



**FACULTAD DE FARMACIA**



GRADO EN FARMACIA

---

# REVISIÓN SISTEMÁTICA DE MODELOS FARMACOCINÉTICOS POBLACIONALES DEL INFLIXIMAB EN ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

---

TRABAJO DE FIN DE GRADO

JUNIO 2023

AUTOR: ALBERTO LÓPEZ TORAL

MODALIDAD: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

TUTORES: AMELIA RAMÓN LÓPEZ, RICARDO NALDA MOLINA

## ÍNDICE

RESUMEN .....	2
INTRODUCCIÓN .....	3
EII.....	3
INFLIXIMAB Y TNF.....	8
OBJETIVO .....	11
Material y Métodos.....	11
SELECCIÓN FINAL DE ARTÍCULOS .....	14
RESULTADOS.....	14
DISCUSIÓN.....	21
ALBÚMINA Y DESARROLLO DE ANTICUERPOS FRENTE A INFLIXIMAB.....	23
ANTICUERPOS FRENTE A INFLIXIMAB.....	23
PESO .....	24
SEXO .....	25
INMUNOMODULADORES.....	26
CONCLUSIÓN .....	36
BIBLIOGRAFÍA.....	37

## RESUMEN

**Introducción:** La Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) es un grupo de trastornos crónicos que causan inflamación del tracto gastrointestinal. Las formas principales de EII son la enfermedad de Crohn (EC), y la colitis ulcerosa (CU) con síntomas y distribución similar. Aunque la causa exacta es desconocida, se cree que involucra factores genéticos, ambientales y del sistema inmunológico. No se conoce cura, por lo que cobra vital importancia conseguir un tratamiento óptimo con fármacos que modulan la inflamación y la acción del sistema inmune como el Infliximab.

**Objetivo:** El objetivo es comparar los modelos farmacocinéticos poblacionales sobre el Infliximab desarrollados en el contexto de la enfermedad inflamatoria intestinal.

**Material y métodos:** Se lleva a cabo una revisión sistemática en diferentes bases de datos, centrada en la recopilación bibliográfica sobre aquellos artículos científicos que desarrollen modelos farmacocinéticos poblacionales del Infliximab en la enfermedad inflamatoria intestinal.

**Resultados:** Se obtuvieron un total de 27 artículos de los 738 resultados que se obtuvieron tras la búsqueda.

**Discusión y conclusiones:** Se analizaron los 27 modelos extraídos de los artículos, clasificándolos según el tipo de modelo (mono o bicompartimental), su aclaramiento, volumen de distribución, covariables y variabilidad interindividual. Debido al elevado número de artículos, se compararon los modelos de acuerdo con las covariables introducidas con la finalidad de determinar qué parámetros afectaban en mayor medida a las concentraciones de Infliximab explicando así su variabilidad.

# INTRODUCCIÓN

## EII

La enfermedad inflamatoria intestinal consiste en un par de enfermedades, colitis ulcerosa (CU) y enfermedad de Crohn (EC). Se trata de patologías autoinmunes que alteran el funcionamiento del tracto gastrointestinal y cuya evolución es en brotes, con fases de actividad y de remisión. Su origen no es del todo conocido, aunque factores genéticos, estilos de vida, dieta, defectos en el sistema inmune, alteraciones en la microbiota están directamente relacionados entre otros, pues se conoce que el desarrollo es multifactorial.

La principal diferencia entre ambas enfermedades es la zona de afectación. La EC puede afectar a cualquier parte del sistema gastrointestinal, desde la boca al ano y de manera segmentada; mientras que la CU afecta mayoritariamente al intestino grueso y de manera continua. Los síntomas van desde las náuseas, vómitos, dolor abdominal, pérdida de peso, malabsorción, diarrea, rectorragia... A nivel extraintestinal podemos encontrar problemas en la piel, riñones, iritis/uveítis, artralgia, útiles para descartar otra posible afectación gastrointestinal.

Tabla 1: Diferencias entre EC y CU	
<b>ENFERMEDAD DE CROHN</b>	<b>COLITIS ULCEROSA</b>
Afectación del intestino delgado en la mayoría de los casos.	La enfermedad sólo afecta al colon.
Suelen desarrollarse fístulas y abscesos.	No se observan fístulas.
No suele aparecer rectorragia macroscópica, salvo en colitis de Crohn.	Siempre hay rectorragia macroscópica.
Afectación segmentada	Inicio de la afectación en el recto y evolución ascendente.
Inflamación transmural y discontinua.	Inflamación limitada a la capa mucosa.

Como puede verse las diferencias entre ambas comprenden un abanico de síntomas muy parecidos entre ellos, llegando en ocasiones a catalogar a los pacientes por EII sin clasificar.

La actividad de la enfermedad se divide en remisión, leve, moderada y severa. Sin embargo, no hay unos criterios definidos para clasificarla en una u otra, sino que se suele recurrir a resultados clínicos, impacto en la vida del paciente, complicaciones de la enfermedad..., con las limitaciones que ello conlleva en para elegir tratamientos más o menos agresivos. En EC existe el índice de actividad de la enfermedad de Crohn (CAI), un sistema de puntuación donde se incluyen ítems como el promedio de deposiciones líquidas por día, clasificación del dolor abdominal (nada, leve, moderado, intenso), complicaciones como fístulas, artritis o fiebre, entre otros. La obtención de menos de 149 puntos supone que el paciente estaría en remisión, mientras que 150-220 puntos supondría un Crohn leve a moderado; 221-450 puntos moderado a grave; 451-1100 grave a fulminante. En esta clasificación los pacientes dependientes del uso de esteroides no se considerarían en remisión. Se utiliza también la clasificación de Vienna la cual incluye la edad de inicio, localización de la enfermedad y alcance de esta; A1 para los de menos de 16 años, A2 para los de 17-40 y A3 para los mayores de 40; L1 íleo terminal, L2 colon, L3 ileocolónico, L4 afectación de la parte superior del tubo digestivo; B1 no obstructiva ni penetrante, B2 obstructiva, B3 penetrante añadiéndose la letra "p" en caso de fístulas perianales. La CU se clasifica por el grado de afectación del colon, proctitis, proctosigmoiditis, colitis izquierda, colitis extensa y pancolitis si todo el colon está afectado. Del mismo modo se divide en enfermedad leve del lado izquierdo, moderada, extensa o grave. Existe el riesgo de colitis fulminante o tóxica cuando la afectación de la ulceración provoca un íleo paralítico y peritonitis. Esta puede estar desencadenada durante una colitis muy grave o por el uso de opiáceos, antidiarreicos o anticolinérgicos. Además, existen otro tipo de índices clasificadores de la enfermedad como el Índice de Harvey-Bradshaw (HBI), versión simplificada del CAI, que utiliza parámetros similares, incluyendo el número de deposiciones líquidas, dolor abdominal, estado general de bienestar, complicaciones y el uso de medicamentos; Índice de Mayo (MES),

para la CU, que considera la frecuencia de las deposiciones, la presencia de sangrado rectal, la evaluación endoscópica de la mucosa y la evaluación del médico; y otros menos empleados como Índice de Severidad de la Enfermedad de Crohn de Rutgeerts (evalúa la recurrencia postoperatoria), Índice de Truelove y Witts (clasifica la CU en leve, moderada o severa) <sup>(1)</sup>.

En cuanto al diagnóstico de ambas la colonoscopia o endoscopia suele ser la prueba más reveladora, aunque se puede recurrir a biopsias y pruebas radiológicas para determinar el nivel de afectación del intestino. De manera adicional se realizan diversas pruebas de laboratorio para detectar deficiencias nutricionales, anemia, hipoalbuminemia, colangitis esclerosante.

En relación impacto de ambas enfermedades en España, se estima que se destinan más de 1000 millones de euros al año, debido a los costes directos de tratamientos, cirugías, hospitalizaciones y los indirectos como bajas laborales, pérdidas de productividad... <sup>(2)</sup>. Se estima que el 10% de las personas están incapacitadas debido a las complicaciones ocasionadas por la EC.

La prevalencia de estas enfermedades ha ido en aumento, no solo en países occidentales si no en África y América Latina donde el número de estudios era mucho menor años atrás <sup>(3)</sup>. Es entre los 20 y los 30 años donde el diagnóstico de estas enfermedades alcanza su pico, encontrando un segundo máximo entre los 60-70. En cuanto a las diferencias entre géneros parece no haber mayor afectación en uno u otro. Si que las hay si se divide por grupos étnicos siendo los judíos uno de los más damnificados <sup>(4)</sup>. En relación con la incidencia y prevalencia de la EII fluctúa según la región geográfica. Una revisión de 147 artículos destacó la elevada incidencia en países del norte de América y Europa y una baja incidencia en países menos occidentalizados <sup>(5)</sup>. En España destacan Cáceres, con una incidencia de colitis ulcerosa de 11.47/100000 personas-año y Ciudad Real con una prevalencia de enfermedad de Crohn de 137.17/100000 personas, las más altas del sur de Europa. Se observa así una distribución creciente sur-norte, en varios estudios hechos en Europa <sup>(5,6)</sup>, oeste-este en Canadá <sup>(7)</sup>, donde las cifras de EII son las más elevadas en el mundo. A pesar de que la incidencia en el este de Europa parece estabilizarse, la incidencia

mundial continúa creciendo, así como ocurre con el resto de las enfermedades crónicas como diabetes, insuficiencia cardíaca... Zonas urbanas y baja calidad socio-sanitaria son dos de los factores de riesgo que originan un total de 3.5 millones de afectados en Europa y América del norte <sup>(8)</sup>. Esto supone un reto para los servicios sanitarios debido a los costes originados derivados de la morbilidad y mortalidad de estas patologías. Esta última puede ser causa de la propia enfermedad como de las complicaciones derivadas del manejo. Se trata de enfermedades crónicas que pueden presentar episodios agudos donde el porcentaje de mortalidad es del 11.7% y 7.8% en EC y CU, respectivamente, a los cinco años del diagnóstico. Estos episodios agudos requieren hospitalización debido al elevado riesgo que presentan (colitis ulcerosa grave, megacolon tóxico...) La aparición de neoplasias como cáncer colorrectal es otra de las complicaciones derivadas, no sólo debido a la evolución de la enfermedad, sino al tratamiento farmacológico con Tiopurinas y fármacos anti-TNF que aumentan también el riesgo de padecer cáncer de piel <sup>(10)</sup>. Los eventos tromboembólicos son la principal causa de mortalidad en pacientes con EII, teniendo 3.4 veces más riesgo de desarrollar un evento tromboembólico <sup>(10,11)</sup> especialmente en episodios de actividad de la enfermedad y en aquellos pacientes fumadores. De hecho, ser fumador es el principal factor que aumenta el riesgo de desarrollar EC, (dos veces más probable para fumadores y algo menos para aquellos que lo fueron durante más de 10 años). En CU resulta ser un factor protector según el grupo de trabajo. Sin embargo, la gravedad de la enfermedad en aquellas personas que han sido fumadoras es mayor, ya que predispone a desarrollar un tipo de EII más agresiva requiriendo cirugía intestinal y recidivas de la enfermedad <sup>(12, 13)</sup>. Como se ha comentado antes, la distribución de la enfermedad crece conforme aumenta la latitud, debido posiblemente a una carencia de vitamina D por la menor exposición a la luz solar. Niveles normalizados de esta vitamina reducen la actividad de la enfermedad, el número de hospitalizaciones y de intervenciones quirúrgicas <sup>(14)</sup>.

En pacientes no tratados la progresión de la enfermedad evoluciona con mayor rapidez aumentando el riesgo de desarrollar cáncer de colon y sufrir una colectomía <sup>(15)</sup>. En cuanto al tratamiento no farmacológico el seguimiento de

dietas personalizadas como las restrictivas en hidratos de carbono no han demostrado obtener beneficios<sup>(16)</sup>. La reducción del estrés ha mostrado utilidad debido a su impacto en el buen funcionamiento del sistema inmune<sup>(16)</sup>.

La atención al microbioma del paciente puede ser una de las estrategias incipientes pues se ha observado un importante papel de esta en el desarrollo de ambas enfermedades, así como una pérdida de la diversidad bacteriana, principalmente de bacterias como *Bacteroidetes* y *Firmicutes* y un aumento de *Proteobacteria* y *Actinobacteria*. Del mismo modo, puede haber bacterias que actúen como factor protector (*Faecalibacterium prausnitzii* es más común en pacientes sin IBD) <sup>(17)</sup>.

En cuanto al tratamiento farmacológico de la enfermedad encontramos dos tipos de estrategias; una inicial donde se hace uso de Ácido 5-aminosalicílico, glucocorticoides, antibióticos (Ciprofloxacino, Metronidazol), Azatioprina y 6-Mercaptopurina, Metotrexato, Ciclosporina y Tacrolimus <sup>(18)</sup>. Otra que se basa en el uso de agentes biológicos, grandes moléculas que pueden detener la exacerbada respuesta inmune que da lugar a estas enfermedades. Destacan los del tipo IgG1 $\kappa$  (Ustekinumab), agentes anti-integrinas (Vedolizumab) y los anti-TNF (Infliximab, Adalimumab y Golimumab) <sup>(19)</sup>. Para el alivio sintomático se puede recurrir al uso de loperamida en CU.

Respecto a los antiinflamatorios, están relegados al tratamiento de la enfermedad moderada, sin llegar a ser realmente efectivos en fases más avanzadas de esta <sup>(20)</sup>, aunque el uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) puede exacerbar la enfermedad. Un escalón por encima encontramos los corticoides, realmente efectivos en el tratamiento de enfermedades autoinmunes, pero con efectos secundarios a largo plazo que hacen que su uso esté restringido. En cuanto a los más usados la Budesonida en cápsulas de liberación retardada consigue efectos similares a los de la prednisolona, con menos efectos secundarios debido a su acción localizada <sup>(21)</sup>. Suelen combinarse con Tiopurinas o Metotrexato debido a la lenta instauración de los efectos de estos últimos, los cuales eran de elección antes de la instauración de la terapia biológica. La gran variabilidad interindividual que presentaban sumado al riesgo



latente de desarrollo de infecciones, reacciones paradójicas, pérdida de efectividad por desarrollo de anticuerpos entre otros efectos secundarios, los relegaba a un segundo plano, exclusivamente para pacientes que no respondían al tratamiento y con enfermedad moderada-grave, a pesar de conseguir una remisión completa en más de un 30% de los pacientes (Infliximab) <sup>(12)</sup>. El estudio SONIC demostró que la terapia combinada con Azatioprina podía solventar estos inconvenientes, logrando la remisión de la enfermedad en el 57% de los participantes que recibieron la terapia combinada, contra el 44% y el 30% que recibieron monoterapia de Infliximab y Azatioprina respectivamente <sup>(22)</sup>. Es por ello por lo que en la práctica clínica la monitorización de los niveles plasmáticos de estos fármacos es una de las estrategias más empleadas para aumentar la efectividad de la terapia y evitar recurrir al uso concomitante de esteroides y/o procesos quirúrgicos <sup>(22)</sup>.

### INFLIXIMAB Y TNF

El TNF es una citocina que actúa mediante los receptores p75 y p55 de la membrana celular y que son liberados en la regulación de la inflamación. Se encuentra el TNF-alfa, producido por monocitos, macrófagos y fibroblastos y el TNF-beta fabricado por linfocitos T y B. El TNF-alfa está presente en la inducción de la muerte celular y la respuesta frente a infecciones, por lo que su ausencia puede propiciar la aparición de enfermedades oportunistas o desencadenar enfermedades subclínicas. Infliximab es un anticuerpo monoclonal que fue el primer fármaco autorizado para el tratamiento de la EII y es el que cuenta con mayor número de estudios. Este tipo de moléculas son de gran tamaño (150kDa) y cuya naturaleza generalmente es hidrofílica lo que limita su distribución de la sangre a los tejidos periféricos. Su mecanismo de acción consiste en la inhibición de la actividad del TNF mediante su unión transmembrana, disminuyendo así la actividad de enfermedades autoinmunes (psoriasis, artritis reumatoide, EII...). En cuanto a sus propiedades farmacocinéticas, se conoce que perfusiones de dosis crecientes originan aumentos proporcionales de concentración máxima (118 y 277 µg/mL para dosis únicas de 5 y 10 mg/kg respectivamente) y del área bajo la curva. Ya que se trata de una proteína que se degradaría sistema gastrointestinal se administran de manera intravenosa o subcutánea,

permitiendo suministrar al paciente grandes volúmenes de fármaco (la subcutánea no permite volúmenes tan elevados) con rápida distribución y buena biodisponibilidad. El volumen de distribución ( $V_c$ ) no depende de la cantidad de fármaco administrada, distribuyéndose principalmente dentro del compartimento vascular sin dependencia del tiempo. La vida media oscila entre 8 y 9.5 días según ficha técnica, acumulándose en suero tras la administración repetida de dosis crecientes de 5 mg/kg a las 0, 2, 6 semanas en EC. No se ha caracterizado la vía de eliminación, aunque se hipotetiza que ocurre principalmente a través del sistema fagocítico mononuclear <sup>(23)</sup> o a través del desarrollo de anticuerpos específicos, lo que puede llegar a triplicar el aclaramiento (CL) de estos <sup>(24)</sup>, aunque el desarrollo de estos puede estar influenciado por factores genéticos o el uso de otros fármacos. No se detectó Infliximab inalterado en orina, pero sí en las heces lo que podría ser indicativo de fracaso terapéutico <sup>(25)</sup>. Entre sus efectos secundarios se encuentran las infecciones, en especial las del tracto respiratorio superior (influenza, infección por virus del herpes, tuberculosis, aspergilosis) y trastornos del mismo, torácicos y mediastínicos, trastornos gastrointestinales, hepatobiliares, de la piel y tejido subcutáneo, insuficiencia cardíaca congestiva y complicaciones derivadas de la perfusión (dolor en la zona de perfusión, fatiga, fiebre...) así como el desarrollo de anticuerpos anti-TNF que puede aumentar la frecuencia de efectos adversos y reducir la duración de la respuesta al tratamiento<sup>(26)</sup>. En cuanto a su dosificación encontramos similitudes en ambas enfermedades, donde se administran 5 mg/kg en las semanas 0, 2, 6, lo que sería la fase de inducción, donde se evalúa la tolerancia al fármaco y se consiguen niveles plasmáticos elevados, seguido de una administración de la misma dosis cada 8 semanas. Este esquema de dosificación puede ser modificado según la actividad de la enfermedad y criterio médico, bien aumentando la dosis a 10mg/kg o bien reduciendo la frecuencia de administraciones a 4 o 6 semanas, pudiendo mantenerse de manera indefinida mientras el paciente siga experimentando beneficios y haya ausencia de efectos adversos significativos <sup>(13)</sup>. Pacientes con niveles superiores a 2mg/mL tenían 3 veces más de probabilidades de estar en remisión clínica <sup>(27)</sup>, lo que resalta la importancia entre la relación concentración-efecto, lo que hace que sea un

fármaco objeto de monitorización farmacocinética e individualización posológica. Esta totalmente contraindicado en hipersensibilidad al fármaco, infecciones activas por riesgo de sepsis, historial de infecciones recurrentes (bronquiectasias), tuberculosis latente sin tratamiento, insuficiencia cardíaca congestiva de grado III o IV. Del mismo modo existen contraindicaciones en caso de embarazo o lactancia, infección por VIH, hepatitis B o C, esclerosis múltiple, aunque se podrá valorar su uso según el caso. Por último, no se recomienda la administración concomitante de vacunas vivas y anti-TNF. Por todo esto, Infliximab es un fármaco que necesita individualizar su pauta posológica ya que la eficacia del tratamiento depende de que el paciente alcance una concentración plasmática mínima de fármaco. Además, concentraciones de fármaco bajas favorece la aparición de anticuerpos frente al fármaco y, en consecuencia, una disminución en la eficacia del fármaco.

En cuanto a la cirugía en EC el 70% la requiere mientras que en CU es el 30%. En la EC esta no supone la curación de la enfermedad ya que la tasa de recidivas es muy elevada, de un 85% a los 3 años requiriendo cirugía adicional en casi el 50% de los casos. En CU existe el riesgo de que tras la operación se desarrolle inflamación en el intestino delgado similar a la EC. Por tanto, esta estrategia está reservada para casos de urgencia como íleos recurrentes, colitis tóxica o perforación. En caso de cáncer, enfermedad resistente al tratamiento con dependencia de corticoesteroides, retraso del crecimiento en niños la cirugía puede ser programada <sup>(16, 28, 29)</sup>.

Respecto a la monitorización del tratamiento es necesario el desarrollo de modelos poblacionales, cobrando vital importancia la farmacocinética debido a la variabilidad entre individuos que presenta el fármaco. En concreto, la farmacocinética poblacional es una rama de esta ciencia que se enfoca en el estudio de la variabilidad interindividual en la cinética de los fármacos dentro de una población de pacientes. A diferencia de la farmacocinética tradicional, que se centra en las características farmacocinéticas de un individuo en particular, la farmacocinética poblacional considera las diferencias entre los individuos y busca identificar y cuantificar los factores que contribuyen a estas diferencias. Utiliza modelos matemáticos y estadísticos para analizar conjuntos de datos

farmacocinéticos. Estos permiten estimar parámetros farmacocinéticos poblacionales y proporcionar información sobre la variabilidad interindividual en la absorción, distribución, metabolismo y eliminación de los fármacos. Se construyen utilizando técnicas de análisis de datos avanzadas, como la regresión no lineal y el análisis de series temporales, y pueden incluir una variedad de covariables que podrían influir en la farmacocinética de un fármaco. Estas covariables pueden incluir características demográficas (como la edad, el sexo y el peso corporal), factores fisiológicos (como la función renal o hepática) y otros factores clínicos relevantes (como la presencia de enfermedades concomitantes o el uso de otros medicamentos). Una vez que se ha desarrollado un modelo farmacocinético poblacional, se puede utilizar para realizar diversas aplicaciones clínicas, como la individualización de dosis de medicamentos, la predicción de la exposición a fármacos en diferentes subpoblaciones de pacientes, la optimización de esquemas de dosificación y la evaluación del riesgo de toxicidad o falta de eficacia en determinados grupos de pacientes. Para conseguir individualizar la pauta posológica de un fármaco es necesario disponer de modelos farmacocinéticos poblacionales que expliquen la evolución temporal de las concentraciones plasmáticas de fármaco en el organismo. A partir de esta información y de las características de los pacientes se puede optimizar el tratamiento farmacológico del paciente con la finalidad de alcanzar la máxima eficacia posible con la mínima toxicidad.

## OBJETIVO

El objetivo del presente trabajo final de grado es la realización de una búsqueda sistemática en las principales bases de datos de ciencias de la salud de modelos farmacocinéticos poblacionales de Infliximab en pacientes diagnosticados de enfermedad inflamatoria intestinal. De este modo se explorarán las diferencias en cuanto a los modelos desarrollados, la metodología empleada y la inclusión de grupos de población específicos.

## Material y Métodos

Se realizó una búsqueda sistemática a través de Internet en bases de datos bibliográficas relacionadas con las ciencias de la salud; MEDLINE vía PubMed,

Embase y Scopus para posteriormente analizarlos uno por uno de manera descriptiva de acuerdo con el tema de la revisión.

En PubMed se emplearon los descriptores “Ulcerative colitis”, “Crohn disease”, “Inflammatory bowel disease”, “Infliximab” y “Pharmacokinetics” en el campo de título/resumen. Finalmente se aplicó el filtro de <<Humans>>, obteniendo la siguiente ecuación de búsqueda

```
((Colitis, Ulcerative[MeSH Terms]) OR (Ulcerative Colitis[MeSH Terms]) OR (Ulcerative Colitis[Title/Abstract]) OR (Inflammatory Bowel Disease*[Title/Abstract]) OR (Inflammatory Bowel Disease[MeSH Terms]) OR (Bowel Disease*[Title/Abstract]) OR (Crohn Enteritis[Title/Abstract]) OR (Regional Enteritis[Title/Abstract]) OR (Crohn Diseases[MeSH Terms]) OR (Crohn Disease*[Title/Abstract]) OR (Granulomatous Enteritis[Title/Abstract]) OR (Ileocolitis[Title/Abstract]) OR (Granulomatous Colitis[Title/Abstract]) OR (Terminal Ileitis[Title/Abstract]) OR (Regional Ileitis[Title/Abstract])) AND ((Infliximab[Title/Abstract]) OR (Infliximab[MeSH Terms]) OR (MAb cA2[Title/Abstract]) OR (Monoclonal Antibody cA2[Title/Abstract]) OR (Antibody cA2 Monoclonal[Title/Abstract]) OR (Infliximab dyyb[Title/Abstract]) OR (Inflectra[Title/Abstract]) OR (Remicade[Title/Abstract]) OR (Infliximab abda[Title/Abstract]) OR (Renflexis[Title/Abstract])) AND ((Pharmacokinetic*[Title/Abstract]) OR (Pharmacokinetics[MeSH Terms]) OR (Drug Kinetics[MeSH Terms])) Filters: Humans
```

Se obtuvieron 330 artículos a los cuales se les aplicó los filtros de <<Review>> y <<Systematic review>> para descartarlos posteriormente, un total de 88 entradas, quedando 242 resultados.

En Embase se hizo uso de los descriptores “Ulcerative colitis”, “Chron disease”, “Infliximab” y “Pharmacokinetic” con sus respectivos sinónimos, a través de la herramienta de búsqueda <<PICO>>. Se descartaron los resultados que aparecían en Medline y Embase para evitar duplicidades en los resultados obteniendo la siguiente ecuación de búsqueda

( 'crohn disease'/exp OR 'crohn disease' OR 'crohn`s disease' OR 'crohns disease' OR 'cleron disease' OR 'enteritis regionalis' OR 'intestinal tract, regional enteritis' OR 'morbus crohn' OR 'regional enteritis' OR 'regional enterocolitis') AND ('ulcerative colitis'/exp OR 'chronic ulcerative colitis' OR 'colitis ulcerativa' OR 'colitis ulcerosa' OR 'colitis ulcerosa chronica' OR 'colitis, mucosal' OR 'colitis, ulcerative' OR 'colitis, ulcerous' OR 'colon, chronic ulceration' OR 'histiocytic ulcerative colitis' OR 'mucosal colitis' OR 'ulcerative colitis' OR 'ulcerative coloproctitis' OR 'ulcerative procto colitis' OR 'ulcerative proctocolitis' OR 'ulcerous colitis') AND ('Infliximab'/exp OR 'abp 710' OR 'abp710' OR 'avakine' OR 'avsola' OR 'bcd 055' OR 'bcd055' OR 'bow 015' OR 'bow015' OR 'cmab 008' OR 'cmab008' OR 'ct p13' OR 'ctp13' OR 'flammegis' OR 'flixabi' OR 'gb 242' OR 'gb242' OR 'gp 1111' OR 'gp1111' OR 'inflectra' OR 'Infliximab' OR 'Infliximab abda' OR 'Infliximab axxq' OR 'Infliximab dyyb' OR 'Infliximab qbtx' OR 'Infliximab-abda' OR 'Infliximab-axxq' OR 'Infliximab-dyyb' OR 'Infliximab-qbtx' OR 'ixifi' OR 'pf 06438179' OR 'pf 6438179' OR 'pf06438179' OR 'pf6438179' OR 'remicade' OR 'remsima' OR 'renflexis' OR 'revellex' OR 'ro 6897845' OR 'ro6897845' OR 'sti 002' OR 'sti002' OR 'ta 650' OR 'ta650' OR 'zessly') AND ('pharmacokinetics'/exp OR 'body drug relation' OR 'drug body relation' OR 'drug kinetics' OR 'kinetic profile (drug)' OR 'pharmaceutical kinetic' OR 'pharmacokinetic' OR 'pharmacokinetic' OR 'pharmacokinetics' OR 'pharmacological kinetic') AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)

Obteniendo un total de 498 resultados a los cuales se les aplicó la misma estrategia, aplicando el filtro de <<Review>>, quedando un total de 389 artículos.

En Scopus se siguió la misma estrategia mencionada, aplicando el filtro de <<Open Access>> obteniendo la siguiente ecuación de búsqueda y un total de 107 resultados.

( TITLE-ABS-KEY ( "inflammatory bowel disease" ) AND TITLE-ABS-KEY ( "Infliximab" ) AND TITLE-ABS-KEY ( pharmacokinetic ) ) AND ( LIMIT-TO ( DOCTYPE , "ar" ) ) AND ( LIMIT-TO ( EXACTKEYWORD , "Infliximab" ) OR LIMIT-TO ( EXACTKEYWORD , "Human" ) OR LIMIT-TO ( EXACTKEYWORD ,

"Humans" ) OR LIMIT-TO ( EXACTKEYWORD , "Ulcerative Colitis" ) OR LIMIT-TO ( EXACTKEYWORD , "Crohn Disease" ) ) AND ( LIMIT-TO ( OA , "all" ) )

## SELECCIÓN FINAL DE ARTÍCULOS

Para el estudio descriptivo de los artículos se realizó una lectura de los títulos, así como de sus resúmenes de manera que se filtraron aquellos que no se ajustaban al objetivo de la revisión atendiendo a los siguientes criterios de inclusión:

- Idioma preferentemente inglés o español
- Artículos originales de investigación publicados en revistas de referencia o sometidos a revisión por expertos.

Del mismo modo se aplicaron los siguientes criterios de exclusión:

- Artículos que no se pudieron recuperar a texto completo
- Artículos con distinto objetivo que el presente trabajo final de grado.

Destaca el artículo. *Population pharmacokinetic analysis of infliximab in pediatrics using integrated data from six clinical trials*, de los autores Xu Z, Mould DR, Hu C, et al. citado en numerosos artículos de revisión y en los obtenidos en este trabajo. Su análisis no ha podido llevarse a cabo debido a que la referencia no concuerda con el resultado obtenido, siendo el artículo B el obtenido tras una búsqueda en Internet y ningún resultado tras una búsqueda en PubMed.

## RESULTADOS

Se consiguieron recuperar un total de 738 referencias de las cuales 242 corresponden con Medline (32.4%), 398 con Embase (53.3%) y 107 con Scopus (14.3%).

En Medline 29 artículos se ajustaron a los criterios descritos anteriormente y al objetivo de la revisión. Por parte de Embase se recuperaron 43 artículos, los cuales 9 no fueron accesibles, 34 se descartaron y 5 se seleccionaron. Finalmente, los artículos seleccionados aparecían en la búsqueda original de PubMed, a pesar del filtro aplicado, por lo que no se recuperó ninguno de esta



base de datos. Por parte de Scopus Se recuperaron 27 artículos de los cuales se terminaron seleccionando 5. Del mismo modo que ocurrió anteriormente acabaron siendo descartados por aparecer previamente en la búsqueda en PubMed.

Se procedió finalmente al análisis de 29 artículos procedentes de MEDLINE de acuerdo con los objetivos de la revisión. Se extrajo la siguiente información de estos: posología, nº de pacientes, sexo, edad, peso, tiempo del análisis de las concentraciones, modelo estructural, covariables, parámetros farmacocinéticos típicos. No se excluyeron estudios que presentasen un número de participantes reducido.

En cuanto al diseño de los estudios, por lo general son estudios observacionales retrospectivos, donde algunos parten de artículos previos. Los artículos L y O son los únicos estudios prospectivos, mientras que los artículos B, C y V son ensayos clínicos de fase 2 (B y C) y fase 1 (V). En la Tabla 1 se engloban los artículos objeto del análisis en la que se observan algunos datos generales sobre ellos. En primer lugar, el país de origen, de los cuales 5 son estudios multicéntricos (B, C, D, J, V), 3 de países no europeos (Q, U, X) y el resto proviene de poblaciones europeas, destacando grupos de pacientes como el de Tours (2006-2012) objeto de análisis en 4 ocasiones (A, E, H, W). En cuanto al número de pacientes analizados se observa disparidad donde el de menor número de participantes es el de Grsic et al.<sup>(48)</sup> con un total de 19, así como los de Petitcollin et al.<sup>(41)</sup> o Berends et al.<sup>(45)</sup> con 20. Sin embargo, el número de concentraciones obtenidas es en torno a 8 persona, mientras que los de Edlund et al.<sup>(38)</sup> y Bauman et al.<sup>(46)</sup> con 68 y 135 participantes respectivamente cuentan con una media de 2 concentraciones por persona. La inclusión de ambos sexos entorno al 50% se logra excepto en el estudio S donde la población de estudio son mujeres embarazadas. Respecto al peso, los datos incluidos en la tabla corresponden al peso medio de la población donde los centrados en población adulta rondan los 70kg y los que estudian poblaciones pediátricas los 38 kg. No se incluyeron datos de desviación estándar o rango debido a la diferencia de criterios de los autores a la hora de exponer esta información, así como ocurre con la edad. No obstante, encontramos estudios que incluyen rangos de peso



**Tabla 2 Resumen características modelos farmacocinéticos poblacionales de Infliximab seleccionados**

MODELO	AUTOR	PAIS	Nº PACIENTES (nº concentraciones)	SEXO (Hombres/Mujeres)	PESO (kg)	EDAD (años)	ENFERMEDAD	FASE DE ANALISIS
<b>A</b>	TERNANT et al. 2008 <sup>(24)</sup>	Tours (Francia)	33 (478)	15H / 18M	67	33	30 CD+3 UC	Inducción, mantenimiento
<b>B</b>	FASANMADE et al. 2009 <sup>(30)</sup>	Multicéntrico	482 (4145)	293 H / 189 M	78,8	41,2	UC	Inducción, mantenimiento
<b>C</b>	FASANMADE et al. 2011* <sup>(31)</sup>	Multicéntrico	692 (5757) (580 REACH + 112 ACCENT)	307H / 385M	66,7	33,6	CD	Inducción, mantenimiento
<b>D</b>	DOTAN et al. 2014 <sup>(32)</sup>	Multicéntrico	54 (169)	31H / 23M	BMI <sup>(1)</sup> : 23,4	35,6	25 UC+25 CD+4 indeterminado	Inducción, mantenimiento
<b>E</b>	AUBOURG et al. 2015 <sup>(33)</sup>	Tours (Francia)	133 (845)	80H / 53M	64	34	CD+UC	Inducción

<b>F</b>	BUURMAN et al. 2015 <sup>(34)</sup>	Groningen (Países Bajos)	42 (188)	20 H / 22 M	75	44	34 CD+8 UC	Inducción, mantenimiento
<b>G</b>	TERNANT et al. 2015 <sup>(35)</sup>	Bélgica y Francia	111 (456)	64 H / 47 M	67	31	CD	Mantenimiento
<b>H</b>	PASSOT et al. 2016 ** <sup>(36)</sup>	Tours (Francia)	79(-)	77H / 141M	67	207>15 años	63 CD+16 UC	Inducción
<b>I</b>	BRANDSE et al. 2016 <sup>(37)</sup>	Países Bajos	332 (997)	179 H / 153 M	72,3	38,6	253 CD+79 UC	Inducción, mantenimiento
<b>J</b>	EDLUND et al. 2017 <sup>(38)</sup>	Multicéntrico	68 (152)	42H / 27M	73,1	35,5	CD	Mantenimiento
<b>K</b>	KEVANS et al. 2017 <sup>(39)</sup>	Canadá	51 (-)	20H / 31M	61	26	9 CD+42 UC	Inducción
<b>L</b>	SEOW et al. 2017 <sup>(40)</sup>	Canadá	15 (141)	15M	N/A	29,6	8 CD+7 UC	Mantenimiento

<b>M</b>	PETITCOLLIN et al. 2018 <sup>(41)</sup>	Rennes (Francia)	20 (145)	11 H / 9M	36,9	13,4	CD	Inducción, mantenimiento
<b>N</b>	DRESSEN et al. 2019 <sup>(42)</sup>	Leuven (Bélgica)	204 (583)	117 H / 87 M	72	40	UC	Inducción
<b>Ñ</b>	MATUSOSOKA et al. 2019 <sup>(43)</sup>	Japón	121 (832)	92H / 29M	62,5	37,5	CD	Mantenimiento
<b>O</b>	PETITCOLLIN et al. 2019 <sup>(44)</sup>	Francia	91 (607)	39H / 52M	66	36,9	62 CD+29 UC	Mantenimiento
<b>P</b>	BERENDS et al. 2019 <sup>(45)</sup>	Países Bajos	20 (214)	13H / 7M	70	36	UC SEVERA	Inducción
<b>Q</b>	BAUMAN et al. 2020 <sup>(46)</sup>	Cincinnati (EEUU)	135 (289)	81H / 54 M	51	13	63 CD+17 UC+13 SIN CLASIF	Mantenimiento
<b>R</b>	DRESSEN et al. 2020 <sup>(47)</sup>	Francia, Bélgica y Holanda	116 (1329)	48H / 68M	65	30	CD	Inducción, mantenimiento

<b>S</b>	GRSIC et al. 2020 <sup>(48)</sup>	Dinamarca e Israel	19 (172)	19 M	N/A	31	14 CD+5 UC	Inducción, mantenimiento
<b>T</b>	KANTASIRIPIT et al. 2021 <sup>(49)</sup>	Leuven (Bélgica)	116 (272)	50 H / 54 M	66	62	65 UC+39 CD	Inducción
<b>U</b>	XIONG et al. 2020 <sup>(50)</sup>	EEUU	78 (671)	50H / 28 M	41	13	CD	Inducción, mantenimiento
<b>V</b>	HANZEL J et al. 2021 <sup>(51)</sup>	Multicéntrico	175 (2772)	80H / 95M	69	33	53 CD+78 UC	Inducción, mantenimiento
<b>W</b>	TERNANT et al. 2021 <sup>(52)</sup>	Tours (Francia)	133 (845)	80H/ 53M	64	34	108CD+25UC	Inducción, mantenimiento
<b>X</b>	A. CHUNG et al. 2022 <sup>(53)</sup>	Canadá	85 (761)	50 H / 35 M	37,4	12,7	CD	Inducción, mantenimiento

*\*Estudio REACH 580 adultos y ACCENT 112 niños \*\*Los datos demográficos no están estratificados por enfermedad. (1) Body Mass Index (BMI). H= hombres. M=mujeres*

desde los 51-145 kg como el estudio F y otros más conservadores con rangos entre 57-75 kg como el estudio G. El objeto de estudio es la EII, pero no todos incluyen la EC y la CU. La EC es la más estudiada apareciendo de manera individual en 8 estudios, en comparación con la CU que lo hace tan sólo en 2 estudios. Del mismo modo, la clasificación de estas enfermedades no supone un problema y con excepción de los artículos D y Q, quienes incluyen pacientes con EII sin clasificar, el resto distingue ambas patologías. Por último, se incluye el momento en el tratamiento farmacológico del paciente en el que se recogieron muestras de concentraciones plasmáticas de fármaco para determinar el modelo farmacocinético poblacional. Como se ha explicado la posología de este fármaco sigue dos fases, una de inducción de aproximadamente 6 semanas y una de mantenimiento cada 8. En la primera se determinaría la eliminación del fármaco como hacen los artículos E, H, K, N, P, T. En la fase de mantenimiento se haría lo mismo con la eliminación del fármaco, así como su vida media ya que durante esa fase ya se ha alcanzado el estado estacionario de concentraciones plasmáticas de fármaco, esto lo hacen los estudios G, J, Ñ, O, Q. El resto de los artículos estima ambas fases del tratamiento farmacológico con Infliximab. Para la determinación de las concentraciones, así como de la presencia de anticuerpos contra Infliximab se utilizó de manera generalizada el ensayo de inmunoadsorción ligado a enzimas (ELISA). En algunas ocasiones se utilizó otra técnica analítica, como el ensayo de desplazamiento de movilidad homogénea (HMSA), utilizada en el estudio P, o variaciones del ELISA, como en el estudio X, donde se empleó ELISA IDKmonitor®. Respecto al esquema de dosificación, que se siguió en cada uno de los estudios, en general se administraron 5mg/kg en las semanas 0, 2, 6 que constituirían el período de inducción, seguido de la misma dosis cada 8 semanas como fase de mantenimiento. En aquellos casos en los que los pacientes no respondieran al tratamiento, generalmente se incrementaba la dosis hasta 10mg/kg o se reducía el intervalo posológico de semana en semana hasta un mínimo de 6. Sólo el estudio O siguió un protocolo de desescalada de dosis, siguiendo con el objetivo de su investigación, llegando a un mínimo de 5mg/kg y aumentando el intervalo de 1 a 4 semanas hasta un máximo de 12 semanas entre infusiones del fármaco. En el caso del estudio V,

que buscaba caracterizar la farmacocinética de la administración subcutánea, se siguió un protocolo de inducción intravenoso normal seguido de 120/180/240 mg de CT-P13 subcutáneo (dependiendo de la cohorte) cada 2 semanas hasta la semana 54 y un grupo control que recibió infusiones intravenosas cada 8 semanas. En relación con tratamientos concomitantes, la mayoría de los estudios los pacientes que lo requieren hacen uso de metotrexato, Azatioprina, Sulfasalazina entre otros, aunque muchos autores expresan esta medicación concomitante como “inmunomoduladores” sin especificar cuáles son. Aquellos pacientes a los que se les administran corticoides siguen un protocolo de reducción de dosis hasta lograr la independencia de estos, siendo un requisito de inclusión en algunos estudios. En cuanto al desarrollo de anticuerpos, tan sólo los estudios E y H no incluyen a pacientes que desarrollan anticuerpos. Varios autores consideran de manera generalizada la necesidad mantener las concentraciones de IFX por encima de los 3 mg/mL para evitar el desarrollo de anticuerpos, considerando que el desarrollo de estos anticuerpos es indicativo de fracaso terapéutico. En ambos no se incluyen debido a que consideran que analizar pacientes que los desarrollan y otros que no, puede conducir a sesgos. Ello sumado a la variabilidad interindividual que se encuentra en tratamientos de más de 6 meses. El estudio W tampoco incluyó los datos de pacientes positivos en el desarrollo de anticuerpos contra Infliximab a partir de la 4<sup>o</sup> semana.

## DISCUSIÓN

A partir de aquí se procederá a la discusión de los resultados obtenidos en la revisión comentando las diferencias entre los valores de CL y Vc de los diferentes modelos, así como de las distintas covariables introducidas en los mismos.

Estudios como el E y el L están limitados por su propia metodología. El primero lo está por su escasa duración de 6 meses al no tener en cuenta la variación de la enfermedad que claramente afecta a las concentraciones de fármaco. El estudio L por su parte al estar desarrollado con un programa puramente estadístico como SAS [Version 9.4, SAS system for Windows (SAS Institute, Cary NC, USA)] no señala la relación entre los parámetros farmacocinéticos por lo que

el desarrollo del modelo no es el adecuado para este estudio. Por tanto, se incluyen en la revisión por desarrollar modelos farmacocinéticos poblacionales propios, pero sus resultados no se comentan en profundidad.

En la tabla 3 se recogen los parámetros farmacocinéticos poblacionales de los distintos estudios, así como la variabilidad interindividual de algunos de esos parámetros y los tiempos a los que se extrajeron las concentraciones para construir dichos modelos. El modelo que mejor se ajusta en la mayoría de los estudios es el bicompartimental, apareciendo en 23 de los artículos, mientras que el monocompartimental lo hace en 6 (G, H, M, N, Ñ, O). Es en los modelos más modernos donde se sugiere un modelo bicompartimental TMDD (target mediated drug-disposition) que es un modelo que incluye la unión reversible o irreversible del fármaco al objetivo, en este caso el TNF, como un compartimento<sup>(54)</sup>, haciendo la eliminación de este dependiente del sustrato. De esta manera a mayor cantidad de sustrato en etapas de mayor actividad de la enfermedad, mayor cantidad de fármaco eliminado y viceversa. Este tipo de modelos es propio de los anticuerpos monoclonales ya que al ser moléculas de gran tamaño el orden de magnitud entre fármaco-receptor es comparable. A pesar de ser introducido en los artículos más recientes, este tipo de modelos ha sido sugerido por autores como *Passot et al. (2016)*<sup>(36)</sup>.

Las covariables estudiadas fueron de manera generalizada edad, peso (WT), sexo (SEX), creatinina, urea, desarrollo de anticuerpos (ATI+/ATI-), nitrógeno en sangre, fosfatasa alcalina, albumina (ALB), proteína C reactiva (CRP), aspartato aminotransferasa, alanina transaminasa, uso de inmunomoduladores (IMM) y tabaquismo. En la tabla 4 se recogen las covariables de cada estudio, donde WT, ATI y ALB fueron las covariables que más se incluyen en los distintos modelos farmacocinéticos poblacionales. Algunos autores apuntan que las covariables peso y sexo pueden ser intercambiables debido a las diferencias de talla entre hombres y mujeres.

## ALBÚMINA Y DESARROLLO DE ANTICUERPOS FRENTE A INFLIXIMAB

Las variaciones en la albúmina o el desarrollo de anticuerpos afectan exclusivamente al CL del fármaco siendo los dos parámetros en los que más concuerdan los autores. En el artículo N aumentó de manera significativa el CL con una reducción en la albúmina de 45 a 35 g/L. El modelo F encontró una relación estadísticamente significativa entre el aumento de la ALB y la disminución del CL, pero decidió finalmente no incluirla al no ser clínicamente relevante. Del mismo modo se incluyó el efecto del SEX en lugar del WT en su análisis. En el estudio G no se incluyeron ni ALB ni ATI en el modelo farmacocinético poblacional. Sin embargo, se encontró una relación entre la constante de eliminación ( $k_{el}$ ) y FCGR3A-158V/V, proteína C reactiva de alta sensibilidad (hsCRP). En los estudios O y W tampoco se evaluó el impacto de la albúmina, este último debido a que consideró solo las covariables de determinados estudios anteriores que no la tenían en cuenta. El resto de los estudios que no incluyeron covariables fue porque durante su desarrollo no encontraron una relación estadísticamente significativa entre las covariables y los parámetros farmacocinéticos poblacionales. La inclusión de covariables demasiado específicas en los modelos puede hacer complicada la validación externa de dichos modelos por la complejidad a la hora de obtener parámetros similares.

## ANTICUERPOS FRENTE A INFLIXIMAB

En cuanto al desarrollo de anticuerpos son sólo 8 estudios los que no incluyen el efecto de esta covariable. El estudio E no lo hace debido a que la duración del estudio es de 6 meses, lo que infraestima el número de personas que los desarrollan excluyendo además a los pacientes ATI+. En el estudio G, el número de pacientes que desarrollaron anticuerpos fue escaso (2 personas), por lo que no se pudo estimar con exactitud su impacto. En los estudios H y W se decidió no incluir a pacientes ATI+ por riesgo de provocar sesgos. El estudio M incluyó una covariable propia *risk*, que tiene en cuenta el riesgo de desarrollar anticuerpos en función del tiempo, y que sigue las siguientes ecuaciones



$$risk_i = -baserisk_i + beta_i * t \quad \text{Ecuación 1}$$

$$[logrisk_i(t)] = \frac{exp^{risk_i(t)}}{1+exp^{risk_i(t)}} \quad \text{Ecuación 2}$$

$$CL_i(t) = CL_{base_i} * CL_{var_i}^{[logrisk_i(t)]} \quad \text{Ecuación 3}$$

De esta manera aquellos con ATI+ tendrán el doble de CL que aquellos ATI-. El estudio N determinó ATI+ en un 1% del total de las muestras, debido a que estos sólo pudieron ser estimados cuando la cantidad de fármaco era indetectable, lo que infraestima el impacto de esta covariable. Este estudio se centra sólo en la fase de inducción, una fase en la que el impacto del desarrollo de anticuerpos está menos caracterizado, siendo probablemente menor que en la de mantenimiento por el efecto de los IMM <sup>(42)</sup>. En el artículo O sólo se detectaron anticuerpos en un paciente. Esto se explica porque se trata de un estudio de desescalada de dosis, donde los pacientes presentan un mejor pronóstico de enfermedad y por tanto menor probabilidad de ATI+ debido al éxito de la terapia. Por tanto, se decidió no incluir esta covariable, pero si el riesgo de desarrollar anticuerpos (*risk*), lo que permite tener en cuenta la disminución de las concentraciones de fármaco. De esta manera se sugiere una inmunización de los pacientes en los que los anticuerpos no han podido ser detectados <sup>(44)</sup>.

## PESO

Con respecto al peso de los pacientes de los estudios, 9 artículos no lo incluyeron en sus modelos farmacocinéticos poblacionales. En la mayoría de estos estudios, como en el estudio F o el estudio M, la ausencia de los datos del peso se debió a que el análisis no encontró efecto estadísticamente significativo de esta covariable en los parámetros farmacocinéticos, debido seguramente a un rango de peso limitado en los grupos de estudio o el reducido número de sus participantes. En el estudio P tampoco se incluyó esta covariable en el modelo y aunque en el artículo no se hace referencia se observa que el número de participantes, así como el rango de pesos (n=20, 47-90kg) es similar al de los estudios que tampoco la incluyeron. En el estudio G no se pudo testar la influencia del peso en Vc a pesar de su correlación. En los estudios N y T se incluyó la masa magra (FFM) habiendo evaluado la influencia del peso también.

De este modo se obvia la necesidad de incluir la influencia de peso y sexo, al ser la masa magra un indicador fisiológico más significativo <sup>(42)</sup>. Además, los anticuerpos monoclonales, al ser moléculas de gran tamaño y por lo general hidrofílicas, limitan su distribución al plasma y a fluidos extracelulares, por lo que el Vc estará mejor relacionado que peso o sexo <sup>(49)</sup>. En el estudio R no se incluyó ni el peso ni la masa magra, a pesar de ser evaluados ambos parámetros. No obstante, se observa como de nuevo el rango de pesos que abarca el estudio es limitado (57-75kg), pudiendo ser una de las razones por las que no se observa un efecto estadísticamente significativo de estas covariables en los parámetros farmacocinéticos poblacionales la influencia de estas covariables. En el estudio S no se encontró influencia del peso, sin embargo, es el único estudio junto con el estudio L en los que los autores no recogen esta dato acerca de sus participantes. Además, se ha de tener en cuenta que es un estudio en mujeres embarazadas en el que sí que se incluye el impacto de la fase del embarazo en el CL, al igual que lo hace el estudio L. Al ser dos estudios en una población embarazada, sujeta a constantes cambios fisiológicos, los resultados han de ser interpretados atendiendo a las limitaciones de ambos.

## SEXO

En relación con el sexo, es la tercera covariable que más se incluye en los modelos farmacocinéticos poblacionales revisados. A pesar de ello, aparece en tan sólo 7 de los artículos de la revisión. Esto puede ser debido a que durante el desarrollo de los modelos no se encuentra una relación estadísticamente significativa en cuanto al WT y al sexo, siendo el impacto del primero más significativo. En el estudio C no se hace referencia al motivo de no incluirlo, aunque sí que aparece el WT. Por tanto, se puede suponer que, al no tener un impacto significativo se ha decidido incorporar este último ya que será un reflejo del sexo. En los estudios D, I, K, Ñ, U, V no fue incluido puesto que tras incluir el efecto de WT no se obtenía un impacto significativo <sup>(32)</sup>. En el estudio J no se incluye a pesar de que el autor afirma que permanece una variabilidad latente del CL sin explicar. Esto puede ser por un número reducido de participantes, así como una distribución heterogénea de los mismos (27 mujeres por 42 hombres). Lo mismo ocurre en el estudio M donde el número de participantes es pequeño

(n=20). Además, los participantes son población pediátrica, con una media de edad de 13 años, por lo que los efectos de diferenciación entre sexos podrían no estar presentes. En los estudios N y T como se ha comentado anteriormente, la inclusión de FFM tiene un impacto más significativo que el sexo. En el estudio O no se hace referencia a por qué no la incluye, por lo que se puede suponer que su impacto no era significativo en relación con el WT. En el estudio P no se incluye el motivo de por qué no se evalúa ya que se parte del modelo farmacocinético poblacional del estudio I, lo cual puede conducir a sesgos. Ocurre lo mismo en el estudio Q donde se parte del modelo farmacocinético poblacional del estudio C. En el estudio R no se incluye el sexo y tampoco se hace referencia al porqué. Finalmente, el estudio S no la incluye porque es un estudio en embarazadas.

## INMUNOMODULADORES

En el caso del uso de inmunomoduladores tan sólo 3 artículos los incluyen en su modelo farmacocinético poblacional a pesar de ser evaluado en la mayoría de ellos. Además, se conoce que su uso concomitante durante la terapia conduce a un mejor pronóstico debido a su acción anti inmune que frena el ATI contra el fármaco. La baja inclusión de este parámetro puede ser debida a que la mayoría de los estudios permiten el uso de este tipo de fármacos, sin estratificar por grupos, por lo que se acaba contando con pocos participantes en monoterapia de Infliximab con los que comparar <sup>(24)</sup>. Esto ocurre en los estudios F, M y en el estudio Q en los que a pesar de partir de un modelo que sí que incluye el uso de IMM (C), el porcentaje de pacientes que hacen uso de estos fármacos es tan reducido que no permite su correcta evaluación. En el estudio C se incluye como covariable, teniendo un ligero impacto en el CL. Además, señala que el uso de corticoides no afecta al CL. En el estudio G se señala la disminución del CL con el uso de este tipo de fármacos, siendo un requisito para los participantes estar tratados por agentes antimetabolitos, por lo que no se puede evaluar el impacto en el modelo farmacocinético poblacional. Ocurre lo mismo en el estudio R, donde también es un requerimiento. En el estudio K una gran parte de la población de estudio son pacientes refractarios a los corticoesteroides (36/51) lo que puede indicar un peor pronóstico de enfermedad. En cuanto al impacto de

IMM, no se incluye en este ni en el estudio S debido al reducido número de participantes que los usan (6/51 y 3/23). En el estudio O, el uso de azatioprina disminuye el CL en un 15%, aunque no se estratifica claramente cuantos pacientes reciben monoterapia. En el estudio N se incluye en el modelo farmacocinético poblacional que el uso de corticoesteroides aumenta el Vc. En el estudio J se evalúa correctamente el uso concomitante de estos fármacos y se estratifica aquellas personas que no consumen estos fármacos. El autor no lo incluye debido a que no presenta impacto en los parámetros farmacocinéticos poblacionales pudiendo ser debido a que la administración de este tipo de fármacos está relacionada ATI, por lo que incluir ambas covariables puede no ser lo óptimo. Aun así, existe una variabilidad latente en el CI, así como en la población ATI-, que podría ser explicada con la inclusión de covariables como el uso de inmunomoduladores o el SEX incluidas en modelos farmacocinéticos poblacionales previos de otros autores. En el estudio T no se encuentra impacto al añadir esta covariable. No obstante, sí que se observa que ninguno de los pacientes que recibía terapia con inmunomoduladores presentó ATI+, mientras que el 18% de pacientes en monoterapia sí que los desarrolló. A pesar de estos resultados, la  $p=0.317$  señala que estos resultados no son estadísticamente significativos por lo que resulta contradictorio. El autor atribuye este resultado a la falta de potencia del estudio al igual que en el estudio V. En este último estudio esta diferencia puede atribuirse a la administración subcutánea del fármaco o que se trate de un genérico por lo que se requiere de una investigación más profunda. En el estudio B no se incluye a pesar de su relación con ATI. En el estudio D a pesar de no incluirla en el modelo, el autor señala que el uso concomitante de corticoesteroides, así como un pasado de tabaquismo y reacciones adversas a las infusiones se relacionan con ATI+ ( $p= 0.023, 0.0136$  y  $0.023$ ). En el estudio H se señala la disminución del CL cuando se administra de manera concomitante metotrexato, aunque esto solo se observa en los pacientes de artritis reumatoide. Este efecto lo consigue de manera independiente a la disminución del ATI, mecanismo conocido en estudios anteriores <sup>(55)</sup>, pues la población de estudio solo incluye ATI-. El autor incluye esta covariable en el modelo farmacocinético poblacional que desarrolla junto a los pacientes de EII

para no obviar la influencia de la enfermedad subyacente en la farmacocinética. En el estudio I, a pesar de señalar una relación entre el uso continuado de inmunomoduladores y la reducción del CL con el tiempo no se incluyó en el modelo final. Esto puede ser debido al diseño del estudio donde algunos pacientes seguían pautas posológicas intermitentes y de dosis diferentes. Por otra parte, no se encuentra relación entre el uso de metotrexato y la disminución del CL como señalaba el estudio H, lo que puede indicar que es un efecto propio de la artritis reumatoide. El estudio P parte del estudio I, por lo que el efecto de los inmunomoduladores no se estudia. En el estudio Ñ no se incluyó como covariable en el modelo farmacocinético poblacional final, puntualizando que si el uso de estos fármacos tiene efecto en el CL sería de un modo indirecto. En los estudios U y W, los autores no incluyen información sobre tratamientos concomitantes. Además, se apoyan en modelos farmacocinéticos poblacionales previos que no la incluían (C y A) para el desarrollo del suyo, por lo que se puede suponer que esta covariable no fue estudiada. En el estudio X no se incluyó esta covariable en el modelo farmacocinético poblacional final, pudiendo ser por el elevado número de pacientes que estaban en terapia combinada (77.6%).

En cuanto al resto de covariables, se observa que algunas dan información similar relacionada con la inflamación como CRP, HBI, calprotectina fecal (fCAL), pancolitis (PANC), ratio de sedimentación eritrocitaria (ESR). Otras pueden estar relacionadas con la progresión de la enfermedad como la fase del tratamiento (PERIOD), introducida de manera manual por el autor en el estudio F. Esta covariable, podría estar relacionada con un aumento de la inflamación al depender del momento en el que se encuentra el paciente y la progresión de la enfermedad. Del mismo modo, la diferenciación entre ambas enfermedades, que se hace en los estudios H y O, podría ser un reflejo del nivel de inflamación, pues de manera general en la EC la afectación es transmural con una naturaleza sistémica mientras que en la CU la afectación suele ser a la mucosa y limitado a colon y recto. En el estudio O el autor se incluye la CRP, el tipo de enfermedad y MES (esta última solo en la CU), haciendo hincapié en que la actividad de la enfermedad es la que determinará el éxito o fracaso terapéutico. En el estudio I la exposición previa a agentes biológicos tiene impacto el CL de manera muy

ligera con 0.36 L/d en aquellos que ya habían recibido un agente biológico por los 0.34L/d que no lo habían recibido. Esto podría indicar que los que recibieron en último lugar este tipo de fármacos presentan un tipo de enfermedad con menor afectación, teniendo además menor predisposición a ATI+. En cuanto a los estudios que exploran la influencia de la edad son los estudios H, T y el ensayo clínico REACH que forma parte del artículo B. Este último no encontró relación, mientras que el estudio H observó un aumento del Vc en los pacientes menores de 15 años. El estudio T por su parte observó un impacto estadístico significativo en el aumento del CL en aquellos pacientes mayores de 65 años (AGE). A pesar de ello, tras la inclusión de la covariable AGE en el modelo no se observó cambio en las concentraciones plasmáticas valles de Infliximab entre los dos grupos. Esto puede explicarse por la disminución de la FFM, así como de la ALB en poblaciones envejecidas. Los autores de este artículo añaden que ha sido el único en encontrar esta relación debido un rango de edad amplio (16-91 años). Además, al ser un estudio sobre la farmacocinética y la farmacodinamia, señala que la edad supone un riesgo para desarrollar reacciones adversas y tumores malignos, así como el uso concomitante de IMM lo hace con el riesgo de desarrollar infecciones. En los estudios Q y U se añade ESR, marcador de inflamación aguda empleado para predecir el curso de la enfermedad. Ambos estudios se desarrollan en población pediátrica, incluyendo este valor por delante de la CRP debido a numerosos niveles indetectables de proteína (36% y 27.4%). Estudios realizados en población pediátrica como el estudio H y el estudio T no evaluaron esta covariable. Además, en el estudio U se incluye el índice de CD64 de neutrófilos (nCD64) como covariable del CL, siendo otro marcador de inflamación con el que se consigue un modelo con menor variabilidad interindividual que el modelo farmacocinético del estudio Q. A pesar de ello, la inclusión de un marcador que no está al alcance de todos supone una limitación. Por último, la fCAL se incluyó en un solo artículo, el estudio R. Esto es debido a que la mayoría de los estudios no la tienen en cuenta por la complejidad a la hora de recoger las muestras, optando por otros parámetros de inflamación. Mientras que aquellos que sí la tienen en cuenta no consiguen suficientes muestras para que su análisis sea significativo.

En cuanto a los índices que reflejan el estado de la enfermedad encontramos 3 artículos que los incluyen en sus modelos farmacocinéticos poblacionales. El estudio O estudia la influencia tanto de la MES como el HBI, incluyendo finalmente en su modelo el primero sólo en la CU, ya que es un índice que sólo se usa en esa enfermedad. Por su parte el estudio F incluye HBI en el suyo, evaluando también el MES, aunque sin incluir datos específicos sobre estos. Los artículos S y L son los únicos que se desarrollan en embarazadas y a pesar de contar con pocas participantes ambos señalan una disminución notable del aclaramiento a partir del 2º y 3º trimestre, en comparación con el 1º y el período postparto. Esto podría afectar a la eficacia y seguridad del tratamiento, en especial la del feto quien estaría expuesto a mayores concentraciones de fármaco durante este período. El artículo V es el único que se desarrolla en administración subcutánea, el cual no se desarrolla sobre Infliximab, si no sobre una molécula biosimilar (CT-P13). Se incluyen en estos datos acerca de su biodisponibilidad, siendo esta del 79.1% (VII= 16,4%), así como de la constante de absorción de  $0,273 \text{ días}^{-1}$  (VII= 48.5%).

En cuanto a los parámetros farmacocinéticos como el aclaramiento y el volumen de distribución, sólo se comentarán en esta revisión en el CL y el Vc, ya que no todos los artículos han desarrollado modelos farmacocinéticos poblacionales similares. No se comentan por tanto los resultados obtenidos sobre Q y Vi.

En las tablas 5 y 6 observamos por tanto gráficos de barras que reflejan los valores de CL y Vc de los diferentes artículos. En primer lugar, vemos como el artículo S presenta valores de CL y Vc muy por encima de la media. Esto puede ser debido a que la población de dicho estudio son mujeres embarazadas, sujetas a cambios fisiológicos que pueden alterar *per se* dichos parámetros. Además, el uso de la terapia concomitante se ve reducida, por lo que el control de la inflamación, clave para mantener los niveles de Infliximab elevados puede verse afectado. Del mismo modo, el artículo O presenta niveles en el Vc más elevados que el resto. Esto puede atribuirse a que la población de su estudio sufre un proceso de desescalada de dosis, lo que les predispone a ser una población con un mejor pronóstico de la enfermedad. Esto puede enmascarar Vc



**Tabla 3. Parámetros farmacocinéticos poblacionales, variabilidad interindividual y tiempos de muestreo de las concentraciones de los modelos seleccionados.**

MODEL O	MODELO PK	CL [Q] (RSE)	V; [Vi] (L) (RSE%)	VII % CL; [Q]	VII % V; [Vi]	COVARIABLES	Tiempos de muestreo
<b>A</b>	BIC	ATI- <b>0.288</b> ; ATI+ <b>0.768</b> (27,4%) [ <b>0.130</b> ]	Hombre <b>2,3</b> (18,1%); Mujer <b>1.1</b> (31.4%) [ <b>1,9</b> (22.6%)]	22,5 ATI -/27.4 ATI +; [10]	14.1 Hombre/11.3 Mujer;[15]	SEX, WT, ATI	Picos, valles
<b>B</b>	BIC	<b>0,407</b> (2.5%) ; [7,14 (6.8%)]	<b>3,29</b> (2.1%); [ <b>4,13</b> (3.9%)]	37.68; [-]	22.11% [-]	ALB, ATI, SEX, WT,	Picos, <i>midpoint</i> , valles
<b>C</b>	BIC	<b>0.352</b> (2%)***; [ <b>0.147</b> ] (9,9%) ***	<b>3.406</b> (0,9%)***; [ <b>1.274</b> (4,2%)] ***	30.7; [-] *	12.6; [55.3]	WT, ATI, ALB, IMM	Picos, <i>midpoint</i> , valles
<b>D</b>	BIC	<b>0,381</b> (0.5%) [ <b>0,122</b> (0.4%)]	<b>2,37</b> (0,2%); [ <b>1,37</b> (0,4%)]	-; [85.15]	42.07; [32.4]	WT, ALB, ATI	Valles
<b>E</b>	BIC	<b>0,336</b> (6%); [ <b>1,992</b> (3%)]	2,6 (4%); [4,5 (1%)]	47; [-]	27; [-]	SEX, WT	Picos, valles
<b>F</b>	BIC	<b>0,199</b> (6%); [ <b>0,0618</b> 23%)]	<b>4,94</b> (10%), [ <b>3,13</b> (32%)]	18; [-]	17.1; [-]	ATI, SEX, PERIOD, HBI	Valles
<b>G</b>	MON	<b>0.277</b> ***	<b>5.65</b> *** (4%)	(VII kel 37)	-	FCGR3A, hsCRP	Durante el intervalo
<b>H</b>	MON	<b>0,23</b> (4%)	<b>5,2</b> (4%)	55.14	47.33	WT, SEX, ALB, CD/UC, KID	Valles
<b>I</b>	BIC	<b>0,359</b> ; [ <b>0,0697</b> ]	<b>4,72</b> ; [ <b>2,4</b> ]	38,1 ; [58,1]	68,6; [71,7]	WT, ALB, EXP. PREV. TNF, ATI	Durante el intervalo
<b>J</b>	BIC	<b>0,289</b> (4,2%)***; [ <b>0,147</b> ]**	<b>3,41</b> ** ***; [ <b>1,27</b> ] **	33.3; [-]	12.6; [55.3]	WT, ATI	<i>Midpoint</i> , valles
<b>K</b>	BIC	<b>0,368</b> (0,5%); [ <b>0,308</b> (0,1%)]	<b>3,33</b> (0,2%); [ <b>3,42</b> (0,5%)]	50.10; [55.14]	35.92; [75.70]	WT, ATI, ALB	Durante el intervalo



L	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	CRP, 2º o 3º TRIMESTRE, ALB, BMI	-
M	MON	0,289 (9%)	4,86 (11%)	37.2	32.0	ALB, RISK	Valles
N	MON	0.348	6,34 (5,97-7,71)	(VII kel * 29.21)	26.10	ALB, CRP, MES, FFM, CORTS, PANC	Valles
Ñ	MON	0,432 (9,1%)	7,35 (12%)	33.16	40	WT, ATI, ALB	Valles
O	MON	0,273 (7%)	11,5 (5%)	44.3	25.4	CRP, CD/UC, DOSIS, IMM (azatioprina), WT, RISK	Valles
P	BIC TMDD	0,404 (9,9%); [0,344 (20%)]	3,18 (9,1%); [1,64 (6,3%)]	29.2; [-]	22.7; [74.2]	ALB y ATI	Picos, valles
Q	BIC	0,293 (3,45%)***; [0.228**]	3,52**.; [1,9]**	26; [-]		WT, ALB, ESR, ATI	Valles
R	BIC (PK/PD)	0,277 (4%); [0,0201 (15%)]	4,90 (5%); [0,844 (14%)]	28.5; [-]	-	ATI, fCAL, ALB, CDAI	Midpoint, valles
S	MON	0,608 (16%)	18,2 (23%)	51.2	40.7	ATI, 2º o 3º TRIMESTRE	Durante el intervalo
T	BIC	0,278 (5,3%); [0,0597 (12,2%)]	5,03 (9%); [3,04 (24,7%)]	29.6; [-]	-;[81.5]	AGE, FFM, ATI, ALB, CRP	Valles
U	BIC	0.331 (5.7%)***; [0.228**]***	2.97 4.5%)***; [2.84 (3.6%)]***	25.1; [-]	-	ATI, nCD64, WT	-
V	BIC	0,355 (2%); [0,598 (4%)]	3,10 (3%); [1,93 (2%)]	27.7*; [-]	21.4% [-]	ALB, WT, ATI,	Durante el intervalo
W	BIC TMDD	0,16 (9,3%); [1,8 (2%)]	2,6 (3,3%); [1,9 (8,8%)]	59.16; [-]	51.96; [62.45]	WT, SEX, UC	Picos y valles
X	BIC	0,299 (1,3%); [0,0697 (4,4%)]	3,3 (1,1%); [1,21 (9,6%)]	54.86; [86.78]	31.30; [102.20]	WT, ALB, CRP, SEX, ATI	Valle

RSE: error relativo estándar, CV: coeficiente de variabilidad, VII: variabilidad interindividual, MON: monocompartimental, BIC: bicompartimental, TMDD:

target mediated drug disposition, SEX: género, WT: peso, ALB: albúmina: ATI: desarrollo de anticuerpos contra el IFX, CRP: proteína C reactiva, IMM: inmunomodulador, PERIOD: fase del tratamiento (inducción o mantenimiento), FCGR3A: receptor de fragmento cristalizante gamma 3A, hsCRP: proteína C reactiva de alta sensibilidad, KID: <15 años, EXP. PREV. TNF: exposición previa a fármacos anti-TNF, BMI: índice de masa corporal, RISK: riesgo de desarrollar ATI. MES: puntuación endoscópica Mayo, FFM: masa magra, CORTS: corticoides, PANC: pancolitis, ESR: ratio de sedimentación eritrocitaria, fCAL: calprotectina fecal, CDAI: índice de actividad de la EC, AGE: >65 años, nCD64: ratio de actividad de los CD64. \* presentan variabilidad Inter ocasión (IOV) \*\* fijados de estudios anteriores \*\*\* parámetro estimado para pacientes de 65k, Midpoint: muestras aleatorias en diferentes momentos de la terapia

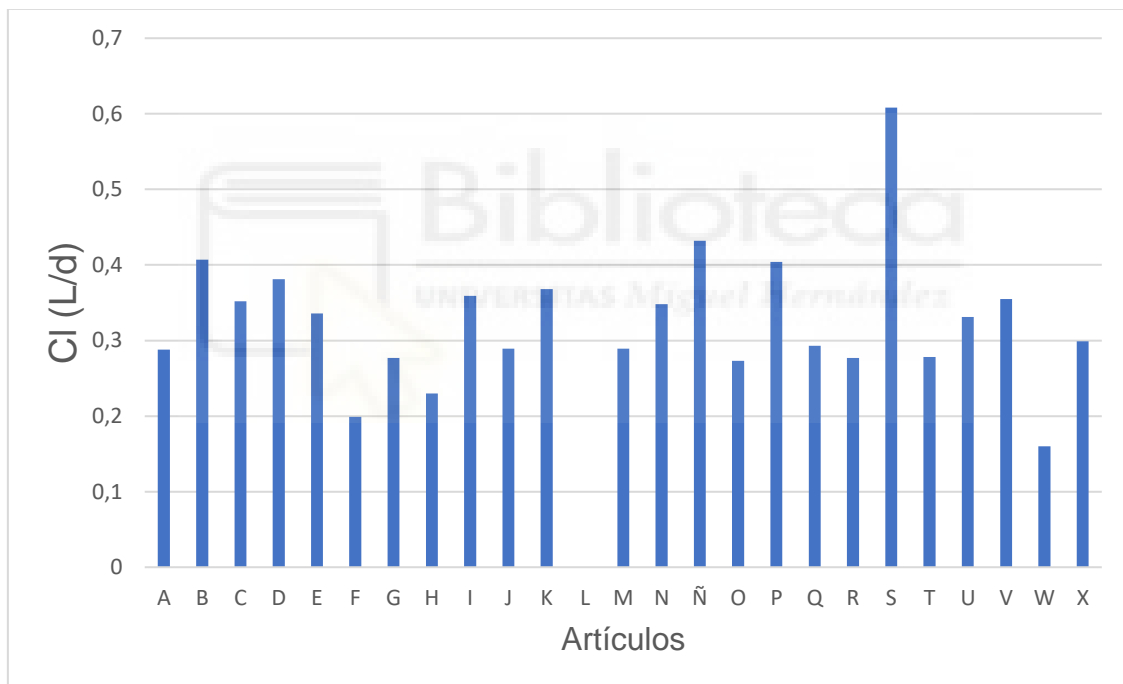
**Tabla 4. Covariables y parámetros farmacocinéticos afectados.**

AUTOR	SEX	WT	ATI	ALB	CL [Q]	Vc [Vi]
A	Vc	Vc	CL			
B	CL, Vc	Vc	CL	CL		
C		CL, Vc, Vp	CL	CL	IMM	
D		CL, Q, Vc, Vp	CL	CL		
E	CL, Vc	Vc				
F	CL		CL		PERIOD	HBI
G					FCGR3A*, hsCRP*	
H	CL, Vc,	CL, Vc,		CL	CD/UC	CD/UC, KID
I		CL, Q, Vc, Vp	CL		EXP. PREV	
J		CL **, Q, Vc, Vp	CL			
K		CL **, Q, Vc, Vp	CL**	CL**		
L				CL	CRP, BMI, 1º/2º o 3º TRIMESTRE	
M				CL**	CRP [CRP], risk	CRP [CRP]
N				CL	CRP [CRP]	FFM, CORTS, PANC
Ñ		CL	CL	CL		
O		CL**			CRP, IMM, MAYO, CD/UC	
P			CL	CL		
Q		Cl, Vc	CL	CL	ESR	
R			CL	CL	FCAL, CDAI	
S			CL		1º/2º o 3º TRIMESTRE	
T			CL	CL	CRP, AGE, FFM	
U		Cl, Q, Vc, Vp	CL	CL	ESR, nCD64	
V		Cl, Q, Vc, Vp	CL	CL		
W	Vc, CL	Vc				
X	Cl	Cl, Q, Vc, Vp	CL	CL	CRP	

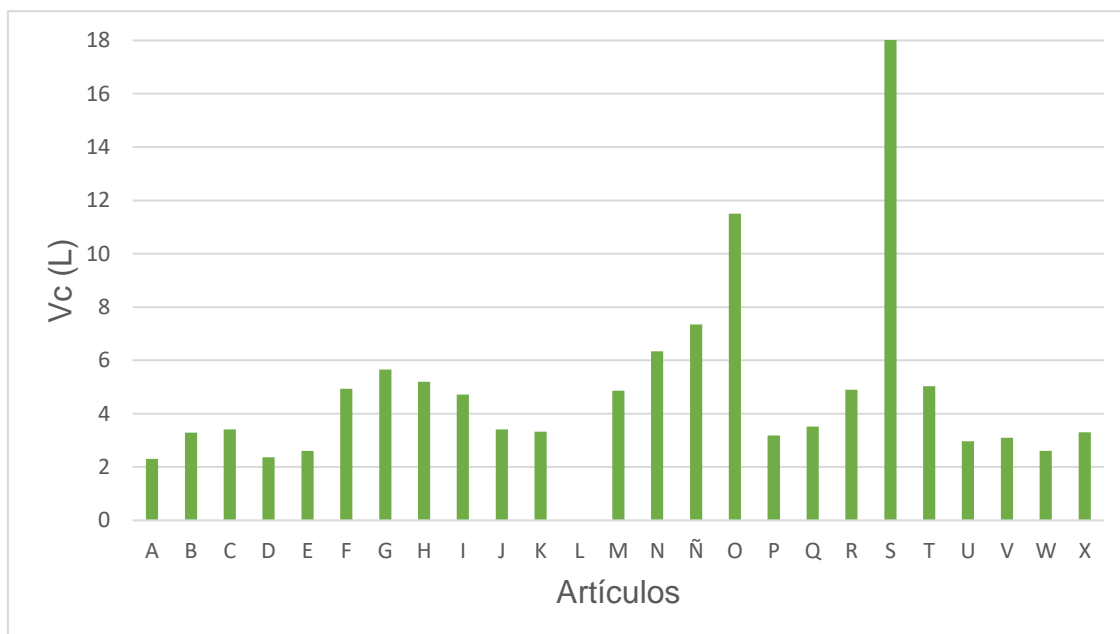
\*Afectan a la kel, \*\*CL varía en función del tiempo

del fármaco más elevados. Valores altos de este parámetro reflejan una mayor distribución del fármaco en los tejidos periféricos. El artículo Ñ presenta también valores en el  $V_c$  por encima de la media. Esta diferencia se puede achacar a que el estudio se realizó en población japonesa, lo que podría sugerir la necesidad de estudiar las diferencias farmacocinéticas que pueden subyacer entre distintas etnias. Otros artículos con poblaciones provenientes de otras zonas no europeas (lugar donde mayoritariamente se han llevado a cabo las investigaciones) son los artículos S (Dinamarca e Israel) y Ñ (Japón) los cuales cuentan con valores del  $V_c$  por encima de la media.

**Tabla 5. CL de los modelos farmacocinéticos poblacionales recopilados.**



**Tabla 6. Vc de los modelos farmacocinéticos poblacionales recopilados.**



El resto de las diferencias entre los artículos puede deberse a diferencias metodológicas como la elección del modelo, así como las diferencias subyacentes en la población de estudio. La potencia de las covariables varía en a lo largo de las publicaciones debido a la diferencia entre las poblaciones analizadas. Un número menor de participantes proporciona menor oportunidad de detectar covariables estadísticamente significativas; mientras que un número elevado nos proporciona mayor variabilidad debido a las diferencias entre los individuos. La elección de picos o valles también condiciona el desarrollo de los modelos poblacionales. Teniendo en cuenta que, de manera general, la terapia óptima se encontraba en valores de concentración de Infliximab por encima de 3mg/mL <sup>(1)</sup>, la elección de picos no sería la idónea para este tipo de estudios sobre eficacia prolongada. Del mismo modo, la elección única de valles infraestimaría la distribución del fármaco en modelos bicompartimentales.

En cuanto a las limitaciones de estos estudios, cabe señalar que la técnica ELISA no sería la idónea. Esto es debido a que se necesitan concentraciones subóptimas de IFX (por debajo de 2mg/ml) para detectar ATI, por lo que se estaría infraestimando el efecto de estos en aquellos pacientes que no se detectan. En artículos como el D se señala que la elección para la detección de

anticuerpos habría de ser una técnica como el radioinmunoensayo. Respecto a la elección de covariables, considero que aquellos artículos que no incluyen covariables de mejora clínica o inflamación desarrollan modelos con una menor capacidad de predicción. Esto debido a la amplia evidencia existente que relaciona parámetros inflamatorios con la evolución de la EII.

En cuanto al desarrollo de modelos habría de evitarse la inclusión de covariables demasiado específicas que limitan su evaluación externa. De igual manera a la hora de partir de modelos ya desarrollados se ha de tener en cuenta toda la evidencia publicada, pues artículos como el Q parten del modelo de *Fasanmade et al* <sup>(C)</sup> no evalúan el impacto del SEX a pesar de las publicaciones previas que sí que lo incluyen en sus modelos farmacocinéticos poblacionales.

## CONCLUSIÓN

La elevada variabilidad interindividual observada en los artículos refuerza la idea sobre la necesidad de monitorizar los niveles plasmáticos de Infliximab en pacientes con EII para evitar el fracaso terapéutico. De igual modo, el desarrollo de modelos farmacocinéticos poblacionales que se ajusten a la realidad del fármaco es imprescindible. En concordancia con los resultados obtenidos en esta revisión el modelo farmacocinético poblacional de elección sería un modelo bicompartimental. La variabilidad interindividual del Infliximab se explica por el peso, la albúmina y el desarrollo de anticuerpos. Sin embargo, la introducción de modelos tipo TMDD ha de ser evaluada debido a que elevados niveles de TNF aumentan el aclaramiento del fármaco. Del mismo modo, la inclusión en los modelos de marcadores inflamatorios como CPR o fCAL han de ser evaluadas debido a su relevancia en cuanto a niveles inflamatorios. Sin embargo, previo a la aplicación de estos modelos en la práctica clínica, se ha de someter al modelo a una evaluación externa que valide su uso en una población específica con el objetivo de alcanzar la mayor eficacia en cada paciente de manera individualizada.

## BIBLIOGRAFÍA

1. OpenAI. Índices para la evaluación de la actividad de la enfermedad en enfermedades inflamatorias intestinales. ChatGPT; 2024 Mayo 17.
2. Fernández-Pérez FJ, Moreno-García AM, Hinojosa-Guadix J, Vera-Rivero FM. Impacto del tratamiento biológico en la hospitalización y en el coste de la enfermedad inflamatoria intestinal. *Pharmacoecon Span Res Artic* [Internet]. 2017;14(3-4):93-9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s40277-018-0075-8>
3. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet* [Internet]. 2017;390(10114):2769-78. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(17\)32448-0](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(17)32448-0)
4. Lichtenstein GR, Loftus EV, Isaacs KL, Regueiro MD, Gerson LB, Sands BE. ACG clinical guideline: Management of crohn's disease in adults. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2018 [citado 27 de febrero de 2024];113(4):481-517. Disponible en: [https://journals.lww.com/ajg/Fulltext/2018/04000/ACG\\_Clinical\\_Guideline\\_Management\\_of\\_Crohn\\_s.10.aspx](https://journals.lww.com/ajg/Fulltext/2018/04000/ACG_Clinical_Guideline_Management_of_Crohn_s.10.aspx)
5. Nerich V, Monnet E, Weill A, Vallier N, Vanbockstael V, Auleley G-R, et al. Fine-scale geographic variations of inflammatory bowel disease in France: Correlation with socioeconomic and house equipment variables. *Inflamm Bowel Dis* [Internet]. 2010;16(5):813-21. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/ibd.21122>
6. Nerich V, Monnet E, Etienne A, Louafi S, Ramée C, Rican S, et al. Geographical variations of inflammatory bowel disease in France: A study based on national health insurance data. *Inflamm Bowel Dis* [Internet]. 2006;12(3):218-26. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/01.mib.0000206540.38834.8c>
7. Bernstein CN, Wajda A, Svenson LW, MacKenzie A, Koehoorn M, Jackson M, et al. The epidemiology of inflammatory bowel disease in Canada: A

- population-based study. Am J Gastroenterol [Internet]. 2006;101(7):1559-68. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1572-0241.2006.00603.x>
8. Burisch J, Jess T, Martinato M, Lakatos PL. The burden of inflammatory bowel disease in Europe. J Crohns Colitis [Internet]. 2013;7(4):322-37. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.crohns.2013.01.010>
  9. Peyrin-Biroulet L, Khosrotehrani K, Carrat F, Bouvier A-M, Chevaux J-B, Simon T, et al. Increased risk for nonmelanoma skin cancers in patients who receive thiopurines for inflammatory bowel disease. Gastroenterology [Internet]. 2011;141(5):1621-1628.e5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2011.06.050>
  10. Grainge MJ, West J, Card TR. Venous thromboembolism during active disease and remission in inflammatory bowel disease: a cohort study. Lancet [Internet]. 2010;375(9715):657-63. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(09\)61963-2](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(09)61963-2)
  11. H. AJ, M. DS, P. y. RQ. Mortalidad en enfermedad inflamatoria intestinal [Internet]. Gastrolat.org. [citado 24 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://gastrolat.org/DOI/PDF/10.0716/gastrolat2017n4000.03.pdf>
  12. Educainflamatoria.com. [citado 24 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://educainflamatoria.com/tabaco-y-enfermedad-inflamatoria-intestinal/>
  13. Lichtenstein GR, Loftus EV, Isaacs KL, Regueiro MD, Gerson LB, Sands BE. ACG clinical guideline: Management of crohn's disease in adults. Am J Gastroenterol [Internet]. 2018 [citado 27 de febrero de 2024];113(4):481-517. Disponible en: [https://journals.lww.com/ajg/Fulltext/2018/04000/ACG\\_Clinical\\_Guideline\\_Management\\_of\\_Crohn\\_s.10.aspx](https://journals.lww.com/ajg/Fulltext/2018/04000/ACG_Clinical_Guideline_Management_of_Crohn_s.10.aspx)
  14. Ananthkrishnan AN. Environmental triggers for inflammatory bowel disease. Curr Gastroenterol Rep. 2013;15(1).
  15. Monstad I, Hovde O, Solberg IC, A Moum B. Clinical course and prognosis in ulcerative colitis: results from population-based and observational studies. Ann Gastroenterol. 2014;27(2):95-104.
  16. Walfish AE. Generalidades sobre la enfermedad inflamatoria intestinal [Internet]. Manual MSD versión para profesionales. [citado 8 de mayo de

- 2024]. Disponible en: <https://www.msmanuals.com/es-es/professional/trastornos-gastrointestinales/enfermedad-inflamatoria-intestinal-ibd/generalidades-sobre-la-enfermedad-inflamatoria-intestinal>
17. Jostins L, The International IBD Genetics Consortium (IIBDGC), Ripke S, Weersma RK, Duerr RH, McGovern DP, et al. Host–microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature* [Internet]. 2012;491(7422):119-24. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/nature11582>
  18. Longo D, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Jameson J, Loscalzo J. *Harrison's principles of internal medicine*, 18th edition. 18.a ed. McGraw-Hill Education/Medical; 2012.
  19. Danese S, Vuitton L, Peyrin-Biroulet L. Biologic agents for IBD: practical insights. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2015;12(9):537-45. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/nrgastro.2015.135>
  20. Akobeng AK, Zhang D, Gordon M, MacDonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of medically-induced remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2016;9(9):CD003715. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD003715.pub3>
  21. Kuenzig ME, Rezaie A, Kaplan GG, Otley AR, Steinhart AH, Griffiths AM, et al. Budesonide for the induction and maintenance of remission in Crohn's disease: Systematic review and meta-analysis for the Cochrane collaboration. *J Can Assoc Gastroenterol* [Internet]. 2018;1(4):159-73. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/jcag/gwy018>
  22. Sulz MC, Burri E, Michetti P, Rogler G, Peyrin-Biroulet L, Seibold F, et al. Treatment algorithms for Crohn's disease. *Digestion* [Internet]. 2020 [citado 26 de febrero de 2024];101(Suppl. 1):43-57. Disponible en: <https://karger.com/dig/article/101/Suppl.%201/43/103684/Treatment-Algorithm-for-Crohn-s-Disease>
  23. Louis E, El Ghou Z, Vermeire S, Dall'Ozzo S, Rutgeerts P, Paintaud G, et al. Association between polymorphism in IgG Fc receptor IIIa coding gene and biological response to infliximab in Crohn's disease: FCGR3A-158 POLYMORPHISM AND INFLIXIMAB IN CROHN'S DISEASE. *Aliment*



- Pharmacol Ther [Internet]. 2004;19(5):511-9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2036.2004.01871.x>
24. Ternant D, Aubourg A, Magdelaine-Beuzelin C, Degenne D, Watier H, Picon L, et al. Infliximab pharmacokinetics in inflammatory bowel disease patients. Ther Drug Monit [Internet]. 2008;30(4):523-9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/FTD.0b013e318180e300>
25. Brandse JF, van den Brink GR, Wildenberg ME, van der Kleij D, Rispens T, Jansen JM, et al. Loss of infliximab into feces is associated with lack of response to therapy in patients with severe ulcerative colitis. Gastroenterology [Internet]. 2015;149(2):350-5.e2. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2015.04.016>
26. de Medicamentos y Productos Sanitarios AE. :: CIMA :: FICHA TECNICA REMICADE 100 MG POLVO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION [Internet]. Aemps.es. [citado 27 de febrero de 2024]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/99116001/FT\\_99116001.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/99116001/FT_99116001.html)
27. Moore C, Corbett G, Moss AC. Systematic review and meta-analysis: Serum infliximab levels during maintenance therapy and outcomes in inflammatory bowel disease. J Crohns Colitis [Internet]. 2016;10(5):619-25. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjw007>
28. Walfish AE, Companioni RAC. Colitis ulcerosa [Internet]. Manual MSD versión para profesionales. [citado 1 de abril de 2024]. Disponible en: <https://www.msmanuals.com/es-es/professional/trastornos-gastrointestinales/enfermedad-inflamatoria-intestinal-ibd/colitis-ulcerosa>
29. Walfish AE, Companioni RAC. Enfermedad de Crohn [Internet]. Manual MSD versión para profesionales. [citado 1 de abril de 2024]. Disponible en: <https://www.msmanuals.com/es-es/professional/trastornos-gastrointestinales/enfermedad-inflamatoria-intestinal-ibd/enfermedad-de-crohn>
30. Fasanmade AA, Adedokun OJ, Ford J, Hernandez D, Johanns J, Hu C, et al. Population pharmacokinetic analysis of infliximab in patients with ulcerative

- colitis. Eur J Clin Pharmacol [Internet]. 2009;65(12):1211-28. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00228-009-0718-4>
31. Fasanmade AA, Adedokun OJ, Blank M, Zhou H, Davis HM. 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 [Internet]. 2011;33(7):946-64. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2011.06.002>
32. Dotan I, Ron Y, Yanai H, Becker S, Fishman S, Yahav L, et al. Patient factors that increase infliximab clearance and shorten half-life in inflammatory bowel disease: a population pharmacokinetic study. Inflamm Bowel Dis [Internet]. 2014;20(12):2247-59. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/MIB.0000000000000212>
33. Aubourg A, Picon L, Lecomte T, Bejan-Angoulvant T, Paintaud G, Ternant D. A robust estimation of infliximab pharmacokinetic parameters in Crohn's disease. Eur J Clin Pharmacol [Internet]. 2015;71(12):1541-2. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00228-015-1942-8>
34. Buurman DJ, Maurer JM, Keizer RJ, Kosterink JGW, Dijkstra G. Population pharmacokinetics of infliximab in patients with inflammatory bowel disease: potential implications for dosing in clinical practice. Aliment Pharmacol Ther [Internet]. 2015;42(5):529-39. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/apt.13299>
35. Ternant D, Berkane Z, Picon L, Gouilleux-Gruart V, Colombel J-F, Allez M, et al. Assessment of the influence of inflammation and FCGR3A genotype on infliximab pharmacokinetics and time to relapse in patients with Crohn's disease. Clin Pharmacokinet [Internet]. 2015;54(5):551-62. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s40262-014-0225-3>
36. Passot C, Mulleman D, Bejan-Angoulvant T, Aubourg A, Willot S, Lecomte T, et al. The underlying inflammatory chronic disease influences infliximab pharmacokinetics. MAbs [Internet]. 2016;8(7):1407-16. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/19420862.2016.1216741>
37. Brandse JF, Mould D, Smeekes O, Ashruf Y, Kuin S, Strik A, et al. A real-life population pharmacokinetic study reveals factors associated with clearance

- and immunogenicity of infliximab in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* [Internet]. 2017;23(4):650-60. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/mib.0000000000001043>
38. Edlund H, Steenholdt C, Ainsworth MA, Goebgen E, Brynskov J, Thomsen OØ, et al. Magnitude of increased infliximab clearance imposed by anti-infliximab antibodies in Crohn's disease is determined by their concentration. *AAPS J* [Internet]. 2017;19(1):223-33. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1208/s12248-016-9989-8>
  39. Kevans D, Murthy S, Mould DR, Silverberg MS. Accelerated clearance of infliximab is associated with treatment failure in patients with corticosteroid-refractory acute ulcerative colitis. *J Crohns Colitis* [Internet]. 2018;12(6):662-9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/ecco-jcc/jiy028>
  40. Seow CH, Leung Y, Vande Casteele N, Ehteshami Afshar E, Tanyingoh D, Bindra G, et al. The effects of pregnancy on the pharmacokinetics of infliximab and adalimumab in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2017;45(10):1329-38. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/apt.14040>
  41. Petitcollin A, Leuret O, Tron C, Lemaitre F, Verdier M-C, Paintaud G, et al. Modeling immunization to infliximab in children with Crohn's disease using population pharmacokinetics: A pilot study. *Inflamm Bowel Dis* [Internet]. 2018;24(8):1745-54. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/ibd/izy129>
  42. Dreesen E, Faelens R, Van Assche G, Ferrante M, Vermeire S, Gils A, et al. Optimising infliximab induction dosing for patients with ulcerative colitis. *Br J Clin Pharmacol* [Internet]. 2019;85(4):782-95. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/bcp.13859>
  43. Matsuoka K, Hamada S, Shimizu M, Nanki K, Mizuno S, Kiyohara H, et al. Factors contributing to the systemic clearance of infliximab with long-term administration in Japanese patients with Crohn's disease: Analysis using population pharmacokinetics. *Int J Clin Pharmacol Ther* [Internet]. 2020;58(2):89-102. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.5414/CP203569>
  44. Petitcollin A, Brochard C, Siproudhis L, Tron C, Verdier M-C, Lemaitre F, et al. Pharmacokinetic parameters of infliximab influence the rate of relapse after

- DE-escalation in adults with inflammatory bowel diseases. *Clin Pharmacol Ther* [Internet]. 2019;106(3):605-15. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/cpt.1429>
45. Berends SE, van Steeg TJ, Ahsman MJ, Singh S, Brandse JF, D'Haens GRAM, et al. Tumor necrosis factor-mediated disposition of infliximab in ulcerative colitis patients. *J Pharmacokinet Pharmacodyn* [Internet]. 2019;46(6):543-51. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s10928-019-09652-5>
46. Bauman LE, Xiong Y, Mizuno T, Minar P, Fukuda T, Dong M, et al. Improved population pharmacokinetic model for predicting optimized infliximab exposure in pediatric inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* [Internet]. 2020;26(3):429-39. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/ibd/izz143>
47. Dreesen E, Berends S, Laharie D, D'Haens G, Vermeire S, Gils A, et al. Modelling of the relationship between infliximab exposure, faecal calprotectin and endoscopic remission in patients with Crohn's disease. *Br J Clin Pharmacol* [Internet]. 2021;87(1):106-18. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/bcp.14364>
48. Grišić A-M, Dorn-Rasmussen M, Ungar B, Brynskov J, Ilvemark JFKF, Bolstad N, et al. Infliximab clearance decreases in the second and third trimesters of pregnancy in inflammatory bowel disease. *United European Gastroenterol J* [Internet]. 2021;9(1):91-101. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/2050640620964619>
49. Kantasiripitak W, Verstockt B, Alsoud D, Lobatón T, Thomas D, Gils A, et al. The effect of aging on infliximab exposure and response in patients with inflammatory bowel diseases. *Br J Clin Pharmacol* [Internet]. 2021;87(10):3776-89. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/bcp.14785>
50. Xiong Y, Mizuno T, Colman R, Hyams J, Noe JD, Boyle B, et al. Real-world infliximab pharmacokinetic study informs an electronic health record-embedded dashboard to guide precision dosing in children with Crohn's disease. *Clin Pharmacol Ther* [Internet]. 2021;109(6):1639-47. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/cpt.2148>

51. Hanzel J, Bukkems LH, Gecse KB, D'Haens GR, Mathôt RAA. Population pharmacokinetics of subcutaneous infliximab CT-P13 in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2021;54(10):1309-19. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/apt.16609>
52. Ternant D, Le Tilly O, Picon L, Moussata D, Passot C, Bejan-Angoulvant T, et al. Infliximab efficacy may be linked to full TNF- $\alpha$  blockade in peripheral compartment-A double central-peripheral target-mediated drug disposition (TMDD) model. *Pharmaceutics* [Internet]. 2021;13(11):1821. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/pharmaceutics13111821>
53. Chung A, Carroll M, Almeida P, Petrova A, Isaac D, Mould D, et al. Early infliximab clearance predicts remission in children with Crohn's disease. *Dig Dis Sci* [Internet]. 2023;68(5):1995-2005. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s10620-022-07783-3>
54. Gibiansky L, Gibiansky E, Kakkar T, Ma P. Approximations of the target-mediated drug disposition model and identifiability of model parameters. *J Pharmacokinet Pharmacodyn* [Internet]. 2008;35(5):573-91. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s10928-008-9102-8>
55. Thomas SS, Borazan N, Barroso N, Duan L, Taroumian S, Kretzmann B, et al. Comparative immunogenicity of TNF inhibitors: Impact on clinical efficacy and tolerability in the management of autoimmune diseases. A systematic review and meta-analysis. *BioDrugs* [Internet]. 2015;29(4):241-58. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s40259-015-0134-5>