tendency to stable disease both at week 10 (p=0.19) and at week 30 (p=0.51), although statistical significance was not reached, due to low sample size. In the simple regression analysis, patients who received previous treatment with anti-TNF have a higher risk of developing anti-drug antibodies early (p=0.05). In the HLA-DQ1*05 analysis, 43.6% of the patients were carriers of at least one HLA-DQA1*05 allele, of which 3% developed antibodies at week 4 (p=0.24), and 8% at week 10 (p=0.32).

Conclusion: The monitoring of drug levels and their antibodies seems useful in the follow-up of patients with IBD to optimize treatment. Patients who received previous treatment with anti-TNF years before appear to be at higher risk of developing anti-drug antibodies, as well as it could also be related to being a carrier of the HLA-DQA1*05 allele. It is necessary to prolong follow-up and increase the number of patients to establish definitive conclusions.

Keywords: Inflammatory Bowel Disease; Anti-TNF; Immunogenicity; Therapeutic drug monitoring; Biological therapy optimization.

INTRODUCCIÓN

Las Enfermedades Inflammatorias Intestinales (EII) son un conjunto de patologías crónicas resultado de una alteración en la regulación del sistema inmunológico, provocando principalmente una inflamación descontrolada en el intestino.

La enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa (CU) son las formas más comunes de EII. ^(1,2) Ambas patologías comparten similitudes en términos de síntomas, factores de riesgo y tratamiento, siendo la principal diferencia el área del sistema digestivo afectada. En la CU se produce una inflamación de la mucosa y submucosa del colon en extensión y gravedad variable, mientras que la EC se caracteriza por afectar de manera transmural y discontinua cualquier segmento del tubo digestivo. Debido a que la EC es clínicamente muy heterogénea, su clasificación se realiza según la edad al diagnóstico, la localización, el comportamiento de la enfermedad y la existencia o no de enfermedad perianal (EPA). En ocasiones, la EC y la CU son difíciles de diferenciar, y cuando no se pueden determinar exactamente las características, se denomina “colitis indeterminada (CI)”.

La incidencia de las EII varía según el área geográfica y dentro de las poblaciones en estudio. De acuerdo con los resultados del estudio “EpidemIBD” realizado por el grupo GETECCU, los rangos de incidencia en España son de 16.2 casos por 100.000 habitantes/año: 7.4 para la EC, 8.2 para la CU, y 0.7 para la CI. ⁽³⁾

Aunque la EII se puede presentar a cualquier edad, la incidencia más alta se ha descrito entre la segunda y cuarta década de la vida, con una edad mediana de presentación levemente más alta para CU con respecto a EC. Estudios clásicos describen una distribución bimodal con las incidencias más altas entre los 20 y 39 años, con un segundo pico menor por encima de los 60 años. ^(4,5)

Los síntomas más presentes en la CU son la diarrea con sangre y/o moco asociado a urgencia fecal, dolor abdominal, fiebre y manifestaciones extraintestinales (colangitis esclerosante primaria, eritema nodoso, psoriasis y uveítis). ⁽⁶⁾ Las complicaciones van a depender del número y gravedad de brotes de la enfermedad, siendo una de las más graves en la CU de larga evolución el cáncer colorrectal, por lo que se recomienda cribado con colonoscopia en estos pacientes. ⁽⁷⁾

Por otro lado, los síntomas de la EC varían en función de la localización y el fenotipo de la enfermedad. Los más frecuentes son el dolor abdominal en fosa iliaca derecha, diarrea y retraso del crecimiento y desarrollo, teniendo como complicaciones intestinales más frecuentes las estenosis, fístulas y abscesos. ⁽⁶⁾

Se ha visto una asociación de múltiples factores que, combinados en un determinado paciente, provocan el desarrollo de la EII. Entre ellos se encuentran los factores ambientales (dieta y estilo de vida), biológicos (flora intestinal), genéticos (polimorfismos en el gen NOD2/CARD15 y en los receptores tipo Toll4) ⁽⁸⁾, e inmunitarios (alteración de la inmunidad innata y adaptativa). Sin embargo, aún no se conoce bien cómo se produce esta interacción. ^(6,7)

El diagnóstico de la EII se basa en un abordaje multidisciplinar, asociado a datos clínicos, analíticos, endoscópicos, radiológicos e histológicos. ^(6,9) En ocasiones, se ve dificultado porque los síntomas pueden ser inespecíficos pudiendo confundirse con otras patologías. La evaluación endoscópica es el procedimiento de elección para establecer el diagnóstico y determinar la extensión de la inflamación intestinal. ⁽⁹⁾ Las pruebas de imagen están indicadas para completar el estudio de extensión de la enfermedad y descartar posibles complicaciones. Además, existen parámetros analíticos o biomarcadores que son sencillos de realizar, seguros y de bajo coste, y que presentan buena correlación con la actividad endoscópica. Estas características hacen estas pruebas muy útiles para el diagnóstico precoz, el seguimiento del paciente y para detectar efectos adversos de los tratamientos. ⁽⁷⁾

Existen unos índices de actividad que buscan cuantificar el grado de afectación inflamatoria en un momento determinado, siendo útil para pautar un tratamiento y valorar la respuesta al mismo. Los más conocidos y usados en los ensayos clínicos son los índices Mayo Parcial (IMP) para la CU y Harvey-Bradshaw (IHB) para la EC ^(6,9). Sin embargo, la correlación entre los hallazgos endoscópicos y los índices clínicos no es perfecta, por lo que se deben utilizar parámetros objetivos analíticos como los niveles de hemoglobina (Hb) y proteína C reactiva (PCR), ya que la trombocitosis y el aumento de esta proteína de fase aguda se relacionan con la actividad inflamatoria. Además, la calprotectina fecal (CF) parece ser un marcador sensible de actividad inflamatoria intestinal ^(7,9), así como niveles bajos de albúmina está asociado con un mayor riesgo de pérdida de respuesta a los anti-TNFs ⁽¹⁰⁾.

En el transcurso natural de la EII hay una alternancia de episodios de actividad clínica de variable intensidad (“brotes”), con otros de inactividad (“episodios de remisión”) ⁽¹¹⁾, por lo que su tratamiento va dirigido a alcanzar el mejor control de la inflamación para inducir y mantener un estado de remisión, mantener una nutrición y desarrollo adecuados, reducir el número y duración de las recaídas, así como prevenirlas. Actualmente no existe un tratamiento curativo definitivo para estas enfermedades por lo que este se adaptará a los síntomas, segmento intestinal afectado, evolución, estado nutricional y existencia de complicaciones ⁽⁷⁾. El tratamiento lo podemos agrupar en:

- **Medidas generales:** deben corregirse los déficits nutricionales, como anemia, déficit de calcio y vitamina D, derivados de la inflamación y malabsorción. Ofrecer apoyo psicológico y vigilancia de manifestaciones extraintestinales asociadas.
- **Farmacológico:** dentro del arsenal terapéutico para la EII, en orden ascendente de efectividad y de efectos secundarios, se cuenta con:
 - **Aminosalicilatos:** son fármacos antiinflamatorios que actúan a nivel del colon, por tanto, son útiles en la CU. Se administran de forma oral o tópica (enemas o supositorios.) Se emplea tanto en brotes como de mantenimiento.
 - **Corticoides:** son fármacos muy potentes, pero con muchos efectos secundarios, por eso únicamente se utilizan en los brotes de ambas EII. Se puede administrar por vía rectal, oral o intravenosa.
 - **Inmunosupresores (IMM):** útiles en brotes (ciclosporina) que no responden a corticoides, o como tratamiento de mantenimiento (azatioprina, metotrexate), lo que nos permite reducir la dosis de corticoides.
 - **Terapias biológicas:** son los fármacos más potentes, sin embargo, aumentan el riesgo de infecciones y tumores, por lo que antes de administrarlos se debe realizar una radiografía de tórax, un Mantoux y/o quantiferon si está inmunosuprimido y una serología de VHB, VHC y VIH. Se clasifican según su mecanismo de acción:
 - Anticuerpos del factor de necrosis tumoral α (anti-TNF): infliximab, adalimumab, golimumab y certolizumab.
 - Inhibidores de la molécula de adhesión: vedolizumab y natalizumab.
 - Inhibidores de interleucina: ustekinumab.
 - Inhibidor de JAK cinasas: tofacitinib.

- **Quirúrgico:** aproximadamente el 50% de los pacientes con EC requerirán al menos un procedimiento quirúrgico en el curso de su evolución, siendo una cirugía paliativa que se reserva para situaciones refractarias al tratamiento médico. En la CU, la cirugía se considera curativa, aunque con el tiempo podría aparecer enfermedades del reservorio. Hoy en día, debido a la alta tasa de respuesta a los tratamientos médicos, las indicaciones de cirugía en la CU son muy restrictivas sólo siendo necesario en el 10-20% de los pacientes. ⁽⁷⁾

La introducción de la terapia biológica y particularmente de anticuerpos (Ac) anti-TNF cambió drásticamente el algoritmo terapéutico en pacientes con EII. El primero utilizado para el tratamiento de la EII fue Infliximab (IFX) en 1998⁽¹²⁾, se trata de un Ac quimérico (humano y murino) que se administra por vía endovenosa en inducción a las 0, 2 y 6 semanas, y en mantenimiento cada 8 semanas.

Adalimumab (ADA) es un anticuerpo humanizado, que se administra por vía subcutánea cada 14 días, y el segundo aprobado para el tratamiento de la EC y CU. Estos anticuerpos se unen al TNF α , bloqueando la unión de sus receptores y neutralizando su actividad. ⁽¹²⁾

La eficacia de IFX y ADA en inducir y mantener la remisión en la EII ha sido ampliamente demostrada, sin embargo, hay una elevada variabilidad en la evolución y respuesta clínica. Hasta el 40% de pacientes no responden a la terapia biológica con anti-TNF desde el inicio (fallo de respuesta primario, FRP), y entre 10-50% pierde la respuesta inicial al esquema de tratamiento inicial (pérdida de respuesta secundaria, PRS). ⁽¹³⁾

Los mecanismos asociados al desarrollo de estas dos condiciones incluyen:

- **Factores farmacodinámicos**, que se relaciona con la presencia de vías inflamatorias diferentes a TNF- α , circunstancia que cabe esperar más frecuente en el FRP.
- **Factores farmacocinéticos**, relacionados con la presencia de concentraciones subterapéuticas o indetectables del fármaco, ya sea por una pérdida acelerada del medicamento por un mecanismo no autoinmune o por inmunogenicidad (desarrollo de ac anti-fármaco), que tendrá un mayor papel en la PRS.

Diversos estudios han demostrado que los niveles plasmáticos de Ac anti-fármaco se correlacionan inversamente con los niveles del fármaco, una corta duración de su efectividad y con riesgo de reacción post-infusión. ^(14,15)

La monitorización terapéutica del fármaco (MTF), definida como la evaluación de la concentración de la droga y de los niveles de anticuerpos contra éste, ha demostrado ser más efectiva que el manejo estándar en términos de resultados clínicos y costo-efectividad, logrando una terapia personalizada. ⁽¹⁶⁾

En base a esto, se han estudiado diversas formas de MTF, estableciendo dos estrategias:

- **MTF reactiva:** se aplica en pacientes que no responden a la terapia. La monitorización en este caso permite conocer la causa del fracaso terapéutico, como fallos farmacocinéticos, farmacodinámicos o aparición de Ac.
- **MTF proactiva:** se lleva a cabo en pacientes estables, para predecir una pérdida de respuesta y actuar en consecuencia. Datos recientes sugieren que este tipo de monitorización optimiza la terapia anti-TNF en la EII. ⁽¹⁷⁾

En el estudio retrospectivo sobre la monitorización apropiada de fármacos biológicos para pacientes con EII realizado por Papamichael et al. en 2019 ⁽¹⁸⁾ se llegó a un consenso sobre la utilidad del MTF de los anti-TNF en la EII. No obstante, no tenían datos suficientes para recomendar un umbral para niveles de Ac antifármaco, por lo que no se permitió definir mejor la concentración óptima del fármaco.

Recientemente, se realizó un estudio observacional retrospectivo donde se analizó la utilidad de la concentración sérica de IFX en el tratamiento de la EII en práctica del mundo real en el HUC. Se incluyeron 175 pacientes (73% EC, 26% CU y 0,6% CI) que recibieron IFX desde marzo de 2017 hasta marzo de 2019. Se recogieron variables de actividad clínica, analítica y radiológica y se observó que los niveles de IFX >7 $\mu\text{g/mL}$ se correlacionaron con una mejor respuesta clínica. ⁽¹⁹⁾

Asimismo, datos recientes basados en la cohorte del estudio PANTS⁽²⁰⁾, en la que se incluyeron 1240 pacientes con EC naïve a anti-TNF y que comenzaron con ADA o IFX con MTF (durante 12 meses o hasta la retirada del fármaco), confirmaron señales de asociación significativas en una cohorte de replicación de 178 pacientes con determinación en sus genotipos del gen HLA para los loci HLA-A, HLA-C, HLA-B, HLA-DRB1, HLA-DQA1, HLA-DQB1, y HLA-DPB1⁽²⁰⁾. Se confirmó que el alelo HLA-DQA1*05, presente en un 40% de la población europea, aumentó significativamente la tasa de inmunogenicidad, tanto en pacientes en tratamiento con IFX como con ADA.

De hecho, las tasas de mayor inmunogenicidad (92% al año) se observaron en pacientes tratados en monoterapia con IFX portadores del alelo HLA-DQA1*05. Las menores tasas de inmunogenicidad (10% al año), se observaron en pacientes tratados con terapia combinada de ADA con inmunomoduladores (IMM) que no portaban HLA-DQA1*05.

Un estudio retrospectivo español reciente, publicado en forma de abstract ⁽²¹⁾ que incluyó 64 pacientes con EII tratados con IFX, también encontró asociación de los portadores HLA-DQA1*05 con pérdida de respuesta secundaria. Este mismo grupo un año después, publicó otro estudio retrospectivo donde se incluían 53 pacientes con EC tratados con ADA, en la que el grupo de pacientes portador del alelo HLA-DQA1*05 se relacionó con un marcado aumento en el riesgo de pérdida de respuesta secundaria ⁽²²⁾.

Estos datos podrían conducir a un tratamiento individualizado con mejores resultados, siendo capaces de identificar a los pacientes con mayor riesgo de inmunogenicidad y así adecuar el tratamiento anti-TNF y el uso de estrategias preventivas, incluida la terapia de combinación con IMM.

Dado el interés que presenta la terapia biológica en la EII, en este trabajo se investigará la relación que hay entre la monitorización de niveles plasmáticos de los fármacos, así como de sus Ac antifármacos para un óptimo tratamiento biológico. De esta manera, además, podremos entender mejor la relación que existe entre la actividad de la enfermedad, los niveles de fármaco, la producción de anticuerpos y el papel de co-tratamiento con IMM como la azatioprina, la mercaptopurina o el metotrexato.

Asimismo, recientemente se ha descrito una asociación del alelo HLA-DQA1*05 con el desarrollo de anticuerpos contra el fármaco anti-TNF (inmunogenicidad) en pacientes con EII y con un incremento de la pérdida de repuesta al fármaco ⁽²⁰⁻²²⁾, por lo que podría tener utilidad para identificar estos pacientes y de esta manera influir en la decisión de la elección de tratamiento y en la elección de terapia combinada con IMM.

HIPÓTESIS

La implantación en la práctica clínica habitual de un programa de monitorización farmacocinética de medicamentos anti-TNF en pacientes diagnosticados de EII permite aumentar la eficacia terapéutica y disminuir la toxicidad. Las decisiones terapéuticas basadas no sólo en la respuesta clínica y endoscópica sino también en los resultados de la monitorización farmacocinética, permiten mejorar los resultados clínicos a corto y largo plazo en estos pacientes.

La determinación del HLA-DQA1*05 podría ser útil para identificar aquellos pacientes subsidiarios de una monitorización más estrecha, tratamiento combinado con IMM o candidatos a otra línea de tratamiento.

OBJETIVOS

- Principales

1. Analizar y describir la utilidad de la determinación de los niveles plasmáticos y la presencia de anticuerpos de Infliximab (IFX) y Adalimumab (ADA) en los pacientes con EII que van a iniciar tratamiento con agentes biológicos.
2. Evaluar el papel del HLA-DQA1*05 en la inmunogenicidad y respuesta al tratamiento con IFX y ADA.

- Secundarios

1. Analizar si existe correlación entre los niveles de fármaco, anticuerpos anti-TNF y la actividad de la enfermedad.
2. Analizar el papel del co-tratamiento con fármacos inmunomoduladores en la farmacocinética y niveles/anticuerpos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño

Estudio observacional y prospectivo (EPA-SP) realizado en el Servicio de Aparato Digestivo del Complejo Hospitalario Universitario de Canarias (CHUC).

Población a estudio

- Criterios de inclusión
 - Diagnóstico de Enfermedad de Crohn o Colitis Ulcerosa según criterios habituales.
 - Pacientes que van a iniciar o reiniciar tratamiento con Infliximab o Adalimumab.
 - Ser mayor de 18 años.
- Criterios de exclusión
 - Paciente que no desee libremente participar en el estudio.
 - Embarazo.

Fuente de información y recogida de datos y variables

Para el análisis de resultados, se recogen de forma prospectiva en una base de datos, desde la historia clínica del paciente, las características clínicas de interés (edad, sexo, fecha de diagnóstico, tiempo de evolución, fenotipo de la enfermedad según clasificación de Montreal, tratamiento inmunomodulador y/o anti-TNF previo, índice de actividad en la inducción y en el seguimiento (sem 0-6-14-30 y 12-24 meses para IFX, y sem 0-4-10-30 y 12-24 meses para ADA), Proteína C Reactiva, Hb, albúmina, Calprotectina Fecal, colonoscopia/RMN antes de empezar y a la semana 30, 12 meses y 24 meses).

Para cada paciente reclutado en el estudio se le asigna un código al que tienen acceso los investigadores involucrados en el estudio. Posteriormente a su inclusión, y a lo largo de todo el estudio, se le identificará exclusivamente con este código.

Variables

- Demográficas: Sexo, edad, IMC, año de diagnóstico, tabaquismo (fumador activo: >2 cigarrillos/día; no fumador: nunca o al menos 6 meses previos a la valoración).
- Relacionadas con la EII: Diagnóstico (EC, CU o CI), clasificación de Montreal, clasificación de CU, tiempo de evolución, y enfermedad perianal.
- Tratamientos previos: tipo, duración, necesidad de intensificación, suspensión y motivo de suspensión y cirugías previas.

- Variables a registrar en el seguimiento en la semana 0, 6, 14, 30 y 12 y 24 meses en pacientes con IFX, y en la semana 0, 4, 10, 30 y 12 y 24 meses con ADA.
 - Actividad clínica (EC: índice de Harvey-Bradshaw y valoración global subjetiva; CU: índice de Mayo parcial y valoración global subjetiva).
 - Actividad de la actividad inflamatoria por prueba de imagen (endoscopia y/o enteroRMN) al inicio (si disponible, en los 3 meses previos a la indicación de tratamiento), en la semana 30 y a los 12 y 24 meses.
 - Marcadores de inflamación: Hemoglobina, Proteína C Reactiva, albúmina, Calprotectina Fecal.
 - Medicación concomitante.

Tamaño muestral previsto

El número de pacientes se estableció en función de los puntos necesarios para establecer el modelo cinético. El modelo incluyó una estimación de la variabilidad inter e intraindividual y covariables. Es un modelo aplicable en los casos en que se tienen observaciones repetidas en varios individuos, y puede extenderse a dos o más observaciones en cada ocasión. Suponiendo una farmacocinética no lineal se establece un modelo lineal de efectos mixtos con covariables basado en la ecuación “fármaco-estadística” $y_{ij} = \beta_0 + \beta_1 wt + \sigma_B^2 + \sigma^2$.

Donde:

y_{ij} : observación j ($j = 1, \dots, n_i$) realizada en el individuo i ($i = 1, \dots, m$).

β_0 : efecto fijo; valor medio de la población.

β_1 : efecto fijo; coeficiente de la covariable wt (peso del individuo).

σ_B^2 : efecto aleatorio; varianza entre individuos.

σ^2 : efecto aleatorio; varianza dentro de individuos.

El modelo estimó la conveniencia de disponer de unos 450 niveles plasmáticos. De ahí, y asumiendo un 20% de pérdidas (toma incorrecta de la muestra, degradación de la misma, errores en la determinación...), se requieren 80 pacientes. Se realizan determinaciones en semana 4-10-30 y 12-24 meses en grupos ADA y en semana 6-14-30 y 12-24 meses en IFX.

Análisis estadístico

Todos los datos obtenidos mediante la hoja de recogida de datos se incluyeron en una base de datos electrónica, codificada y anónima. Se usaron parámetros de estadística descriptiva para caracterizar las características demográficas y clínicas de la cohorte.

Las variables cuantitativas se analizaron con medianas y rango intercuartílico o medias y desviación estándar, según distribución normal o no. Las variables cualitativas se describieron con frecuencias absolutas y relativas (%).

Se realizó un análisis de regresión logística simple para identificar factores relacionados con la respuesta clínica, los niveles y la formación de anticuerpos. En el estudio univariado, las variables categóricas se compararon mediante la prueba de chi-cuadrado y las variables cuantitativas mediante el test correspondiente en función de que sus valores sigan o no una distribución normal. Se consideraron significativos si $P \leq 0.05$.

Consideraciones éticas

Los datos se recogieron a partir de la historia clínica electrónica y fueron anonimizados en la base de datos SPSS, a la que solo accedieron los investigadores involucrados.

En la visita de inicio de los pacientes recibieron información verbal y escrita (Anexo 1) sobre las características y procedimientos del estudio (Anexo 1) y se les solicitó la firma del consentimiento informado (Anexo 2).

El estudio se realizó en conformidad con los principios de la Declaración de Helsinki adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia en 1964 y enmendada en Tokio (1975), Venecia (1983), Hong Kong (1989), Sudáfrica (1996), Edimburgo (2000), Washington (2002), Tokio (2004), Seúl (2008) y Brasil (2013); y las Leyes y Reglamentos vigentes en Europa y España.

Finalmente, se aplicó la ley de protección de datos de carácter personal Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales, y a la aplicación de del Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 de Protección de Datos (RGPD), así como la Ley de Investigación Biomédica 14/2007 de 3 de julio. La información se trata de forma disociada para respetar la identidad y confidencialidad del paciente.

RESULTADOS

25 pacientes recibieron tratamiento con IFX y 87 con ADA en un periodo de 19 meses (septiembre 2020 - abril 2022).

Del grupo de IFX, 3 pacientes completaron el seguimiento a 12 meses, 7 pacientes a 30 semanas y 8 han suspendido el tratamiento (3 desarrollaron ac anti-IFX/3 reacciones adversas/2 no respuestas). Del grupo de ADA, 13 (16.2%) pacientes completaron el seguimiento a 12 meses, 43 (49,4%) pacientes a 30 semanas y 7 suspendieron el tratamiento (4 desarrollaron ac anti-ADA/2 no respuestas/1 reacción adversa).

En el grupo de IFX no se ha realizado un análisis ya que, debido a la baja muestra de este grupo, no sería posible realizar un análisis significativo. En el grupo de ADA finalmente se incluyeron 87 pacientes (*Figura 1*), de los cuales 67 (77%) tenían diagnóstico de EC, la mayoría de localización ileal (51%) y el 23% presentaban enfermedad perianal en el momento de la inclusión, mientras 20 (23%) tenían diagnóstico de CU.

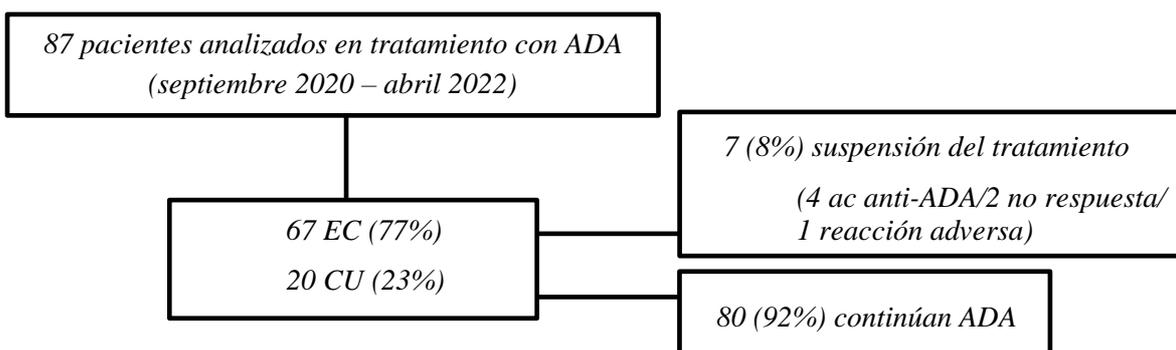


Figura 1. Diagrama de flujo del estudio. ADA, adalimumab; EC, enfermedad de Crohn; CU, colitis ulcerosa; Ac, anticuerpo.

Análisis descriptivo de la población

Se analizaron las características basales de los pacientes que conformaban la muestra (*Tabla 1*). La edad media fue de 43 años con una desviación típica de ± 17 . La distribución por género mostró que 36 (41%) de los pacientes eran varones y 51 (59%) mujeres. El índice de masa corporal (IMC) medio fue 15 ± 11 . Respecto al hábito tabáquico, 23 (26,5%) pacientes fumaban. La enfermedad perianal estaba presente en 16 (23%) de ellos. En cuanto a los tratamientos previos, 34 (39%) usaban IMM al inicio del tratamiento, 17 (20%) habían estado previamente con IFX y 4 (7%) lo habían estado con ADA.

Del mismo modo se registró la actividad de la enfermedad de los pacientes al comienzo del estudio (*Tabla 1*) mediante determinaciones analíticas e índices clínicos.

La mediana de los valores de PCR fue de 5,6 mg/L y los de calprotectina fecal de 278 μ g/g. Además, los pacientes con EC mostraron una media de índice de Harvey-Bradshaw de $3 \pm 2,4$ puntos, y los que padecían CU un índice de Mayo parcial de $2,6 \pm 2$ puntos. El tiempo medio desde el diagnóstico hasta el inicio con ADA fue de 85 meses.

Características basales (n=87)		Actividad de la enfermedad (n=87)	
Edad (años)	43 \pm 17	Índice Harvey-Bradshaw	3 \pm 2,4 puntos
IMC (kg/m²)	15 \pm 11	Índice de Mayo	2,6 \pm 2 puntos
Sexo		Tiempo medio de evolución de la enfermedad	85 meses
Mujer n (%)	51 (59)		
Hombre n (%)	36 (41)		
EPA, n (%)	16 (23)	VGS activa, n (%)	74 (86)
Fumador, n (%)	23 (26,5)	Calprotectina fecal (μg/g)	278
Diagnóstico, n (%)			
EC	67 (77)		
<i>Ileal</i>	34 (51)		
<i>Colónico</i>	11 (16)		
<i>Ileocolónico</i>	21 (31)		
<i>Tracto alto</i>	1 (2)		
CU	20 (23)	PCR (mg/L)	5,6
IMM asociado, n (%)	34 (39)		
IFX previo, n (%)	17 (20)		
ADA previo, n (%)	4 (7)		

Tabla 1. Características basales de los pacientes y actividad basal de la enfermedad. IMC, índice de masa corporal; EC, enfermedad Crohn; CU, colitis ulcerosa; EPA, enfermedad perianal; IMM, inmunomoduladores; IFX, infliximab; ADA, adalimumab; VGS, valoración global subjetiva; PCR, Proteína C Reactiva.

Relación entre actividad de la enfermedad, niveles de fármaco y HLA-DQA1*05

En la semana 0, de acuerdo con la evaluación médica global, el 86% de los pacientes presentaba enfermedad activa, 54,5% tenía una PCR >5 mg/L, 74,4% tenía una calprotectina fecal >150 μ g/g y, además, un 39% estaba en tratamiento con un IMM. Al final de la inducción (semana 4) el porcentaje de casos activos disminuyó a un 11,3% y 7,5% necesitó intensificar el tratamiento. Entre los 13 pacientes que llegaron a los 12 meses, el 100% estabilizó su enfermedad y un 7,7% estaban intensificados. (Tabla 2)

	Semana 0 N= 87	Semana 4 N= 80	Semana 10 N= 70	Semana 30 N=43	12 meses N=13
PCR >5 mg/dl	54,5%	23,4%	20%	18,9%	25%
CF >150 µg/kg	74,4%	46,5%	48,3%	35,3%	18,2%
VGS activa	86%	11,3%	16,4%	12,5%	0%
IMM	39%	34,6%	33%	28%	30,8%
Intensificación	-	7,5%	19%	32,5%	7,7%

Tabla 2. Biomarcadores y evolución de la actividad. PCR, Proteína C Reactiva; CF, Calprotectina Fecal; VGS, valoración global subjetiva; IMM, inmunomodulador.

Analizamos la correlación entre niveles de fármaco > 7 µg/mL en semana 4 con datos de actividad de la enfermedad en las semanas 10 y 30 (calprotectina fecal, Proteína C Reactiva y Valoración Global Subjetiva) y, aunque se observó una tendencia a enfermedad más estable, las diferencias no fueron significativas, lo cual podría justificarse por bajo tamaño muestral en el momento del análisis.

Los pacientes con niveles séricos de ADA > 7 µg/mL en la post-inducción presentaron una tendencia a enfermedad estable en la semana 10 (p=0.19) y en la semana 30 (p=0.51). Asimismo, se mostró también una tendencia a la mejoría de parámetros analíticos de actividad inflamatoria con PCR < 5 mg/dL y calprotectina fecal <150 µg/g. (Tabla 3)

Niveles ADA>7 µg/mL en sem4	Semana 10 (N = 70)	p	Semana 30 (N = 43)	p
PCR < 5 mg/dL	80%	0.10	81,1%	0.40
CF <150µg/kg	51,7%	0.40	64,7%	0.21
VGS estable	83,6%	0.19	87,5%	0.51

Tabla 3. Correlación entre niveles de fármaco en inducción y la actividad de la enfermedad en el seguimiento. ADA, Adalimumab; PCR, proteína C reactiva; CF, calprotectina fecal; VGS; valoración global subjetiva; N, tamaño muestral.

De las 75 pacientes con monitorización terapéutica de anticuerpos en la semana 4, se constató que 16 (21,3%) pacientes habían estado previamente en tratamiento con anti-TNF, de los cuáles 1 desarrolló anticuerpos frente al fármaco de forma precoz (p=0.05).

El análisis del HLA-DQA1*05 se realizó en 78 pacientes. De éstos, 34 (43,6%) pacientes eran portadores de al menos un alelo HLA-DQA1*05.

Al analizar la presencia de Ac anti-ADA y la prevalencia de HLA-DQA1*05 en semana 4 (Tabla 4), 31 (43%) pacientes eran portadores de HLA-DQA1*05; de éstos 1 (3%) desarrolló anticuerpos. Se observó una tendencia en la correlación entre ser portador del alelo HLA-DQA1*05 y formación de anticuerpos en semana 4, pero no alcanzó significación estadística ($p=0.24$). El tratamiento previo con ADA se relacionó con la formación de anticuerpos en semana 4 ($p<0.001$), aunque si es cierto que no podemos extraer conclusiones contundentes debido a la reducida N del estudio (1 caso con formación de anticuerpos y sólo 3 pacientes con tratamiento previo con ADA) (Tabla 4).

Semana 4	HLA-DQA1*05 (+/+ o +/-)	HLA-DQA1*05 (-/-)	p	Tto previo con ADA	p
No anticuerpos (N=71)	30 (42,3%)	41 (57,7%)	0.24	2 (2,8%)	<0.001
Anticuerpos (N=1)	1 (100%)	0		1 (100%)	

Tabla 4. Correlación entre anticuerpos y HLA-DQA1*05 en la semana 4. N, tamaño muestral

Del mismo modo, al analizar los pacientes que desarrollaron anticuerpos en semana 10 se mostró que 3 pacientes presentaron anticuerpos, de los cuáles 2 (66%) eran portadores de HLA-DQA1*05 ($p=0.32$) y 1 (33%) había estado en tratamiento previo con ADA ($p=0.03$). (Tabla 5).

Semana 10	HLA-DQA1*05 (+/+ o +/-)	HLA-DQA1*05 (-/-)	p	Tto previo con ADA	p
No anticuerpos (N=63)	24 (38%)	39 (62%)	0.32	3 (4,7%)	0.03
Anticuerpos (N=3)	2 (66%)	1 (33%)		1 (33%)	

Tabla 5. Correlación entre anticuerpos y HLA-DQA1*05 en la semana 10. N, tamaño muestral

1/72 (1,4%) pacientes desarrolló anticuerpos de forma precoz (semana 4), y 3/66 (4,5%) pacientes desarrollaron anticuerpos en semana 10.

Finalmente, no se observó correlación entre una mejor respuesta en el grupo de tratamiento combinado con inmunosupresores frente al grupo de monoterapia.

DISCUSIÓN

En este estudio se ha recogido de forma prospectiva las características de los pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal que inician tratamiento anti-TNF en el transcurso de la enfermedad y su evolución a lo largo de 19 meses, monitorizando los niveles de fármaco y su relación con la formación de anticuerpos.

En el grupo de IFX sólo se incluyeron 25 pacientes, mientras que en el grupo de ADA se incluyeron 87 pacientes. Estas diferencias se deben probablemente a que se trata de pacientes jóvenes que, en situación de eficacia similar, optan por tratamientos subcutáneos.

En el grupo de IFX, debido al número de pacientes tan limitado no se ha realizado un análisis estadístico, ya que, al no haber alcanzado el tamaño muestral previsto, los resultados no serían concluyentes. En el caso del grupo de ADA, 87 pacientes iniciaron tratamiento y con un seguimiento a 19 meses, 13 pacientes completaron los 12 meses y 43 pacientes las 30 semanas. En el análisis de regresión simple se observó relación entre el desarrollo de Ac anti-fármaco de manera precoz con el uso de anti-TNF previo ($p=0.05$), si bien debemos tener en cuenta que no podemos considerarlo un dato concluyente debido al reducido tamaño de la muestra. Asimismo, también se evidenció una tendencia al desarrollo de Ac anti-fármaco en aquellos portadores de al menos un alelo HLA-DQA1*05, tanto en la semana 4 ($p=0.24$), como en la semana 10 ($p=0.32$). Esto coincide con lo descrito en la literatura como en el estudio PANTS ⁽²⁰⁾ donde se confirmó que el alelo HLA-DQA1*05 aumentó significativamente la tasa de inmunogenicidad en pacientes en tratamiento con anti-TNF. Así como también se relacionó con un marcado aumento en el riesgo de pérdida de respuesta secundaria en un estudio retrospectivo español reciente ⁽²¹⁾.

Una vez iniciado el tratamiento biológico, la tendencia general de los pacientes es estabilizar su enfermedad, lo que se traduce a una respuesta clínica al mismo. La proporción de sujetos con enfermedad clínicamente activa antes de empezar el tratamiento fue del 86%, mientras que en la semana 30 se redujo al 12,5%. Esta tendencia a una buena respuesta se observa también en los parámetros seleccionados como biomarcadores de la enfermedad (menores niveles de Proteína C Reactiva y Calprotectina Fecal y mejor valoración global subjetiva).

El porcentaje de pacientes que requieren intensificación aumenta progresivamente, desde un 7,5% en la semana 4 y hasta un 32,5% en la semana 30. Esto podría explicarse por la necesidad de optimizar el tratamiento para evitar pérdida de respuesta secundaria.

De la misma manera, en el análisis donde se evaluó la relación de los niveles de anti-TNF con la evolución clínica de la enfermedad, se observó como niveles de ADA >7 $\mu\text{g/mL}$ en la post-inducción se asocian a una mayor permanencia del fármaco y una menor actividad a largo plazo de la enfermedad, contemplando enfermedad estable en la semana 10 ($p=0.19$) y en la semana 30 ($p=0.51$). Aunque no se ha obtenido significación estadística, sí que se ha observado una tendencia. No obstante, al tratarse de un estudio prospectivo, para obtener potentes resultados estadísticos debemos aumentar el número de pacientes y completar el seguimiento a los dos años. Estos hallazgos van en línea de nuestra hipótesis inicial, algo que estudios anteriores ⁽¹⁷⁻¹⁹⁾ han apoyado y defienden la utilidad de la monitorización con niveles para predecir la respuesta al tratamiento en la EII, permitiendo así la optimización de la terapia biológica. Entre estos estudios se incluye el que se realizó en 2019 en el HUC (175 pacientes con seguimiento a 24 meses) ⁽¹⁹⁾ donde se correlacionó los niveles de anti-TNF >7 $\mu\text{g/mL}$ con una mejor respuesta clínica.

La principal fortaleza de este estudio es la recogida de múltiples variables clínicas y analíticas de forma prospectiva, evitando los sesgos que pueden presentar los estudios retrospectivos, mientras que la principal limitación del estudio viene dada por el bajo tamaño muestral, ya que pese a llevar casi 20 meses de seguimiento aún no se ha alcanzado el tamaño muestral estimado. Sin embargo, se ha realizado un análisis exploratorio, donde la metodología utilizada nos ha permitido tener una idea de lo que está ocurriendo con la monitorización de los pacientes y la utilidad en el manejo clínico. No obstante, son necesarios más número de pacientes para dar la suficiente potencia estadística al estudio.

Por todo esto, se ha contactado con otros dos hospitales de referencia, el Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria y el Hospital Universitario Dr. Negrín, para aumentar el número de pacientes en ambos grupos y con ello obtener resultados significativos y representativos de nuestra población.

En el momento actual, el arsenal terapéutico en la EII es limitado, por lo que la monitorización de fármacos y el estudio de perfiles de pacientes puede ser útil para optimizar los tratamientos. En nuestro estudio, hemos observado como el mejor control y los mayores niveles de anti-TNF en semana 4 parecen relacionarse con un mejor control a largo plazo.

Asimismo, el tratamiento previo con ADA y el ser portador del alelo HLA-DQA1*05 podrían estar relacionados con mayor inmunogenicidad, lo cual debe tenerse en cuenta a la hora de planificar los tratamientos. Es necesario ampliar el número de pacientes y el tiempo de seguimiento para obtener resultados definitivos.

CONCLUSIONES

- 1) La monitorización de niveles de fármaco parece útil en el seguimiento de pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal.
- 2) El alelo HLA-DQA1*05 podría estar relacionado con el desarrollo de anticuerpos anti-fármaco.
- 3) Los pacientes que han recibido tratamiento previo con anti-TNF podrían tener más riesgo de desarrollar anticuerpos anti-fármaco.
- 4) Es necesario prolongar el seguimiento y aumentar el número de pacientes en ambos grupos para restablecer conclusiones definitivas.

¿QUÉ HE APRENDIDO DURANTE ESTE TFG?

Preparar el trabajo de Fin de Grado ha sido una experiencia enriquecedora en diversos aspectos. He podido ampliar mis conocimientos sobre las Enfermedades Inflamatorias Intestinales y me ha permitido poner en práctica todos los pasos a seguir para la realización de un trabajo de investigación. De la misma manera que he podido contemplar y reafirmar como la investigación es un pilar fundamental para el avance en Medicina.

Este estudio me ha parecido interesante pues vemos como para crear nuevos proyectos con el fin de aclarar dudas o asentar bases que apoyen futuras investigaciones, es necesario ir más allá de la práctica clínica real y aprovechar cada oportunidad que tengamos para investigar, aprender y contribuir a una atención médica integral de calidad.

«Si no conozco una cosa, la investigaré», Louis Pasteur.

GLOSARIO

Anti-TNF: anticuerpo del factor de necrosis tumoral

N: Tamaño de la muestra

EII: Enfermedad Inflamatoria Intestinal

IFX: Infliximab

ADA: Adalimumab

Ac: Anticuerpo

EC: Enfermedad de Crohn

CU: Colitis Ulcerosa

CI: Colitis indeterminada

Hb: Hemoglobina

PCR: Proteína C reactiva

CF: Calprotectina fecal

IMM: Inmunomodulador

FRP: Fallo de respuesta primaria

PRS: Pérdida de respuesta secundaria

MTF: Monitorización terapéutica de fármaco

BIBLIOGRAFÍA

1. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, Ardizzone S, Armuzzi A, Barreiro de Acosta M, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. *J Crohns Colitis*. 2017;11(6):649-70.
2. Gomollón F, Dignass A, Annese V, Tilg H, Van Assche G, Lindsay JO, et al. Third European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *J Crohns Colitis*. 2017;11(1):3-25.
3. Chaparro M, Garre A, Núñez Ortiz A, Diz-Lois Palomares MT, Rodríguez C, Riestra S, et al. Incidence, Clinical Characteristics and Management of IBD in Spain: Large-Scale Epidemiological Study. *J.Clin.Med*. 2021;10(13):2885.
4. Figueroa C. Epidemiology of inflammatory bowel disease. *Rev méd Clin. Las Condes*. 2019;30(4): 257-61.
5. De Carpi JM. Enfermedad inflamatoria intestinal. En: XXV Congreso telemático SEMA: 26, 27 y 28 de Mayo 2021, Pamplona/Iruña. *Adolescere*; 2021. p.53-61.
6. Franken Morales SS, García Orrego AM. Guía diagnóstica y terapéutica de la enfermedad inflamatoria intestinal. *Rev Méd sinerg*. 2021;6(9):e713.
7. Acuña Quirós MD, Alonso Franch M, Álvarez Coca J, Argüelles Martín F, Armas Ramos H, Barrio Merino A, et al. Enfermedad inflamatoria intestinal. Protocolos diagnóstico-terapéuticos de gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica. SEGHNPAEP. Madrid: Ergón España; 2010. p.151-160.
8. Sepúlveda S, Beltrán C, Peralta A, Rivas P, Rojas N, Figueroa C, et al. Enfermedad inflamatoria intestinal: Una mirada inmunológica. *Rev Méd Chile*. 2008;136(3):367-375.
9. Yamamoto Furusho JK, Bosques Padilla F, de Paula J, Galiano MT, Ibañez P, Juliao F, et al. Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal: Primer Consenso Latinoamericano de la Pan American Crohn's and Colitis Organisation. *Rev Gastroenterol Mex*. 2017;82(1):46–84.
10. López Ibañez M, Marín Jiménez I. Niveles de fármaco y anticuerpos antifármaco en el manejo clínico del paciente con enfermedad inflamatoria intestinal. *Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;39(4):265–272.
11. López Cortés R, Marín Fernández B, Hueso Montoro C, Escalada Hernández P, Sanz Aznarez AC, Rodríguez Gutiérrez C. Quality of life in patients with inflammatory bowel diseases. *An. Sist. Sanit. Navar*. 2016;39(1):123-131.
12. Kazuo Yamamoto Furusho J. Terapia biológica en la enfermedad inflamatoria intestinal. *Rev Gastroenterol Mex*. 2010;2(75):52–55.

13. Ben Horin S, Chowers Y. Review article: loss of response to anti-TNF treatments in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;33(9):987–995.
14. Bodini G, Giannini EG, Savarino V, Del Nero L, Pellegatta G, De Maria C, et al. Adalimumab trough serum levels and anti-adalimumab antibodies in the long-term clinical outcome of patients with Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol.* 2016;51(9):1081-6.
15. Dreesen E, Van Stappen T, Ballet V, Peeters M, Compernelle G, Tops S, et al. Anti-infliximab antibody concentrations can guide treatment intensification in patients with Crohn's disease who lose clinical response. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;47(3):346-355.
16. Quera R, Moreno M, Simian D, Ibáñez P, Lubascher J, Figueroa C, et al. Utilidad de la monitorización terapéutica de infliximab en el manejo de la enfermedad inflamatoria intestinal. *Rev Méd Chile.* 2018;146(11):1241-1251.
17. 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.
18. Papamichael K, Cheifetz AS, Melmed GY, Irving PM, Vande Casteele N, Kozuch PL, et al. Appropriate Therapeutic Drug Monitoring of Biologic Agents for Patients with Inflammatory Bowel Diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019;17(9):1655-1668.
19. Carrillo Palau M, Alonso Abreu I, Ramos López L, Hernández N, Medina S, Quintero E, et al. Utility of infliximab serum concentration in inflammatory bowel disease treatment in real world practice at Hospital Universitario de Canarias. *J Crohns Colitis.* 2020;14(1):S590.
20. 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):189-199.
21. Guardiola J, Rodríguez Alonso L, Santacana E, Padró A, Serra K, Padullés N, et al. Carriage of the HLA-DQA1*05 allele is associated with a high risk of loss of response to infliximab in patients with inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 2019;13(1):S436-S357.
22. Guardiola Capón J, Serra K, Rodríguez-Alonso L, Santacana E, Padró A, Padullés N, et al. Carriage of the HLA-DQA1*05 allele is associated with a high risk of loss of response to adalimumab in patients with Crohn's disease. *J Crohns Colitis.* 2020;14(1):S574.

ANEXO 1

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE PARA ANÁLISIS FARMACOCINÉTICO.

Estudio: Utilidad de la determinación de niveles de Infliximab/ac anti-Infliximab y Adalimumab/Ac anti-Adalimumab de forma prospectiva en práctica real. Estudio NIVIFLIX Versión 1

Promotor:

Estudio autorizado por el CEIC del CHUC y clasificado por la AEMPS como estudio EPA-SP.

Nombre del paciente: _____ Código: _____

Estimado paciente: Se le ha invitado a tomar parte en un proyecto de investigación en el que se pretende saber si los niveles plasmáticos de fármacos pueden condicionar la eficacia de su tratamiento.

Antes de tomar una decisión es importante que entienda por qué se hace esta investigación y qué incluirá. Por favor, tómese tiempo para leer la información siguiente con atención y discúptala con nosotros si así lo desea. Pregúntenos si algún punto no queda claro o si desea mayor información. Tómese su tiempo para decidir si quiere participar o no en el estudio. Gracias por leer esta información.

Para obtener más información sobre su enfermedad, y con el fin de conocer como funciona su tratamiento estamos realizando un estudio llamado Farmacocinética de Infliximab/ Adalimumab en los pacientes con enfermedad inflamatoria en la práctica clínica habitual en un corte transversal. Estudio NIVIFLIX. Estas determinaciones que le vamos a realizar no tienen carácter diagnóstico sino solo investigador, y tiene total libertad para participar. Como se trata de un estudio observacional no se prevén beneficios ni riesgos para usted.

Así pues, nos dirigimos a usted para solicitar su consentimiento para la extracción y utilización de una muestra de sangre con el fin de realizar análisis. Con esa muestra se analizarán los niveles plasmáticos de fármaco. Estas muestras serán analizadas en el laboratorio del Hospital Universitario de Canarias, y constituye una práctica habitual.

Estos análisis tienen como finalidad identificar niveles plasmáticos de fármacos y HLA.

Con el fin de colaborar en este aspecto del estudio, únicamente se precisa una muestra de sangre; la toma se realizará por personal Diplomado en Enfermería del hospital. Esta prueba no presenta carácter diagnóstico sino únicamente investigador, y usted tiene total libertad para participar. Además, le garantizamos que:

1. La muestra de sangre será utilizada exclusivamente con fines de estudios observacionales. No podrá ser utilizada para ningún otro estudio sin autorización expresa del paciente, y será destruido una vez que se haya llevado a cabo la determinación de niveles plasmáticos.
2. Los datos sobre la analítica y el registro de sus datos serán identificados con un código interno que impide por sí mismo identificarle. La persona que tiene acceso a dicho código es el responsable de la investigación (Dra. Marta Carrillo), que registra en una aplicación informática de manera anónima.
3. La información que deriva de este análisis es confidencial, no pudiendo ser utilizada con otros fines diferentes a los del estudio.

4. Participar en este estudio es completamente voluntario, si lo decide así se le dará esta hoja informativa y deberá firmar el Consentimiento Informado (**Anexo2**), del cual se quedará una copia.
5. Los sujetos participantes en el estudio podrán retirarse del mismo cuando quieran, sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta en su relación con su médico o en el tratamiento a recibir.
6. Bajo ningún concepto y en ningún momento las muestras serán motivo de lucro directo o transacción comercial.
7. Se va a proceder a la revisión de su Historia Clínica para obtener una serie de datos de interés y necesarios para poder cumplir con los objetivos del presente estudio.

Confidencialidad

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales, y a la aplicación de del Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 de Protección de Datos (RGPD), por lo que es importante que conozca la siguiente información:

- Además de los derechos que ya conoce (acceso, modificación, oposición y cancelación de datos) ahora también puede limitar el tratamiento de datos que sean incorrectos, solicitar una copia o que se trasladen a un tercero (portabilidad) los datos que usted ha facilitado para el estudio. Para ejercitar sus derechos, diríjase al investigador principal del estudio. Le recordamos que los datos no se pueden eliminar, aunque deje de participar en el ensayo para garantizar la validez de la investigación y cumplir con los deberes legales y los requisitos de autorización de medicamentos. Así mismo tiene derecho a dirigirse a la Agencia de Protección de Datos si no quedara satisfecho. Tanto el Centro como el Promotor son responsables respectivamente del tratamiento de sus datos y se comprometen a cumplir con la normativa de protección de datos en vigor. Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código, de manera que no se incluya información que pueda identificarle, y sólo su médico del estudio/colaboradores podrá relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a ninguna otra persona salvo a las autoridades sanitarias, cuando así lo requieran o en casos de urgencia médica. Los Comités de Ética de la Investigación, los representantes de la Autoridad Sanitaria en materia de inspección y el personal autorizado por el Promotor, únicamente podrán acceder para comprobar los datos personales, los procedimientos del estudio clínico y el cumplimiento de las normas de buena práctica clínica (siempre manteniendo la confidencialidad de la información).
- El Investigador y el Promotor están obligados a conservar los datos recogidos para el estudio al menos hasta 1 año tras su finalización. Posteriormente, su información personal solo se conservará por el centro para el cuidado de su salud y por el promotor para otros fines de investigación científica si usted hubiera otorgado su consentimiento para ello, y si así lo permite la ley y requisitos éticos aplicables.

ANEXO 2

CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PACIENTE PARA RECOGIDA DE DATOS PARA MONITORIZACIÓN DE NIVELES Y AC DE IFX Y ADALIMUMAB

Estudio: Utilidad de la determinación de niveles de Infliximab/ac anti-Infliximab y Adalimumab/Ac anti-Adalimumab de forma prospectiva en práctica real. Estudio NIVIFLIX Versión 1

Promotor:

Estudio autorizado por el CEIC del CHUC y clasificado por la AEMPS como estudio EPA-SP.

Nombre del paciente: _____ Código: _____

- 1.- Declaro bajo mi responsabilidad que he leído y comprendo la Hoja de Información sobre el análisis farmacocinético que se me ha entregado.
- 2.- Se me ha entregado una copia de la Hoja de Información al paciente y una copia de este consentimiento informado, fechado y firmado.
- 3.- Comprendo las características y el objetivo del análisis.
- 4.- Estoy satisfecho con la información recibida, se me ha dado tiempo y oportunidad para formular toda clase de preguntas que he creído conveniente, aclarándome todas las dudas planteadas.
- 5.- El facultativo me ha comentado toda esta información, poniéndose a mi disposición para contestar a cualquier duda que tenga.

En consecuencia, doy mi consentimiento voluntariamente para que se pueda la determinación de niveles plasmáticos y anticuerpos del fármaco con el que estoy siendo tratado.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- Cuando quiera.
- Sin tener que dar explicaciones.
- Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Recibiré una copia de este formulario de consentimiento firmado.

En La Laguna, a _____ de _____ de 202__

D./Dña:

Médico

DNI:

Nº Colegiado: