



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LOS MODELOS FARMACOCINÉTICOS POBLACIONALES DE ADALIMUMAB Y GOLIMUMAB PARA LA ESPONDILITIS ANQUILOSANTE

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Junio 2022

Autor: María Jesús López Sánchez

Modalidad: Revisión sistemática

Tutor/es: Ricardo Nalda Molina y Amelia Ramón López

ÍNDICE

RESUMEN.....	3
ABSTRACT.....	4
INTRODUCCIÓN.....	5
MATERIAL Y MÉTODOS.....	12
RESULTADOS.....	14
DISCUSIÓN.....	17
CONCLUSIONES.....	33
BIBLIOGRAFÍA.....	34



RESUMEN

Introducción: La espondilitis anquilosante (EA) es una afección inflamatoria crónica inmunomediada dentro de la familia de las espondiloartritis (SpA). Es una enfermedad crónica, aunque su curso es variable. Existen diversas opciones de tratamiento, tanto farmacológico como no farmacológico. Entre las opciones farmacológicas se incluyen terapias biológicas con fármacos como adalimumab y golimumab. Estos fármacos presentan elevada variabilidad interindividual que hace necesaria la monitorización de las concentraciones plasmáticas y la individualización de la pauta posológica.

Objetivos: El objetivo de este trabajo es la búsqueda sistemática de modelos farmacocinéticos poblacionales de adalimumab y golimumab para la EA.

Materiales y métodos: Se realizó una revisión sistemática para examinar la evidencia científica disponible en las siguientes bases de datos pertenecientes al ámbito de las ciencias de la salud: Medline (vía Pubmed), The Cochrane Library, Embase, Scopus y Web of Science.

Resultados: Tras la búsqueda se recuperaron un total de 162 artículos, quedando finalmente 1 artículo relevante tras ser filtrados en base a una serie de criterios de inclusión y exclusión.

Conclusión: Un modelo monocompartimental con absorción y eliminación de primer orden describió correctamente la farmacocinética de golimumab tras la administración subcutánea en pacientes con EA. Además, peso corporal y la presencia de anticuerpos anti-golimumab afectan significativamente al aclaramiento de golimumab. Por otra parte, no se han hallado modelos farmacocinéticos poblacionales en las bases de datos consultadas para el fármaco adalimumab.

Palabras clave: Espondilitis anquilosante, farmacocinética, adalimumab y golimumab.

ABSTRACT

Introduction: Ankylosing spondylitis (AS) is a chronic immune-mediated inflammatory condition within the spondyloarthritis (SpA) family. It is a chronic disease, although its course is variable. There are various treatment options, both pharmacological and non-pharmacological. Pharmacological options include biological therapies with drugs such as adalimumab and golimumab. These drugs have a high interindividual degree that makes it necessary to monitor plasma concentrations and individualize the dosage regimen.

Objective: The objective of this work is the systematic search for population pharmacokinetic models of adalimumab and golimumab for AS.

Material and method: A systematic review was carried out to examine the scientific evidence available in the following databases belonging to the field of health sciences: Medline (via Pubmed), The Cochrane Library, Embase, Scopus and Web of Science.

Results: After the search, a total of 162 articles were retrieved, finally leaving 1 relevant article after being filtered based on a series of inclusion and exclusion criteria.

Conclusion: A one-compartment model with first-order absorption and elimination correctly described the pharmacokinetics of golimumab after subcutaneous administration in patients with AS. In addition, body weight and anti-golimumab antibody status significantly impacted golimumab clearance. On the other hand, population pharmacokinetic models have not been found in the databases consulted for the drug adalimumab.

Keywords: Ankylosing spondylitis, pharmacokinetics, adalimumab and golimumab.

INTRODUCCIÓN

La espondilitis anquilosante (EA) es una afección inflamatoria crónica inmunomediada dentro de la familia de las espondiloartritis (SpA) con varias características clínicas, genéticas e inmunológicas compartidas ^{1,2}.

La prevalencia de esta enfermedad en Europa, América del Norte y China se estima entre el 0,03 al 1,8%; en cambio, las estimaciones son más bajas en Japón y más altas en poblaciones con una alta frecuencia del gen de mayor riesgo, HLA-B27 ³. La posesión de este gen es relativamente común entre la raza blanca, pero esto no significa presentar la afección ya que menos del 10% de los portadores del HLA-B27 la van a presentar ⁴. Por ello, la patogenia de la EA sigue siendo actualmente controvertida, aunque los factores genéticos parecen estar involucrados ⁵.

Generalmente, se presenta durante la tercera década de la vida y rara vez después de los 45 años. Además, existe cierta disparidad de género dentro de la EA, con proporciones de género reportadas de alrededor de 2:1 (hombres: mujeres), aunque también se ha demostrado que esta estimación varía considerablemente entre los estudios y a lo largo del tiempo ⁶.

La EA es una enfermedad crónica, aunque su curso es variable: sus síntomas suelen variar en intensidad con el transcurso del tiempo, alternando fases de exacerbaciones de la enfermedad, nombradas brotes, con otras en las que el paciente presenta menos malestar. Los síntomas y signos suelen ser muy variados y cambian de un paciente a otro ⁴. Asimismo, la evidencia obtenida en los últimos años sugiere que la EA afecta de manera diferente a hombres y mujeres ⁷.

Con frecuencia, van a prevalecer los síntomas relacionados con la columna vertebral, que por lo general comienzan de forma pausada y gradual. Lo más habitual es el dolor y la rigidez de la columna, con unas características peculiares que lo distinguen de otros tipos de dolor de columna causados por artrosis o lesiones de los discos vertebrales. El dolor provocado por la artrosis o los problemas discales a menudo es un dolor de "tipo mecánico". En cambio, el dolor

en pacientes con EA es de "tipo inflamatorio". Este último tiende a ser más potente por la noche y a despertar al paciente al amanecer, 4 o 5 horas después de acostarse. En el despertar matutino, la rigidez en la espalda es notable y tarda un tiempo en desaparecer, en ocasiones horas. Esta inflexibilidad mejora al ejercitarse y tiende a disminuir durante el día. El dolor acostumbra a situarse en la parte media o inferior de la columna. Este dolor lumbar es permanente, insidioso y, a menudo, se acompaña de dolor en los glúteos a nivel de la articulación sacroilíaca ^{4,8}.

Pasado el tiempo, debido a la inflamación se puede desencadenar un proceso en el que las vértebras se fusionan o se sueldan, lo que hace que la columna pierda elasticidad ⁴. Cuando esto se produce, la rigidez extrema en la columna conduce a un estado de anquilosis con deformidades que ocurren a lo largo de toda la columna vertebral, tales como exageración de la cifosis torácica, rectificación de la lordosis lumbar, e hiperextensión de la columna cervical ⁹.

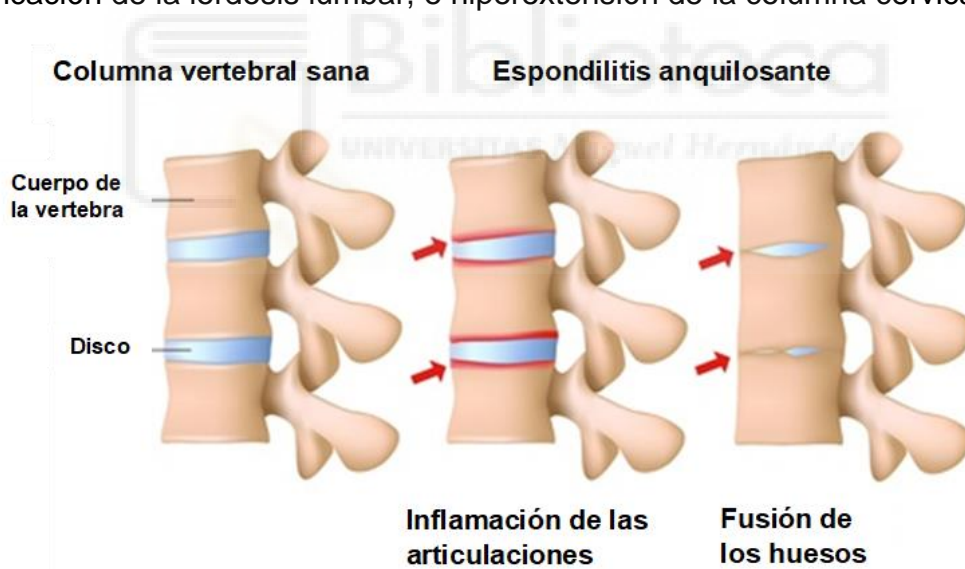


Figura 1. Progresión de la columna vertebral en la espondilitis anquilosante.

Otro síntoma común es la inflamación de las entesis, denominada "entesitis". Las entesis son las zonas de inserción de los tendones en el hueso. En este caso, se ven afectadas con mayor frecuencia las entesis de las extremidades inferiores, fundamentalmente en la zona del talón, provocando la inflamación de la planta del pie o del tendón de Aquiles ^{4,10}.

Para medir la actividad de la enfermedad en pacientes con (EA) se hace uso mayoritariamente del Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI). Es un cuestionario que consta de 6 preguntas y puede ser autocompletado por el propio paciente ¹¹.

La EA puede presentar además manifestaciones extraarticulares, siendo la uveítis una de las más frecuente, el resto se enumeran en la tabla 1.

Tabla 1. Manifestaciones extraarticulares. ^{4,5,8,9}

Cardíacas	Aortitis, trastornos de conducción, pericarditis, patología valvular, insuficiencia aórtica
Pulmonares	Enfermedad pulmonar intersticial difusa, fibrosis apical, fibrosis intersticial pulmonar
Intestinales	Colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn
Neurológicas	Ansiedad, depresión, trastornos del sueño
Óseas	Artritis, osteoporosis
Oftalmológicas	Uveítis
Otras	Inflamación estafilocócica, psoriasis, fiebre, pérdida de apetito, fatiga

El objetivo del tratamiento de la EA es mejorar la calidad de vida de los pacientes, retrasar la evolución de la enfermedad, el alivio sintomático y prevenir el daño estructural ^{8,12}. Por tanto, es necesario atenuar los síntomas como el dolor y la limitación de la actividad tanto como sea posible. Además, es necesario tratar las manifestaciones extraarticulares y la morbilidad asociada de forma particular. Existen diversas opciones de tratamiento, tanto farmacológico como no farmacológico, según el desarrollo y la actividad de la enfermedad.

La terapia no farmacológica es fundamental. El ejercicio aeróbico y el estiramiento, en particular, mejoran la calidad de vida y mitigan el dolor y la inflexibilidad de las articulaciones. Además, es indispensable que las personas con EA preserven las mejores condiciones de salud posible ¹².

El tratamiento farmacológico de elección, en especial en las primeras etapas de la enfermedad, es un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE) ⁴. Prácticamente entre el 70 % y el 80 % de los pacientes con EA tienen mejoría clínica únicamente con AINEs ¹². Estudios recientes han demostrado que el uso regular de AINEs en la EA ralentiza la progresión radiográfica más que el uso a demanda ¹³. Sin embargo, se deben tener en cuenta los efectos secundarios gastrointestinales y cardiovasculares, entre otros, asociados con el uso de estos medicamentos ⁵.

Para pacientes con manifestaciones graves y para tratar puntualmente los brotes inflamatorios se pueden usar corticosteroides ya que poseen una acción muy poderosa contra la inflamación. Sin embargo, debido a sus efectos adversos se procura que su administración sea durante el menor tiempo y a la menor dosis posible ⁴.

Por otro lado, los fármacos modificadores de la enfermedad (FAME) como la salazopirina o el metotrexato se recomienda principalmente para pacientes con artritis periférica prominente y pocos o ningún síntoma axial ¹⁴.

La terapia biológica se emplea en pacientes con afectación esquelética axial cuya enfermedad permanece sintomática y con marcada actividad inflamatoria a pesar de probar varios AINEs, o en pacientes que han presentado problemas o es perjudicial el uso de AINEs debido a sus efectos secundarios ⁴.

Actualmente, algunas de las terapias biológicas indicadas son aquellas que bloquean el TNF (factor de necrosis tumoral). Al bloquear esta molécula consiguieron regular la inflamación y mejorar significativamente los síntomas y complicaciones que provoca la enfermedad. Además, se ha comercializado un fármaco biológico, secukinumab, que bloquea la interleucina-17, una proteína inflamatoria ⁴.

Existen varios fármacos anti-TNF, con un grado similar de seguridad y eficacia para controlar la inflamación, el dolor o mejorar la calidad de vida ^{4,5}. En general,

alrededor del 80% de los pacientes que cursan con EA responden a estos medicamentos, por lo general dentro de las primeras seis semanas de terapia ¹².

La forma de administración de estos fármacos difiere de unos a otros. La gran mayoría se inyectan por vía subcutánea, lo cual favorece la autoadministración por parte del paciente ⁴.

Uno de los fármacos anti-TNF indicado para pacientes con EA es adalimumab. Se trata de un anticuerpo monoclonal humano recombinante. Adalimumab se une específicamente al TNF (factor de necrosis tumoral) y neutraliza su función biológica bloqueando su interacción con los receptores p55 y p75 del TNF en la superficie celular. Además, Adalimumab también regula las respuestas biológicas inducidas o reguladas por TNF, incluidos los cambios en los niveles de moléculas de adhesión involucradas en la migración de leucocitos ¹⁵.

Está indicado para el tratamiento de diversas patologías como son la artritis reumatoide, la artritis psoriásica, la artritis idiopática juvenil, la espondiloartritis axial, dentro de la cual se encuentra la EA, la psoriasis, la psoriasis pediátrica en placas, la colitis ulcerosa la enfermedad de Crohn, la hidradenitis supurativa, y la uveítis ^{15,16}.

La administración de adalimumab se realiza por vía subcutánea, hecho que facilita la administración por el propio paciente. Tras una única administración subcutánea de una dosis de 40 mg, la absorción y distribución fue lenta, obteniéndose las concentraciones plasmáticas máximas 5 días después. La biodisponibilidad absoluta promedio fue del 64%, el volumen de distribución se mantuvo entre 4,7 y 6,0 L y la vida media fue de aproximadamente 2 semanas ¹⁵.

Las reacciones adversas más comunes son infecciones (como sinusitis, infección del tracto respiratorio superior y nasofaringitis), reacciones en el lugar de la inyección (eritema, picazón, sangrado, hinchazón o dolor), dolor de cabeza y dolor musculoesquelético ¹⁵.

Además, se han descrito reacciones adversas graves, ya que Adalimumab, como antagonista del TNF, actúa sobre el sistema inmune y, por tanto, su uso puede perjudicar a la defensa del organismo contra infecciones (incluyendo infecciones oportunistas, sepsis y tuberculosis), reactivación del VHB y varios tipos de tumores (como linfoma, leucemia y linfoma hepatoesplénico de células T) ¹⁵.

Otro de estos fármacos anti-TNF es golimumab, que es un anticuerpo monoclonal humano. Este es producido en una línea celular de hibridoma murino por medio de tecnología de DNA recombinante. Golimumab crea complejos estables de gran afinidad con las dos formas bioactivas del TNF- α humano, la transmembranosa y la soluble, evitando así la unión del TNF- α a sus receptores ¹⁷.

Está indicado para el tratamiento de diversas patologías como son la artritis reumatoide, la artritis psoriásica, la espondiloartritis axial y la colitis ulcerosa ¹⁷.

La administración de golimumab también se realiza por vía subcutánea. Tras esta administración, se alcanzan concentraciones séricas máximas en 2 a 6 días y la biodisponibilidad aproximada es del 53%. El volumen de distribución de golimumab es de aproximadamente 58 a 126 ml/kg, después de la administración intravenosa. Lo cual indica que este fármaco permanece principalmente en el sistema circulatorio. Además, tiene una vida media larga de alrededor de 2 semanas ¹⁸.

La reacción adversa más frecuente descrita es la infección del tracto respiratorio superior. Por otro lado, las reacciones adversas más graves notificadas con golimumab son infecciones (como tuberculosis, neumonía, sepsis, infecciones fúngicas invasivas e infecciones oportunistas), hipersensibilidad sistémica grave, procesos autoinmunes, la reactivación del virus de hepatitis B, insuficiencia cardíaca congestiva, reacciones hematológicas, vasculitis, linfoma y leucemia entre otras ¹⁷.

Por tanto, estos fármacos biológicos son macromoléculas proteicas de gran peso molecular y complejas propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas ¹⁹. Sus propiedades farmacocinéticas se distinguen considerablemente de las de los fármacos que no son anticuerpos monoclonales y, por tanto, estas propiedades pueden tener implicaciones clínicas importantes ²⁰. Además, estos fármacos tienen una elevada variabilidad interindividual por lo que una dosis similar administrada en distintos pacientes puede dar lugar a concentraciones plasmáticas de fármaco distintas y, por tanto, que se observen modificaciones del efecto terapéutico. Con el objetivo de conseguir el efecto terapéutico deseado en los pacientes, resulta necesaria la monitorización de las concentraciones plasmáticas y la individualización de la pauta posológica. En este sentido la aproximación bayesiana es una estrategia que permite individualizar dicha pauta posológica utilizando modelos farmacocinéticos poblacionales de la literatura y las concentraciones plasmáticas de fármaco determinadas en los pacientes.

En consecuencia, el objetivo de este trabajo es realizar una búsqueda bibliográfica sistemática de los modelos farmacocinéticos poblacionales de adalimumab y golimumab para la EA.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño

Estudio descriptivo transversal y análisis crítico de los trabajos recuperados mediante revisión sistemática. El presente trabajo ha sido autorizado por la Oficina de Investigación Responsable (OIR), otorgándole el Código de Investigación Responsable (COIR): TFG.GFA.ARL.MJLS.220505.

Fuente de obtención de los datos

Los datos para la realización del presente trabajo se obtuvieron de la consulta directa y acceso, vía Internet, a las siguientes bases de datos bibliográficas pertenecientes al ámbito de las ciencias de la salud: MEDLINE (vía PubMed), Embase, Cochrane Library, Scopus y Web of Science.

Tratamiento de la información

Para definir los términos de la búsqueda se consultó el DeCS (Descriptores en Ciencias de la Salud) desarrollado por la Regional Library of Medicine.

Se consideró adecuado el uso de los Términos "Spondylitis, Ankylosing", "Adalimumab", y "Pharmacokinetics", tanto como Descriptores como texto en los campos de registro del título y el resumen. El Término "Golimumab" solo fue usado como texto en los campos de registro del título y el resumen. La ecuación de búsqueda final se desarrolló para su empleo en la base de datos MEDLINE, vía PubMed, utilizando el filtro: «Humans».

La ecuación de búsqueda final fue:

```
("Spondylitis, Ankylosing"[MeSH Terms] OR "Spondylitis, Ankylosing"[Title/Abstract]) AND ("Adalimumab"[MeSH Terms] OR "Adalimumab"[Title/Abstract] OR "Golimumab"[Title/Abstract]) AND ("Pharmacokinetics"[MeSH Terms] OR "Pharmacokinetics*"[Title/Abstract])
```

Esta ecuación se adaptó al resto de bases de datos consultadas.

La búsqueda se realizó en enero de 2022 y se completó con el análisis del listado bibliográfico de los artículos que fueron seleccionados.

Selección final de los artículos

Se seleccionaron para su estudio los artículos de cualquier idioma que cumplieron los siguientes criterios: adecuarse a los objetivos de la búsqueda (farmacocinética poblacional de adalimumab y golimumab) y estar publicados en revistas indexadas o publicadas por pares. Se excluyeron aquellos artículos no realizados en humanos, aquellos de los que no se disponía el texto completo y aquellos que no tenían el mismo criterio de causalidad que el objetivo del presente trabajo.



RESULTADOS

Al aplicar los criterios de búsqueda descritos se recuperaron un total de 162 referencias: 114 (70,37%) en Web of Science, 20 (12,34%) en Embase, 11 (6,79%) en Scopus, 11 (6,79%) en MEDLINE y 6 (3,70%) en The Cochrane Library. De los recuperados, 30 (18,52%) fueron desestimados por estar duplicados en más de una base de datos bibliográfica. Después de aplicar los criterios de inclusión y exclusión (figura 2), de los 132 (81,48%) trabajos restantes se aceptó 1 estudio (0,62%) para su revisión y análisis crítico (tabla 2).

La fecha de publicación del artículo es 2010. El trabajo revisado fue un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado. El artículo procede de Estados Unidos. La población objeto de estudio fueron adultos mayores de 18 años ubicados en los siguientes países Bélgica, Canadá, Finlandia, Francia, Alemania, Corea, República de, Países Bajos, Taiwán, Estados Unidos. La patología estudiada fue la EA activa durante al menos 3 meses antes de la primera dosis del fármaco del estudio y con respuesta inadecuada a AINEs durante 3 meses de terapia continua ²¹.

El periodo de seguimiento fue de 24 semanas, administrándose las inyecciones subcutáneas de placebo, golimumab 50 mg o golimumab 100 mg, según el grupo, cada 4 semanas ²¹.

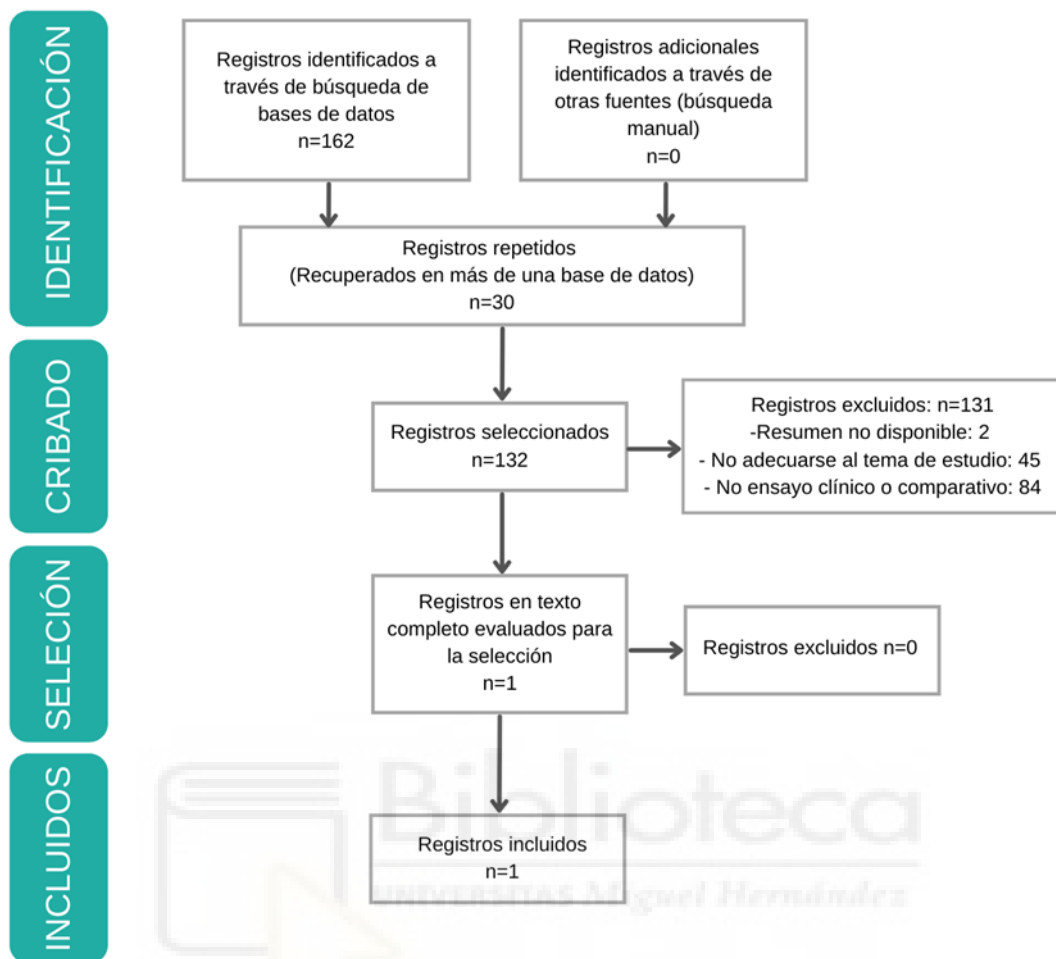


Figura 2. Identificación y selección de estudios.

Tabla 2. Cuadro resumen de las características principales del artículo evaluado.

Autor, año	Diseño	País	Población	Patología	Intervención	Periodo de seguimiento	Resultados obtenidos
Xu et al. (2010) 21	Ensayo controlado aleatorizado	Estados Unidos	Gi I: n=78 M/H: 23/55 Edad media: 40,6 Gi II: n=138 M/H: 36/102 Edad media: 39,2 Gi III: n=140 M/H: 42/98 Edad media: 38,6	Espondilitis anquilosante activa durante 3 meses	Gi i: Placebo Gi II: Golimumab 50 mg Gi III: Golimumab 100 mg	24 semanas	Las características farmacocinéticas de golimumab de la población con EA son equiparables a las de individuos sanos y pacientes con artritis psoriásica.

Gi: grupo intervención; H/M= número de hombres/ número de mujeres.

DISCUSIÓN

El trabajo de Xu et al.²¹ se centra en el estudio multicéntrico, aleatorizado (a los pacientes se les asignan diferentes tratamientos en función del azar), doble ciego (ni el paciente ni el médico saben si está tomando fármaco o placebo) y controlado con placebo de golimumab en adultos con EA activa. Pretende desarrollar un modelo farmacocinético poblacional para golimumab administrado por vía subcutánea en pacientes con EA.

En el ensayo clínico se inscribieron 356 pacientes de 57 de sitios de estudio entre los que se incluye Estados Unidos, Canadá, Europa y Asia.

Los pacientes fueron distribuidos al azar (1:1,8:1,8) para recibir inyecciones subcutáneas de placebo, golimumab 50 mg o golimumab 100 mg. La administración se produjo en las semanas 0, 4, 8, 12, 16, 20 y 24, tal y como se muestra en la Figura 3. En la semana 16, a los pacientes que no habían respondido (es decir, pacientes que no lograron una mejoría <20% con respecto al valor inicial tanto en las medidas de rigidez matutina como en el dolor de espalda total) se les aumento de la dosis de placebo a golimumab 50 mg o de golimumab 50 mg a 100 mg. Sin embargo, los pacientes del grupo de 100 mg de golimumab que no habían respondido continuaron recibiendo la dosis de 100 mg.

La recolección de muestras de sangre para el análisis farmacocinético se produjo en las semanas 0, 4, 8, 12, 14, 16, 20 y 24. Además, se recolectó una muestra de sangre adicional en una visita aleatoria que se realizó entre las semanas 16 y 24. Las muestras de sangre se recogieron antes de la administración del agente del estudio (concentraciones valle). Las concentraciones séricas de golimumab se determinaron mediante un inmunoensayo de electroquimioluminiscencia validado. Las muestras de suero iniciales y de la semana 24 se evaluaron en busca de anticuerpos anti-golimumab mediante un inmunoensayo. Los pacientes se clasificaron en función de si presentaban o no anticuerpos frente a golimumab.

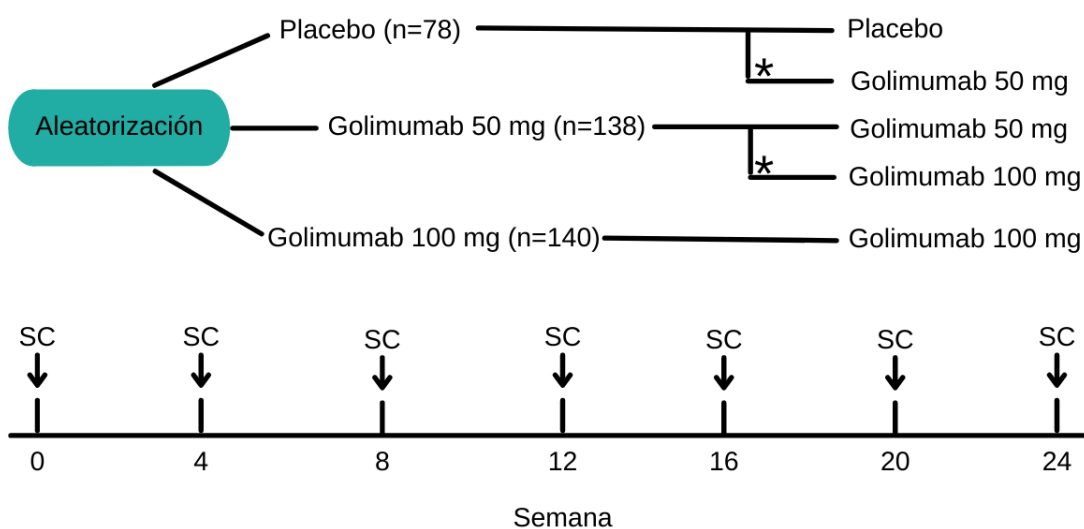


Figura 3. Esquema del diseño del estudio. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir placebo, golimumab 50 mg o golimumab 100 mg administrados por vía subcutánea cada 4 semanas. Las flechas indican los puntos temporales en los que los pacientes recibieron inyecciones subcutáneas (SC) de golimumab. En la semana 16, los que no respondieron ingresaron al escape temprano de manera ciega, con aumento de la dosis de placebo a golimumab 50 mg o de golimumab 50 mg a golimumab 100 mg. Los pacientes del grupo de 100 mg de golimumab que cumplían los criterios de escape temprano continuaron con la dosis de 100 mg. Extraído de Xu et al. ²¹.

Para el análisis de los datos farmacocinéticos de la población utilizaron modelos de efectos mixtos no lineales con el programa informático NONMEM. Se empleó el método de Estimación Condicional de Primer Orden con Interacción (FOCE-I) para todos los modelos. El programa informático Perl-speaks- NONMEM (PsN) se utilizó para calcular los residuales ponderados condicionales y para realizar comprobaciones predictivas visuales. Asimismo, se utilizó Wings for NONMEM para realizar el análisis Bootstrap no paramétrico.

Se evaluaron los efectos de las posibles covariables en los parámetros farmacocinéticos (aclaramiento aparente (CL/F) y volumen de distribución aparente (Vd/F)) de golimumab. La limitación de datos sobre la absorción subcutánea de golimumab impidieron la evaluación de los efectos covariables sobre Ka; sin embargo, la variabilidad en Ka puede no ser clínicamente relevante ya que golimumab está diseñado para usarse como una terapia a largo plazo. Las covariables examinadas se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3. Distribución de covariables para pacientes con EA incluidos en el análisis farmacocinético poblacional (n = 312).²¹

Característica	Valor	Característica	Valor
Peso, kg		Albúmina, g/dl	
Media ± DE	77,2 ± 18,1	Media ± DE	4,4 ± 0,3
Rango	35,4 – 142,4	Rango	3.2 - 5.2
ASC, m²		Aclaramiento de creatinina. MI/min	
Media ± DE	1,9 ± 0,2	Media ± DE	125,2 ± 31,8
Rango	1.3 – 2.6	Rango	47,6 – 215,9
Edad, años		Recuento de glóbulos blancos, x 10⁹	
Media ± DE	39,2 ± 12,1	Media ± DE	7,8 ± 2,1
Rango	18,0 – 83,0	Rango	2.6 – 14.4
Grupo de edad, n (%)		Medicamentos concomitantes, n (%)	
< 65 años	305 (97,8)	AINEs	277 (88,7)
≥ 65 años	7 (2.2)	Sulfasalazina	83 (26,6)
Sexo, n (%)		Metotrexato	64 (20,5)
Masculino	225 (72,1)	Corticosteroides	50 (16,0)
Femenino	87 (27,9)	Hidroxicloroquina	3 (1,0)
Raza, n (%)		Comorbilidades, n (%)	
Caucásico	229 (73,4)	Diabetes mellitus	9 (2,8)
Negro	3 (1,0)	Hipertensión	55 (17,6)
Asiático	76 (24,3)	Hiperlipidemia	24 (7,6)
Otro	4 (1.3)	Consumo de alcohol, n (%)	
Duración de la enfermedad, años		Sí	194 (62,2)
Media ± DE	8,5 ± 8,7	No	118 (37,8)
Rango	0,2 – 39,8	Tabaquismo, n (%)	
Puntuación BASDAI		Sí	114 (36,5)
Media ± DE	6,8 ± 1,6	No	198 (63,5)
Rango	1.8 – 10.0	Presencia de anticuerpos frente a golimumab, n (%)	
Proteína C reactiva, mg/dl		Positivo	10 (3,2)
Media ± DE	1,8 ± 2,0	Negativo	302 (96,8) *
Rango	0,3, 10,3		
ALT, U/l			
Media ± DE	23,7 ± 14,2		
Rango	6,0 – 133,0		
AST, U/l			
Media ± DE	22,0 ± 8,9		
Rango	8,0 – 99,0		

DE= Desviación estándar; ASC= Área de superficie corporal; BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) = Índice de Bath de la actividad de la enfermedad de espondilitis anquilosante; ALT= Alanina transaminasa; AST= Aspartato transaminasa; AINEs= Medicamento antiinflamatorio no esteroideo. * Cinco pacientes no tenían muestras adecuadas para la evaluación de la presencia de anticuerpos contra golimumab; y fueron clasificados como ausencia de anticuerpos. Extraído de Xu et al.²¹.

Para el desarrollo del modelo base, de los 356 pacientes aleatorizados en el ensayo, finalmente se incluyeron 312 pacientes en el análisis de la farmacocinética poblacional, ya que, habían recibido al menos una dosis de golimumab y tenían al menos una medición de concentración farmacocinética válida. Generalmente, los pacientes contaban con ocho muestras postratamiento recolectadas durante seis intervalos de dosificación. Para los pacientes que inicialmente recibieron placebo y cambiaron a golimumab 50 mg en la semana 16, se recolectaron dos muestras después del tratamiento activo. La media (\pm desviación estándar (DE)) del número de valores de concentración de golimumab determinados por paciente fue de 6,4 (\pm 2,3). Finalmente, se analizaron un total de 1.983 valores de concentración utilizando NONMEM.

El modelo de un compartimento con absorción y eliminación de primer orden (Figura 4) fue el que mejor describió el perfil de concentraciones plasmáticas en función del tiempo de golimumab administrado por vía subcutánea y se seleccionó como el modelo base final. Debido a que la inyección es extravascular, la fase de distribución del perfil bifásico de concentraciones plasmáticas en función del tiempo para un anticuerpo monoclonal suele estar enmascarada por la larga fase de absorción. Además, la selección de un modelo farmacocinético poblacional de un compartimento está respaldada por los resultados de estudios previos de fase I que utilizaron un amplio muestreo farmacocinético.

En cambio, la variabilidad residual se describió mejor mediante un modelo aditivo y proporcional combinado. Como solo se recogió una muestra de farmacocinética para cada intervalo de dosificación, no se pudo estimar la variabilidad entre ocasiones.

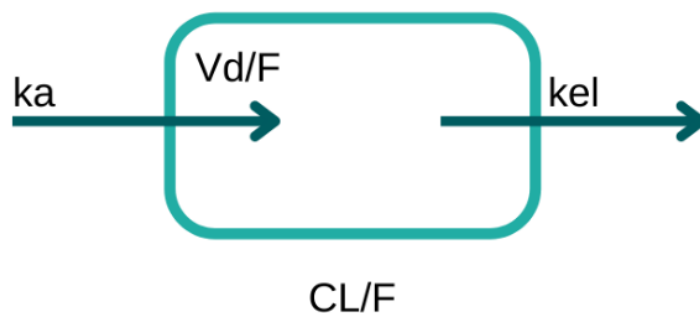


Figura 4. Modelo monocompartimental. V_d/F = volumen de distribución aparente; CL/F = aclaramiento aparente; K_a = constante de velocidad absorción; K_{el} = constante de velocidad de eliminación.

La significación estadística del efecto de una covariable se determinó utilizando la prueba de razón de verosimilitud. La covariable se mantuvo en el modelo durante el paso de adición si el valor de la función objetivo (VOF) se redujo en al menos 7,88 ($p \leq 0,005$, grado de libertad (GL) = 1). En el paso posterior, se eliminó la covariable para ver qué ocurría con el valor de la VOF, se requirió un aumento de $VOF > 10,83$ ($p < 0,001$, GL =1) para mantener la covariable.

El primer paso para desarrollar el modelo de covariables fue añadir el peso corporal al modelo base tanto para el aclaramiento aparente (CL/F) como para el volumen de distribución aparente (V_d/F). Esto redujo significativamente el VOF en 47,13. Se añadieron consecutivamente al modelo covariables adicionales sobre el CL/F , de una en una, hasta que ninguna otra covariable pudiera producir una disminución significativa en el VOF mayor o igual a 7.88. Las covariables incluidas (en orden de adición) fueron el peso corporal, la presencia de anticuerpos contra golimumab, el sexo, el nivel inicial de proteína C reactiva, el aclaramiento inicial de creatinina y el recuento inicial de glóbulos blancos.

La búsqueda de covariables en el V_d/F de golimumab se realizó siguiendo la misma metodología que para el CL/F . La presencia de anticuerpos contra golimumab fue la única covariable que pareció influir significativamente en el V_d/F , disminuyendo la VOF en 29,61. Sin embargo, añadir la presencia de anticuerpos contra golimumab como covariable en el CL/F redujo el VOF en 10,79. Desde un punto de vista fisiológico, la presencia de anticuerpos frente a golimumab solo debería afectar a la eliminación del fármaco, por tanto, la

presencia de anticuerpos contra golimumab no se mantuvo como una covariable en el Vd/F.

Con el modelo completo de covariables, se evaluó de nuevo el efecto de cada covariable en los parámetros farmacocinéticos, mediante su eliminación del modelo. Como resultado del refinamiento del modelo, el aclaramiento inicial de creatinina y el recuento inicial de glóbulos blancos se eliminaron del modelo como covariables del CL/F. Las covariables que permanecieron en el modelo final fueron peso corporal, sexo, nivel inicial de proteína C reactiva y presencia de anticuerpos contra golimumab para el CL/F, y solo el peso corporal para el Vd/F. Todas estas covariables contribuyeron de modo significativo al ajustado del modelo. La supresión de cada covariable aumentó el valor de la función objetivo en al menos 10,83, excepto la presencia de anticuerpos anti-golimumab, que aumentó el VOF en 8,86. Aunque la eliminación de la presencia de anticuerpos contra golimumab del modelo como covariable en CL/F no cumplió los criterios estadísticos predeterminados, se incluyó en el modelo de covariable final debido a su convincente plausibilidad fisiológica.

Después de incorporar las covariables en el modelo base, la variabilidad interindividual en el CL/F disminuyó del 42,1% al 35,2%; y la variabilidad interindividual para el Vd/F disminuyó del 43,2% al 38,6%. Las reducciones en la variabilidad interindividual para el CL/F y el Vd/F al incorporarse las covariables fueron bajas. Pero esto no es sorprendente porque los factores intrínsecos o extrínsecos que determinan la disposición de los anticuerpos monoclonales no se conocen con exactitud.

El modelo farmacocinético poblacional final para golimumab en pacientes con EA se describió de la siguiente manera:

$$CL/F \text{ (l/día)} = 1.41 \times \left(\frac{\text{Peso corporal}}{70} \right)^{0.839} \times (CRP)^{0.05} \times 1.36^{\text{Estado de Ac}} \times 0.874^{\text{Sexo}}$$

$$Vd/F \text{ (l)} = 22.6 \times \left(\frac{\text{Peso corporal}}{70} \right)^{0.801}$$

donde la presencia de anticuerpos contra golimumab es igual a 1 en presencia de anticuerpos contra golimumab y 0 en caso contrario, y el sexo es igual a 1 para hombres y 0 para mujeres. Se utilizó un peso corporal adulto estándar de 70 kg para la unificación del peso corporal.

Las estimaciones de los parámetros del modelo farmacocinético de la población final se muestran en la Tabla 4. Los valores calculados de CL/F, Vd/F y Ka para un paciente que pesa 70 kg, basándose en el modelo farmacocinético final fueron 1,41 L/día, 22,6 L y 1,01 día⁻¹, respectivamente. Usando los valores típicos de la población de CL/F y Vd/F, la semivida ($t_{1/2}$) calculada de golimumab fue de 11,1 días.

En un estudio previo de Fase I se realizó un análisis no compartimental con abundantes datos que generó estimaciones de CL/F ($1,35 \pm 0,51$ l/día), V/F ($21,0 \pm 7,7$ l) y $t_{1/2}$ ($11,5 \pm 4,1$ días) después de una única inyección subcutánea de golimumab 100 mg en sujetos sanos ($n = 30$; peso corporal de 77 ± 7 kg). En ese sentido se observa que, tanto las estimaciones típicas de los parámetros farmacocinéticos de la población como sus valores de variabilidad en este análisis farmacocinético de la población son coherentes con los constatados en el estudio de fase I. Además, las características farmacocinéticas de la población en pacientes con EA fueron comparables a las de los pacientes con artritis psoriásica.

Tabla 4. Parámetros farmacocinéticos de la población de golimumab del modelo final y covariables significativas en pacientes con espondilitis anquilosante. ²¹

Parámetros	Estimación población	Mediana [IC 95%] * estimación población	VII (CV%)	Mediana [IC 95%] VII (CV%)
CL/F, l/día	1.41	1,40 (1,31 – 1,51)	35.2	34,9 (30,2 – 39,5)
Peso corporal en CL/F	0.839	0,837 (0,635 – 1,050)	–	–
PCR en CL/F	0.0500	0,0513 (0,0209 – 0,0816)	–	–
Presencia de Ac anti-golimumab en CL/F	1.36	1,36 (1,19 – 1,76)	–	–
SEXO en C/F	0.874	0,874 (0,816 – 0,935)	–	–
Vd/F, l	22.6	22,6 (20,7 – 24,4)	38.6	38,5 (28,2 – 46,9)
Peso corporal en Vd/F	0.801	0,803 (0,496 – 1,100)	–	–
Ka, día ⁻¹	1.010	1.020 (0.760 – 1.460)	78,6	77,7 (30,5 – 107,7)
Correlación entre VII para CL/F y Vd/F	0.787	0,792 (0,680 – 0,861)	–	–
Variabilidad residual aditiva (DE, µg/ml)	0.0621	0,0625 (0,0270 – 0,0897)	16.0	15,2 (5,2 – 23,0)
Variabilidad residual proporcional (CV%)	23.7	23,7 (21,5 – 25,9)		

IC 95 % = intervalo de confianza del 95 %; VII = variabilidad interindividual; CV% = coeficiente de variación porcentual; CL/F = aclaramiento aparente; PCR = proteína C reactiva; Ac = anticuerpos; Vd/F = volumen aparente de distribución; Ka = constante de velocidad de absorción. * Los valores de la mediana [IC 95 %] se obtuvieron a partir de 1000 ejecuciones de Bootstrap convergidas con éxito. Extraído de Xu et al. ²¹.

Los gráficos de bondad de ajuste indicaron que el modelo farmacocinético de la población final describía debidamente los datos de concentraciones plasmáticas en función del tiempo observados (Figura 5), excepto por algunos puntos a concentraciones más altas. Estas concentraciones pueden representar la presencia de valores atípicos que se esperan en un gran ensayo multicéntrico. En general, no se identificaron tendencias o sesgos sistemáticos en los gráficos residuales.

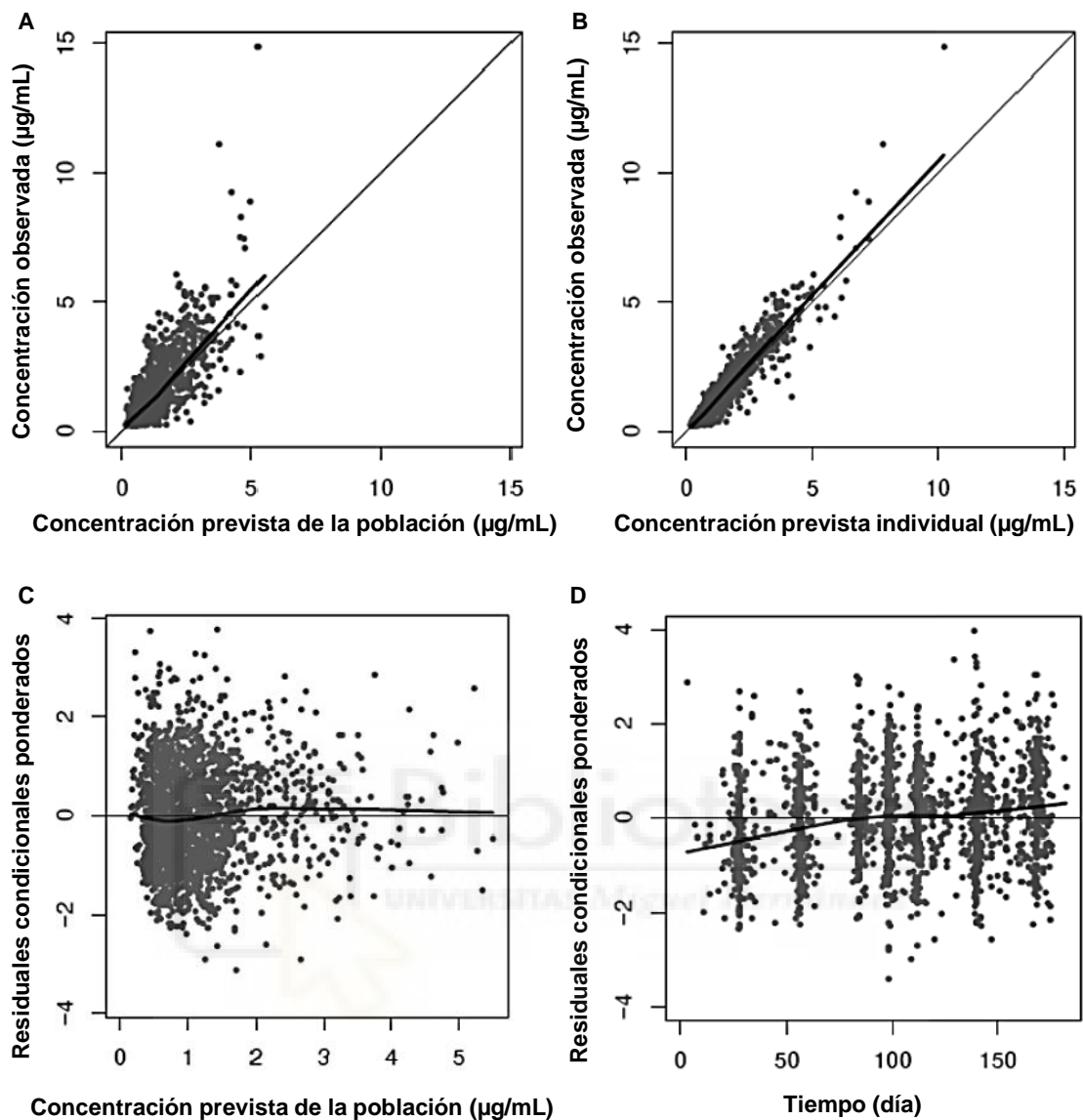


Figura 5. Gráficas de bondad de ajuste para el modelo farmacocinético de covariable final. La línea continua gruesa es la línea de tendencia. Gráfico A: Concentraciones séricas de golimumab previstas frente a observadas. Gráfico B: Concentración sérica de golimumab prevista bayesiana frente a observada. Gráfico C: Residuales condicionales ponderados frente a previstos. Gráfico D: Residuales condicionales ponderados frente al tiempo. Extraído de Xu et al.²¹.

De las características demográficas evaluadas como posibles covariables (peso corporal, edad, sexo y raza), el peso corporal se estableció como una covariable significativa tanto para el CL/F como para el Vd/F de golimumab (Figura 6). El peso corporal medio de los 312 pacientes que se incluyeron en este estudio fue de 77,2 kg con un rango intercuartílico de 64 a 87 kg. Es de esperar que la

exposición a los medicamentos varíe entre pacientes con pesos corporales muy diferentes. Por ejemplo, las simulaciones de Monte Carlo mostraron que después de inyecciones subcutáneas de 50 mg cada 4 semanas, la mediana de la concentración plasmática mínima de golimumab en estado estacionario en pacientes con un peso corporal mayor a 100 kg era un 29,8% más baja que en pacientes que pesaban menos de 100 kg (0,40 µg/ml y 0,57 µg/ml, respectivamente). Este descubrimiento afianza los datos de eficacia del estudio GO-RAISE que muestran que entre los pacientes que recibieron la dosis de 50 mg de golimumab, aquellos en el cuartil de peso más alto (> 87 kg) tuvieron tasas de respuesta más bajas que los pacientes en los tres grupos de cuartil de peso más bajo. En cambio, esta tendencia disminuyó en los pacientes que recibieron la dosis más alta (100 mg).

El efecto del peso corporal sobre los parámetros farmacocinéticos ya ha sido evaluado en otros estudios con anticuerpos monoclonales e incluso puede justificar el ajuste de la dosis en pacientes que pesan más de 100 kg. Según los resultados de la simulación, los pacientes que pesan más de 100 kg y son tratados con golimumab 75 mg cada 4 semanas podrían alcanzar niveles de concentración sérica de golimumab comparables a los de los pacientes que pesan menos de 100 kg que recibieron golimumab 50 mg cada 4 semanas. Pese a todo, la dosis actual aprobada por la Agencia Europea de Medicamentos permite escalar de 50 mg a 100 mg si los pacientes con un peso mayor de 100 kg no logran una respuesta suficiente después de 3 o 4 dosis mensuales de 50 mg. Este planteamiento de escalada de dosis se considera acertado por los siguientes motivos: los grandes ensayos de fase III no mostraron diferencias significativas en el perfil de seguridad entre los grupos de dosis de 50 mg y 100 mg; entre los pacientes con EA que pesaban más de 100 kg, lograron una respuesta clínica un número considerable de pacientes cuando se trataron con una dosis de 50 mg; y el tratamiento inicial con una dosis de 50 mg también puede ayudar a identificar a los pacientes con respuesta parcial o deficiente, que pueden requerir una mayor exposición al fármaco que aquellos que responden adecuadamente a una dosis de 50 mg.

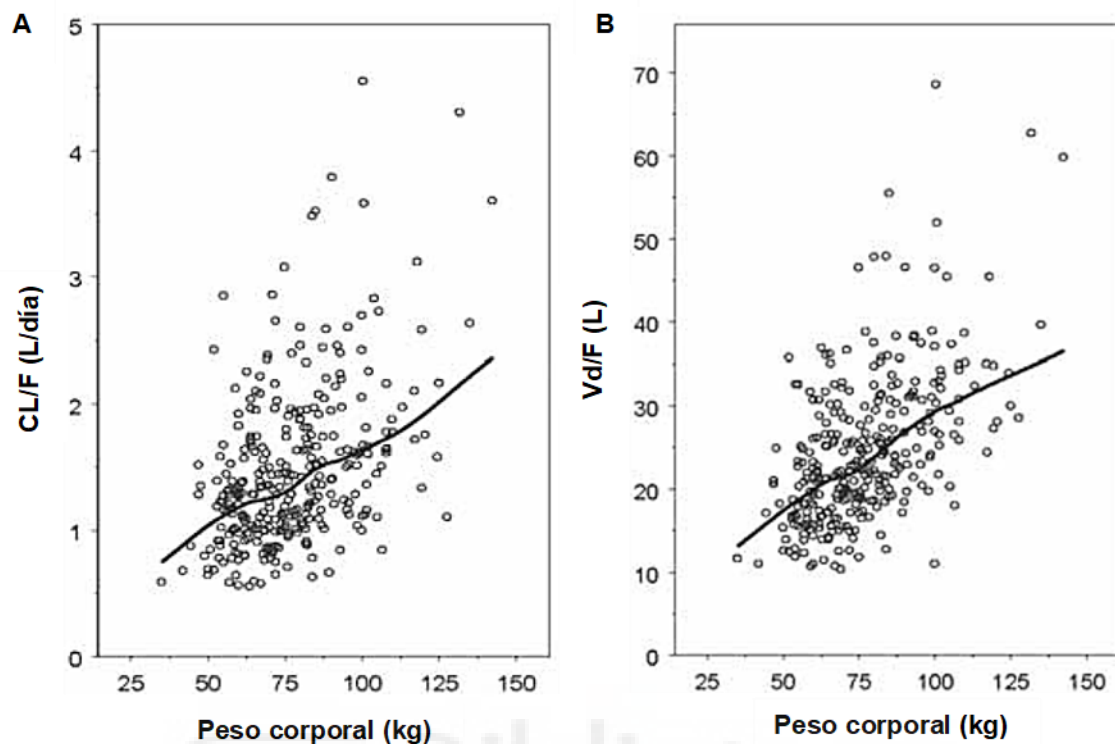


Figura 6. Gráficos de dispersión para las estimaciones empíricas de Bayes (círculos abiertos) del aclaramiento aparente individual (CL/F) y el volumen de distribución aparente (Vd/F) de golimumab frente al peso corporal, con líneas de tendencia del gráfico. Extraído de Xu et al. ²¹.

Después del ajuste del peso corporal, el aclaramiento aparente fue un 13% mayor en las mujeres que en los varones (Figura 7). Esta diferencia no parece ser clínicamente significativa porque en el ensayo GO-RAISE no se identificaron diferencias en la respuesta clínica al golimumab relacionadas con el sexo. Por el contrario, el sexo no afectó al volumen de distribución aparente tras el ajuste del peso corporal. El tamaño muestral para los pacientes caucásicos ($n = 229$; 73.4%) y asiáticos ($n = 76$; 24.3%) fue adecuado para una comparación étnica. No se encontraron diferencias significativas en los parámetros farmacocinéticos de golimumab entre estos dos grupos étnicos.

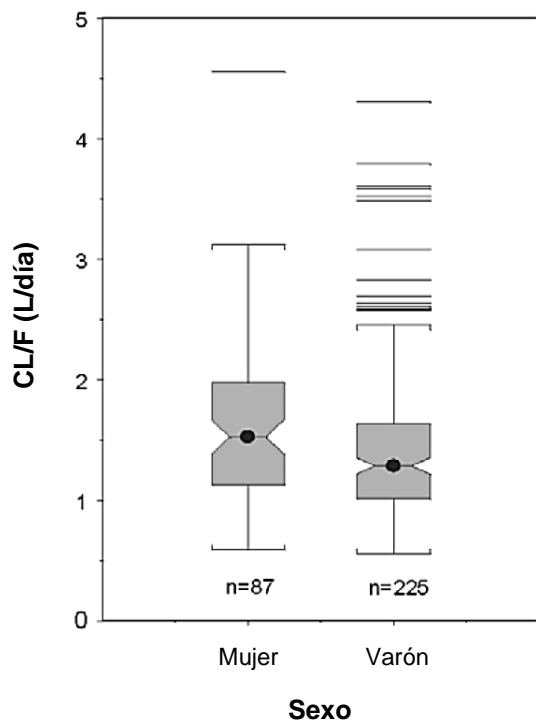


Figura 7. Distribución de estimaciones empíricas de Bayes del aclaramiento aparente (CL/F) de golimumab por sexo. La línea media de la caja es la mediana, los límites inferior y superior de la caja son los percentiles 25 y 75, respectivamente, y los bigotes están dentro de los límites del rango intercuartil. Las líneas horizontales representan los valores atípicos. Extraído de Xu et al. ²¹.

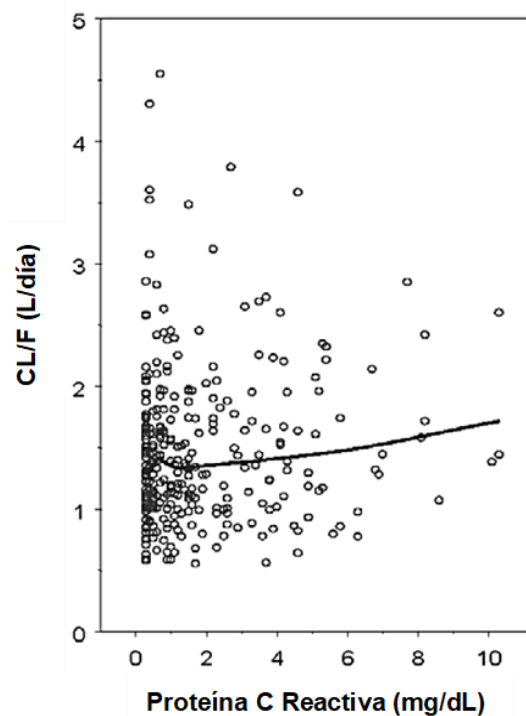
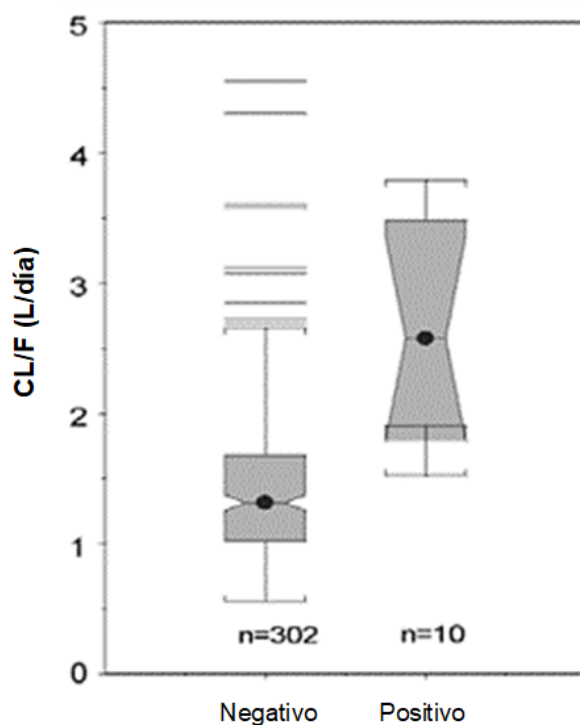


Figura 8. Gráficos de dispersión para las estimaciones empíricas de Bayes (círculos abiertos) del aclaramiento aparente (CL/F) individual de golimumab frente a los niveles de proteína C reactiva, con una línea de tendencia del gráfico. Extraído de Xu et al. ²¹.

La única covariable significativa para el CL/F de golimumab de entre las características basales de la enfermedad, fue el nivel de proteína C reactiva (Figura 8). La correlación entre el CL/F de golimumab y el nivel de proteína C reactiva es fisiológicamente factible porque la proteína C reactiva es un marcador de inflamación aguda. No obstante, un valor de 0,05 como exponente de la proteína C reactiva en la ecuación final para el CL/F supone una correlación débil. Por consiguiente, el nivel de proteína C reactiva no parece ser un indicador clínicamente significativo del CL/F o una guía clínica útil para ajustar las dosis.

Por otra parte, once pacientes del estudio dieron positivo para anticuerpos contra golimumab; 10 de ellos tenían concentraciones medibles de golimumab en suero hasta la semana 24 y, por lo tanto, estos fueron incluidos en el análisis

farmacocinético de la población. El análisis de covariables mostró que el CL/F fue un 36% mayor en pacientes con anticuerpos contra golimumab que en aquellos que no disponen de anticuerpos (Figura 9). El efecto significativo de los anticuerpos contra golimumab en el CL/F se explica porque los anticuerpos dirigidos contra el fármaco pueden unirse al fármaco para facilitar su eliminación. Estudios anteriores han advertido de tasas de eliminación más altas con la formación de anticuerpos anti-fármaco. Por ejemplo, se comunicaron aumentos de 2,7 y 3 veces, respectivamente, en el CL/F con infliximab (anticuerpo monoclonal quimérico anti-TNF α) y natalizumab (anticuerpo monoclonal humanizado anti- α 4-integrina), mientras que se notificó un aumento del 35,5 % en el CL/F para ustekinumab (anticuerpo monoclonal humano anti-IL-12 e IL-23) para pacientes con anticuerpos anti-fármaco. Puesto que golimumab es un anticuerpo monoclonal humano, la magnitud del efecto de los anticuerpos contra golimumab probablemente sería semejante a la de ustekinumab. En el estudio GO-RAISE, los pacientes con anticuerpos contra golimumab por lo general tenían concentraciones plasmáticas de golimumab más bajas que los pacientes que carecían de anticuerpos contra golimumab. Sin embargo, el número limitado de pacientes que dieron positivo para anticuerpos contra golimumab puede suponer una limitación para la estimación precisa del efecto de los anticuerpos contra golimumab en el CL/F de golimumab dado que, NONMEM requiere un tamaño de muestra de al menos 20 a 30 sujetos para identificar una diferencia significativa entre la población típica y la subpoblación.



Estado de anticuerpos contra Golimumab

Figura 9. Distribución de estimaciones empíricas de Bayes del aclaramiento aparente (CL/F) de golimumab por la presencia de anticuerpos contra golimumab. La línea media de la caja es la mediana, los límites inferior y superior de la caja son los percentiles 25 y 75, respectivamente, y los bigotes están dentro de los límites del rango intercuartil. Las líneas horizontales representan los valores atípicos. Extraído de Xu et al. ²¹.

El uso concomitante de AINES (n = 277; 88,7 %), metotrexato (n = 64; 20,5 %), corticosteroides (n = 50; 16,0 %) o sulfasalazina (n = 83; 26,6 %) no influyeron significativamente en el aclaramiento aparente de golimumab. Debido al pequeño número de pacientes que recibieron hidroxicloroquina (n = 3; 1,0 %) no fue posible la evaluación de este fármaco. Sin embargo, se ha demostrado que el uso concomitante de metotrexato reduce el aclaramiento de infliximab y adalimumab. A pesar de que las comparaciones de las concentraciones plasmáticas mínimas de golimumab en estado estacionario mostraron que los pacientes que no recibieron metotrexato tenían niveles mínimos medios que eran aproximadamente un 20% más bajos que los que recibieron golimumab con metotrexato, el análisis de covariables no identificó al metotrexato como una covariable estadísticamente significativa en el CL/F en la población con EA.

Los análisis de covariables también mostraron que la ALT, la AST, la albúmina, el aclaramiento de creatinina, las comorbilidades (hiperlipidemia, diabetes mellitus e hipertensión), el tabaquismo y el consumo de alcohol al inicio del estudio no tuvieron efectos estadísticamente significativos en el aclaramiento o el volumen de distribución de golimumab.

En la Tabla 2 se muestran los valores medianos y los intervalos de confianza (IC) del 95 % para los parámetros farmacocinéticos estimados a partir de 1000 ejecuciones de Bootstrap unidas satisfactoriamente. Los valores medios de las estimaciones de los parámetros farmacocinéticos de las ejecuciones de Bootstrap fueron casi idénticos a las estimaciones de los parámetros típicos del modelo farmacocinético de la población final. Asimismo, los IC del 95% para las estimaciones de los parámetros fueron estrechos, excepto para K_a y la variabilidad interindividual respectiva. Estos resultados indicaron que el modelo farmacocinético final describió satisfactoriamente los perfiles de concentraciones plasmáticas en función del tiempo en el conjunto de datos farmacocinéticos de la población.

Para la comprobación predictiva visual se usaron las simulaciones de Monte Carlo. Para ello, se comparó la distribución de las concentraciones de golimumab simuladas con los datos de concentración observados en estado estacionario (es decir, valores de concentración desde la semana 12 hasta la semana 24). Debido a que el sexo era una covariable significativa en el CL/F, se realizaron controles predictivos visuales por separado para hombres y mujeres en los dos grupos de dosis de golimumab (50 mg o 100 mg) (Figura 10). La mayoría de las concentraciones observadas cayeron dentro de los percentiles 5 a 95 de los valores simulados, excepto algunas excepciones. En general, el modelo final describió razonablemente bien las concentraciones de golimumab observadas.

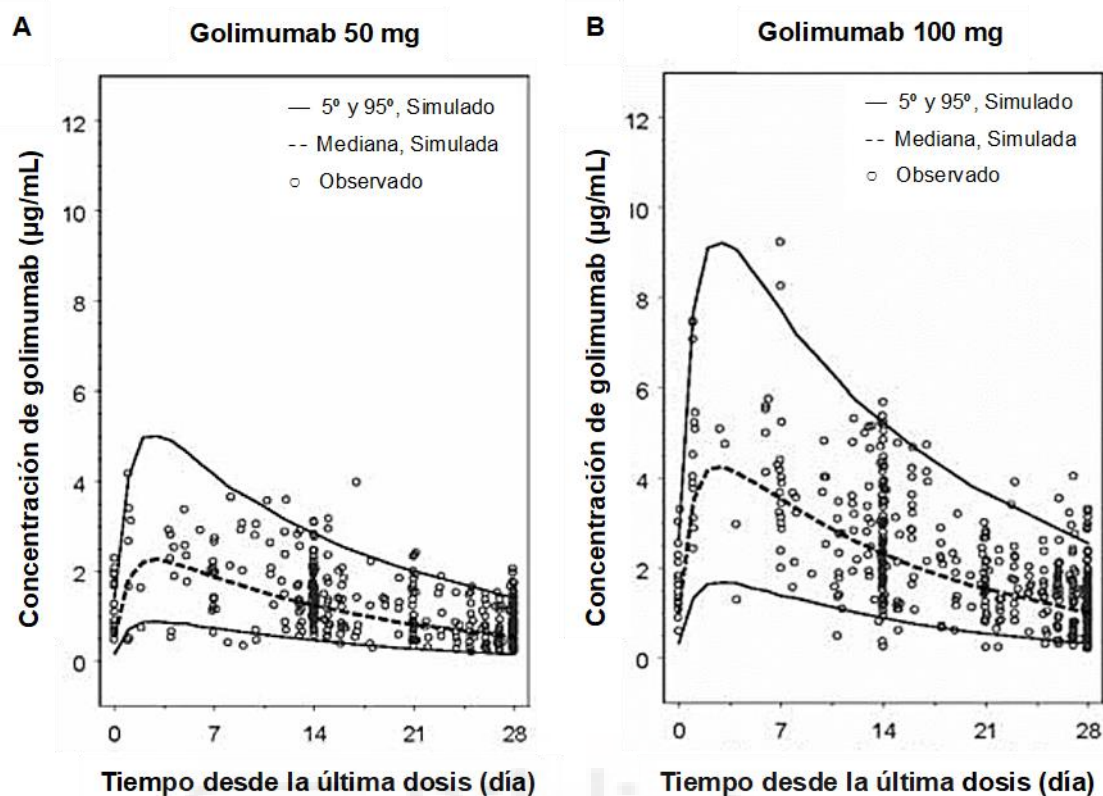


Figura 10. Comprobación predictiva visual: concentraciones séricas de golimumab observadas y previstas por el modelo en el estado estacionario tras la administración de 50 mg o 100 mg de golimumab cada 4 semanas. Extraído de Xu et al. ²¹.

Las limitaciones estadísticas de los modelos farmacocinéticos son que pueden identificar covariables falsas, pasar por alto covariables reales o cuantificar de forma imprecisa la magnitud del efecto. Por esa razón, los resultados del modelado estadístico deben tenerse en cuenta en el contexto de las observaciones clínicas y/o la plausibilidad fisiológica para determinar la relevancia clínica de los efectos de las covariables y su utilidad para adaptar la terapia para obtener óptimos resultados.

CONCLUSIONES

Tras la realización de la revisión sistemática se han podido establecer las siguientes conclusiones, en relación con los objetivos:

- El modelo monocompartimental hallado con absorción y eliminación de primer orden describió adecuadamente la farmacocinética de golimumab tras la administración subcutánea de este en pacientes con EA.
- El modelo farmacocinético poblacional de golimumab describió razonablemente bien las concentraciones de golimumab observadas. También describió con éxito los perfiles de concentraciones plasmáticas en función del tiempo en el conjunto de datos farmacocinéticos de la población.
- Entre las covariables evaluadas, se encontró que el peso corporal y el estado de anticuerpos contra golimumab influyeron significativamente en la eliminación de golimumab. Por ello, se debe considerar la posible relevancia clínica de esto dos factores cuando un paciente no logra una respuesta clínica adecuada al iniciar un tratamiento con golimumab.
- No se han hallado modelos farmacocinéticos poblacionales en las bases de datos consultadas para el fármaco de estudio, adalimumab. Esto indica una falta de datos y estudios, ya que los anticuerpos monoclonales tienen una gran variabilidad interindividual y, por lo tanto, dosis similares administradas en diferentes pacientes darían como resultado diferentes concentraciones plasmáticas del fármaco.

BIBLIOGRAFÍA

1. Deodhar A, Chakravarty SD, Cameron C, Peterson S, Hensman R, Fogarty S, et al. A systematic review and network meta-analysis of current and investigational treatments for active ankylosing spondylitis. *Clinical Rheumatology*. 2020 Aug 27;39(8):2307–15.
2. Soulard J, Vaillant J, Agier CT, Vuillerme N. Gait characteristics in patients with ankylosing spondylitis: a systematic review. *Clin Exp Rheumatol*. 39(1):173–86.
3. Exarchou S, Lindström U, Askling J, Eriksson JK, Forsblad-d'Elia H, Neovius M, et al. The prevalence of clinically diagnosed ankylosing spondylitis and its clinical manifestations: a nationwide register study. *Arthritis Research & Therapy*. 2015 Dec 9;17(1):118.
4. Sociedad Española de Reumatología. Grupo de trabajo ESPOGUIA. Guía de Práctica Clínica para el Tratamiento de la Espondiloartritis Axial y la Artritis Psoriásica. [monografía en internet]. Madrid: Sociedad Española de Reumatología. 2015.
5. Wang H, Zheng H, Ma Y. Drug treatment of ankylosing spondylitis and related complications: an overlook review. *Annals of Palliative Medicine*. 2020 Jul;9(4):2279–85.
6. Dean LE, Jones GT, MacDonald AG, Downham C, Sturrock RD, Macfarlane GJ. Global prevalence of ankylosing spondylitis. *Rheumatology*. 2014 Apr 1;53(4):650–7.
7. Garcia-Montoya L, Gul H, Emery P. Recent advances in ankylosing spondylitis: understanding the disease and management. *F1000Res*. 2018 Sep 21;7:1512.
8. López-González R, Hernández-García C. Medición de la actividad en la espondilitis anquilosante. *Seminarios de la Fundación Española de Reumatología*. 2008 Mar;9(1):59–66.

9. González-Rodríguez M, Guerra-Soto A de J, Corona-Sánchez EG, Rocha-Muñoz AD, Díaz-González EV, González-López L. Espondilitis anquilosante. Conceptos generales. 2013 Dec;8(3):106–13.
10. Fernández-Sueiro JL. La entesis como elemento diana en las espondiloartritis. Reumatología Clínica. 2006 Jan;2(1):31–5.
11. Ariza-Ariza R, Hernández-Cruz B, Navarro-Sarabia F. The Spanish version of the BASDAI is reliable and correlates with disease activity in patients with ankylosing spondylitis. Rev Esp Reumatol. 2004;31(6):372–8.
12. Bohórquez Heras C, Movasat Hadjkan A, Turrión Nieves A, Pérez A. Espondiloartritis. Espondilitis anquilosante. Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado. 2017 Feb;12(26):1485–97.
13. Golder V, Schachna L. Ankylosing spondylitis: an update. Aust Fam Physician. 2013 Nov;42(11):780–4.
14. Ward MM, Deodhar A, Gensler LS, Dubreuil M, Yu D, Khan MA, et al. 2019 Update of the American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. Arthritis & Rheumatology. 2019 Oct 22;71(10):1599–613.
15. FICHA TECNICA HUMIRA 40 MG SOLUCIÓN INYECTABLE EN PLUMA PRECARGADA [Internet]. [cited 2022 Feb 15]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/103256017/FT_103256017.html
16. Díaz-Lagares C, Belenguer R, Ramos-Casals M. Revisión sistemática del uso de adalimumab en enfermedades autoinmunes. Eficacia y seguridad en 54 pacientes. Reumatología Clínica. 2010 May;6(3):121–7.
17. FICHA TECNICA SIMPONI 100 MG SOLUCION INYECTABLE EN PLUMA PRECARGADA [Internet]. [cited 2022 Feb 15]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/109546005/FT_109546005.html

18. Golimumab: Uses, Interactions, Mechanism of Action | DrugBank Online [Internet]. [cited 2022 Feb 15]. Available from: <https://go.drugbank.com/drugs/DB06674>
19. Rosas J, Martín-López M, Otón T, Balsa A, Calvo-Alén J, Sanmartí R, et al. Aspectos prácticos de la medición de los niveles de fármacos biológicos y de anticuerpos antifármaco en artritis reumatoide y espondiloartritis. *Reumatología Clínica*. 2020 Sep;16(5):378–85.
20. Mould DR, Sweeney KRD. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of monoclonal antibodies--mechanistic modeling applied to drug development. *Curr Opin Drug Discov Devel*. 2007 Jan;10(1):84–96.
21. Xu ZH, Lee H, Vu T, Hu C, Yan H, Baker D, et al. Population pharmacokinetics of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: impact of body weight and immunogenicity. *Int Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2010 Sep 1;48(09):596–607.

