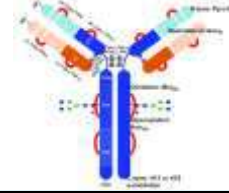


BOLETÍN DE CASOS CLÍNICOS PK/PG

Número 5

INFLIXIMAB



AUTORES: CARLES INIESTA NAVALÓN, ALBA MARTÍNEZ SOTO, CONSOLACIÓN PÁSTOR MONDÉJAR

GRUPO FARMACOLÓGICO: Inmunosupresores, inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF α)

MECANISMO DE ACCIÓN: Anticuerpo monoclonal quimérico murino-humano que se une con alta afinidad tanto a la forma soluble como a la de transmembrana del TNF α .

PRESENTACIONES DISPONIBLES:

Administración perfusión IV: Infiximab 100 mg vial (Remicade[®]), Biosimilares (Inflectra[®], Remsima[®], Zessly[®], Flixabi[®])

Administración SC: Infiximab biosimilar 120mg solución inyectable en jeringa y pluma precargada (Remsima[®])

POSOLOGÍA SEGÚN FICHA TÉCNICA(1):

- Artritis reumatoide:
 - 3 mg/kg administrados en perfusión intravenosa seguida de dosis adicionales de 3 mg/kg en perfusión, a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera y posteriormente una cada 8 semanas.
- Enfermedad de Crohn, Colitis Ulcerosa, Espondilitis Anquilosante, Psoriasis y Artritis Psoriásica:
 - 5 mg/kg administrados en perfusión intravenosa seguida de dosis adicionales de 5 mg/kg en perfusión a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera perfusión, y posteriormente cada 8 semanas.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS:

- Artritis Reumatoide, Enfermedad de Crohn (adultos y pediatría), Colitis Ulcerosa (adultos y pediatría), Espondilitis Anquilosante, Artritis Psoriásica y Psoriasis.

REACCIONES ADVERSAS:

- Infecciones tracto respiratorio superior, sinusitis, cefalea, dolor abdominal y náuseas, reacción relacionada con la perfusión.

CARACTERÍSTICAS FARMACOCINÉTICAS (población adulta con enfermedad inflamatoria intestinal)(1,2):

- **Absorción:**
 - Vía subcutánea: biodisponibilidad 62%
- **Distribución:** se distribuye predominantemente dentro del compartimento vascular.
 - Vd central: 52,7 mL/kg
 - Vd periférico: 19 mL/kg
- **Eliminación:** Las vías de eliminación de infliximab no se han caracterizado. No se detectó infliximab inalterado en la orina
 - Aclaramiento total: 5,39 mL/kg/día
 - Semivida de eliminación: 12,4 día
- **MODELO FARMACOCINÉTICO POBLACIONAL:** Fasanmade AA, Adedokun OJ, Blank M, et al. Pharmacokinetic Properties of Infliximab in Children and Adults with Crohn's Disease. A Retrospective Analysis of Data from 2 Phase III Clinical Trials. Clin Ther 2011; 33:946-64.

INTERVALO TERAPÉUTICO OBJETIVO:



COLITIS ULCEROSA

- Inducción
 - Semana 2: 20-25 µg/mL
 - Semana 6: 15-20 µg/mL
- Mantenimiento: 5-10 µg/mL

ENFERMEDAD DE CROHN

- Inducción
 - Semana 2: 20-25 µg/mL
 - Semana 6: 15-20 µg/mL
- Mantenimiento: 3-7 µg/mL

Nota: el intervalo terapéutico puede variar según el fenotipo de la enfermedad, el ensayo utilizado y el objetivo terapéutico deseado (Tabla1).

Drug type	IBD type	TDM time point	Threshold (µg/mL)	Therapeutic outcome ^a	Therapeutic outcome time point
IFX ^b	CD	Week 2	>16.9	Clinical response	Week 14
			>20.4	Clinical remission	
	UC		>11.5	Clinical response	
			>15.3	Clinical remission	
IFX	UC	Week 14	≥5.1	Mucosal healing (MES < 2)	Week 30
			≥6.7	Mucosal healing (MES = 0)	
IFX	CD	Week 14	≥2	CRP normalization	Week 14
			≥6.1	Complete fistula response	
			≥7.2	Complete fistula response and CRP normalization	
IFX	CD	Week 14	>9.4	FC < 250 µg/g	Week 14
			>11.5	FC < 100 µg/g	
IFX	CD	Maintenance	≥2.2	Normal CRP	Maintenance
			≥9.7	Endoscopic remission	
			≥9.8	Histologic remission	
IFX	CD	Maintenance	>0.6	Normal CRP ^c	Maintenance
			>1.1	Normal FC ^d	
			>4	Mucosal healing	
IFX	CD	Maintenance	>1.5	Clinical remission	Maintenance
			>3.4	Normal CRP	
			>5.7	Normal FC ^e	
IFX	UC	Maintenance	≥7.5	Endoscopic healing	Maintenance
			≥10.5	Histologic healing	
IFX	CD/UC	Maintenance	>2.1	Clinical remission	Maintenance
			>2.9	Clinical remission and normal CRP	
			>3.9	Clinical remission and FC < 250 µg/g	
			>4.9	Clinical remission, normal CRP, and FC < 50 µg/g	

Tabla 1. Concentración mínima eficaz según indicación y objetivo terapéutico deseado. Extraído de Cheifetz et al. (3)

MOTIVO DE MONITORIZACIÓN INFLIXIMAB



- Disponibilidad de técnica analítica.
- **Elevada variabilidad interindividual** en las concentraciones plasmáticas en fase de inducción y en fase de mantenimiento.
 - Principales covariables: Inmunogenicidad, hipoalbuminemia, carga inflamatoria elevada, peso y tratamiento concomitante con inmunosupresores.
- **Respuesta medible de forma objetiva.**
- **Buena correlación concentración plasmática y respuesta.**
- **Margen terapéutico definido.**
- **Utilidad clínica demostrada.**

CASO CLÍNICO MONITORIZACIÓN FARMACOCINÉTICA DE INFLIXIMAB EN PACIENTE CON COLITIS ULCEROSA:

Monitorización proactiva para la prevención de no respuesta primaria y secundaria.

A continuación, presentamos un caso clínico de una mujer de 38 años de edad diagnosticada de colitis ulcerosa grave de debut que precisa tratamiento con Infliximab, con estrecho seguimiento farmacocinético por presentar factores de riesgo de fracaso terapéutico. El caso clínico comprende un periodo de seguimiento de 54 semanas.

PACIENTE:



TABLA 1. ANTECEDENTES MÉDICOS

- Mujer 38 años
- No AMC
- Diabetes Mellitus tipo II con mal control
- Reflujo gastroesofágico
- Asma intrínseco y rinitis alérgica
- Exfumadora
- Intervenida de cirugía bariátrica (pérdida de 62 Kg)
- Anemia ferropénica crónica



TABLA 2. TRATAMIENTO PREVIO

- Metformina 850 mg/12h vo
- Vildagliptina 50mg /24h vo
- Pantoprazol 20mg/24 h vo
- Hierro proteínsuccinato 40mg/24h vo

Se trata de una paciente mujer de 38 años que acudió a urgencias por dolor abdominal, desde hacía un mes comienza con deposiciones líquidas, hasta llegar a 15 al día aproximadamente, sin respeto nocturno. En los últimos días se acompañó de restos hemáticos en todas las deposiciones y fiebre de hasta 38,5°C. Durante este periodo, presentó náuseas con escasa ingesta durante las últimas semanas. Acudió a urgencias y se decidió ingreso en el servicio de Digestivo.

En la exploración física al ingreso destacó una marcada rectorragia con cifras de hemoglobina de 8,0 g/dL, que precisó la transfusión de concentrados de hematíes. El resto de prueba complementarias relevantes fueron: glucosa 115 mg/dl, proteínas totales 4,2g/dL, albúmina 2g/dL, Urea 20 mg/dl, creatinina 0,27 mg/dL, filtrado glomerular 151 ml/min/1,73m², PCR 13,10 mg/dL, calprotectina fecal >1800 µg/g, procalcitonina 0,20 ng/mL, hematíes 4,0 x10⁶/µL, hematocrito 28,1% y plaquetas 440 x10³/µL.

El TAC abdominal y estudio endoscópico evidenció un recto con intenso patrón inflamatorio con pérdida del patrón vascular y ulceraciones difusas, abigarradas y perforadas. El patrón mucoso fue sugestivo de **colitis ulcerosa con actividad severa**. Ante estos hallazgos se inició tratamiento con metilprednisolona intravenosa 60mg/día, pero mantuvo múltiples deposiciones acompañadas de rectorragia que precisaron de varias transfusiones sanguíneas durante los primeros días de ingreso. Tras cinco días de tratamiento con corticoides intravenosos a dosis plenas con escasa mejoría, se decidió escalada terapéutica. Tras completar estudio preanti-TNF **se inició tratamiento con infliximab intravenoso**.

METODO SOAP

Problema médico	Objetivo farmacéutico
Paciente con riesgo elevado de no respuesta primaria por causa farmacocinética.	<u>Optimización de pauta posológica de infliximab</u> - Monitorización farmacocinética PROACTIVA en fase de inducción y durante el periodo de mantenimiento.

Método SOAP: monitorización PK de infliximab en fase de inducción y optimización posológica

Subjetivo

El paciente refiere náuseas acompañado de dolor abdominal y sensación de cansancio.

Objetivo

- **Exploración física:** T^a: 37,1 °C, TA: 110/65 mmHg, FC:106 lpm, Peso: 70 Kg
- **Pruebas de imagen:**
 - *Basal* (previo al inicio con infliximab)
 - Colonoscopia: recto con intenso patrón inflamatorio con pérdida del patrón vascular y ulceraciones difusas con ulceraciones de 5mm, abigarradas y perforadas. Desde ampolla rectal una afectación continua de la mucosa que se encuentra edematosa, con numerosas ulceraciones profundas excavadas y friable al roce.
 - *Semana 4* (tras inicio con infliximab)
 - Rectoscopia: ampolla rectal sin lesiones. Sigma con ulceraciones fibrinoides y excavadas menor que en exploración previa. Resto de sigma con gran cantidad de pseudopólipos y ulceraciones intercaladas significativas de fenómenos agudos de actividad y reparación.
- **Perfil farmacoterapéutico y parámetros analíticos de interés:**
 - La **Figura 1** muestra el perfil farmacoterapéutico para el tratamiento de la colitis ulcerosa durante el ingreso y el seguimiento en consultas externas.
 - En la **tabla 1** se describen las dosis de Infliximab administradas junto con los parámetros antropométricos y parámetros analíticos según semana de tratamiento.

- **Figura 2** se muestra la curva de evolución de concentraciones séricas de infliximab durante el periodo de seguimiento.

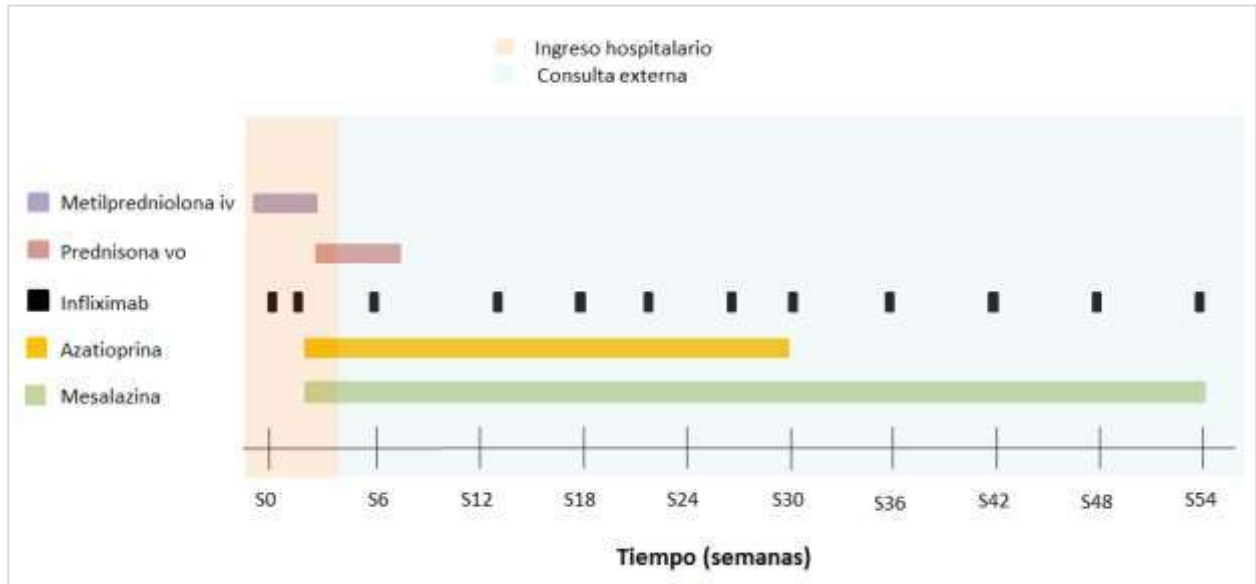


Figura 1. Perfil farmacoterapéutico para el tratamiento de la colitis ulcerosa que recibió el paciente durante el periodo de seguimiento.

Semana	Dosis (mg/Kg)	Dosis (mg)	Peso (Kg)	Cs IFX (µg/mL)	anti-IFX	Albúmina (g/dL)	Calprotectina (µg/g heces)	PCR (mg/dL)	Hemoglobina (g/dL)
0	10	700	70			2,1	>1800	14,3	8,5
2	10	700	70			2,1			9,8
6	10	700	70	4,28		2,1			12,5
14	10	670	67	0,35	negativo	2,6	>1800	1,9	13,3
18	10	720	72	8,26	negativo*	3,2	675	0,4	13,1
22	5	400	80			3,7			11,9
26	5	400	80			4,3			13,8
30	5	400	80	14,3			214	0,4	
36	5	400	80			4,5			13,4
42	5	410	81			4,6	275	0,4	
48	5	400	80						12
54	5	400	80	7,2		4,5	81,5	0,4	11,9

*Determinación realizada con test rápido cualitativo

Tabla 2. Resumen de las dosis de infliximab administradas y evolución de parámetros analíticos durante el periodo de seguimiento.

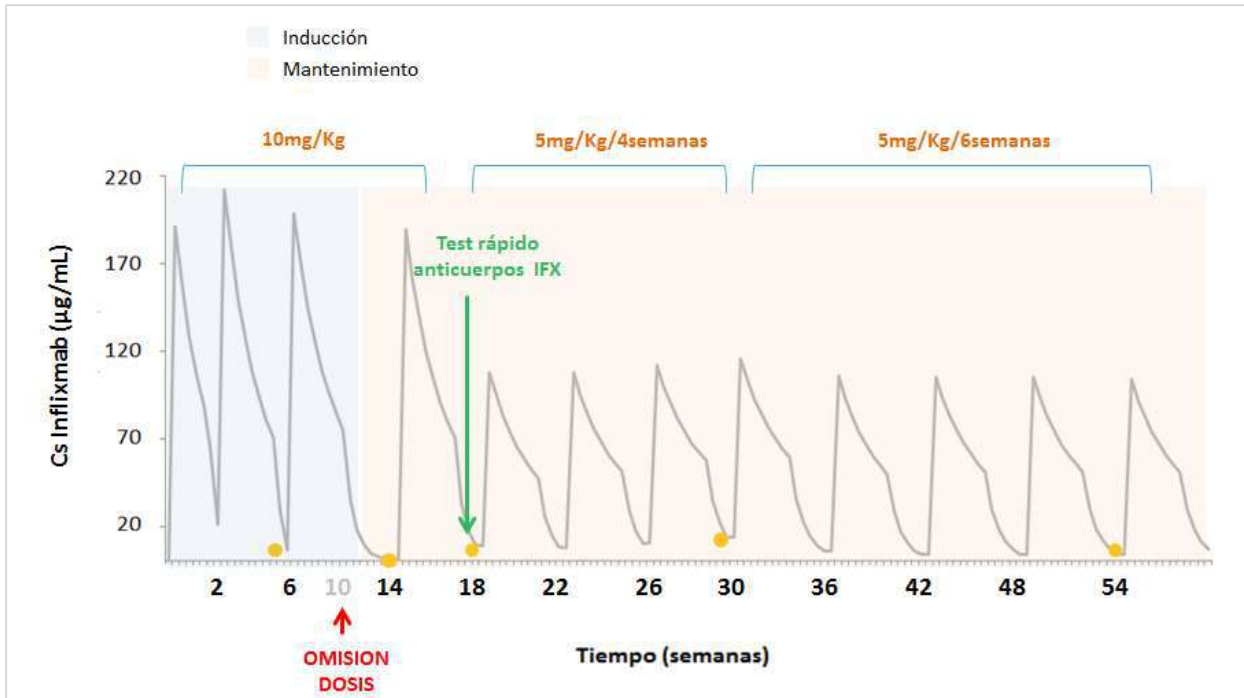


Figura 2. Curva de evolución de concentraciones séricas de infliximab durante el periodo de seguimiento.

Análisis

Nos encontramos ante un paciente con colitis ulcerosa de debut grave, con hipoalbuminemia severa (2g/dL) y marcadores inflamatorios elevados (PCR: 14,3g/dL y calprotectina fecal >1800µg/g heces), sin respuesta al tratamiento con corticoides intravenosos. Ante estos hallazgos se decidió realizar inducción con pauta intensificada de infliximab a 10mg/Kg (semana 0, 2 y 6), y se programó la primera monitorización farmacocinética de IFX en semana 6, previo a la administración de la dosis.

En **semana 1** tras la administración de la primera dosis de IFX la paciente refería mejoría clínica sin dolor abdominal, ni náuseas. La exploración física fue normal (abdomen blando y depresible, no doloroso a la palpación sin reacción peritoneal), pero mantenía de 5-6 deposiciones al día sanguinolentas. En control analítico se observó una caída de las cifras de hemoglobina que precisaron la transfusión de un concentrado de hematíes.

En semanas posteriores tras la segunda dosis de IFX la paciente presentaba buen estado general pero mantenía deposiciones con restos hemáticos por lo que se decidió realizar una rectoscopia para valorar actitud terapéutica (**semana 4**). En rectoscopia se observó una mejoría discreta de las lesiones con lesiones sugestivas de fenómenos de reparación. Dada la mejoría clínica, tolerancia oral adecuada se decidió **alta hospitalaria** y seguimiento en consulta externas, y se citó en hospital de día médico sucesivas dosis de IFX. El tratamiento al alta fue: azatioprina 100mg/día, prednisona 60mg/día (con pauta descendente), mesalazina 4g/día y continuar con tratamiento domiciliario previo al ingreso.

En **semana 6**, previo a la administración de la dosis de IFX se realizó una extracción de concentraciones plasmáticas y a continuación se administró la tercera dosis correspondiente a la inducción (10mg/Kg).

La concentración sérica de IFX en **semana 6 fue de 4,3 µg/mL**, estando por debajo del intervalo rango terapéutico recomendado en fase de inducción ($\geq 15\mu\text{g/mL}$). A pesar de presentar niveles infraterapéuticos la paciente presentaba mejoría clínica con una deposición al día, de consistencia normal y sin sangre.

Plan

Tras el resultado de la concentración sérica de IFX en fase de inducción se realizó estimación de parámetros farmacocinéticos de la paciente, y se recomendó intensificar la pauta posológica a 5mg/Kg/4 semanas y seguimiento farmacocinético en semana 14 previo a la dosis. La estimación bayesiana de parámetros farmacocinéticos se realizó con el software NONMEM versión 7.3.

Seguimiento

En **semana 14** se realizó nuevo control farmacocinético de IFX, observando concentraciones plasmáticas **indetectables** ($< 0,35 \mu\text{g/ml}$). El **estudio de inmunogenicidad fue negativo** (título

de **anticuerpos anti-IFX** $< 0,25$ UA/mL). Tras la revisión de la historia clínica se detectó un error de citación que ocasionó la omisión de una dosis en semana 10. La paciente mantenía buena situación clínica, con 1-2 deposiciones al día, pero los parámetros inflamatorios se mantenían elevados (calprotectina >1800 $\mu\text{g/g}$, PCR: 1,9 g/dL y albúmina 2,7 g/dL). Tras estimación de parámetros farmacocinéticos individuales, se realizó el ajuste posológico y se recomendó administrar una **dosis de 10 mg/kg en semana 18**, pero condicionada a la **comprobación previo a la dosis de ausencia de anticuerpos anti-IFX** que se realiza "in situ" con un test rápido cualitativo.

En **semana 18** tras confirmar la ausencia de inmunogenicidad se administró la dosis de 10 mg/Kg. A posteriori se determinó la concentración plasmática de IFX correspondiente a esa determinación estando en **8,5 $\mu\text{g/ml}$** . Se realizó nueva estimación farmacocinética y se recomendó una pauta posológica en **5mg/Kg/4 semanas** y próximo control farmacocinético tras dos dosis. La paciente refería encontrarse bien, aunque con ritmo alternante entre 1 y 5 deposiciones al día, sin sangre. En la analítica destacaba una reducción de la calprotectina de más del 50% respecto a la previa (675 $\mu\text{g/g}$) y un aumento de la albúmina sérica (3,2 g/dl).

En siguiente monitorización correspondiente a la **semana 30** se observó una concentración de **14.3 $\mu\text{g/ml}$** (pauta 5mg/Kg/4 semanas). Tras comentar el caso en comité de biológicos, dada la buena respuesta al tratamiento desde el punto de vista clínico (asintomática, con una deposición al día sin productos patológicos), y con normalización de parámetros analíticos (albúmina superior a 4g/dL, calprotectina de 214 $\mu\text{g/g}$ y PCR $< 0,4$ g/dL) se recomendó desintensificar pauta a **5mg/Kg 6 semanas** y suspender el tratamiento con azatioprina.

Por último, en **semana 54** los niveles de infliximab estaban en intervalo terapéutico objetivo 7,2 $\mu\text{g/ml}$ con excelente respuesta al tratamiento, con 1-2 deposiciones al día sin productos patológicos y calprotectina 81 $\mu\text{g/ml}$.

DISCUSIÓN

La monitorización farmacocinética [therapeutic drug monitoring (TDM)] de terapias biológicas ha surgido como una herramienta útil para optimizar el tratamiento en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. La TDM se puede realizar de forma reactiva, cuando hay una pérdida de respuesta, o proactiva, que consiste en ajustar las dosis del fármaco para alcanzar concentraciones en rango a pesar de que el paciente esté clínicamente estable.

El caso clínico presentado muestra la utilidad de la TDM proactiva de Infliximab en pacientes con colitis ulcerosa. Los puntos clave de este caso fueron: la monitorización **proactiva** desde el periodo de inducción, el ajuste posológico mediante **estimación bayesiana** y por último, la utilidad de los **test rápidos** para la determinación de anticuerpos anti-IFX.

La eficacia de Infliximab ha sido ampliamente demostrada (4,5), sin embargo entre 10-40% de los pacientes no responden a la inducción (no respondedores primarios) y en alrededor del 40% se produce un fracaso terapéutico por pérdida de respuesta o efectos adversos(6). La pérdida de respuesta puede deberse a causas farmacocinéticas, cuando no se alcanzan concentraciones séricas de Infliximab óptimas, ya sea por la presencia de anticuerpos anti-infliximab o por otros factores que puedan contribuir a un aumento del aclaramiento del fármaco(7). Otro motivo de no respuesta puede ser de origen farmacodinámico, en el que la actividad de la enfermedad persiste a pesar de una adecuada exposición al fármaco, debido a que esté mediada por una citoquina diferente del TNF $-\alpha$.

Consideramos que la **TDM en la fase de inducción** es de particular importancia debido a que los pacientes con enfermedad activa suelen tener una marcada carga inflamatoria, que en los casos graves puede acompañarse de hipoalbuminemia y una pérdida de fármaco a través de las heces, lo que conduce a una mayor eliminación del fármaco y concentraciones séricas más bajas, lo que también predispone al desarrollo de anticuerpos antifármaco. (8–11). Estudios previos (9,10,12) muestran que los factores asociados de forma independiente con un aclaramiento aumentado de IFX son el diagnóstico de colitis ulcerosa, la hipoalbuminemia, calprotectina y PCR elevadas y haber recibido tratamiento previo con anti-TNF. La identificación temprana de pacientes con concentraciones plasmáticas subterapéuticas, junto

con la aparición de inmunogenicidad, puede ayudar a detectar pacientes con mayor riesgo de fracaso terapéutico.

En nuestro hospital la monitorización de fármacos biológicos, en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, se inicia en la fase de inducción, siendo en el caso de IFX en semana 6. Posiblemente en pacientes que cumplan factores de riesgo de aclaramiento aumentado sería más apropiado realizar la primera determinación en semana 2. Un factor limitante para esta práctica puede ser el tiempo de respuesta de los resultados de laboratorio, pero la aparición en el mercado de técnicas, como la quimioluminiscencia que permiten un acceso continuo ofrecen un importante paso adelante para mejorar el manejo de los pacientes con EII. Estos ensayos, a diferencia de los ELISA tradicionales, proporcionan tiempos de respuesta cortos y permiten un ajuste inmediato de la dosis del fármaco. Otro inconveniente de la técnica ELISA es la imposibilidad de detectar anticuerpos anti-fármaco en presencia de fármaco. Este hecho dificulta la interpretación de la evolución de la inmunogenicidad y la detección precoz de este fenómeno, dando como resultado posibles falsos negativos. En nuestro caso, nos encontramos con un paciente con niveles de fármaco y anticuerpos indetectables, pero no se podía descartar la existencia de inmunogenicidad subyacente. Ante esta situación se decidió realizar un test “rápido” de anticuerpos, en la semana 18 para la determinación de anticuerpos anti-infliximab (Promonitor Quick anti-IFX), cuyo resultado fue negativo, lo que permitió intensificar la pauta. Estos test rápidos consisten en una prueba rápida de inmunocromatografía para la detección cualitativa de anticuerpos anti-infliximab libre, con un límite de detección de 23AU/mL [IC₉₅:20.6 -26.9]. Los resultados se leen visualmente a los 30 min después de agregar 30 µl de sangre total o 15 µl de suero, y pueden detectar de forma fiable la presencia de anticuerpos-IFX con 100% de especificidad y 76% de sensibilidad (13).

Queremos destacar que la mayoría de los estudios realizados sobre TDM de Infliximab basan sus estrategias de ajuste con la utilización de algoritmos. Consideramos que esta práctica tiene ciertas limitaciones (no tiene en cuenta la variabilidad interindividual, requiere que las concentraciones del fármaco se encuentren en estado estacionario, en algunos casos no se tienen en cuenta los factores que afectan la farmacocinética del IFX y no fueron diseñados para su uso en la fase de inducción). El ensayo PRECISION demostró que el uso de un dashboard

bayesiano para la dosificación de IFX en el tratamiento de mantenimiento para pacientes con EI resultó en una proporción significativamente mayor de pacientes que mantuvieron la remisión clínica durante un año de seguimiento en comparación con la dosificación estándar (14). En otro estudio realizado por nuestro grupo, se demostró que la TDM asistida por un ajuste de dosis bayesiano conducía a un mayor porcentaje de pacientes que conseguían unas concentraciones plasmáticas óptimas que el ajuste por algoritmos(15). Sin embargo, consideramos que queda un largo camino por recorrer, ya que los programas informáticos utilizados en la mayoría de los estudios no están diseñados para su uso en la práctica clínica diaria, siendo necesarios un soporte informático accesible para su uso en el contexto clínico.

CONCLUSIONES

- El infliximab presenta un comportamiento farmacocinético con elevada variabilidad interindividual, especialmente en fase de inducción, que se caracteriza por la presencia de enfermedad activa y elevada carga inflamatoria.
- La monitorización farmacocinética de infliximab en enfermedad inflamatoria intestinal ha demostrado su utilidad para la optimización del tratamiento.
- La estrategia proactiva permite la detección temprana de pacientes no respondedores primarios, y conseguir una adecuada respuesta al tratamiento.

REFERENCIAS

1. Agencia española del medicamento. Ficha técnica Inflectra Denominación Común Internacional (DCI) Infliximab. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/113854001/FT_113854001.html. Consultado por última vez el 20/01/2022.
2. Adedokun OJ, Xu Z, Gasink C, et al. Pharmacokinetics and Exposure Response Relationships of Ustekinumab in Patients With Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 2018;154:1660–71.
3. Cheifetz AS, Abreu MT, Afif W, et al. A Comprehensive Literature Review and Expert Consensus Statement on Therapeutic Drug Monitoring of Biologics in Inflammatory Bowel Disease. *Am. J. Gastroenterol*. 2021;116:2014–25.
4. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. Infliximab for Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. 2005;353:2467-76.
5. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Maintenance infliximab for Crohn ' s disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002; 359:1541–9.
6. Zhang QW, Shen J, Zheng Q, et al. Loss of response to scheduled infliximab therapy for Crohn's disease in adults: A systematic review and meta-analysis. *J Dig Dis*. 2019;20:65–72.
7. Papamichael K, Cheifetz AS, Melmed GY, et al. Appropriate Therapeutic Drug Monitoring of Biologic Agents for Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17:1655-68.
8. Papamichael K, Gils A, Rutgeerts P, Levesque BG, et al. Role for therapeutic drug monitoring during induction therapy with TNF antagonists in IBD: Evolution in the definition and management of primary nonresponse. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21:182–97.
9. Sparrow MP, Papamichael K, Ward MG, et al. Therapeutic Drug Monitoring of Biologics during Induction to Prevent Primary Non-Response. *J. Crohn's Colitis*. 2020;14:543–56.
10. Papamichael K, Castele N Vande, Ferrante M, et al. Therapeutic Drug Monitoring

- during Induction of Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy in Inflammatory Bowel Disease: Defining a Therapeutic Drug Window. *Inflamm. Bowel Dis.* 2017;23:1510–5.
11. Papamichael K, Stappen T Van, Castele N Vande, et al. Infliximab Concentration Thresholds During Induction Therapy Are Associated With Short-term Mucosal Healing in Patients With Ulcerative Colitis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2016;14:543–9.
 12. Kennedy NA, Heap GA, Green HD, et al. Predictors of anti-TNF treatment failure in anti-TNF-naive patients with active luminal Crohn's disease: a prospective, multicentre, cohort study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2019 ;4:341–53.
 13. Facchin S, Buda A, Cardin R, et al. Rapid point-of-care anti-infliximab antibodies detection in clinical practice: comparison with ELISA and potential for improving therapeutic drug monitoring in IBD patients. *Therap Adv Gastroenterol.* 2021;14:1756284821999902.
 14. Strik AS, Löwenberg M, Mould DR, et al. Efficacy of dashboard driven dosing of infliximab in inflammatory bowel disease patients ; a randomized controlled trial. *Scand J Gastroenterol* 2021;56:145-54.
 15. Gil Candel M, Gascón Cánovas JJ, Gómez Espín R, et al. Usefulness of population pharmacokinetics to optimize the dosage regimen of infliximab in inflammatory bowel disease patients. *Rev Esp Enferm Dig* 2020;112: 590-7.

Editado por: Grupo de Farmacocinética de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria
C/ Serrano, 40. 28001 Madrid
Tel: +34 91 571 44 87 Fax: +34 91 571 45 86
Email: sefh@sefh.es
Web: <http://www.sefh.es>
ISSN: 2697-083X