



Programa de Doctorado en Biotecnología Sanitaria

**Identificación de factores inmunológicos
implicados en la farmacocinética y farmaco-
dinamia de las nuevas terapias empleadas
en la enfermedad de Crohn**

Beatriz Orts Jorquera

Director/a de la tesis
Dr. Pedro Zapater Hernández

Codirector/a de la tesis
Dra. Ana Gutiérrez Casbas

Universidad Miguel Hernández de Elche

- 2025 -



El Dr. **Gregorio Joaquín Fernández Ballester**, Coordinador del Programa de Doctorado en Biotecnología Sanitaria

INFORMA:

Que Dña. **Beatriz Orts Jorquera** ha realizado bajo la supervisión de nuestro Programa de Doctorado el trabajo titulado: ***Identificación de factores inmunológicos implicados en la farmacocinética y farmacodinamia de las nuevas terapias empleadas en enfermedad de Crohn***, conforme a los términos y condiciones definidos en su Plan de Investigación y de acuerdo al Código de Buenas Prácticas de la Universidad Miguel Hernández de Elche, cumpliendo los objetivos previstos de forma satisfactoria para su defensa pública como tesis doctoral.

Lo que firmo para los efectos oportunos, en a de de 2025

Coordinador del Programa de Doctorado. Dr Gregorio Joaquín Fernández Ballester



El Dr. **Pedro Zapater Hernández**, director de la tesis doctoral titulada “**Identificación de factores inmunológicos implicados en la farmacocinética y farmacodinamia de las nuevas terapias empleadas en enfermedad de Crohn**”

INFORMA:

Que Dña. **Beatriz Orts Jorquera** ha realizado bajo nuestra supervisión el trabajo titulado: **Identificación de factores inmunológicos implicados en la farmacocinética y farmacodinamia de las nuevas terapias empleadas en enfermedad de Crohn**, conforme a los términos y condiciones definidos en su Plan de Investigación y de acuerdo al Código de Buenas Prácticas de la Universidad Miguel Hernández de Elche, cumpliendo los objetivos previstos de forma satisfactoria para su defensa pública como tesis doctoral.

Lo que firmo para los efectos oportunos, en a de de 2025

Director de la tesis. Dr. Pedro Zapater Hernández



La Dra. **Ana Gutiérrez Casbas**, codirectora de la tesis doctoral titulada "***Identificación de factores inmunológicos implicados en la farmacocinética y farmacodinamia de las nuevas terapias empleadas en enfermedad de Crohn***"

INFORMA:

Que Dña. **Beatriz Orts Jorquera** ha realizado bajo nuestra supervisión el trabajo titulado: ***Identificación de factores inmunológicos implicados en la farmacocinética y farmacodinamia de las nuevas terapias empleadas en enfermedad de Crohn***, conforme a los términos y condiciones definidos en su Plan de Investigación y de acuerdo al Código de Buenas Prácticas de la Universidad Miguel Hernández de Elche, cumpliendo los objetivos previstos de forma satisfactoria para su defensa pública como tesis doctoral.

Lo que firmo para los efectos oportunos, en a de de 2025



La presente tesis doctoral titulada “**Identificación de factores inmunológicos implicados en la farmacocinética y farmacodinamia de las nuevas terapias empleadas en enfermedad de Crohn**” se presenta bajo la modalidad de tesis convencional con los siguientes indicios de calidad

Referencias los artículos/publicaciones/libros/capítulos.

- Orts B, Gutierrez A, Madero L, Sempere L, Frances R, Zapater P. Clinical and Immunological Factors Associated with Recommended Trough Levels of Adalimumab and Infliximab in Patients with Crohn's Disease. *Front Pharmacol.* 2022 Jan 3;12:795272. doi: 10.3389/fphar.2021.795272. PMID: 35046819; PMCID: PMC8762261.

AGRADECIMIENTOS

A mi madre y a mi padre, por todo lo que han contribuido tanto con esta tesis como con toda mi carrera profesional, no tendría páginas suficientes para expresar mi inmensa gratitud hacia ellos, pilares fundamentales en mi vida, y por ello les dedico mi tesis doctoral.

Al Dr. Pedro Zapater Hernández quiero expresar mi gratitud personal por todo el tiempo invertido, aprendizaje y esfuerzo que ha dedicado tanto con este proyecto como durante toda mi etapa de residente de Farmacología Clínica.

Al equipo de Medicina Digestiva del Hospital General de Alicante y en concreto al grupo de enfermedad inflamatoria intestinal, quienes, de forma desinteresada, me han ayudado y acompañado en el camino para poder conseguir este gran reto.

Y, por último, quiero agradecer a los protagonistas del estudio, los pacientes que dieron su consentimiento para que este proyecto viese la luz. Sin su solidaridad y compromiso para que la ciencia avance no habría sido posible.

“El verdadero perdedor no es el que
pierde si no el que no lo intenta”

Little Miss Sunshine

ÍNDICE DE CONTENIDO

RESUMEN	15
1. INTRODUCCIÓN.....	17
a) ENFERMEDADES INFLAMATORIAS INTESTINALES: CAUSAS Y SÍNTOMAS	17
b) EPIDEMIOLOGÍA	18
c) FISIOPATOLOGÍA Y SISTEMA INMUNE.....	20
d) TRATAMIENTO.....	25
I. Adalimumab (ADA).....	26
II. Infliximab (IFX).....	28
III. Vedolizumab (VDZ).....	30
IV. Ustekinumab (USK).....	31
2. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y DEFINICIÓN DE OBJETIVOS.....	34
a) JUSTIFICACIÓN.....	34
b) HIPÓTESIS.....	34
I. OBJETIVOS PRINCIPALES	35
II. OBJETIVOS SECUNDARIOS.....	35
3. PACIENTES Y MÉTODOS.....	36
a) Estudio A:	37
I. Población del estudio	37
II. Procedimientos del estudio:.....	37
III. Determinaciones de citocinas y anti-TNF:	38
IV. Estimación de los parámetros farmacocinéticos:.....	39
V. Análisis estadístico de los datos	40
b) Estudio B:.....	41
I. Población del estudio	41
II. Procedimientos del estudio:.....	43
III. Determinaciones de citocinas y anti-TNF:	45
IV. Estimación de los parámetros farmacocinéticos.....	45
V. Análisis estadístico de los datos	46
4. RESULTADOS	48
a) RESULTADOS ESTUDIO A:	48
I. Modelos farmacocinéticos de los fármacos anti-TNF	49
II. Resultados de la modelización farmacocinética.....	50
III. Distribución por percentiles de las concentraciones mínimas o valle medidos en los pacientes incluidos en el estudio A y comparación con las concentraciones teóricas esperadas	52
IV. Relación entre las concentraciones séricas de Interleucinas y antiTNF	55
V. Resultados de los pacientes tratados con IFX y ADA en el seguimiento a 6 meses	57
VI. Factores asociados con las concentraciones de fármacos anti-TNF y de citocinas en pacientes con EC	59

b) RESULTADOS ESTUDIO B:	64
I. Características basales de los pacientes a estudio	64
II. Cálculo de los parámetros farmacocinéticos.....	66
III. Resultados de modelización	67
IV. Estudio de la relación entre los parámetros farmacocinéticos y los cambios clínicos e inmunológicos	80
V. Estudio de la relación entre los parámetros farmacocinéticos, cambios clínicos e inmunológicos y la presencia de brote de EC a los 6 meses.....	94
.....	95
VI. Estudio de la relación entre los parámetros farmacocinéticos, cambios clínicos e inmunológicos y la presencia de actividad de EC a los 6 meses de seguimiento.....	99
5. DISCUSIÓN	104
6. CONCLUSIONES	111
7. PUBLICACIONES Y COMUNICACIONES.....	112
8. BIBLIOGRAFÍA	113
9. ANEXOS	118
a) Script INFLIXIMAB. Estudio A.....	118
b) Script ADALIMUMAB (monocompartimental). Estudio A.	119
c) Script INFLIXIMAB (estudio B)	122
d) Script ADALIMUMAB (estudio B).....	127
e) Script VEDOLIZUMAB (estudio B)	132
f) Script USTEKINUMAB (estudio B).....	137
g) Parámetros farmacocinéticos de VDZ e USK.....	142
h) Características de los pacientes tratados con ADA y desarrollo de brote de EC a los 6 meses de seguimiento	143
i) Características de los pacientes tratados con IFX y el desarrollo de EC a los 6 meses de seguimiento.....	146
j) Características de los pacientes tratados con VDZ y el desarrollo de EC a los 6 meses de seguimiento.....	149
k) Características de los pacientes tratados con USK y el desarrollo de EC a los 6 meses de seguimiento.....	152
l) Características de los pacientes tratados con ADA y la actividad de EC a los 6 meses de seguimiento.....	155
m) Características de los pacientes tratados con IFX y la actividad de EC a los 6 meses de seguimiento.....	158
n) Características de los pacientes tratados con VDZ y la actividad de EC a los 6 meses de seguimiento.....	161

o) Características de los pacientes tratados con USK y la actividad de EC a los 6 meses de seguimiento.....	164
p) Certificado CAEPO	167
q) Dictamen CEIM HGUA	168
r) Clasificación AEMPS estudio	169
s) Certificado de capacitación del procedimiento.....	170
t) Hoja de recogida de datos de pacientes del estudio BOJ-USK-2020-01.....	171



ÍNDICE DE ABREVIATURAS

EII: enfermedad inflamatoria intestinal

CU: colitis ulcerosa

EC: enfermedad de Crohn

IFX: Infliximab

ADA: Adalimumab

USK: Ustekinumab

VDZ: Vedolizumab

PK: farmacocinéticos

PD: farmacodinámicos

CEIm: Comité de Ética de la Investigación

CRD: cuaderno de recogida de datos

UMH: Universidad Miguel Hernández de Elche

HGUA: Hospital General Universitario de Alicante

IL: Interleucinas

PCR: Proteína C Reactiva

AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

CAEPO: Comité Autonómico de Estudios Postautorización Observacionales

Prospectivos de Medicamentos de la Comunitat Valenciana

COIR: Código de Investigación Responsable.

ELISA ensayos inmunoenzimáticos

DO densidad óptica

RIC rangos intercuartílicos

ÍNDICE DE TABLAS

TABLA 1 CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES CON EC INCLUIDOS EN EL ESTUDIO	48
TABLA 2 PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS ADA IFX SEGÚN BIBLIOGRAFÍA	50
TABLA 3 PERCENTILES CONCENTRACIONES VALLE EN EQUILIBRIO ESTACIONARIO IFX	51
TABLA 4 PERCENTILES CONCENTRACIONES VALLE EN EQUILIBRIO ESTACIONARIO ADA	52
TABLA 5 COMPARACIÓN CONCENTRACIONES IFX Y ADA COHORTE DEL HGUA VS MODELIZACIÓN TEÓRICA	53
TABLA 6 CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES CON EC TRATADOS CON IFX SEGÚN LA DOSIS Y EL INTERVALO DE NIVELES VALLE EN ESTADO ESTACIONARIO.	58
TABLA 7 RESULTADOS DEL PANEL DE CITOCINAS EN PACIENTES CON EC TRATADOS CON IFX SEGÚN EL INTERVALO DE NIVELES VALLE EN ESTADO ESTACIONARIO	60
TABLA 8 CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES CON EC TRATADOS CON ADA EN FUNCIÓN DE LA DOSIS Y DEL INTERVALO DE NIVELES VALLE EN ESTADO ESTACIONARIO	62
TABLA 9 RESULTADOS DEL PANEL DE CITOCINAS EN PACIENTES CON EC TRATADOS CON ADA SEGÚN EL INTERVALO DE NIVELES VALLE EN ESTADO ESTACIONARIO	63
TABLA 10 CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS PACIENTES	64
TABLA 11 CONCENTRACIONES SÉRICAS DE LOS FÁRMACOS BIOLÓGICOS (DOSIS ESTÁNDAR)	66
TABLA 12 CONCENTRACIONES SÉRICAS DE LOS FÁRMACOS BIOLÓGICOS (INTENSIFICADOS)	66
TABLA 13 CONCENTRACIONES PICO Y VALLE DE INF DE LOS PACIENTES DEL ESTUDIO.....	69
TABLA 14 CONCENTRACIONES PICO Y VALLE DE ADA DE LOS PACIENTES DEL ESTUDIO.	71
TABLA 15 CONCENTRACIONES PICO Y VALLE DE VDZ DE LOS PACIENTES DEL ESTUDIO.....	73
TABLA 16 CONCENTRACIONES PICO Y VALLE DE USK DE LOS PACIENTES DEL ESTUDIO.....	75
TABLA 17 PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS MEDIOS ESTIMADOS EN EL GRUPO DE 14 PACIENTES TRATADOS CON ADA JUNTO A LOS PARÁMETROS POBLACIONALES.....	76
TABLA 18 PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS MEDIOS ESTIMADOS EN EL GRUPO DE 13 PACIENTES TRATADOS CON IFX JUNTO A LOS PARÁMETROS POBLACIONALES.....	77
TABLA 19 PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS MEDIOS ESTIMADOS EN EL GRUPO DE 11 PACIENTES TRATADOS CON VDZ JUNTO A LOS PARÁMETROS POBLACIONALES	78
TABLA 20 PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS MEDIOS ESTIMADOS EN EL GRUPO DE 12 PACIENTES TRATADOS CON USK JUNTO A LOS PARÁMETROS POBLACIONALES	79

TABLA 21 REGRESIÓN UNIVARIANTE VARIABLES CLÍNICAS E INMUNOLÓGICAS ADA CON CL COMO VARIABLE DEPENDIENTE	81
TABLA 22 REGRESIÓN UNIVARIANTE VARIABLES CLÍNICAS E INMUNOLÓGICAS IFX CON CL COMO VARIABLE DEPENDIENTE.....	83
TABLA 23 REGRESIÓN LINEAL MULTIVARIANTE IFX	84
TABLA 24 REGRESIÓN UNIVARIANTE VARIABLES CLÍNICAS E INMUNOLÓGICAS VDZ CON CL COMO VARIABLE DEPENDIENTE	88
TABLA 25 REGRESIÓN LINEAL MULTIVARIANTE VDZ	89
TABLA 26 REGRESIÓN UNIVARIANTE VARIABLES CLÍNICAS E INMUNOLÓGICAS USK CON CL COMO VARIABLE DEPENDIENTE	92
TABLA 27 REGRESIÓN LINEAL MULTIVARIANTE USK.....	93



ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 1: PROGRAMACIÓN DEL ESTUDIO A Y B	36
FIGURA 2 RESULTADO ILUSTRADO MODELIZACIÓN IFX PERCENTILES.....	51
FIGURA 3 RESULTADO ILUSTRADO MODELIZACIÓN ADA PERCENTILES.....	52
FIGURA 4 PERCENTILES 5, 25, 50, 75 Y 95 DE LOS NIVELES VALLE EN ESTADO ESTACIONARIO DE IFX Y ADA EN PACIENTES COMPARADOS CON LA DISTRIBUCIÓN EN PERCENTILES DE LOS NIVELES ESPERADOS.	54
FIGURA 5 PERFIL DE CITOCINAS DE PACIENTES TRATADOS CON ADA.....	56
FIGURA 6 PERFIL DE CITOQUINAS DE PACIENTES TRATADOS CON IFX.....	57
FIGURA 7 PERFIL DE CITOCINAS DE PACIENTES TRATADOS CON IFX	60
FIGURA 8 RELACIÓN ENTRE EL PESO Y LOS NIVELES DE ADA SEGÚN EL RÉGIMEN DE INTENSIFICACIÓN DE DOSIS.....	61
FIGURA 9 PERFIL CITOCINAS DE PACIENTES TRATADOS CON ADA	63
FIGURA 10 CÁLCULO DE PARÁMETROS DE UN PACIENTE TRATADO CON IFX	68
FIGURA 11 CÁLCULO DE PARÁMETROS DE UN PACIENTE TRATADO CON ADA.....	70
FIGURA 12 CÁLCULO DE PARÁMETROS DE UN PACIENTE TRATADO CON VDZ.....	72
FIGURA 13 CÁLCULO DE PARÁMETROS DE UN PACIENTE TRATADO CON USK.....	74
FIGURA 14 RELACIÓN ENTRE CL Y NÚMERO DE BIOLÓGICO EN IFX	85
FIGURA 15 RELACIÓN ENTRE CL E INTENSIFICACIÓN EN IFX	85
FIGURA 16 RELACIÓN ENTRE CL Y MONTREAL L EN IFX.....	86
FIGURA 17 RELACIÓN ENTRE CL Y MONTREAL B EN IFX	86
FIGURA 18 RELACIÓN ENTRE CL E INTENSIFICACIÓN EN VDZ	89
FIGURA 19 RELACIÓN ENTRE CL Y MONTREAL A EN VDZ.....	90
FIGURA 20 FIGURA 19 RELACIÓN ENTRE CL Y CONCENTRACIÓN DE IL10 VALLE	90
FIGURA 21 RELACIÓN ENTRE CL Y CONCENTRACIÓN DE IL10 PICO	91
FIGURA 22 RELACIÓN ENTRE CL E INTENSIFICACIÓN EN USK.....	93
FIGURA 23 BROTE A LOS 6 MESES EN RELACIÓN CON LA CANTIDAD DE LEUCOCITOS EN PACIENTES TRATADOS CON ADA	95
FIGURA 24 BROTE A LOS 6 MESES EN RELACIÓN CON LA KA EN PACIENTES TRATADOS CON ADA	95

FIGURA 25 BROTE A LOS 6 MESES EN RELACIÓN CON LA CONCENTRACIÓN DE PCR EN PACIENTES TRATADOS CON IFX.....	96
FIGURA 26 BROTE A LOS 6 MESES EN RELACIÓN CON LA CONCENTRACIÓN DE CALPROTECTINA EN PACIENTES TRATADOS CON IFX	97
FIGURA 27 BROTE A LOS 6 MESES EN RELACIÓN CON EL CL EN PACIENTES TRATADOS CON USK.....	98
FIGURA 28 ACTIVIDAD A LOS 6 MESES EN RELACIÓN CON LA PCR (FIGURA IZQUIERDA) Y EL HEMATOCRITO (FIGURA DERECHA) EN PACIENTES TRATADOS CON ADA	100
FIGURA 29 ACTIVIDAD A LOS 6 MESES EN RELACIÓN CON LA ALBUMINA (FIGURA IZQUIERDA) Y LEUCOCITOS (FIGURA DERECHA) EN PACIENTES TRATADOS CON ADA.....	101
FIGURA 30 ACTIVIDAD A LOS 6 MESES EN RELACIÓN CON LA KA EN PACIENTES TRATADOS CON ADA....	101
FIGURA 31 ACTIVIDAD A LOS 6 MESES EN RELACIÓN CON EL CL EN PACIENTES TRATADOS CON USK	103

ÍNDICE DE ANEXOS

Scripts fármacos, Tablas características pacientes por tipo de fármaco, Consentimiento informado, dictamen de comité de ética, COIR, AEMPS, CAEPO

RESUMEN

Se realizaron dos estudios observacionales en pacientes con enfermedad de Crohn (EC) con el objetivo de identificar factores clínicos, inmunológicos y farmacocinéticos (PK) que pudieran modificar la respuesta a tratamientos biológicos. El Estudio A incluyó un total de 111 pacientes tratados con infliximab (IFX) (N=62) o con adalimumab (ADA) (N=49), observándose concentraciones séricas en el rango recomendado en la mayoría de los pacientes tratados con IFX y subóptimas en la mitad de los pacientes tratados con ADA, además de una asociación estadísticamente significativa entre las concentraciones séricas de IL-10 e IFX. El Estudio B, se llevó a cabo en 50 pacientes en tratamiento estable con ADA (N=14), IFX (N=13), ustekinumab (USK) (N=12) y vedolizumab (VDZ) (N=11), en los que se obtuvo tras la administración del fármaco dos muestras de sangre (pico y valle) en las que determinar sus concentraciones y mediante ajuste bayesiano realizar una estimación de los parámetros farmacocinéticos individuales. En el estudio B se demostró la existencia de una relación entre el aclaramiento de estos fármacos y el haber sufrido una intensificación de dosis. Además, el aumento en el aclaramiento del fármaco se asoció con mayores concentraciones de IL-10 en los pacientes tratados con VDZ y con el desarrollo de brotes de la enfermedad en los 6 meses de tratamiento siguientes en los pacientes tratados con USK. En los pacientes tratados con VDZ, las citocinas INF alfa, IL-23 e IL-12 eran detectables en el suero de aquellos que 6 meses después presentaron una enfermedad activa y eran indetectables en los pacientes con enfermedad inactiva.

Two observational studies were conducted in patients with Crohn's disease (CD) to identify clinical, immunological and pharmacokinetic (PK) factors that could modify the response to biologic treatments. Study A included a total of 111 patients treated with infliximab (IFX) (N=62) or adalimumab (ADA) (N=49), with serum concentrations in the recommended range in most IFX-treated patients and suboptimal in half of the ADA-treated patients, and a statistically significant association between serum IL-10 and IFX concentrations. Study B was conducted in 50 patients on stable treatment with ADA (N=14), IFX (N=13), ustekinumab (USK) (N=12) and vedolizumab (VDZ) (N=11), in whom two blood samples (peak and trough) were obtained after drug administration to determine concentrations and estimate individual pharmacokinetic parameters by Bayesian adjustment. Study B demonstrated the existence of a relationship between the clearance of these drugs and having undergone dose intensification. In addition, increased drug clearance was associated with higher IL-10 concentrations in VDZ-treated patients and with the development of disease flares within 6 months of treatment in USK-treated patients. In VDZ-treated patients, INF alpha, IL-23 and IL-12 cytokines were detectable in the serum of those with active disease 6 months later and were undetectable in patients with inactive disease.

1. INTRODUCCIÓN

a) ENFERMEDADES INFLAMATORIAS INTESTINALES: CAUSAS Y SÍNTOMAS

Las Enfermedades Inflammatorias Intestinales (EII) son un conjunto de trastornos crónicos caracterizados por la inflamación crónica del tracto gastrointestinal. Las dos entidades que la conforman son la EC y la colitis ulcerosa (CU). Mientras que la CU afecta de manera continua el colon, la EC puede involucrar cualquier parte del tracto digestivo de forma discontinua, con una inflamación que afecta de modo transmural a todas las capas de la pared intestinal.

Aunque la etiología de la EII no está esclarecida completamente, se cree que es el resultado de una interacción compleja entre factores genéticos, inmunológicos y ambientales. Desde el punto de vista genético, se han identificado mutaciones en varios genes, como el NOD2 en la EC, que predisponen a la persona a desarrollar la enfermedad. Los factores ambientales, como el consumo de tabaco, dietas ricas en grasas y la exposición a infecciones, también pueden influir en la aparición y exacerbación de la enfermedad. Otro factor importante es la alteración de la microbiota intestinal, conocida como disbiosis, que contribuye al desarrollo y mantenimiento de la inflamación crónica intestinal. (Álvarez y otros, 2021)

En cuanto a los síntomas, la EII puede presentar una amplia variedad de manifestaciones clínicas, que varían según la localización y la gravedad de la inflamación. Los síntomas más comunes son, el dolor abdominal, diarrea crónica, que puede contener sangre o moco, pérdida de peso debido a la malabsorción de nutrientes o la disminución del apetito, fatiga, fiebre o anemia. Los pacientes también pueden experimentar

complicaciones graves dentro del tracto gastrointestinal, como estenosis intestinales, fístulas que son conexiones anormales entre diferentes partes del tracto digestivo y/o con otros órganos, y abscesos, que son acumulaciones de pus en las zonas inflamadas. En casos más graves, puede ocurrir perforación intestinal, lo que puede desencadenar peritonitis, una condición potencialmente mortal. Las manifestaciones extraintestinales más frecuentes de la EII son articulares, oculares como la uveítis o epiescleritis, la afectación hepática, como la colangitis esclerosante primaria, y cutáneas como el pioderma gangrenoso, el eritema nodoso o úlceras bucales, todas ellas pudiendo contribuir a afectar la calidad de vida de las personas con EII (Gordon y otros, 2024)

b) EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de la EC varía considerablemente en diferentes regiones del mundo, siendo las zonas industrializadas las más afectadas por esta enfermedad. En países de Europa, América del Norte y Oceanía, la EC tiene una de las tasas de incidencia más altas. En España en el estudio EpidemIBD realizado durante el año 2017 se encontró una incidencia (número de casos/100.000 habitantes/año) de 7,5 para EC. Según la información de la Confederación de Crohn y Colitis ulcerosa en nuestro país se estima que alrededor del 0,7% de la población tiene una EII, lo que equivale a unas 360.000 personas. Esta incidencia aumenta en 10.000 nuevos diagnósticos al año. (Chaparro y otros, 2021; Saro Gismera y otros, 2001)

Por otro lado, en países en vías de desarrollo como Asia, África y América Latina, la incidencia de la EC ha sido históricamente más baja, aunque en las últimas décadas ha

comenzado a aumentar, lo que se puede atribuir en parte a cambios en los hábitos alimenticios, el estilo de vida y la exposición a factores ambientales y microbiológicos diferentes.

La EC puede desarrollarse a cualquier edad, pero la mayor parte de los casos se presenta en jóvenes adultos, con un pico de incidencia entre los 15 y 30 años. Esta edad temprana de inicio es una característica distintiva de la EC en comparación con la CU, que puede aparecer a cualquier edad, pero tiene un pico de incidencia en los adultos jóvenes y otro en las personas mayores de 70 años. En términos generales, la edad de aparición temprana está asociada con una enfermedad más grave y un mayor riesgo de complicaciones, como la necesidad de cirugía o la aparición de fístulas.

La EC afecta a ambos sexos, pero hay una ligera variación en la prevalencia según el género. En general, la EC muestra una distribución relativamente equilibrada entre hombres y mujeres en muchas poblaciones, aunque algunos estudios han indicado una mayor incidencia en mujeres en ciertos países. En algunas regiones, la prevalencia puede ser ligeramente mayor en hombres jóvenes, pero en otras, las mujeres parecen tener un mayor riesgo de desarrollar complicaciones intestinales, como fístulas. (Siew Ng y otros, 2017)

c) FISIOPATOLOGÍA Y SISTEMA INMUNE

La fisiopatología de la EC se asocia en primer lugar a una alteración de la barrera intestinal. La pared intestinal está formada por una capa epitelial que actúa como barrera protectora. En la EC, esta barrera se ve alterada, permitiendo que agentes patógenos o componentes de la microbiota intestinal atraviesen la mucosa y activen el sistema inmunológico. La permeabilidad intestinal aumentada favorece los fenómenos de translocación bacteriana y de otros microorganismos como virus que desencadenan la activación de células inmunitarias, como los macrófagos, linfocitos T y células dendríticas.

En condiciones normales, el sistema inmune intestinal se activa de manera controlada frente a los patógenos invasores, pero en la EC esta activación es descontrolada y persistente, lo que lleva a una inflamación crónica. El sistema inmune adaptativo, especialmente los linfocitos T-helper 1 (Th1) y Th17, juega un papel crucial en la perpetuación de la inflamación. Las citocinas proinflamatorias liberadas por estos linfocitos, como el TNF- α , IL-12, IL-23 e IL-17, son responsables de la activación excesiva de la respuesta inmune. (Petagna y otros, 2020)

El TNF- α es una citocina clave en la EC, producida principalmente por macrófagos y linfocitos T. Esta citocina juega un papel crucial en la mediación de la inflamación intestinal, ya que activa a las células endoteliales, promoviendo la adhesión de leucocitos al endotelio y la formación de quimiocinas que atraen más células inmunes al sitio de la inflamación. Además, el TNF- α induce la producción de otras citocinas

inflamatorias y facilita la destrucción del tejido intestinal. Es considerado uno de los principales mediadores de la inflamación crónica en la EC. La inhibición de TNF- α mediante anticuerpos monoclonales (como IFX o ADA) ha demostrado ser eficaz en el control de la actividad inflamatoria en pacientes con EC, al reducir la infiltración de leucocitos y disminuir la producción de citocinas proinflamatorias. (Silva y otros, 2019)

El TNF- α es una proteína homotrimérica que consta de 157 aminoácidos, generada principalmente por macrófagos activados, linfocitos T y células NK. Existe en forma soluble y transmembrana. El TNF- α transmembrana es la forma precursora sintetizada inicialmente que debe ser procesada por la enzima convertidora de TNF- α (TACE), una metaloproteinasa desintegrina unida a la membrana, para liberarse como TNF- α soluble. El TNF- α soluble actúa sobre receptores de tipo 1 (TNFR1, también conocido como TNFRSF1A, CD120a y p55) y receptores de tipo 2 (TNFR2, también conocido como TNFRSF1B, CD120b y p75) mientras que las actividades biológicas del TNF- α transmembrana son mediadas principalmente a través de TNFR2. TNFR1 se expresa en todos los tejidos humanos y es el receptor de señalización clave para TNF- α . TNFR2 se expresa generalmente en células inmunes y facilita respuestas biológicas limitadas. (Jang y otros, 2021).

En la EC, el TNF- α es secretado por las células Th1 junto con otras citocinas, incluidas IL-1, IL-6 e IL-17. Estas citocinas son capaces de acumular fibroblastos intestinales, neutrófilos y macrófagos en el intestino. Los fibroblastos intestinales acumulados causan fibrosis intestinal, lo que conduce a la formación de estenosis en el intestino. Los

neutrófilos acumulados en el intestino secretan elastasa para inducir la degradación de la matriz. Finalmente, los macrófagos acumulados en el intestino producen a su vez TNF- α , IL-1 e IL-6, que finalmente inducen la degradación de la matriz intestinal, daño epitelial, activación endotelial y disrupción vascular. (Jang y otros, 2021).

Localmente los efectos del TNF- α son beneficiosos, aunque su producción excesiva a nivel sistémico se ha asociado con mayor mortalidad y morbilidad en pacientes con shock séptico y coagulación intravascular diseminada. Es posible la inhibición de TNF α con fármacos como IFX o ADA para el tratamiento de EII.

La IL-12 y la IL-23 son citocinas relacionadas que desempeñan un papel esencial en la diferenciación y activación de las células T-helper (Th), especialmente en el contexto de la inflamación intestinal. La IL-12 es una citocina proinflamatoria producida por macrófagos, monocitos, y otras células presentadoras de antígenos. Su función se basa en activar las células T tipo 1 (Th1) y las NK, inducir la síntesis de IFN-gamma e IL-2 y en reducir la producción de IL-4, IL-5 e IL-10 por parte de las células Th2. Presenta sinergia con el TNF-alfa (Elsässer-Beile & von Kleist, 1993). La evolución de las concentraciones de IL-12 suele ser inversa a la de las concentraciones de IL10 en los pacientes con EC. La IL-12 promueve la diferenciación de las células T en linfocitos Th1, mientras que la IL-23 favorece la diferenciación de linfocitos Th17. Ambas subpoblaciones de linfocitos son clave en la patogenia de la EC, ya que las células Th1 producen interferón gamma (IFN- γ), que activa los macrófagos y agrava la inflamación, mientras que las Th17 producen IL-17, que aumenta la producción de otras citocinas proinflamatorias y favorece la

producción de quimiocinas que reclutan más leucocitos al sitio inflamatorio. (Serrano, 2009; Seyedian y otros, 2019; Suárez-Álvarez y otros, 2013)

La inhibición de IL-12 e IL-23 con anticuerpos monoclonales, como USK, ha demostrado ser efectiva en el tratamiento de la EC, ya que interrumpe la vía que conduce a la activación de Th1 y Th17, reduciendo la inflamación y mejorando los síntomas de los pacientes.

Las integrinas son moléculas de adhesión celular que facilitan la migración de leucocitos desde la circulación sanguínea hacia los tejidos inflamados. La integrina $\alpha 4\beta 7$ es particularmente importante en el tráfico de leucocitos hacia el tracto gastrointestinal. Esta integrina permite que los linfocitos T y otros leucocitos se adhieran al endotelio intestinal y migren hacia las zonas inflamadas en la EC. La inhibición de la integrina $\alpha 4\beta 7$ mediante anticuerpos monoclonales como VDZ impide que los leucocitos se adhieran a las células endoteliales intestinales, reduciendo la migración de células inflamatorias al sitio de la enfermedad. Este tratamiento ha mostrado eficacia en la reducción de la inflamación intestinal en pacientes con EC, particularmente en aquellos con formas moderadas a graves de la enfermedad. (Bernardo, 2013)

La interleucina 10 (IL-10) posee propiedades antiinflamatorias derivadas de su capacidad para inhibir la síntesis de citocinas proinflamatorias (INF-gamma, IL-1, IL-2, IL-3, IL-6, TNF-alfa y CSF-1) por los linfocitos T y los macrófagos, así como de moléculas coestimuladoras y moléculas HLA clase II. También presenta una potente capacidad para suprimir la presentación de antígenos por las células presentadoras de antígenos y

puede actuar directamente modulando la proliferación y diferenciación de las células T responsables de la respuesta inmune tipo Th2, Th1 y Th17. Se han desarrollado estrategias terapéuticas de la EII consistentes en la administración de IL-10 recombinante y microesferas de gelatina que contienen IL-10. (Moore y otros, 2001; Nakase y otros, 2017) (Roncarolo y otros, 2003) (Groux & Cottrez, 2003) (Elsässer-Beile & von Kleist, 1993; Szkaradkiewicz y otros, 2009)

La expresión de IL-26 producida por las células Th17, induce la expresión de interferón, IL8 y TNF α , así como IL10 en células epiteliales intestinales humanas. Se trata de una primera línea de defensa frente a virus y bacterias (Dambacher y otros, 2009). No se ha estudiado la posibilidad de que la IL26 pueda ser un marcador de actividad de las células Th17 y por tanto de comienzo de enfermedad activa.

El interferón γ (IFN- γ), es un tipo de citocina producida por linfocitos T CD4+ y células NK cuya función más importante es la activación de los macrófagos. También interviene en el reclutamiento de monocitos, dirige la diferenciación de linfocitos T CD4+ a Th1, e incrementa la secreción de IL-12 e IL-18. Los reguladores negativos de su producción son el factor de crecimiento transformante beta, IL-4 y IL-10. Diferentes estudios demuestran que la escasez del complejo o su receptor puede promover el desarrollo del cáncer colorrectal (Young, 1996) (Frucht y otros, 2001; Fujii y otros, 2017) (Gessani & Belardelli, 1998) (Schroder y otros, 2004).

El uso de terapias biológicas ha revolucionado el tratamiento de la EC al dirigirse específicamente a las vías inmunológicas clave que sustentan la inflamación crónica. Los tratamientos biológicos empleados en la actualidad incluyen:

1. Inhibidores de TNF- α : Medicamentos como IFX y ADA son anticuerpos monoclonales que bloquean la acción del TNF- α , reduciendo la inflamación y mejorando los síntomas.
2. Inhibidores de IL-12 e IL-23: USK, un anticuerpo monoclonal que inhibe la acción de estas citocinas interrumpe la vía Th1/Th17, reduciendo la respuesta inmune excesiva y la inflamación.
3. Antagonistas de integrina α 4 β 7: VDZ es un anticuerpo monoclonal que bloquea la interacción de α 4 β 7 con su ligando en las células endoteliales del intestino, reduciendo la migración de leucocitos al sitio de la inflamación intestinal.
4. Inhibidores IL-23: Risankizumab y Mirikizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une de manera selectiva a la subunidad p19 de la IL 23 (IL-23), inhibiendo su interacción con el receptor de IL-23, reduciendo la respuesta inmune excesiva y la inflamación.

d) TRATAMIENTO

El tratamiento de las EII sigue siendo un desafío, ya que no solo depende de controlar la enfermedad activa, sino también de prevenir complicaciones a largo plazo. El enfoque terapéutico debe ser individualizado y basado en la gravedad de la enfermedad, la respuesta a los tratamientos previos y las comorbilidades del paciente. Aunque no existe

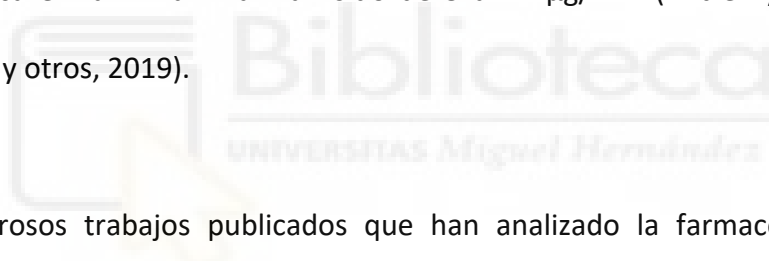
una cura definitiva, los avances en medicamentos inmunomoduladores, corticosteroides y agentes biológicos, como los inhibidores de TNF- α , han mejorado significativamente la calidad de vida de los pacientes, permitiendo un control más eficaz de los brotes inflamatorios. Sin embargo, las EII siguen siendo enfermedades complejas y desafiantes que requieren un enfoque multidisciplinario para su manejo, con el objetivo de minimizar los episodios agudos, evitar las complicaciones y mejorar el bienestar de los pacientes. (Grinman y otros, 2020)

Durante muchos años la EII se ha tratado mediante los fármacos anti-TNF IFX y ADA . Recientemente se han incorporado al tratamiento nuevos fármacos biológicos con dianas diferentes como el bloqueante de las interleucinas (IL) IL12 e IL23 USK o el bloqueante de la integrina $\alpha 4\beta 7$ VDZ o los anti IL23 Risankizumab y Mirikizumab (Vande Castele & Ann, 2015) (Jinesh, 2015) (Lin & Uma, 2014).

1. Adalimumab (ADA)

Es un anticuerpo monoclonal IgG1 que inhibe de manera específica el TNF- α , lo que se traduce en una reducción de la producción de citocinas proinflamatorias como IL-1, IL-6, IL-12, IL-17, una disminución de la quimiotaxis de las células inflamatorias hacia el sitio inflamado en el intestino y una menor destrucción del tejido, lo que contribuye a la mejora de los síntomas y la calidad de vida en los pacientes. ADA se administra por vía subcutánea, generalmente en la región del abdomen o el muslo. La dosificación habitual para la EC es una dosis inicial de 160 mg, seguida de una dosis de 80 mg dos semanas después, y luego se administra una dosis de mantenimiento de 40 mg cada 2 semanas.

El fármaco se absorbe lentamente después de la administración subcutánea, alcanzando concentraciones máximas en sangre en aproximadamente 5 a 10 días. La biodisponibilidad del fármaco varía entre el 64 y el 84%, lo que indica que una parte significativa de la dosis administrada alcanza la circulación sistémica. En los pacientes con EC, el volumen de distribución de ADA es de 5-7 L y su vida media de eliminación es de aproximadamente 2 semanas (14-20 días), aunque este valor se reduce en presencia de anticuerpos anti-ADA. El aclaramiento de ADA es relativamente bajo, con un valor de 12-14 mL/día y no se elimina de manera significativa por la orina o las heces, ya que es eliminado a través de procesos catabólicos en tejidos y células. (Ficha técnica Humira FDA, EMA) Las concentraciones mínima o valle de ADA que se han relacionado con la remisión clínica en la EII luminal han sido de 5 a 12 µg/mL (Mitre y otros, 2017) (Papamichael y otros, 2019).



En los numerosos trabajos publicados que han analizado la farmacocinética (PK) individual y poblacional del ADA en los pacientes con EC se echa en falta el estudio de la posible relación entre los valores de las concentraciones séricas y/o los parámetros PK del fármaco y las concentraciones de citocinas o el grado de activación del sistema inmune. Sí existen estudios que analizan en profundidad la aparición de anticuerpos anti-ADA y su influencia en la farmacocinética del fármaco, pero no la medida en que estos cambios en las concentraciones del fármaco puedan influir sobre el grado de activación del sistema inmune de estos pacientes (Vande Casteele & Ann, 2015) (Lin & Uma, 2014) (Cohen, Radu M, Delzor, & Manuela G, 2014) (Verstockt, y otros, 2018)

II. Infliximab (IFX)

Es un anticuerpo **monoclonal** quimérico (humano-75% /ratón-25%) de la clase IgG-1 que se une específicamente al TNF- α y bloquea su capacidad para interactuar con los receptores TNF en las células inmunes y en las células endoteliales del intestino, lo que reduce la activación de la respuesta inflamatoria. IFX impide la liberación de citocinas proinflamatorias adicionales como IL-1, IL-6, IL-12, y otras, y disminuye la quimiotaxis de células inflamatorias hacia los sitios de inflamación intestinal.

IFX se administra por vía intravenosa, la infusión intravenosa se realiza generalmente en un entorno hospitalario o clínico, con dosis iniciales seguidas de dosis de mantenimiento administradas cada 8 semanas. La dosificación típica comienza con una dosis inicial de 5 mg/kg en la primera, la segunda y la sexta semana, y luego se administra cada 8 semanas para el mantenimiento. Tras la administración intravenosa, IFX se distribuye rápidamente siendo su volumen de distribución de 3-6 L en adultos, lo que indica una distribución principalmente en el espacio extracelular. Esta distribución incluye los sitios de inflamación intestinal, lo que permite que el fármaco ejerza su efecto terapéutico de manera local en el tracto gastrointestinal. Su vida media es de 8-10 días, lo que permite su administración cada 8 semanas, aunque la vida media puede ser más corta en pacientes que desarrollan anticuerpos contra el medicamento, lo que puede llevar a una disminución de su eficacia. IFX se cataboliza principalmente en el sistema reticuloendotelial, donde se descompone en fragmentos peptídicos y aminoácidos que son luego reciclados o excretados. El aclaramiento del fármaco es de 0.07-0.1 mL/kg/día en la mayoría de los pacientes, y no se excreta de manera significativa en la orina ni en

las heces. (Ficha técnica Remicade FDA, EMA). Las concentraciones mínima o valle de IFX que se han relacionado con la remisión clínica en la EII luminal han sido de 3-8 µg/mL (Mitrev y otros, 2017) (Papamichael y otros, 2019; Dotan y otros, 2014)

Una serie de estudios han evaluado la posible relación entre las concentraciones séricas de IFX y las concentraciones de IL6 y las diferencias en poblaciones linfocitarias, observándose que a las 2 semanas del inicio del tratamiento con IFX ya se produce una rápida disminución de las concentraciones de IL6 y a las 4 semanas se observa una disminución de las cifras de neutrófilos junto a un ligero aumento de las cifras de monocitos y linfocitos excepto las células T que no se alteraron (Cornillie y otros, 2001). Similar a lo descrito con ADA, la existencia de anticuerpos anti-IFX se relaciona con la disminución de las concentraciones séricas del fármaco (Vande Casteele y otros, 2013) (Atzeni y otros, 2013) sin que se conozca el efecto de estos cambios sobre la actividad del sistema inmune de los pacientes tratados (Ordás y otros, 2012; Ternant y otros, 2008).

El manejo de la EII ha sufrido un importante cambio en los últimos años con la aparición de nuevos tratamientos biológicos y pequeñas moléculas a sumar a los anti-TNF. La necesidad de estos nuevos tratamientos se justifica en el hecho de que hasta un 40% de los pacientes tratados con anti-TNF discontinúan la terapia, bien por falta de eficacia o por efectos indeseables (Katsanos y otros, 2019)

III. Vedolizumab (VDZ)

Es un anticuerpo monoclonal dirigido contra la integrina $\alpha 4\beta 7$ que se ha mostrado eficaz en el tratamiento de la EC. Esta integrina juega un papel clave en la migración de los linfocitos T hacia los sitios de inflamación en el intestino. En la EC, los linfocitos T se acumulan en la mucosa intestinal y contribuyen a la inflamación crónica y al daño del tejido intestinal. VDZ se une a la integrina $\alpha 4\beta 7$ en los linfocitos T y bloquea su interacción con la MAdCAM-1 (molécula de adhesión celular vascular en la mucosa), que se encuentra en las células endoteliales del intestino. Esta acción impide la migración de los linfocitos T a los sitios de inflamación intestinal, lo que reduce la infiltración de células inflamatorias en la mucosa y la perpetuación de la respuesta inmune anormal en la EC. Al bloquear esta interacción, VDZ ayuda a disminuir la inflamación intestinal, mejorar los síntomas y prevenir el daño adicional al tejido intestinal, lo que contribuye a la remisión de la enfermedad y a la mejora clínica en los pacientes. Existen pocos estudios que analicen sus efectos sobre la inmunidad en la EC (Battat y otros, 2019).

VDZ se administra por vía intravenosa con una dosificación típica que comienza con una infusión de 300 mg a las 0, 2 y 6 semanas, seguida de infusiones de mantenimiento cada 8 semanas. Después de la administración intravenosa, VDZ se distribuye en el cuerpo, alcanzando concentraciones máximas en sangre en aproximadamente 24-48 horas tras la infusión. El volumen de distribución de VDZ es de 5-7 L. La vida media de VDZ es de 25-30 días, lo que permite su administración cada 8 semanas para el mantenimiento del tratamiento. La eliminación del fármaco es principalmente celular, a través del catabolismo de los anticuerpos, y no se excreta de manera significativa en la orina o las

heces. El aclaramiento de VDZ está en el rango de 0.1-0.2 mL/kg/día. La administración intravenosa permite que el fármaco llegue directamente a los sitios de inflamación en el intestino. (Ficha técnica Vedolizumab FDA, EMA). En algunos estudios observacionales de pacientes tratados con VDZ, se ha descrito una mayor frecuencia de eventos adversos en los pacientes con concentraciones séricas del fármaco mayores de 18 µg/mL (Pouillon y otros, 2019) (Veisman I, 2021 Sep 20). Estos datos son preliminares y no se consideran lo suficientemente robustos para justificar el uso de la monitorización de las concentraciones séricas en la optimización de las dosis de VDZ.

IV. Ustekinumab (USK)

Es un anticuerpo monoclonal empleado en el tratamiento de la psoriasis y posteriormente en la EII. Es un anticuerpo monoclonal de tipo IgG1 que se dirige específicamente contra dos citocinas proinflamatorias clave en la fisiopatología de la EC, la IL-12 y la IL-23, involucradas en la activación de células T y en la inflamación crónica que caracteriza la EC. Al bloquear la subunidad p40 común a ambas IL, USK interfiere con la señalización de IL-12 e IL-23, reduciendo la activación de las células T y la producción de otras IL proinflamatorias, lo que resulta en un efecto inmunosupresor que reduce la inflamación en el tracto gastrointestinal.

USK se administra por vía subcutánea o intravenosa. La vía intravenosa es preferida en las primeras dosis, ya que permite una administración más rápida, mientras que la subcutánea se utiliza en dosis de mantenimiento una vez alcanzada la respuesta terapéutica. La dosis inicial se administra por vía intravenosa siendo de 6 mg por kilo de

peso. La segunda dosis consiste en la administración subcutánea de 90 mg a las 8 semanas de la primera dosis. Posteriores dosis subcutáneas de mantenimiento se administran cada 8 ó 12 semanas, dependiendo de la respuesta clínica del paciente. Después de la administración subcutánea, USK aparece lentamente en el torrente sanguíneo, alcanzando concentraciones plasmáticas máximas 8 a 16 días tras la inyección. La biodisponibilidad de USK cuando se administra por vía subcutánea es aproximadamente del 55%. Una vez en la circulación sistémica, USK se distribuye ampliamente a los tejidos, incluidos los tejidos inflamados del tracto gastrointestinal. Su distribución es principalmente extracelular. No se metaboliza en el hígado de manera tradicional, sino que se descompone mediante procesos proteolíticos en las células y en los tejidos a través de mecanismos de catabolismo de proteínas. Los fragmentos resultantes son luego eliminados por vía renal y el sistema linfático. El tiempo de vida media ($t_{1/2}$) varía entre 15 y 30 días, lo que permite las administraciones de mantenimiento cada 8 a 12 semanas. (Ficha técnica Stelara, FDA y EMA)

Estudios recientes demuestran la eficacia y seguridad de este fármaco en pacientes en los que una terapia previa con anti-TNF ha resultado fallida (Deepak & Loftus, 2016). En estos estudios se ha analizado la PK del fármaco en EC observándose la aparición de anticuerpos antifármaco, aunque con menor frecuencia que los fármacos anti-TNF (Khanna & Feagan, 2013). Los pacientes con concentraciones de USK superiores a 4,5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ tuvieron una mayor tasa de respuesta endoscópica (75,9 %) que los pacientes con concentraciones por debajo de este nivel (40,7 %; $p = 0,008$) (Battat y otros, 2019)

En conjunto, estos datos sugieren la existencia de una interacción entre las nuevas terapias empleadas en la EI y la actividad del sistema inmune del paciente que hace especialmente relevante poder disponer de modelos de la relación entre farmacocinética y farmacodinamia (PKPD) que ayuden en la individualización del tratamiento de la EI teniendo en consideración el estado de activación del sistema inmune del paciente.

Se han publicado diferentes modelos PKPD de los fármacos anti-TNF en EC que relacionan las concentraciones de estos fármacos con la respuesta clínica (eficacia principalmente) y con parámetros analíticos subrogados de inflamación (proteína c reactiva, calprotectina fecal) pero no se dispone de modelos que caractericen la relación entre las concentraciones séricas y los cambios en el sistema inmune. Estudios previos, entre ellos alguno de nuestro grupo (Zapater y otros, 2019), sugieren que el grado de inflamación y de activación del sistema inmune en un paciente concreto puede modificar la cinética de estos fármacos que ven aumentado su aclaramiento en condiciones de mayor inflamación.

Tampoco se han publicado modelos PKPD que relacionen las concentraciones de VDZ y USK con cambios en la actividad del sistema inmune en pacientes con EC.

El objeto del presente estudio es identificar los factores inmunológicos potencialmente relacionados con la PK de los fármacos biológicos empleados en el tratamiento de la EC.

2. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y DEFINICIÓN DE OBJETIVOS

a) JUSTIFICACIÓN

La activación de los sistemas inmunes innato y adaptativo desempeña un papel muy relevante en el desarrollo y evolución de la EII, y en especial de la EC. Sin embargo, se desconoce en gran medida como los cambios en el grado de activación del sistema inmune modifican la respuesta al tratamiento con los fármacos biológicos.

El presente estudio pretende identificar los factores inmunológicos potencialmente implicados en la respuesta a las diversas terapias empleadas en la EC para lo que se construirán modelos Farmacocinético-Farmacodinámicos (PKPD) de ADA e IFX a partir de una cohorte de 112 pacientes con EC tratados con estos fármacos y se estudiará la relación entre el aclaramiento de ADA, IFX, VDZ y USK en situación de equilibrio estacionario con las alteraciones inmunológicas y la evolución clínica de los pacientes tratados.

b) HIPÓTESIS

El nivel de activación inmunológica y el grado de inflamación se relaciona con el aclaramiento de los fármacos biológicos empleados en el tratamiento de la EC.

I. OBJETIVOS PRINCIPALES

1. Conocer la relación existente entre las concentraciones séricas de los fármacos antiTNF, anti-IL12-IL23 y anti-integrina $\alpha 4\beta 7$ usados en el tratamiento de la EC y el grado de activación del sistema inmune.

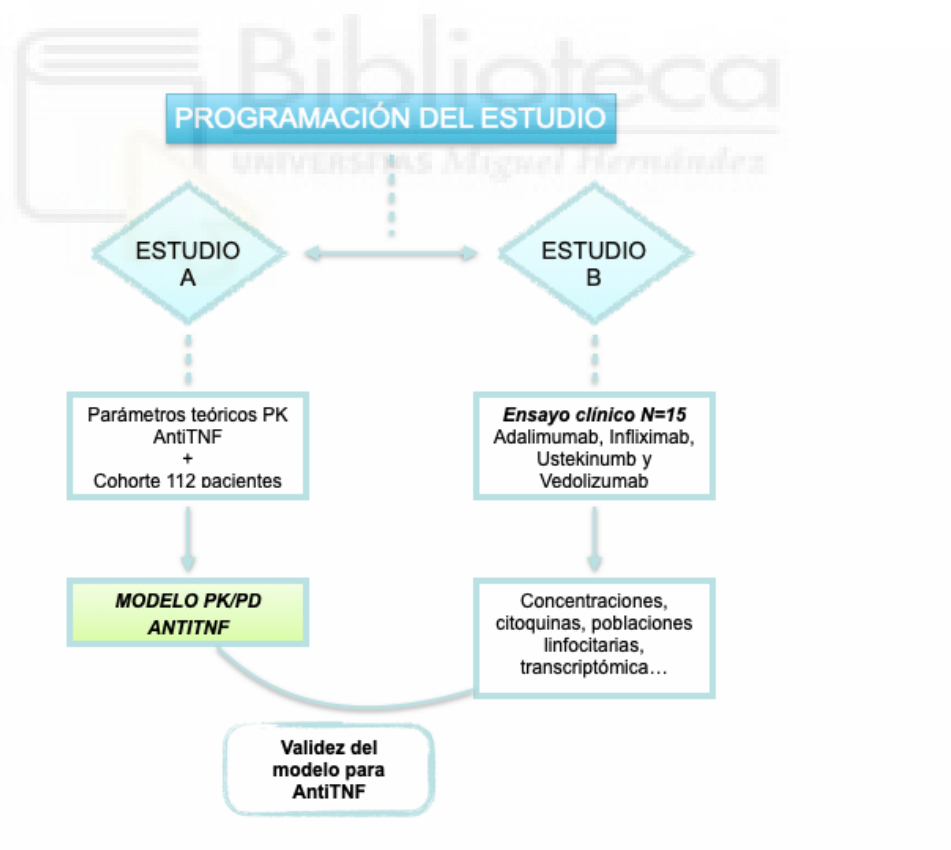
II. OBJETIVOS SECUNDARIOS

1. caracterizar la asociación entre el aclaramiento de los fármacos anti-TNF con los cambios en la actividad del sistema inmune en pacientes con EC
2. caracterizar la asociación entre el aclaramiento de los fármacos anti-IL12 e IL23 y la actividad del sistema inmune en pacientes con EC
3. caracterizar la asociación entre el aclaramiento de los fármacos anti-integrina $\alpha 4\beta 7$ y la actividad del sistema inmune en pacientes con EC
4. caracterizar la asociación entre los cambios PK e inmunológicos descritos con la evolución de la EC y la respuesta al tratamiento.

3. PACIENTES Y MÉTODOS

El presente trabajo se ha llevado a cabo mediante la realización de dos estudios clínicos observacionales desarrollados en paralelo. Concretamente, se desarrollaron un estudio de seguimiento de una cohorte de 112 pacientes con EC tratados con ADA e IFX (**Estudio A**), y un estudio de 4 cohortes de 15 pacientes cada una que estaban siendo tratados crónicamente y de forma estable con los fármacos ADA, IFX, USK y VDZ (**Estudio B**). En la figura 1 se resume de forma esquematizada la estructura de estos estudios.

Figura 1: Programación del estudio A y B



a) Estudio A:

I. *Población del estudio*

En este estudio observacional se incluyeron consecutivamente 111 pacientes con EC diagnosticados y controlados en el Hospital General Universitario Dr. Balmis de Alicante (HGUA). El diagnóstico de EC se estableció según criterios clínicos, endoscópicos, histológicos y radiográficos estándar siguiendo los criterios ECCO (Grupo Europeo de EC y CU). Se incluyeron los pacientes tratados con IFX o ADA a dosis estables y estándares, durante al menos 3 meses, de 5 mg/kg cada 8 semanas ó 40 mg cada dos semanas, respectivamente. También se incluyeron los pacientes con tratamiento intensificado anti-TNF, definido por un aumento de la dosis o un acortamiento del intervalo de dosis (IFX 5 mg/kg cada 6 semanas ó 10 mg/kg cada 8 semanas, ADA 40 mg cada semana ó cada 10 días) y que mantuvieran la misma dosis intensificada al menos 3 meses antes de la inclusión en el estudio. Se excluyeron los pacientes tratados con antibióticos en las 4 semanas previas, los pacientes con signos de infección activa y los que se negaron a firmar el consentimiento informado para participar en el estudio.

El Comité Ético del HGUA aprobó el protocolo del estudio.

II. *Procedimientos del estudio:*

En todos los pacientes se registraron las variables clínicas y analíticas habituales en el manejo de los pacientes con EC, incluida la calprotectina fecal, al inicio del estudio y a los 6 meses de seguimiento. También se recogió el número de brotes de la enfermedad y la necesidad de hospitalización o cirugía durante los 6 meses de seguimiento.

Tras la firma del consentimiento informado y la inclusión del paciente en el estudio, se obtuvieron alícuotas de una muestra de sangre extraída al paciente como parte de su proceso asistencial que hubiera sido tomada justo antes de una de las administraciones del anti-TNF. En estas alícuotas se llevaron a cabo estudios hematológicos, bioquímicos e inmunológicos y se procedió a determinar el nivel sérico mínimo (nivel valle) de IFX y ADA. Las muestras sanguíneas se extrajeron en tubos con EDTA, se centrifugaron y las alícuotas resultantes se congelaron para su análisis posterior a -80° . Todas las determinaciones experimentales se realizaron en el laboratorio del CIBERehd de la UMH Siguiendo la literatura se consideraron como niveles valle objetivo en estado estacionario apropiados para alcanzar la remisión clínica en la EII luminal, los valores de 3-8 $\mu\text{g/mL}$ para IFX y de 5-12 $\mu\text{g/mL}$ para ADA (Mitrev y otros, 2017) (Papamichael y otros, 2019).

III. Determinaciones de citocinas y anti-TNF:

Las concentraciones séricas de TNF- α , interferón- γ e interleucina (IL)-12, IL-10 e IL-26, se determinaron mediante ensayos inmunoenzimáticos (ELISA) utilizando kits Human Quantikine de R&D Systems (Minneapolis, MN, EE.UU.). También se realizaron ELISA para medir las concentraciones de IFX y ADA libres y para detectar la presencia de anticuerpos antifármaco (Matriks Biotek, Ankara, Turquía), siguiendo las instrucciones del fabricante.

Todas las muestras se analizaron por triplicado y se leyeron en un lector de microplacas Sunrise (Tecan, Männedorf, Suiza). El límite de detección para cada ensayo de citocina varió entre 2 y 5 pg/mL y entre 0,1 y 0,3 $\mu\text{g/mL}$ en el caso de los kits de anti-TNF- α . Se

generaron curvas estándar para cada placa y las densidades ópticas correspondientes a muestras estándar con concentración 0 (muestras blanco) se restaron del resto de estándares y muestras para obtener una concentración corregida. La presencia de anticuerpos anti-fármaco se evaluó según los datos proporcionados por los fabricantes, mediante un valor de corte estimado siendo la muestra estándar 0 la representativa, determinado la misma y multiplicando por 3 la densidad óptica (DO) resultante. Las muestras se consideraron positivas cuando la relación DO de la muestra 0 estándar era superior a 3.

IV. Estimación de los parámetros farmacocinéticos:

Dado que sólo se disponía de una determinación valle de las concentraciones de IFX y ADA se procedió a la construcción de modelos que permitieran simular la farmacocinética de ambos fármacos a partir de los datos medios y de variabilidad de los parámetros PK (aclaramiento, volumen de distribución, aclaramientos intercompartimentales, constante de velocidad de absorción) en EC publicados en la literatura (Fasanmade y otros, 2011) (Ternant y otros, 2015) (Berends y otros, 2018) y disponibles en la documentación oficial alojada en los sitios web de las agencias reguladoras EMA y FDA. Estos modelos PK basados en ecuaciones diferenciales ordinarias se construyeron utilizando el software RxODE de R (Wang y otros, 2016). Una vez se dispuso de estos modelos se pudo simular poblaciones de 10000 pacientes tratados con dosis estándares de ADA o IFX en las que obtener las concentraciones mínimas de cada fármaco que se alcanzarían en situación de estado estacionario. Los valores obtenidos en las poblaciones simuladas se utilizaron como referencias para

identificar el percentil en el que se encontraban los niveles valle medidos en los pacientes. (Anexo).

V. Análisis estadístico de los datos

Para el análisis estadístico se proporcionaron estadísticas descriptivas con medias y desviaciones estándar para las variables continuas que seguían una distribución normal o medianas y rangos intercuartílicos (RIC) para las variables no continuas. Las variables categóricas se describieron mediante frecuencias y porcentajes. Se calcularon los percentiles de los niveles valle teóricos estables de IFX y ADA (calculados a partir de parámetros PK poblacionales descritos en la literatura) y se clasificaron las concentraciones medidas en los pacientes en niveles bajos (<P25), medios-bajos (P25-P50), medios (P50-P75) y altos (>P75).

Las comparaciones entre grupos se realizaron mediante la prueba chi-cuadrado para variables categóricas y la prueba t o la prueba U de Mann-Whitney para variables cuantitativas, en función de la normalidad de la distribución de los datos. La normalidad de las variables se evaluó con la prueba de Shapiro-Wilk. Se realizó un análisis de regresión lineal univariante para evaluar la asociación de las variables clínicas y experimentales con los niveles valle del fármaco. Las variables que alcanzaron significación estadística ($p < 0,05$) se consideraron en un modelo de regresión lineal multivariante. El ajuste de los modelos de regresión lineal se determinó mediante el coeficiente de determinación (R^2). Se realizaron la prueba de Kolmogorov-Smirnov, el gráfico de probabilidad-probabilidad y el gráfico de dispersión de los residuos frente a

los valores predichos para comprobar que se podían asumir los supuestos paramétricos del modelo de regresión lineal.

Todas las pruebas de significación se realizaron a dos caras con un nivel de significación del 5%. Se aplicó la corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples. Todos los análisis estadísticos se realizaron con el software SPSS (IBM Corp. Publicado en 2020. IBM SPSS Statistics para Windows, versión 27.0. Armonk, NY: IBM Corp. Armonk, NY: IBM Corp)

b) Estudio B:

1. Población del estudio

En este estudio observacional se incluyeron consecutivamente 50 pacientes con EC seguidos en el Hospital General Universitario de Alicante (HGUA) y tratados con los fármacos ADA (N=14), IFX (N=13), USK (N=12) y VDZ (N=11).

Se incluyeron pacientes con EC mayores de 18 años que estuvieran en situación de equilibrio estacionario para los fármacos estudiados lo que implicaba un tratamiento durante un mínimo de tres meses con dosis estables de IFX (5 mg/kg cada 8 semanas), ADA (40 mg cada dos semanas), VDZ (300 mg cada 8 semanas) y USK (90 mg cada 8 semanas); o con terapia intensificada, definida como una dosis aumentada o un intervalo de dosificación más corto (IFX 5 mg/kg cada 6 semanas o 10 mg/kg cada 4,6 u 8 semanas; ADA 40 mg cada semana o cada 10 días u 80 mg cada 10 días ó cada 14 días; VDZ 300 mg cada 4 semanas; USK 90 mg cada 4 semanas ó 130 mg cada mes).

Se excluyeron los pacientes hospitalizados o institucionalizados en el momento del estudio, los pacientes con medicación concomitante o factores patológicos que se relacionen con potenciales alteraciones de la cinética de los fármacos a estudio, y aquellos que se negaron a firmar el consentimiento informado para participar en el estudio. El Comité Ético del HGUA aprobó el protocolo del estudio.

El estudio fue categorizado por la AEMPS como estudio post-autorización de seguimiento prospectivo de medicamentos y autorizado por el Comité Ético de Investigación con Medicamentos (CEIM) del HGUA, el Comité Autnómico de Estudios con Medicamentos Post-autorización (CAEPO) y obtuvo el Código de Investigación Responsable (COIR) emitido por la Oficina de Investigación Responsable de la UMH (ver anexo).

Se reclutaron un total de 50 pacientes con EC de los cuales 11 pacientes estaban siendo tratados con VDZ, 12 con USK, 13 con IFX y 14 con ADA. El primero de los pacientes se incluyó en el estudio el 26 de octubre de 2021 y el último paciente fue incluido el 1 de abril de 2022.

Durante el estudio se ha perdido el seguimiento de 3 pacientes tratados con ADA que por motivos personales no pudieron continuar por lo que únicamente se recogió la primera muestra de sangre. Del grupo de VDZ se perdió la segunda visita de un paciente que pudo acudir a la misma. En cambio, del grupo de USK e IFX no se ha perdido ningún paciente ni ninguna visita. Se reclutaron un total de 11 pacientes tratados con VDZ, que

eran el total de pacientes tratados con este fármaco en el HGUA en el tiempo del estudio.

II. Procedimientos del estudio:

En todos los pacientes se registraron las variables clínicas y analíticas habituales en el manejo de los pacientes con EC al inicio del estudio y a los 6 meses de seguimiento. Concretamente, se recogieron prospectivamente de la historia clínica del paciente y se incluyeron en el CRD (cuaderno de recogida de datos) las siguientes variables:

1. Variables demográficas: edad, sexo, fumador (si/no/exfumador), cirugía previa (Si/No), biológico, fecha inicio biológico, tiempo de tratamiento desde inicio, número de biológico, dosis, frecuencia de dosis, intensificación (si/no), tiempo de intensificación, índice Montreal (A, B, L), CDAI, tratamiento concomitante con (mesalazina, azatioprina, metotrexate, esteroides).

2. Variables analíticas: PCR, calprotectina, hemoglobina, hematocrito, albúmina, leucocitos, PCR, TNF alpha, IL23, IL10, INF gamma, IL12.

3. Variables de efectividad: Brote durante los 6 meses siguientes a la recogida de la 1ª muestra, calprotectina a los 6 meses, cirugía a los 6 meses, actividad a los 6 meses, medido con el CDAI, número de brotes durante los 6 meses de seguimiento, número de hospitalizaciones durante los 6 meses de seguimiento, intensificación (si/no), cambio de tratamiento (si/no), tratamiento concomitante, PCR a los 6 meses, hemoglobina a los 6 meses, hematocrito a los 6 meses, albúmina a los 6 meses y leucocitos a los 6 meses.

En este estudio se extrajeron dos muestras de sangre a cada uno de los pacientes en las que se determinaron las concentraciones de los fármacos y parámetros inmunológicos. Las muestras sanguíneas se extrajeron en tubos con EDTA, se centrifugaron y las alícuotas resultantes se congelaron para su análisis posterior a -80° . Todas las determinaciones experimentales se realizaron en el laboratorio del CIBERehd de la UMH. La primera muestra correspondía a una concentración valle del fármaco obtenida justo antes de administrar una nueva dosis y la segunda muestra se obtuvo coincidiendo con el momento en el que se esperaba que el fármaco alcanzase su concentración máxima.

Las extracciones que se ha realizado han sido:

1. Extracción Valle: se obtuvieron dos tubos de gelosa de 10 mL y una muestra de heces. Tras la extracción se separó el suero por centrifugación y posteriormente se congelaron varias alícuotas a -80° .

2. Extracción tras Concentración máxima (C_{max}): se obtuvieron dos tubos de gelosa de 10 mL y una muestra de heces. Tras la extracción se separó el suero por centrifugación y posteriormente se congelaron varias alícuotas a $-80^{\circ}C$.

Coincidiendo con la primera determinación se recogieron las variables demográficas y clínicas de cada paciente y se determinaron las concentraciones séricas de fármaco, IL, determinaciones bioquímicas y hemograma. Mientras que en la segunda determinación únicamente se determinaron concentraciones de fármaco e IL.

Las muestras se extrajeron en el hospital de día del Servicio de Medicina Digestiva del HGUA por la enfermera responsable de los ensayos clínicos de EII. Las variables clínicas se recogieron en la consulta mediante interrogatorio individual y se consignaron en el CRD del paciente. Las muestras de bioquímica y hematología se han analizado en el laboratorio local mientras que las muestras de inmunología y concentración de fármaco se analizaron en el laboratorio del CIBERehd de la UMH de Elche.

III. Determinaciones de citocinas y anti-TNF:

La detección de las concentraciones séricas de citocinas y de los fármacos VDZ y USK se llevó a cabo mediante ELISA utilizando los kits Human Quantikine de R&D Systems (Minneapolis, MN, EE.UU.). También se realizaron ELISA para medir los niveles de IFX y ADA y para detectar la presencia de anticuerpos antifármaco (Matriks Biotek, Ankara, Turquía). Todos los análisis se llevaron a cabo siguiendo las instrucciones del fabricante.

IV. Estimación de los parámetros farmacocinéticos

Para la estimación de los parámetros PK de ADA, IFX, VDZ y USK, se utilizó una aproximación bayesiana en la que se partía de datos publicados previamente sobre los parámetros PK y su variabilidad de cada uno de los fármacos en la población de pacientes con EC. En cada uno de los pacientes el modelo se ajustaba con las dos concentraciones del fármaco medidas y los parámetros PK del modelo ajustado eran usados en el análisis de los datos. El mejor ajuste del modelo a las concentraciones medidas se llevó a cabo mediante una estimación bayesiana de probabilidad máxima a posteriori de los parámetros PK individuales (aclaramiento, volumen de distribución, aclaramientos intercompartimentales y tasa de absorción) usando el programa mapbayr

de R. En este programa, las predicciones se calculan en base a a información disponible en el código del modelo (valores de parámetros, ecuaciones diferenciales ordinales) y datos (dosificación y covariables) utilizando el solucionador de ecuaciones diferenciales `mrgsolve`. Este último es un solucionador para ecuaciones diferenciales rígidas y no rígidas equivalente al solucionador LSODA implementado en NONMEM en la subrutina ADVAN 13.30. El valor de la función objetivo lo calcula utilizando observaciones del conjunto de datos y matrices Ω y Σ definidas en el código del modelo. Finalmente, el valor de la función objetivo se minimiza optimizando y utilizando el algoritmo de memoria limitada Broyden–Fletcher–Goldfarb–Shanno con restricciones de caja (L-BFGS-B) implementado en el paquete `optimx` en R (Le Louedec y otros, 2021) [R Core Team (2021). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/> ejecutado en el entorno Rstudio (Version 1.2.1335)].

V. Análisis estadístico de los datos

Para el análisis estadístico se proporcionaron estadísticas descriptivas con medias y desviaciones estándar para las variables continuas que seguían una distribución normal o medianas y RIC para las variables no continuas. Las comparaciones entre grupos se realizaron mediante la prueba chi-cuadrado para variables categóricas y la prueba t o la prueba U de Mann-Whitney para variables cuantitativas, en función de la normalidad de la distribución de los datos. La normalidad se evaluó con la prueba de Shapiro-Wilk. Se realizó un análisis de regresión lineal univariante para evaluar la asociación de las variables clínicas y experimentales con los valores de aclaramiento de cada fármaco. Las variables que alcanzaron valores $p < 0,1$ se incluyeron en un modelo de regresión lineal

multivariante. El ajuste de los modelos de regresión lineal se determinó mediante el coeficiente de determinación (R^2). Se realizaron la prueba de Kolmogorov-Smirnov, el gráfico de probabilidad-probabilidad y el gráfico de dispersión de los residuos frente a los valores predichos para comprobar que se podían asumir los supuestos paramétricos del modelo de regresión lineal.

Se realizó un análisis de regresión logística univariante para evaluar la posible asociación de los valores de las variables clínicas y experimentales medidas en el momento de la toma de muestras a cada paciente incluido en el estudio con la aparición de brotes de la enfermedad en los 6 meses siguientes. Las variables que alcanzaron valores $p < 0,1$ se incluyeron en un modelo de regresión logística multivariante.

Todas las pruebas de significación se realizaron a dos colas con un nivel de significación del 5%. Se aplicó la corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples. Todos los análisis estadísticos se realizaron con el software SPSS (IBM Corp. Publicado en 2020. IBM SPSS Statistics para Windows, versión 27.0. Armonk, NY: IBM Corp. Armonk, NY: IBM Corp)

4. RESULTADOS

a) RESULTADOS ESTUDIO A:

Se incluyeron 62 pacientes tratados con IFX y 49 tratados con ADA. Las características clínicas y demográficas de los pacientes de ambos grupos fueron similares (Tabla 1) excepto por la cirugía previa que fue más frecuente en los pacientes tratados con ADA, mientras que el uso concomitante de azatioprina fue más frecuente entre los pacientes tratados con IFX.

Tabla 1 Características de los pacientes con EC incluidos en el estudio

Dosis	Infliximab 5 mg/Kg Cada 8 semanas	Infliximab Intensificado	Adalimumab 40 mg Cada 2 semanas	Adalimumab Intensificado
N	54	8	42	7
Edad	38 ± 14	38 ± 15	40 ± 12	40 ± 14
Género femenino (%)	28 (51.9)	4 (50.0)	21 (50.0)	4 (57.0)
Duración enfermedad (meses)	105 [48, 156]	73 [45, 128]	120 [60, 228]	56 [47, 77]
Fumadores (%)	19 (39.6)	4 (57.1)	15 (35.7)	2 (28.6)
Peso (Kg)	72.6 ± 18.3	72.8 ± 25.5	71.6 ± 19.8	69.7 ± 15.7
PCR /mg/dL)	0.3 [0.1, 1.0]	1.3 [0.2, 2.1]	0.3 [0.2, 1.4]	0.2 [0.1, 0.4]
CDAI	90 [64, 168]	144 [80, 205]	88 [50, 151]	63 [50, 127]
Cirugía previa (%)	10 (20.4)	3 (37.5)	18 (42.9)	0 (0.0)
Calprotectina (µg/g)	65 [50.0, 215.0]	88 [80.0, 120.0]	65 [39.5, 182.5]	55 [37.3, 75.3]
Albúmina (g/dL)	4.0 [3.7, 4.4]	3.8 [2.9, 4.0]	4.1 [3.6, 4.4]	4.3 [3.5, 4.5]
Hematocrito (%)	42.0 [39.8, 43.9]	40.6 [37.4, 43.9]	40.9 [38.6, 43.5]	43.6 [38.2, 45.6]
Leucocitos	6840 [5360, 8810]	6853 [6232, 7655]	8100 [5990, 10000]	7300 [5115, 9120]
Montreal (edad inicio) Nro (%)				

A1	6 (11.0)	1 (12.5)	2 (4.8)	0 (0.0)
A2	40 (74.0)	5 (62.5)	37 (88.1)	6 (85.7)
A3	8 (15.0)	2 (25.0)	3 (7.1)	1 (14.3)
Montreal (localización) Nro (%)				
L1	15 (27.7)	3 (37.5)	15 (35.7)	1 (14.3)
L2	15 (27.7)	4 (50.0)	7 (16.7)	1 (14.3)
L3	21 (39.9)	0 (0.0)	18 (42.9)	4 (57.1)
L4	3 (5.6)	1 (12.5)	2 (4.8)	1 (14.3)
Montreal (comportamiento)				
B1	35 (64.8)	6 (75.0)	23 (54.8)	2 (28.6)
B2	7 (13.0)	1 (12.5)	6 (14.3)	2 (28.6)
B3	12 (22.2)	1 (12.5)	13 (31.0)	3 (42.9)
Tratamientos concomitantes				
AINE, Nro (%)	2 (3.7)	1 (12.5)	1 (2.4)	0 (0.0)
Azatioprina, Nro (%)	22 (40.7)	1 (12.5)	5 (11.9)	2 (28.6)
Corticoides Nro (%)	6 (11.1)	2 (25.0)	8 (19.0)	1 (14.3)

Las variables numéricas se presentan como media \pm desviación estándar o mediana (rango intercuartílico). Las variables categóricas se describen como frecuencia (porcentaje). PCR = proteína C reactiva. a $p < 0,05$ IFX no intensificado frente a ADA no intensificado.

1. Modelos farmacocinéticos de los fármacos anti-TNF

Siguiendo los datos de la literatura y del dossier del fármaco disponible en la página web de la FDA se construyó un modelo monocompartimental descriptivo de la farmacocinética de ADA y un modelo bicompartmental para la cinética de IFX (16-19) (Berends y otros, 2018) (Fasanmade y otros, 2011) (Feuerstein y otros, 2017) (Ternant y otros, 2015) (Shin y otros, 2018) (Hyland y otros, 2016). En la tabla 2 se resumen los

valores medios y la desviación estándar de los parámetros PK de IFX y ADA utilizados en los modelos.

Tabla 2 Parámetros farmacocinéticos ADA IFX según bibliografía

Parámetros Farmacocinéticos	Infliximab n= 580 Bicompartmental	Adalimumab n=600 FDA Monocompartmental
Cl	Cl=0.3665 L/día; ds=0.2128 L/día	Cl=0.42 L/día; Ds=0.21 L/día
V2 (Volumen de distribución en compartimento central)	V2=3.584 L/día; ds=0.802 L/día	V2=13,5 L/día; Ds= 2,7 L L/día
Q (aclaramiento intercompartimental)	Q=0.146 L/día; ds=0.6392 L/día	
V3 (Volumen de distribución en compartimento periférico)	V3=1.292 L/día; ds=2.5024 L/día	
Dosis	5mg/kg en las semanas 0, 2 y 6 (340 mg) Terapia de mantenimiento: 5 mg/kg cada 8 semanas (340 mg)	80 mg dosis inicial semana 0, semana 2, 4, 8, 10, 12 40 mg
Ka	Ka = 0.15/día	Ka= 0.195/día

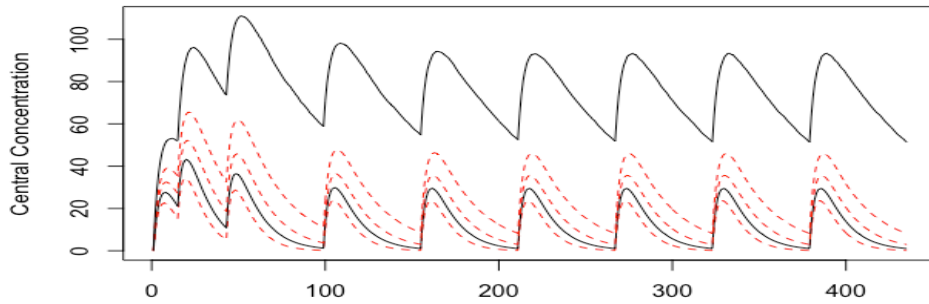
Los scripts escritos en lenguaje R que se usaron para la modelización de la farmacocinética de IFX y ADA en la EC se muestran en el anexo como “script ADA” y “script IFX”

II. Resultados de la modelización farmacocinética

INFLIXIMAB: en la figura 2 se muestran gráficamente los perfiles de concentraciones plasmáticas de IFX que se esperarían encontrar en una población de 10000 pacientes con EC tratados con el fármaco. Cada uno de los perfiles representados corresponde a

uno de los percentiles 5, 25, 50, 75 y 95. En la tabla 3 se indican los valores de las concentraciones valle correspondientes a cada uno de los percentiles.

Figura 2 Resultado ilustrado modelización IFX percentiles.



Eje Y concentraciones del compartimento central en mg/L. Eje X unidades de tiempo en días

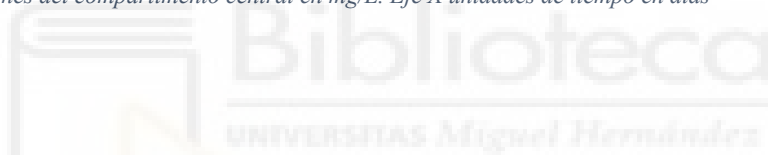
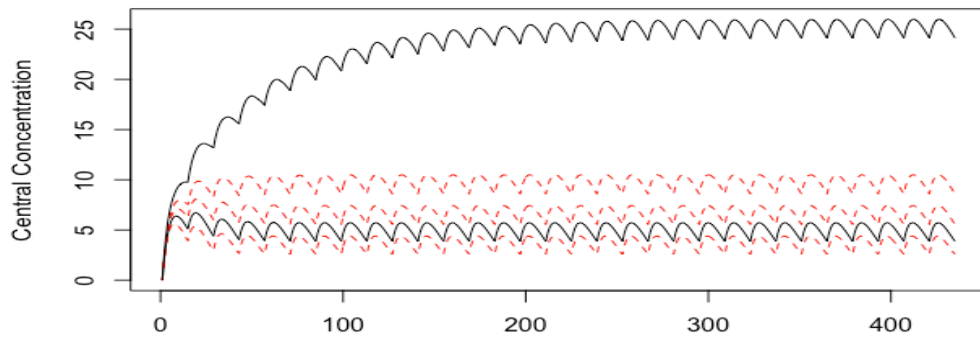


Tabla 3 Percentiles concentraciones valle en equilibrio estacionario IFX

5%	25%	50%	75%	95%
0.19	1.07	2.93	8.23	51.27

ADALIMUMAB: en la figura 3 se muestran gráficamente los perfiles de concentraciones plasmáticas de ADA que se esperarían encontrar en una población de 10000 pacientes con EC tratados con el fármaco. Cada uno de los perfiles representados corresponde a uno de los percentiles 5, 25, 50, 75 y 95. En la tabla 4 se indican los valores de las concentraciones valle correspondientes a cada uno de los percentiles.

Figura 3 Resultado ilustrado modelización ADA percentiles



Eje Y concentraciones del compartimento central en mg/L. Eje X unidades de tiempo en días.

Tabla 4 Percentiles concentraciones valle en equilibrio estacionario ADA

5%	25%	50%	75%	95%
2.58	3.87	5.55	8.58	24.12

III. Distribución por percentiles de las concentraciones mínimas o valle medidos en los pacientes incluidos en el estudio A y comparación con las concentraciones teóricas esperadas

En la tabla 5 se describen los percentiles de los valores de concentraciones valle en equilibrio estacionario medidas en la cohorte de 112 pacientes de EC seguidos en el HGUA junto a los valores predichos por los modelos PK de ADA e IFX:

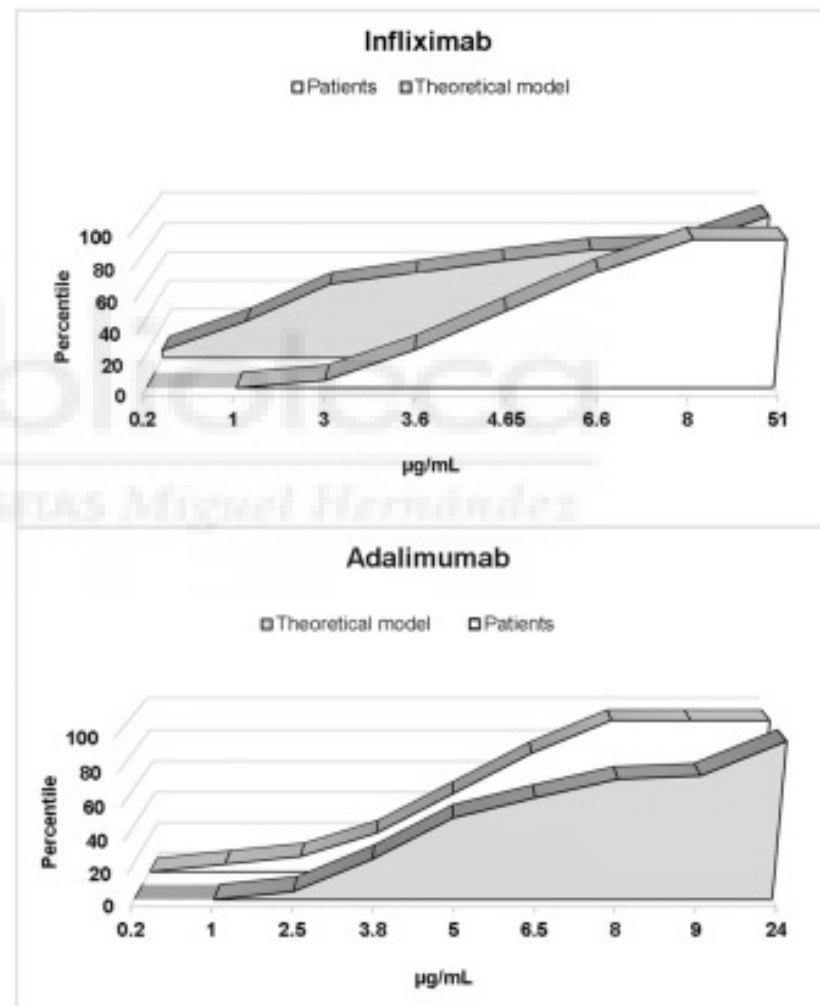
Tabla 5 Comparación concentraciones IFX y ADA cohorte del HGUA vs modelización teórica

Fármaco	Población	P 5%	P 25%	P 50%	P 75%	P 95%
Adalimumab (mg/L)	Cohorte HGUA	1,153	3,651	5,044	6,475	8,100
	Modelo teórico	2.578	3.875	5.549	8.583	24.119
Infliximab (mg/L)	Cohorte HGUA	2,800	3,448	5,044	6,585	8,470
	Modelo teórico	0.193	1.066	2.934	8.230	51.271

Los pacientes tratados con IFX no intensificado mostraron niveles del fármaco superiores a los previstos según los parámetros PK publicados, mientras que los pacientes tratados con ADA no intensificado mostraron niveles séricos del fármaco similares a los previstos (Figura 4). Prácticamente, todos los pacientes tratados con IFX mostraron niveles valle en estado estacionario considerados apropiados para lograr la remisión clínica en la EII luminal según el consenso clínico (3-8 $\mu\text{g/ml}$). Sin embargo, la mitad de los pacientes tratados con ADA estaban por debajo del intervalo recomendado (5-12 $\mu\text{g/ml}$). Ocho y siete pacientes estaban en tratamiento con pautas intensificadas de IFX o ADA, respectivamente. La distribución de los valores valle fue similar a la observada en los pacientes con pautas no intensificadas (figura 4).

Figura 4 Percentiles 5, 25, 50, 75 y 95 de los niveles valle en estado estacionario de IFX y ADA en pacientes comparados con la distribución en percentiles de los niveles esperados.

Population	N	P5	P25	P50	P75	P95
Infliximab						
Theoretical model	10000	0.19	1.07	2.93	8.23	51.27
Patients (dose: 5 mg/kg 8-weekly)	54	2.90	3.60	4.65	6.60	8.57
Patients (dose: 10 mg/kg 8-weekly)	8	2.61	2.88	4.80	5.35	6.82
Adalimumab						
Theoretical model	10000	2.58	3.88	5.55	8.58	24.12
Patients (dose: 40 mg every other week)	42	1.29	3.73	4.95	6.50	7.96
Patients (dose: 40 mg each week or every 10 days)	7	2.56	3.20	5.40	7.40	8.66



Todos los pacientes tratados con IFX no intensificado se distribuyeron en categorías de nivel medio (P50-P75) y alto (>P75) predichas por los parámetros PK del fármaco. Los niveles medios predichos (2,93–8,23 $\mu\text{g/ml}$) coinciden exactamente con el rango recomendado de niveles de IFX según el consenso clínico (3–8 $\mu\text{g/ml}$). Ocho pacientes tenían niveles por encima del rango recomendado (>8 $\mu\text{g/ml}$). Estos pacientes con altas concentraciones de IFX mostraron características similares a los pacientes con niveles dentro del rango, excepto por la distribución por género, ya que todos los pacientes con niveles altos eran varones). De manera similar, los pacientes tratados con dosis intensificadas de IFX mostraron las mismas características que los pacientes con niveles en el rango recomendado. Ninguna de las variables clínicas y demográficas o la dosificación mostraron una asociación significativa con las concentraciones de IFX en el análisis de regresión lineal.

IV. Relación entre las concentraciones séricas de Interleucinas y antiTNF

Los niveles de ADA se asociaron significativamente con las concentraciones de IL-10 ($\beta = 0,031$; $p = 0,0173$) e IL-12 ($\beta = -0,0018$; $p = 0,0252$) en el análisis de regresión lineal univariable. Estas asociaciones fueron débiles, y las dos variables perdieron su significación en el análisis multivariante. Los pacientes con niveles valle recomendados de ADA mostraron valores más altos de IL-10 que los pacientes por debajo del rango recomendado (Figura 5). Los pacientes tratados con dosis intensificadas de ADA presentaron niveles más elevados de IL-12 (Figura 5). No hubo diferencias significativas en los niveles de TNF- α e IL-26 entre los tres grupos.

Los niveles de IFX se asociaron significativamente con los de TNF- α ($\beta = -0,023$; $p = 0,0078$), IL-10 ($\beta = 0,044$; $p = 0,00001$), IL-12 ($\beta = -0,0025$; $p = 0,0018$) e interferón- γ ($\beta = -0,0049$; $p = 0,0003$) en el análisis de regresión lineal univariable. Sólo la IL-10 mantuvo la significación estadística en el análisis multivariante ($\beta = 0,033$; $p = 0,0028$). Los pacientes con niveles valle de IFX superiores a 8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ presentaron valores aumentados de IL-10 y disminuidos de interferón- γ en comparación con los pacientes con niveles en el intervalo recomendado (figura 6). Los niveles de IL-26 fueron significativamente superiores en los pacientes con pauta intensificada frente a los no intensificados, independientemente de los niveles valle de IFX (figura 6). El TNF- α y la IL-12 no mostraron diferencias significativas entre los tres grupos.

Figura 5 Perfil de citocinas de pacientes tratados con ADA.

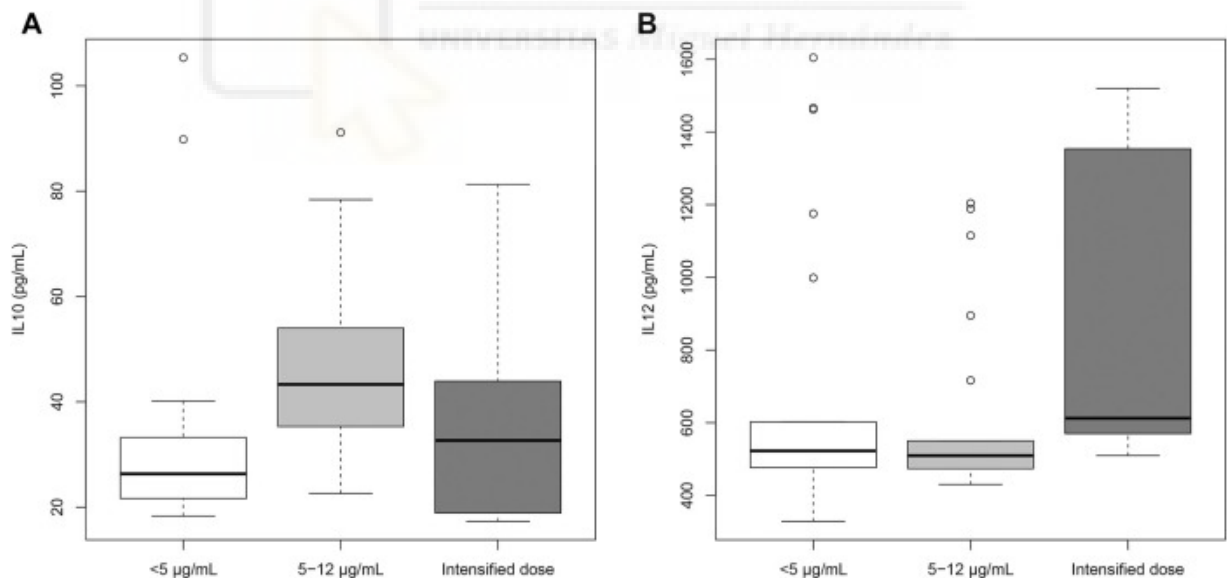
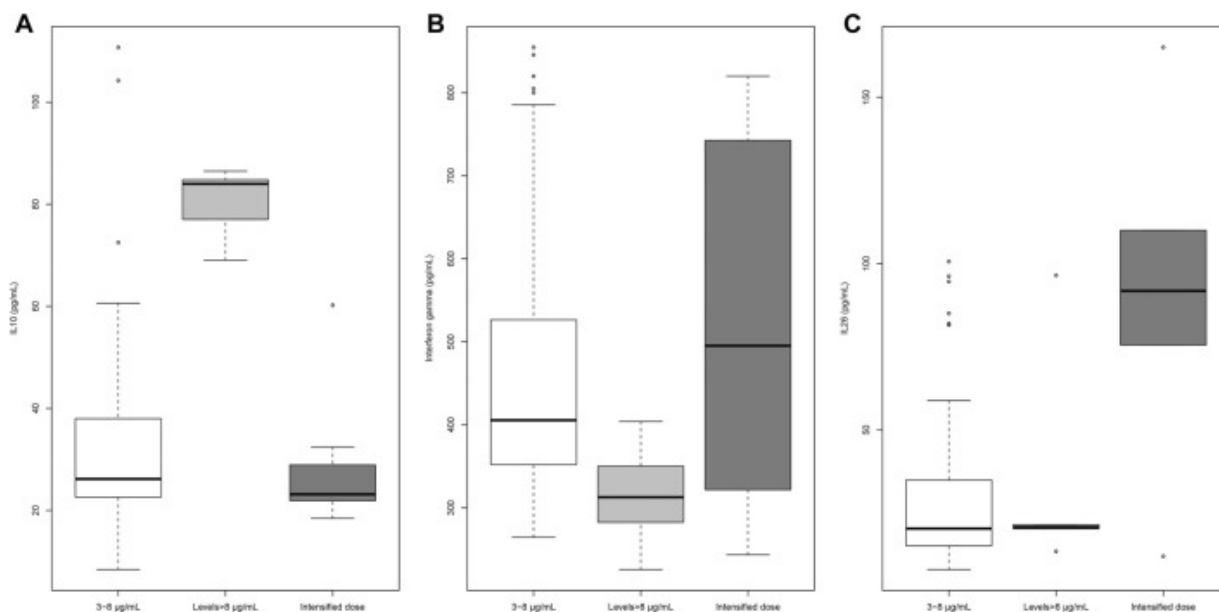


Figura 6 Perfil de citoquinas de pacientes tratados con IFX.



V. Resultados de los pacientes tratados con IFX y ADA en el seguimiento a 6 meses

INFLIXIMAB: De los 47 pacientes estudiado, 9 (19,1%) que presentaban niveles de IFX en el rango recomendado en el momento del estudio mostraron una enfermedad activa (CDAI >150) a los 6 meses de seguimiento (Tabla 6), un porcentaje no diferente al observado entre los pacientes con concentraciones por encima del rango (1 de 7 pacientes; 14,3%; $p = 0,9318$) y al de los tratados con dosis intensificadas (3 de 8 pacientes; 37,5%; $p = 0,4847$). Tres pacientes con valores de concentraciones valle en el rango recomendado fueron hospitalizados durante el seguimiento, frente a ninguno con concentraciones por encima del rango y 3 en el grupo de pacientes que recibieron dosis intensificadas. Ningún paciente fue intervenido quirúrgicamente.

Tabla 6 Características de los pacientes con EC tratados con IFX según la dosis y el intervalo de niveles valle en estado estacionario.

	3-8 µg/mL	Levels > 8 µg/mL	Dosis intensificada
N	47	7	8
IFX (µg/mL)	4.00 [3.30, 6.10]	8.50 [8.20, 8.80] *	4.80 [2.88, 5.35]
Duración enfermedad (meses)	96.00 [48.00, 142.00]	156.00 [78.00, 175.00]	72.50 [45.00, 128.25]
Edad (años)	36 ± 14	34 ± 14	38 ± 15
Género femenino (%)	28 (59.6)	0 (0.0) *	4 (50.0)
Peso (Kg)	74 ± 19	68 ± 21	73 ± 26
Fumadores (%)	16 (34.0)	3 (42.9)	4 (57.1)
PCR	0.31 [0.10, 0.76]	0.74 [0.15, 1.39]	1.33 [0.23, 2.05]
CDAI	89.00 [66.25, 159.75]	105.00 [50.00, 171.00]	144.00 [79.75, 304.50]
Cirugía previa (%)	9 (19.1)	1 (14.3)	3 (37.5)
Calprotectina	64.00 [50.00, 215.00]	110.00 [56.25, 266.25]	285.00 [112.00, 537.50]
Albumina (g/dL)	4.0 [3.7, 4.4]	3.9 [3.8, 4.4]	3.8 [2.9, 4.0]
Hematocrito (%)	42.3 [40.4, 44.1]	39.0 [36.6, 40.7]	40.6 [37.4, 43.9]
Leucocitos (/mm³)	6955 [5285, 8725]	6610 [5810, 8600]	6835 [6233, 7655]
Montreal (años inicio), No. (%)			
A1	7 (14.9)	0 (0.0)	1 (12.5)
A2	32 (68.1)	7 (100.0)	5 (62.5)
A3	8 (17.0)	0 (0.0)	2 (25.0)
Montreal (localización), No. (%)			
L1	11 (23.4)	4 (57.1)	3 (37.5)
L2	14 (29.8)	1 (14.3)	4 (50.0)
L3	19 (40.4)	1 (14.3)	0 (0.0)
L4	3 (6.4)	1 (14.3)	1 (12.5)
Montreal (comportamiento), No. (%)			
B1	30 (63.8)	4 (57.1)	6 (75.0)
B2	7 (14.9)	2 (28.6)	1 (12.5)
B3	10 (21.3)	1 (14.3)	1 (12.5)
AINE, No. (%)	2 (4.3)	0 (0.0)	1 (12.5)
Azatioprina, No. (%)	19 (40.4)	3 (42.9)	1 (12.5)
Corticoides, No. (%)	6 (12.8)	0 (0.0)	0 (0.0)

Las variables numéricas se presentan como media ± desviación estándar o mediana [intervalo intercuartílico]. Las variables categóricas se describen como frecuencia (porcentaje). * $p < 0,05$ frente al grupo de 3-8 µg/mL. Los valores p de las diferencias entre variables se calculan mediante la prueba U de Mann-Whitney para variables continuas y la prueba de Fisher para variables categóricas.

ADALIMUMAB: Siete de los 21 pacientes con niveles de ADA inferiores a 5 µg/ml (33%)

(tabla 9) y 8 de los 21 pacientes con niveles en el rango recomendado (38%) mostraron

una enfermedad activa (CDAI >150) a los 6 meses. La presencia de una enfermedad

activa se observó en cuatro pacientes tratados con dosis intensificadas de ADA (57%). Cuatro pacientes con niveles bajos de ADA (19%) ingresaron en el hospital durante el seguimiento, en comparación con ninguno de los pacientes con niveles entre 5 y 12 $\mu\text{g/ml}$ (0%; $p = 0,115$). El 57% de los pacientes tratados con dosis intensificadas fueron hospitalizados (4 de 7 pacientes; $p = 0,002$ frente a los pacientes con niveles dentro del rango recomendado). Un paciente de cada grupo fue sometido a cirugía.

VI. Factores asociados con las concentraciones de fármacos anti-TNF y de citocinas en pacientes con EC

Se estudió la relación entre las características de los 112 pacientes incluidos en la cohorte y la concentración sérica valle del fármaco anti-TNF categorizada según el percentil en el que se situaría esa concentración en el perfil de concentraciones séricas esperables en función de los parámetros PK teóricos de cada uno de los fármacos estudiados.

INFLIXIMAB

Los niveles de IFX sin categorizar se asociaron significativamente con TNF- α ($\beta = -0,023$; $p = 0,0078$), IL-10 ($\beta = 0,044$; $p = 0,00001$), IL-12 ($\beta = -0,0025$; $p = 0,0018$) e interferón- γ ($\beta = -0,0049$; $p = 0,0003$) en un análisis de regresión lineal univariable. Solo IL-10 mantuvo la significación en el análisis multivariable ($\beta = 0,033$; $p = 0,0028$). Los pacientes con niveles mínimos de IFX superiores a 8 $\mu\text{g/ml}$ tuvieron valores aumentados de IL-10 y valores disminuidos de interferón- γ en comparación con los pacientes con

niveles en el rango recomendado (Figura 7). Los niveles de IL-26 fueron significativamente más altos en pacientes con esquema intensificado en comparación con aquellos con esquema no intensificado (Figura 7). TNF- α e IL-12 no mostraron diferencias significativas entre los tres grupos analizados (Tabla 7).

Figura 7 Perfil de citocinas de pacientes tratados con IFX

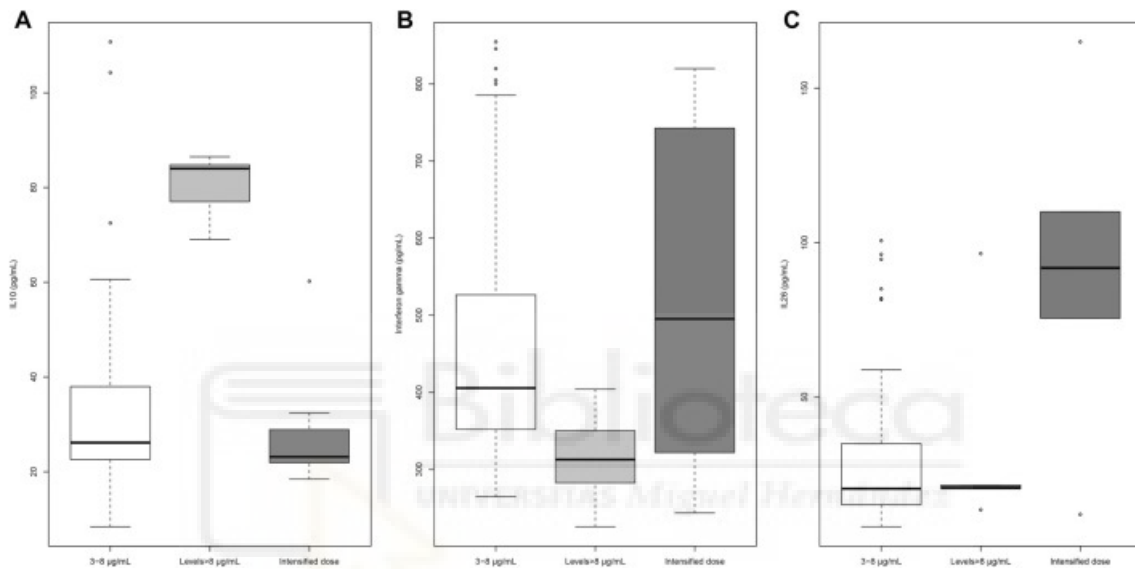


Tabla 7 Resultados del panel de citocinas en pacientes con EC tratados con IFX según el intervalo de niveles valle en estado estacionario

	3-8 µg/mL	Niveles > 8 µg/mL	Dosis intensificada
N	47	7	8
TNF-α	80.06 [52.12, 96.30]	60.80 [32.58, 72.72]	78.57 [74.90, 85.01]
IL-26	20.34 [15.27, 33.06]	20.75 [20.29, 21.50]	91.80 [75.58, 109.45] *
IL-10	26.15 [22.59, 37.98]	84.00 [77.03, 84.80] *	23.15 [22.27, 27.15]
interferon-γ	405.58 [352.22, 526.56]	312.90 [282.70, 350.36] *	495.38 [338.40, 733.86]
IL-12	558.90 [488.75, 740.75]	558.80 [507.75, 573.25]	535.78 [480.38, 761.58]

Las variables numéricas se muestran como mediana [intervalo intercuartílico]. * $p < 0,05$ frente al grupo de 3-8 µg/mL. Los valores p de las diferencias entre variables se calculan mediante la prueba U de Mann-Whitney.

ADALIMUMAB:

El cincuenta por ciento de los pacientes tratados con ADA no intensificado mostraron concentraciones séricas por debajo del rango recomendado en la literatura (<5 µg/ml). Estos pacientes mostraron características similares a las de los pacientes con niveles dentro del rango (5-12 µg/ml) (Tabla 8) y a las de los pacientes tratados con dosis intensificadas (Tabla 8). Solo el peso corporal mostró una asociación significativa con las concentraciones de ADA en el análisis de regresión lineal ($\beta = -0,0303$; $p = 0,0397$). Esta asociación fue altamente significativa en los pacientes tratados con dosis intensificadas de ADA ($\beta = -0,1474$; $p = 0,0062$) pero débil y no significativa en los pacientes tratados con dosis no intensificadas ($\beta = -0,0193$; $p = 0,1973$) como se muestra en la Figura 8.

Figura 8 Relación entre el peso (eje X) y los niveles de ADA (eje Y) según el régimen de intensificación de dosis. Intensificado línea continua, no intensificado línea discontinua.

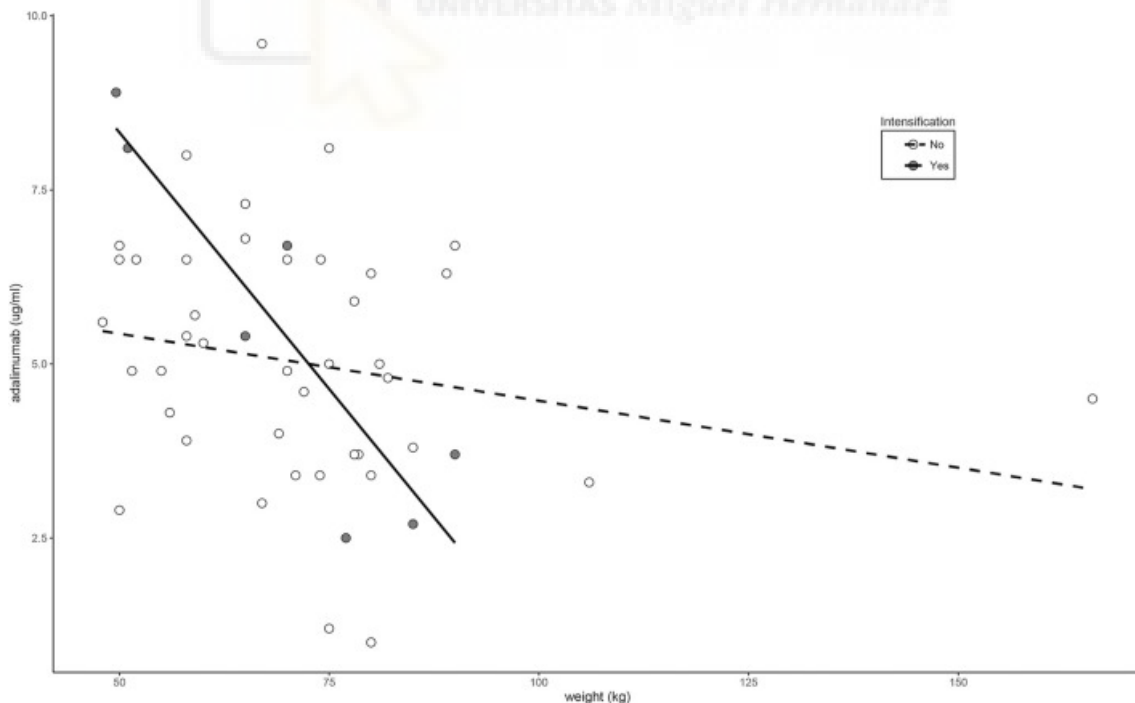


Tabla 8 Características de los pacientes con EC tratados con ADA en función de la dosis y del intervalo de niveles valle en estado estacionario

	<5 µg/mL	Niveles 5-12 µg/mL	Dosis intensificada
N	21	21	7
ADA (µg/mL)	3.70 [3.30, 4.50]	6.50 [5.70, 6.70] *	5.40 [3.20, 7.40]
Duración enfermedad (meses)	96.00 [60.00, 228.00]	120.00 [57.50, 228.00]	56.00 [47.00, 76.50]
Edad (años)	40 ± 11	41 ± 14	40 ± 14
Género femenino (%)	12 (57.1)	9 (42.9)	4 (57.1)
Peso (Kg)	76 ± 24	67 ± 13	70 ± 16
Fumadores (%)	8 (38.1)	7 (33.3)	2 (28.6)
PCR	0.59 [0.16, 1.29]	0.30 [0.16, 1.70]	0.14 [0.11, 0.17]
CDAI	86.00 [53.00, 123.50]	89.00 [50.00, 232.00]	63.00 [50.00, 127.00]
Cirugía previa (%)	8 (38.1)	10 (47.6)	0 (0.0)
Calprotectina	55.00 [37.00, 88.00]	85.00 [41.00, 215.00]	55.50 [37.25, 75.25]
Albumina (g/dL)	4.2 [3.9, 4.4]	4.0 [3.4, 4.2]	4.3 [3.5, 4.5]
Hematocrito (%)	42.4 [38.9, 44.4]	40.3 [38.6, 43.1]	43.6 [38.2, 45.6]
Leucocitos (/mm³)	8100 [7270, 11200]	7705 [5140, 9295]	7300 [5115, 9120]
Montreal (años inicio), No. (%)			
A1	2 (9.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
A2	18 (85.7)	19 (90.5)	6 (85.7)
A3	1 (4.8)	2 (9.5)	1 (14.3)
Montreal (localización), No. (%)			
L1	6 (28.6)	9 (42.9)	1 (14.3)
L2	3 (14.3)	4 (19.0)	1 (14.3)
L3	12 (57.1)	6 (28.6)	4 (57.1)
L4	0 (0.0)	2 (9.5)	1 (14.3)
Montreal (comportamiento), No. (%)			
B1	12 (57.1)	11 (52.4)	2 (28.6)
B2	3 (14.3)	3 (14.3)	2 (28.6)
B3	6 (28.6)	7 (33.3)	3 (42.9)
AINES, No. (%)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)
Azatioprina, No. (%)	1 (4.8)	4 (19.0)	2 (28.6)
Corticoides, No. (%)	4 (19.0)	4 (19.0)	1 (14.3)

Las variables numéricas se muestran como mediana [IQR]. Las variables categóricas se describen como frecuencia (porcentaje). * $p < 0,05$ frente al grupo $< 5 \mu\text{g/mL}$. Los valores p de las diferencias entre variables se calculan mediante la prueba U de Mann-Whitney para variables continuas y la prueba de Fisher para variables categóricas.

Los niveles de ADA se asociaron significativamente con IL-10 ($\beta = 0,031$; $p = 0,0173$) e IL-12 ($\beta = -0,0018$; $p = 0,0252$) en el análisis de regresión lineal univariable. Estas

asociaciones fueron débiles y las dos variables perdieron su significación en el análisis multivariable. Los pacientes con niveles mínimos recomendados de ADA mostraron valores más altos de IL-10 que los pacientes por debajo del rango recomendado (Figura 8). Los pacientes tratados con dosis intensificadas de ADA tuvieron niveles aumentados de IL-12 (Figura 8). No hubo diferencias significativas en los niveles de TNF- α e IL-26 entre los tres grupos analizados (Tabla 10).

Figura 9 Perfil citocinas de pacientes tratados con ADA

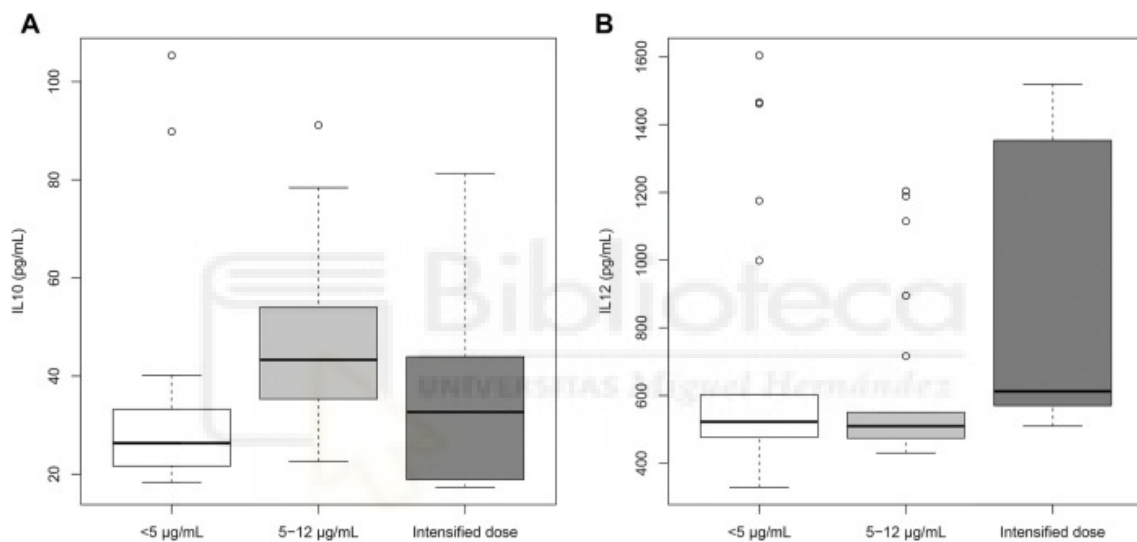


Tabla 9 Resultados del panel de citocinas en pacientes con EC tratados con ADA según el intervalo de niveles valle en estado estacionario

	<5 µg/mL	Niveles 5-12 µg/mL	Dosis intensificada
N	21	21	8
TNF-α	82.25 [67.40, 98.83]	70.40 [30.01, 88.90]	95.78 [86.39, 96.03]
IL-26	46.40 [17.05, 97.90]	23.90 [16.42, 69.85]	57.75 [35.03, 90.75]
IL-10	26.32 [21.63, 33.21] *	43.31 [35.32, 54.00]	32.65 [18.88, 43.94]
interferon-γ	355.66 [312.60, 658.80]	371.42 [348.70, 570.22]	350.40 [328.65, 718.06]
IL-12	522.60 [476.49, 602.34]	509.82 [473.78, 550.45]	612.30 [570.20, 1353.72] *

Las variables numéricas se muestran como mediana [RIC]. * $p < 0,05$ frente al grupo de 5-12 $\mu\text{g/mL}$. Los valores de p de las diferencias entre variables se calculan mediante la prueba U de Mann-Whitney.

b) RESULTADOS ESTUDIO B:

1. Características basales de los pacientes a estudio

En la tabla 10 se muestran las características demográficas, clínicas y biológicas basales de los pacientes incluidos en el estudio. Los pacientes tratados con USK y VDZ tenían una edad significativamente mayor que los tratados con antiTNF y en el caso de USK habían recibido un mayor número de ciclos previos de tratamiento con otros fármacos biológicos y mostraban cifras mayores de calprotectina en el momento del estudio.

Tabla 10 Características basales de los pacientes

Fármaco		Adalimumab	Infliximab	Ustekinumab	Vedolizumab	p
Número		14	13	12	11	
Edad		41.9 (15.5)	39.8 (12.3)	56.9 (14.9)	56.9 (11.6)	0.002
Sexo	Hombre	11 (78.6)	6 (46.2)	5 (41.7)	5 (45.5)	0.188
	Mujer	3 (21.4)	7 (53.8)	7 (58.3)	6 (54.5)	
Tabaco	Ex fumador	4 (28.6)	3 (23.1)	6 (50.0)	5 (45.5)	0.700
	No Fumador	5 (35.7)	5 (38.5)	2 (16.7)	2 (18.2)	
	Fumador	5 (35.7)	4 (30.8)	4 (33.3)	4 (36.4)	
Cirugía previa	No	9 (64.3)	5 (38.5)	5 (41.7)	7 (63.6)	0.405
	Si	5 (35.7)	8 (61.5)	7 (58.3)	4 (36.4)	
Intensificado	No	8 (57.1)	7 (53.8)	9 (75.0)	9 (81.8)	0.391
	Si	6 (42.9)	6 (46.2)	3 (25.0)	2 (18.2)	

Fármaco		Adalimumab	Infliximab	Ustekinumab	Vedolizumab	p
Montreal A	1	2 (14.3)	3 (23.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.222
	2	10 (71.4)	8 (61.5)	8 (66.7)	6 (54.5)	
	3	2 (14.3)	2 (15.4)	4 (33.3)	5 (45.5)	
Montreal L	1	4 (28.6)	5 (38.5)	4 (33.3)	5 (45.5)	0.330
	2	0 (0.0)	3 (23.1)	2 (16.7)	3 (27.3)	
	3	10 (71.4)	5 (38.5)	6 (50.0)	3 (27.3)	
Montreal B	1	7 (50.0)	7 (53.8)	6 (50.0)	6 (54.5)	0.381
	2	2 (14.3)	5 (38.5)	4 (33.3)	1 (9.1)	
	3	5 (35.7)	1 (7.7)	2 (16.7)	4 (36.4)	
CDAI	<150	11 (78.6)	13 (100.0)	8 (66.7)	10 (90.9)	0.119
	150-250	3 (21.4)	0 (0.0)	4 (33.3)	1 (9.1)	
Tratamiento concomitante	No	12 (85.7)	10 (83.3)	9 (75.0)	8 (72.7)	0.825
	Si	2 (14.3)	2 (16.7)	3 (25.0)	3 (27.3)	
PCR		0.5 (0.7)	0.3 (0.4)	1.3 (1.8)	0.3 (0.3)	0.066
Calprotectina		98.2 (51.3)	103.5 (84.2)	331.5 (397.2)	166.4 (125.8)	0.026
Hemoglobina		14.1 (1.4)	13.9 (1.5)	13.2 (1.4)	13.9 (1.5)	0.373
Hematocrito		42.7 (3.7)	41.1 (3.8)	40.5 (3.4)	42.3 (3.5)	0.371
Albumina		4315.6 (252.8)	4150.6 (357.4)	4090.8 (423.3)	3914.5 (374.9)	0.055
Leucocitos		7446.4 (2472.2)	7209.9 (1946.0)	8727.5 (3338.7)	6370.0 (1327.8)	0.140

Las variables continuas se muestran como media (DS) y las discretas como N (%). Las diferencias entre grupos en el caso de las variables continuas se analizaron usando un test de ANOVA de una vía y el test de chi-cuadrado para las variables discretas

II. Cálculo de los parámetros farmacocinéticos

En las tablas 11 y 12 se muestran las medianas de los valores pico y valle de cada fármaco estudiado en pacientes tratados con dosis estándar y dosis intensificadas.

Tabla 11 Concentraciones séricas de los fármacos biológicos (dosis estándar)

	Adalimumab	Infliximab	Ustekinumab	Vedolizumab
N	8	7	9	9
Tiempo de extracción de la muestra pico (días)	1.0 [1.0, 2.0]	43.0 [43.0, 44.5]	44.0 [44.0, 45.0]	44.0 [43.0, 45.0]
Concentración pico	8.8 [5.0, 9.5]	2.5 [2.3, 4.1]	6.0 [5.0, 10.3]	6.5 [4.4, 7.5]
Tiempo de extracción de la muestra valle (días)	13.9	56.0	56.0	56.0
Concentración valle	3.7 [2.3, 7.6]	0.5 [0.3, 1.1]	1.3 [1.0, 1.6]	2.7 [2.1, 7.0]

Las variables continuas se muestran como mediana (percentil 25 percentil 75). Las diferencias entre grupos se analizaron usando el test de la U de Mann-Whitney

Tabla 12 Concentraciones séricas de los fármacos biológicos (intensificados)

	Adalimumab	Infliximab	Ustekinumab	Vedolizumab
N	6	6	3	2
Tiempo de extracción de la muestra pico (días)	3.5 [3.2, 3.8]	29.0 [28.2, 39.5]	15.0 [14.5, 15.0]	14.0 [14.0, 14.0]
Concentración pico	8.0 [7.1, 8.9]	3.6 [3.2, 5.3]	10.5 [7.2, 12.1]	7.3 [7.3, 7.3]
Tiempo de extracción de la muestra valle (días)	6.9 [6.9, 9.2]	42.0 [42.0, 52.5]	28.0 [28.0, 28.0]	28.0 [28.0, 28.0]
Concentración valle	8.8 [5.8, 11.7]	0.9 [0.8, 1.0]	2.4 [1.3, 2.8]	13.3 [11.2, 15.3]

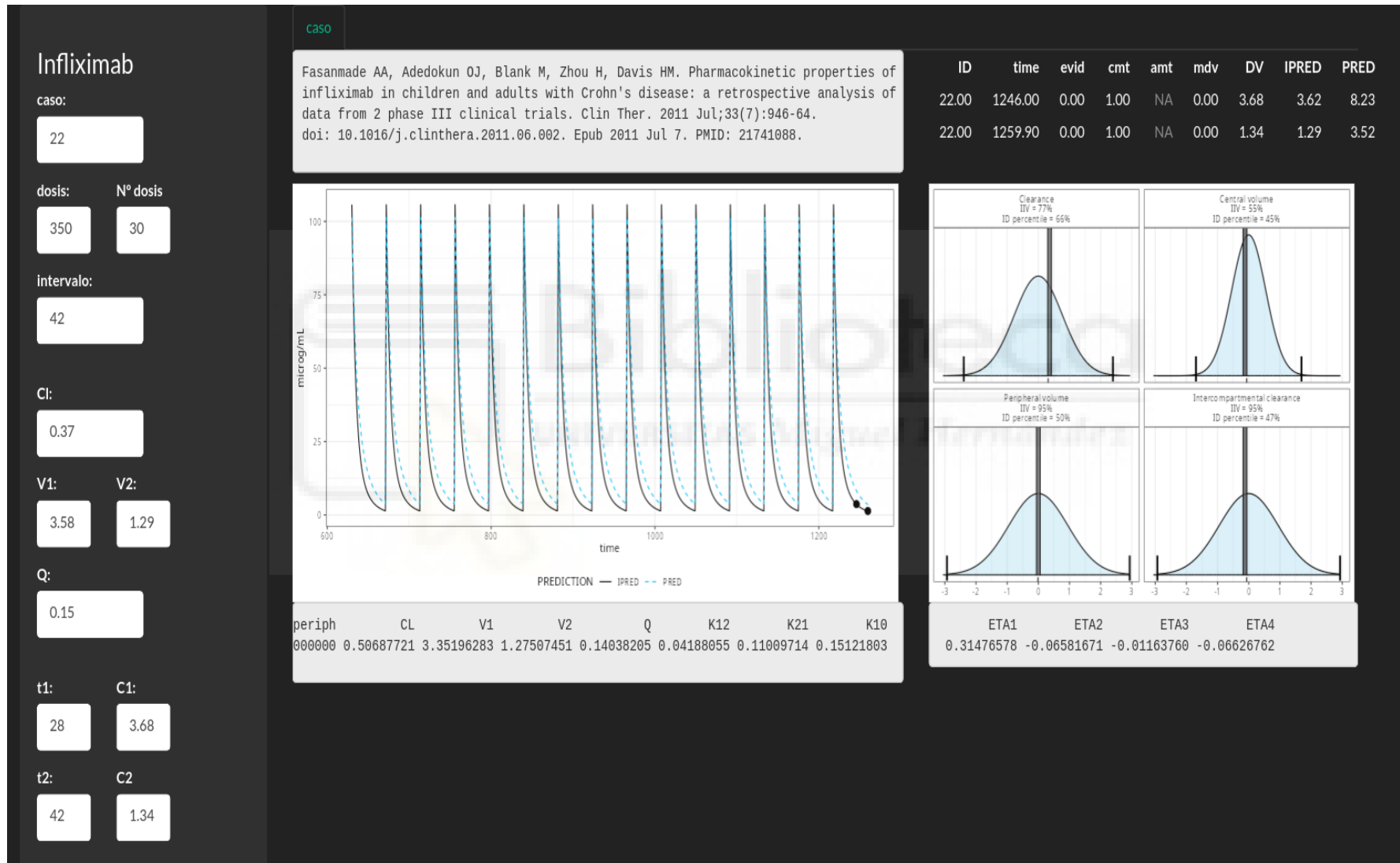
Las variables continuas se muestran como mediana (percentil 25 percentil 75). Las diferencias entre grupos se analizaron usando el test de la U de Mann-Whitney

Se calcularon los parámetros PK individuales (aclaramiento, volumen de distribución, aclaramientos intercompartmentales en el caso de fármacos con una farmacocinética bicompartimental y tasa de absorción de los fármacos administrados subcutáneamente) mediante una estimación bayesiana de probabilidad máxima a posteriori usando el programa mapbayr de R que permite ajustar un modelo farmacocinético basado a priori en parámetros poblacionales con las concentraciones medidas y de esta manera estimar los parámetros PK más óptimos en cada paciente.

III. Resultados de modelización

En la figura 10 se muestra el ejemplo del resultado del cálculo en uno de los pacientes tratados con IFX donde se pueden ver los parámetros PK usados a priori a partir de la literatura y de la ficha técnica e informes de evaluación de los fármacos disponible en la web de la FDA (Drugs@FDA) (Berends y otros, 2018) (Fasanmade y otros, 2011) (Feuerstein y otros, 2017) (Ternant y otros, 2015), dosis, intervalo entre dosis y concentraciones medidas en el paciente y las concentraciones resultantes tras el mejor ajuste (IPRED) y los parámetros PK con los que se logra dicho ajuste.

Figura 10 Cálculo de parámetros de un paciente tratado con IFX



En la tabla 13 se pueden ver las concentraciones pico y valle de IFX medidas en cada paciente y las concentraciones pico y valle mediante ajuste bayesiano

Tabla 13 Concentraciones pico y valle de INF de los pacientes del estudio

num	Dosis (mg)	Intervalo (días)	T1 (días)	C1 ($\mu\text{g/mL}$)	C1fit ($\mu\text{g/mL}$)	T2 (días)	C2 ($\mu\text{g/mL}$)	C2fit ($\mu\text{g/mL}$)
15	700	28	16	5,79	5,64	28	0,88	0,93
39	700	42	29	3,17	3,02	42	0,50	0,64
3	350	56	43	2,48	2,47	56	1,24	1,15
40	350	56	43	2,47	2,35	56	0,92	0,97
2	350	56	44	5,39	4,13	56	0,48	1,80
18	350	56	45	2,77	2,16	56	0,10	0,93
5	350	56	46	2,08	1,92	56	0,85	0,96
6	350	56	43	2,07	1,90	56	0,53	0,71
22	350	42	28	3,68	3,62	42	1,34	1,29
7	700	42	29	5,91	5,25	42	0,73	1,17
25	525	56	43	3,43	3,17	56	1,04	1,20
16	350	56	43	1,63	1,41	56	0,10	0,47
29	350	56	47	10,98	8,54	56	3,25	5,54

T1: tiempo 1 T2: tiempo 2 C1: concentración pico C2: concentración valle C1fit: concentración pico tras ajuste bayesiano C2fit: concentración valle tras ajuste bayesiano

En la figura 11 se muestra el ejemplo del resultado del cálculo en uno de los pacientes tratados con ADA donde se pueden ver los parámetros PK usados a priori a partir de la (Berends y otros, 2018) (Fasanmade y otros, 2011) (Feuerstein y otros, 2017) (Ternant y otros, 2015) literatura y de la ficha técnica e informes de evaluación de los fármacos disponible en la web de la FDA (Drugs@FDA) dosis, intervalo entre dosis y concentraciones medidas en el paciente. Las concentraciones estimadas tras el mejor ajuste y los parámetros PK con los que se logra dicho ajuste se muestran en la tabla 14.

Figura 11 Cálculo de parámetros de un paciente tratado con ADA

Adalimumab

caso:

dosis: N° dosis:

intervalo:

Cl:

Vd:

Ka:

t1: C1:

t2: C2:

[Capturar pagina](#)

modelo caso

```

Adeidigbo A, et al. Pharmacokinetic Properties of Infliximab in Children and Adults w
Pharmacokinetics of adalimumab in Crohn's disease. European journal of clinical
pharmacology [Internet]. 2015 Sep 13;71(9):1155-7
$PARAM KA=0.15, TVCL=0.42, TVVC=13.5, ETA1=0, ETA2=0, ETA3=0
double CLi = TVCL*exp(ETA1 + ETA(1));
double VCi = TVVC*exp(ETA2 + ETA(2));
double KAi = KA*exp(ETA3 + ETA(3));
$OMEGA 0.5 0.65 0.48
$$SIGMA 0.01 0.01
dxdt_EV = -KA*EV;
dxdt_CENT = KA*EV - (CLi/VCi)*CENT;
                    
```

ID	time	evid	cmt	amt	mdv	DV	IPRED
32.00	126.00	1.00	1.00	40.00	1.00	NA	6.79
32.00	140.00	1.00	1.00	40.00	1.00	NA	6.79
32.00	154.00	1.00	1.00	40.00	1.00	NA	6.79
32.00	168.00	1.00	1.00	40.00	1.00	NA	6.77
32.00	182.00	1.00	1.00	40.00	1.00	NA	6.76
32.00	196.00	1.00	1.00	40.00	1.00	NA	6.74
32.00	210.00	1.00	1.00	40.00	1.00	NA	6.72
32.00	211.00	0.00	1.00	NA	0.00	9.70	9.55
32.00	223.80	0.00	1.00	NA	0.00	6.80	6.74

PREDICTION — IPRED — PRED

KA	CL	VC
0.1811825	0.3519876	12.4124242

ETA1
IIV = 71%
ID percentile = 40%

ETA1
-0.17665879

ETA2
IIV = 81%
ID percentile = 46%

ETA2
-0.08399177

ETA3
IIV = 69%
ID percentile = 61%

ETA3
0.18886942

Tabla 14 Concentraciones pico y valle de ADA de los pacientes del estudio.

num	Dosis (mg)	Intervalo (días)	T1 (días)	C1 ($\mu\text{g/mL}$)	C1fit ($\mu\text{g/mL}$)	T2 (días)	C2 ($\mu\text{g/mL}$)	C2fit ($\mu\text{g/mL}$)
11	40	14	1	11,5	11,27	13,9	8,4	8,33
19	80	10				9,9	12,1	11,27
9	40	7				6,9	12,9	11,34
8	40	7				6,9	10,33	9,08
26	40	14	2	9,3	9,18	13,9	8,3	8,2
32	40	14	1	9,7	9,55	13,9	6,8	6,74
17	80	14	2	3,04	2,96	13,9	2,59	2,61
21	40	14	4	6,22	6,17	13,9	5,24	5,2
10	40	14				13,9	1,47	1,47
27	40	14	2	7,34	6,46			
12	40	14	1	0,24	0,2	13,9	0,11	0,16
14	40	7				6,9	0,13	0,32
35	40	14	1	8,78	8,57	13,9	3,68	3,68
44	40	7	3	9,73	8,7	6,9	7,35	8,4

T1: tiempo 1 T2: tiempo 2 C1: concentración pico C2: concentración valle C1fit: concentración pico tras ajuste bayesiano C2fit: concentración valle tras ajuste bayesiano

En la figura 12 se muestra el ejemplo del resultado del cálculo en uno de los pacientes tratados con VDZ donde se puede ver los parámetros PK usados a priori a partir de la literatura (Aguar Zdovc y otros, 2021) (Rosario y otros, 2015) dosis, intervalo entre dosis y concentraciones medidas en el paciente. Las concentraciones estimadas tras el mejor ajuste y los parámetros PK con los que se logra dicho ajuste se muestran en la tabla 15.

Figura 12 Cálculo de parámetros de un paciente tratado con VDZ

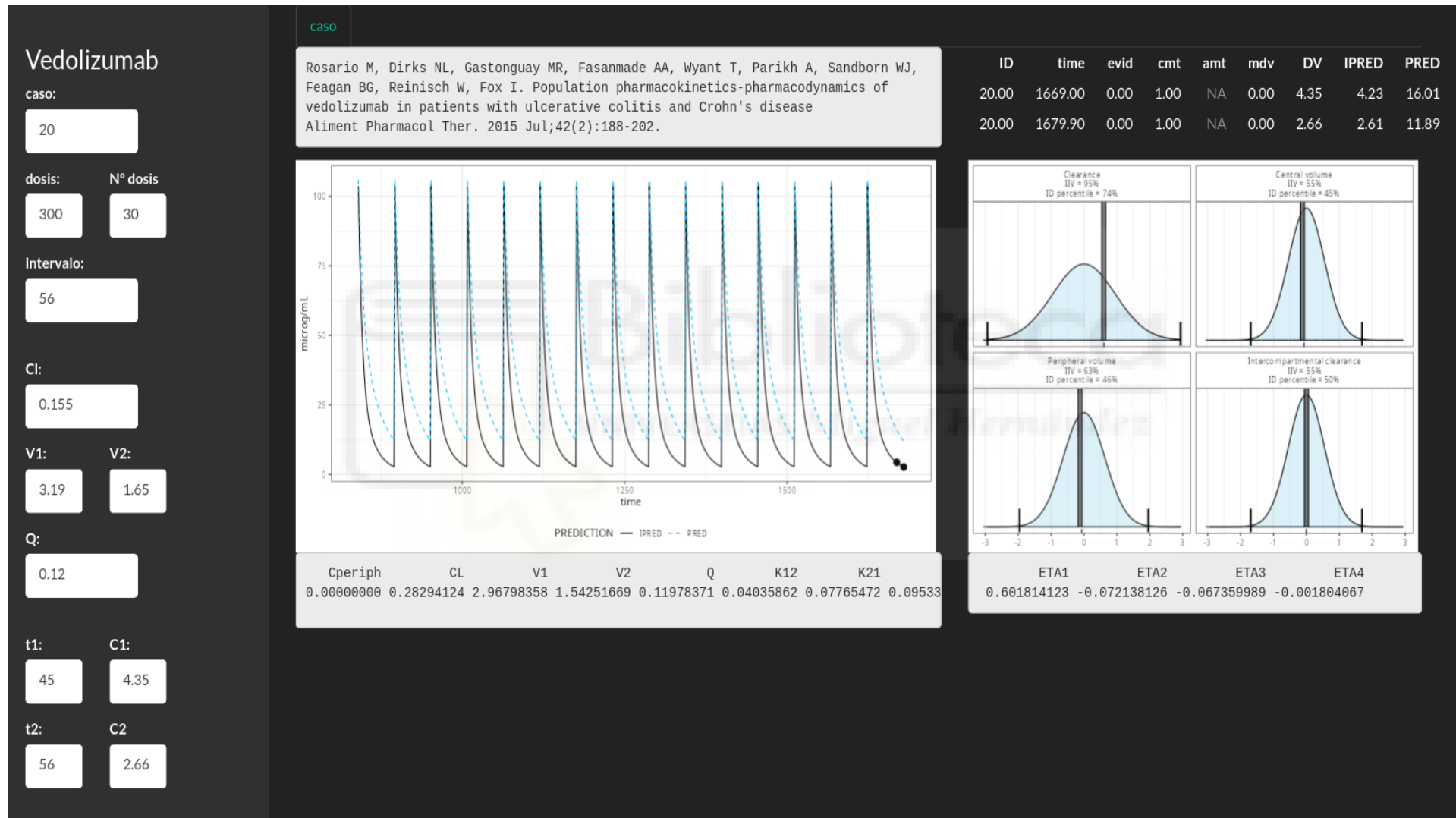


Tabla 15 Concentraciones pico y valle de VDZ de los pacientes del estudio.

num	Dosis (mg)	Intervalo (días)	T1 (días)	C1 ($\mu\text{g/mL}$)	C1fit ($\mu\text{g/mL}$)	T2 (días)	C2 ($\mu\text{g/mL}$)	C2fit ($\mu\text{g/mL}$)
38	300	56	46	7,36	5,59	56	0,17	3,25
33	300	56	44	8,23	6,53	56	2,07	3,44
34	300	28	14	17,35	17,73	28	7,27	6,88
13	300	28	14	18,00	19,52	28	9,21	8,39
37	300	56	43	6,50	4,87	56	0,00	2,10
50	300	56	45	7,04	6,73	56	4,40	4,38
31	300	56	41	7,73	9,48	56	7,69	6,52
42	300	56	44	8,53	9,42	56	7,50	6,67
23	300	56	43	6,23	5,02	56	1,33	2,32
30	300	56	40	3,08	3,49	56	2,56	2,14
20	300	56	45	4,35	4,23	56	2,66	2,61

T1: tiempo 1 T2: tiempo 2 C1: concentración pico C2: concentración valle C1fit: concentración pico tras ajuste bayesiano C2fit: concentración valle tras ajuste bayesiano



En la figura 13 se muestra el ejemplo del resultado del cálculo en uno de los pacientes tratados con USK donde se puede ver los parámetros PK usados a priori a partir de la literatura (Rosario y otros, 2015) (Aguilar Zdovc y otros, 2021), dosis, intervalo entre dosis y concentraciones medidas en el paciente. Las concentraciones estimadas tras el mejor ajuste y los parámetros PK con los que se logra dicho ajuste se muestran en la tabla 16.

Figura 13 Cálculo de parámetros de un paciente tratado con USK

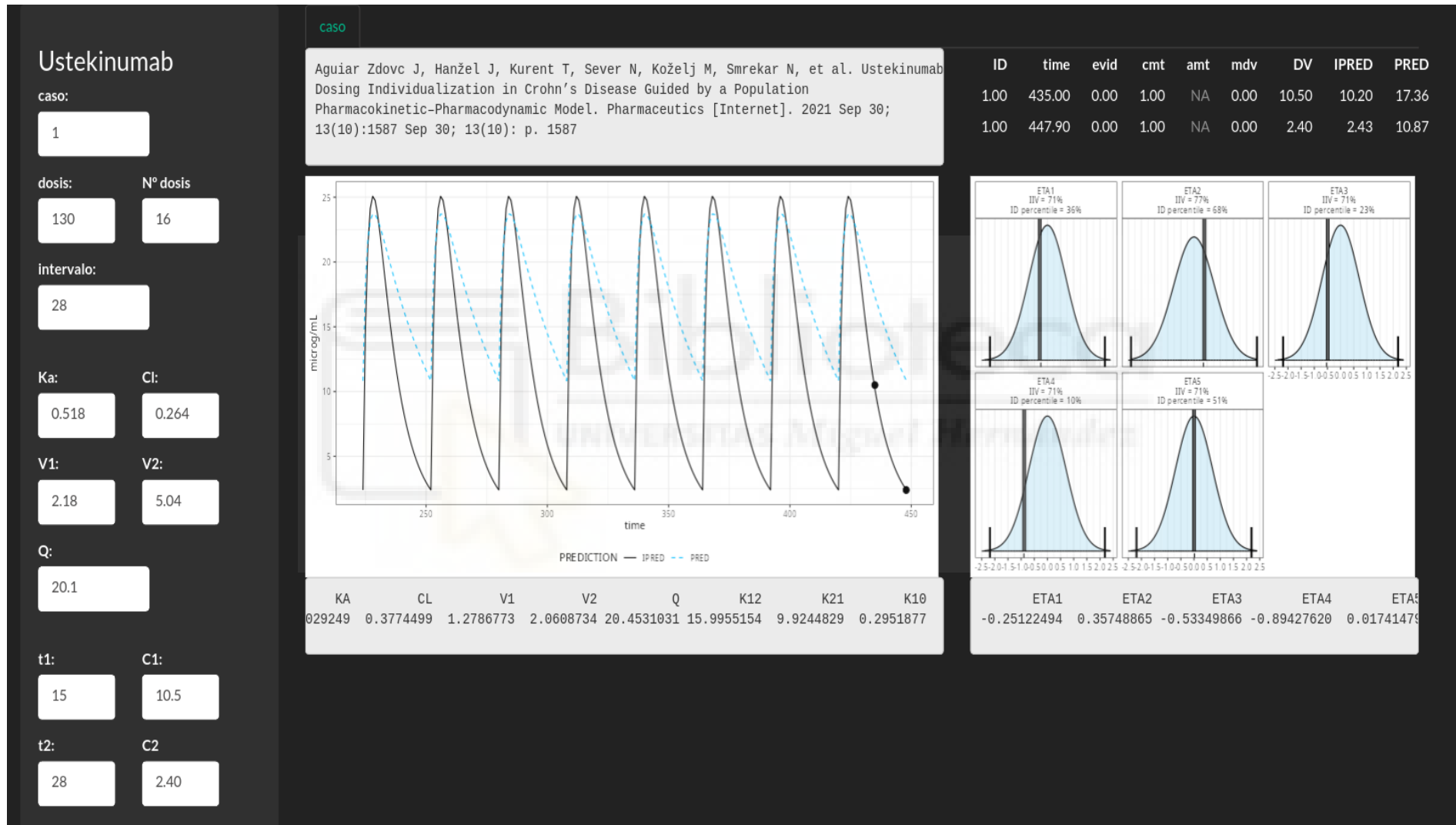


Tabla 16 Concentraciones pico y valle de USK de los pacientes del estudio.

num	Dosis (mg)	Intervalo (días)	T1 (días)	C1 ($\mu\text{g/mL}$)	C1fit ($\mu\text{g/mL}$)	T2 (días)	C2 ($\mu\text{g/mL}$)	C2fit ($\mu\text{g/mL}$)
24	130	28	15	13,62	12,34	28	0,28	0,43
28	90	56	44	10,32	8,16	56	1,27	2,32
47	90	56	44	2,52	2,33	56	1,05	1,16
49	90	56	44	2,84	2,76	56	1,60	1,63
43	90	56	42	6,01	5,12	56	1,01	1,32
1	130	28	15	10,50	10,20	28	2,40	2,43
46	90	56	44	4,97	4,3	56	1,31	1,61
4	90	56	46	5,27	4,25	56	0,98	1,66
48	90	56	42	13,35	11,74	56	4,80	5,42
41	90	56	45	6,98	5,48	56	0,53	1,67
45	90	56	46	13,43	11,55	56	6,80	8,26
36	90	28	14	3,81	4,21	28	3,29	3,08

T1: tiempo 1 T2: tiempo 2 C1: concentración pico C2: concentración valle C1fit: concentración pico tras ajuste bayesiano C2fit: concentración valle tras ajuste bayesiano



En la tabla 17 se muestran los parámetros PK medios estimados en el grupo de 14 pacientes tratados con ADA junto a los parámetros poblacionales de los que se partió para el ajuste del modelo.

Tabla 17 Parámetros farmacocinéticos medios estimados en el grupo de 14 pacientes tratados con ADA junto a los parámetros poblacionales.

	Parámetros poblacionales	Parámetros estimados
N	65	14
Ka	0,15 (0,0)	0.15 (0.02)
Cl	0,42 (0,27)	0.53 (0.33)
V	13,5 (2,6)	11.53 (2.90)
Kel		0.07 (0.10)
T1/2	21	18.78 (7.82)
T1/2 en Ficha Técnica	14	

Parámetros poblacionales tomados de Ternant D, Karmiris K, Vermeire S, Desvignes C, Azzopardi N, Bejan-Angoulvant T, et al. Pharmacokinetics of adalimumab in Crohn's disease. *European journal of clinical pharmacology* [Internet]. 2015 Sep 13 [cited 2024 Aug 9];71(9):1155–7. Ka = constante de absorción (día⁻¹). Cl = aclaramiento (L/día). V = volumen de distribución (L), Kel = constante de eliminación (día⁻¹). T1/2 = vida media de eliminación (días). Los datos son media (DS).

En la tabla 18 se muestran los parámetros PK medios estimados en el grupo de 13 pacientes tratados con IFX junto a los parámetros poblacionales de los que se partió para el ajuste del modelo.

Tabla 18 Parámetros farmacocinéticos medios estimados en el grupo de 13 pacientes tratados con IFX junto a los parámetros poblacionales

	Parámetros poblacionales	Parámetros estimados
N	580	13
Cl	0,37 (0,22)	0.43 (0.16)
V1	3,58 (1,07)	3.24 (0.24)
V2	1,29 (1,16)	0.97 (0.22)
Q	0,15 (0,13)	0.17 (0.02)
Kel		0.14 (0.06)
T1/2		5.78 (1.99)
T1/2 en Ficha Técnica	8 - 9,5 días	

Parámetros poblacionales tomados de 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. 2011 Jul;33(7):946-64. Cl = aclaramiento (L/día). V1 = volumen central de distribución (L), V2 = volumen periférico de distribución (L). Q = aclaramiento intercompartmental (L/día). Kel = constante de eliminación (día⁻¹). T1/2 = vida media de eliminación (días). Los datos son media (DS).

En la tabla 19 se muestran los parámetros PK medios estimados en el grupo de 11 pacientes tratados con VDZ junto a los parámetros poblacionales de los que se partió para el ajuste del modelo.

Tabla 19 Parámetros farmacocinéticos medios estimados en el grupo de 11 pacientes tratados con VDZ junto a los parámetros poblacionales

	Parámetros poblacionales	Parámetros estimados
N	2554	11
Cl	0,16 (0,33)	0.26 (0.06)
V1	3,19 (0,75)	2.64 (0.29)
V2	1,65 (0,54)	1.62 (0.68)
Q	0,12 (0,03)	0.13 (0.02)
Kel		0.10 (0.02)
T1/2		11.23 (4.32)
T1/2 en Ficha Técnica	26 días	

Parámetros poblacionales tomados de Rosario M, Dirks N, Gastonguay M, Fasanmade A, Wyant T, Parikh A, et al. Population pharmacokinetics-pharmacodynamics of vedolizumab in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015 Jul; 42(2): p. 188-202. Cl = aclaramiento (L/día). V1 = volumen central de distribución (L), V2 = volumen periférico de distribución (L). Q = aclaramiento intercompartmental (L/día). Kel = constante de eliminación (día⁻¹). T1/2 = vida media de eliminación (días). Los datos son media (DS).

En la tabla 20 se muestran los parámetros PK medios estimados en el grupo de 12 pacientes tratados con USK junto a los parámetros poblacionales de los que se partió para el ajuste del modelo.

Tabla 20 Parámetros farmacocinéticos medios estimados en el grupo de 12 pacientes tratados con USK junto a los parámetros poblacionales

	Parámetros poblacionales	Parámetros estimados
N	57	12
Ka	0,52	0.29 (0.16)
Cl	0,26 (0,07)	0.18 (0.21)
V1	2,18 (0,72)	0.82 (0.76)
V2	5,04 (1,08)	3.48 (8.39)
Q	20,1 (6,03)	20.04 (0.94)
Kel		0.24 (0.14)
T1/2	17 días	3.62 (1.90)
T1/2 en Ficha Técnica	15-32 días	

Parámetros poblacionales tomados de Aguiar Zdovc J, Hanžel J, Kurent T, Sever N, Koželj M, Smrekar N, et al. Ustekinumab Dosing Individualization in Crohn's Disease Guided by a Population Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Model. *Pharmaceutics* [Internet]. 2021 Sep 30; 13(10):1587 Sep 30; 13(10): 1587. Ka = constante de absorción (día⁻¹). Cl = aclaramiento (L/día). V1 = volumen central de distribución (L), V2 = volumen periférico de distribución (L). Q = aclaramiento intercompartimental (L/día). Kel = constante de eliminación (día⁻¹). T1/2 = vida media de eliminación (días). Los datos son media (DS).

IV. Estudio de la relación entre los parámetros farmacocinéticos y los cambios clínicos e inmunológicos

Se llevó a cabo un análisis de regresión lineal para identificar posibles asociaciones entre los diferentes parámetros clínicos e inmunológicos analizados y el aclaramiento del fármaco biológico. Los resultados de este análisis se muestran a continuación desglosados por fármaco.

ADALIMUMAB: en el caso del ADA no se identificaron asociaciones estadísticamente significativas en el análisis de regresión lineal univariante entre las distintas variables clínicas e inmunológicas y el aclaramiento del fármaco como se muestra en la tabla 21. Las variables INF gamma valle y pico no se analizaron ya que todos los valores fueron indetectables.

Tabla 21 Regresión univariante variables clínicas e inmunológicas ADA con CI como variable dependiente

Parámetros	P valor	beta	CI95 (bajo)	CI95 (alto)
Edad	0.34396	-0.005763	-0.018507	0.006981
Sexo	0.73898	-0.075227	-0.555854	0.4054
Fumador	0.3207	-0.236415	-0.736789	0.263959
Cirugía previa	0.88287	-0.02854	-0.441724	0.384644
Número de biológico	0.76813	-0.030245	-0.248749	0.188259
Intensificado	0.29528	0.191787	-0.190053	0.573628
Montreal A2	0.60263	0.14429	-0.448221	0.736801
Montreal A3	0.9910	-0.0039	-0.76883	0.76103
Montreal L3	0.59966	0.10725	-0.326194	0.540694
Montreal B2	0.37358	-0.254443	-0.858254	0.349369
Montreal B3	0.71121	-0.07612	-0.517084	0.364839
CDAI	0.37512	-0.197324	-0.664055	0.269406
Tratamiento concomitante	0.58595	-0.143625	-0.702683	0.415433
PCR	0.74981	0.042675	-0.24227	0.32762
Calprotectina	0.42152	0.001488	-0.002407	0.005382
Hb	0.4203	0.054665	-0.088059	0.197389
Htco	0.45038	0.019599	-0.035134	0.074332
Albumina	0.47112	-0.000272	-0.001067	0.000524
Leucocitos	0.27215	4.2e-05	-3.7e-05	0.000121
INF alfa valle	0.21696	0.001804	-0.0013	0.004907
IL23 valle	0.09212	-0.005699	-0.01257	0.001171
IL10 valle	0.71493	0.000228	-0.00116	0.001615
IL12 valle	0.2217	0.001713	-0.001268	0.004695
INF alfa pico	0.17884	0.002025	-0.001144	0.005195
IL23 pico	0.71721	0.001352	-0.006956	0.00966
IL10 pico	0.4372	-0.000526	-0.00201	0.000958
IL12 pico	0.32153	0.001436	-0.001698	0.004571

INFLIXIMAB: con IFX se encontraron en el análisis de regresión lineal univariante asociaciones significativas entre el número de orden del biológico en estudio, la intensificación y la localización y comportamiento de la clasificación de Montreal L2, L3, B2, B3 con el aclaramiento del fármaco (Tabla 22). La variable CDAI no se incluyó en el análisis porque todos los pacientes tenían un valor < 150 en el momento de la estimación del aclaramiento del fármaco. De igual modo, las variables INF alfa valle y pico e INF gamma pico se excluyeron del análisis al ser todos los valores indetectables.



Tabla 22 Regresión univariante variables clínicas e inmunológicas IFX con CI como variable dependiente

Parámetros	P valor	beta	CI95 (bajo)	CI95 (alto)
Edad	0.80453	0.000983	-0.007551	0.009518
Sexo	0.99859	0.000167	-0.203303	0.203636
Fumador	0.82073	0.029333	-0.255069	0.313736
Cirugía previa	0.09	0.1536	-0.028278	0.335478
Número biológico	0.00145	0.112687	0.053833	0.171542
Intensificado	0.03192	0.182452	0.01893	0.345975
Montreal A2	0.44684	0.090625	-0.164386	0.345636
Montreal A3	0.67796	0.06600	-0.277857	0.409857
Montreal L2	0.13654	-0.148733	-0.353438	0.055972
Montreal L3	0.0131	-0.23960	-0.416880	-0.062320
Montreal B2	0.04879	0.186457	0.001199	0.371715
Montreal B3	0.5054	0.10486	-0.233376	0.443090
Tratamiento concomitante	0.20753	-0.1668	-0.442593	0.108993
PCR	0.57364	0.065785	-0.183883	0.315453
Calprotectina	0.20895	0.000705	-0.000458	0.001869
Hemoglobina	0.76492	0.009832	-0.060762	0.080425
Hcto	0.50657	0.008385	-0.018495	0.035265
Albumina	0.10187	-0.000211	-0.000471	4.9e-05
Leucocitos	0.53897	-1.5e-05	-6.9e-05	3.8e-05
IL23 valle	0.43615	-0.005042	-0.019226	0.009142
IL12 valle	0.40878	-0.01047	-0.038168	0.017228
IL23 pico	0.44132	-0.003916	-0.015065	0.007232
IL10 pico	0.9873	-0.000535	-0.075664	0.074594
IL12 pico	0.4254	-0.011007	-0.041232	0.019218

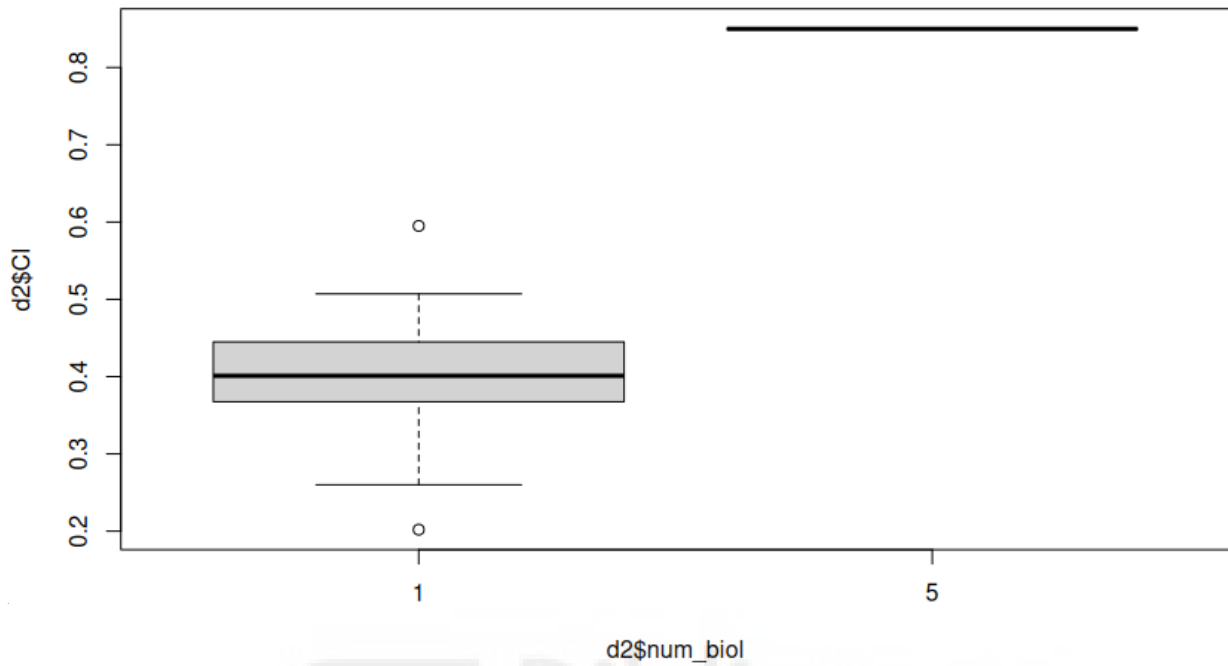
Se realizó un análisis de regresión lineal multivariante en el que se incluyeron las variables con un valor p inferior a 0,1 en la regresión lineal univariante manteniendo la significación estadística, como se muestra en la tabla 23, el número de orden de biológico, la intensificación y los estadios L2 y B2 de la clasificación de Montreal.

La significación observada en el caso del número de orden del biológico es a expensas del marcado incremento del aclaramiento observado en un único paciente para el que este fármaco era su quinto biológico, como se muestra en la Figura 14. Más consistentes son los hallazgos de aumento de aclaramiento en los pacientes tratados con un régimen intensificado de IFX y en los pacientes con localización ileal y formas estenosantes de la enfermedad (Figura 17).

Tabla 23 Regresión lineal multivariante IFX

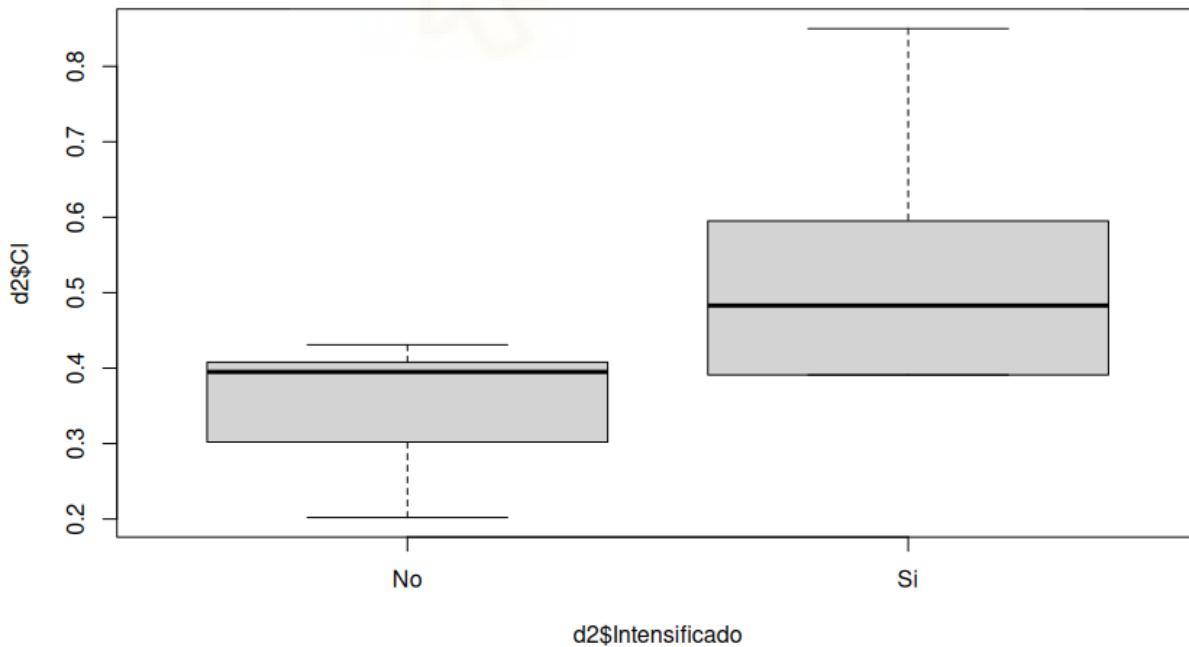
Parámetros	P valor	beta	CI95 (bajo)	CI95 (alto)
Número biológico	0.00047	0.07552	0.048615	0.102435
Intensificado (Si)	0.01000	0.16310	0.055461	0.270739
Montreal L2	0.02773	0.17757	0.027165	0.327968
Montreal L3	0.89942	-0.00620	-0.121270	0.108871
Montreal B2	0.00195	0.15070	0.080234	0.221166
Montreal B3	0.23680	0.06180	-0.053271	0.176871

Figura 14 Relación entre CI y número de biológico en IFX



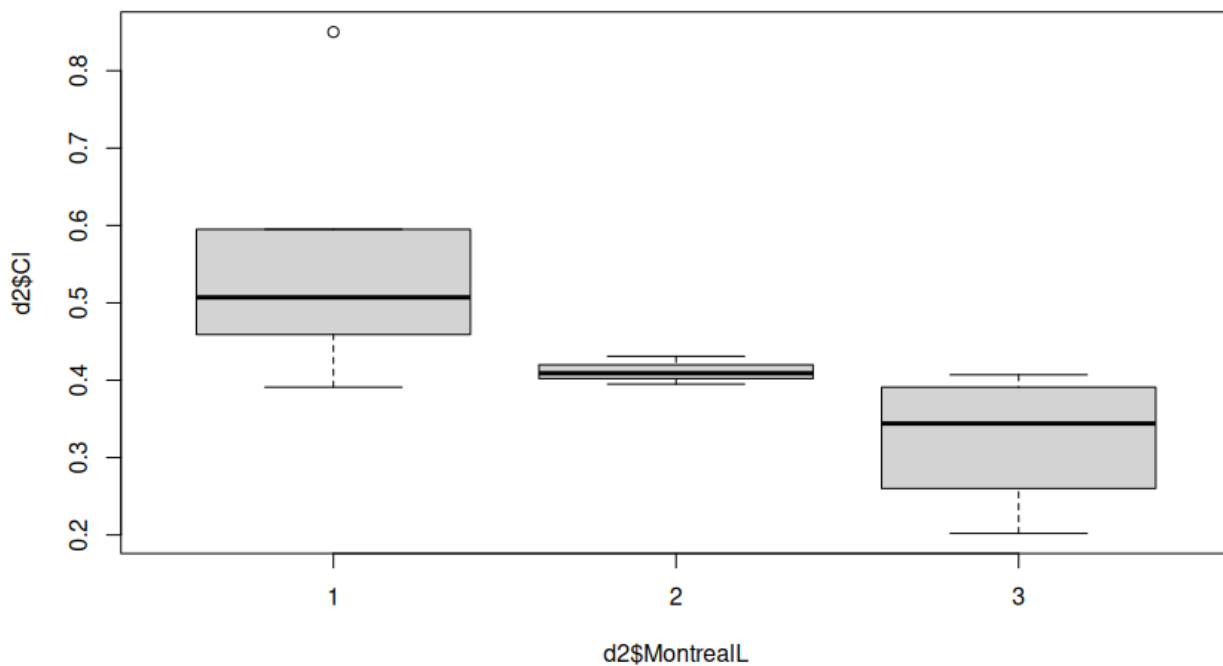
Relación entre CI (eje Y) y número de biológico (eje X). El número en eje X de pacientes es 1=12 y en 5=1

Figura 15 Relación entre CI e intensificación en IFX



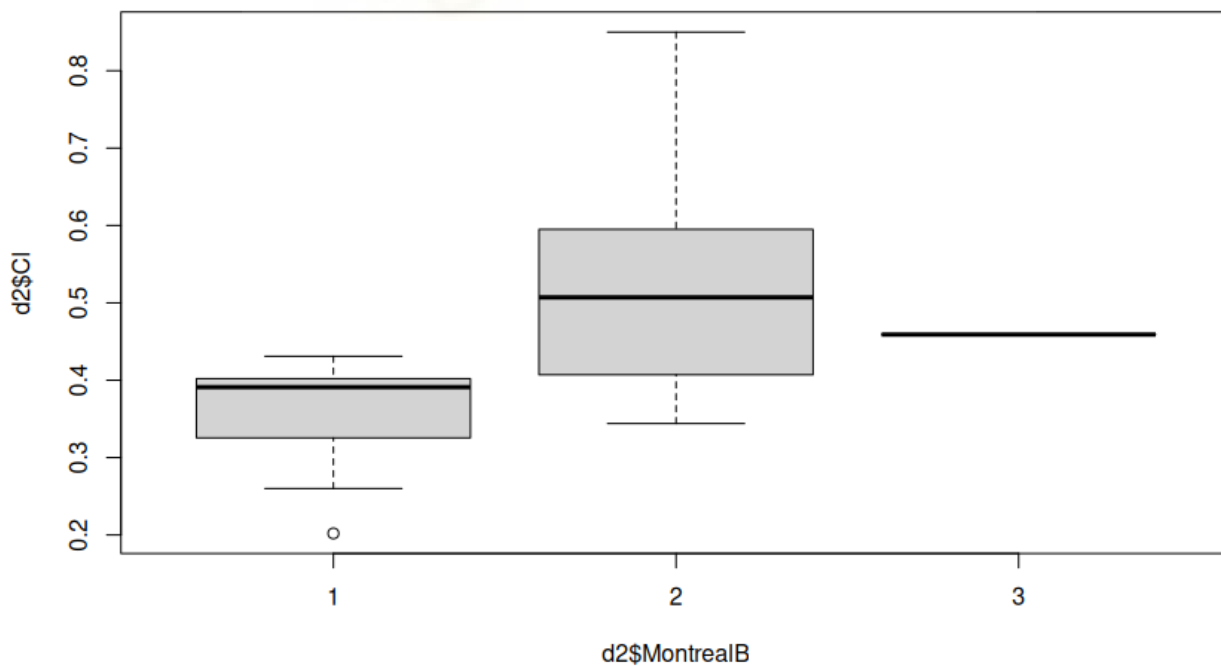
Relación entre CI (eje Y) e intensificación (eje X). El número en eje X la cantidad de pacientes N para No es =7 y para Si=6

Figura 16 Relación entre CI y Montreal L en IFX



Relación entre CI (eje Y) y Montreal L (eje X). El número en eje X la cantidad de pacientes (N) para L1=5, L2=3, L3=5

Figura 17 Relación entre CI y Montreal B en IFX



Relación entre CI (eje Y) y Montreal B (eje X). El número en eje X la cantidad de pacientes (N) para B1=7, B2=5, B3=1

VEDOLIZUMAB: el análisis de regresión lineal univariante encontró asociaciones estadísticamente significativas con el aclaramiento de VDZ de las variables clínicas de intensificación y la edad al diagnóstico en la clasificación de Montreal A3. En este caso, se encontró una asociación significativa con la variable inmunológica IL10 (Tabla 24).



Tabla 24 Regresión univariante variables clínicas e inmunológicas VDZ con CI como variable dependiente

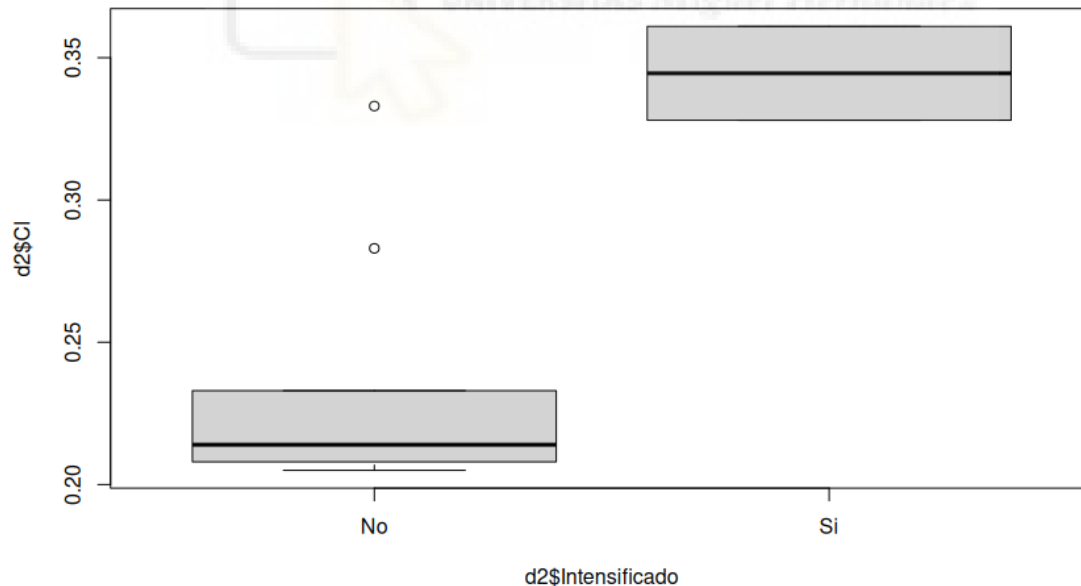
Parámetros	P valor	beta	CI95 (bajo)	CI95 (alto)
Edad	0.28943	0.001808	-0.001825	0.00544
Sexo	0.30057	-0.039167	-0.119835	0.041502
Fumador	0.6378	0.0267	-0.099147	0.152547
Cirugía_previa	0.72139	-0.014357	-0.102616	0.073901
Número_biológico	0.15555	-0.029543	-0.072658	0.013573
Intensificado	0.00944	0.108611	0.033831	0.183391
Montreal A3	0.05357	0.067767	-0.001287	0.136821
Montreal L2	0.62491	0.0242	-0.085573	0.133973
Montreal L3	0.955	-0.00280	-0.112573	0.106973
Montreal B2	0.65654	-0.0325	-0.194798	0.129798
Montreal B3	0.6630	-0.01900	-0.115992	0.077992
Tratamiento concomitante	0.93228	0.003708	-0.092295	0.099712
PCR	0.67936	-0.027358	-0.172268	0.117553
Calprotectina	0.50411	0.000107	-0.00024	0.000454
Hemoglobina	0.54157	0.008431	-0.021631	0.038494
Hematocrito	0.47097	0.004159	-0.008344	0.016663
Albumina	0.2858	5.6e-05	-5.6e-05	0.000168
Leucocitos	0.45528	-1.1e-05	-4.4e-05	2.1e-05
INF alfa valle	0.46884	-2e-05	-8e-05	4e-05
IL23 valle	0.47513	-4e-05	-0.000163	8.3e-05
IL10 valle	0.01691	0.003388	0.000789	0.005987
IL12 valle	0.46884	-0.002137	-0.00862	0.004345
INF gamma valle	0.35103	-0.014757	-0.04912	0.019606
INF alfa pico	0.46884	-2e-05	-8.2e-05	4.1e-05
IL23 pico	0.46843	-3.8e-05	-0.000153	7.7e-05
IL10 pico	0.0274	0.013672	0.001961	0.025382
IL12 pico	0.46884	-0.002152	-0.008678	0.004374
INF gamma pico	0.92446	-0.002058	-0.05057	0.046453

En el análisis multivariante mantuvieron la significación estadística la intensificación con un mayor CI en los pacientes tratados con terapia intensificada (figura 17) y en los dos pacientes con concentraciones detectables de IL 10 (figuras 20 y 21).

Tabla 25 Regresión lineal multivariante VDZ

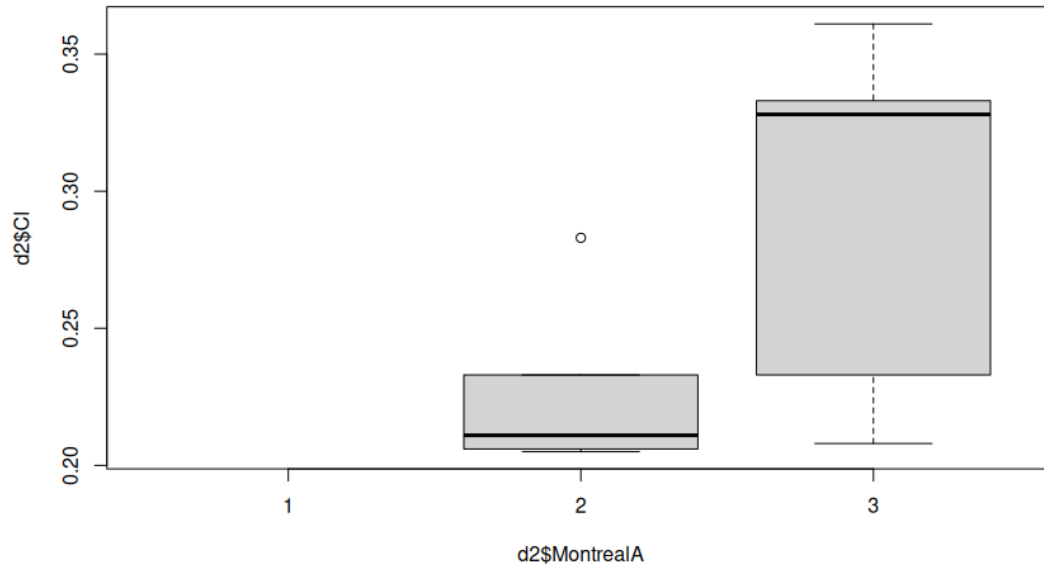
Parámetros	P valor	beta	CI95 (bajo)	CI95 (alto)
Intensificado (Si)	0.0196	0.104290	0.023447	0.185133
Montreal A3	0.8589	-0.004333	-0.061494	0.052827
IL10 valle	0.0184	0.002930	0.000697	0.005163
IL10 pico	NA	NA	NA	NA

Figura 18 Relación entre CI e intensificación en VDZ



Relación entre CI (eje Y) y intensificación (eje X). El número en eje X la cantidad de pacientes N para No es =9 y para Si=2

Figura 19 Relación entre CI y Montreal A en VDZ



Relación entre CI (eje Y) y Montreal A (eje X). El número en eje X la cantidad de pacientes (N) para A1=0, A2=6, A3=5

Figura 20 Relación entre CI y concentración de IL10 valle

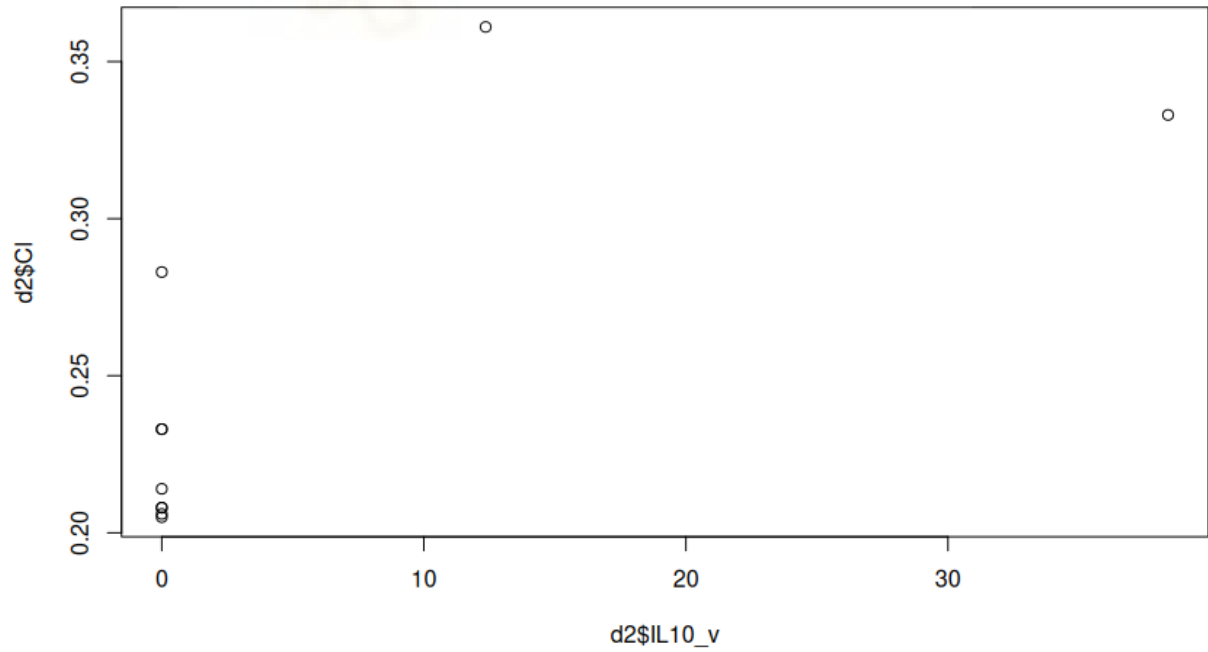
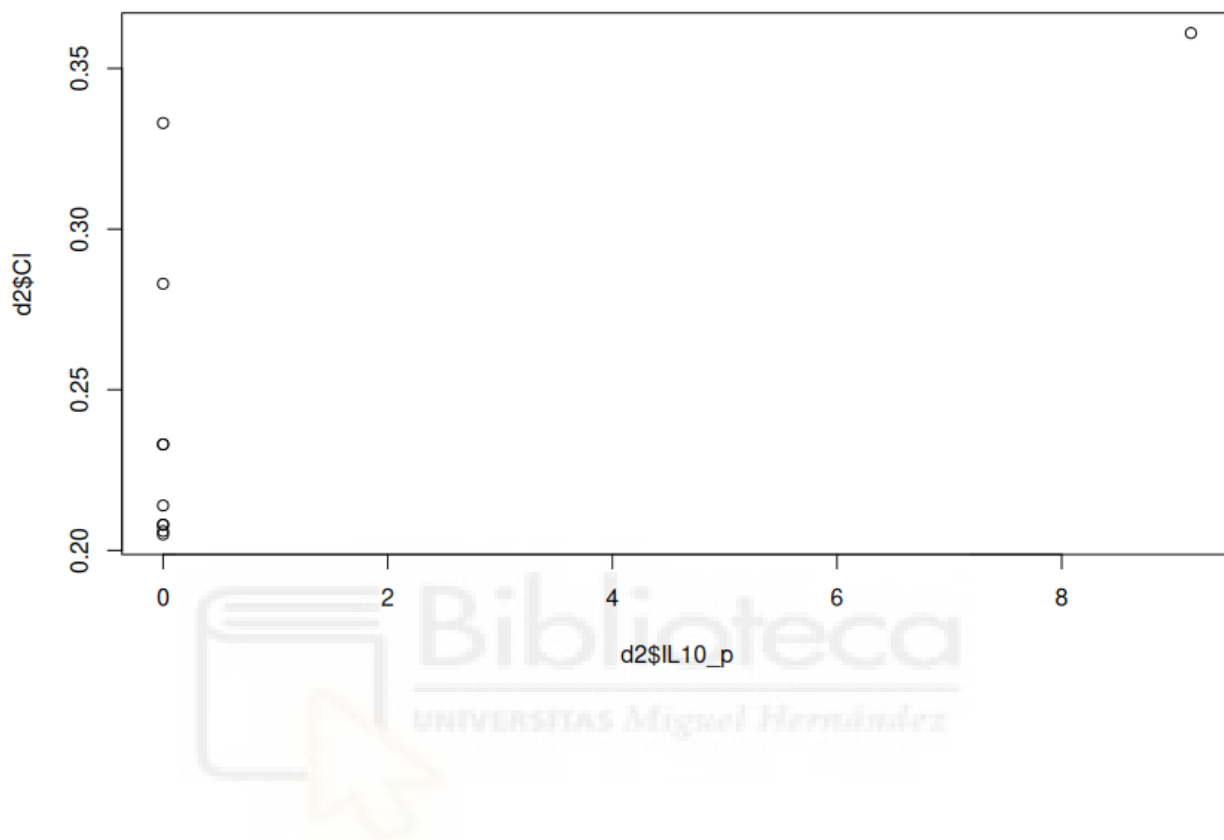


Figura 21 Relación entre CI y concentración de IL10 pico



USTEKINUMAB: el análisis de regresión lineal univariante encontró asociaciones estadísticamente significativas con el aclaramiento del USK de la variable clínica intensificación y la variable inmunológica INF gamma (Tabla 26). La variable IL 10 (medida en muestra valle y pico) se excluyó del análisis al ser todos los valores indetectables.

Tabla 26 Regresión univariante variables clínicas e inmunológicas USK con CI como variable dependiente

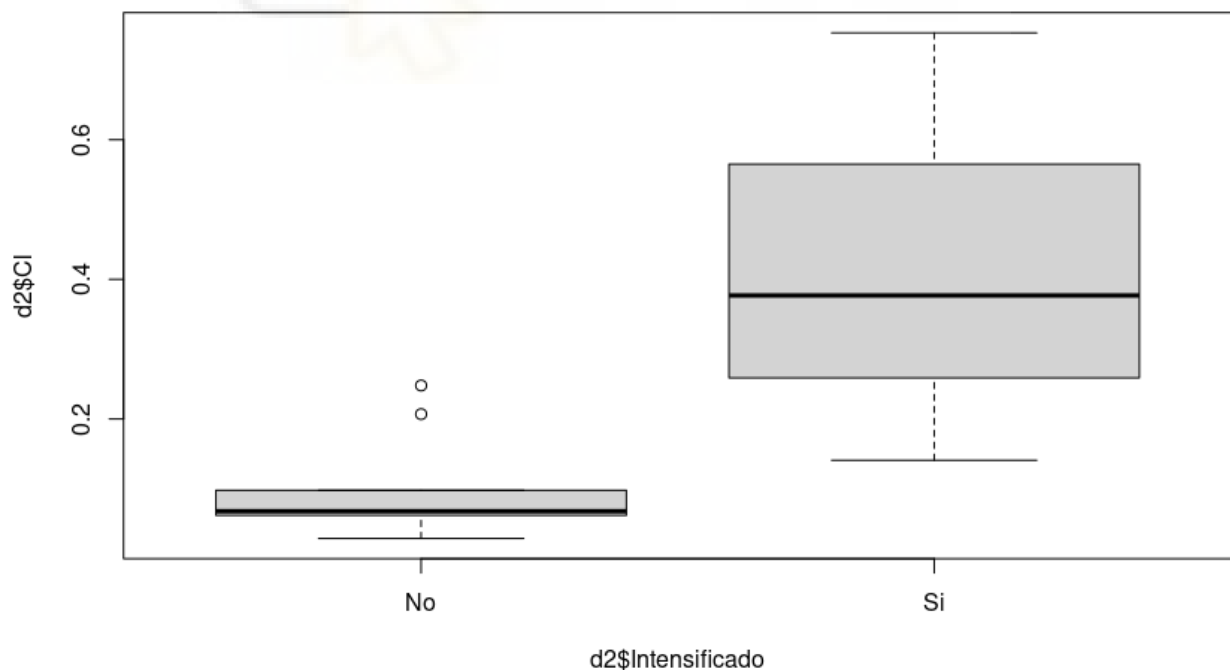
Parámetros	P valor	beta	CI95 (bajo)	CI95 (alto)
Edad	0.85925	-8e-04	-0.010596	0.008996
Sexo	0.69387	0.051286	-0.230738	0.33331
Fumador	0.20881	0.217667	-0.146038	0.581371
Cirugía previa	0.73937	0.0434	-0.239281	0.326081
Número biológico	0.81887	0.01475	-0.125041	0.154541
Intensificado	0.01008	0.325	0.09618	0.55382
Montreal A3	0.7611	-0.0415	-0.337418	0.254418
Montreal L2	0.9353	0.016	-0.417561	0.449561
Montreal L3	0.455	0.1115	-0.211657	0.434657
Montreal B2	0.71719	0.053833	-0.271932	0.379598
Montreal B3	0.6399	-0.08817	-0.500230	0.323897
Tratamiento concomitante	0.48946	-0.101667	-0.417365	0.214032
PCR	0.72075	0.013218	-0.066877	0.093313
Calprotectina	0.10836	0.000255	-6.7e-05	0.000577
Hemoglobina	0.76179	-0.014529	-0.118436	0.089379
Hematocrito	0.51317	-0.012968	-0.055588	0.029651
Albumina	0.74817	5.1e-05	-0.000293	0.000395
Leucocitos	0.18229	2.6e-05	-1.4e-05	6.6e-05
INF alfa valle	0.57021	-0.004588	-0.022462	0.013285
IL23 valle	0.64674	-0.001191	-0.006962	0.004579
IL12 valle	0.8081	-0.000575	-0.005856	0.004706
INF gamma valle	0.01024	0.092126	0.028505	0.155747
INF alfa pico	0.57021	-0.004445	-0.02176	0.01287
IL23 pico	0.50187	-0.001754	-0.007504	0.003997
IL12 pico	0.69825	-0.000703	-0.004736	0.00333
INF gamma pico	0.01024	0.111892	0.034621	0.189163

En el análisis multivariante se perdió la significación estadística de las variables intensificación e INF gamma (tabla 27). La mediana del aclaramiento en los pacientes intensificados fue mayor que en los no intensificados, aunque el reducido número de pacientes y la variabilidad de los datos determinó la no significación estadística de dicha diferencia (figura 21). Por otro lado, la relación entre el INF gamma, medido en muestras pico o valle, y el aclaramiento fue a expensas de un solo paciente que tenía concentraciones elevadas de INF gamma y CI de USK.

Tabla 27 Regresión lineal multivariante USK

Parámetros	P valor	beta	CI95 (bajo)	CI95 (alto)
Intensificado (Si)	0.66370	0.03900	-0.164213	0.242213
INF gamma valle	0.07841	0.08033	-0.011896	0.172549
INF gamma pico	NA	NA	NA	NA

Figura 22 Relación entre CI e intensificación en USK



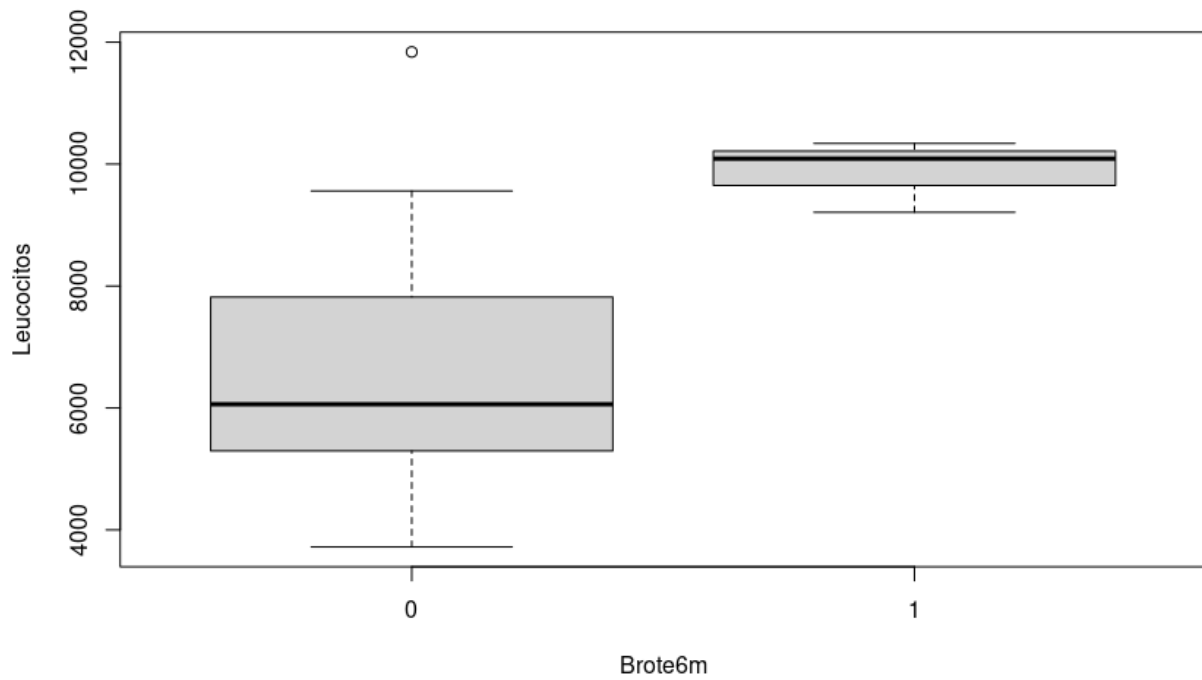
Relación entre CI (eje Y) e intensificación (eje X). El número en eje X la cantidad de pacientes N para No es =9 y para Si=3

V. Estudio de la relación entre los parámetros farmacocinéticos, cambios clínicos e inmunológicos y la presencia de brote de EC a los 6 meses.

Los pacientes fueron seguidos durante 6 meses tras su inclusión en el estudio para identificar si presentaban o no brotes de la enfermedad y el número de estos e identificar mediante análisis de regresión logística la posible asociación y valor predictivo de los valores de las variables clínicas, farmacocinéticas e inmunológicas recogidas al inicio del estudio con el desarrollo de brotes de la enfermedad en los 6 meses siguientes.

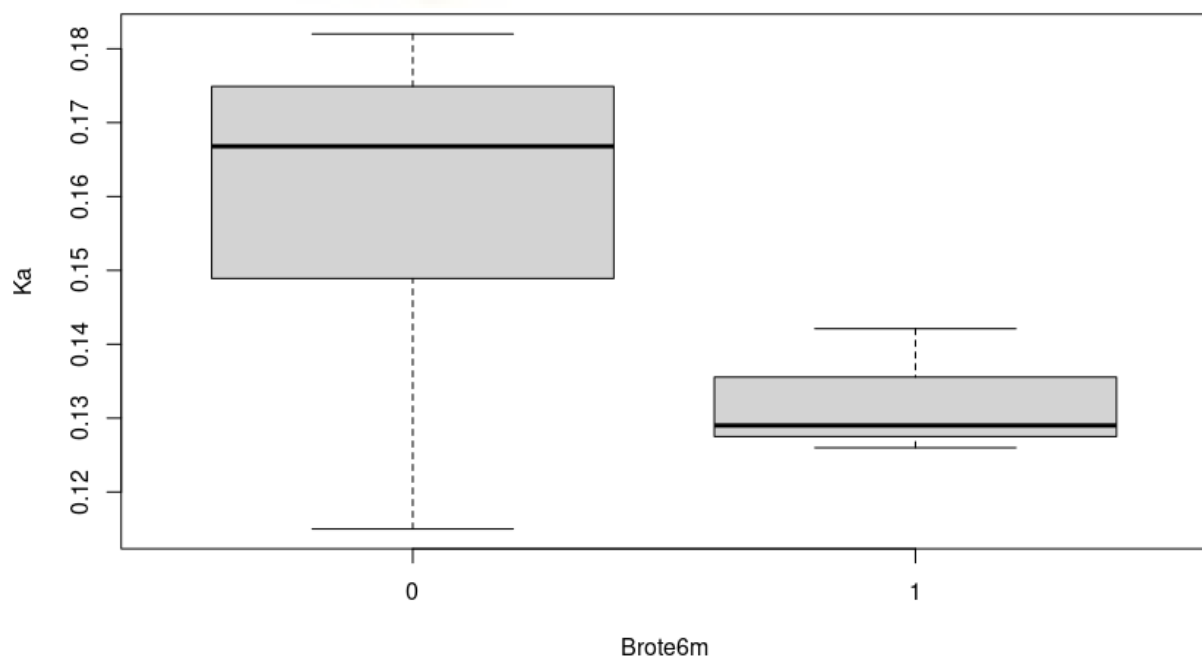
ADALIMUMAB: ninguna de las variables clínicas, inmunológicas o farmacocinéticas estudiadas en el momento de la inclusión de los pacientes al estudio mostró una asociación significativa en el análisis de regresión logística en el grupo de pacientes tratados con ADA con la presencia de brote en los 6 meses de seguimiento. Las variables leucocitos ($p=0,107$), y la K_a ($p=0,103$) mostraron valores p iguales o inferiores a 0,1. En las figuras 23 y 24 se aprecia como los pacientes que desarrollaron un brote en los 6 meses siguientes tenían cifras mayores de leucocitos y menor velocidad de absorción del fármaco. En la tabla 2 se muestran los valores de las diferentes variables clínicas, inmunológicas y farmacocinéticas de los pacientes tratados con ADA que desarrollaron uno o más brotes en el seguimiento de 6 meses comparados con los que no presentaron brotes

Figura 23 Brote a los 6 meses en relación con la cantidad de leucocitos en pacientes tratados con ADA



Relación entre leucocitos (eje Y) y brote a los 6 meses (eje X). El número en eje 0= sin brote 1= brote.

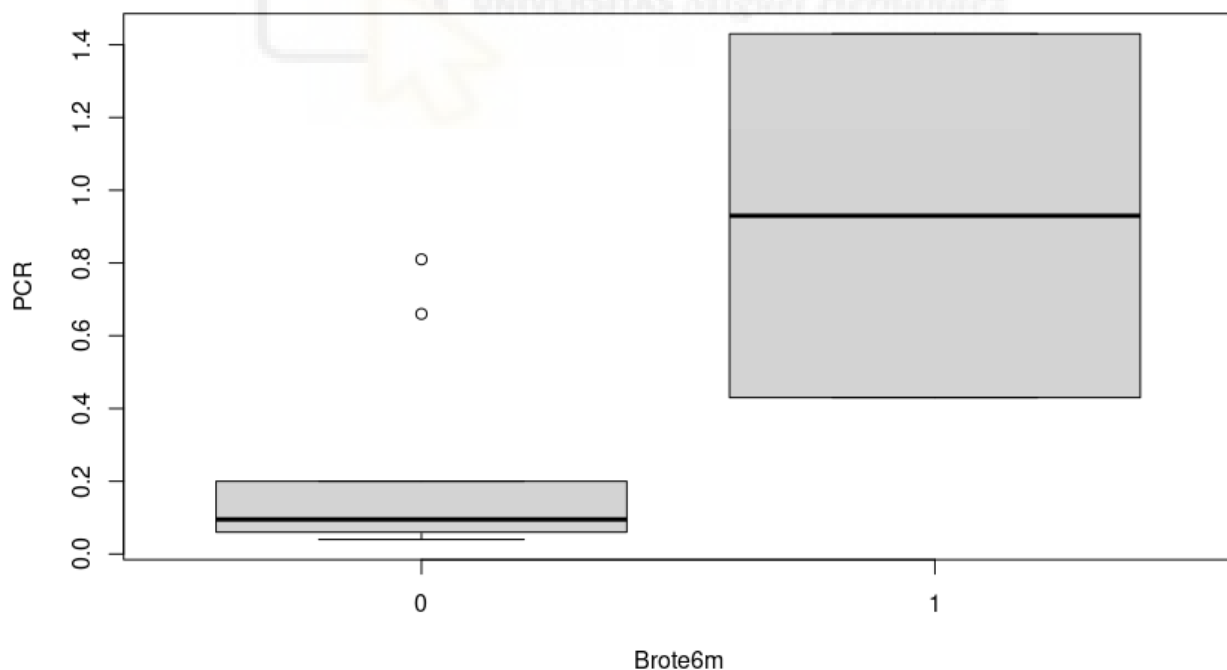
Figura 24 Brote a los 6 meses en relación con la Ka en pacientes tratados con ADA



Relación entre Ka (eje Y) y brote a los 6 meses (eje X). El número en eje 0= sin brote 1= brote.

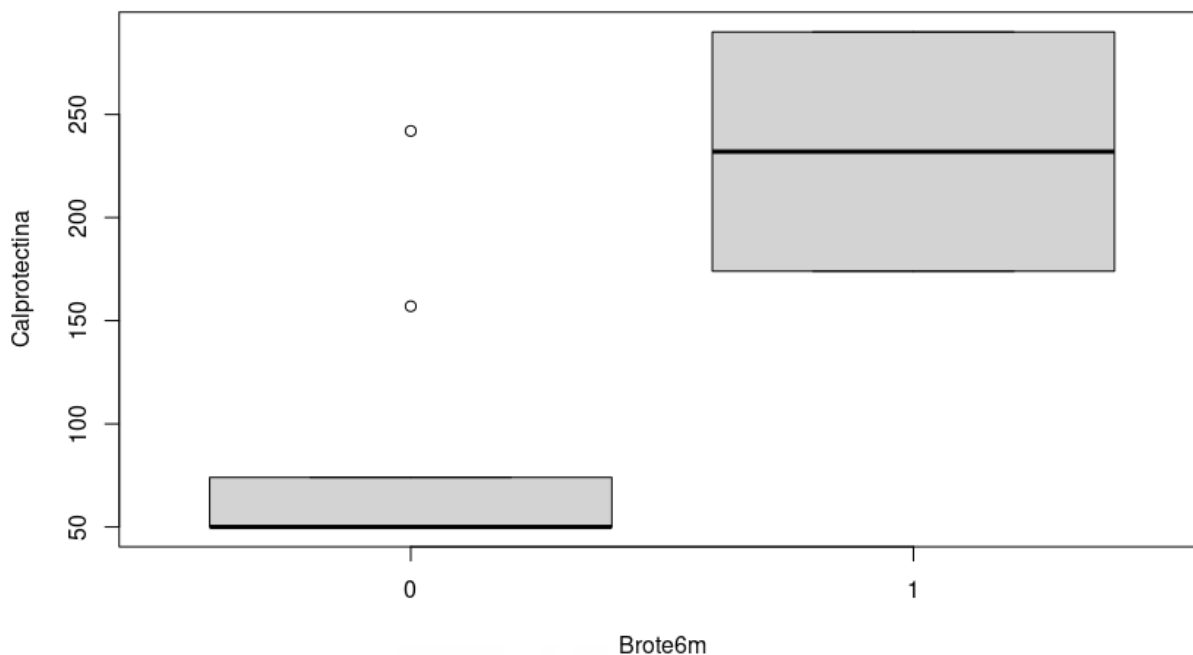
INFLIXIMAB: en el caso del IFX tampoco se encontraron en el análisis de regresión logística asociaciones significativas entre las variables clínicas, inmunológicas o farmacocinéticas estudiadas en el momento de la inclusión de los pacientes en el estudio con el desarrollo de brotes en los 6 meses de seguimiento tabla 30. Las variables PCR ($p=0,116$) y calprotectina ($p=0,098$) mostraron valores p iguales o inferiores a 0,1. En las figuras 25 y 26 se aprecia como los pacientes que desarrollaron un brote en los 6 meses siguientes tenían cifras mayores de PCR y calprotectina. En la tabla 3 se muestran los valores de las diferentes variables clínicas, inmunológicas y farmacocinéticas de los pacientes tratados con IFX que desarrollaron uno o más brotes en el seguimiento de 6 meses comparados con los que no presentaron brotes.

Figura 25 Brote a los 6 meses en relación con la concentración de PCR en pacientes tratados con IFX



Relación entre concentración de PCR (eje Y) y brote a los 6 meses (eje X). El número en eje 0= sin brote 1= brote.

Figura 26 Brote a los 6 meses en relación con la concentración de calprotectina en pacientes tratados con IFX



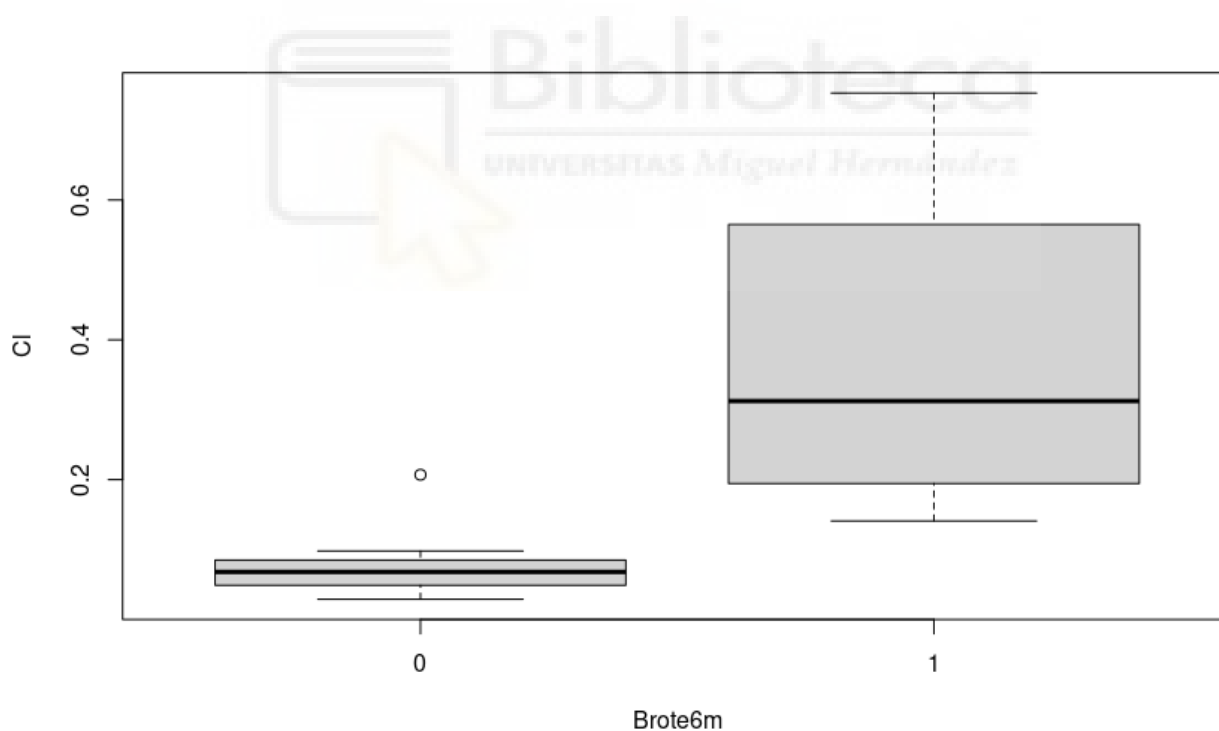
Relación entre concentración de calprotectina (eje Y) y brote a los 6 meses (eje X). El número en eje 0= sin brote 1= brote.

VEDOLIZUMAB: Para VDZ no existe ninguna característica ya sea clínica, inmunológica o parámetros PK que presente una asociación significativa con el desarrollo de brotes en los 6 meses de seguimiento en el análisis de regresión logística.

En la tabla 4 se recogen los datos de los pacientes tratados con VDZ clasificados según si presentaron o no uno o más brotes durante los 6 meses de seguimiento. En esta tabla se muestra como en el momento de la inclusión de los pacientes tratados con VDZ en el estudio la citocina IL23 era detectable en el suero del subgrupo de pacientes que en los 6 meses de seguimiento van a desarrollar al menos 1 brote de la enfermedad mientras que eran indetectables en todos los pacientes que no desarrollaron brotes.

USTEKINUMAB: En el análisis de regresión logística univariante de los datos de los pacientes tratados con USK tan sólo la variable aclaramiento del fármaco mostró una asociación con el desarrollo de brotes en los 6 meses de seguimiento con valor p igual o menor a 0,1 (figura 27). En la tabla 5 se muestran los valores de las diferentes variables clínicas, inmunológicas y farmacocinéticas de los pacientes tratados con USK que desarrollaron uno o más brotes en el seguimiento de 6 meses comparados con los que no presentaron brotes.

Figura 27 Brote a los 6 meses en relación con el CI en pacientes tratados con USK



Relación entre CI (eje Y) y brote a los 6 meses (eje X). El número en eje 0= sin brote 1= brote.

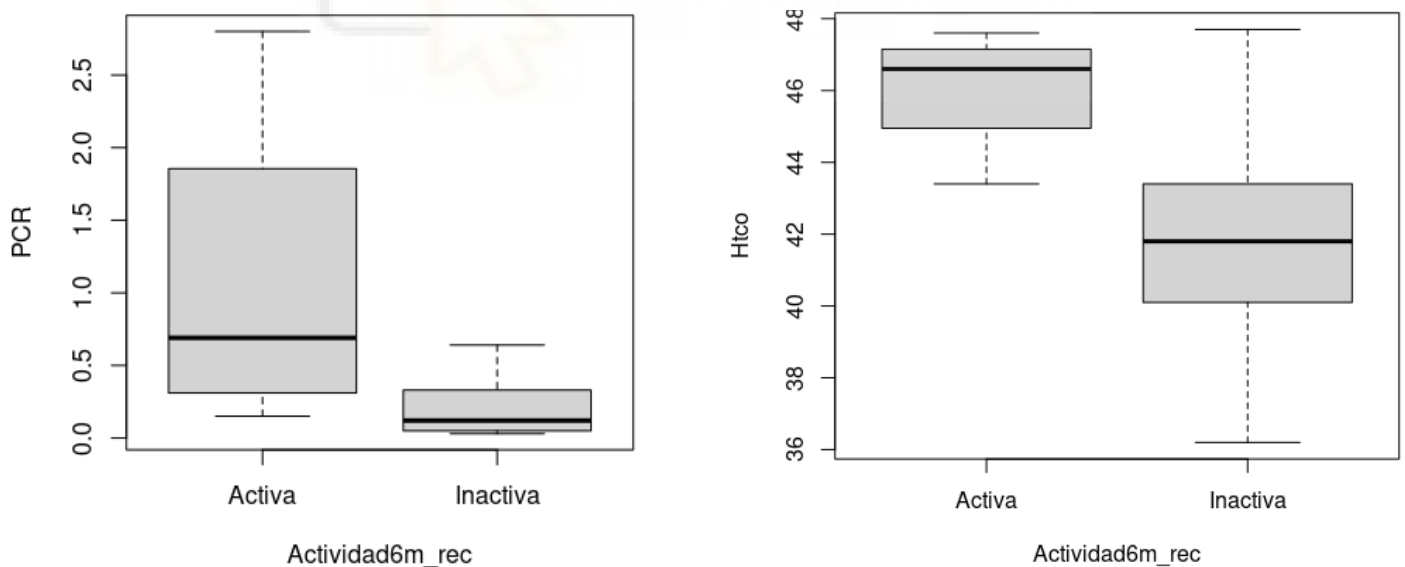
VI. Estudio de la relación entre los parámetros farmacocinéticos, cambios clínicos e inmunológicos y la presencia de actividad de EC a los 6 meses de seguimiento

Se llevó a cabo un análisis de regresión logística de la posible asociación y valor predictivo de los valores de las variables clínicas, farmacocinéticas e inmunológicas recogidas al inicio del estudio con el estado de actividad de la enfermedad tras 6 meses de seguimiento cuyos resultados se muestran a continuación desglosados por fármaco biológico.



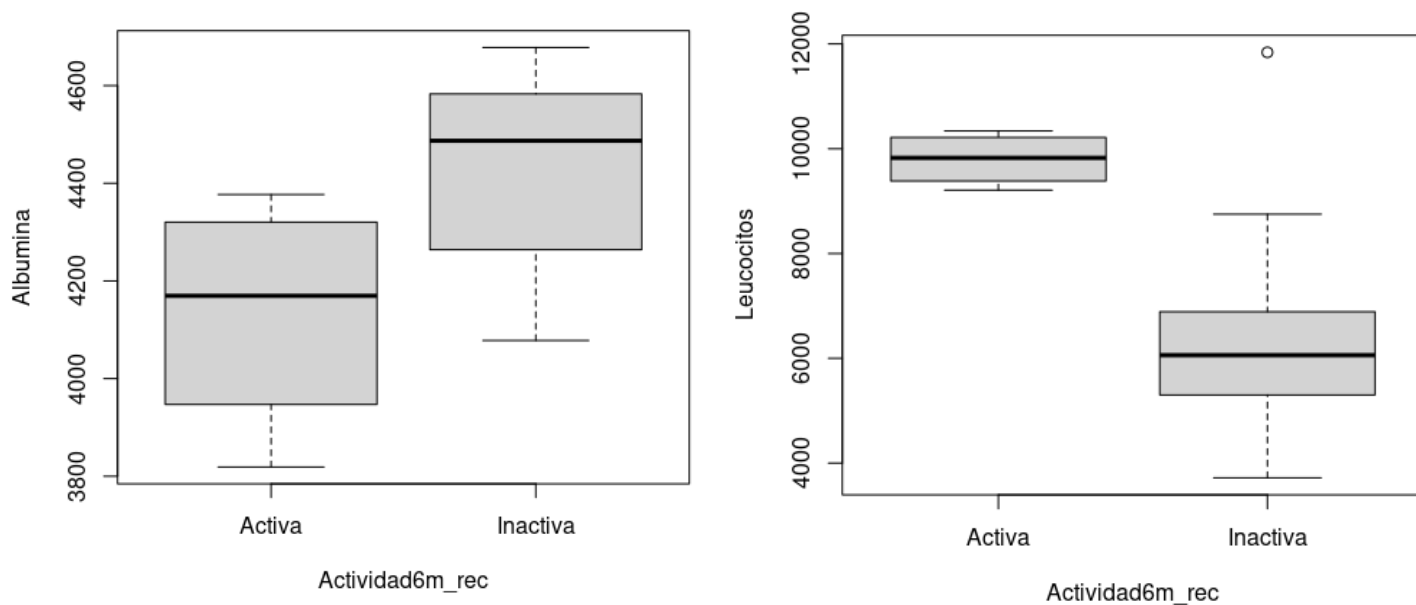
ADALIMUMAB: En los pacientes tratados con ADA se observó en el análisis de regresión logística univariante asociaciones con valores p inferiores o iguales a 0,1 en el caso de las variables hematocrito ($p=0,08$), albumina ($p=0,11$), leucocitos ($p=0,08$) y la Ka ($p=0,11$). En las figuras 28, 29 y 30 se aprecia como los pacientes que presentaban una enfermedad activa a los 6 meses de seguimiento tenían en el momento de su inclusión en el estudio cifras mayores de hematocrito y leucocitos y valores más bajos de albúmina. La Ka del ADA fue más baja en los pacientes que 6 meses después presentaban una enfermedad activa. En la tabla 6 se comparan los valores en el momento de la inclusión en el estudio de las diferentes variables clínicas, inmunológicas y farmacocinéticas de los pacientes tratados con ADA según el estado de actividad de la enfermedad a los 6 meses de seguimiento.

Figura 28 Actividad a los 6 meses en relación con la PCR (figura izquierda) y el hematocrito (figura derecha) en pacientes tratados con ADA



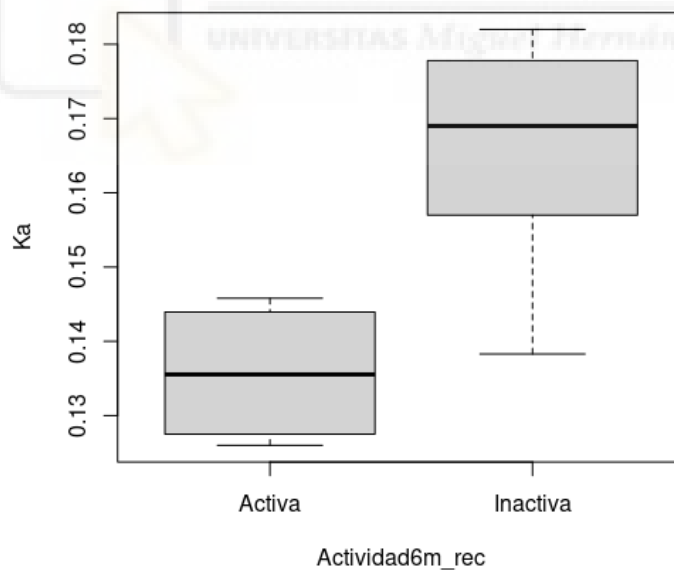
Relación entre PCR figura izquierda y hematocrito figura derecha (eje Y) y actividad a los 6 meses (eje X).

Figura 29 Actividad a los 6 meses en relación con la albumina (figura izquierda) y leucocitos (figura derecha) en pacientes tratados con ADA



Relación entre albumina figura izquierda y leucocitos figura derecha (eje Y) y actividad a los 6 meses (eje X).

Figura 30 Actividad a los 6 meses en relación con la Ka en pacientes tratados con ADA



Relación entre Ka (eje Y) y actividad a los 6 meses (eje X).

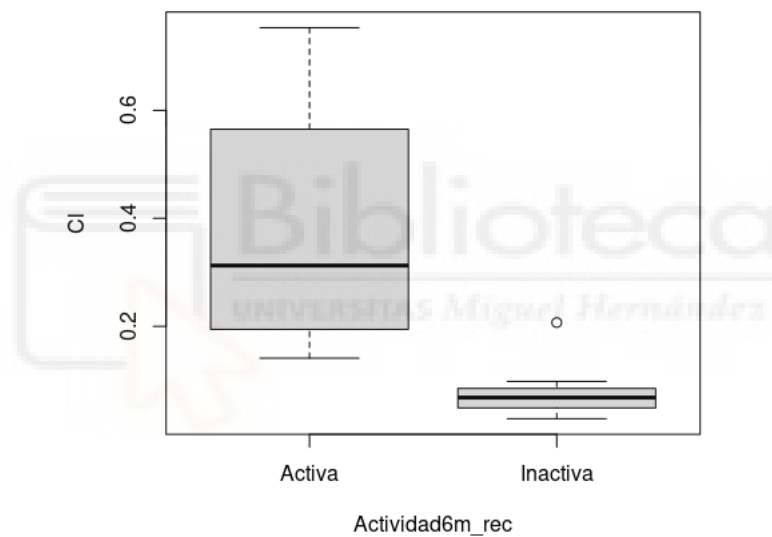
INFLIXIMAB: Para IFX no existe ninguna característica clínica, inmunológica o parámetro farmacocinético que presente una asociación significativa en el análisis de regresión logística con el estado de actividad de la enfermedad tras 6 meses de seguimiento.

En la tabla 7 se recogen los datos de los pacientes tratados con IFX clasificados según el estado de actividad de la enfermedad tras 6 meses de seguimiento.

VEDOLIZUMAB: En los pacientes tratados con VDZ se observó en el análisis de regresión logística univariante una asociación con un valor p inferior o igual a 0,1 sólo en el caso de la variable concentración valle del fármaco ($p=0,11$) aunque sólo hubo 3 pacientes con enfermedad activa a los 6 meses de seguimiento (figura 8). En la tabla 8 del anexo se muestra como en el momento de la inclusión de los pacientes tratados con VDZ en el estudio las citocinas INF alfa, IL23 e IL12 eran detectables en el suero del subgrupo de pacientes que 6 meses después tendrán una enfermedad activa a pesar del tratamiento mientras que eran indetectables en todos los pacientes con enfermedad inactiva a los 6 meses.

USTEKINUMAB: En los pacientes tratados con USK se observó en el análisis de regresión logística univariante una asociación con un valor p inferior o igual a 0,1 sólo en el caso de la variable aclaramiento (p=0,09) que fue mayor en los pacientes que a los 6 meses de seguimiento tenían una enfermedad activa (figura 31).

Figura 31 Actividad a los 6 meses en relación con el CI en pacientes tratados con USK



Relación entre el CI (eje Y) y actividad a los 6 meses (eje X).

5. DISCUSIÓN

La terapia anti-TNF ha demostrado en ensayos clínicos ser eficaz en pacientes con EC, aunque solo un tercio de los pacientes permanecen en remisión clínica al año. Una posible explicación de esta pérdida de respuesta es la alta variabilidad intra e interindividual de la farmacocinética de los anti-TNF influenciada por factores como la dosis, la vía de administración, las proteínas séricas, el género, el peso corporal, la inflamación sistémica y el desarrollo de inmunogenicidad ([Nguyen et al., 2015](#)) (Kurnool y otros, 2018) (Ottaviani y otros, 2015). En consecuencia, se han realizado numerosos estudios para determinar las concentraciones séricas de anti-TNF que pudieran servir como guía para identificar pacientes no respondedores o que pueden perder la respuesta con el tiempo. El resultado de estos estudios se ha traducido en unos rangos de concentraciones mínimas o valle de anti-TNF (3-8 µg/mL para IFX y 5-12 µg/mL para ADA) que estarían asociadas a una mayor probabilidad de mantener la remisión en el tiempo. Estos rangos fruto del consenso de la comunidad científica se han basado en los resultados de numerosos estudios, muchos de ellos retrospectivos ([Mitrev et al., 2017](#) ; [Papamichael et al., 2019](#)), y su amplitud refleja una gran variabilidad.

En nuestro trabajo, hemos analizado, en un primer estudio, la existencia de una posible relación entre las concentraciones séricas de anti-TNF en muestras valle de 62 pacientes tratados con IFX y 49 tratados con ADA tomadas en situación de equilibrio estacionario y sin presencia de anticuerpos anti-TNF y el grado de inflamación y activación inmunitaria como factor involucrado en la variabilidad farmacocinética. En este estudio,

pudimos constatar que el 95% de los pacientes tratados con IFX tenían concentraciones séricas valle superiores al valor percentil 50 esperable según los parámetros PK previamente publicados. En estudios PK poblacionales de IFX se han identificado diversos factores asociados a un mayor aclaramiento del fármaco y por tanto a concentraciones más bajas, como el peso corporal, la presencia de anticuerpos anti-IFX, las concentraciones de albúmina ([\(Mitrev y otros, 2017\)](#) [et al., 2020](#) ; [Hanzel et al., 2021](#)), (Bond y otros, 2016) el uso concomitante de inmunosupresores y el grado de inflamación sistémica ([Hemperly y Vande Castele, 2018](#)). No podemos descartar un sesgo de selección debido a un cambio temprano a otros tratamientos en pacientes que no lograron respuesta con IFX y no fueron incluidos, ya que para su inclusión se requirió el mantenimiento de una dosis estable durante al menos 3 meses. Por otra parte, la exclusión de pacientes con inmunogenicidad, la administración de dosis de IFX ajustadas por peso, y la presencia de valores normales de albúmina y PCR como indicadores de baja inflamación sistémica explicaría que los pacientes tratados con IFX en nuestro estudio mostraran concentraciones valle en el rango superior de lo esperado en estos pacientes. También debe tenerse en consideración que en algunos pacientes se determinan las concentraciones valle del IFX como parte de la rutina asistencial de manera que aquellos pacientes que no alcanzaran concentraciones mínimas del fármaco podrían ser cambiados a otros tratamientos y no ser incluidos en el estudio que precisaba de al menos 3 meses previos de tratamiento continuado a dosis estable.

Un hallazgo de nuestro estudio fue el hecho de que 8 pacientes tratados con IFX presentaron concentraciones por encima del rango terapéutico recomendado sin

diferencias de dosis, clínicas ni analíticas con el grupo que presentaba concentraciones en rango, excepto por la distribución por género, ya que todos los pacientes con niveles altos eran varones. El verdadero significado de este hallazgo y los aspectos fisiopatológicos y/o sociales que pudieran estar implicados precisaría de un estudio específico

En el estudio se identificó la existencia de una asociación negativa entre las concentraciones séricas de IFX y las de TNF- α , IL-12 e interferón- γ y de una asociación positiva con IL-10, una citocina anti-inflamatoria. Estos resultados son consistentes con los observados previamente por nuestro grupo ([Piñero et al., 2017](#) ; [Zapater et al., 2019](#)) y respaldan la idea de un efecto anti-inflamatorio del IFX en esta patología. Por otro lado, cabe resaltar que se observaron concentraciones más altas de IL-10 y más bajas de IFN- γ en los pacientes con concentraciones de IFX por encima del rango terapéutico recomendado y concentraciones más altas de IL-26 en los pacientes con esquemas intensificados de IFX. En trabajos previos, se han descrito concentraciones aumentadas de IL-10 en el suero ([Zapater et al., 2019](#)), producción reducida de interferón- γ a nivel celular en la mucosa intestinal ([Agnholt y Kaltoft, 2001](#)) y una producción aumentada de IL-26 en la mucosa intestinal inflamada ([Dambacher et al., 2009](#) ; [Fujii et al., 2017](#)) en pacientes tratados con IFX, pero los resultados de nuestro estudio muestran que estas variaciones a nivel sistémico de las concentraciones de citocinas se asocia a cambios en las concentraciones y dosis del fármaco.

Clínicamente, la evolución de los pacientes durante el seguimiento de 6 meses fue similar en todos los pacientes tratados con IFX lo que es consistente con la observación

de que los niveles séricos del fármaco se encontraran en todos los casos por encima de las concentraciones mínimas asociadas con eficacia ([Mitreva et al., 2017](#) ; [Papamichael et al., 2019](#)).

Los parámetros PK de ADA muestran en la literatura científica una gran variabilidad. Esta variabilidad se ha observado tanto en voluntarios sanos como en otras enfermedades inflamatorias distintas de la EII como la artritis reumatoide (Shin y otros, 2018) (Hyland y otros, 2016).

En nuestra cohorte de pacientes resulta llamativo el hecho de que la mitad de los pacientes tratados con ADA mostraban concentraciones valle por debajo del intervalo recomendado (5-12 µg/ml). Estudios previos han descrito hasta un 30% de pacientes con niveles subterapéuticos de ADA, aunque los rangos de concentración varían entre estudios ([Carlsen et al., 2018](#) ; [Reinhold et al., 2020](#)) demostrando la incertidumbre que todavía persiste sobre los límites del rango terapéutico de los fármacos anti-TNF.

En nuestro estudio, el peso corporal fue el único parámetro clínico que se asoció significativamente con las concentraciones mínimas de ADA. Esto concuerda con estudios previos que han asociado el peso y la administración subcutánea de ADA con la variabilidad interindividual de los niveles de ADA (Vande Casteele y otros, 2019). De especial interés es la observación de que esta relación es muy fuerte en pacientes con dosis intensificadas. Queda por determinar en estudios específicos de absorción del fármaco en población obesa si la absorción subcutánea de ADA tras su administración a

dosis más altas en pacientes con mayor grosor de la capa de tejido graso subcutáneo está disminuida.

De forma similar a IFX, los pacientes tratados con ADA mostraron diferentes cambios en las citocinas séricas según los niveles del fármaco. Los pacientes que no alcanzaron los niveles terapéuticos de ADA presentaron concentraciones más bajas de IL-10 lo que coincide con estudios previos (Zapater, y otros, 2019) (Piñero P., 2017). Por otro lado, los pacientes con dosis intensificadas del fármaco mostraron un aumento significativo de las concentraciones séricas de IL-12, una citocina importante en la regulación de la inflamación intestinal (Friedrich M., 2019). Queda por aclarar si los niveles elevados de IL-12 son consecuencia del mal control de la enfermedad o un efecto directo de las dosis altas de ADA.

Todos estos datos nos muestran que los pacientes con EC tratados con los anti-TNF IFX y ADA asocian variaciones en las concentraciones sistémicas de citocinas que guardan relación con los niveles séricos de los fármacos.

ESTUDIO B

En nuestro estudio, los pacientes tratados con USK y VDZ tenían una edad significativamente mayor que los tratados con antiTNF y en el caso de USK habían recibido un mayor número de ciclos previos de tratamiento con otros fármacos biológicos y mostraban cifras mayores de calprotectina en el momento del estudio. Estos datos son coherentes con la actual estrategia de utilización de fármacos biológicos

en la EC en nuestro medio donde USK suele utilizarse cuando han fallado los fármacos anti-TNF.

En los pacientes tratados con pautas intensificadas de los fármacos IFX, USK y VDZ se observó un aclaramiento del fármaco significativamente aumentado comparado con el aclaramiento observado en pacientes no intensificados. En un artículo de IFX en CU se (Rabizadeh y otros, 2023) observa un mayor CI en pacientes con CU grave y por lo tanto con mayor actividad, dato que podría sugerir el uso de un aumento del CI del fármaco como marcador de una enfermedad que no está respondiendo y puede precisar intensificación de dosis.

Este incremento del CI se asoció significativamente en el caso de USK con un riesgo incrementado de presentar un brote en los 6 meses siguientes a la observación. Resulta relevante que no hubo una asociación entre las concentraciones pico y/o valle del USK y el desarrollo de brotes o el tener la enfermedad activa tras 6 meses de tratamiento y sí se observa una asociación con el aclaramiento lo que plantea que una monitorización basada en el cálculo del aclaramiento pudiera tener un mayor rendimiento que la estrategia actual basada en determinar si las concentraciones del fármaco están dentro de unos rangos establecidos.

En el caso del ADA no se observó asociaciones entre los valores del CI del fármaco y el desarrollo de brotes o el tener la enfermedad activa tras 6 meses de tratamiento, pero sí se midieron valores más bajos de Ka del ADA en los pacientes que 6 meses después

presentaban una enfermedad activa lo que plantea la posibilidad de que un problema en la absorción del fármaco pudiera explicar un peor control de la enfermedad.

En nuestro estudio no se vieron cambios significativos en las cifras de las concentraciones séricas de las citocinas estudiadas. En la mayoría de los pacientes tratados con fármacos anti-TNF o con USK las concentraciones séricas de las diferentes citocinas medidas en el momento del estudio farmacocinético fueron muy bajas, incluso indetectables, lo que impide su asociación con los cambios PK o con el desarrollo de brotes de la enfermedad durante el seguimiento. Estas concentraciones séricas de citocinas tan bajas son coherentes con una población de pacientes tratada durante meses con una dosis estable de uno de estos fármacos biológicos. Sin embargo, se observó un patrón diferente en el caso de los pacientes tratados con VDZ en los que en el momento de la inclusión en el estudio las citocinas INF alfa, IL23 e IL12 eran detectables en el suero del subgrupo de pacientes que 6 meses después muestran una enfermedad activa a pesar del tratamiento mientras que fueron indetectables en los pacientes con enfermedad inactiva a los 6 meses.

6. CONCLUSIONES

- 1) Existe una asociación entre las concentraciones de IFX y las concentraciones de la citocina IL-10. Las concentraciones de IL-26 fueron significativamente superiores en los pacientes con pauta intensificada de IFX.
- 2) Los pacientes tratados con ADA mostraron menores concentraciones de IL-10 en pacientes con niveles subterapéuticos y un aumento de IL-12 en aquellos con dosis altas.
- 3) Se observa un aumento en el aclaramiento de IFX, ADA, USK y VDZ en los pacientes tratados con pautas intensificadas de estos fármacos.
- 4) En el caso del VDZ, el aumento en el aclaramiento del fármaco se asoció con mayores concentraciones de IL-10.
- 5) En los pacientes tratados con USK se observó un mayor aclaramiento del fármaco entre los pacientes que desarrollaron brotes en los 6 meses de tratamiento siguientes y presentaban una enfermedad activa al final de estos 6 meses.
- 6) La constante de absorción (K_a) del ADA fue más baja en los pacientes que tras 6 meses de tratamiento presentaban una enfermedad activa.
- 7) En los pacientes tratados con VDZ, las citocinas INF alfa, IL-23 e IL-12 eran detectables en el suero de aquellos que 6 meses después presentaron una enfermedad activa y eran indetectables en los pacientes con enfermedad inactiva.

7. PUBLICACIONES Y COMUNICACIONES

Orts B, Gutierrez A, Madero L, Sempere L, Frances R, Zapater P. Clinical and Immunological Factors Associated with Recommended Trough Levels of Adalimumab and Infliximab in Patients with Crohn's Disease. *Front Pharmacol.* 2022 Jan 3;12:795272. doi: 10.3389/fphar.2021.795272. PMID: 35046819; PMCID: PMC8762261.



8. BIBLIOGRAFÍA

- Álvarez, J., Fernández Real, J., Guarner, F., Gueimonde, M., Rodríguez, J., Saenz de Pipaon, M., & Sanz, Y. (2021). Gut microbes and health. *44(7)*, 519-535.
- Agnholt, J., & Kaltoft, K. (2001). *Infliximab Downregulates Interferon-Gamma Production in Activated Gut T-Lymphocytes from Patients with Crohn's Disease*. (Vol. 15). Cytokine.
- Aguiar Zdovc, J., Hanžel, J., Kurent, T., Sever, N., Koželj, M., & Smrekar, N. (2021, 9 30). Ustekinumab Dosing Individualization in Crohn's Disease Guided by a Population Pharmacokinetic–Pharmacodynamic Model. *Pharmaceutics [Internet]*, *13(10)*, 1587.
- Atzeni, F., Talotta, R., & Salaffi, F. (2013). Immunogenicity and autoimmunity during anti-TNF therapy. *Autoimmun Rev*, *12(7)*, 703–708.
- Battat, R., Dulai, P., Jairath, V., & Castele, V. (2019). A product review of vedolizumab in inflammatory bowel disease. *Hum Vaccin Immunother*, *15(10)*, 2482–2490.
- Berends, S., Strik, A., Van Selm, J., Löwenberg, M., Ponsioen, C., D'Haens, G., & al, e. (2018). Explaining Interpatient Variability in Adalimumab Pharmacokinetics in Patients With Crohn's Disease. *Ther Drug Monit*, *40(2)*, 202-11.
- Bernardo, D. (2013). *Human intestinal dendritic cells as controllers of mucosal immunity* (Vol. 105(5)). *Rev Esp Enferm Dig*.
- Bond, A., Asher, R., Jackson, R., Sager, K., Martin, K., Kneebone, A., & al, e. (2016, 3). Comparative analysis of the influence of clinical factors including BMI on adalimumab and infliximab trough levels. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, *28(3)*, 271-6.
- Chaparro, M., Garre, A., Núñez Ortiz, A., Diz-Lois Palomares, M., Rodríguez, C., Riestra, S., Vela, M., Benítez, J., Fernández Salgado, E., Sánchez Rodríguez, E., Hernández, V., Ferreiro-Iglesias, R., Ponferrada Díaz, Á., Barrio, J., Huguet, J., Sicilia, B., & al, e. (2021). *The Epidemiology Study Group Of Geteccu. Incidence, Clinical Characteristics and Management of Inflammatory Bowel Disease in Spain: Large-Scale Epidemiological Study*. (Vol. 10(13)). *J Clin Med*.
- Cohen, L. B., Radu M, N., Delzor, F., & Manuela G, N. (2014). «Biologic Therapies in Inflammatory Bowel Disease». *Translational Research*, *163(6)*, 533-56. .
- Cornillie, F., Shealy, D., D'Haens, G., & al, e. (2001). Infliximab induces potent anti-inflammatory and local immunomodulatory activity but no systemic immune suppression in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*, *15(4)*, 463–473.
- Dambacher, J., Beigel, F., Zitzmann, K., De Toni, E., Göke, B., Diepolder, H., & al, e. (2009, 9). The role of the novel Th17 cytokine IL-26 in intestinal inflammation. *Gut*, *58(9)*, 1207-17.
- Deepak, P., & Loftus, E. (2016, 11). Ustekinumab in treatment of Crohn's disease: design, development, and potential place in therapy. *Drug Des Devel Ther*, *10*, 3685-3698.
- Dotan, I., Ron, Y., Yanai, H., Becker, S., Fishman, S., Yahav, L., & al, e. (2014, 12). Patient factors that increase infliximab clearance and shorten half-life in inflammatory bowel disease: a population pharmacokinetic study. *Inflamm Bowel Dis*, *20(12)*, 2247-59.

- Elsässer-Beile, U., & von Kleist, S. (1993). Cytokines as therapeutic and diagnostic agents. *Tumour Biol J Int Soc Oncodevelopmental Biol Med*, 14(2), 69-94.
- Fasanmade, A., Adedokun, O., Blank, M., Zhou, H., & Davis, H. (2011, 6). 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.*, 33(7), 946-64.
- Feuerstein, J., Nguyen, G., Kupfer, S., Falck-Ytter, Y., & S, S. (2017, 9). American Gastroenterological Association Institute Clinical Guidelines Committee. American Gastroenterological Association Institute Guideline on Therapeutic Drug Monitoring in Inflammatory Bowel Disease. *American Gastroenterological Association Institute Guideline on Therapeutic Drug Monitoring in Inflammatory Bowel Disease*, 153(3), 827-34.
- Friedrich, M., Pohin, M., & Powrie, F. (2019). *Cytokine Networks in the Pathophysiology of Inflammatory Bowel Disease*. (Vol. 50). Immunity.
- Frucht, D., Fukao, T., Bogdan, C., Schindler, H., O'Shea, J., & Koyasu, S. (2001, 10). IFN-gamma production by antigen-presenting cells: mechanisms emerge. *Trends Immunol*, 22(10), 556-60.
- Fujii, M., Nishida, A., Imaeda, H., Ohno, M., Nishino, K., Sakai, S., & al., e. (2017). *Expression of Interleukin-26 Is Upregulated in Inflammatory Bowel Disease*. (Vol. 23). Gastroenterol World J.
- Gessani, S., & Belardelli, F. (1998, 6). IFN-gamma expression in macrophages and its possible biological significance. *Cytokine Growth Factor Rev*, 9(2), 117-23.
- Gordon, H., Burisch, J., Ellul, P., Karmiris, K., Katsanos, K., Allocca, M., Bamias, G., Barreiro-de Acosta, M., Braithwaite, T., Greuter, T., Harwood, C., Juillerat, P., Lobaton, T., Müller-Ladner, U., Noor, N., Pellino, G., Savarino, E., Schramm, C., Soriano, A., & al, e. (2024). *CCO Guidelines on Extraintestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease* (Vol. 18(1)). J Crohns Colitis.
- Grinman, A., de Souza, M., das, G., Bouskela, E., Carvalho, A., & de Souza, H. (2020, 3). Clinical and laboratory markers associated with anti-TNF-alpha trough levels and anti-drug antibodies in patients with inflammatory bowel diseases. *Medicine (Baltimore)*, 99(10), 1935-9.
- Groux, H., & Cottrez, F. (2003, 6). The complex role of interleukin-10 in autoimmunity. *J Autoimmun*, 20(4), 281-5.
- Hemperly, A., & Vande Castele, N. (2018, 8). Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Infliximab in the Treatment of Inflammatory Bowel Disease. *Clin Pharmacokinet*, 57(8), 929-42.
- Hyland, E., Mant, T., Vlachos, P., Attkins, N., Ullmann, M., Roy, S., & al, e. (2016, 10). Comparison of the pharmacokinetics, safety, and immunogenicity of MSB11022, a biosimilar of adalimumab, with Humira® in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*, 82(4), 983-93.
- Jang, D., Lee, A., Shin, H., Song, H., Park, J., Kang, T., Lee, S., & Yang, S. (2021). *The Role of Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF-α) in Autoimmune Disease and Current TNF-α Inhibitors in Therapeutics* (Vol. 22(5)). Int J Mol Sci.
- Jinesh, S. (2015, 6). «Pharmaceutical Aspects of Anti-Inflammatory TNF- Blocking Drugs». *Inflammopharmacology*, 23(2-3), 71-77.
- Katsanos, K., Papamichael, K., Feuerstein, J., Christodoulou, D., & Cheifetz, A. (2019). Biological therapies in inflammatory bowel disease: Beyond anti-TNF therapies. *Clin Immunol*, 206, 9-14.

- Khanna, R., & Feagan, B. (2013). Ustekinumab for the treatment of Crohn's disease. *Immunotherapy*, 5(8), 803–815.
- Kurnool, S., Nguyen, N., Proudfoot, J., Dulai, P., Boland, B., Vande Casteele, N., & al, e. (2018, 6). High body mass index is associated with increased risk of treatment failure and surgery in biologic-treated patients with ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*, 47(11), 1472-9.
- Le Louedec, F., Puisset, F., Thomas, F., Chatelut, É., & White-Koning, M. (2021). *Easy and reliable maximum a posteriori Bayesian estimation of pharmacokinetic parameters with the open-source R package mapbayr* (Vol. 10(10)). CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.
- Lin, K., & Uma, M. (2014, 9). «Pharmacokinetics of Biologics and the Role of Therapeutic Monitoring». *Gastroenterology Clinics of North America*, 43(3), 565-79.
- Matsuoka, K., Hamada, S., Shimizu, M., Nanki, K., Mizuno, S., Kiyohara, H., & al, e. (2020, 2). 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*, 58(2), 89-102.
- Mitrev, N., Vande Casteele, N., Seow, C., Andrews, J., Connor, S., Moore, G., & al, e. (2017, 12). Review article: consensus statements on therapeutic drug monitoring of anti-tumour necrosis factor therapy in inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther*, 46(11-12), 1037-53.
- Moore, K., de Waal Malefyt, R., Coffman, R., & O'Garra, A. (2001). Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor. *Annu Rev Immunol*, 19, 683-765.
- Nakase, H., Motoya, S., Matsumoto, T., Watanabe, K., Hisamatsu, T., Yoshimura, N., & al, e. (2017). Significance of measurement of serum trough level and anti-drug antibody of adalimumab as personalised pharmacokinetics in patients with Crohn's disease: a subanalysis of the DIAMOND trial. *Aliment Pharmacol Ther*, 45(9), 873-82.
- Ordás, I., Mould, D., Feagan, B., & Sandborn, W. (2012). Anti-TNF monoclonal antibodies in inflammatory bowel disease: pharmacokinetics-based dosing paradigms. *Clin Pharmacol Ther*, 91(4), 635–646.
- Ottaviani, S., Gardette, A., Tubach, F., Roy, C., Palazzo, E., Gill, G., & al, e. (2015, 8 33). Body mass index and response to infliximab in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*, 4, 478-83.
- Papamichael, K., Cheifetz, A., Melmed, G., Irving, P., Vande Casteele, N., Kozuch, P., & al., e. (2019). *Appropriate Therapeutic Drug Monitoring of Biologic Agents for Patients with Inflammatory Bowel Diseases*. (Vol. 17). Clin. Gastroenterol. Hepatol.
- Petagna, L., Antonelli, A., Ganini, C., Bellato, V., Campanelli, M., Divizia, A., Efrati, C., Franceschilli, M., Guida, A., Ingallinella, S., Montagnese, F., Sensi, B., Siragusa, L., & Sica, G. (2020). *Pathophysiology of Crohn's disease inflammation and recurrence*. (Vol. 15(1)). Biol Direct.
- Piñero, P., Juanola, O., Gutiérrez, A., Zapater, P., Giménez, P., Steinert, A., & al., e. (2017). *L26 Modulates Cytokine Response and Anti-TNF Consumption in Crohn's Disease Patients with Bacterial DNA* (Vol. 95). J. Mol. Med.
- Pouillon, L., Vermeire, S., & Bossuyt, P. (2019). *Vedolizumab trough level monitoring in inflammatory bowel disease: a state-of-the-art overview* (Vol. 17(1)). BMC Med.

- Rabizadeh, S. A., Panetta, J. A., Mizuno, T. A., Vinks, A. A., Whaley, K. A., Hyams, J. A., Kugathasan, S. A., Boyle, B. A., Walters, T. A., Kelsen, J. A., & Leleiko, N. A. (2023). *Infliximab Clearance in Relation to Disease Activity During Induction and Maintenance Therapy of Acute Severe and Ambulatory Pediatric Ulcerative Colitis* (Vol. 19 (7 Suppl 3)). *Gastroenterol Hepatol* (N Y).
- Roncarolo, M.-G., Battaglia, M., & Gregori, S. (2003, 6). The role of interleukin 10 in the control of autoimmunity. *J Autoimmun*, 20(4), 269-72.
- Rosario, M., Dirks, N., Gastonguay, M., Fasanmade, A., Wyant, T., Parikh, A., Sandborn, W., Feagan, B., Reinisch, W., & Fox, I. (2015, 7). Population pharmacokinetics-pharmacodynamics of vedolizumab in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 42(2), 188-202.
- Saro Gismera, C., Lacort Fernández, M., Argüelles Fernández, G., & al, e. (2001). Epidemiología de la enfermedad inflamatoria intestinal crónica en Gijón. Asturias [Epidemiology of chronic inflammatory bowel disease in Gijón, Asturias]. *Gastroenterol Hepato*, 24(5), 228-235.
- Schroder, K., Hertzog, P., Ravasi, T., & Hume, D. (2004, 2). Interferon-gamma: an overview of signals, mechanisms and functions. *J Leukoc Biol*, 75(2), 163-89.
- Serrano, A. (2009). *Células colaboradoras (TH1, TH2, TH17) y reguladoras (Treg, TH3, NKT) en la artritis reumatoide* (Vols. A, 5). *Reumatol Clin* [Internet].
- Seyedian, S., Nokhostin, F., & Malamir, M. (2019). *A review of the diagnosis, prevention, and treatment methods of inflammatory bowel disease*. (Vol. 12(2)). *J Med Life*.
- Shin, D., Lee, Y., Jeong, D., & Ellis-Pegler, R. (2018, 11 5). Comparative pharmacokinetics of an adalimumab biosimilar SB5 administered via autoinjector or prefilled syringe in healthy subjects. *Drug Des Devel Ther*, 12, 3799-805.
- Siew Ng, C., Shi, H., Hamidi, N., Underwood, F., Tang, W., Benchimol, E., Panaccione, R., Ghosh, S., Wu, J., Chan, F., Sung, J., & Kaplan, G. (2017). *Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies* (Vol. 390(10114)). *Lancet*.
- Silva, F., Gatica, T., & Pavez, C. (2019). *Etiología y fisiopatología de la enfermedad inflamatoria intestinal* (Vol. 30(4)). *Rev médica Clín Las Condes* [Internet].
- Suárez-Álvarez, K., Solís-Lozano, L., Leon-Cabrera, S., González-Chávez, A., Gómez-Hernández, G., Quiñones-Álvarez, M., & al, e. (2013). Serum IL-12 is increased in Mexican obese subjects and associated with low-grade inflammation and obesity-related parameters. *Mediators Inflamm*.
- Szkaradkiewicz, A., Marciniak, R., Chudzicka-Strugała, I., Wasilewska, A., Drews, M., Majewski, P., & al, e. (2009, 8). Proinflammatory cytokines and IL-10 in inflammatory bowel disease and colorectal cancer patients. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*, 57(4), 291-4.
- Ternant, D., Aubourg, A., Magdelaine-Beuzelin, C., Degenne, D., Watier, H., Picon, L., & al, e. (2008, 8). Infliximab pharmacokinetics in inflammatory bowel disease patients. *Ther Drug Monit*, 30(4), 523-9.
- Ternant, D., Karmiris, K., Vermeire, S., Desvignes, C., Azzopardi, N., Bejan-Angoulvant, T., & al, e. (2015, 9). Pharmacokinetics of adalimumab in Crohn's disease. *Eur J Clin Pharmacol*, 71(9), 1155-7.
- Vande Castele, N., & Ann, G. (2015, 3). «Pharmacokinetics of Anti-TNF Monoclonal Antibodies in Inflammatory Bowel Disease: Adding Value to Current Practice». *The Journal of Clinical Pharmacology*, 55(S3), S39-50.
- Vande Castele, N., Baert, F., Bian, S., Dreesen, E., Compennolle, G., Van Assche, G., Ferrante, M., Vermeire, S., & Gils, A. (2019, 9 27). Subcutaneous Absorption

- Contributes to Observed Interindividual Variability in Adalimumab Serum Concentrations in Crohn's Disease: A Prospective Multicentre Study. *J Crohns Colitis [Internet]*, 13(10).
- Vande Casteele, N., Gils, A., Singh, S., & al, e. (2013). Antibody response to infliximab and its impact on pharmacokinetics can be transient. *Am J Gastroenterol*, 108(6), 962–971.
- Veisman I, B. O.-N.-H. (2021 Sep 20). *Association of Infliximab and Vedolizumab Trough Levels with Reported Rates of Adverse Events: A Cross-Sectional Study* (Vol. 10(18)). *J Clin Med*.
- Verstockt, B., Moors, G., Bian, S., Van Stappen, T., Van Assche, G., Vermeire, S., & al, e. (2018, 10). Influence of early adalimumab serum levels on immunogenicity and long- term outcome of anti-TNF naive Crohn's disease patients: the usefulness of rapid testing. *Aliment Pharmacol Ther*, 48(7), 731-9.
- Wang, W., Hallow, K., & James, D. (2016). *Tutorial on RxODE: Simulating Differential Equation Pharmacometric Models in R*. (Vol. 5). CPT Pharmacometrics Syst. Pharmacol.
- Young, H. (1996, 8). Regulation of interferon-gamma gene expression. *J Interferon Cytokine Res Off J Int Soc Interferon Cytokine Res*, 16(8), 563-8.
- Zapater, P., Almenara, S., Sempere, L., Marifé García, R., Martínez Laveda, A., & al, e. (2019, 7 17). Actual Anti-TNF Trough Levels Relate to Serum IL-10 in Drug-Responding Patients With Crohn's Disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, 25(8), 1357-66.



9. ANEXOS

a) Script INFLIXIMAB. Estudio A.

```
ode <- " C2 = centr/V2; C3 = peri/V3; d/dt(depot) =-KA*depot; d/dt(centr) = KA*depot - CL*C2 -
Q*C2 + Q*C3; d/dt(peri) = Q*C2 - Q*C3; "

library(RxODE) library(truncnorm)work <- tempfile("RxOde_ada-") mod1 <- RxODE(model = ode,
modName = "ada2", wd = work)

theta <- c(KA=pka, CL=pCL, V2=pV2, Q=pQ, V3=pV3)

inits <- c(depot=0, centr=0, peri=0)

# dosis de infliximab: 5mg/kg en las semanas 0, 2 y 6 (340 mg) Terapia de mantenimiento: 5
mg/kg cada 8 semanas (340 mg)

ev <- eventTable(amount.units='mg', time.units='days')

ev$add.dosing(dose=340, nbr.doses=1)

ev$add.dosing(dose=340, nbr.doses=1, start.time=14)

ev$add.dosing(dose=340, nbr.doses=1, start.time=42)

ev$add.dosing(dose=340, nbr.doses=6, start.time=98, dosing.interval=56)
ev$add.sampling(0:434)

cat("\n") cat("posologia", "\n") cat("\n" print(head(ev$get.dosing())) cat("\n") cat("muestreo", "\n")
cat("\n") print(head(ev$get.sampling()))

x <- mod1$solve(theta, ev, inits) cat("\n") cat("concentraciones", "\n") cat("\n") print(head(x))

matplot(x[, "C2"], type="l", ylab="Central Concentration")

cat("\n") cat("\n") cat("Modelizacion variabilidad", "\n")

cat("=====", "\n") cat("\n")

nsub <- 10000          set.seed(1) poblCL <- rtruncnorm(n=nsub, a=0, mean=0.3665,
sd=0.2128)

poblV2 <- rtruncnorm(n=nsub,a=0, mean=3.584, sd=0.8024) poblQ <- rtruncnorm(n=nsub,a=0,
mean=0.146, sd=0.6392) poblV3 <- rtruncnorm(n=nsub,a=0, mean=1.292, sd=2.5024)

theta.all <- cbind(KA=pka, CL=poblCL, V2=poblV2, Q=poblQ, V3=poblV3) cat("\n") cat("medias
de los parametros modelizados", "\n") cat("\n") print(colMeans(theta.all))

nobs <- ev$get.nobs() cp.all <- matrix(NA, nobs, nsub)

for (i in 1:nsub){ theta <- theta.all[i,] x <- mod1$solve(theta, ev, inits=inits cp.all[, i] <- x[, "C2"]}

matplot(cp.all, type="l", ylab="Central Concentration")

cp.q <- apply(cp.all, 1, quantile, prob = c(0.05, 0.25, 0.50, 0.75, 0.95)) matplot(t(cp.q), type="l",
lty=c(2,1,2), col=c(2,1,2), ylab="Central Concentration")

cat("\n") cat("concentracion valle en equilibrio estacionario", "\n") cat("\n") print(cp.q[,ncol(cp.q)])
```

Figura 1 Script R Studio ADA estudio A

b) Script ADALIMUMAB (monocompartimental). Estudio A.

```
ode <- "  
  C2 = centr/V2;  
  C3 = peri/V3;  
  d/dt(depot) = -KA*depot;  
  d/dt(centr) = KA*depot - CL*C2 - Q*C2 + Q*C3;  
  d/dt(peri) = Q*C2 - Q*C3;  
  "  
  
library(rxode2)  
library(truncnorm)  
work <- tempfile("RxOde_ada-")  
mod1 <- RxODE(model = ode, modName = "ada2", wd = work)  
  
# datos PK de adalimumab - F = 0.64, KA = 0.15/dia, V2 = 3.584L, V3 = 1.292L,  
# CL=0.3665L/dia, Q=0.146L/dia  
pka <- 0.15  
pCL <- 0.3665  
pV2 <- 3.584  
pQ <- 0.146  
pV3 <- 1.292  
  
theta <- c(KA=pka, CL=pCL, V2=pV2, Q=pQ, V3=pV3)  
  
inits <- c(depot=0, centr=0, peri=0)  
  
ev <- eventTable(amount.units='mg', time.units='days')  
ev$add.dosing(dose=340, nbr.doses=1)  
ev$add.dosing(dose=340, nbr.doses=1, start.time=14)  
ev$add.dosing(dose=340, nbr.doses=1, start.time=42)  
ev$add.dosing(dose=340, nbr.doses=6, start.time=98, dosing.interval=56)  
ev$add.sampling(0:434)  
  
cat("\n")  
cat("posologia", "\n")  
cat("\n")
```

```

print(head(ev$get.dosing()))
cat("\n")
cat("muestreo", "\n")
cat("\n")
print(head(ev$get.sampling()))

x <- mod1$solve(theta, ev, inits)
cat("\n")
cat("concentraciones", "\n")
cat("\n")
print(head(x))

matplot(x[, "C2"], type="l", ylab="Central Concentration")

cat("\n")
cat("\n")
cat("Modelizacion variabilidad", "\n")
cat("===== ", "\n")
cat("\n")

nsub <- 10000
set.seed(1)
poblCL <- rtruncnorm(n=nsub, a=0, mean=0.3665, sd=0.2128)
poblV2 <- rtruncnorm(n=nsub, a=0, mean=3.584, sd=0.8024)
poblQ <- rtruncnorm(n=nsub, a=0, mean=0.146, sd=0.6392)
poblV3 <- rtruncnorm(n=nsub, a=0, mean=1.292, sd=2.5024)

theta.all <- cbind(KA=pka, CL=poblCL, V2=poblV2, Q=poblQ, V3=poblV3)
cat("\n")
cat("medias de los parametros modelizados", "\n")
cat("\n")
print(colMeans(theta.all))

nobs <- ev$get.nobs()
cp.all <- matrix(NA, nobs, nsub)
for (i in 1:nsub){
  theta <- theta.all[,i]

```

```

x <- mod1$solve(theta, ev, inits=inits)
cp.all[, i] <- x[, "C2"]
}

matplot(cp.all, type="l", ylab="Central Concentration")
cp.q <- apply(cp.all, 1, quantile, prob = c(0.05, 0.50, 0.95))
matplot(t(cp.q), type="l", lty=c(2,1,2), col=c(2,1,2), ylab="Central Concentration")
cat("\n")
cat("concentracion valle en equilibrio estacionario","\n")
cat("\n")
print(cp.q[,ncol(cp.q)])

```

Figura 2 Script R Studio ADA estudio A



c) Script INFLIXIMAB (estudio B)

```
# Load packages
# PKPDplot precisa:
# install.packages("remotes")
# remotes::install_github("ronkeizer/PKPDplot")
library(shiny)
library(shinythemes)
library(shinydashboard)
library(shinyscreenshot)
library(mrgsolve)
library(dplyr)
library(ggplot2)
library(minqa)
library(nloptr)
library(magrittr)
library(mapbayr)
library(Publish)
library(PKPDplot)
library(ggplot2)
library(PKPDsim)
options(mrgsolve.soloc="build")

#####
# PK parameters calculation using 1-2 concentrations (bayesian approach)
#####

# 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. 2011 Jul;33(7):946-64.
# doi: 10.1016/j.clinthera.2011.06.002. Epub 2011 Jul 7. PMID: 21741088.

code1 <- "
$PARAM @annotated
TVCL: 0.37 : Clearance
TVV1: 3.58 : Central volume
TVV2 : 1.29 : Peripheral volume of distribution
TQ : 0.15 : Intercompartmental clearance

ETA1: 0 : Clearance (L/d)
ETA2: 0 : Central volume (L)
ETA3: 0 : Peripheral volume (L)
ETA4: 0 : Intercompartmental clearance (L/d)

$OMEGA 0.6 0.3 0.9 0.9
$SIGMA 0.03 0.20

$CMT @annotated
CENT : Central compartment (mg/L)[ADM, OBS]
PERIPH: Peripheral compartment ()
```

```

$TABLE
double DV = (CENT/V1) *(1 + EPS(1)) + EPS(2);
double Cperiph = (PERIPH/V2)*(1 + EPS(1)) + EPS(2);

$MAIN
double CL = TVCL * exp(ETA1 + ETA(1)) ;
double V1 = TVV1 * exp(ETA2 + ETA(2)) ;
double V2 = TVV2 * exp(ETA3 + ETA(3)) ;
double Q = TQ * exp(ETA4 + ETA(4)) ;
double K12 = Q / V1 ;
double K21 = Q / V2 ;
double K10 = CL / V1 ;

$ODE
dxdt_CENT = K21 * PERIPH - (K10 + K12) * CENT ;
dxdt_PERIPH = K12 * CENT - K21 * PERIPH ;

$CAPTURE DV Cperiph CL V1 V2 Q K12 K21 K10
"
#####:

my_model <- mrgsolve::mcode("my_model", code1)

```

```

# Define UI
ui <- fluidPage(
  theme = shinytheme("darkly"),
  tags$style(type="text/css",
    ".shiny-output-error { visibility: hidden; }",
    ".shiny-output-error:before { visibility: hidden; }"),
  sidebarLayout(
    sidebarPanel(
      h3("Infliximab"),
      textInput("caso", "caso:", width = "50%"),
      fluidRow(
        column(4, textInput("dosis", "dosis:", value = "")),
        column(4, textInput("n_dosis", "N° dosis", value = ""))),
      textInput("interv", "intervalo:", value = "", width = "50%"),
      br(),
      textInput("Cl", "Cl:", value = 0.37, width = "50%"),
      fluidRow(
        column(4, textInput("V1", "V1:", value = 3.58)),
        column(4, textInput("V2", "V2:", value = 1.29))),
      textInput("Q", "Q:", value = 0.15, width = "50%"),
      br(),
      fluidRow(
        column(4, textInput("t1", "t1:")),
        column(4, textInput("C1", "C1:")),
      fluidRow(
        column(4, textInput("t2", "t2:")),
        column(4, textInput("C2", "C2:")),
      ..

```

```

br(),
actionButton("screenshot1", "Capturar pagina",icon("paper-plane"),style="color: #fff; background-color: #337ab7; border-color: #2e6da4","100%"),
br(),
actionButton("ref1", "referencia",icon("paper-plane"),style="color: #fff; background-color: #337ab7; border-color: #2e6da4","100%"),
actionButton("do5","Salir",icon("paper-plane"),style="color: #fff; background-color: #337ab7; border-color: #2e6da4","100%"),
width = 2),
mainPanel(
tabsetPanel(
  tabPanel("caso",
    fluidRow(
      column(7, verbatimTextOutput("txt1")),
      column(5, tableOutput("txt4")),
    ),
    fluidRow(
      column(7, plotOutput("plot2")),
      column(5, plotOutput("plot3")),
    ),
    fluidRow(
      column(7, verbatimTextOutput("txt5")),
      column(5, verbatimTextOutput("txt6")))
  )))
)))

```

Define server function

```

server <- function(input, output, session) {

  session$onSessionEnded(function() {stopApp()})
  observeEvent(input$do5, {stopApp()})
  observeEvent(input$screenshot1, {screenshot()})
  observeEvent(input$ref1, {file.show("2011_Pharmacokinetic Properties of Infliximab in Children and adults with Crohn's disease.pdf")})
  output$txt1 <- renderPrint({
    cat("Fasanmade AA, Adedokun OJ, Blank M, Zhou H, Davis HM. Pharmacokinetic properties of","\n")
    cat("infliximab in children and adults with Crohn's disease: a retrospective analysis of","\n")
    cat("data from 2 phase III clinical trials. Clin Ther. 2011 Jul;33(7):946-64.","\n")
    cat("doi: 10.1016/j.clinthera.2011.06.002. Epub 2011 Jul 7. PMID: 21741088.","\n")
  })
  output$txt4 <- renderTable({
    caso <- as.numeric(input$caso)
    dosis <- as.numeric(input$dosis)
    n_dosis <- as.numeric(input$n_dosis)
    interv <- as.numeric(input$interv)
    t1 <- as.numeric(input$t1)
    C1 <- as.numeric(input$C1)
    C2 <- as.numeric(input$C2)
    t2 <- ifelse(as.numeric(input$t2)== "",interv,as.numeric(input$t2))
    tc1 <- (n_dosis*interv)-(interv-t1)
    tc2 <- (n_dosis*interv)-(interv-t2)-0.099
    my_data <- data.frame(ID = caso, time = c(seq(from=0, to=interv*(n_dosis-1), by=interv),tc1,tc2),
      evid = c(rep(1,n_dosis),0,0), cmt = 1, amt = c(rep(dosis,n_dosis),NA,NA),
      DV = c(rep(NA,n_dosis),C1,C2))
    my_est <- mapbayest(x = my_model, data = my_data)
    tail(my_est$mapbay_tab[,1:9], n=2)
  })
}

```

```

output$plot2 <- renderPlot({
  caso <- as.numeric(input$caso)
  dosis <- as.numeric(input$dosis)
  n_dosis <- as.numeric(input$n_dosis)
  interv <- as.numeric(input$interv)
  t1 <- as.numeric(input$t1)
  C1 <- as.numeric(input$C1)
  C2 <- as.numeric(input$C2)
  t2 <- ifelse(as.numeric(input$t2)=="",interv,as.numeric(input$t2))
  tc1 <- (n_dosis*interv)-(interv-t1)
  tc2 <- (n_dosis*interv)-(interv-t2)-0.099
  my_data <- data.frame(ID = caso, time = c(seq(from=0, to=interv*(n_dosis-1), by=interv),tc1,tc2),
    evid = c(rep(1,n_dosis),0,0), cmt = 1, amt = c(rep(dosis,n_dosis),NA,NA),
    DV = c(rep(NA,n_dosis),C1,C2))
  my_est <- mapbayest(x = my_model, data = my_data)
  plot(my_est,start = (interv*n_dosis)/2, end = interv*n_dosis) +
  ggplot2::ylab("microg/mL")
})

```

```

output$plot3 <- renderPlot({
  caso <- as.numeric(input$caso)
  dosis <- as.numeric(input$dosis)
  n_dosis <- as.numeric(input$n_dosis)
  interv <- as.numeric(input$interv)
  t1 <- as.numeric(input$t1)
  C1 <- as.numeric(input$C1)
  C2 <- as.numeric(input$C2)
  t2 <- ifelse(as.numeric(input$t2)=="",interv,as.numeric(input$t2))
  tc1 <- (n_dosis*interv)-(interv-t1)
  tc2 <- (n_dosis*interv)-(interv-t2)-0.099
  my_data <- data.frame(ID = caso, time = c(seq(from=0, to=interv*(n_dosis-1), by=interv),tc1,tc2),
    evid = c(rep(1,n_dosis),0,0), cmt = 1, amt = c(rep(dosis,n_dosis),NA,NA),
    DV = c(rep(NA,n_dosis),C1,C2))
  my_est <- mapbayest(x = my_model, data = my_data)
  hist(my_est)
})

```

```

output$txt5 <- renderPrint({
  caso <- as.numeric(input$caso)
  dosis <- as.numeric(input$dosis)
  n_dosis <- as.numeric(input$n_dosis)
  interv <- as.numeric(input$interv)
  t1 <- as.numeric(input$t1)
  C1 <- as.numeric(input$C1)
  C2 <- as.numeric(input$C2)
  t2 <- ifelse(as.numeric(input$t2)=="",interv,as.numeric(input$t2))
  tc1 <- (n_dosis*interv)-(interv-t1)
  tc2 <- (n_dosis*interv)-(interv-t2)-0.099
  my_data <- data.frame(ID = caso, time = c(seq(from=0, to=interv*(n_dosis-1), by=interv),tc1,tc2),
    evid = c(rep(1,n_dosis),0,0), cmt = 1, amt = c(rep(dosis,n_dosis),NA,NA),
    DV = c(rep(NA,n_dosis),C1,C2))

```

```

my_est <- mapbayest(x = my_model, data = my_data)
get_param(my_est)
})

output$txt6 <- renderPrint({
  caso <- as.numeric(input$caso)
  dosis <- as.numeric(input$dosis)
  n_dosis <- as.numeric(input$n_dosis)
  interv <- as.numeric(input$interv)
  t1 <- as.numeric(input$t1)
  C1 <- as.numeric(input$C1)
  C2 <- as.numeric(input$C2)
  t2 <- ifelse(as.numeric(input$t2)=="",interv,as.numeric(input$t2))
  tc1 <- (n_dosis*interv)-(interv-t1)
  tc2 <- (n_dosis*interv)-(interv-t2)-0.099
  my_data <- data.frame(ID = caso, time = c(seq(from=0, to=interv*(n_dosis-1), by=interv),tc1,tc2),
    evid = c(rep(1,n_dosis),0,0), cmt = 1, amt = c(rep(dosis,n_dosis),NA,NA),
    DV = c(rep(NA,n_dosis),C1,C2))
  my_est <- mapbayest(x = my_model, data = my_data)
  get_eta(my_est)
})
}

```

Figura 3 Script R Studio IFX estudio B



d) Script ADALIMUMAB (estudio B)

```
# Load packages
# PKPDplot precisa:
# install.packages("remotes")
# remotes::install_github("ronkeizer/PKPDplot")
library(shiny)
library(shinythemes)
library(shinydashboard)
library(shinyscreenshot)
library(mrgsolve)
library(dplyr)
library(ggplot2)
library(minqa)
library(nloptr)
library(magrittr)
library(mapbayr)
library(Publish)
library(PKPDplot)
library(ggplot2)
library(PKPDsim)
options(mrgsolve.soloc="build")

#####
# Adalimumab PK parameters calculation using 2 concentrations (bayesian approach)
#####

# Mapbayr

# Ternant D, Karmiris K, Vermeire S, Desvignes C, Azzopardi N, Bejan-Angoulvant T, et al. Pharmacokinetics of adalimumab
# in Crohn's disease. European journal of clinical pharmacology [Internet]. 2015 Sep 13 [cited 2024 Aug 9];71(9):1155-7.

code1 <- "$PARAM KA=0.15, TVCL=0.42, TVVC=13.5, ETA1=0, ETA2=0, ETA3=0
$CMT EV CENT
$MAIN
double CLi = TVCL*exp(ETA1 + ETA(1));
double VCi = TVVC*exp(ETA2 + ETA(2));
double KAi = KA*exp(ETA3 + ETA(3));
$OMEGA 0.5 0.65 0.48
$SIGMA 0.01 0.02
$ODE
dxdt_EV = -KA*EV;
dxdt_CENT = KA*EV - (CLi/VCi)*CENT;
$TABLE
capture DV = (CENT/VCi);
capture KA = KAi;
capture CL = CLi;
capture VC = VCi;
"
```

```

)
#####

my_model <- mrgsolve::mcode("my_model", code1)

# Define UI
ui <- fluidPage(
  theme = shinytheme("darkly"),
  tags$style(type="text/css",
    ".shiny-output-error { visibility: hidden; }",
    ".shiny-output-error:before { visibility: hidden; }"),
  sidebarLayout(
    sidebarPanel(
      h3("Adalimumab"),
      textInput("caso", "caso:", width = "50%"),
      fluidRow(
        column(4, textInput("dosis", "dosis:", value = 40)),
        column(4, textInput("n_dosis", "N° dosis", value = 16))),
      textInput("interv", "intervalo:", value = 14, width = "50%"),
      br(),
      textInput("Cl", "Cl:", value = 0.42, width = "50%"),
      textInput("Vd", "Vd:", value = 13.5, width = "50%"),
      textInput("Ka", "Ka:", value = 0.15, width = "50%"),
      br(),
      fluidRow(
        column(4, textInput("t1", "t1:")),
        column(4, textInput("C1", "C1:")),
      fluidRow(
        column(4, textInput("t2", "t2:")),
        column(4, textInput("C2", "C2:")),
      br(),
      actionButton("screenshot1", "Capturar pagina", icon("paper-plane"), style="color: #fff; background-color: #337ab7; border-color: #2e6da4", "100%"),
      br(),
      actionButton("ref1", "referencia", icon("paper-plane"), style="color: #fff; background-color: #337ab7; border-color: #2e6da4", "100%"),
      br(),
      actionButton("do5", "Salir", icon("paper-plane"), style="color: #fff; background-color: #337ab7; border-color: #2e6da4", "100%"),
      width = 2),
    mainPanel(
      tabsetPanel(
        tabPanel("modelo",
          fluidRow(
            column(10, verbatimTextOutput("txt3")),
          fluidRow(
            column(6, plotOutput("plot1")),
            column(6, verbatimTextOutput("txt2"))),
        tabPanel("caso",
          fluidRow(
            column(7, verbatimTextOutput("txt1")),
            column(5, tableOutput("txt4")),
          fluidRow(
            column(6, plotOutput("plot2")),

```

```

        column (6, plotOutput("plot3")),
        fluidRow(
          column (6, verbatimTextOutput("txt5")),
          column (6, verbatimTextOutput("txt6")))
      )))

# Define server function

server <- function(input, output, session) {

  session$onSessionEnded(function() {stopApp()})
  observeEvent(input$do5, {stopApp()})
  observeEvent(input$screenshot1, {screenshot()})
  observeEvent(input$ref1, {file.show("Ternant2015.pdf")})
  output$txt1 <- renderPrint({
    cat("Adedigbo A, et al. Pharmacokinetic Properties of Infliximab in Children and Adults with Crohn's Disease: A","\n")
    cat("Pharmacokinetics of adalimumab in Crohn's disease. European journal of clinical","\n")
    cat("pharmacology [Internet]. 2015 Sep 13;71(9):1155-7","\n")
    cat("$PARAM KA=0.15, TVCL=0.42, TVVC=13.5, ETA1=0, ETA2=0, ETA3=0","\n")
    cat("double CLi = TVCL*exp(ETA1 + ETA(1));","\n")
    cat("double VCi = TVVC*exp(ETA2 + ETA(2));","\n")
    cat("double KAi = KA*exp(ETA3 + ETA(3));","\n")
    cat("$OMEGA 0.5 0.65 0.48","\n")
    cat("$SIGMA 0.01 0.01","\n")
    cat("dxdt_EV = -KA*EV;","\n")
    cat("dxdt_CENT = KA*EV - (CLi/VCi)*CENT;","\n")
  })
  output$plot1 <- renderPlot({
    p <- list(CL = as.numeric(input$Cl), V = as.numeric(input$Vd), KA = as.numeric(input$Ka))
    pk1 <- new_ode_model(code = "
      dAdt[1] = -KA*A[1]
      dAdt[2] = KA*A[1] - (CL/V)*A[2]
      ", obs = list(cmt = 2, scale = "V"))
    r1 <- new_regimen(amt = as.numeric(input$dosis),n = as.numeric(input$n_dosis),interval = as.numeric(input$interv))
    dat <- sim (ode = pk1, parameters = p, regimen = r1)
    plot(dat, labels = list(x = "Time (Days)", y = "Concentration (mg/L)"))
  })
  output$txt2 <- renderPrint({
    p <- list(CL = as.numeric(input$Cl), V = as.numeric(input$Vd), KA = as.numeric(input$Ka))
    pk1 <- new_ode_model(code = "
      dAdt[1] = -KA*A[1]
      dAdt[2] = KA*A[1] - (CL/V)*A[2]
      ", obs = list(cmt = 2, scale = "V"))
    r1 <- new_regimen(amt = as.numeric(input$dosis),n = as.numeric(input$n_dosis),interval = as.numeric(input$interv))
    dat <- sim (ode = pk1, parameters = p, regimen = r1)
    tail(dat, n = 14L)
  })
  output$txt3 <- renderPrint({
    cat("modelización PKPDsim:","\n")
    cat("","\n")
    cat(paste("CL =",input$Cl,"V =",input$Vd,"KA =",input$Ka),"\n")
  })
}

```

```

cat("dAdt[1] = -KA*A[1]","\n")
cat("dAdt[2] = KA*A[1] - (CL/V)*A[2]","\n")
cat(paste("dosis =",input$dosis),"\n")
cat(paste("N° dosis =",input$n_dosis),"\n")
cat(paste("intervalo =", input$interv),"\n")
})
output$txt4 <- renderTable({
  caso <- as.numeric(input$caso)
  dosis <- as.numeric(input$dosis)
  n_dosis <- as.numeric(input$n_dosis)
  interv <- as.numeric(input$interv)
  t1 <- as.numeric(input$t1)
  C1 <- as.numeric(input$C1)
  C2 <- as.numeric(input$C2)
  t2 <- ifelse(as.numeric(input$t2)==="",interv,as.numeric(input$t2))
  tc1 <- (n_dosis*interv)-(interv-t1)
  tc2 <- (n_dosis*interv)-(interv-t2)-0.099
  my_data <- data.frame(ID = caso, time = c(seq(from=0, to=interv*(n_dosis-1), by=interv),tc1,tc2),
    evid = c(rep(1,n_dosis),0,0), cmt = 1, amt = c(rep(dosis,n_dosis),NA,NA),
    DV = c(rep(NA,n_dosis),C1,C2))
  my_est <- mapbayest(x = my_model, data = my_data)
  tail(my_est$mapbay_tab[, (1:8)], n=9)
})

output$plot2 <- renderPlot({
  caso <- as.numeric(input$caso)
  dosis <- as.numeric(input$dosis)
  n_dosis <- as.numeric(input$n_dosis)
  interv <- as.numeric(input$interv)
  t1 <- as.numeric(input$t1)
  C1 <- as.numeric(input$C1)
  C2 <- as.numeric(input$C2)
  t2 <- ifelse(as.numeric(input$t2)==="",interv,as.numeric(input$t2))
  tc1 <- (n_dosis*interv)-(interv-t1)
  tc2 <- (n_dosis*interv)-(interv-t2)-0.099
  my_data <- data.frame(ID = caso, time = c(seq(from=0, to=interv*(n_dosis-1), by=interv),tc1,tc2),
    evid = c(rep(1,n_dosis),0,0), cmt = 1, amt = c(rep(dosis,n_dosis),NA,NA),
    DV = c(rep(NA,n_dosis),C1,C2))
  my_est <- mapbayest(x = my_model, data = my_data)
  plot(my_est,start = (interv*n_dosis)/2, end = interv*n_dosis)
})

output$plot3 <- renderPlot({
  caso <- as.numeric(input$caso)
  dosis <- as.numeric(input$dosis)
  n_dosis <- as.numeric(input$n_dosis)
  interv <- as.numeric(input$interv)
  t1 <- as.numeric(input$t1)
  C1 <- as.numeric(input$C1)
  C2 <- as.numeric(input$C2)
  t2 <- ifelse(as.numeric(input$t2)==="",interv,as.numeric(input$t2))
  tc1 <- (n_dosis*interv)-(interv-t1)
  tc2 <- (n_dosis*interv)-(interv-t2)-0.099

```

```

my_data <- data.frame(ID = caso, time = c(seq(from=0, to=interv*(n_dosis-1), by=interv),tc1,tc2),
  evid = c(rep(1,n_dosis),0,0), cmt = 1, amt = c(rep(dosis,n_dosis),NA,NA),
  DV = c(rep(NA,n_dosis),C1,C2))
my_est <- mapbayest(x = my_model, data = my_data)
hist(my_est)
})

output$txt5 <- renderPrint({
  caso <- as.numeric(input$caso)
  dosis <- as.numeric(input$dosis)
  n_dosis <- as.numeric(input$n_dosis)
  interv <- as.numeric(input$interv)
  t1 <- as.numeric(input$t1)
  C1 <- as.numeric(input$C1)
  C2 <- as.numeric(input$C2)
  t2 <- ifelse(as.numeric(input$t2)=="",interv,as.numeric(input$t2))
  tc1 <- (n_dosis*interv)-(interv-t1)
  tc2 <- (n_dosis*interv)-(interv-t2)-0.099
  my_data <- data.frame(ID = caso, time = c(seq(from=0, to=interv*(n_dosis-1), by=interv),tc1,tc2),
    evid = c(rep(1,n_dosis),0,0), cmt = 1, amt = c(rep(dosis,n_dosis),NA,NA),
    DV = c(rep(NA,n_dosis),C1,C2))
  my_est <- mapbayest(x = my_model, data = my_data)
  get_param(my_est)
})

output$txt6 <- renderPrint({
  caso <- as.numeric(input$caso)
  dosis <- as.numeric(input$dosis)
  n_dosis <- as.numeric(input$n_dosis)
  interv <- as.numeric(input$interv)
  t1 <- as.numeric(input$t1)
  C1 <- as.numeric(input$C1)
  C2 <- as.numeric(input$C2)
  t2 <- ifelse(as.numeric(input$t2)=="",interv,as.numeric(input$t2))
  tc1 <- (n_dosis*interv)-(interv-t1)
  tc2 <- (n_dosis*interv)-(interv-t2)-0.099
  my_data <- data.frame(ID = caso, time = c(seq(from=0, to=interv*(n_dosis-1), by=interv),tc1,tc2),
    evid = c(rep(1,n_dosis),0,0), cmt = 1, amt = c(rep(dosis,n_dosis),NA,NA),
    DV = c(rep(NA,n_dosis),C1,C2))
  my_est <- mapbayest(x = my_model, data = my_data)
  get_eta(my_est)
})
}

```

Figura 4 Script R Studio ADA estudio B

e) Script VEDOLIZUMAB (estudio B)

```
# Load packages
# PKPDplot precisa:
# install.packages("remotes")
# remotes::install_github("ronkeizer/PKPDplot")
library(shiny)
library(shinythemes)
library(shinydashboard)
library(shinyscreenshot)
library(mrgsolve)
library(dplyr)
library(ggplot2)
library(minqa)
library(nloptr)
library(magrittr)
library(mapbayr)
library(Publish)
library(PKPDplot)
library(ggplot2)
library(PKPDsim)
options(mrgsolve.soloc="build")

#####
# PK parameters calculation using 2 concentrations (bayesian approach)
#####

# Rosario M, Dirks N, Gastonguay M, Fasanmade A, Wyant T, Parikh A, et al.
# Population pharmacokinetics-pharmacodynamics of vedolizumab in patients with ulcerative
# colitis and Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther. 2015 Jul; 42(2): p. 188-202

code1 <- "
$PARAM @annotated
TVCL: 0.155 : Clearance
TVV1: 3.19 : Central volume
TVV2 : 1.65 : Peripheral volume of distribution
TQ : 0.12 : Intercompartmental clearance

ETA1: 0 : Clearance (L/d)
ETA2: 0 : Central volume (L)
ETA3: 0 : Peripheral volume (L)
ETA4: 0 : Intercompartmental clearance (L/d)

$OMEGA 0.9 0.3 0.4 0.3
$SIGMA 0.03 0.20

$CMT @annotated
CENT : Central compartment (mg/L)[ADM, OBS]
PERIPH: Peripheral compartment ()

$TABLE
double DV = (CENT/V1) *(1 + EPS(1)) + EPS(2);
double Cperiph = (PERIPH/V2)*(1 + EPS(1)) + EPS(2);
```

```

$MAIN
double CL = TVCL * exp(ETA1 + ETA(1)) ;
double V1 = TVV1 * exp(ETA2 + ETA(2)) ;
double V2 = TVV2 * exp(ETA3 + ETA(3)) ;
double Q = TQ * exp(ETA4 + ETA(4)) ;
double K12 = Q / V1 ;
double K21 = Q / V2 ;
double K10 = CL / V1 ;

$ODE
dxdt_CENT = K21 * PERIPH - (K10 + K12) * CENT ;
dxdt_PERIPH = K12 * CENT - K21 * PERIPH ;

$CAPTURE DV Cperiph CL V1 V2 Q K12 K21 K10
"
#####

my_model <- mrgsolve::mcode("my_model", code1)

# Define UI
ui <- fluidPage(
  theme = shinytheme("darkly"),
  tags$style(type="text/css",
    ".shiny-output-error { visibility: hidden; }",
    ".shiny-output-error:before { visibility: hidden; }"),
  sidebarLayout(
    sidebarPanel(
      h3("Vedolizumab"),
      textInput("caso", "caso:", width = "50%"),
      fluidRow(
        column(4, textInput("dosis", "dosis:", value = "")),
        column(4, textInput("n_dosis", "N° dosis", value = ""))),
      textInput("interv", "intervalo:", value = "", width = "50%"),
      br(),
      textInput("Cl", "Cl.", value = 0.155, width = "50%"),
      fluidRow(
        column(4, textInput("V1", "V1:", value = 3.19)),
        column(4, textInput("V2", "V2:", value = 1.65))),
      textInput("Q", "Q:", value = 0.12, width = "50%"),
      br(),
      fluidRow(
        column(4, textInput("t1", "t1:")),
        column(4, textInput("C1", "C1:"))),
      fluidRow(
        column(4, textInput("t2", "t2:")),
        column(4, textInput("C2", "C2:"))),
      br(),
      actionButton("screenshot1", "Capturar pagina", icon("paper-plane"), style="color: #fff; background-color: #337ab7; border-color: #2e6da4", "100%"),
      br(),
      actionButton("ref1", "referencia", icon("paper-plane"), style="color: #fff; background-color: #337ab7; border-color: #2e6da4", "100%"),

```

```

        actionButton("do5","Salir",icon("paper-plane"),style="color: #fff; background-color: #337ab7; border-color: #2e6da4","100%",
        width = 2),
mainPanel(
tabsetPanel(
  tabPanel("caso",
    fluidRow(
      column(7, verbatimTextOutput("txt1")),
      column(5, tableOutput("txt4")),
    fluidRow(
      column(7, plotOutput("plot2")),
      column(5, plotOutput("plot3")),
    fluidRow(
      column(7, verbatimTextOutput("txt5")),
      column(5, verbatimTextOutput("txt6"))))
  )))
)))

# Define server function

server <- function(input, output, session) {

  session$onSessionEnded(function() {stopApp()})
  observeEvent(input$do5, {stopApp()})
  observeEvent(input$screenshot1, {screenshot()})
  observeEvent(input$ref1, {file.show("2015_Population pharmacokinetics-pharmacodynamics of vedolizumab.pdf")})
  output$txt1 <- renderPrint({
    cat("Rosario M, Dirks NL, Gastonguay MR, Fasanmade AA, Wyant T, Parikh A, Sandborn WJ,","\n")
    cat("Feagan BG, Reinisch W, Fox I. Population pharmacokinetics-pharmacodynamics of","\n")
    cat("vedolizumab in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease","\n")
    cat("Aliment Pharmacol Ther. 2015 Jul;42(2):188-202.,"\n"))
  output$txt4 <- renderTable({
    caso <- as.numeric(input$caso)
    dosis <- as.numeric(input$dosis)
    n_dosis <- as.numeric(input$n_dosis)
    interv <- as.numeric(input$interv)
    t1 <- as.numeric(input$t1)
    C1 <- as.numeric(input$C1)
    C2 <- as.numeric(input$C2)
    t2 <- ifelse(as.numeric(input$t2)== "",interv,as.numeric(input$t2))
    tc1 <- (n_dosis*interv)-(interv-t1)
    tc2 <- (n_dosis*interv)-(interv-t2)-0.099
    my_data <- data.frame(ID = caso, time = c(seq(from=0, to=interv*(n_dosis-1), by=interv),tc1,tc2),
      evid = c(rep(1,n_dosis),0,0), cmt = 1, amt = c(rep(dosis,n_dosis),NA,NA),
      DV = c(rep(NA,n_dosis),C1,C2))
    my_est <- mapbayest(x = my_model, data = my_data)
    tail(my_est$mapbay_tab[, (1:9)], n=2)
  })

  output$plot2 <- renderPlot({
    caso <- as.numeric(input$caso)
    dosis <- as.numeric(input$dosis)
    n_dosis <- as.numeric(input$n_dosis)
    interv <- as.numeric(input$interv)

```

```

t1 <- as.numeric(input$t1)
C1 <- as.numeric(input$C1)
C2 <- as.numeric(input$C2)
t2 <- ifelse(as.numeric(input$t2)== "",interv,as.numeric(input$t2))
tc1 <- (n_dosis*interv)-(interv-t1)
tc2 <- (n_dosis*interv)-(interv-t2)-0.099
my_data <- data.frame(ID = caso, time = c(seq(from=0, to=interv*(n_dosis-1), by=interv),tc1,tc2),
  evid = c(rep(1,n_dosis),0,0), cmt = 1, amt = c(rep(dosis,n_dosis),NA,NA),
  DV = c(rep(NA,n_dosis),C1,C2))
my_est <- mapbayest(x = my_model, data = my_data)
plot(my_est,start = (interv*n_dosis)/2, end = interv*n_dosis) +
  ggplot2::ylab("microg/mL")
})

```

```

output$plot3 <- renderPlot({
  caso <- as.numeric(input$caso)
  dosis <- as.numeric(input$dosis)
  n_dosis <- as.numeric(input$n_dosis)
  interv <- as.numeric(input$interv)
  t1 <- as.numeric(input$t1)
  C1 <- as.numeric(input$C1)
  C2 <- as.numeric(input$C2)
  t2 <- ifelse(as.numeric(input$t2)== "",interv,as.numeric(input$t2))
  tc1 <- (n_dosis*interv)-(interv-t1)
  tc2 <- (n_dosis*interv)-(interv-t2)-0.099
  my_data <- data.frame(ID = caso, time = c(seq(from=0, to=interv*(n_dosis-1), by=interv),tc1,tc2),
    evid = c(rep(1,n_dosis),0,0), cmt = 1, amt = c(rep(dosis,n_dosis),NA,NA),
    DV = c(rep(NA,n_dosis),C1,C2))
  my_est <- mapbayest(x = my_model, data = my_data)
  hist(my_est)
})

```

```

output$txt5 <- renderPrint({
  caso <- as.numeric(input$caso)
  dosis <- as.numeric(input$dosis)
  n_dosis <- as.numeric(input$n_dosis)
  interv <- as.numeric(input$interv)
  t1 <- as.numeric(input$t1)
  C1 <- as.numeric(input$C1)
  C2 <- as.numeric(input$C2)
  t2 <- ifelse(as.numeric(input$t2)== "",interv,as.numeric(input$t2))
  tc1 <- (n_dosis*interv)-(interv-t1)
  tc2 <- (n_dosis*interv)-(interv-t2)-0.099
  my_data <- data.frame(ID = caso, time = c(seq(from=0, to=interv*(n_dosis-1), by=interv),tc1,tc2),
    evid = c(rep(1,n_dosis),0,0), cmt = 1, amt = c(rep(dosis,n_dosis),NA,NA),
    DV = c(rep(NA,n_dosis),C1,C2))
  my_est <- mapbayest(x = my_model, data = my_data)
  get_param(my_est)
})

```

```

output$txt6 <- renderPrint({
  caso <- as.numeric(input$caso)
  dosis <- as.numeric(input$dosis)

```

```

n_dosis <- as.numeric(input$n_dosis)
interv <- as.numeric(input$interv)
t1 <- as.numeric(input$t1)
C1 <- as.numeric(input$C1)
C2 <- as.numeric(input$C2)
t2 <- ifelse(as.numeric(input$t2)=="",interv,as.numeric(input$t2))
tc1 <- (n_dosis*interv)-(interv-t1)
tc2 <- (n_dosis*interv)-(interv-t2)-0.099
my_data <- data.frame(ID = caso, time = c(seq(from=0, to=interv*(n_dosis-1), by=interv),tc1,tc2),
  evid = c(rep(1,n_dosis),0,0), cmt = 1, amt = c(rep(dosis,n_dosis),NA,NA),
  DV = c(rep(NA,n_dosis),C1,C2))
my_est <- mapbayest(x = my_model, data = my_data)
get_eta(my_est)
})
}

```

Figura 5 Script R Studio VDZ estudio B



f) Script USTEKINUMAB (estudio B)

```
# Load packages
# PKPDplot precisa:
# install.packages("remotes")
# remotes::install_github("ronkeizer/PKPDplot")
library(shiny)
library(shinythemes)
library(shinydashboard)
library(shinyscreenshot)
library(mrgsolve)
library(dplyr)
library(ggplot2)
library(minqa)
library(nloptr)
library(magrittr)
library(mapbayr)
library(Publish)
library(PKPDplot)
library(ggplot2)
library(PKPDsim)
options(mrgsolve.soloc="build")

#####
# PK parameters calculation using 2 concentrations (bayesian approach)
#####

# Aguiar Zdovc J, Hanžel J, Kurent T, Sever N, Koželj M, Smrekar N, et al. Ustekinumab
# Dosing Individualization in Crohn's Disease Guided by a Population
# Pharmacokinetic–Pharmacodynamic Model. Pharmaceutics [Internet]. 2021 Sep 30;
# 13(10):1587 Sep 30; 13(10): p. 1587

code1 <- "
$PARAM TVKA=0.518, TVCL=0.264, TVV1=2.18, TVV2=5.04, TQ=20.1, ETA1=0, ETA2=0, ETA3=0, ETA4=0, ETA5=0

$OMEGA 0.5 0.6 0.5 0.5 0.5
$SIGMA 0.005 0.005

$CMT EV CENT PERIPH

$MAIN
double KA = TVKA*exp(ETA1 + ETA(1));
double CL = TVCL * exp(ETA2 + ETA(2)) ;
double V1 = TVV1 * exp(ETA3 + ETA(3)) ;
double V2 = TVV2 * exp(ETA4 + ETA(4)) ;
double Q = TQ * exp(ETA5 + ETA(5)) ;
double K12 = Q / V1 ;
double K21 = Q / V2 ;
double K10 = CL / V1 ;

$ODE
dxdt_EV = -KA*EV;
dxdt_CENT = (KA*EV) + (K21*PERIPH) - (K10+K12)*CENT ;
dxdt_PERIPH = (K12*CENT) - (K21*PERIPH) ;
```

```

$TABLE
double DV = (CENT/V1) *(1 + EPS(1)) + EPS(2);
double Cperiph = (PERIPH/V2)*(1 + EPS(1)) + EPS(2);

$CAPTURE DV Cperiph KA CL V1 V2 Q K12 K21 K10
"
#####

my_model <- mrgsolve::mcode("my_model", code1)

```

```
# Define UI
```

```

ui <- fluidPage(
  theme = shinytheme("darkly"),
  tags$style(type="text/css",
    ".shiny-output-error { visibility: hidden; }",
    ".shiny-output-error:before { visibility: hidden; }"),
  sidebarLayout(
    sidebarPanel(
      h3("Ustekinumab"),
      textInput("caso", "caso:", width = "50%"),
      fluidRow(
        column(5, textInput("dosis", "dosis:", value = "")),
        column(5, textInput("n_dosis", "N° dosis", value = "")),
        textInput("interv", "intervalo:", value = "", width = "50%"),
        br(),
        fluidRow(
          column(5, textInput("Ka", "Ka:", value = 0.518)),
          column(5, textInput("Cl", "Cl:", value = 0.264))),
        fluidRow(
          column(5, textInput("V1", "V1:", value = 2.18)),
          column(5, textInput("V2", "V2:", value = 5.04)),
          textInput("Q", "Q:", value = 20.1, width = "50%"),
          br(),
          fluidRow(
            column(5, textInput("t1", "t1:")),
            column(5, textInput("C1", "C1:")),
            fluidRow(
              column(5, textInput("t2", "t2:")),
              column(5, textInput("C2", "C2:")),
            ),
          br(),
          actionButton("screenshot1", "Capturar pagina", icon("paper-plane"), style="color: #fff; background-color: #337ab7; border-color: #2e6da4; width: 100%;"),
          br(),
          actionButton("ref1", "referencia", icon("paper-plane"), style="color: #fff; background-color: #337ab7; border-color: #2e6da4; width: 100%;"),
          actionButton("do5", "Salir", icon("paper-plane"), style="color: #fff; background-color: #337ab7; border-color: #2e6da4; width: 100%;"),
          width = 2),
    mainPanel(
      tabsetPanel(
        tabPanel("caso",
          fluidRow(
            column(7, verbatimTextOutput("txt1"))),

```

```

        column (5, tableOutput("txt4")),
fluidRow(
  column (7, plotOutput("plot2")),
  column (5, plotOutput("plot3")),
fluidRow(
  column (7, verbatimTextOutput("txt5")),
  column (5, verbatimTextOutput("txt6")))
)))

# Define server function

server <- function(input, output, session) {

  session$onSessionEnded(function() {stopApp()})
  observeEvent(input$do5, {stopApp()})
  observeEvent(input$screenshot1, {screenshot()})
  observeEvent(input$ref1, {file.show("2021_Ustekinumab Dosing Individualization in Crohn's Disease.pdf")})
  output$txt1 <- renderPrint({
    cat("Aguiar Zdovc J, Hanžel J, Kurent T, Sever N, Koželj M, Smrekar N, et al. Ustekinumab","\n")
    cat("Dosing Individualization in Crohn's Disease Guided by a Population","\n")
    cat("Pharmacokinetic–Pharmacodynamic Model. Pharmaceutics [Internet]. 2021 Sep 30;","\n")
    cat("13(10):1587 Sep 30; 13(10): p. 1587","\n"))
  output$txt4 <- renderTable({
    caso <- as.numeric(input$caso)
    dosis <- as.numeric(input$dosis)
    n_dosis <- as.numeric(input$n_dosis)
    interv <- as.numeric(input$interv)
    t1 <- as.numeric(input$t1)
    C1 <- as.numeric(input$C1)
    C2 <- as.numeric(input$C2)
    t2 <- ifelse(as.numeric(input$t2)== "",interv,as.numeric(input$t2))
    tc1 <- (n_dosis*interv)-(interv-t1)
    tc2 <- (n_dosis*interv)-(interv-t2)-0.099
    my_data <- data.frame(ID = caso, time = c(seq(from=0, to=interv*(n_dosis-1), by=interv),tc1,tc2),
      evid = c(rep(1,n_dosis),0,0), cmt = 1, amt = c(rep(dosis,n_dosis),NA,NA),
      DV = c(rep(NA,n_dosis),C1,C2))
    my_est <- mapbayest(x = my_model, data = my_data)
    tail(my_est$mapbay_tab[, (1:9)], n=2)
  })

  output$plot2 <- renderPlot({
    caso <- as.numeric(input$caso)
    dosis <- as.numeric(input$dosis)
    n_dosis <- as.numeric(input$n_dosis)
    interv <- as.numeric(input$interv)
    t1 <- as.numeric(input$t1)
    C1 <- as.numeric(input$C1)
    C2 <- as.numeric(input$C2)
    t2 <- ifelse(as.numeric(input$t2)== "",interv,as.numeric(input$t2))
    tc1 <- (n_dosis*interv)-(interv-t1)
    tc2 <- (n_dosis*interv)-(interv-t2)-0.099
    my_data <- data.frame(ID = caso, time = c(seq(from=0, to=interv*(n_dosis-1), by=interv),tc1,tc2),
      evid = c(rep(1,n_dosis),0,0), cmt = 1, amt = c(rep(dosis,n_dosis),NA,NA),

```

```

        DV = c(rep(NA,n_dosis),C1,C2))
my_est <- mapbayest(x = my_model, data = my_data)
plot(my_est,start = (interv*n_dosis)/2, end = interv*n_dosis) +
  ggplot2::ylab("microg/mL")
})

output$plot3 <- renderPlot({
  caso <- as.numeric(input$caso)
  dosis <- as.numeric(input$dosis)
  n_dosis <- as.numeric(input$n_dosis)
  interv <- as.numeric(input$interv)
  t1 <- as.numeric(input$t1)
  C1 <- as.numeric(input$C1)
  C2 <- as.numeric(input$C2)
  t2 <- ifelse(as.numeric(input$t2)=="",interv,as.numeric(input$t2))
  tc1 <- (n_dosis*interv)-(interv-t1)
  tc2 <- (n_dosis*interv)-(interv-t2)-0.099
  my_data <- data.frame(ID = caso, time = c(seq(from=0, to=interv*(n_dosis-1), by=interv),tc1,tc2),
    evid = c(rep(1,n_dosis),0,0), cmt = 1, amt = c(rep(dosis,n_dosis),NA,NA),
    DV = c(rep(NA,n_dosis),C1,C2))
  my_est <- mapbayest(x = my_model, data = my_data)
  hist(my_est)
})

output$txt5 <- renderPrint({
  caso <- as.numeric(input$caso)
  dosis <- as.numeric(input$dosis)
  n_dosis <- as.numeric(input$n_dosis)
  interv <- as.numeric(input$interv)
  t1 <- as.numeric(input$t1)
  C1 <- as.numeric(input$C1)
  C2 <- as.numeric(input$C2)
  t2 <- ifelse(as.numeric(input$t2)=="",interv,as.numeric(input$t2))
  tc1 <- (n_dosis*interv)-(interv-t1)
  tc2 <- (n_dosis*interv)-(interv-t2)-0.099
  my_data <- data.frame(ID = caso, time = c(seq(from=0, to=interv*(n_dosis-1), by=interv),tc1,tc2),
    evid = c(rep(1,n_dosis),0,0), cmt = 1, amt = c(rep(dosis,n_dosis),NA,NA),
    DV = c(rep(NA,n_dosis),C1,C2))
  my_est <- mapbayest(x = my_model, data = my_data)
  get_param(my_est)
})

output$txt6 <- renderPrint({
  caso <- as.numeric(input$caso)
  dosis <- as.numeric(input$dosis)
  n_dosis <- as.numeric(input$n_dosis)
  interv <- as.numeric(input$interv)
  t1 <- as.numeric(input$t1)
  C1 <- as.numeric(input$C1)
  C2 <- as.numeric(input$C2)
  t2 <- ifelse(as.numeric(input$t2)=="",interv,as.numeric(input$t2))
  tc1 <- (n_dosis*interv)-(interv-t1)
  tc2 <- (n_dosis*interv)-(interv-t2)-0.099

```

```
my_data <- data.frame(ID = caso, time = c(seq(from=0, to=interv*(n_dosis-1), by=interv),tc1,tc2),  
  evid = c(rep(1,n_dosis),0,0), cmt = 1, amt = c(rep(dosis,n_dosis),NA,NA),  
  DV = c(rep(NA,n_dosis),C1,C2))  
my_est <- mapbayest(x = my_model, data = my_data)  
get_eta(my_est)  
})  
}
```

Figura 6 Script R Studio USK estudio B



g) Parámetros farmacocinéticos de VDZ e USK

Tabla 1 Parámetros farmacocinéticos de VDZ e USK

Parámetros farmacocinéticos	Vedolizumab	Ustekinumab
	Bicompartimental	Bicompartimental (base model)
Cl	Datos en L/día: CL=0.155; ds=0.329	Datos en L/día: CL=0.264; cv=27,9 ds calculada= 0,0737
V2 (Volumen de distribución en compartimento central)	Datos en L: V2=3.19; cv=23,5% ds calculada= 0,745	Datos en L: V2=2,18; cv= 32,9% ds calculada= 0,717
Q (aclaramiento intercompartimental)	Datos en L/día: Q=0.12; cv=23,5% calculada ds= 0,0282	Datos en L/día: Q=20,1; cv 30% ds calculada=6,03
V3 (Volumen de distribución en compartimento periférico)	Datos en L/día: V3=1.65; ds=0,542	Datos en L: V2=5,04; cv= 21,5% ds calculada= 1,084
Dosis	Inducción: 300 mg semana 0 y 2 Terapia de mantenimiento:300 mg cada 4/8 semanas	Inducción: primera dosis ajustada por peso (6 mg/Kg) en 70 kg ideal 420 mg, seguida de la dosis de mantenimiento Mantenimiento: 90 mg SC cada 8 semanas
Ka	IV	Ka= 0,518 (day-1)

h) Características de los pacientes tratados con ADA y desarrollo de brote de EC a los 6 meses de seguimiento

Tabla 2 Características de los pacientes tratados con ADA y el desarrollo de brote de EC a los 6 meses de seguimiento

Brote 6 meses		Sin brote	Con brote	P valor
Número de pacientes		11	3	
Edad		35.0 [29.5, 41.5]	51.0 [50.5, 54.5]	0.073
Sexo	Hombre	8 (72.7)	3 (100.0)	0.821
	Mujer	3 (27.3)	0 (0.0)	
Fumador	Exfumador	3 (27.3)	1 (33.3)	0.298
	No	5 (45.5)	0 (0.0)	
	Si	3 (27.3)	2 (66.7)	
Cirugía previa	No	7 (63.6)	2 (66.7)	1.000
	Si	4 (36.4)	1 (33.3)	
Número de biológico	1	6 (54.5)	3 (100.0)	0.548
	2	3 (27.3)	0 (0.0)	
	3	1 (9.1)	0 (0.0)	
	4	1 (9.1)	0 (0.0)	
Intensificado	No	7 (63.6)	1 (33.3)	0.778
	Si	4 (36.4)	2 (66.7)	
Montreal A	1	2 (18.2)	0 (0.0)	0.466
	2	8 (72.7)	2 (66.7)	
	3	1 (9.1)	1 (33.3)	

Montreal L	1	3 (27.3)	1 (33.3)	1.000
	3	8 (72.7)	2 (66.7)	
Montreal B	1	6 (54.5)	1 (33.3)	0.552
	2	1 (9.1)	1 (33.3)	
	3	4 (36.4)	1 (33.3)	
CDAI	<150	9 (81.8)	2 (66.7)	1.000
	150-250	2 (18.2)	1 (33.3)	
Tratamiento concomitante	No	10 (90.9)	2 (66.7)	0.894
	Si	1 (9.1)	1 (33.3)	
PCR		0.2 [0.1, 0.6]	0.5 [0.3, 1.6]	0.311
Calprotectina		73.0 [50.5, 118.5]	106.0 [78.0, 153.0]	0.753
Hemoglobina		14.0 [12.7, 15.0]	15.4 [14.7, 15.6]	0.160
Hematocrito		41.8 [39.8, 43.9]	46.5 [45.0, 47.0]	0.119
Albumina		4286.0 [4151.5, 4558.5]	4264.0 [4041.5, 4320.5]	0.350
Leucocitos		6060.0 [5295.0, 7820.0]	10090.0 [9650.0, 10215.0]	0.052
INFalfa valle		0.0 [0.0, 0.0]	0.0 [0.0, 0.0]	0.513
IL23 valle		0.0 [0.0, 5.4]	0.0 [0.0, 0.0]	0.329
IL10 valle		0.0 [0.0, 0.0]	0.0 [0.0, 60.7]	0.416
IL12 valle		0.0 [0.0, 12.6]	0.0 [0.0, 0.0]	0.207
INFg valle		0.0 [0.0, 0.0]	0.0 [0.0, 0.0]	NaN
INFalfa pico		0.0 [0.0, 12.9]	0.0 [0.0, 0.0]	0.329
IL23 pico		0.0 [0.0, 11.1]	0.0 [0.0, 0.0]	0.207

IL10 pico	0.0 [0.0, 0.0]	0.0 [0.0, 0.0]	0.513
IL12 pico	0.0 [0.0, 16.8]	0.0 [0.0, 1.1]	0.521
INFg pico	0.0 [0.0, 0.0]	0.0 [0.0, 0.0]	NaN
C1	8.8 [6.8, 9.5]	6.4 [4.7, 8.1]	1.000
C2	6.0 [2.0, 8.4]	7.3 [5.0, 10.1]	0.499
Ka	0.2 [0.1, 0.2]	0.1 [0.1, 0.1]	0.052
Cl	0.4 [0.4, 0.5]	0.4 [0.4, 0.4]	0.392
V1	12.5 [10.3, 13.5]	12.9 [12.0, 13.2]	0.697



i) Características de los pacientes tratados con IFX y el desarrollo de EC a los 6 meses de seguimiento

Tabla 3 Características de los pacientes tratados con IFX y el desarrollo de brote de EC a los 6 meses de seguimiento

Brote a los 6 meses		Sin brote	Brote	P valor
Número		10	2	
Edad		39.5 [33.2, 45.0]	46.5 [41.8, 51.2]	0.591
Sexo	Hombre	5 (50.0)	1 (50.0)	1.000
	Mujer	5 (50.0)	1 (50.0)	
Fumador	Exfumador	1 (10.0)	2 (100.0)	0.027
	No	5 (50.0)	0 (0.0)	
	Si	4 (40.0)	0 (0.0)	
Cirugía previa	No	4 (40.0)	1 (50.0)	1.000
	Si	6 (60.0)	1 (50.0)	
Número de biológico	1	9 (90.0)	2 (100.0)	1.000
	5	1 (10.0)	0 (0.0)	
Intensificado	No	6 (60.0)	1 (50.0)	1.000
	Si	4 (40.0)	1 (50.0)	
Montreal A	1	2 (20.0)	0 (0.0)	0.350
	2	7 (70.0)	1 (50.0)	
	3	1 (10.0)	1 (50.0)	
Montreal L	1	3 (30.0)	1 (50.0)	0.407
	2	2 (20.0)	1 (50.0)	
	3	5 (50.0)	0 (0.0)	

Brote a los 6 meses		Sin brote	Brote	P valor
Número		10	2	
Montreal B	1	5 (50.0)	2 (100.0)	0.424
	2	4 (40.0)	0 (0.0)	
	3	1 (10.0)	0 (0.0)	
CDAI	<150	10 (100.0)	2 (100.0)	NaN
	150-250	0 (0.0)	0 (0.0)	
Tratamiento concomitante	No	7 (77.8)	2 (100.0)	1.000
	Si	2 (22.2)	0 (0.0)	
PCR		0.1 [0.1, 0.2]	0.9 [0.7, 1.2]	0.085
Calprotectina		50.0 [50.0, 72.2]	232.0 [203.0, 261.0]	0.039
Hemoglobina		13.7 [12.8, 15.3]	13.6 [13.2, 14.1]	0.914
Hematocrito		40.5 [37.8, 43.5]	40.8 [39.4, 42.1]	1.000
Albumina		4141.5 [4050.0, 4317.0]	4118.5 [3959.2, 4277.8]	0.830
Leucocitos		6375.0 [5991.8, 8237.5]	7835.0 [6462.5, 9207.5]	1.000
INFalfa valle		0.0 [0.0, 0.0]	0.0 [0.0, 0.0]	NaN
IL23 valle		0.0 [0.0, 0.0]	3.6 [1.8, 5.4]	0.423
IL10 valle		0.0 [0.0, 0.0]	0.0 [0.0, 0.0]	NaN
IL12 valle		0.0 [0.0, 6.7]	0.0 [0.0, 0.0]	0.297
INFg valle		0.0 [0.0, 0.0]	0.0 [0.0, 0.0]	NaN
INFalfa pico		0.0 [0.0, 0.0]	0.0 [0.0, 0.0]	NaN
IL23 pico		0.0 [0.0, 0.0]	4.0 [2.0, 6.0]	0.423

Brote a los 6 meses	Sin brote	Brote	P valor
Número	10	2	
IL10 pico	0.0 [0.0, 0.0]	0.0 [0.0, 0.0]	0.593
IL12 pico	0.0 [0.0, 6.3]	0.0 [0.0, 0.0]	0.297
INFg pico	0.0 [0.0, 0.0]	0.0 [0.0, 0.0]	NaN
C1	3.3 [2.6, 5.7]	2.1 [2.1, 2.1]	0.086
C2	0.8 [0.5, 1.0]	0.7 [0.6, 0.8]	0.830
Cl	0.4 [0.4, 0.5]	0.4 [0.4, 0.4]	0.914
V1	3.2 [3.0, 3.4]	3.5 [3.4, 3.5]	0.197

Las variables continuas se muestran como mediana (RIQ) y las discretas como N (%). Las diferencias entre grupos en el caso de las variables continuas se analizaron usando el test de la U de Mann-Whitney y el test de chi-cuadrado para las variables discretas



j) Características de los pacientes tratados con VDZ y el desarrollo de EC a los 6 meses de seguimiento

Tabla 4 Características de los pacientes tratados con VDZ y el desarrollo de brote de EC a los 6 meses de seguimiento

Brote a los 6 meses		Sin brote	Brote	P valor
Número		9	2	
Edad		59.0 [49.0, 64.0]	52.0 [47.5, 56.5]	0.555
Sexo	Hombre	3 (33.3)	2 (100.0)	0.354
	Mujer	6 (66.7)	0 (0.0)	
Fumador	Exfumador	4 (44.4)	1 (50.0)	0.748
	No	2 (22.2)	0 (0.0)	
	Si	3 (33.3)	1 (50.0)	
Cirugía previa	No	5 (55.6)	2 (100.0)	0.712
	Si	4 (44.4)	0 (0.0)	
Número biológico	1	5 (55.6)	2 (100.0)	0.497
	2	1 (11.1)	0 (0.0)	
	3	3 (33.3)	0 (0.0)	
Intensificado	No	8 (88.9)	1 (50.0)	0.782
	Si	1 (11.1)	1 (50.0)	
Montreal A	2	5 (55.6)	1 (50.0)	1.000
	3	4 (44.4)	1 (50.0)	
Montreal L	1	4 (44.4)	1 (50.0)	0.565
	2	3 (33.3)	0 (0.0)	
	3	2 (22.2)	1 (50.0)	

Brote a los 6 meses		Sin brote	Brote	P valor
Número		9	2	
Montreal B	1	4 (44.4)	2 (100.0)	0.361
	2	1 (11.1)	0 (0.0)	
	3	4 (44.4)	0 (0.0)	
CDAI	<150	9 (100.0)	1 (50.0)	0.387
	150-250	0 (0.0)	1 (50.0)	
Tratamiento concomitante	No	6 (66.7)	2 (100.0)	0.936
	Si	3 (33.3)	0 (0.0)	
PCR		0.2 [0.1, 0.3]	0.6 [0.6, 0.7]	0.157
Calprotectina		104.0 [50.0, 191.0]	306.0 [240.5, 371.5]	0.154
Hemoglobina		13.6 [12.5, 14.6]	14.6 [13.7, 15.4]	0.478
Hematocrito		41.5 [38.9, 44.3]	43.5 [42.2, 44.8]	0.637
Albumina		4023.0 [3500.0, 4247.0]	3837.0 [3814.0, 3860.0]	0.478
Leucocitos		6440.0 [5450.0, 7730.0]	5550.0 [5300.0, 5800.0]	0.239
INFalfa valle		0.0 [0.0, 0.0]	0.0 [0.0, 0.0]	0.739
IL23 valle		0.0 [0.0, 8.2]	419.3 [419.3, 419.3]	0.194
IL10 valle		0.0 [0.0, 0.0]	0.0 [0.0, 0.0]	0.619
IL12 valle		0.0 [0.0, 0.0]	0.0 [0.0, 0.0]	0.739
INFg valle		0.0 [0.0, 0.0]	0.0 [0.0, 0.0]	0.619
INFalfa pico		0.0 [0.0, 0.0]	0.0 [0.0, 0.0]	0.739
IL23 pico		0.0 [0.0, 7.1]	438.7 [438.7, 438.7]	0.194

Brote a los 6 meses	Sin brote	Brote	P valor
Número	9	2	
IL10 pico	0.0 [0.0, 0.0]	0.0 [0.0, 0.0]	0.739
IL12 pico	0.0 [0.0, 0.0]	0.0 [0.0, 0.0]	0.739
INFg pico	0.0 [0.0, 1.4]	0.0 [0.0, 0.0]	0.521
C1	7.4 [6.2, 8.2]	12.5 [9.8, 15.3]	0.346
C2	2.6 [1.3, 7.3]	6.8 [5.6, 8.0]	0.157
Cl	0.2 [0.2, 0.3]	0.3 [0.3, 0.3]	0.407
V1	2.7 [2.4, 2.7]	2.7 [2.6, 2.9]	0.480

Las variables continuas se muestran como mediana (RIQ) y las discretas como N (%). Las diferencias entre grupos en el caso de las variables continuas se analizaron usando el test de la U de Mann-Whitney y el test de chi-cuadrado para las variables discretas



k) Características de los pacientes tratados con USK y el desarrollo de EC a los 6 meses de seguimiento

Tabla 5 Características de los pacientes tratados con USK y el desarrollo de brote de EC a los 6 meses de seguimiento

Brote a los 6 meses		Sin brote	Brote	P valor
Número		8	4	
Edad		63.5 [48.0, 65.2]	48.5 [44.8, 58.0]	0.495
Sexo	Hombre	3 (37.5)	2 (50.0)	1.000
	Mujer	5 (62.5)	2 (50.0)	
Fumador	Exfumador	4 (50.0)	2 (50.0)	0.829
	No	1 (12.5)	1 (25.0)	
	Si	3 (37.5)	1 (25.0)	
Cirugía previa	No	4 (50.0)	1 (25.0)	0.836
	Si	4 (50.0)	3 (75.0)	
Número biológico	2	5 (62.5)	0 (0.0)	0.029
	3	0 (0.0)	3 (75.0)	
	4	2 (25.0)	1 (25.0)	
	5	1 (12.5)	0 (0.0)	
Intensificado	No	8 (100.0)	1 (25.0)	0.034
	Si	0 (0.0)	3 (75.0)	
Montreal A	2	5 (62.5)	3 (75.0)	1.000
	3	3 (37.5)	1 (25.0)	
Montreal L	1	2 (25.0)	2 (50.0)	0.472
	2	2 (25.0)	0 (0.0)	

Brote a los 6 meses		Sin brote	Brote	P valor
Número		8	4	
	3	4 (50.0)	2 (50.0)	
Montreal B	1	4 (50.0)	2 (50.0)	0.829
	2	3 (37.5)	1 (25.0)	
	3	1 (12.5)	1 (25.0)	
CDAI	<150	6 (75.0)	2 (50.0)	0.829
	150-250	2 (25.0)	2 (50.0)	
Tratamiento concomitante	No	5 (62.5)	4 (100.0)	0.480
	Si	3 (37.5)	0 (0.0)	
PCR		0.7 [0.2, 1.0]	1.1 [0.6, 1.7]	0.497
Calprotectina		85.5 [50.0, 201.5]	532.0 [383.0, 771.8]	0.087
Hemoglobina		13.1 [12.0, 13.6]	13.9 [12.7, 14.8]	0.671
Hematocrito		39.5 [37.8, 41.4]	42.0 [38.5, 44.8]	0.734
Albumina		4218.0 [4115.8, 4324.5]	4162.5 [3707.5, 4476.5]	0.865
Leucocitos		8065.0 [5695.0, 9542.5]	8770.0 [7240.0, 11092.5]	0.865
INFalfa valle		0.0 [0.0, 0.0]	0.0 [0.0, 0.0]	0.513
IL23 valle		0.0 [0.0, 3.9]	0.0 [0.0, 4.8]	0.888
IL10 valle		0.0 [0.0, 0.0]	0.0 [0.0, 0.0]	NaN
IL12 valle		0.0 [0.0, 3.1]	0.0 [0.0, 5.3]	0.898
INFg valle		0.0 [0.0, 0.0]	0.0 [0.0, 1.5]	0.127
INFalfa pico		0.0 [0.0, 0.0]	0.0 [0.0, 0.0]	0.513

Brote a los 6 meses	Sin brote	Brote	P valor
Número	8	4	
IL23 pico	0.0 [0.0, 12.7]	0.0 [0.0, 6.0]	0.888
IL10 pico	0.0 [0.0, 0.0]	0.0 [0.0, 0.0]	NaN
IL12 pico	4.6 [1.1, 25.9]	0.0 [0.0, 7.1]	0.410
INFG pico	0.0 [0.0, 0.0]	0.0 [0.0, 1.2]	0.127
C1	6.5 [5.2, 11.1]	7.2 [3.6, 11.3]	1.000
C2	1.2 [1.0, 2.2]	2.0 [1.3, 2.6]	0.734
Ka	0.1 [0.1, 0.2]	0.4 [0.4, 0.5]	0.017
Cl	0.1 [0.1, 0.1]	0.3 [0.2, 0.5]	0.011
V1	0.4 [0.2, 0.6]	1.6 [1.0, 2.0]	0.126

Las variables continuas se muestran como mediana (RIQ) y las discretas como N (%). Las diferencias entre grupos en el caso de las variables continuas se analizaron usando el test de la U de Mann-Whitney y el test de chi-cuadrado para las variables discretas

l) Características de los pacientes tratados con ADA y la actividad de EC a los 6 meses de seguimiento

Tabla 6 Características de los pacientes tratados con ADA y la actividad de EC a los 6 meses de seguimiento

Actividad a los 6 meses		Activa	Inactiva	P valor
Número		4	9	
Edad		50.5 [46.0, 52.8]	35.0 [25.0, 40.0]	0.122
Sexo	Hombre	4 (100.0)	7 (77.8)	0.848
	Mujer	0 (0.0)	2 (22.2)	
Fumador	Exfumador	1 (25.0)	2 (22.2)	0.120
	No	0 (0.0)	5 (55.6)	
	Si	3 (75.0)	2 (22.2)	
Cirugía previa	No	3 (75.0)	5 (55.6)	0.962
	Si	1 (25.0)	4 (44.4)	
Número biológico	1	4 (100.0)	4 (44.4)	0.307
	2	0 (0.0)	3 (33.3)	
	3	0 (0.0)	1 (11.1)	
	4	0 (0.0)	1 (11.1)	
Intensificado	No	2 (50.0)	5 (55.6)	1.000
	Si	2 (50.0)	4 (44.4)	
Montreal A	1	0 (0.0)	2 (22.2)	0.208
	2	3 (75.0)	7 (77.8)	
	3	1 (25.0)	0 (0.0)	
Montreal L	1	1 (25.0)	2 (22.2)	1.000

Actividad a los 6 meses		Activa	Inactiva	P valor
Número		4	9	
	3	3 (75.0)	7 (77.8)	
Montreal B	1	2 (50.0)	4 (44.4)	0.727
	2	1 (25.0)	1 (11.1)	
	3	1 (25.0)	4 (44.4)	
CDAI	<150	3 (75.0)	7 (77.8)	1.000
	150-250	1 (25.0)	2 (22.2)	
Tratamiento concomitante	No	2 (50.0)	9 (100.0)	0.141
	Si	2 (50.0)	0 (0.0)	
PCR		0.7 [0.4, 1.4]	0.1 [0.0, 0.3]	0.064
Calprotectina		137.0 [92.0, 176.0]	61.0 [50.0, 118.0]	0.309
Hemoglobina		15.4 [15.0, 15.5]	14.0 [12.3, 14.9]	0.104
Hematocrito		46.6 [45.7, 46.9]	41.8 [40.1, 43.4]	0.053
Albumina		4169.5 [4011.0, 4292.2]	4487.0 [4264.0, 4583.0]	0.076
Leucocitos		9825.0 [9472.5, 10152.5]	6060.0 [5300.0, 6890.0]	0.031
INFalfa valle		0.0 [0.0, 0.0]	0.0 [0.0, 0.0]	0.480
IL23 valle		0.0 [0.0, 0.0]	0.0 [0.0, 8.2]	0.289
IL10 valle		0.0 [0.0, 60.7]	0.0 [0.0, 0.0]	0.480
IL12 valle		0.0 [0.0, 0.0]	6.0 [0.0, 12.9]	0.167
INFg valle		0.0 [0.0, 0.0]	0.0 [0.0, 0.0]	NaN
INFalfa pico		0.0 [0.0, 0.0]	0.0 [0.0, 0.0]	0.480

Actividad a los 6 meses	Activa	Inactiva	P valor
Número	4	9	
IL23 pico	0.0 [0.0, 0.0]	4.9 [0.0, 11.7]	0.167
IL10 pico	0.0 [0.0, 0.0]	0.0 [0.0, 0.0]	0.480
IL12 pico	0.0 [0.0, 1.1]	6.3 [0.0, 18.9]	0.396
INFg pico	0.0 [0.0, 0.0]	0.0 [0.0, 0.0]	NaN
C1	7.3 [5.2, 8.5]	9.3 [8.8, 9.7]	0.456
C2	7.3 [5.0, 10.1]	6.8 [3.7, 8.4]	0.644
Ka	0.1 [0.1, 0.1]	0.2 [0.2, 0.2]	0.014
Cl	0.4 [0.4, 0.4]	0.5 [0.4, 0.6]	0.643
V1	13.2 [12.5, 13.5]	12.4 [8.6, 13.4]	0.165

Las variables continuas se muestran como mediana (RIQ) y las discretas como N (%). Las diferencias entre grupos en el caso de las variables continuas se analizaron usando el test de la U de Mann-Whitney y el test de chi-cuadrado para las variables discretas

m) Características de los pacientes tratados con IFX y la actividad de EC a los 6 meses de seguimiento

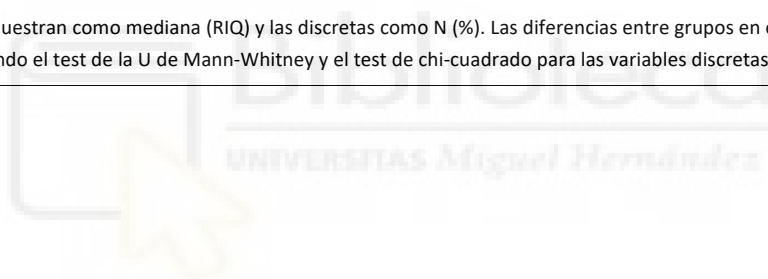
Tabla 7 Características de los pacientes tratados con IFX y la actividad de EC a los 6 meses de seguimiento

Actividad 6 meses		Activa	Inactiva	P valor
Número		6	6	
Edad		41.5 [33.2, 53.5]	39.5 [37.2, 41.8]	0.810
Sexo	Hombre	4 (66.7)	2 (33.3)	0.564
	Mujer	2 (33.3)	4 (66.7)	
Fumador	Exfumador	3 (50.0)	0 (0.0)	0.027
	No	3 (50.0)	2 (33.3)	
	Si	0 (0.0)	4 (66.7)	
Cirugía previa	No	1 (16.7)	4 (66.7)	0.242
	Si	5 (83.3)	2 (33.3)	
Número biológico	1	5 (83.3)	6 (100.0)	1.000
	5	1 (16.7)	0 (0.0)	
Intensificado	No	2 (33.3)	5 (83.3)	0.242
	Si	4 (66.7)	1 (16.7)	
Montreal A	1	0 (0.0)	2 (33.3)	0.135
	2	4 (66.7)	4 (66.7)	
	3	2 (33.3)	0 (0.0)	
Montreal L	1	3 (50.0)	1 (16.7)	0.465
	2	1 (16.7)	2 (33.3)	
	3	2 (33.3)	3 (50.0)	

Actividad 6 meses		Activa	Inactiva	P valor
Número		6	6	
Montreal B	1	3 (50.0)	4 (66.7)	0.565
	2	2 (33.3)	2 (33.3)	
	3	1 (16.7)	0 (0.0)	
CDAI	<150	6 (100.0)	6 (100.0)	NaN
	150-250	0 (0.0)	0 (0.0)	
Tratamiento concomitante	No	5 (100.0)	4 (66.7)	0.521
	Si	0 (0.0)	2 (33.3)	
PCR		0.3 [0.1, 0.6]	0.1 [0.1, 0.2]	0.297
Calprotectina		124.0 [56.0, 225.0]	50.0 [50.0, 62.8]	0.124
Hemoglobina		13.7 [13.1, 14.4]	13.4 [12.5, 15.3]	0.575
Hematocrito		41.2 [38.4, 43.3]	39.8 [37.7, 43.1]	0.631
Albumina		4141.5 [4063.0, 4366.2]	4194.0 [4024.5, 4317.0]	0.873
Leucocitos		7219.5 [5402.2, 10057.5]	6375.0 [6137.5, 7250.0]	0.749
INFalfa valle		0.0 [0.0, 0.0]	0.0 [0.0, 0.0]	NaN
IL23 valle		0.0 [0.0, 0.0]	0.0 [0.0, 7.2]	0.737
IL10 valle		0.0 [0.0, 0.0]	0.0 [0.0, 0.0]	NaN
IL12 valle		0.0 [0.0, 0.0]	1.5 [0.0, 5.1]	0.383
INFg valle		0.0 [0.0, 0.0]	0.0 [0.0, 0.0]	NaN
INFalfa pico		0.0 [0.0, 0.0]	0.0 [0.0, 0.0]	NaN
IL23 pico		0.0 [0.0, 0.0]	0.0 [0.0, 9.2]	0.737

Actividad 6 meses	Activa	Inactiva	P valor
Número	6	6	
IL10 pico	0.0 [0.0, 0.0]	0.0 [0.0, 0.0]	0.371
IL12 pico	0.0 [0.0, 0.0]	1.3 [0.0, 4.5]	0.383
INFg pico	0.0 [0.0, 0.0]	0.0 [0.0, 0.0]	NaN
C1	3.0 [2.2, 5.2]	3.0 [2.5, 4.8]	1.000
C2	0.9 [0.8, 1.0]	0.5 [0.2, 0.8]	0.200
Cl	0.4 [0.4, 0.4]	0.4 [0.3, 0.4]	0.261
V1	3.4 [3.1, 3.5]	3.2 [3.1, 3.3]	0.423

Las variables continuas se muestran como mediana (RIQ) y las discretas como N (%). Las diferencias entre grupos en el caso de las variables continuas se analizaron usando el test de la U de Mann-Whitney y el test de chi-cuadrado para las variables discretas



n) Características de los pacientes tratados con VDZ y la actividad de EC a los 6 meses de seguimiento

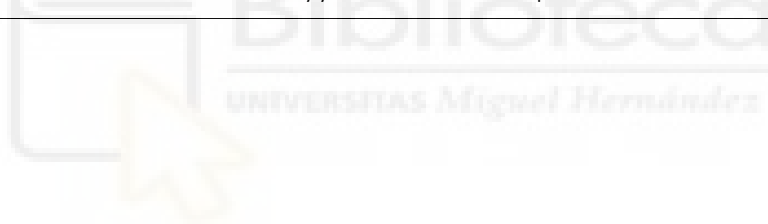
Tabla 8 Características de los pacientes tratados con VDZ y la actividad de EC a los 6 meses de seguimiento

Actividad 6 meses		Activa	Inactiva	P valor
Número		3	8	
Edad		57.0 [50.0, 59.0]	61.0 [47.5, 65.8]	0.474
Sexo	Hombre	2 (66.7)	3 (37.5)	0.853
	Mujer	1 (33.3)	5 (62.5)	
Fumador	Exfumador	2 (66.7)	3 (37.5)	0.557
	No	0 (0.0)	2 (25.0)	
	Si	1 (33.3)	3 (37.5)	
Cirugía previa	No	2 (66.7)	5 (62.5)	1.000
	Si	1 (33.3)	3 (37.5)	
Número biológico	1	3 (100.0)	4 (50.0)	0.308
	2	0 (0.0)	1 (12.5)	
	3	0 (0.0)	3 (37.5)	
Intensificado	No	2 (66.7)	7 (87.5)	1.000
	Si	1 (33.3)	1 (12.5)	
Montreal A	2	2 (66.7)	4 (50.0)	1.000
	3	1 (33.3)	4 (50.0)	
Montreal L	1	1 (33.3)	4 (50.0)	0.885
	2	1 (33.3)	2 (25.0)	
	3	1 (33.3)	2 (25.0)	

Actividad 6 meses		Activa	Inactiva	P valor
Número		3	8	
Montreal B	1	2 (66.7)	4 (50.0)	0.780
	2	0 (0.0)	1 (12.5)	
	3	1 (33.3)	3 (37.5)	
CDAI	<150	2 (66.7)	8 (100.0)	0.592
	150-250	1 (33.3)	0 (0.0)	
Tratamiento concomitante	No	2 (66.7)	6 (75.0)	1.000
	Si	1 (33.3)	2 (25.0)	
PCR		0.5 [0.3, 0.6]	0.2 [0.1, 0.3]	0.307
Calprotectina		191.0 [183.0, 314.0]	90.5 [50.0, 160.8]	0.099
Hemoglobina		13.1 [12.9, 14.7]	14.0 [12.4, 14.8]	0.682
Hematocrito		41.0 [40.9, 43.5]	42.2 [38.7, 44.8]	1.000
Albumina		3791.0 [3595.5, 3837.0]	4028.5 [3826.2, 4258.5]	0.125
Leucocitos		5100.0 [5075.0, 5575.0]	7065.0 [5990.0, 7782.5]	0.102
INFalfa valle		1185.0 [592.5, 1777.5]	0.0 [0.0, 0.0]	0.046
IL23 valle		781.0 [600.1, 961.8]	0.0 [0.0, 7.4]	0.026
IL10 valle		0.0 [0.0, 0.0]	0.0 [0.0, 3.1]	0.456
IL12 valle		11.0 [5.5, 16.5]	0.0 [0.0, 0.0]	0.046
INFg valle		0.7 [0.3, 1.0]	0.0 [0.0, 0.0]	0.351
INFalfa pico		1155.1 [577.5, 1732.6]	0.0 [0.0, 0.0]	0.046
IL23 pico		830.6 [634.6, 1026.5]	0.0 [0.0, 6.0]	0.026

Actividad 6 meses	Activa	Inactiva	P valor
Número	3	8	
IL10 pico	0.0 [0.0, 0.0]	0.0 [0.0, 0.0]	0.617
IL12 pico	10.9 [5.5, 16.4]	0.0 [0.0, 0.0]	0.046
INFg pico	0.7 [0.3, 1.0]	0.0 [0.0, 0.4]	0.748
C1	8.5 [7.8, 13.3]	6.9 [5.8, 7.9]	0.153
C2	7.5 [6.0, 8.4]	2.3 [1.0, 3.8]	0.066
Cl	0.2 [0.2, 0.3]	0.2 [0.2, 0.3]	0.918
V1	3.0 [2.7, 3.0]	2.6 [2.4, 2.7]	0.102

Las variables continuas se muestran como mediana (RIQ) y las discretas como N (%). Las diferencias entre grupos en el caso de las variables continuas se analizaron usando el test de la U de Mann-Whitney y el test de chi-cuadrado para las variables discretas



o) Características de los pacientes tratados con USK y la actividad de EC a los 6 meses de seguimiento

Tabla 9 Características de los pacientes tratados con USK y la actividad de EC a los 6 meses de seguimiento

Actividad 6 meses		Activa	Inactiva	P valor
Número		4	8	
Edad		48.5 [44.8, 58.0]	63.5 [48.0, 65.2]	0.495
Sexo	Hombre	2 (50.0)	3 (37.5)	1.000
	Mujer	2 (50.0)	5 (62.5)	
Fumador	Exfumador	2 (50.0)	4 (50.0)	0.829
	No	1 (25.0)	1 (12.5)	
	Si	1 (25.0)	3 (37.5)	
Cirugía previa	No	1 (25.0)	4 (50.0)	0.836
	Si	3 (75.0)	4 (50.0)	
Número biológico	2	0 (0.0)	5 (62.5)	0.029
	3	3 (75.0)	0 (0.0)	
	4	1 (25.0)	2 (25.0)	
	5	0 (0.0)	1 (12.5)	
Intensificado	No	1 (25.0)	8 (100.0)	0.034
	Si	3 (75.0)	0 (0.0)	
Montreal A	2	3 (75.0)	5 (62.5)	1.000
	3	1 (25.0)	3 (37.5)	
Montreal L	1	2 (50.0)	2 (25.0)	0.472
	2	0 (0.0)	2 (25.0)	

Actividad 6 meses		Activa	Inactiva	P valor
Número		4	8	
	3	2 (50.0)	4 (50.0)	
Montreal B	1	2 (50.0)	4 (50.0)	0.829
	2	1 (25.0)	3 (37.5)	
	3	1 (25.0)	1 (12.5)	
CDAI	<150	2 (50.0)	6 (75.0)	0.829
	150-250	2 (50.0)	2 (25.0)	
Tratamiento concomitante	No	4 (100.0)	5 (62.5)	0.480
	Si	0 (0.0)	3 (37.5)	
PCR		1.1 [0.6, 1.7]	0.7 [0.2, 1.0]	0.497
Calprotectina		532.0 [383.0, 771.8]	85.5 [50.0, 201.5]	0.087
Hemoglobina		13.9 [12.7, 14.8]	13.1 [12.0, 13.6]	0.671
Hematocrito		42.0 [38.5, 44.8]	39.5 [37.8, 41.4]	0.734
Albumina		4162.5 [3707.5, 4476.5]	4218.0 [4115.8, 4324.5]	0.865
Leucocitos		8770.0 [7240.0, 11092.5]	8065.0 [5695.0, 9542.5]	0.865
INFalfa valle		0.0 [0.0, 0.0]	0.0 [0.0, 0.0]	0.513
IL23 valle		0.0 [0.0, 4.8]	0.0 [0.0, 3.9]	0.888
IL10 valle		0.0 [0.0, 0.0]	0.0 [0.0, 0.0]	NaN
IL12 valle		0.0 [0.0, 5.3]	0.0 [0.0, 3.1]	0.898
INFg valle		0.0 [0.0, 1.5]	0.0 [0.0, 0.0]	0.127
INFalfa pico		0.0 [0.0, 0.0]	0.0 [0.0, 0.0]	0.513

Actividad 6 meses	Activa	Inactiva	P valor
Número	4	8	
IL23 pico	0.0 [0.0, 6.0]	0.0 [0.0, 12.7]	0.888
IL10 pico	0.0 [0.0, 0.0]	0.0 [0.0, 0.0]	NaN
IL12 pico	0.0 [0.0, 7.1]	4.6 [1.1, 25.9]	0.410
INFg pico	0.0 [0.0, 1.2]	0.0 [0.0, 0.0]	0.127
C1	7.2 [3.6, 11.3]	6.5 [5.2, 11.1]	1.000
C2	2.0 [1.3, 2.6]	1.2 [1.0, 2.2]	0.734
Ka	0.4 [0.4, 0.5]	0.1 [0.1, 0.2]	0.017
Cl	0.3 [0.2, 0.5]	0.1 [0.1, 0.1]	0.011
V1	1.6 [1.0, 2.0]	0.4 [0.2, 0.6]	0.126

Las variables continuas se muestran como mediana (RIQ) y las discretas como N (%). Las diferencias entre grupos en el caso de las variables continuas se analizaron usando el test de la U de Mann-Whitney y el test de chi-cuadrado para las variables discretas

p) Certificado CAEPO



NºRef: DGFPS/SGOI/SPFD/CAVIME/cm

Hospital General Universitario de Alicante
Servicio Farmacología Clínica
D. ª Beatriz Orts Jorquera
C/ Pintor Baeza s/n
03010 Alicante

Adjunto remito resolución de autorización de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios para la realización del estudio titulado: Identificación de factores inmunológicos implicados en la farmacocinética y farmacodinamia de las nuevas terapias empleadas en la enfermedad de Crohn. Código: HGA-USK-2020-01. Deberán comunicar al CEIm la nueva versión de protocolo.

SUBDIRECTORA GENERAL DE
OPTIMIZACIÓN E INTEGRACIÓN

Firmat per M' Amparo Esteban Rebol el
21/05/2021 14:54:07
Càrrec: Subdirectora General de
Optimización e Integración

Micer Mascó, 31 - 46010 Valencia · Tel. 961 928 000 · Fax 961 928 799
www.san.gva.es1

CSV:17B017KZ.XV2SF8V.37DCE18D

URL de validació: <https://www.treball.gva.es/co-front/index.faces?cadena=17B017KZ.XV2SF8V.37DCE18D>

Figura6: Aprobación CAEPO

q) Dictamen CEIM HGUA

COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS DEL DEPARTAMENTO HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE ALICANTE

C/. Pintor Baeza, 12 – 03010 Alicante
http://www.dep19.san.gva.es
Teléfono y Fax: 965-91-38-68
Correo electrónico: ceim_hgua@gva.es
Ref. CEIm: 2020-148 - Ref. ISABIAL: 200292

DICTAMEN DE ESTUDIO OBSERVACIONAL

Dr. Luis Manuel Hernández Blasco, Secretario del Comité Ético de Investigación con Medicamentos del Hospital General Universitario de Alicante.

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la propuesta del promotor e investigadora principal *Beatriz Orts Jorquera* del Servicio de Farmacología Clínica, para que se realice el estudio:

TÍTULO	Identificación de factores inmunológicos implicados en la farmacocinética y farmacodinamia de las nuevas terapias empleadas en la enfermedad de Crohn
PROMOTOR	Beatriz Orts Jorquera
CÓDIGO DEL PROTOCOLO	BOJ-USK-2020-01
VERSIÓN DEL PROTOCOLO	1
FECHA DEL PROTOCOLO	16/11/2020
HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE (Versión y fecha)	3 24/11/2020

Y tomando en consideración las siguientes cuestiones:

-La pertinencia del estudio, teniendo en cuenta el conocimiento disponible, así como los requisitos de la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las directrices sobre estudios postautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano y el Real Decreto 1344/2007, de 11 de octubre, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano.

-Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto, teniendo en cuenta los beneficios esperados.

-El seguro o la garantía financiera previstos son adecuados.

-El procedimiento para obtener el consentimiento informado, incluyendo la hoja de información para los sujetos versión de (día/mes/año), modificación nº ... versión (día/mes/año), y el plan de reclutamiento de sujetos previstos son adecuados, así como las compensaciones previstas para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el ensayo.


-La capacidad del investigador y sus colaboradores son apropiados para llevar a cabo el estudio.


- 1/3 -

CSV:4YD6VK3H-XV12SNL8-TKSKQP16 URL de validación: <https://www.tramita.gva.es/csv-front/index.faces?cadena=4YD6VK3H-XV12SNL8-TKSKQP16>

Figura7: Aprobación CEIM HGUA

r) Clasificación AEMPS estudio

 **MINISTERIO DE SANIDAD**

 **agencia española de medicamentos y productos sanitarios**

DEPARTAMENTO DE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO

DESTINATARIO:

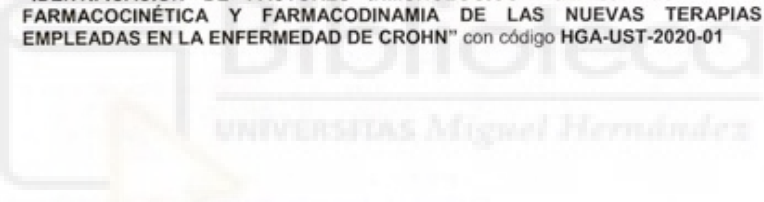
D^a BEATRIZ ORTS JORQUERA
HOSPITAL GRAL. UNIV. DE ALICANTE
EDIFICIO GRIS, 7^a PLANTA
FARMACOLOGÍA CLÍNICA
AVD. PINTOR BAEZA, 12
03010 - ALICANTE


Fecha: 22/09/2020

REFERENCIA: ESTUDIO CINÉTICA Y DINAMIA

ASUNTO: NOTIFICACIÓN DE RESOLUCION DE CLASIFICACIÓN DE ESTUDIO CLÍNICO O EPIDEMIOLÓGICO


Adjunto se remite resolución de clasificación sobre el estudio titulado "IDENTIFICACIÓN DE FACTORES INMUNOLÓGICO IMPLICADOS EN LA FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA DE LAS NUEVAS TERAPIAS EMPLEADAS EN LA ENFERMEDAD DE CROHN" con código HGA-UST-2020-01



 S 202001700001266
23/09/2020 12:33:56


El acuse de este registro se ha almacenado en el JSCBS (<https://sece.mscbs.gob.es>)

ISV: 9LJED-WRVEB-B3677-NBDRR



Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)
Fecha de la firma: 22/09/2020
Puede comprobar la autenticidad del documento en la sede de la AEMPS <https://localizador.aemps.es>

CSV: E 2 Q 8 7 Q C C 2 D



Página 1 de 3

C/ CAMPEZO, 1 - EDIFICIO 8
28022 MADRID

Figura8: Clasificación AEMPS estudio

s) Certificado de capacitación del procedimiento



Figura9: Certificado COIR

t) Hoja de recogida de datos de pacientes del estudio BOJ-USK-2020-01

HOJA DE RECOGIDA DE DATOS PACIENTES ESTUDIO BOJ-USK-2020-01

<u>VARIABLES DEMOGRÁFICAS</u>		
Código:	Edad:	Fumador (Si/No/ Exfumador):
Sexo:	Cirugía previa (Si/No):	
Fecha 1º extracción (Valle):	Fecha 2º extracción (tras Cmax):	Fecha 3º extracción (6 meses):
Biológico:	Fecha inicio:	Tiempo tratamiento:
Nº biológico:	Dosis:	Frecuencia de dosis:
Intensificado (Si/No):	Fecha intensificación: de	Tiempo de intensificación:
Montreal: A1 (Edad dx <16): A2 (17-40 años): A3 (>40 años): L1 (ileal): L2 (cólica): L3 (ileocólica): L4 (gastroin alta): B1 (no obst/fist): B2 (obstructivo): B3 (fistulizante):	CDAI:	Tratamiento concomitante (mesalazina, azatiopina, metrotrexate, esteroides):

<u>VARIABLES ANALÍTICAS</u>		

PCR:	Calprotectina:	Hemoglobina:
Hematocrito:	Albúmina:	Leucocitos:
TNF alfa:	IL 23:	IL 10:
INF gamma:	IL 12:	Concentración fármaco (valle):
Concentración fármaco (tras Cmax):	Tiempo 1º extracción-2º extracción:	

<u>VARIABLES EFECTIVIDAD</u>		
Brote a los 6 meses (Si/No):	Cirugía a los 6 meses (Si/No):	Hospitalización 6 meses (Si/No):
Nº Brotes:	Nº Cirugías:	Nº Hospitalizaciones:
Actividad 6 meses:	Cambio de tratamiento (Si/No):	Intensificación (Si/No):
Ttoconcomitante(mesalazina, azatiopina, metrotrexate, esteroides):	PCR 6 meses:	Hb 6 meses:
Htco 6 meses:	VSG 6 meses:	Albúmina 6 meses:

Leucocitos 6 meses:	Calprotectina meses:	6	
----------------------------	---------------------------------	----------	--

Tabla10: CRD estudio B.

