

DISEÑO DE UN MODELO POBLACIONAL PARA LA MONITORIZACIÓN FARMACOCINÉTICA DE INFLIXIMAB EN ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Development of a Pharmacokinetic Population Model for Therapeutic Drug Monitoring of Infliximab in Inflammatory Bowel Diseases

Sofía FRAILE OLEAGA¹; Jose Germán SANCHEZ-HERNANDEZ^{1,2}; Jonás Samuel PEREZ-BLANCO¹; Maria Victoria CALVO^{1,2}

¹ Facultad de Farmacia, Universidad de Salamanca. Campus Miguel de Unamuno.

² Servicio de Farmacia. Complejo Asistencial Universitario de Salamanca.

Correo: sfoleaga@usal.es

RESUMEN: Los fármacos anti-TNF han revolucionado el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal mejorando la sintomatología, y la progresión de la enfermedad, influyendo todo ello en la calidad de vida del paciente. La respuesta individual a infliximab puede verse influenciada por su farmacocinética e inmunogenicidad, de modo que la monitorización terapéutica de las concentraciones del fármaco puede guiar estos tratamientos biológicos. Sin embargo, hay una gran controversia debido a que todavía no existe un consenso claro a la hora de definir el rango terapéutico y el momento más adecuado para la realización de la monitorización. El objetivo del estudio es justificar la monitorización farmacocinética de infliximab y diseñar un modelo poblacional preliminar para la monitorización e individualización farmacocinética en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.

Palabras clave: Infliximab; Modelo Poblacional; Monitorización; Farmacocinética; Anti-TNF.

ABSTRACT: Anti-TNF medications have revolutionized the treatment of inflammatory bowel disease improving the symptomatology and the progress of the disease, influencing all this in the patient's quality of life. The individual response of infliximab may be influenced by his pharmacokinetic and immunogenicity so that therapeutic concentration monitoring of the drug can guide this biologic treatments. However, there is great controversy because there is still no clear consensus in defining the therapeutic range and the most appropriate time for the performance of monitoring. The aim of this study is to justify the pharmacokinetic monitoring of infliximab and to design a preliminary population model for the monitoring and pharmacokinetic individualization of the drug in patients with inflammatory bowel disease.

Key words: Infliximab; Population Model; Monitoring; Pharmacokinetic, Anti-TNF.

1. INTRODUCCIÓN

El Factor de Necrosis Tumoral (TNF) es una citoquina pro-inflamatoria con un papel clave en la patogénesis de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), colitis ulcerosa (CU) y enfermedad de Crohn (EC), las enfermedades reumáticas como artritis reumatoide (AR), artritis psoriásica (AS) y espondilitis anquilosante (EA) y la psoriasis (Chang, Girgis, 2007).

Los fármacos inhibidores del TNF, denominados anti-TNF, son medicamentos biológicos utilizados en el tratamiento de procesos inflamatorios crónicos. Estos fármacos están compuestos por proteínas de gran tamaño, obtenidas en su mayor parte a través de técnicas de recombinación de ADN. Constituyen un importante avance en terapéutica ya que pueden inducir la remisión de la enfermedad y prevenir la progresión clínica de las enfermedades inflamatorias (Felice *et al.*, 2015). Los fármacos anti-TNF comercializados son: adalimumab, infliximab, etanercept, certolizumab y golimumab.

En el tratamiento de la EII con anti-TNF, infliximab (IFX) es uno de los fármacos más utilizados (Vaughn *et al.*, 2014). IFX es un anticuerpo monoclonal quimérico (humano-ratón) cuyo mecanismo de acción es la unión específica, con gran afinidad, al TNF α impidiendo que se una a sus receptores y desencadene la cascada inflamatoria (Vaughn *et al.*, 2015). IFX, en general, es un fármaco bien tolerado que ha demostrado excelentes resultados terapéuticos. Se administra por vía intravenosa a la dosis de 5mg/kg cada 8 semanas, en la fase inicial de inducción se administra la misma dosis con intervalos de 2 y 6 semanas.

El principal inconveniente del tratamiento con IFX es la inmunogenicidad, ya que al ser una molécula proteica puede generar la aparición de anticuerpos anti-fármaco (ADA), lo que produce un aumento del aclaramiento plasmático (CL) y, por lo tanto, una disminución de su eficacia (Radstake *et al.*, 2009). En la práctica clínica se usa asociado a inmunosupresores como metotrexato o azatioprida, que favorecen la disminución de ADA (Vincent *et al.*, 2013).

Existe una gran variabilidad interindividual en la respuesta clínica a este fármaco. Esta diversidad está relacionada en gran parte con la variabilidad farmacocinética interindividual que modifica las concentraciones del fármaco. La farmacocinética de IFX está influenciada por diversos factores, tales como sexo, talla, peso, inflamación sistémica y vía de administración. Los marcadores de inflamación, como proteína C reactiva (PCR), calprotectina fecal (CPF), y velocidad de sedimentación globular (VSG), cuando están elevados son indicadores de respuesta clínica inadecuada, además aumentan el CL del fármaco (VandeCastele, Gils, 2015). Los pacientes con hiperalbunemia muestran una disminución del CL de IFX, lo cual mantiene concentraciones más elevadas del fármaco en relación a los pacientes con hipoalbuminemia (Fasanmade *et al.*, 2010), hecho que es inverso al producido por la aparición de ADA.

Son diversos los estudios que han demostrado la relación entre la concentración de IFX y su eficacia terapéutica, siendo esta muy escasa para concentraciones séricas inferiores a 3mcg/mL. El margen de concentraciones de IFX considerado terapéutico está comprendido entre 3 y 7 mcg/mL (VandeCastele *et al.*, 2015).

En los últimos años se está implantando la monitorización de IFX como herramienta de ayuda en la toma de decisiones clínicas. La monitorización permite determinar la concentración de IFX, detectar la presencia de ADA, y optimizar el tratamiento de forma individualizada. Sin embargo, aún permanece cierta controversia debido a que todavía no existe un consenso claro a la hora de definir el rango terapéutico y el momento más adecuado para la realización de la monitorización.

2. OBJETIVOS

1. Justificación de la monitorización farmacocinética de infliximab.
2. Diseño de un modelo poblacional preliminar para la monitorización e individualización farmacocinética de infliximab en pacientes con EII.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

Pacientes

Se incluyeron 86 pacientes en tratamiento activo con IFX, tratados en el Servicio de Digestivo del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca y que fueron monitorizados en el servicio de Farmacia. Los pacientes fueron informados acerca del estudio, en qué consistía y su finalidad y dieron su autorización para el uso de sus datos firmando el documento de consentimiento informado del hospital. Además, se firmó el compromiso de confidencialidad destinado a alumnos en prácticas tuteladas redactado por el comité ético del hospital.

Se revisaron las historias clínicas y se registraron para cada paciente datos demográficos, bioquímicos, actividad de la enfermedad, y la presencia de tratamiento inmunosupresor concomitante.

Obtención y almacenamiento de muestras

- Matriz biológica: suero.
- Extracción: inmediatamente antes de la administración del fármaco para, así, obtener concentraciones mínimas. Se utilizaron tubos con gel separador para serología.
- Almacenamiento: las muestras se congelaron a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, evitando ciclos de congelación y descongelación.

Técnica analítica

Para la determinación de las concentraciones de IFX y anti-IFX se usó el Kit comercial Promonitor®, inmunoensayo ELISA. Las muestras fueron analizadas en el autoanalizador (Triturus®) de Grifols.

Análisis farmacocinético poblacional

El análisis farmacocinético de la población de IFX se realizó mediante un modelo no lineal de efectos mixtos implementado en el *software* NONMEM™ 7.3 (ICON Development Solutions). El CL y el volumen aparente de distribución (Vd) de IFX se calcularon asumiendo un modelo farmacocinético monocompartimental con administración en perfusión IV y eliminación de primer orden (Marcela *et al.*, 2011).

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En los 86 pacientes incluidos en el estudio se realizaron un total de 168 determinaciones de la concentración de IFX.

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de la población de estudio y datos de las monitorizaciones efectuadas.

	N (%)	%	MEDIANA	MEDIA	DESV. ESTANDAR	RANGO
<i>PACIENTES</i>	86					
Mujeres	40 (46,5)					
Hombres	46 (53,5)					
Edad (años)			41,5			[18-79]
Albúmina (g/dl)				4,4	0,4	
<i>PATOLOGÍAS</i>						
Enfermedad de Crohn	64	72,7				
Colitis Ulcerosa	22	27,3				
<i>TRATAMIENTO IFX</i>						
Dosis (mg/Kg)				4,9	0,5	
Intervalo posológico(h)			8			[4-10]
Dosis de muestreo			10 ^a			[1-67]
<i>MONITORIZACIONES</i>						
Monitorizaciones / paciente	2					
<i>INMUNOSUPRESORES ADICIONALES A IFX</i>						
Azatioprina (AZA)	74	44				
Metotrexato (MTX)	4	2,4				
Mercaptopurina (MP)	6	3,6				
Sin inmunosupresor/ Inmunosupresor desconocido	84	50				

CLASIFICACIÓN DE LAS CONCENTRACIONES*					
Terapéutica	69	41,1			
Infraterapéutica	70	41,7			
Supraterapéutica	29	17,2			

*Margen terapéutico: [3-7 mcg/mL]

En los pacientes con concentración mínima indetectable o potencialmente inmunogénica se analizó, además de la concentración de IFX, la presencia de ADA (Barlow *et al.*, 2015). Solamente se detectaron anticuerpos en 7 pacientes (8,1%). Las recomendaciones posológicas de IFX se realizaron de acuerdo a un algoritmo adaptado al de Van de Castelee *et al.* (margen terapéutico [3-7] mcg/mL).

Las recomendaciones de cambio posológico para alcanzar concentraciones dentro del margen terapéutico se realizaron en un total de 58 pacientes (85,3%). En un 86,2% de estos se consiguió alcanzar dicho margen, confirmándolo con una segunda monitorización.

Los parámetros obtenidos en el análisis farmacocinético poblacional (modelo no lineal de efectos mixtos) se recogen en la Tabla 2. Estos resultados son preliminares debido a la reducida población incluida en el estudio.

Tabla 2. Valores poblacionales de los parámetros farmacocinéticos.
 Modelo monocompartmental preliminar.

	MEDIA	%	SD	RSE (%)
PARAMETROS				
Vd (L)	59,2		5,27	8,9
CL (L/día)	1,51		0,00514	8,2
Ke (1/h)	0,0011			
t1/2 (días)	26			
VARIABILIDAD INTERINDIVIDUAL				
CL (L/h)		24,8	0,0163	26,6
VARIABILIDAD RESIDUAL		59,7	0,126	35,3

* CL: Aclaramiento; Ke: constante de eliminación; RSE: error estándar relativo; SD: desviación estándar; t1/2: semivida; Vd: Volumen de distribución.

Este modelo monocompartimental poblacional mostró una variabilidad interindividual (IIV) para el CL de un 24,8% y una variabilidad residual o intraindividual, que es la que no explica el modelo, de un 59,7%. Esta es ligeramente elevada, pero aceptable teniendo en cuenta la escasez de datos de los que disponemos y que no hemos incluido ninguna covariable.

Los RSE, expresados en porcentaje de los parámetros, muestran la precisión con la que han sido estimados dichos parámetros. Son adecuados ya que son inferiores a 25% y 50% para los parámetros fijos y aleatorios respectivamente, con lo que se puede confiar en la precisión de las estimaciones.

El modelo poblacional de referencia más utilizado ha sido un modelo bicompartimental donde se describen unos valores de Vd central= 3,29 L, Vd periférico= 4,13 L, CL= 0,407 L/día, y t1/2= 14 días (Fasanmade *et al.*, 2010). Comparando los datos de CL (1,51 L/día), Vd (59,2L) y t1/2 (26 días) con este modelo de referencia se observa que nuestros datos son discordantes, aunque tenemos que tener en cuenta que el modelo de referencia no considera los pacientes con el CL aumentado por la presencia de ADA. Nuestro estudio presenta la limitación de no disponer de datos de concentración una vez acabada la infusión del fármaco, para poder determinar la concentración máxima (Cmax), y así estimar el volumen de distribución, datos necesarios para implementar un modelo bicompartimental. Por lo tanto, para conseguir unos parámetros más acordes al comportamiento farmacocinético de IFX hemos decidido fijar el volumen de distribución en 4,7 L, realizándose el análisis nuevamente. Los datos obtenidos se recogen en la tabla 3.

Tabla 3. Valores poblacionales de los parámetros farmacocinéticos una vez ajustado Vd.

	MEDIA	%	SD	RSE (%)
PARAMETROS				
Vd (L)	4,7			
CL (L/día)	0,418		0,00181	10,4
Ke (1/h)	0,0037			
t1/2 (días)	8			
VARIABILIDAD INTERINDIVIDUAL (IIV)				
CL (L/h)		14,5	0,0181	28,3
VARIABILIDAD RESIDUAL		63,2	0,126	37,9

* CL: Aclaramiento; Ke: constante de eliminación; RSE: error estándar relativo; SD: desviación estándar; t1/2: semivida; Vd: Volumen de distribución.

Como se puede observar en la tabla 3, el nuevo ajuste en nuestro modelo nos ha permitido obtener un valor de CL con mejor significado fisiológico.

Por último, la presencia de ADA aumenta sustancialmente el CL, pero no se ha podido calcular la magnitud de la influencia de la presencia de los mismos, debido a que se monitorizaron concentraciones mínimas y estas fueron indetectables.

Es necesario realizar más estudios que incluyan más muestras de pacientes, sobre todo inmediatamente después de terminar la administración del fármaco, para refinar nuestro modelo preliminar y poder estimar el Vd y las covariables que más influyen en el modelo.

5. CONCLUSIONES

Existe una gran variabilidad en las concentraciones de IFX, obteniéndose concentraciones infraterapéuticas en un 41,7%, supratrapéuticas en un 17,2% y terapéuticas en un 41,1%. La monitorización de las concentraciones séricas del fármaco permite individualizar y optimizar la terapia para alcanzar concentraciones terapéuticas en la mayoría de los pacientes, siendo una buena herramienta en la toma de decisiones clínicas en EII.

Se ha desarrollado un modelo farmacocinético poblacional monocompartimental, fijando el valor del Vd según la literatura revisada y obteniendo un valor para el CL de 0,418 L/día.

Este modelo preliminar desarrollado muestra unos valores concordantes a la farmacocinética de IFX y, una vez validado, servirá para el ajuste posológico individualizado de los tratamientos con IFX en EII.

6. BIBLIOGRAFÍA

- Barlow NL, Mohammed P, Berg JD. Serum trough infliximab and anti-infliximab antibodies in a cohort of gastroenterology and rheumatology patients infliximab therapeutic drug monitoring. *Ann Clinical Biochem.* 2015;53(4):477-484.
- Chang J, Girgis L. Clinical use of anti- TNF- α biological agents. A guide for GPs. *Aust Fam Physician.* 2007;36(12):1035-8.
- Fasanmade AA, Adedokun OJ, Ford J, Hernandez D, Johanns J, Hu C, *et al.* Population pharmacokinetic analysis of infliximab in patients with ulcerative colitis. *Eur J Clin Pharmacol.* 2009;65(12):1211-28.
- Fasanmade AA, Adedokun OJ, Olson A, *et al.* Serum albumin concentration: a predictive factor of infliximab pharmacokinetics and clinical response in patients with ulcerative colitis. *Int J ClinPharmacolTher.* 2010;48(05):297-308.
- Felice C, Marzo M, Pugliese D, Papa A, Rapaccini GL, Guidi L, *et al.* Therapeutic drug monitoring of anti-TNF- α agents in inflammatory bowel diseases. *Expert Opin Biol Ther [Internet].* 2015;15(8):1107-17.

- Marcela L, Garduño B, Carlos J, Salvador N, Molina HL, Carmen M, et al. Artículo de revisión La farmacocinética poblacional y su importancia en la terapéutica. 2011;27(4):370-7.
- Radstake TR, Svenson M, Eijsbouts AM, van den Hoogen FH, Enevold C, van Riel PL, Bendtzen K. Formation of antibodies against infliximab and adalimumab strongly correlates with functional drug levels and clinical responses in rheumatoid arthritis. *Ann.Rheum.Dis.* 2009;68:1739-1745.
- VandeCastele N, Khanna R, Levesque B, *et al.* The relationship between infliximab concentrations, antibodies to infliximab and disease activity in Crohn's disease. *Gut.* 2014;64(10):1539-1545.
- VandeCastele N, Ferrante M, Van Assche G, *et al.* Trough Concentrations of Infliximab Guide Dosing for Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology.* 2015;148(7):1320-1329.e3.
- VandeCastele N, Gils A. Pharmacokinetics of anti-TNF monoclonal antibodies in inflammatory bowel disease: Adding value to current practice. *J Clin Pharm.* 2015;55(S3):S39-S50.
- Vaughn BP, Martinez-Vazquez M, Patwardhan VR, Moss AC, Sandborn WJ, Cheifetz AS. Proactive Therapeutic Concentration Monitoring of Infliximab May Improve Outcomes for Patients with Inflammatory Bowel Disease: Results from a pilot Observational Study. *Inflamm Bowel Dis* [Internet]. 2014;0(0):2014. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKP.TLP:landingpage&can=00054725-201411000-00011>
- Vaughn BP, Sandborn WJ, Cheifetz AS. Biologic Concentration Testing in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2015;21(6):1435-42.
- Vincent FB, Morand EF, Murphy K, Mackay F, Mariette X, Marcelli C. Antidrug antibodies (ADAb) to tumour necrosis factor (TNF)-specific neutralising agents in chronic inflammatory diseases: a real issue, a clinical perspective. *Ann Rheum Dis* 2013 Feb;72(2):165-78.

