

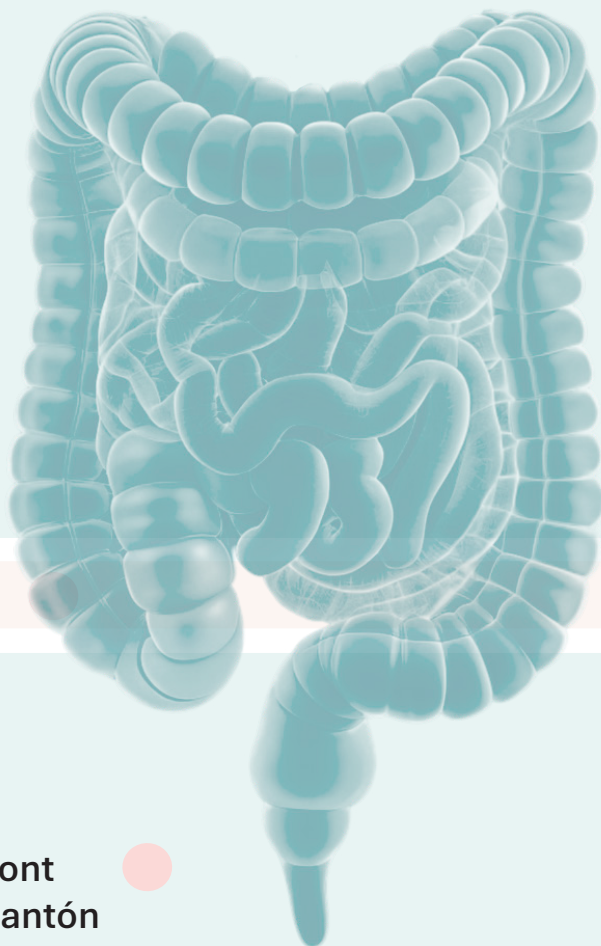
ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=ca>

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=es>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

MONITORIZACIÓ TERAPÉUTICA DE INFLIXIMAB EN ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESITAL PEDIÁTRICA

SUSANA CLEMENTE BAUTISTA



Directores:

Marta Miarons Font
Óscar Segarra Cantón

Tutor:

Antonio Moreno Galdó

Facultat de Medicina

Departament de Pediatria, Obstetrícia,
Ginecologia i de Medicina Preventiva i Salut Pública

UAB

Universitat Autònoma de Barcelona

Facultat de Medicina

Departament de Pediatria, Obstetrícia, Ginecologia i de Medicina Preventiva i Salut Pública

“Monitorización terapéutica de infliximab en enfermedad inflamatoria intestinal pediátrica”

Tesis doctoral

Susana Clemente Bautista

Directores de tesis

Marta Miarons Font

Óscar Segarra Cantón

Tutor de tesis

Antonio Moreno Galdó

Barcelona

UAB

Universitat Autònoma de Barcelona

Facultat de Medicina

Departament de Pediatria, Obstetrícia, Ginecologia i de Medicina

Preventiva i Salut Pública

Marta Miarons Font, Profesora associada de la Univesidad de Vic y y Jefa del Servicio de Farmacia del Consorci Hospitalari de Vic, **Òscar Segarra Cantón**, Profesor asociado de la Universitat Autònoma de Barcelona y Coordinador de la Unidad de Gastroenterología y Nutrición Clínica Pediátrica del Hospital Universitari Vall d'Hebron de Barcelona y **Antonio Moreno Galdó**, Profesor agregado de la Universitat Autònoma de Barcelona y Jefe de Servicio de Pediatría y sus áreas específicas del Hospital Universitari Vall d'Hebron de Barcelona

Certificamos,

Que la memoria titulada "**Monitorización terapéutica de infliximab en enfermedad inflamatoria intestinal pediátrica**" presentada por **Susana Clemente Bautista**, ha sido realizada bajo nuestra dirección y tutorización y cumple todos los requisitos necesarios que dicta la normativa vigente para ser defendida delante del tribunal correspondiente como compendio de publicaciones en la Universitat Autònoma de Barcelona.

Y para que así conste,

Firmamos este documento en Barcelona, a 30 de enero de 2025

Dra. Marta Miarons Font
Directora de la tesis

Dr. Óscar Segarra Cantón
Director de la tesis

Dr. Antonio Moreno Galdó
Tutor de la tesis

MIARONS
FONT
MARTA -
47852087N
Data: 2025.01.30
14:04:58 +01'00'

Signat
digitalment per
MIARONS FONT
MARTA -
47852087N

OSCAR
SEGARRA
CANTON /
num:08349344

Signat digitalment
per OSCAR SEGARRA
CANTON /
num:08349344
Data: 2025.02.03
08:15:45 +01'00'

ANTONIO
MORENO GALDO
num:08212871

Signat digitalment per
ANTONIO MORENO
GALDO / num:08212871
Data: 2025.01.30 11:48:44
+01'00'

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, mi agradecimiento a mis directores de Tesis, Marta Miarons y Óscar Segarra, por su apoyo y ayuda, por creer en este proyecto y por hacer posible que la monitorización de biológicos en la enfermedad inflamatoria intestinal pediátrica se haya convertido en una firme estrategia para mejorar el tratamiento de nuestros pacientes.

Al Dr. Antonio Moreno por aceptar tutorizar esta Tesis. Por su gran profesionalidad, asesoramiento y revisión de esta Tesis.

En tercer lugar, quiero agradecer también la ayuda y el esfuerzo de todos los coautores de las dos publicaciones. Esta Tesis es el resultado del conocimiento, la generosidad y el trabajo en equipo de muchos profesionales.

Una mención especial a mis mentoras, Maria Oliveras y Maria Josep Cabañas, ellas supieron guiarme en mis primeros pasos como farmacéutica pediátrica y transmitirme la ilusión y los valores de la profesión.

A mis compañeras de Farmacia Materno-Infantil, Maria Josep, Aurora, Carme, Inés, Betty, Carlos y Eugenia. Sin duda, el mejor equipo que he podido tener. Gracias por permitirme crecer cada día a vuestro lado.

A María Queralt y al resto de compañeros de Farmacia, por vuestro ánimo y apoyo durante todos estos años.

Agradecimientos también a todo el equipo del Comité de Monitorización de biológicos en enfermedad inflamatoria intestinal pediátrica. Su trabajo y dedicación hacen posible una medicina personalizada y una mejora en la calidad de vida de los pacientes y sus familias.

Finalmente, quiero expresar mi agradecimiento a mi familia y amigos. En especial a mis padres, porque sin su esfuerzo y cariño yo no sería quien soy. Gracias por quererme tanto y transmitirme valores tan preciados como el de la responsabilidad y el trabajo. A mis hermanos, Alberto y Álex, a mis cuñados y a mis sobrinos por ser mi zona de confort y poder compartir juntos los mejores momentos de la vida. A mis amigos, por vuestro cariño y por que sin vosotros la vida sería mucho más aburrida. A mis hijos, Lucía y Gerard, por ser lo más bonito y preciado de mi vida. Espero que las horas de Tesis que os he robado, os hagan ver que todo es posible con ilusión y esfuerzo. Y de manera muy singular, a Juan, mi compañero de vida, por estar siempre a mi lado y por que sin él, esta Tesis no hubiera sido posible.

RESUMEN

Introducción: La monitorización terapéutica (TDM) de infliximab (IFX) es una herramienta útil para individualizar y optimizar el tratamiento en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) debido a su gran variabilidad farmacocinética y a que diversos estudios han demostrado una asociación entre las concentraciones valle (C_{min}) de IFX y su eficacia terapéutica.

Objetivos: El objetivo de esta Tesis Doctoral ha sido estudiar de forma integrada diferentes aspectos relacionados con la TDM de IFX en pacientes pediátricos con EII. El objetivo del primer estudio fue desarrollar un modelo farmacocinético poblacional (popPK) de IFX en población pediátrica con EII incluyendo biomarcadores y polimorfismos genéticos que permitiera estimar las concentraciones plasmáticas de IFX en el tiempo de manera exacta y precisa para individualizar la posología de IFX según C_{min} deseadas. El objetivo del segundo estudio fue evaluar la eficacia y seguridad a largo plazo, con datos en vida real, de un programa multidisciplinar de TDM proactiva con ajustes de posologías calculadas mediante estimaciones bayesianas a través de un modelo popPK (Fasanmade *et al.* 2011).

Metodología: Ambos estudios fueron descriptivos, longitudinales, ambispectivos y unicéntricos (Hospital Universitari Vall d'Hebron) que incluyeron a pacientes pediátricos (≤ 18 años) con EII en tratamiento con IFX. En el primer estudio, para la construcción del modelo popPK, se recogieron variables demográficas, clínicas y analíticas de los pacientes tratados con IFX entre Julio de 2016 y Mayo de 2022 ($n=31$). Se analizaron 20 polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) potencialmente asociados con variaciones en la respuesta a las concentraciones plasmáticas de IFX. Las concentraciones séricas de IFX y los anticuerpos frente a IFX (ATI) se determinaron mediante ensayo inmunoenzimático (ELISA). La modelización PopPK se realizó mediante análisis no lineal de efectos mixtos (NONMEM). En el segundo estudio, para evaluar la eficacia y seguridad de la TDM proactiva, se compararon los pacientes a los que se realizó TDM proactiva entre Septiembre 2019 y Septiembre de 2023 ($n=21$) con los pacientes en TDM reactiva entre Septiembre 2015 y Agosto 2019 ($n=17$). Las dosis de IFX se ajustaron para mantener C_{min} de IFX en semanas 1-3 ≥ 25 $\mu\text{g/ml}$, semanas 6-7 ≥ 15 $\mu\text{g/ml}$ y en mantenimiento 5-8 $\mu\text{g/ml}$. En el caso de enfermedad perianal fistulizante o de enfermedad inflamatoria intestinal de inicio muy precoz, el objetivo de C_{min} fue entre 10-15 $\mu\text{g/ml}$. La determinación de concentraciones de IFX y de ATI se realizó con ELISA, y a partir de Mayo de 2022 por quimioluminiscencia (CLIA). Se analizaron las remisiones clínicas, biológicas y endoscópicas, fallos de tratamiento, hospitalizaciones, visitas a urgencias y reacciones adversas. El análisis estadístico incluyó t-tests, tests de Wilcoxon, pruebas chi-cuadrado, análisis de supervivencia de Kaplan-Meier y modelos de Cox.

Resultados: La farmacocinética de IFX se describió mediante un modelo de dos compartimentos. El peso, la velocidad de sedimentación globular (VSG), la calprotectina fecal (CF) y el SNP rs1048610 (ADAM17) mostraron significación estadística para el aclaramiento (CL), y la albúmina para el aclaramiento intercompartimental (Q). Las estimaciones de CL1 (genotipo 1-AA), CL2 (genotipo 2-AG), CL3 (genotipo 3-GG), Q, Vc y Vp (volúmenes de distribución central y periférica) fueron de 0,0066 L/h/46,4 kg; 0,0055 L/h/46,4 kg; 0,0081 L/h/46,4 kg; 0,0029 L/h/46,4 kg; 0,6750 L/46,4 Kg; y 1,19 L/46,4 kg, respectivamente. Las estimaciones de la variabilidad interindividual (VII) para CL, Vc y Vp fueron del 19,33, 16,42 y 36,02%, respectivamente. Las Cmin medias (desviación estándar) de IFX fueron de 6,83 (5,66) µg/ml en TDM reactiva y de 12,38 (9,24) µg/ml en TDM proactiva ($p=0,08$). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en las tasas de remisión o fracaso del tratamiento. El grupo proactivo tuvo menos hospitalizaciones (14,29% vs. 23,53%; $p=0,47$) y una mediana de días de hospitalización más corta (6 vs 19; $p=0,50$), aunque sin significación estadística. El número de pacientes con reacciones adversas (reacciones infusionales e infecciones) fueron mayores en el grupo proactivo (38,10% vs 23,53%; $p=0,34$), pero sin diferencias significativas.

Conclusión: Un modelo popPK que utiliza el peso, la albúmina, la CF, la VSG y el SNP rs1048610 predice con exactitud las concentraciones mínimas de IFX en niños con EII. La TDM proactiva no mostró diferencias significativas en los resultados analizados en comparación con la TDM reactiva. Los resultados obtenidos en nuestro estudio en ambos grupos de monitorización fueron similares a los grupos de intervención (TDM proactivos) reportados en otros estudios. El hecho de partir de resultados tan satisfactorios en TDM reactiva no nos permitió observar diferencias significativas entre TDM reactiva y proactiva con el bajo número de pacientes analizados. Se necesitan más estudios con muestras más grandes para optimizar la estrategia de monitorización de los pacientes pediátricos con EII.

ABSTRACT

Background: Therapeutic drug monitoring (TDM) of infliximab (IFX) is a useful tool to individualise and optimise treatment in patients with inflammatory bowel disease (IBD) due to its high pharmacokinetic variability and because several studies have shown an association between trough concentrations (C_{min}) of IFX and its therapeutic efficacy.

Objectives: The aim of this Doctoral Thesis has been to study in an integrated manner different aspects related to IFX TDM in paediatric patients with IBD. The aim of the first study was to develop a population pharmacokinetic (popPK) model of IFX in the paediatric IBD population including biomarkers and genetic polymorphisms that would allow accurate and precise estimation of IFX plasma concentrations over time in order to individualise IFX dosing according to desired C_{min}. The aim of the second study was to evaluate the long-term efficacy and safety, with real-life data, of a multidisciplinary proactive TDM programme with dosage adjustments calculated by Bayesian estimation using a popPK model (Fasanmade *et al.* 2011).

Methods: Both studies were descriptive, longitudinal, ambispective and single-centre (Hospital Universitari Vall d'Hebron) studies involving paediatric patients (≤ 18 years) with IBD on IFX treatment. In the first study, for the construction of the popPK model, demographic, clinical and analytical variables were collected from patients treated with IFX between July 2016 and May 2022 (n=31). Twenty single nucleotide polymorphisms (SNPs) potentially associated with variations in response to IFX plasma concentrations were analysed. IFX serum concentrations and antibodies to IFX (ATI) were determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). PopPK modelling was performed using non-linear mixed-effects analysis (NONMEM). In the second study to evaluate the efficacy and safety of proactive TDM, patients undergoing proactive TDM between September 2019 and September 2023 (n=21) were compared with patients on reactive TDM between September 2015 and August 2019 (n=17). Target C_{min} was $> 25 \mu\text{g/ml}$ at weeks 1-3, $> 15 \mu\text{g/ml}$ at weeks 6-7, and $5-8 \mu\text{g/ml}$ during maintenance. For fistulising CD, including perianal fistulae or severe very early-onset inflammatory bowel disease, the maintenance target was $10-15 \mu\text{g/ml}$. IFX and ATI concentrations were determined by ELISA and from May 2022 by chemiluminescence immunoassays (CLIA). We analysed clinical, biological, and endoscopic remission, treatment failure, hospitalisations, emergency visits, and adverse drug reactions. Statistical analysis included t-tests, Wilcoxon tests, chi-square test, Kaplan-Meier survival analysis and Cox models.

Results: The pharmacokinetics (PK) of IFX was described using a two-compartment model. Weight, erythrocyte sedimentation rate (ESR), faecal calprotectin (FC), and the SNP rs1048610 (ADAM17) showed statistical significance for CL, and albumin for

inter-compartmental clearance (Q). Estimates of CL1 (genotype 1-AA), CL2 (genotype 2-AG), CL3 (genotype 3-GG), Q, Vc and Vp (central and peripheral distribution volumes) were 0.0066 L/h/46.4 kg; 0.0055 L/h/46.4 kg; 0.0081 L/h/46.4 kg; 0.0029 L/h/46.4 kg; 0.6750 L/46.4 Kg; and 1.19 L/46.4 kg, respectively. The interindividual variability (IIV) estimates for CL, Vc, and Vp were 19.33, 16.42, and 36.02%, respectively. The mean (standard deviation) IFX trough concentrations were 6.83 (5.66) µg/ml (reactive) and 12.38 (9.24) µg/ml (proactive) (p=0.08). No statistically significant differences between groups were found in remission rates or treatment failure. The proactive group had fewer hospitalisations (14.29% vs. 23.53%; p=0.47) and shorter median hospitalisation days (6 vs. 19; p=0.50), although not statistically significant. The number of patients with adverse reactions (infusion related reactions and infections) was higher in the proactive group (38.10% vs. 23.53%; p = 0.34) but the difference was not significantly different.

Conclusions: A popPK model utilising weight, albumin, FC, ESR, and the SNP rs1048610, accurately predicted IFX trough concentrations in children with IBD. Proactive TDM showed no significant differences in the results analysed compared to reactive TDM. The results obtained in our study in both monitoring groups were similar to the intervention groups (proactive TDM) reported in other studies. Starting from such satisfactory results in reactive TDM did not allow us to observe significant differences between reactive and proactive TDM with the low number of patients analysed. Further studies with larger samples are needed to optimise the monitoring strategy for paediatric IBD patients.

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS	7
RESUMEN	9
ABSTRACT	11
ABREVIATURAS	21
 1. INTRODUCCIÓN	 25
1.1 ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL	27
1.1.1 DEFINICIÓN	27
1.1.2 EPIDEMIOLOGÍA	27
1.1.3 ETIOPATOGENIA	29
1.1.4 CLÍNICA	30
1.1.4.1 ENFERMEDAD DE CROHN	30
1.1.4.1.1 Clasificación fenotípica de la EC	30
1.1.4.2 COLITIS ULCEROSA	33
1.1.4.2.1 Clasificación fenotípica de la CU	33
1.1.4.3 ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL DE INICIO PRECOZ (VEOIBD) ...	34
1.1.4.4 MANIFESTACIONES EXTRAINTESTINALES	34
1.1.5 DIAGNÓSTICO	35
1.1.6 VALORACIÓN DE LA ACTIVIDAD	35
1.1.6.1 ÍNDICES DE ACTIVIDAD CLÍNICA	35
1.1.6.1.1 Índice de Actividad de la Enfermedad de Crohn en Pediatría (PCDAI)	35
1.1.6.1.2 Índice de Actividad de la Colitis Ulcerosa en Pediatría (PUCAI)	37
1.1.6.2 ÍNDICE DE ACTIVIDAD ENDOSCÓPICA	37
1.1.6.2.1 Índice de actividad endoscópica en EC: SES-CD	37
1.1.6.2.2 Índice de actividad endoscópica en CU: Mayo	38
1.1.6.3 MARCADORES BIOLÓGICOS	39
1.1.6.3.1 Calprotectina fecal	39
1.1.6.3.2 Proteína C reactiva	39
1.1.6.3.3 Velocidad de eritrosedimentación globular	40
1.1.7 TRATAMIENTO	40
1.1.7.1 TRATAMIENTOS NO BIOLÓGICOS	42
1.1.7.1.1 Nutrición enteral	42
1.1.7.1.2 Corticoides	42

1.1.7.1.3	Aminosalicilatos	42
1.1.7.1.4	Tiopurinas o metotrexato	43
1.1.7.1.5	Ciclosporina o tacrolimus.....	44
1.1.7.1.6	Inhibidores asociados a la Janus quinasa (JAK)	44
1.1.7.2	TRATAMIENTOS BIOLÓGICOS.....	45
1.1.7.2.1	Fármacos inhibidores del factor de necrosis tumoral	45
1.1.7.2.2	Vedolizumab	46
1.1.7.2.3	Ustekinumab	46
1.2	INFLIXIMAB	48
1.2.1	MECANISMO DE ACCIÓN.....	48
1.2.2	FARMACODINAMIA.....	48
1.2.3	EFICACIA EN PEDIATRÍA	48
1.2.4	SEGURIDAD EN PEDIATRÍA	50
1.2.5	FARMACOCINÉTICA	51
1.2.5.1	COVARIABLES QUE INFLUYEN EN LA FARMACOCINÉTICA DE INFLIXIMAB..	53
1.2.5.1.1	Variables demográficas.....	53
1.2.5.1.2	Albúmina.....	53
1.2.5.1.3	Anticuerpos anti-Infliximab (ATI)	54
1.2.5.1.4	Inmunosupresión concomitante	54
1.2.5.1.5	Gravedad de la enfermedad	55
1.2.5.1.6	Farmacogenética.....	55
1.3	MONITORIZACIÓN FARMACOCINÉTICA: INFLIXIMAB	56
1.3.1	EL PAPEL DE LA TDM EN EII: CONOCIMIENTOS ACTUALES	56
1.3.2	TÉCNICAS ANALÍTICAS	61
1.3.3	MONITORIZACIÓN EN POBLACIONES O FENOTIPOS ESPECÍFICOS	62
1.3.3.1	ENFERMEDAD INFLAMATORIA DE INICIO TEMPRANO.....	62
1.3.3.2	ENFERMEDAD PERIANAL FISTULIZANTE	63
1.3.4	PERSPECTIVAS FUTURAS DE LA MONITORIZACIÓN.....	64
1.3.4.1	FARMACOGENÓMICA	64
1.3.4.2	MODELOS FARMACOCINÉTICOS POBLACIONALES	65
1.4	FARMACOCINÉTICA POBLACIONAL.....	67
1.4.1	INTRODUCCIÓN	67
1.4.2	MODELOS DE EFECTOS MIXTOS NO LINEALES	68
1.4.2.1	MODELO ESTRUCTURAL.....	69
1.4.2.1.1	Covariables	69
1.4.2.2	MODELO ESTADÍSTICO	70
1.4.2.3	MÉTODOS DE ESTIMACIÓN	71

1.4.3 DESARROLLO DE UN MODELO POBLACIONAL	72
1.4.3.1 SELECCIÓN DE MODELOS	75
1.4.3.1.1 Prueba de razón de verosimilitud (LRT, Likelihood Ratio Test)	75
1.4.3.1.2 Precisión en la estimación de los parámetros	76
1.4.3.1.3 Gráficas de bondad de ajuste (GOF)	76
1.4.3.1.4 Evaluación de la contracción de la varianza (shrinkage)	78
1.4.3.1.5 Plausibilidad y relevancia de los resultados	78
1.4.3.2 EVALUACIÓN INTERNA	78
1.4.3.2.1 Bootstrap	79
1.4.3.2.2 Exploración Predictiva Visual (VPC) y VPC con predicción corregida (pcVPC)	79
1.4.3.3 EVALUACIÓN EXTERNA	81
2. OBJETIVOS PRINCIPALES	83
2.1 OBJETIVO 1	85
2.2 OBJETIVO 2	85
3. RESULTADOS	87
3.1 PUBLICACIÓN 1	89
3.1.1 MATERIAL SUPLEMENTARIO	107
3.2 PUBLICACIÓN 2	113
3.2.1 MATERIAL SUPLEMENTARIO	139
4. DISCUSIÓN	147
4.1 FUTURAS LÍNEAS DE TRABAJO	161
5. CONCLUSIONES	163
6. BIBLIOGRAFÍA	169
7. ANEXOS	183
7.1 OTRAS PUBLICACIONES	185
7.2 AYUDAS A LA INVESTIGACIÓN	188

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Clasificación de la EC: Montreal y París	31
Tabla 2. Clasificación de la CU: Montreal y París	33
Tabla 3. Índice de actividad de la enfermedad de Crohn pediátrica (PCDAI)	36
Tabla 4. Índice de actividad de la colitis ulcerosa en pediatría (PUCAI)	37
Tabla 5. Índice de actividad endoscópica en EC (SES-CD)	38
Tabla 6. Índice de actividad endoscópica en CU (Mayo)	38
Tabla 7. Tratamientos utilizados en EII pediátrica	41

ÍNDICE DE FIGURAS

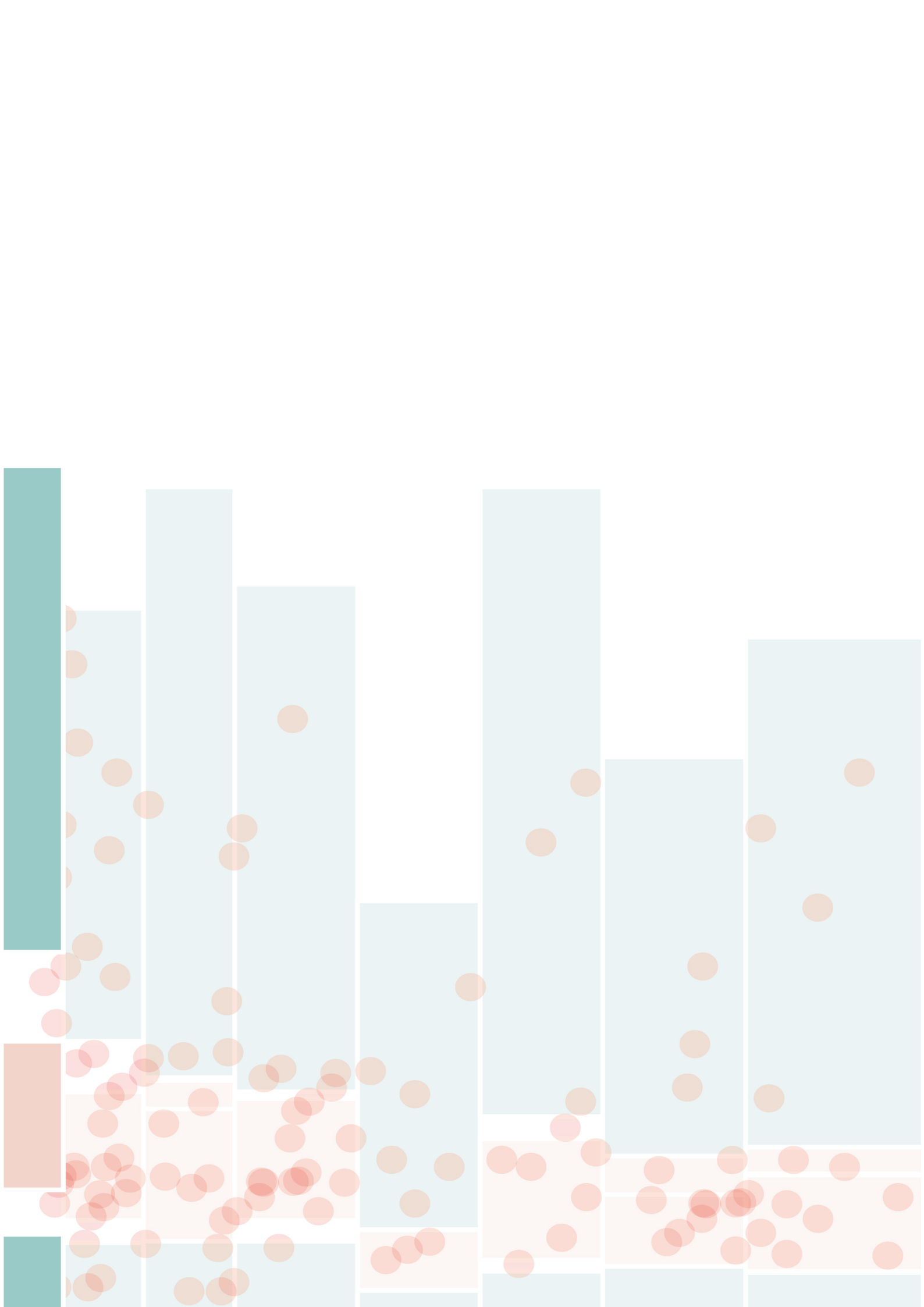
Figura 1. Algoritmo de monitorización farmacocinética de IFX según guías ECCO-ESPGHAN	60
Figura 2. Ejemplo de archivo de datos (csv)	73
Figura 3. Ejemplo de run: escritura de un modelo base.....	73
Figura 4. Ejemplo de estimación de parámetros de un modelo poblacional farmacocinético .	74
Figura 5. Ejemplo de gráficas de bondad de ajuste	77
Figura 6. Ejemplo de exploración predictiva visual con predicción corregida (pcVPC) de adalimumab	81

ABREVIATURAS

5-ASA	ácido 5-aminosalicílico o mesalazina
6-MMP	6-metilmercaptipurina
6-MP	6-Mercaptopurina
6-TGN	6-tioguanina
ADA	Adalimumab
AEMPS	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
ATI	Anticuerpos anti-infliximab
AUC	Área bajo la curva, (<i>Area under the curve</i>)
AZA	Azatioprina
CF	Calprotectina fecal
CL	Aclaramiento, (<i>Clearance</i>)
CLIA	Quimioluminiscencia, (<i>Chemiluminescent immunoassay</i>)
Cmin	Concentraciones plásmaticas valle
CU	Colitis ulcerosa
CV	Coefficiente de variación
CWRES	Residuales ponderados condicionales, (<i>Conditional weighted residuals</i>)
DPIM	Dosificación de precisión informada por modelos
EC	Enfermedad de Crohn
ECCO	Organización Europea de Crohn y Colitis, (<i>European Crohn's and Colitis Organisation</i>)
ECLIA	Inmunoensayo de electroquimioluminiscencia, (<i>Electrochemiluminescence immunoassay</i>)
EII	Enfermedad inflamatoria intestinal
ELISA	enzimoinmunoanálisis de adsorción (<i>Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay</i>)
ES	Error Estándar
ESPGHAN	Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica, (<i>European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition</i>)
ESR	Error Estándar Relativo
FccR	Receptores Fc gamma

FcRn	Receptor Fc de Brambell o neonatal
FO	Primer Orden, (<i>First-Order</i>)
FOCE	Método de Primer Orden con Estimación Condicional, (<i>First Order Conditional Estimation Method</i>)
FOCEI	Método de Primer Orden con Estimación Condicional con Interacción, (<i>First Order Conditional Estimation with Interaction</i>)
GOF	Gráficas de Bondad de Ajuste, (<i>Goodness of fit</i>)
GWAS	Estudios de asociación de genoma completo, (<i>Genome-wide association studies</i>)
HMSA	Ensayo de desplazamiento de movilidad homogéneo, (<i>Homogeneous mobility shift assay</i>)
IC	Intervalo de confianza
ICFL	Inmunocromatografía de flujo lateral
IFX	Infliximab
IG	Inmunoglobulina
IL	Interleucina
INM	Inmunomodulador
IMC	Índice de masa corporal
IPRED	Predicciones individuales, (<i>Individual predictions</i>)
IWRES	Residuales individuales ponderados, (<i>Individual weighted residuals</i>)
JAK	Quinasas de Janus, (<i>Janus Kinase</i>)
LADME	liberación, absorción, distribución, metabolismo y excreción
LRT	Razón de verosimilitud, (<i>Likelihood Ratio Test</i>)
MAA	Algoritmo promedio de modelos, (<i>Model averaging algorithm</i>)
MSA	Algoritmo de selección de modelo, (<i>Model selection algorithm</i>)
MTX	Metotrexato
NE	Nutrición enteral
NEE	Nutrición enteral exclusiva
NPDEs	Distribución de frecuencias de los errores de predicción normalizados, (<i>Normalized prediction distribution errors applied on empirical bayes estimates</i>)
NONMEN	Modelo de efectos mixtos no lineales, (<i>Nonlinear mixed effects modelling</i>)

PCDAI	Índice de actividad de la Enfermedad de Crohn en pediatría, (<i>Pediatric Crohn's Disease Activity Index</i>)
PCR	Proteína C reactiva
pcVPC	Exploración Predictiva Visual Corregida por la Predicción, (<i>Prediction corrected Visual Predictive Check</i>)
PD	Farmacodinamia, (<i>Pharmacodynamic</i>)
PK	Farmacocinética, (<i>Pharmacokinetic</i>)
popPK	Farmacocinética poblacional, (<i>Population pharmacokinetic</i>)
PRED	Predicciones poblacionales, (<i>Population Predictions</i>)
PsN	<i>Pearl-Speaks-NONMEM</i>
PUCAI	Índice de actividad de la Colitis Ulcerosa en pediatría, (<i>Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index</i>)
Q	Aclaramiento intercompartimental, (<i>Intercompartmental clearance</i>)
RIA	Radioinmunoensayo, (<i>Radioimmunoassay</i>)
SD	Desviación estándar, (<i>Standard Deviation</i>)
SES-CD	Índice de actividad endoscópica en Enfermedad de Crohn, (<i>Simple endoscopic score for Crohn's disease</i>)
SNP	Polimorfismos de un solo nucleótido, (<i>Single-nucleotide polymorphism</i>)
TAD	Tiempo tras la administración, (<i>Time after dose</i>)
TDM	Monitorización terapéutica de fármacos, (<i>Therapeutic drug monitoring</i>)
TGI	Tracto gastrointestinal
TMPT	Tiopurina metiltransferasa
TNF	Factor de necrosis tumoral, (<i>Tumoral necrosis factor</i>)
Vd	Volumen aparente de distribución
VEOIBD	Enfermedad inflamatoria intestinal de aparición muy temprana, (<i>Very Early Onset inflammatory bowel disease</i>)
VFO	Valor Función Objetivo
VPC	Exploración Predictiva Visual, (<i>Visual predictive check</i>)
VSG	Velocidad de sedimentación globular
WRES	Residuales ponderados, (<i>Weighted residuals</i>)



1. INTRODUCCIÓN

1 INTRODUCCIÓN

1.1 ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

1.1.1 DEFINICIÓN

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) se define como una condición caracterizada por la inflamación crónica en diversas áreas del tracto digestivo. La colitis ulcerosa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC) son las principales formas de enfermedad inflamatoria intestinal (EII). Estas patologías crónicas se caracterizan por la alternancia de períodos de actividad y remisión, cuya duración resulta impredecible. En la actualidad, se consideran enfermedades inmunomediadas que provocan daño en la mucosa intestinal como resultado de una respuesta inmunológica exacerbada, atribuida en gran medida a una disbiosis intestinal y a la influencia de factores tanto ambientales como genéticos. La CU afecta exclusivamente al colon en extensión variable, pero de predominio distal, causando una inflamación continua de la mucosa y que se caracteriza por ulceración, hemorragia, edema y regeneración epitelial. La EC afecta a cualquier parte del tubo digestivo con carácter habitualmente discontinuo y a todas sus capas, por lo que puede inducir abscesos y estenosis que la hacen aún más compleja que la CU. Cuando no es posible distinguir entre ambos tipos de afectación cólica exclusiva, se utiliza el término de EII no clasificada o colitis indeterminada (1-3).

La EII pediátrica puede ser grave y tener un impacto significativo a nivel médico, psicológico y social, por lo que su manejo óptimo debe realizarse en unidades multidisciplinarias (3).

1.1.2 EPIDEMIOLOGÍA

La EII afecta a más de cinco millones de personas en todo el mundo y se considera una enfermedad global con una incidencia y prevalencia progresivamente crecientes. La enfermedad no se distribuye de manera homogénea, ya que la mayor incidencia y prevalencia se observan en Europa Occidental y Norteamérica, y estas tasas están aumentando en todo el mundo. Los informes más recientes sugieren que la incidencia parece estabilizarse en los países occidentalizados. Sin embargo, los datos sobre la epidemiología de la enfermedad son limitados en muchas zonas geográficas, entre ellas el sur de Europa. Los pacientes con CU se diagnostican sobre todo entre los 20 y los 40 años de edad, y los de EC unos 5-10 años antes, aunque ambas enfermedades

pueden aparecer en cualquier momento de la vida. Un 7-20% de los casos nuevos de EII aparecen en edades inferiores a los 18 años. Se dispone de pocos datos epidemiológicos recientes sobre la EII. Además, la mayoría de los estudios realizados sólo proporcionan datos sobre la incidencia de la enfermedad, por lo que la información sobre su prevalencia es escasa (3,4).

Un estudio publicado en el 2017 en el Sur de España durante el periodo 2001-2014, muestra una tasa de incidencia acumulada de EII de 14,7 casos/100.000 habitantes/año (7,6 casos de CU/100.000 habitantes/año y 7,1 casos de EC/100.000 habitantes/año) (5).

Recientemente, el Servicio Catalán de la Salud (CatSalut) ha creado una base de datos del Sistema de Vigilancia Sanitaria de Cataluña, un registro sanitario poblacional con datos de más de siete millones de personas. Según su registro, el número de casos de EII aumentó de 29.543 en 2011 a 40.614 en 2016. De ellos, aproximadamente dos tercios eran CU y el resto EC. La prevalencia global de CU en Cataluña fue de 268,4 por 100.000 habitantes en 2011, aumentando a 353,9 en 2016. Las cifras correspondientes para la EC fueron de 125,5 en 2011 y de 191,4 en 2016. El número total de pacientes con EII aumentó notablemente a lo largo del periodo 2011-2016. En concreto, hubo 6.229 pacientes más con CU, lo que supone un aumento del 37% en seis años. En EC se produjo un aumento de 4.842 casos entre 2011 y 2016, lo que supone un aumento del 51,5%. Entre 2011 y 2016 se registraron 16.264 casos más de EII. La incidencia media durante este periodo de seis años fue de 36,3 nuevos casos de EII por cada 100.000 habitantes y año: 21,6 CU y 14,7 EC (4).

Los datos existentes sobre la epidemiología mundial de la EII en niños y adolescentes son escasos. El 20-30% de los casos se diagnostican en la edad pediátrica (<18 años). Estudios recientes han demostrado un rápido crecimiento de la incidencia de la EII de aparición muy temprana (VEOIBD) en países con altas tasas de EII en niños y adultos. La VEOIBD, a menudo definida como la EII diagnosticada antes de los 6 años de edad, se asocia a un fenotipo clínico, respuesta al tratamiento y resultados diferentes a las EII diagnosticadas en niños de edades más avanzadas. Según datos de la revisión sistemática de Kuenzing *et al.* (2022) sobre la epidemiología mundial de la EII pediátrica del siglo XXI, tenemos que en Europa del Sur, la incidencia de EII pediátrica es de 0-9,4 nuevos casos por cada 100.000 habitantes y año (0-6,1 para EC y de 0-9,1 para CU) y la prevalencia de 31 por 100.000 habitantes (15.5 para EC y 15.5 para CU). La incidencia de VEOIBD por 100.000 personas/año osciló entre 0,2-1,4 en Asia, 0,4-3,3 en Europa, y 0,5-3,6 en Canadá. La prevalencia de la VEOIBD osciló entre 1,9 casos por 100.000 habitantes en Canadá a 5,8 en Escocia (6).

Muy pocas series han estudiado previamente de forma específica la epidemiología de la EII pediátrica en España, y la mayoría de ellas, incluían tan sólo pacientes de hasta 14 años de edad. Algunos de estos estudios se publicaron en los noventa. Fernández *et al.* publicaron en 1994 un registro de los nuevos pacientes diagnosticados en el periodo 1984-1990 en cinco regiones del norte de España (Navarra, País Vasco, Aragón, La Rioja y Cantabria). La incidencia estimada para

la EII, EC y CU fue de 0,57, 0,38, y 0,19 por cada 100.000 habitantes menores de 14 años/año. Arín *et al.* publicaron en 2008 un estudio prospectivo de base poblacional sobre la incidencia de EII en todos los grupos de edad en Navarra entre 2001-2003. Este estudio incluyó nuevos casos de edad pediátrica (incluidos niños de 0 a 14 años), mostrando una incidencia de 2,6, 1,74 y 0,87/100.000 habitantes/año para EII global, EC y CU, respectivamente (7).

Martín de Carpi *et al.* en 2013 publicaron el llamado registro SPIRIT (Registro Español Pediátrico), estudio retrospectivo de los pacientes diagnosticados de EII menores de 18 años en el periodo 1996-2009. Se obtuvieron datos de 2107 pacientes: 1.165 con EC (55,3%), 788 con CU (37,4%) y 154 con EII sin clasificar (7,3%). La distribución por sexos fue de un 56,4% de varones. La mediana de edad en el momento del diagnóstico fue de 12,3 años (p25-75 9,7-14,6), con diferencias significativas entre enfermedades. La incidencia de EII aumentó de 0,97 a 2,8/100.000 habitantes menores de 18 años/año en el periodo de estudio. Aunque este aumento es más evidente en el caso de la EC (de 0,53 a 1,7), la CU también aumentó considerablemente (de 0,39 a 0,88) (7). En función de la edad de diagnóstico, se clasificaron a los pacientes en tres grupos: grupo 1 de 0 a 5 años, grupo 2 de 6 a 12 años y grupo 3 de 13 a 17 años. El mayor número de casos de EII se observó en el segundo y el tercer grupo de edad (46% y 42,3% respectivamente), y sólo el 10% de los pacientes fueron diagnosticados en menores de 5 años. Un 1,5% de los pacientes fueron diagnosticados en menores de 2 años (7).

1.1.3 ETIOPATOGENIA

La predisposición genética, ciertos factores ambientales, la microbiota intestinal y una respuesta inmune anómala hacia ella son los factores que, al combinarse en un paciente específico, desencadenan la EII. No obstante, el mecanismo exacto de esta interacción aún no está completamente comprendido (8).

En la EC de inicio precoz, la predisposición genética parece jugar un papel clave. Desde la identificación del primer gen asociado a la susceptibilidad en la EC (NOD2/CARD15), se han descubierto más de 60 regiones relacionadas con la EII, algunas específicas de la CU y otras de la EC, como NOD2, ATG16L, IBD5, mutaciones en el gen de la IL23, y genes del sistema HLA clase II, entre otros. Aproximadamente un tercio de estas regiones están vinculadas a ambas enfermedades. La carga genética parece ser más significativa para EC que para CU. La base genética de la EII se respalda por la agregación familiar de casos y, en particular, por la concordancia observada en gemelos monocigóticos (37% para la EC y 10% para la CU). Se estima que el riesgo de desarrollar una EII es del 9,2% si uno de los padres padece EC y del 6,2% si tiene CU. Si ambos progenitores padecen EII, el riesgo aumenta al 30% (3,8).

Diversos factores ambientales pueden contribuir a la etiopatogenia de la enfermedad, a desencadenar brotes o actuar como elementos protectores. La lactancia materna se considera un factor protector frente a la EII, probablemente debido a su efecto beneficioso en la modulación

de la flora colónica. Otro factor protector frente la CU es la apendicectomía y el tabaco, no así frente EC. Por contra, la administración de antibióticos en el periodo neonatal se ha relacionado con casos de CU de debut precoz, el tabaco como desencadenante de la EC y las infecciones gastrointestinales y el estrés son factores ambientales que pueden desencadenar brotes. También se ha propuesto la teoría de la higiene como fundamento del aumento en la incidencia de la EII, así como de otras enfermedades de origen inmunitario (3,8).

1.1.4 CLÍNICA

La EC y la CU comparten manifestaciones similares, aunque varían en la frecuencia de ciertos síntomas y signos. Además, algunos síntomas son exclusivos de la EC, que generalmente presenta una mayor heterogeneidad tanto en su forma de manifestarse como en su evolución clínica. Los síntomas estarán determinados por la localización y la gravedad de la inflamación (3).

1.1.4.1 ENFERMEDAD DE CROHN

Entre los síntomas y signos más comunes al momento del diagnóstico en la EC se incluyen: dolor abdominal recurrente, diarrea, anorexia, pérdida de peso, fracaso en el desarrollo y retraso puberal, presencia de masa abdominal palpable en la fosa ilíaca derecha, enfermedad perianal, anemia ferropénica resistente al tratamiento y estomatitis aftosa. La "tríada clásica" (diarrea, dolor abdominal y pérdida de peso) solo se presenta en el 30% de los casos. En los niños, la forma inflamatoria es más frecuente que las formas complicadas (estenosis o fístulas), que son más comunes en los casos de EC diagnosticados en la edad adulta. La malnutrición es habitual en los niños con EC, y está directamente relacionada con la extensión y actividad de la enfermedad. Esta malnutrición es de origen multifactorial y contribuye tanto a una disminución en la calidad de vida del paciente como al aumento de la morbilidad. Se estima que al momento del diagnóstico, al menos el 50% de los pacientes presentan pérdida de peso, y alrededor del 20% tienen un índice de masa corporal (IMC) bajo, especialmente cuando está afectado el intestino delgado. Sin embargo, en los últimos años se ha observado un aumento en los diagnósticos de EC también en pacientes con sobrepeso u obesidad, y aproximadamente el 10% de los niños con EC presentan un IMC en el rango de sobrepeso o riesgo de obesidad (3,8).

1.1.4.1.1 Clasificación fenotípica de la EC

Actualmente, la clasificación de la EC se basa en la clasificación de París, que es una modificación de la clasificación de Montreal. Como diferencias a destacar entre las dos clasificaciones, tenemos que la clasificación de París (9):

- incluye la edad en el momento del diagnóstico como A1a (0 a <10 años), A1b (10 a <17 años), A2 (17 a 40 años), y A3 (>40 años)

- distingue la enfermedad del tracto digestivo superior (L4 de Montreal) según afecte a esófago, estómago o duodeno (L4a de la clasificación de París) o a yeyuno (L4b de la clasificación de París).
- permite la coexistencia de enfermedad estenosante y penetrante en el mismo paciente (B2B3)
- incluye el fallo de crecimiento en el paciente en cualquier momento como G1 frente a G0 (nunca fallo de crecimiento)

Tabla 1. Clasificación de la EC: Montreal y París (9)

	Montreal (2005)	París (2011)
Edad al diagnóstico	A1: < 17 años A2: 17-40 años A3: >40 años	A1a: 0 - <10 años A1b: 10 - 17 años A2: 17-40 años A3: >40 años
Localización	L1: ileon terminal ± ciego L2: colónica L3: ileocolónica L4: TGI superior*	L1: 1/3 distal del ileon ± ciego L2: colónica L3: ileocolónica L4a: TGI proximal al ligamento de Treitz* L4b: TGI distal al ligamento de Treitz y proximal al tercio distal del íleon*
Comportamiento	B1: no estenosante, no penetrante B2: estenosante B3: penetrante p: enfermedad perianal	B1: no estenosante, no penetrante B2: estenosante B3: penetrante B2B3: estenosante y penetrante p: enfermedad perianal
Crecimiento	ND	G0: sin evidencia de retraso de crecimiento G1: retraso de crecimiento

ND: no disponible; TGI: tracto gastrointestinal

*Tanto en el sistema de clasificación de Montreal como en el de París, L4 y L4a/L4b pueden coexistir con L1, L2 y L3, respectivamente.

B1 - Enfermedad no estenosante, no penetrante: enfermedad inflamatoria no complicada sin signos de enfermedad estenosante/penetrante.

B2 - Enfermedad estenosante: aparición de un estrechamiento luminal constante demostrado por examen radiológico, endoscópico o quirúrgico combinado con dilatación prestenótica y/o signos o síntomas obstructivos pero sin evidencia de enfermedad penetrante.

B3 - Enfermedad penetrante: la aparición de perforación intestinal, fístulas intraabdominales, masas inflamatorias y/o abscesos en cualquier momento del curso de la enfermedad, y no una complicación secundaria postoperatoria intraabdominal (se excluyen las fístulas perianales o rectovaginales aisladas).

B2B3 - Enfermedad estenosante y penetrante: la presencia de los fenotipos B2 y B3 en el mismo paciente, ya sea en el mismo momento o por separado durante un período de tiempo.

La enfermedad ileocolónica (L3 según clasificación de París) es la forma más frecuente de presentación en el niño (alrededor de un 50%) (8). La enfermedad colónica aislada (L2 según clasificación de París) se diagnostica en una proporción pequeña de pacientes pediátricos (13-24%) y el porcentaje restante, por tanto en forma ileal (L1). En cuanto a la afectación del tracto gastrointestinal (TGI) superior, se estima que oscila entre un 30-80% tanto en niños como en adultos con EC. Según los datos de un estudio prospectivo de niños recién diagnosticados de EC con ≤ 16 años, realizado por el *Pediatric Inflammatory Bowel Disease Collaborative Research Group*, aproximadamente un 27% de los niños con endoscopia realizada del TGI superior presentaban afectación esofágica y un 56% afectación gastroduodenal (9).

La localización es un aspecto esencial de la enfermedad del paciente, que es en parte genética y principalmente responsable de los cambios en el comportamiento de la enfermedad a lo largo del tiempo. En los últimos años hay un aumento de evidencia de que la EC ileal (L1) y la colónica (L2) difieren en términos de epidemiología, genética, hallazgos macroscópicos e histológicos, de barrera de la mucosa y células inmunes infiltrantes. Los subtipos de EC también difieren en la evolución de la enfermedad tras el diagnóstico y su respuesta a las medidas terapéuticas. En el estudio de Elonen *et al.* se observa que en la EC clasificada como L2, las manifestaciones extraintestinales fueron más frecuentes y la cirugía de las fístulas y de los abscesos perianales fueron más comunes que en L1 o L3. Por ello, algunos autores proclaman que la colitis de Crohn aislada (L2) debe considerarse como "la tercera EII" (10).

Tanto la localización de la EC como el comportamiento pueden variar en el tiempo. Van Limbergen *et al.* describen como la extensión puede variar un 39% en 2 años y como el comportamiento pasa a estenosante o penetrante en un 24% de los pacientes en 4 años. El 91,2% de los pacientes eran B1 en el momento del diagnóstico, un 4,4% B2 y un 4,4% B3 (11). Se observó un comportamiento similar de la EC en otros dos estudios pediátricos. En una cohorte pediátrica norteamericana reclutada prospectivamente, sólo el 12% de 796 niños presentaban enfermedad B2 o enfermedad B3 en el momento del diagnóstico, pero el 20% pasó a B2 o B3 durante una mediana de seguimiento de 32 meses (9,12). En el estudio francés EPIMAD, con un seguimiento más prolongado (mediana de seguimiento de 7 años), un 31% de los pacientes aumentó la extensión de la localización de su enfermedad y el comportamiento de EC complicada (B2 y B3) se duplicó durante el período de seguimiento, pasando del 29% en el momento del diagnóstico al 59%, y alcanzando una meseta relativa al cabo de 9-10 años (13).

La enfermedad perianal, clasificada como "p" según la clasificación de París, afecta al 15-40% de los niños con EC y se manifiesta con úlceras, fisuras, fístulas y abscesos. Esta condición puede preceder a los síntomas intestinales durante meses o incluso años y evolucionar de forma independiente a la enfermedad luminal. Los repliegues cutáneos (*skin tags*) son la manifestación más común; aunque no son patognomónicos, representan un hallazgo relativamente frecuente, junto con las fístulas. En los casos de afectación colónica, la enfermedad perianal es más frecuente que en las formas ileales e ileocolónicas (8). A pesar de la falta de consenso,

en la clasificación de París, se recomienda utilizarla sólo si hay fístula, úlceras del canal anal o absceso (9).

1.1.4.2 COLITIS ULCEROSA

A diferencia de la EC, la CU se caracteriza por manifestaciones clínicas generalmente más evidentes. Los síntomas varían según la extensión y la gravedad del brote, siendo los principales la diarrea y la rectorragia. La forma de presentación más habitual es la diarrea mucosanguinolenta, que suele ir acompañada de dolor abdominal tipo cólico, urgencia defecatoria y, en casos más graves o extensos, síntomas generales como astenia, anorexia, fiebre y pérdida de peso. En algunos casos, puede manifestarse como colitis fulminante, caracterizada por más de seis deposiciones diarias con abundante sangre, anemia, hipoalbuminemia, alteraciones hidroelectrolíticas, fiebre y taquicardia. El abdomen puede presentarse distendido y doloroso a la palpación. Esta forma de presentación puede evolucionar hacia un megacolon tóxico. Tanto la colitis grave como el megacolon tóxico conllevan un alto riesgo de perforación, sepsis y hemorragia masiva (8).

1.1.4.2.1 Clasificación fenotípica de la CU

La clasificación utilizada actualmente es la de París que clasifica a los pacientes por extensión y gravedad. Como diferencias a destacar entre clasificación de Montreal y París (9):

- E4 para indicar la extensión de la CU cuando la afectación sobrepasa el ángulo hepático
- S1 para indicar la CU grave durante el curso de la enfermedad

Tabla 2. Clasificación de la CU: Montreal y París (9)

	Montreal (2005)	París (2011)
Extensión	E1: proctitis E2: colitis izquierda (distal al ángulo esplénico) E3: colitis extensa (proximal al ángulo esplénico)	E1: proctitis E2: colitis izquierda (distal al ángulo esplénico) E3: colitis extensa (distal al ángulo hepático) E4: pancolitis
Severidad	S0: colitis en remisión S1: colitis leve S2: colitis moderada S3: colitis grave	S0: nunca severa S1: alguna vez severa (PUCAI $\geq$ 65)

PUCAI: Índice de Actividad de la Colitis Ulcerosa en Pediatría

La CU de inicio pediátrico se caracteriza por colitis extensa o pancolitis en la mayoría de los casos (75%)(14). En la CU pediátrica, la extensión de la enfermedad cambia con el tiempo. En el estudio escocés de Van Limbergen *et al.*, el 82% de las CU se diagnostican de UC extensa;

de los niños que podían extender la localización de su enfermedad, un 46% lo hicieron (11). En un estudio multicéntrico (Hyams *et al.*) que incluyó 38 casos de proctitis ulcerosa infantil, la extensión proximal se produjo en el 29% durante un seguimiento entre 6 meses y 11 años; y más del 50% de los sujetos seguidos durante más de 5 años presentaron extensión proximal (15). Gower-Rousseau C *et al.* en otra cohorte de 113 niños con CU de nueva aparición, la tasa de extensión de la enfermedad aumentó en un 49% de los pacientes (mediana de 77 meses) (16). Recientemente el grupo Porto de la *European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition* (ESPGHAN) publicaron datos de la progresión de la enfermedad en pacientes pediátricos con proctitis (n=196): el 48,3% de los pacientes experimentaron progresión de la enfermedad; el 42.9% progresó a E2, el 14.3% a E3 y el 42.9% a E4 (14).

1.1.4.3 ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL DE INICIO PRECOZ (VEOIBD)

La VEOIBD se define como la EII diagnosticada antes de los 6 años de edad y ésta engloba también el término de EII de inicio infantil, que es la EII diagnosticada antes de los 2 años de edad (8).

Numerosos estudios han demostrado que la VEOIBD presenta características fenotípicas específicas en comparación con la EII que debutan más tarde en la infancia o en la edad adulta. Es más frecuente la presencia de defectos monogénicos y la asociación con inmunodeficiencias primarias o defectos en la barrera epitelial. Pueden presentar un fenotipo heterogéneo que va desde una enfermedad leve a un curso más tórpido y refractario a los tratamientos convencionales, con frecuente progresión en cuanto a extensión y localización de la enfermedad a lo largo de su evolución (8).

Los niños con VEOIBD poseen una mayor tasa de enfermedad inflamatoria intestinal indeterminada (18-33%) en comparación con los pacientes adultos (6%). La gravedad del curso clínico y la respuesta a la terapia de los niños con VEOIBD en comparación con otros pacientes diagnosticados a una edad más avanzada no es concluyente. Algunos estudios indican que existe un mayor riesgo de colectomía precoz y un mayor riesgo de uso más temprano de biológicos en lactantes menores de 1 año de edad, mientras que otros datos sugieren que los pacientes con VEOIBD tienen menores tasas de hospitalización, de utilización de servicios de urgencias y de resección quirúrgica (17).

1.1.4.4 MANIFESTACIONES EXTRAINTESTINALES

Las manifestaciones extraintestinales son comunes en la EII, y se estima que afectan entre el 10% y el 50% de los pacientes en el transcurso de la enfermedad. Estas manifestaciones pueden aparecer antes del diagnóstico, en el momento del debut o durante el curso de la enfermedad, siendo las más frecuentes las cutaneomucosas, osteoarticulares, oculares y hepatobiliares (8).

- Osteoarticulares: la artralgia y, en menor grado, la artritis son las manifestaciones extra-intestinales más frecuentes en la EII pediátrica. La artritis afecta especialmente tobillos y rodillas. La sinovitis y el derrame son hallazgos comunes. La artritis puede afectar la sacroiliaca y la columna (2).
- Cutaneomucosas: Entre un 3 % y 10 % de los pacientes presentan eritema nodoso. El pioderma gangrenoso, por su parte, es menos común. Además, hasta un 25 % de los niños con EII presentan estomatitis aftosa (2).
- Manifestaciones oculares: conjuntivitis, episcleritis y uveítis anterior son las más frecuentes (2).
- Hepatobiliares: esteatosis, hepatitis crónica, pericolangitis y colangitis esclerosante (2).

1.1.5 DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la EII pediátrica se fundamenta en una combinación de criterios clínicos (historia clínica y exploración física), analíticos, genéticos, endoscópicos, histológicos y radiológicos, ya que no existe ningún hallazgo patognomónico (8). En 2005, se publicaron los criterios de Oporto para el diagnóstico de EII pediátrica, los cuales recomendaban realizar una endoscopia digestiva alta e ileocolonoscopia en todos los pacientes con sospecha de EII al momento del diagnóstico. En casos de EC o EII no clasificada, también se indicaba un tránsito intestinal baritado para explorar el intestino delgado (18). Posteriormente, en 2014, se presentó una revisión de los criterios de Oporto, diseñada para abordar los desafíos actuales en el diagnóstico de EII pediátrica, como las formas atípicas de la CU, los hallazgos histológicos y las inmunodeficiencias. Esta revisión no solo actualiza las recomendaciones, sino que también sirve como guía para definir y diagnosticar las diferentes formas de EII en población pediátrica. En esta última versión, el tránsito intestinal baritado es sustituido por la enterorresonancia magnética o por la videocápsula endoscópica (19).

1.1.6 VALORACIÓN DE LA ACTIVIDAD

Para poder cuantificar la gravedad de la EII y poder evaluar la respuesta a los diferentes tratamientos se pueden utilizar índices de actividad clínica y endoscópica así como, diferentes biomarcadores inflamatorios serológicos y fecales.

1.1.6.1 ÍNDICES DE ACTIVIDAD CLÍNICA

1.1.6.1.1 Índice de Actividad de la Enfermedad de Crohn en Pediatría (PCDAI)

Para la valoración de la intensidad en EC se utiliza el Índice de Actividad de la Enfermedad de Crohn en Pediatría (PCDAI), que incluye síntomas y signos clínicos, datos analíticos y del crecimiento (Tabla 3) (3).

Tabla 3. Índice de actividad de la enfermedad de Crohn pediátrica (PCDAI) (3)

HISTORIA CLÍNICA		
Dolor abdominal	Estado general y actividad	Heces (al día)
0: ninguno 5: leve. Breve, no influye en actividad diaria 10: Moderado/severo: diario, largo, afecta actividad, nocturno	0: sin limitaciones de actividad 5: ocasional dificultad para actividades diarias de la edad 10: limitación frecuente de actividad	0: 0-1 líquidas, sin sangre 5: hasta 2 semiformadas con sangre escasa, o 2-5 líquidas 10: sangrado abundante, o > 6 líquidas o diarrea nocturna
ANÁLITICA		
Hematocrito		
< 10 años: 0: >33% 2,5: 28-32% 5: <28%	11-19 años (mujeres): 0: ≥ 34%. 2,5: 29-33% 5: <29%	11-14 años (varones): 0: ≥ 35%. 2,5: 30-34% 5: > 30% 15-19 años (varones): 0: ≥ 37%. 2,5: 32-36% 5: > 32%
Velocidad de sedimentación globular		
0: < 20 mm/h	2,5: 20-50 mm/h	5: >50 mm/h
Albúmina		
0: ≥ 3,5 g/dl	5: 3,1-3,4 g/dl	10: ≤ 3,0 g/dl
EXPLORACIÓN		
Peso		
0 = Ganancia ponderal, peso estable, mantenido o perdido de forma voluntaria	5 = Peso mantenido o pérdida de peso involuntaria de 1-9%	10 = Pérdida de peso ≥ 10%
Abdomen		
0: no dolor, no masas	5: dolor o masa palpable	10: dolor, defensa involuntaria, masa definida
Talla (sólo al diagnóstico)		
0: < 1 percentil descenso	5: ≥ 1 < 2 percentiles descenso	10: > percentiles descenso
Talla seguimiento		
0: velocidad crecimiento ≥ -1 DE	5: velocidad de crecimiento <-1 DE > -2 DE	10: Velocidad de crecimiento ≤ -2 DE
Enfermedad perianal		
0 = Ninguna o tags indoloros	7,5 = 1 o 2 fístulas indoloras, con drenaje escaso y sin inflamación	15 = Fístulas activas, drenaje evidente, inflamación o abscesos
Manifestaciones extradigestivas		
fiebre ≥ 38,5°C durante tres días en la última semana, artritis, eritema nodoso, pioderma gangrenoso o uveítis		
0: ninguna	5: una	10: ≥ 2

PCDAI > 30 brote moderado o severo. PCDAI: 11-29 brote leve. PCDAI < 10 remisión clínica.

1.1.6.1.2 Índice de Actividad de la Colitis Ulcerosa en Pediatría (PUCAI)

El Índice de actividad de la Colitis Ulcerosa en Pediatría (PUCAI) es una herramienta que utiliza parámetros exclusivamente clínicos para valorar el grado de severidad (Tabla 4) (3)

Tabla 4. Índice de actividad de la colitis ulcerosa en pediatría (PUCAI) (3)

Variables	Puntuación
Dolor abdominal	
Sin dolor	0
Dolor que puede ser ignorado	5
Dolor que no puede ser ignorado	10
Rectorragia	
Ausente	0
Pequeño sangrado en < 50% de deposiciones	10
Pequeño sangrado en la mayoría de las deposiciones.	20
Sangrado abundante (> 50% de las deposiciones)	30
Consistencia	
Formadas	0
Parcialmente formadas	5
Líquidas	10
Número de deposiciones día	
0-2	0
3-5	5
6-8	10
> 8	15
Deposiciones nocturnas	
Ausentes	0
Presentes	10
Grado de actividad	
Sin limitación de actividad	0
Limitación ocasional de la actividad	5
Restricción importante de la actividad	10

Suma total PUCAI (0-85); < 10 remisión; 10-34 actividad leve; 35-64 actividad moderada; ≥ 65 brote grave

1.1.6.2 ÍNDICE DE ACTIVIDAD ENDOSCÓPICA

Para la valoración de la curación de la mucosa se dispone de los índices endoscópicos, los cuales se emplean en muchos estudios donde se quiere valorar la respuesta a los tratamientos.

1.1.6.2.1 Índice de actividad endoscópica en EC: SES-CD

El SES-CD (*Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease*) se utiliza para estimar la actividad endoscópica de la EC luminal (20), y valora 4 variables en cada uno de los 5 segmentos de la exploración (a nivel de íleon, colon derecho, transversal, izquierdo y recto) con una puntuación de 0 a 3 para cada variable (Daperno *et al.*, 2004) (21) (Tabla 5).

Tabla 5. Índice de actividad endoscópica en EC (SES-CD) (20,21)

Variable	Puntuación
Tamaño de las úlceras	0: No úlceras 1: Úlceras aftoides (Ø 0,1 a 0,5 cm) 2: Úlceras grandes (Ø 0,5 a 2 cm) 3: Úlceras muy grandes (Ø > 2 cm)
Superficie ulcerada (%)	0: Ninguna 1: < 10% 2: 10-30% 3: > 30%
Superficie afectada (%)	0: Ausencia de afectación 1: < 50% 2: 50-75% 3: > 75%
Estenosis	0: Ninguna 1: Única, se puede sobrepasar con el endoscopio 2: Múltiple, se pueden sobrepasar con el endoscopio 3: No se pueden sobrepasar

Ø diámetro

La puntuación final de la SES-CD se obtiene de la suma de cada variable en los 5 segmentos intestinales y proporciona un espectro de gravedad propuesto que incluye:

≥16 enfermedad gravemente activa, 7-15 moderadamente activa, 3-6 levemente activa y ≤3 inactiva (22). Se considera respuesta endoscópica cuando se objetiva un descenso > 50% en el SES-CD y remisión endoscópica cuando el SES-CD < 3 (23).

1.1.6.2.2 Índice de actividad endoscópica en CU: Mayo

Este índice cuantifica la presencia de alteraciones en la mucosa colónica y clasifica diferentes grados de actividad en función del aspecto observado durante la endoscopia (Tabla 6) (8).

El índice de Mayo evalúa la actividad de la enfermedad en 5 áreas del colon, el recto, el sigmoide, el colon descendente, transverso y ascendente (24)

Tabla 6. Índice de actividad endoscópica en CU (Mayo) (20)

Variables	Definiciones
Mayo 0	Mucosa normal con patrón vascular conservado
Mayo 1	Disminución del patrón vascular, eritema, friabilidad leve
Mayo 2	Ausencia de patrón vascular, eritema marcado, friabilidad, erosiones
Mayo 3	Sangrado espontáneo, úlceras

La mayoría de autores consideran remisión endoscópica si Mayo es ≤ 1 y curación de mucosa si Mayo es igual a 0 (20,24).

1.1.6.3 MARCADORES BIOLÓGICOS

1.1.6.3.1 Calprotectina fecal

La calprotectina fecal (CF) es una proteína con propiedades antimicrobianas que representa el 60% de las proteínas citosólicas de los granulocitos. Su concentración en las heces se correlaciona directamente con la actividad de los neutrófilos en la luz intestinal, siendo un marcador clave de actividad en la EII. Permite evaluar la inflamación de manera simple, rápida y no invasiva. La CF puede ser una herramienta útil en el diagnóstico y monitorización de la actividad de la EII, monitorización de tratamiento, identificación de curación de mucosa, así como en la predicción de recidivas (25,26).

La CF refleja mejor la actividad de la enfermedad en CU que en EC ya que su concentración parece correlacionarse más estrechamente con la inflamación del colon que con la del íleon. La CF presenta un valor más elevado en enfermedad activa que en remisión. No existe un valor de corte ideal de la CF para reflejar la inflamación de la mucosa y predecir la evolución de la enfermedad. Los valores difieren de manera importante entre los distintos estudios. No obstante el valor más utilizado para considerar remisión de la inflamación de la mucosa es el de CF $<250 \mu\text{g/g}$. En cuanto a la monitorización del tratamiento, se ha observado que si al final de la inducción (semana 14) se alcanzan valores de CF $<250 \mu\text{g/g}$ en combinación con ausencia de síntomas existe una mayor probabilidad de remisión sostenida durante el primer año. Además, niveles bajos de CF en el mantenimiento del tratamiento aumentan la probabilidad de permanecer en remisión clínica durante un año más (23,24,26).

1.1.6.3.2 Proteína C reactiva

La proteína C reactiva (PCR) es producida exclusivamente por los hepatocitos en pequeñas cantidades en condiciones normales ($<0.1 \text{ mg/L}$). Sin embargo, en respuesta a estímulos proinflamatorios, como la interleucina (IL)-6, la IL-1 β y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), su síntesis aumenta de manera rápida, alcanzando valores máximos de 35-40 mg/dL. En casos de inflamación leve o infecciones virales, los niveles suelen situarse entre 1-4 mg/dL, mientras que en procesos de inflamación intensa o infecciones bacterianas pueden elevarse hasta 5-20 mg/dL. La PCR tiene una vida media corta, de aproximadamente 19 horas, en comparación con otras proteínas de fase aguda, lo que le permite responder rápidamente a la inflamación y normalizarse en poco tiempo una vez esta se resuelve (27).

A pesar que la PCR se eleva en la mayoría de las enfermedades inflamatorias, incluida la EII, existen diferencias en su respuesta entre los pacientes con EC y CU. La actividad de la EC se asocia

con un aumento significativo de la PCR; por el contrario, en la CU esta elevación es generalmente menos pronunciada. La causa de esta discrepancia aún no se comprende del todo, aunque una posible explicación radica en las diferencias en el patrón de afectación: en la EC, la inflamación es transmural, comprometiendo todas las capas del intestino, mientras que en la CU está limitada a la capa mucosa (27,28).

La PCR es un marcador de seguimiento eficaz para evaluar a los pacientes en la fase activa de la EII y es apropiado para evaluar la eficacia del tratamiento. La PCR muestra una correlación significativa con el grado de actividad clínica de la EII. Sin embargo, el principal desafío radica en la amplia variabilidad de sus valores, lo que dificulta una clasificación precisa. La distinción entre enfermedad leve y moderada (1-5 mg/dL), moderada (5-8 mg/dL) y grave (>8 mg/dL) resulta algo arbitraria debido a la superposición de valores reportados en diferentes estudios. Por ello, comparar los valores de PCR con registros previos de cada paciente parece ser más relevante que establecer un valor de corte exacto. Tanto en adultos como en niños, diferentes estudios han demostrado que la combinación de CF con PCR es superior a la CF sola. El ensayo CALM (29) sobre la estrategia de tratamiento en adultos con EC demostró que niveles de CF <250 µg/g, y PCR <0.5 mg/dL, pueden utilizarse como objetivo del tratamiento. El uso de esta estrategia mejoró la curación endoscópica. En otro estudio realizado en adultos, la combinación de CF con PCR fue superior para detectar la actividad de la endoscópica en comparación con la CF sola (23).

1.1.6.3.3 Velocidad de eritrosedimentación globular

La velocidad de sedimentación globular (VSG) es uno de los marcadores de inflamación más clásicos y se utiliza desde la década de 1920. La VSG cuantifica la velocidad con la que los hematíes sedimentan en un tubo capilar. Las concentraciones elevadas de globulina, fibrinógeno y complemento aumentan la VSG. Por lo tanto, es útil para evaluar la inflamación crónica y subaguda. En la fase de recuperación, la velocidad de reducción de la VSG es mucho más lenta que la de la PCR. El uso de la VSG y la PCR puede facilitar el seguimiento de la evolución de la inflamación (28).

1.1.7 TRATAMIENTO

Los objetivos del tratamiento de la EII incluyen inducir la remisión clínica de la enfermedad activa, mantenerla libre de recaídas o brotes, preservando el crecimiento y desarrollo del paciente y minimizando los efectos adversos. Además, se considera esencial buscar la curación de las lesiones intestinales, no limitándose únicamente a la mejora de los síntomas. En este sentido, el objetivo es lograr una remisión tanto endoscópica como histológica. También deben considerarse metas relacionadas con la calidad de vida, atendiendo aspectos psicológicos, familiares, escolares y sociales (30). Cada vez hay más evidencia de que el plan de tratamiento de un paciente pediátrico debe ser individualizado. Para elegir el tratamiento, debemos tener

en cuenta factores como la edad, la localización de la enfermedad, el comportamiento, la fase de tratamiento, el retraso del crecimiento, los posibles efectos secundarios de la medicación, la calidad de vida del paciente y el coste.

Un aspecto crucial al diseñar el plan terapéutico es la identificación de pacientes con alto riesgo de experimentar una evolución complicada de la enfermedad (23). Además, es fundamental establecer estrategias adecuadas para un seguimiento efectivo de la actividad de la enfermedad, con el objetivo de detectar de manera temprana y anticipada posibles recaídas. En este sentido, se recomienda realizar controles periódicos mediante evaluaciones clínicas, análisis de laboratorio, estudios radiológicos e incluso endoscópicos. La detección temprana de nuevos brotes de actividad, incluidos aquellos subclínicos, permite implementar medidas terapéuticas de forma anticipada, lo que puede favorecer un control más eficaz de la enfermedad (8).

El uso de medicamentos para la EII en pediatría se basa con frecuencia en la extrapolación de evidencias provenientes de estudios realizados en adultos, debido a la limitación de ensayos clínicos en población infantil (30).

A continuación se describen los tratamientos farmacológicos más utilizados actualmente para el tratamiento de la EII pediátrica según la fase de tratamiento (inducción o mantenimiento) y el tipo de enfermedad (EC o CU). Tabla 7

Tabla 7. Tratamientos utilizados en EII pediátrica

TRATAMIENTO	INDUCCIÓN		MANTENIMIENTO	
	EC	CU	EC	CU
Nutrición enteral	✓	✗	✓ Parcial	✗
Corticoides	✓	✓	✗	✗
Aminosalicilatos	✗	✓	✓	✓
Tiopurinas y/o MTX	✗	✗	✓	✓
Ciclosporina y/o tacrolimus	✗	✓	✗	✗
Infliximab y/o adalimumab	✓	✓	✓	✓
Vedolizumab	✓	✓	✓	✓
Ustekinumab	✓	✓	✓	✓
Tofacitinib	✗	✓	✗	✓

Tabla cedida. Segarra O, Álvarez M, Freixas M. Curso de Farmacia Pediátrica. HUVH. 2024
EC: enfermedad de Crohn; CU: Colitis Ulcerosa; MTX: metotrexato

1.1.7.1 TRATAMIENTOS NO BIOLÓGICOS

1.1.7.1.1 Nutrición enteral

La nutrición enteral exclusiva (NEE) se considera la terapia de elección para inducir la remisión en pacientes con EC luminal, sin importar la localización o extensión de la enfermedad. Se recomienda emplear fórmulas poliméricas, administradas por vía oral o, si es necesario, a través de una sonda nasogástrica, durante un período mínimo de 6 a 8 semanas. El mecanismo subyacente a la eficacia clínica de la nutrición enteral (NE) en pacientes pediátricos con EII sigue sin estar claro. Una hipótesis es que la NE puede inducir cambios en el microbioma fecal, lo que podría favorecer la remisión (31).

1.1.7.1.2 Corticoides

En el tratamiento de la EC luminal moderada-grave los corticoides sistémicos se pueden utilizar en inducción si la NE exclusiva no es tolerada o ha fracasado después de 2-4 semanas de tratamiento. Los corticoides de liberación modificada como budesonida y beclometasona, con menor absorción sistémica, pueden ser una alternativa a los esteroides clásicos en las formas ileocecales leve-moderadas (8,23).

En el caso de la CU, los corticoides sistémicos se utilizan como segunda línea de tratamiento en brotes moderados-graves cuando no responden a aminosalicilatos (oral y/o rectal) y pueden ser considerados de primera elección en caso de CU en el extremo superior del rango de enfermedad moderada. Los corticoides de liberación modificada se pueden utilizar en CU leves refractarias a aminosalicilatos antes que la prednisona oral (24).

Varios estudios han demostrado que los esteroides son efectivos para inducir la remisión, pero resultan ineficaces para mantenerla a largo plazo. Además, son fármacos con muchos efectos adversos, incluyendo hiperglucemia, osteoporosis, linfopenia, hirsutismo, síndrome de Cushing (a dosis altas), insuficiencia adrenocortical (en tratamientos prolongados) entre otros, por lo que se desaconseja utilizarlos como terapia de mantenimiento.

1.1.7.1.3 Aminosalicilatos

La sulfasalazina está formada por la sulfapiridina y el ácido 5-aminosalicílico o mesalazina (5-ASA). Administrada por vía oral solo se absorbe un 10-15%; el resto llega al colon de forma inalterada (por este motivo, se utiliza más en CU que en EC). Por acción de la microbiota intestinal, en el colon se metaboliza a sulfapiridina y a 5-ASA, siendo este último principio activo el que ejerce una acción antiinflamatoria tópica. Actualmente la sulfasalazina casi no se utiliza por los efectos adversos derivados de la sulfapiridina y por tanto se utiliza exclusivamente la mesalazina sola. La mesalazina o mesalamina o 5-ASA puede encontrarse en forma de comprimidos (de

liberación prolongada/gastroresistentes), y también en forma de enema, espuma o supositorios. La elección de uno u otro preparado se basa en la localización de la enfermedad: por ejemplo, en pacientes con proctitis el tratamiento tópico es de elección, mientras que en aquellos pacientes con afectación distal o extensa, se recomienda tratamiento combinado oral y tópico.

Los aminosalicilatos orales se recomiendan como terapia de inducción y mantenimiento de primera línea para la CU leve-moderada. El tratamiento combinado oral y rectal con 5-ASA es más eficaz que la monoterapia oral con 5-ASA. La monoterapia rectal debe reservarse para la proctitis ulcerosa leve-moderada, un fenotipo pediátrico poco frecuente (24). En EC se pueden administrar si enfermedad ileo-cecal leve-moderada y la NEE no es bien tolerada (8).

1.1.7.1.4 Tiopurinas o metotrexato

La azatioprina (AZA) y su derivado, la 6-mercaptopurina (6-MP), son análogos de las purinas con actividad inmunomoduladora empleadas en el tratamiento de mantenimiento, tanto en EC como CU. Es importante tener en cuenta que no van a ser útiles en el manejo del brotes ya que el inicio del efecto terapéutico no se produce hasta las 14-18 semanas (3).

En EC, las tiopurinas (AZA o 6-MP) o metotrexato (MTX) se indican desde las fases iniciales de la enfermedad como tratamiento de mantenimiento, con el fin de prevenir posibles recaídas posteriores tras la inducción con NEE y por su efecto ahorrador de esteroides, especialmente en aquellos casos con factores de riesgo de mal pronóstico (8). En CU se utilizan para mantener la remisión en niños corticodependientes o con recaídas frecuentes (≥ 2 recaídas al año) a pesar de un tratamiento óptimo con 5-ASA, así como en pacientes intolerantes a 5-ASA (24).

AZA se metaboliza en 6-MP, que posteriormente es transformada por la enzima tiopurina metiltransferasa (TPMT) en sus metabolitos inactivos, la 6-metilmercaptopurina (6-MMP) y sus derivados ribonucleótidos, o bien, a través de la vía de la hipoxantina-guanina fosforibosiltransferasa, en su metabolito activo, la 6-tioguanina (6-TGN). La actividad de la TPMT está determinada genéticamente y se clasifica en tres fenotipos principales: normal o alta (individuos homocigotos para alelos funcionales), intermedia (heterocigotos) y baja o ausente (homocigotos para alelos no funcionales). Variantes genéticas como *TPMT2*, *TPMT3A*, *TPMT*3C*, entre otras, están asociadas a una disminución o pérdida de actividad enzimática, lo que predispone a los pacientes a una acumulación excesiva de 6-TGN y, consecuentemente, a mielotoxicidad grave. La dosificación de estos fármacos se realizaba por peso del paciente; la AZA, entre 2-3 mg/kg/día, y la 6-MP, a 1,5 mg/kg/día, y se acababa ajustando si aparecía algún efecto adverso, principalmente leucocitopenia (asociada a 6-TGN) o elevación de transaminasas (asociada a 6-MMP). Actualmente, las guías internacionales recomiendan realizar pruebas genéticas o medir la actividad de la TPMT antes de iniciar el tratamiento con AZA, permitiendo ajustar la dosis y reducir el riesgo de efectos adversos (8,24,32,33). Además, se ha identificado el impacto de variantes en el gen *NUDT15*, ampliando la relevancia de la farmacogenética en la optimización de la terapia con AZA (34).

El riesgo absoluto de neoplasia en pacientes con EII tratados con tiopurinas es pequeño, pero no se puede despreciar. El principal riesgo identificado en diferentes estudios de pacientes con EII tratados con tiopurinas es el de desarrollar linfomas (incluido el extremadamente raro pero devastador linfoma hepatoesplénico de células T que se produce predominantemente en chicos jóvenes) (23).

La dosis recomendada de MTX es de 15 mg/m², con un máximo de 25 mg/día. La administración subcutánea es igual de efectiva que la intramuscular. No existe suficiente evidencia para respaldar su uso por vía oral. Se recomienda prescribir ácido fólico por vía oral para minimizar efectos adversos y se requiere monitorización frecuente de enzimas hepáticas. Una vez alcanzada la remisión (generalmente entre 2 y 3 meses desde el inicio del tratamiento), la dosis de MTX puede reducirse en un 40% (8).

1.1.7.1.5 Ciclosporina o tacrolimus

Los inhibidores de la calcineurina se pueden utilizar en la inducción de la remisión en pacientes con CU moderada/grave corticorefractaria, pero no es efectiva como terapia de mantenimiento. Por lo que se refiere a la EC, no hay evidencia que apoye su uso ni en inducción ni en mantenimiento.

El tacrolimus oral puede considerarse en niños con CU no ingresados seleccionados como alternativa a los esteroides como puente a tiopurinas o vedolizumab (dado el elevado tiempo necesario para su efecto terapéutico). Al inicio, debe alcanzarse un nivel mínimo sérico objetivo elevado (10-15 ng/mL) con una adaptación posterior de la dosis para obtener concentraciones más bajas (5-10 y eventualmente 5 ng/mL) y evitar así, efectos adversos graves. Algunos pacientes pueden beneficiarse de un tratamiento prolongado con dosis bajas (es decir, un objetivo de nivel del fármaco de 2 ng/mL), pero debe tenerse muy en cuenta la toxicidad potencial, así como, la limitada evidencia existente (8,24).

1.1.7.1.6 Inhibidores asociados a la Janus quinasa (JAK)

Las Janus quinasas (JAK) son enzimas responsables de la transducción de señales intracelulares desde los receptores de la superficie celular para ciertas citoquinas y factores de crecimiento, y activadores de la transcripción. Los fármacos inhibidores de las JAK bloquean la respuesta inmune alterada en la EII, logrando reducir dicha inflamación y sus efectos (35)

Tofacitinib actúa inhibiendo preferentemente JAK1 y JAK3, lo que disminuye las señales mediadas por interleuquinas e interferones, modulando de esta manera la respuesta inflamatoria e inmunológica (35). Upadacitinib inhibe de manera preferente la transmisión de señales mediante JAK1 o JAK1/3 con selectividad funcional sobre los receptores de citoquinas que transmiten las señales a través de pares de JAK2 (36). Por último, Filgotinib inhibe de manera preferente JAK1 y JAK1/JAK3 (37).

Tofacitinib y Filgotinib están indicados en pacientes adultos con CU activa moderada a grave, que no han respondido adecuadamente, han perdido la respuesta, o no han tolerado el tratamiento convencional o a un medicamento biológico (35,37). Upadacitinib está indicado para el tratamiento de la EC o CU activa de moderada a grave en pacientes adultos con respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia al tratamiento convencional o a un fármaco biológico (36).

1.1.7.2 TRATAMIENTOS BIOLÓGICOS

1.1.7.2.1 Fármacos inhibidores del factor de necrosis tumoral

El factor de necrosis tumoral (TNF) es una citoquina proinflamatoria con un papel clave en la patogénesis de la EII, enfermedades reumáticas como artritis reumatoide, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante, y la psoriasis (38).

Los fármacos inhibidores del TNF, conocidos como anti-TNF, son agentes biológicos empleados en el tratamiento de enfermedades inflamatorias crónicas. Estos fármacos son anticuerpos monoclonales obtenidos a través de técnicas de recombinación de ADN. El uso de medicamentos anti-TNF ha revolucionado el tratamiento de la EII. Representan un avance significativo en terapéutica, ya que tienen la capacidad de inducir y mantener la remisión de la enfermedad, así como prevenir la progresión clínica de las enfermedades inflamatorias (39). Los fármacos anti-TNF comercializados son: infliximab (IFX), adalimumab (ADA), etanercept, certolizumab y golimumab. Los dos últimos no tienen indicación en pacientes pediátricos con EII por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

IFX es un anticuerpo monoclonal quimérico murino-humano que se une con alta afinidad a la forma soluble y transmembrana del TNF α , neutralizando, por tanto, los efectos inflamatorios del TNF (40). Está indicado su tratamiento en EC y CU tanto en adultos como en niños ≥ 6 años. Según ficha técnica, IFX se administra por vía intravenosa a las dosis de 5 mg/kg en la fase inicial de inducción (semana 0, 2 y 6) y después cada 8 semanas (41).

IFX ha demostrado inducir remisión clínica y curación de mucosa tanto en pacientes adultos como pediátricos, modificando la historia natural de las EII. Varios estudios han demostrado su eficacia en pacientes pediátricos. En el estudio REACH, respuesta clínica y remisión clínica fueron alcanzados en un 84% y en un 59% de los niños con EC después de las tres dosis de inducción con IFX. Se observaron resultados similares en los pacientes con CU tratados con IFX, con un 73% y un 40% de los pacientes respondiendo y manteniendo una remisión clínica, respectivamente (42,43).

ADA es un anticuerpo monoclonal humanizado anti-TNF que se administra por vía subcutánea. Está indicado en EC y CU tanto en adultos como en niños ≥ 6 años. Según ficha técnica, en pacientes pediátricos con un peso < 40 kg la dosis de inducción es de 40 mg en la semana 0 y de

20 mg en la semana 2; en caso de que sea necesario una respuesta más rápida se puede administrar 80 mg en semana 0 y 40 mg en semana 2. La dosis de mantenimiento es de 20 mg cada 2 semanas. Si el peso ≥ 40 Kg, la dosis de inducción es de 80 mg en la semana 0 y de 40 mg en la semana 2; en caso de que sea necesario una respuesta más rápida se puede administrar 160 mg en semana 0 y 80 mg en semana 2. La dosis de mantenimiento es de 40 mg cada 2 semanas (44).

ADA también ha demostrado su eficacia y seguridad en EC en pediatría. Su autorización se basó en los resultados obtenidos en el estudio IMAGINE-1. Ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado y doble ciego donde participaron 192 niños y a los cuales se les administro ADA en inducción durante 4 semanas en la semana 0 y 2 (160 mg y 80 mg o 80 mg y 40 mg para peso ≥ 40 kg o < 40 kg), seguido de una fase de mantenimiento durante 48 semanas (40 mg o 20 mg si ≥ 40 kg o < 40 kg; n = 93) o dosis bajas (20 mg or 10 mg si ≥ 40 kg or < 40 kg; n = 95) cada 2 semanas donde un 33,5% del total de los niños consiguieron remisión clínica en la semana 26. El grupo que recibió dosis altas mostró un 38,7% de remisión clínica frente al 28,4% del de dosis bajas (45).

1.1.7.2.2 Vedolizumab

Vedolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado de tipo IgG1 dirigido específicamente contra la integrina $\alpha 4\beta 7$ presente en los linfocitos humanos. Está aprobado para el tratamiento de la EC y CU en pacientes adultos con enfermedad moderada a grave que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida de respuesta o sean intolerantes al tratamiento convencional o a un antagonista del $\text{TNF}\alpha$ (46).

En EC los resultados globales de los ensayos clínicos frente a placebo respaldaron la autorización del tratamiento, basado en un balance favorable de beneficio/riesgo, con una eficacia modesta y un perfil de seguridad que parece tener un menor efecto sistémico en comparación con otros fármacos biológicos disponibles. Por lo tanto, vedolizumab no se considera una alternativa principal, ya que los datos indican una eficacia moderada y un retraso en la inducción de remisión en comparación con otros agentes biológicos. Sin embargo, debido a la limitada disponibilidad de alternativas terapéuticas en pacientes con fallo o intolerancia a los anti- $\text{TNF}\alpha$, vedolizumab podría ser una opción terapéutica en este grupo de pacientes (46).

Se ha evidenciado que el efecto de vedolizumab en la CU se manifiesta en la semana 6 de tratamiento, aunque la respuesta completa puede no ser observada hasta la semana 14 (24).

1.1.7.2.3 Ustekinumab

Ustekinumab es un anticuerpo monoclonal IgG1k humanizado que se une específicamente a la subunidad proteica p40, compartida por las interleucinas IL-12 e IL-23 humanas. De este modo se inhibe la bioactividad de ambas IL al impedir la unión de p40 a la proteína receptora IL-12R β 1, presente en la superficie de las células inmunitarias. Ustekinumab está indicado en EC y CU, de

moderada a grave, en pacientes adultos que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida de respuesta o sean intolerantes al tratamiento convencional o a antagonistas de TNF- α , o presenten contraindicaciones a esos tratamientos (47).

El posicionamiento de las guías de la *European Crohn's and Colitis Organisation* (ECCO) y ESPGHAN en cuanto a la utilización de fármacos biológicos es la siguiente (23,24):

- en pacientes de nueva aparición con alto riesgo de evolución complicada, se recomienda el tratamiento con anti-TNF para inducir la remisión.
- en pacientes con EC activa que no logran alcanzar o mantener remisión con un inmunomodulador (INM), los agentes anti-TNF se recomiendan para la inducción y el mantenimiento de la remisión.
- en pacientes con enfermedad perianal fistulizante, se recomienda como tratamiento primario de inducción y mantenimiento, en combinación con antibioterapia, tratamiento quirúrgico o ambos.
- se recomienda utilizar IFX preferentemente en combinación con un INM (los más utilizados son las tiopurinas) para reducir la probabilidad de desarrollar anticuerpos frente a IFX (ATI). Los beneficios de la inmunomodulación continuada deben sopesarse con el mayor riesgo de efectos adversos, como cánceres y linfomas. La interrupción de la inmunosupresión se puede considerar después de 6 meses, especialmente en niños, preferiblemente después de conseguir una Cmin de IFX > 5 μ g/ml, debido a que las concentraciones pueden disminuir tras suspender el IMM
- La utilidad de la combinación de ADA y vedolizumab con tiopurinas es más controvertida y se suelen prescribir como monoterapia en niños
- ADA no se debería utilizar en pacientes con falta de respuesta primaria a IFX

1.2 INFLIXIMAB

Esta Tesis se centra en el fármaco anti-TNF IFX administrado por vía endovenosa; fármaco biológico utilizado en primera línea en el tratamiento de las EII moderadas o graves, tanto para EC como CU.

1.2.1 MECANISMO DE ACCIÓN

IFX es un anticuerpo (IgG1) monoclonal quimérico murino-humano que se une con alta afinidad a la forma soluble y a la de transmembrana del TNF α pero no a la linfoxina α (TNF β) (41).

1.2.2 FARMACODINAMIA

IFX inhibe la actividad funcional de TNF α en una gran variedad de ensayos biológicos in vitro. La evaluación histológica de biopsias de colon, obtenidas antes y 4 semanas después de la administración de IFX, reveló una disminución importante del TNF α . También se observó una reducción significativa en las concentraciones de PCR sérica. El análisis de las células mononucleares de la lámina propia, obtenidas por biopsia de la mucosa intestinal, reveló que el tratamiento con IFX disminuyó la cantidad de células capaces de expresar TNF α e interferón γ (41).

1.2.3 EFICACIA EN PEDIATRÍA

La aprobación de IFX para el tratamiento de la EC y CU en pediatría se basó en los resultados de los ensayos clínicos que se describen a continuación:

- **REACH:** El estudio REACH evaluó la eficacia y seguridad de IFX en 112 niños (de 6 a 17 años, mediana de edad 13,0 años) con EC activa, moderada grave con PCDAI>30 y con una respuesta inadecuada a los tratamientos convencionales. Todos los pacientes recibieron 5 mg/kg de IFX a las semanas 0, 2 y 6, y continuaron en tratamiento con una dosis estable de 6-MP, AZA o MTX (el 35% también estaban recibiendo corticosteroides en la visita basal). Los pacientes que presentaron respuesta clínica a la semana 10, se aleatorizaron para recibir 5 mg/kg de IFX cada 8 o cada 12 semanas, como pauta de mantenimiento. Si disminuía la respuesta, se podía aumentar la dosis (10 mg/kg) y/o reducir la frecuencia (cada 8 semanas). En 32 pacientes se aumentó la dosis (9 pacientes del grupo de cada 8 semanas y 23 del de cada 12 semanas) y el 75,0% de ellos (24 pacientes) recuperaron la respuesta clínica después de aumentar la dosis. En semana 10, el porcentaje de pacientes en remisión clínica fue del 58,9% (66/112). En semana 30, el porcentaje de pacientes en remisión clínica fue superior en el grupo de tratamiento de cada 8 semanas (59,6%, 31/52) que en el grupo de cada 12 semanas (35,3%, 18/51) ($p = 0,013$). En semana 54, los datos

fueron del 55,8% (29/52) y del 23,5% (12/51) en los grupos de cada 8 y de cada 12 semanas, respectivamente ($p < 0,001$). De los 22 pacientes con fístulas en la visita basal, el 63,6% (14/22), el 59,1% (13/22) y el 68,2% (15/22) presentaron respuesta completa en cuanto a fístulas a la semana 10, 30 y 54, respectivamente, en los grupos combinados de mantenimiento de cada 8 y de cada 12 semanas. También se vieron mejorías estadísticamente significativas en la calidad de vida y en la talla, así como en una reducción significativa en el uso de corticosteroides, frente a la visita basal (41,42).

- **REACH open label extensión (OLE):** Los pacientes que completaron el tratamiento hasta la semana 46 en el estudio REACH, y que el investigador consideró que se beneficiarían de la continuación del tratamiento, entraron en la extensión abierta (OLE) y recibieron hasta tres años adicionales de IFX. Sesenta niños fueron reclutados, de los cuales 33, 12 y 15 estaban recibiendo, en el momento de inicio del estudio de extensión, IFX a 5 mg/Kg cada 8 semanas, 5 mg/kg cada 12 semanas y 10 mg/kg cada 8 semanas, respectivamente. Los pacientes que recibieron IFX durante un máximo de 3 años durante el OLE mantuvieron el beneficio clínico, con aproximadamente un 80% de los pacientes en remisión o con enfermedad leve. Los pacientes con ≥ 1 año de retraso en la edad ósea al inicio del estudio tendieron a mejorar su estatura durante el estudio OLE. El efecto adverso más reportado fueron las infecciones del tracto respiratorio superior (36.7%); seis (10%) pacientes presentaron infecciones graves. IFX fue eficaz y bien tolerado de manera general (43).
- **C0168T72:** La seguridad y eficacia de IFX en CU se evaluaron en un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, abierto, con grupos paralelos en 60 pacientes pediátricos entre 6 y 17 años (mediana de edad 14,5 años) con CU activa de moderada a grave (puntuación de Mayo de 6 a 12; subpuntuación endoscópica ≥ 2) con una respuesta inadecuada a tratamientos convencionales. Cuando se empezó el ensayo, el 53% de los pacientes estaban recibiendo tratamiento INM (6-MP, AZA y/o MTX) y el 62% corticosteroides. Después de la semana 0, se permitió la interrupción de los INM y la disminución de los corticosteroides. Todos los pacientes recibieron una pauta de inducción de 5 mg/kg de IFX a las semanas 0, 2 y 6. Los pacientes que no respondieron a IFX en la semana 8 ($n = 15$) no recibieron más dosis de IFX y se les mantuvo en el ensayo por seguimiento de seguridad. A la semana 8, 45 pacientes fueron aleatorizados para recibir 5 mg/kg de IFX cada 8 o cada 12 semanas. En semana 8, el porcentaje de pacientes en remisión clínica fue del 33,3% (17/51). En semana 54, el porcentaje de pacientes en remisión clínica fue mayor en el grupo de cada 8 semanas que en el de cada 12 (38% (8/21) vs 18% (4/22)). En este ensayo, se incluyeron más pacientes en el grupo de edad de 12 a 17 años que en el grupo de 6 a 11 años (75% frente a 25%). A pesar que la n de pacientes en ambos grupos era baja para sacar conclusiones sobre el efecto de la edad, más pacientes del grupo de menor edad tuvieron que aumentar dosis o interrumpir el tratamiento por eficacia inadecuada (41,48).

1.2.4 SEGURIDAD EN PEDIATRÍA

- **REACH:** Las siguientes reacciones adversas se notificaron de manera más frecuente en pacientes pediátricos con EC en el ensayo REACH que en pacientes adultos con EC: anemia (10,7%), sangre en heces (9,7%), leucopenia (8,7%), rubefacción (8,7%), infección vírica (7,8%), neutropenia (6,8%), infección bacteriana (5,8%) y reacción alérgica en el tracto respiratorio (5,8%). En cuanto a las reacciones relacionadas con la infusión, el 17,5% de los pacientes aleatorizados experimentaron 1 o más reacciones a la infusión. En ningún caso, se produjeron reacciones graves a la infusión, y 2 pacientes presentaron reacciones anafilácticas no graves. Se detectaron ATI en 3 (2,9%) pacientes pediátricos. Se notificaron infecciones en el 56,3% de los pacientes tratados con IFX. El porcentaje de pacientes con infecciones reportadas fue mayor en el grupo que recibió IFX cada 8 semanas que en el de cada 12 semanas (73,6% y 38,0%, respectivamente), mientras que las infecciones graves se notificaron en 3 pacientes del grupo de cada 8 semanas y en 4 pacientes del grupo de cada 12 semanas. Las infecciones más reportadas fueron las del tracto respiratorio superior y la faringitis, mientras que el absceso fue la infección grave más comúnmente registrada. También se informaron tres casos de neumonía (uno de ellos grave) y dos casos de herpes zóster (ninguno grave)(41,42).
- **REACH open label extensión (OLE):** El efecto adverso más reportado fueron las infecciones del tracto respiratorio superior (36,7%); seis (10%) pacientes presentaron infecciones graves. Un 4,8 % de los pacientes presentaron ATI y un 23,3% tuvo reacciones adversas relacionadas con la infusión (43).
- **C0168T72:** Las reacciones adversas notificadas en los ensayos de CU en pediatría y en adultos (ACT1 y ACT2) fueron similares. En C0168T72, las reacciones adversas más frecuentes fueron infección del tracto respiratorio superior, faringitis, dolor abdominal, fiebre y cefalea. El empeoramiento de la CU fue la reacción adversa más frecuente, cuya incidencia fue mayor en los pacientes en los que IFX se administraba cada 12 semanas frente a los que se administraba cada 8 semanas. Ocho (13,3%) de 60 pacientes tratados experimentaron una o más reacciones relacionadas con la infusión, con 4 pacientes de 22 (18,2%) del grupo de cada 8 semanas y 3 de 23 (13,0%) del grupo de cada 12 semanas. Ninguna de ellas fue grave; todas fueron de intensidad leve o moderada. En 4 pacientes (7,7%) se detectaron ATIs durante las 54 semanas. Se notificaron infecciones en 31 (51,7%) de 60 pacientes tratados y 22 (36,7%) pacientes requirieron tratamiento antimicrobiano oral o parenteral. El porcentaje de pacientes con infecciones en C0168T72 fue similar al del ensayo REACH, pero mayor que el porcentaje en los ensayos de CU en adultos (ACT1 y ACT2). La incidencia general de infecciones en C0168T72 fue de 13/22 (59%) en el grupo de tratamiento de IFX cada 8 semanas y de 14/23 (60,9%) en el grupo de cada 12 semanas. Las infecciones del sistema respiratorio más notificadas fueron infección del tracto respiratorio superior (12%) y faringitis (8%). Se notificaron infecciones graves en el 12% de todos

los pacientes tratados. En cuanto a la edad, en este ensayo hubo más pacientes en el grupo de 12 a 17 años que en el grupo de 6 a 11 años (75% frente a 25%). Se observó un mayor porcentaje de pacientes con reacciones adversas graves e interrupción del tratamiento debido a efectos adversos en el grupo de menor edad en comparación con el grupo de mayor edad. Aunque el porcentaje de pacientes con infecciones fue también mayor en el grupo de 6 a 11 años, los porcentajes de infecciones graves fueron similares entre ambos grupos. De manera global, los porcentajes de reacciones adversas y reacciones infusionales fueron parecidos entre los grupos de edad de 6 a 11 y de 12 a 17 años (41,48). No obstante, debido al bajo número de pacientes en ambos grupos no se pueden extraer conclusiones definitivas sobre el efecto de la edad en las reacciones adversas.

- **Experiencia poscomercialización:** Las reacciones adversas graves poscomercialización con IFX en pediatría descritas han incluido neoplasias y, entre ellas, linfomas hepato-esplénicos de células T (casi todos los pacientes habían recibido tratamiento con AZA o 6-MP concomitante, o inmediatamente antes del inicio de IFX), alteraciones temporales/delimitadas en el tiempo en las enzimas hepáticas, síndromes tipo lupus y autoanticuerpos positivos (41).

1.2.5 FARMACOCINÉTICA

La vía de administración de los anticuerpos monoclonales es la parenteral. La administración enteral no es posible debido a que los anticuerpos monoclonales son moléculas muy grandes con insuficiente resistencia al medio proteolítico gastrointestinal y con limitada permeabilidad a través de la pared intestinal lipofílica (49). IFX se desarrolló inicialmente por vía endovenosa, pero recientemente ha aparecido en el mercado la vía subcutánea. La administración de IFX por vía endovenosa permite la administración de cantidades importantes de IFX con una biodisponibilidad del 100%, eliminando por tanto la variabilidad de absorción entre sujetos (49). La vía de administración del IFX sujeto de estudio en esta Tesis es la vía endovenosa.

La distribución de los anticuerpos monoclonales se limita al torrente sanguíneo y a los espacios extracelulares debido a su elevado peso molecular y a su hidrofilia. Los anticuerpos monoclonales presentan una penetración muy limitada al sistema nervioso central. El volumen de distribución (Vd) en estado estacionario es pequeño y oscila entre 3- 6L (49). Tras la administración intravenosa, el perfil concentración/tiempo de los anticuerpos monoclonales normalmente tiene una pendiente biexponencial, que puede describirse mejor con modelos farmacocinéticos de 2 compartimentos. A pesar de tener un Vd bajo, tienen capacidad para penetrar en las células y llegar a las dianas terapéuticas, vía transporte convectivo (flujo de fluido desde el espacio vascular al tejido) y la captación celular por las células endoteliales (endocitosis mediante receptor, fagocitosis y pinocitosis) (50).

Debido a su gran tamaño, el aclaramiento (CL) renal de los anticuerpos monoclonales es casi inexistente. Los anticuerpos monoclonales se eliminan de la circulación principalmente por

catabolismo. El catabolismo puede depender de las tasas de degradación extracelular por proteólisis y de las tasas de reciclado por interacción con el receptor Fc de Brambell o neonatal (FcRn) (49). El catabolismo aumenta ante un estado inflamatorio elevado, tal y como demuestra la asociación entre PCR, concentración de albúmina (ambos marcadores indirectos de inflamación y de alta concentración de TNF en mucosa intestinal) y CL de IFX. El catabolismo proteolítico se produce tras la internalización del anticuerpo por las células fagocíticas del sistema reticuloendotelial, que está mediada por los receptores Fc gamma (FcγR). La recuperación y recirculación de anticuerpos está mediada por FcRn (49).

Fasanmade *et al.*, a partir de los datos del estudio REACH (n=112 pacientes), caracteriza la farmacocinética (PK) de IFX en EC en pediatría (6-17 años). En base a estos datos, en un niño típico que, según los valores medios de REACH, pesa 42 kg, tiene una concentración sérica de albúmina basal de 3,8 mg/dL y no ha desarrollado ATIs y que recibe IFX y un INM, las estimaciones de PK (valor típico, (error estándar [ES]) fueron las siguientes: CL 5,43 (0,15) mL/kg; Vd en el compartimento central (V1) 54,2 (1,15) mL/kg; Vd en el compartimento periférico (V2) 29,2 (2,03) mL/kg; y aclaramiento intercompartimental (Q) 3,52 (0,71) mL/kg/d. Las propiedades correspondientes en un adulto típico (peso, 68 kg; albúmina, 4,1 mg/dL) fueron CL, 5,39 (0,13) mL/kg/d; V1, 52,7 (0,49) mL/kg; V2, 19,0 (1,53) mL/kg; y Q, 2,15 (0,39) mL/kg/día. V2 disminuyó a medida que aumentaba el peso corporal, lo que predice una posible subcompensación de la exposición con la dosificación de IFX por kg de peso en individuos de bajo peso. En los pacientes pediátricos y adultos, el CL fue mayor en aquellos en los que se desarrollaron ATI o que tenían concentraciones séricas de albúmina basal baja. El uso concomitante de INM (antimetabolitos de purina o MTX) se asoció a una disminución del 14% del CL. En los pacientes pediátricos y adultos, las concentraciones séricas mínimas de IFX (Cmin) observadas, la mediana de la semivida de IFX (en niños, 13,2 días; y en adultos, 12,4 días) y las simulaciones exploratorias de PK predijeron que las propiedades PK de IFX eran comparables entre niños y adultos (51).

En cuanto a la PK de IFX en CU en pacientes pediátricos no disponemos de datos. Tan sólo tenemos datos de población adulta. Fasanmade *et al.*, a partir de los datos de los ensayos ACT1 y 2, crean un modelo poblacional en esta población. En CU, es el modelo poblacional que incluye mayor número de pacientes (n=482) y el de referencia hasta el momento. Las características basales de los pacientes fueron edad 41.2 ± 13.9 años (rango 18-81 años), peso 78.8 ± 18.4 kg, PCR 1.4 ± 2.2 mg/dL, y albúmina 4.1 ± 0.4 g/dL. Las estimaciones farmacocinéticas poblacionales (valor típico [SE]) basadas en el modelo final de covariables, fueron: CL 0,407 (0,0103) L/día; V1 3,29 (0,0679) L; V2: 4,13 (0,16) L, Q: 7,14 (0,489) L/día. La semivida fue de aproximadamente 14 días. El análisis de covariables mostró que el V1 aumentaba con el peso corporal y que el CL era mayor en los pacientes que desarrollaban ATI, en pacientes con concentraciones séricas de albúmina bajas y en hombres (52).

En niños pequeños, se ha estimado que el CL de IFX es más rápido y, para alcanzar los niveles terapéuticos deseados del fármaco, pueden ser necesarias dosis más altas, en torno a 10 mg/kg, y

acortar el intervalo a 4-5 semanas. En un estudio reciente se recogieron los datos de 215 pacientes pediátricos con EI tratadas con IFX y con determinaciones de Cmin durante la inducción y el mantenimiento. En cuanto a los pacientes menores de 10 años, dos tercios de los pacientes presentaron Cmin por debajo del nivel objetivo al inicio del mantenimiento. Tras un año de tratamiento, las necesidades de dosis y el riesgo de desarrollar ATI fueron mayores en el grupo de pacientes jóvenes que en el de pacientes de más edad (53,54).

1.2.5.1 COVARIABLES QUE INFLUYEN EN LA FARMACOCINÉTICA DE INFLIXIMAB

Diferentes estudios han demostrado que hay diferentes covariables que pueden afectar la PK de IFX, resumiéndose a continuación.

1.2.5.1.1 Variables demográficas

Variables como el peso y el sexo pueden influenciar el CL de IFX. En general, CL/kg y V1/kg disminuyen a medida que aumenta el peso total tanto en la población pediátrica como en la adulta. Por ejemplo, los pacientes pediátricos que reciben una dosis de 5 mg/kg de IFX tienen una exposición sustancialmente menor (25-40%) que los adultos (49,51,55). El sexo también es una covariable que puede afectar, de manera modesta, al CL de IFX. Por ejemplo, en el modelo poblacional de Fasanmade *et al.* en CU, se estimó que las mujeres presentaban un CL del 33% inferior al de los hombres. En estudios poblacionales PK en población pediátrica, el sexo no altera las estimaciones de los parámetros PK (49,51,56-58).

1.2.5.1.2 Albúmina

Las vías comunes de eliminación y rescate de albúmina e IgG son probablemente responsables de la relación entre las concentraciones séricas de albúmina y de IFX. Se plantea la hipótesis de que la vía de rescate común tanto para la albúmina como para la IgG, en la que participa el receptor Fc neonatal, puede ser responsable de la relación entre los niveles séricos de albúmina e IFX. La inflamación grave de la mucosa y el daño de la barrera intestinal inducen pérdida de proteínas lumenales e hipoalbuminemia, denominada enteropatía perdedora de proteínas, en la que la pérdida de proteínas a través del tracto gastrointestinal puede alcanzar el 60% de la albúmina total, lo que provoca un estado catabólico grave. Las proteínas séricas más afectadas por esta fuga son las de vida media larga, como la albúmina y muchas inmunoglobulinas (49).

Fasanmade *et al.* analizaron los datos de pacientes con CU de dos ensayos clínicos y evaluaron las tendencias entre la PK de IFX y de albúmina sérica. Los pacientes en el cuartil más alto de albúmina sérica presentaron Cmin de IFX varias veces superiores a las del cuartil más bajo. Sin embargo, los pacientes con concentraciones de albúmina sérica inferiores al rango habitual presentaron Cmin IFX inferiores y respuestas terapéuticas inferiores comparado con los pacientes con concentraciones habituales de albúmina (59).

1.2.5.1.3 Anticuerpos anti-Infliximab (ATI)

IFX estructuralmente está compuesto por un 75% de secuencias humanas y un 25% de murinas. Las secuencias peptídicas murinas suelen ser más inmunógenas que las secuencias de origen humano. La incidencia comunicada de ATIs en EII en la literatura oscila entre el 6,1 y el 73%. Este amplio intervalo puede ser debido a diferencias en el grado de sensibilización y de la metodología empleada para la determinación de los ATIs (49). Si la metodología para la determinación de los ATIs es "*drug sensitive*", los ATI no podrán ser detectados si las concentraciones de IFX son elevadas, mientras que si se usa un test "*drug tolerant*" se pueden determinar concentraciones de ATI a pesar de la presencia de concentraciones elevadas de IFX. Los porcentajes de incidencia son similares en población pediátrica, en el ensayo REACH (42), sólo un 2,9% de los pacientes pediátricos tuvieron niveles positivos de ATI (metodología "*drug sensitive*"), por el contrario, en otras cohortes como la descrita por Bauman *et al.* (56), el 66% de los niños presentaban ATIs (metodología "*drug sensitive*"). Los complejos ATI-IFX, al ser tan grandes, se eliminan más rápidamente que el IFX sólo (se estima que aumentan el CL una media de 2.5 veces). La formación de ATI también está asociada a una pérdida de respuesta, y a un aumento de la probabilidad de sufrir una reacción adversa a la infusión (6.9-19%) (49).

Una de las múltiples estrategias para prevenir la formación de ATI es el uso de inmunosupresores concomitantes, no utilizar pautas esporádicas de IFX y el mantenimiento de Cmin por encima de los puntos de corte de concentración establecidos como terapéuticos (49).

1.2.5.1.4 Inmunosupresión concomitante

En un análisis retrospectivo se analizaron las Cmin IFX de 692 pacientes con EC de pacientes reclutados en los estudios REACH (niños) y ACCENT I (adultos). Se observó que el uso simultáneo de inmunomoduladores (INM) producía una disminución del CL de IFX del 14% (49).

En otro estudio, Drobne *et al.* (60) analizaron, retrospectivamente, las Cmin de IFX y las concentraciones de ATI durante el tratamiento concomitante con INM, en el momento de la retirada del INM y después de la retirada del INM, en una serie de 223 pacientes durante un período de 34 meses. Los pacientes que recibieron tratamiento concomitante con un INM presentaron Cmin de IFX 1,44 veces mayor que los que recibieron IFX en monoterapia. El 22% de los de los pacientes que recibieron tratamiento concomitante desarrollaron ATI frente al 38% de los pacientes que recibieron IFX en monoterapia.

1.2.5.1.5 Gravedad de la enfermedad

La gravedad puede influir en la eliminación de IFX. La inflamación sistémica aumenta el catabolismo proteico en el sistema reticuloendotelial.

La CF, la PCR y la VSG siguen siendo los marcadores más utilizados para detectar inflamación en pacientes pediátricos con EII. Se correlacionan con la actividad clínica y endoscópica. Algunos estudios demuestran que pacientes con Cmin IFX elevados presentan niveles de PCR y de CF más bajos (55,61)

1.2.5.1.6 Farmacogenética

Algunos polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) se han asociado con variaciones en las concentraciones plasmáticas de IFX, la generación de ATI o la respuesta a largo plazo a los anti-TNF (62–64). Salvador-Martín *et al.* publicaron un trabajo en el que se relacionaron polimorfismos genéticos con concentraciones plasmáticas de IFX y ADA en EII en pediatría (n=154). En concreto, las variantes rs5030728 (TLR4) y rs1146599s (LY96) se asociaron con concentraciones infraterapéuticas de IFX; mientras que rs1816702 (TLR2) y rs3397 (TNFRSF1B) con concentraciones supraterapéuticas e infraterapéuticas de ADA, respectivamente. De todos ellos, rs1816702 (TLR2) parece ser el marcador más prometedor para poder predecir/adaptar la posología de los anti-TNF (62). Por otra parte, el estudio de la cohorte PANTS encontró que ser portador del alelo *HLA-DQA1*05* (rs2097432) se asociaba a un riesgo dos veces mayor de desarrollar ATI en pacientes con EC (65).

1.3 MONITORIZACIÓN FARMACOCINÉTICA: INFLIXIMAB

1.3.1 EL PAPEL DE LA TDM EN EII: CONOCIMIENTOS ACTUALES

IFX es un fármaco muy eficaz para el tratamiento de la EII pediátrica, pero el 10-30% de los pacientes no responden al tratamiento de inducción y, aproximadamente, el 40-50% de los pacientes que responden inicialmente pierden la respuesta posteriormente. Tanto la falta de respuesta primaria como la pérdida de respuesta secundaria en pacientes tratados con anti-TNF suelen deberse a Cmin infraterapéuticas y/o a títulos de ATIs elevados (23). La pérdida de respuesta se asocia a reagudizaciones de la enfermedad, necesidad de hospitalización e intervención quirúrgica, opciones terapéuticas cada vez más limitadas y deterioro de la calidad de vida (55).

La monitorización terapéutica de fármacos (TDM) ha surgido como una herramienta potencial para optimizar la terapia biológica en niños con EII. La TDM consiste en medir la concentración del fármaco y los niveles de anticuerpos anti-fármaco para optimizar la eficacia y reducir la toxicidad. A pesar de su uso generalizado en la práctica clínica, siguen existiendo dudas sobre: la idoneidad de la TDM proactiva frente a la reactiva; el momento de la monitorización (inducción, mantenimiento o ambos); la frecuencia de la monitorización (semanas a monitorizar en inducción y mantenimiento) y los umbrales de concentración de cada fenotipo para lograr la remisión de la enfermedad (clínica, biológica y endoscópica) (66).

Se ha observado una correlación positiva entre Cmin elevadas y una mejor respuesta al tratamiento anti-TNF tanto en adultos como en niños con EII (67,68). Basándose en la evidencia actual, las guías de la ECCO-ESPGHAN (23) sobre el tratamiento de la EC en pediatría recomiendan Cmin de IFX ≥ 25 y ≥ 15 $\mu\text{g/ml}$ en las infusiones 2 (semana=2) y 3 (semana=6), respectivamente, y una Cmin en mantenimiento ≥ 5 $\mu\text{g/ml}$ para la curación endoscópica (67). Fenotipos específicos, en particular la enfermedad fistulizante perianal, pueden requerir una exposición aún mayor al fármaco durante el mantenimiento para la curación de la fístula ($\geq 12,7$ $\mu\text{g/ml}$) (23,69,70). Concentraciones similares son recomendadas en el documento de posicionamiento de la Asociación Internacional de TDM y toxicología clínica publicado en 2024: Cmin de IFX entre 20-25 $\mu\text{g/ml}$ en semana 2, 15-20 $\mu\text{g/ml}$ en semana 6, 7-10 $\mu\text{g/ml}$ en semana 14 y de 5-10 $\mu\text{g/ml}$ a partir de semana 14; y de > 10 $\mu\text{g/ml}$ en mantenimiento en el caso de EC perianal fistulizante y CU aguda grave (71).

La TDM se puede llevar a cabo principalmente bajo dos estrategias diferentes: la TDM reactiva y la TDM proactiva (66,72,73). La TDM reactiva es apropiada para evaluar la respuesta parcial y la pérdida de respuesta secundaria, mientras que la estrategia proactiva está pensada para orientar las decisiones sobre la adaptación de la dosis a una concentración mínima adecuada del fármaco con el fin de reducir el riesgo de recaída de la enfermedad, fracaso del tratamiento e

inmunogenicidad del fármaco. La TDM proactiva de IFX también puede guiar la desescalada del tratamiento (74-78) y optimizar la monoterapia con IFX sin necesidad de un inmunomodulador, evitando así una posible toxicidad (79,80).

Los datos preliminares, en su mayoría procedentes de estudios retrospectivos, que comparan la TDM proactiva frente a la optimización empírica del tratamiento y/o la TDM reactiva, muestran que la TDM proactiva es beneficiosa en pacientes con EII (66,73). En este sentido, Papamichael *et al.* (81) en un estudio multicéntrico de 264 pacientes, demostraron que la monitorización proactiva se asociaba a mejores resultados clínicos, incluida una mayor duración del fármaco, una menor necesidad de cirugía u hospitalización relacionadas con la EII y un menor riesgo de generación de ATI o de reacciones graves a la infusión que la monitorización reactiva. De la misma manera, Sánchez-Hernández *et al.* (82) publicaron otro estudio retrospectivo de 153 pacientes donde compararon la TDM proactiva frente al ajuste de dosis de IFX según clínica del paciente, obteniendo resultados similares que el estudio anterior. En cuanto a población pediátrica, Lyles *et al.* (83) realizaron un estudio retrospectivo de 314 pacientes donde se muestra el beneficio la TDM proactiva de anti-TNF en la mejora de la remisión clínica libre de esteroides.

Sin embargo, el uso de la TDM en la práctica clínica se considera actualmente controvertido, ya que sólo existen datos limitados procedentes de estudios prospectivos y ensayos clínicos aleatorizados. Los resultados de estos ensayos fueron inconsistentes, probablemente debido a diferencias en el diseño del estudio y de la población, los criterios de valoración y los algoritmos seguidos en la TDM (72,73).

Tres ensayos clínicos aleatorizados: el TAXIT (*Trough Concentration Adapted Infiximab Treatment*), el TAILORIX (*A Study investigating Tailored Treatment With Infiximab for Active Crohn's Disease*) y el PRECISION (*Precision Dosing of Infiximab Versus Conventional Dosing of Infiximab*), evaluaron la TDM proactiva de IFX de mantenimiento en pacientes con EII. Por último, añadimos también el ensayo PAILOT (*Pediatric Crohn's Disease Adalimumab Level-based Optimization Treatment*) ya que a pesar que es con ADA y no IFX, es el único ensayo clínico aleatorizado que compara la TDM proactiva frente a la TDM reactiva en pediatría en EII (72,73).

En el ensayo TAXIT (2015), 263 pacientes adultos con EC y CU que recibieron IFX se optimizaron primero hasta alcanzar Cmin de IFX de 3 a 7 µg/ml y, a continuación, se aleatorizaron 1:1 para recibir la dosificación en función de la clínica o de la Cmin. Al año, no se observaron diferencias en los dos grupos respecto al objetivo principal de alcanzar remisión clínica/bioquímica. Tampoco se observaron diferencias en cuanto a cirugías o en el porcentaje de pacientes que permanecieron libres de corticoides. Tan sólo se observaron menos recaídas en el grupo basado en las concentraciones (7%) frente al basado en la clínica (17%) (p=0.018) (84). Una crítica importante a este estudio es que la optimización precoz de todos los pacientes y el seguimiento a corto plazo pueden haber influido en los resultados y atenuado las diferencias observadas entre los dos grupos de tratamiento (73).

El ensayo TAILORIX (2018) incluyó a 122 pacientes adultos con EC sin tratamiento biológico previo, los cuales recibieron tratamiento de inducción con IFX en combinación con un inmunosupresor. En la semana 14, los pacientes se asignaron a tres grupos de tratamiento de mantenimiento: aumentos de dosis (2 como máximo) en pasos de 2,5 mg/kg basados en síntomas clínicos y biomarcadores y/o concentraciones séricas de IFX (grupo 1); aumento de dosis de 5 a 10 mg/kg basado en los mismos criterios (grupo 2); aumento de dosis a 10 mg/kg basado únicamente en síntomas clínicos (controles). La proporción de pacientes que alcanzaron la remisión clínica libre de corticosteroides en este estudio entre las 22 y 54 semanas y sin úlceras en la semana 54 fue de 33% en el grupo 1, 27% en el grupo 2 frente al 40% del grupo control ($p=0.5$) (85). Hubo varias limitaciones en el diseño del estudio, entre ellas que los pacientes sólo pudieron iniciar la intensificación de la dosis en la semana 14, y los cambios no pudieron realizarse de nuevo hasta 8 semanas después, a menos que las concentraciones de IFX fueran muy bajas, inferiores a 1 µg/ml. Es importante destacar que los pacientes del grupo control pudieron recibir pautas de intensificación de dosis más libres, incluso en ausencia de biomarcadores elevados (a diferencia de los grupos de intervención). Además, sólo el 14% de los pacientes se sometieron a una optimización de la dosis basada en las Cmin de IFX en los grupos de intervención combinados. Al final, las concentraciones del fármaco en los 3 grupos fueron similares (73).

Por otro lado, el ensayo PRECISION (2021) es el primero ensayo donde se aplica la dosificación de precisión informada por modelos (DPIM). La DPIM utiliza estimaciones bayesianas, modelos farmacocinéticos poblacionales y datos de monitorización específicos del paciente para predecir la dosis o intervalo de dosificación óptimos para alcanzar la concentración de fármaco deseada en un paciente (71). En el ensayo PRECISION los datos los pacientes que se incorporan son el sexo, el peso corporal, las concentraciones de IFX y de ATI, la PCR sérica y la albúmina. Se incluyeron 80 pacientes (66 con EC y 14 con CU) en remisión clínica. Los pacientes se aleatorizaron 1:1 al grupo de precisión, en el que los pacientes recibieron las dosis de IFX calculadas en base a estimaciones bayesianas con el objetivo de obtener $C_{min} > 3$ µg/ml, y al grupo control, en el que los pacientes continuaron con el tratamiento sin realizarse adaptaciones de las dosis. Al cabo de 1 año, el número de pacientes en remisión clínica en el grupo de precisión era superior al grupo control (88% frente a 64%, $p=0,017$). De la misma manera, los pacientes del grupo de precisión también presentaban valores más bajos de CF que el grupo control (47 mg/g frente a 144 mg/g, $p= 0,031$) (86). Como limitaciones del estudio, destaca que se utilizaban objetivos de Cmin bajos (≥ 3 µg/ml); no se permitieron adaptaciones de dosis en grupo control y no se realizó una evaluación endoscópica, a pesar que la diferencia detectada en la CF proporciona algunas pruebas objetivas de eficacia (72,73).

El ensayo PAILOT (2019) asignó aleatoriamente a 78 pacientes pediátricos con EC que no habían realizado terapia biológica previamente y que habían respondido a la inducción con ADA a recibir TDM proactiva o TDM reactiva durante 72 semanas. Este estudio demostró que la TDM proactiva con optimización de las Cmin de ADA a concentraciones superiores a 5 mg/mL condujo a mayores tasas de remisión clínica libre de corticosteroides (82% frente a 48%, $p=0,002$) y remisión libre de corticosteroides, normalización de la PCR y de la CF (42% frente a 12%, $p= 0,003$) en

comparación con la monitorización reactiva (87). Como limitaciones del estudio destacan que el objetivo de Cmin de ADA es bajo (≥ 5 $\mu\text{g/mL}$), ausencia de criterios de valoración endoscópicos y un tamaño de muestra pequeño (73).

Las principales limitaciones de estos ensayos clínicos aleatorizados ya han sido comentadas. Dos cuestiones principales son comunes en estos ensayos. La primera es el uso de una Cmin objetivo baja del fármaco. Los estudios de los últimos años sugieren que el aumento de las concentraciones del fármaco se asocia con resultados terapéuticos que van más allá de la remisión clínica y biológica, como es la remisión endoscópica e histológica. Otra limitación común es que los pacientes tuvieron que esperar hasta la siguiente dosis antes de que se aplicaran los cambios de tratamiento. Los futuros ensayos clínicos deberán abordar estas cuestiones con el objetivo de definir mejor el papel de la TDM (73).

Múltiples estudios prospectivos sobre la relación exposición-resultado tanto en adultos como en niños con EI y análisis post-hoc de ensayos clínicos aleatorizados han mostrado una correlación positiva entre las concentraciones de fármacos y los resultados terapéuticos favorables (72). En el estudio prospectivo más grande, el PANTS (*Personalized Anti-TNF Therapy in Crohn's Disease*), desarrollado en una población de 955 pacientes con EC que siguieron tratamiento con IFX, una Cmin baja de IFX en la semana 14 se relacionó con falta de respuesta. Así la remisión clínica entre las semanas 14 y 54 se asociaron con valores de IFX ≥ 7 $\mu\text{g/mL}$. Por el contrario, niveles inferiores se asociaron con la aparición de ATI detectables (68).

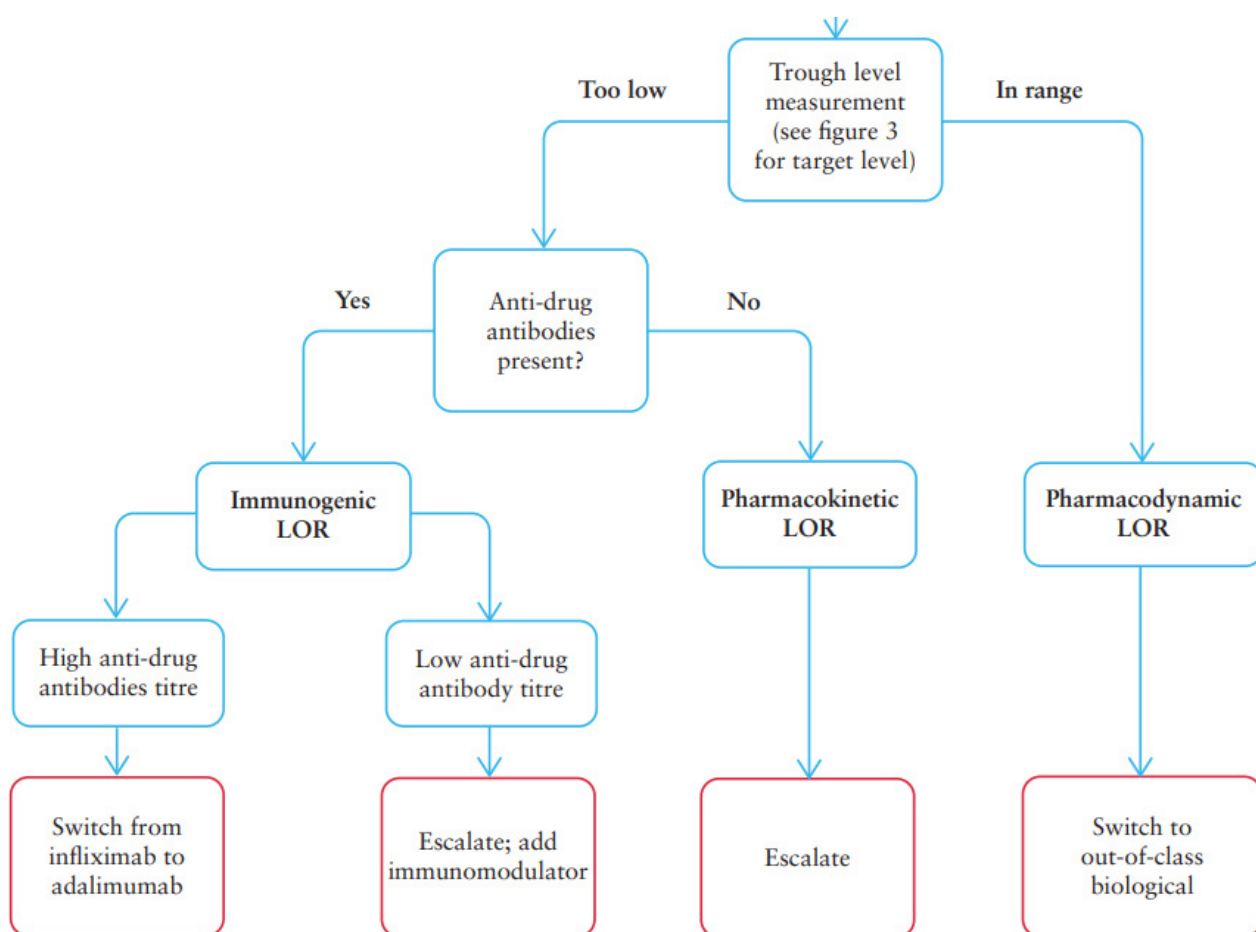
Se ha publicado también algún metaanálisis, como el de Sethi *et al.* (88) en el 2022, donde se incluyeron 9 ensayos clínicos aleatorizados y 17 estudios observacionales retrospectivos y prospectivos. Se comparó la TDM frente al ajuste de dosis por clínica y la TDM proactiva frente a la TDM reactiva en pacientes en tratamiento con anti-TNF. La TDM proactiva en comparación con el ajuste por clínica, se asoció con un beneficio significativo en la reducción del fracaso terapéutico y de remisión clínica y endoscópica. La TDM proactiva, en comparación con la TDM reactiva, supuso una reducción significativa del fracaso terapéutico y de la hospitalización.

En cuanto a las guías internacionales, no existen unas recomendaciones homogéneas ni definitivas sobre la utilización de la TDM. La mayoría de ellas no recomiendan un uso rutinario de la TDM proactiva por la falta de evidencia. No obstante, hay que decir que muchas de las guías son anteriores a 2020 por lo que no se ha incorporado la evidencia publicada en los últimos años (88). Por ejemplo, la guía de la Asociación Americana de Gastroenterología publicada en 2017 recomendaba el uso de la TDM reactiva para guiar las decisiones de tratamiento basadas en un grado muy bajo de evidencia; sin embargo, se abstuvo de hacer recomendaciones sobre la TDM proactiva (89). Por otro lado, resaltar que las guías ECCO-ESPGHAN (23), publicadas en 2021, sí recomiendan el uso de la TDM proactiva. Según la guía, los pacientes pediátricos con EC tratados con IFX deben someterse a su primera TDM proactiva justo antes de la cuarta infusión (es decir, 14 semanas después de la primera dosis); y los pacientes con riesgo de CL acelerado de IFX durante

la inducción, es decir, niños de menos de 30 kg, aquellos con enfermedad extensa y aquellos con albúmina sérica baja, pueden someterse a su primera TDM proactiva en la segunda o tercera infusión. El documento de posicionamiento de la Asociación Internacional de TDM y Toxicología Clínica (2024) describe diferentes escenarios clínicos en los que la TDM proactiva de IFX podría ser ventajosa, incluyendo: 1) pacientes que inician el tratamiento con IFX con elevada actividad de la enfermedad (CU grave aguda); 2) con enfermedad o fenotipo con mayores requerimientos de exposición a IFX (EC perianal fistulizante); 3) pacientes con susceptibilidad genética para eliminar de manera acelerada IFX (portador del alelo *HLA-DQA1*05*); 4) diagnóstico en edad temprana (por debajo de los 10 años); 5) pacientes en remisión donde se plantea una desescalada de la dosis de IFX o bien la retirada de la terapia combinada con inmunomoduladores; y 6) pacientes que vuelven a reiniciar IFX tras un periodo de vacaciones terapéuticas (71).

En base a todos estos datos, se propone un algoritmo adaptado a la monitorización de IFX (guías ECCO-ESPGHAN) (figura 1) (23).

Figura 1. Algoritmo de monitorización farmacocinética de IFX según guías ECCO-ESPGHAN (23).



*Targets de Cmin recomendados por las guías ECCO-ESPGHAN: Cmin de IFX ≥ 25 y ≥ 15 $\mu\text{g/ml}$ en las infusiones 2 (semana=2) y 3 (semana=6), respectivamente, y un Cmin en fin de inducción (semana 14) y mantenimiento $\geq$ de 5 $\mu\text{g/ml}$ para la curación endoscópica y si enfermedad fistulizante perianal, mantenimiento $\geq 12,7$ $\mu\text{g/ml}$ para curación de la fistula. LOR: loss of response.

Durante el primer año de tratamiento, hasta el 80% de los pacientes pediátricos pueden necesitar una intensificación de la terapia y un tercio pueden ser considerados no respondedores y necesitar el cambio a otros fármacos terapéuticos. Cuando la falta de respuesta se detecta a tiempo y el tratamiento se ajusta en consecuencia, la monitorización de fármacos terapéuticos mejora el coste-efectividad del tratamiento (54).

1.3.2 TÉCNICAS ANALÍTICAS

Las técnicas utilizadas para medir los niveles de fármacos biológicos y anticuerpos anti-fármaco se dividen en dos categorías: "*drug-sensitive*" (sensibles al fármaco) y "*drug-tolerant*" (tolerantes al fármaco). Las técnicas "*drug-sensitive*" no pueden cuantificar los anticuerpos anti-fármaco cuando hay fármaco libre presente en la muestra. En contraste, las técnicas "*drug-tolerant*" emplean un paso previo de disociación ácida que permite medir los anticuerpos anti-fármaco incluso en presencia de fármaco libre.

Las técnicas clasificadas como "*drug-sensitive*" acostumbran a ser más económicas. En esta categoría se incluyen ensayos inmunoenzimáticos comerciales (enzimoinmunoanálisis de adsorción, ELISA), inmunocromatografía de flujo lateral (ICFL), ensayo por quimioluminiscencia (CLIA) y radioinmunoensayos (RIA). De estos, ELISA es la más accesible para la mayoría de los laboratorios, aunque tiene un límite de detección más bajo, lo que puede resultar en una mayor tasa de falsos positivos y negativos. Las técnicas ICFL y CLIA proporcionan resultados en pocos minutos y tienen una buena correlación con ELISA, aunque el coste por determinación es mayor. Por su parte, el RIA requiere el uso de un radioisótopo y un espacio especializado, pero es una técnica altamente sensible que permite detectar niveles más bajos de anticuerpos o fármacos (1).

Las técnicas "*drug-tolerant*" incluyen el inmunoensayo de electroquimioluminiscencia (ECLIA) y el ensayo de desplazamiento de movilidad homogéneo (HMSA). Son técnicas costosas y requieren un laboratorio especializado. La principal diferencia entre ambas radica en la forma de cuantificar los niveles de fármaco y anticuerpo: HMSA emplea un marcado por fluorescencia y ECLIA utiliza la emisión de fotones a través de un electrodo. Además, más recientemente, se han desarrollado técnicas cromatográficas como la cromatografía líquida de alta eficacia acoplada a un espectrómetro de masas (HPLC-MS/MS), que también son de tipo "*drug-tolerant*". Estas técnicas, utilizadas principalmente en investigación, requieren infraestructuras y personal altamente cualificado (1).

A nivel asistencial en nuestro hospital se utilizan ensayos "*drug-sensitive*". Desde el inicio de la determinación de niveles de biológicos, en el 2016, se utilizó ELISA y, más recientemente, desde Mayo de 2022, se está utilizando CLIA.

ELISA es un ensayo de fase sólida en el cual la placa se recubre con el antígeno diana, al que se une el fármaco biológico o el anticuerpo anti-fármaco. Es la técnica más utilizada debido a

su simplicidad y la disponibilidad de kits comerciales que facilitan su inclusión como rutina en la práctica clínica. Sin embargo, presenta algunas desventajas, como la posibilidad de obtener resultados falsos positivos debido a la unión de otras inmunoglobulinas séricas distintas a los anti-TNF, y falsos negativos, ya que no puede detectar anticuerpos contra el fármaco cuando éste está presente en sangre (1).

CLIA es un ensayo en el que el fármaco o los anticuerpos anti-fármaco se capturan mediante micropartículas magnéticas, y luego se cuantifican por su unión a un conjugado marcado con éster de acridinio. Esta técnica es rápida, permitiendo obtener resultados en cuestión de minutos, y es fácil de implementar en los laboratorios clínicos. Sin embargo, no puede detectar anticuerpos anti-fármaco en presencia de fármaco libre, ni distingue entre anticuerpos neutralizantes y no neutralizantes. Además, su costo es superior al de ELISA (1).

Una de las dificultades que existe actualmente en la interpretación de los resultados de los estudios es saber identificar la técnica de determinación de los anticuerpos anti-fármaco (ensayo "*drug-to-lerant*" o "*drug-sensitive*") así como las unidades de medida de cada uno de los ensayos. Esta limitación es importante, ya que los médicos podrían detener un biológico debido a una hipotética concentración elevada de anticuerpo anti-fármaco. Imbrechts *et al.* (90) demostraron que un punto de corte de 8.0 µg/mL medido con un ELISA de primera generación corresponde a un punto de corte de 374 ng/mL con un ELISA de segunda generación y a un punto de corte de 119 ng/mL con un kit ELISA listo para usar. Estas diferencias son importantes ya que los diferentes umbrales del título de anticuerpos anti-fármaco podrían asociarse con diversos resultados clínicos y orientar así el tratamiento de manera diferente.

1.3.3 MONITORIZACIÓN EN POBLACIONES O FENOTIPOS ESPECÍFICOS

1.3.3.1 ENFERMEDAD INFLAMATORIA DE INICIO TEMPRANO

La incidencia y la prevalencia de la EII pediátrica van en aumento, incluida la subpoblación de pacientes diagnosticados antes de los 6 años de edad, definida como VEOIBD. El subgrupo de pacientes diagnosticados antes de los 2 años de edad (EII de inicio infantil) conlleva un mayor riesgo de etiología monogénica y puede representar un grupo distinto en el espectro de la EII. Estos pacientes se caracterizan por altas tasas de afectación colónica extensa y enfermedad no clasificada (73).

El tratamiento de la EII de inicio infantil puede suponer un reto, ya que estos pacientes presentan una morbilidad significativa y con frecuencia requieren un tratamiento más agresivo. Los pacientes con EII de inicio infantil presentan una menor tasa de respuesta a la pauta estándar de IFX, en comparación con los niños mayores y requieren una intensificación de terapia más frecuente. Esto puede estar relacionado en parte con el mayor CL relacionado con el bajo peso corporal

o por la carga genética. Diferentes estudios han demostrado que la dosificación basada en el peso infradosifica a los niños de más bajo peso (73). Assa *et al.* (91) mostraron como una pauta de inducción acelerada (aumento de dosis (>10 mg/kg) y disminución de frecuencia) ayudó a recuperar la respuesta en una serie de 4 casos con EII de inicio infantil después de que hubieran experimentado fallo de respuesta primaria o secundaria con IFX. En base a la TDM, se llegaron a alcanzar hasta dosis de 22 mg/kg para poder conseguir Cmin de IFX terapéuticas. En una serie retrospectiva de 89 VEOIBD, la mediana (IQR) de dosis de IFX utilizada al año de tratamiento fue de 10 mg/kg (IQR 7.5-11) y la mediana (IQR) del intervalo utilizado fue de 4.5 semanas (4-6) (92). Bramuzzo *et al.* (93) compararon 42 niños con VEOIBD con 130 niños con IBD. Los pacientes con VEOIBD presentaron más fallos de tratamiento y menores tasas de remisión al año; también experimentaron más efectos adversos durante la inducción.

1.3.3.2 ENFERMEDAD PERIANAL FISTULIZANTE

Al igual que en las VEOIBD, datos preliminares también sugieren que los pacientes con EC fistulizante perianal pueden requerir Cmin más elevadas para conseguir el cierre de la fistula.

Un análisis post hoc del ACCENT II (ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de IFX en el tratamiento a largo plazo de pacientes con EC fistulizante) que incluyó a pacientes con EC fistulizante activa ($n=282$, durante la inducción y $n=139$ pacientes durante el mantenimiento) mostró que concentraciones más elevadas de IFX tras la inducción (semana 14) se asocian con resultados terapéuticos favorables a corto y largo plazo en pacientes con EC fistulizante. Según el análisis de la curva ROC (Característica Operativa del Receptor), los umbrales de las concentraciones de IFX en la semana 14 con una sensibilidad y especificidad máximas combinadas de $C_{min} \geq 20,2$ $\mu\text{g/mL}$ en semana 2, ≥ 15 en semana 6 y $\geq 7,2$ $\mu\text{g/mL}$ en semana 14, se asociaron con la remisión total en la semana 14 (94).

Yarur *et al.* (70) evaluaron a pacientes con EC y fístula perianal tratados con IFX durante al menos 24 semanas. Los pacientes con fístula cerrada tenían Cmin medias de IFX de mantenimiento más elevadas que los pacientes con fístula activa (15,8 frente a 4,4 $\mu\text{g/mL}$; $p < 0,0001$). Cmin de IFX $\geq 10,1$ $\mu\text{g/mL}$ predecían el cierre de la fístula.

De forma similar, El-Matary *et al.* (69), en un estudio de cohortes multicéntrico en pacientes pediátricos, demostró que una Cmin de IFX de 12,7 mg/mL antes de administrar la cuarta dosis de inducción predecía mejor la curación de la fístula en semana 24.

1.3.4 PERSPECTIVAS FUTURAS DE LA MONITORIZACIÓN

1.3.4.1 FARMACOGENÓMICA

La farmacogenómica se refiere al estudio de cómo la carga genética de una persona influye en la respuesta a los medicamentos, siendo un paso más hacia la medicina personalizada. En los últimos años, se está profundizando en el estudio de cómo la secuencia genética de los pacientes puede determinar, en gran medida, la respuesta a fármacos biológicos en EII tanto en niños como en adultos. El conocimiento de las variantes que influyan en cómo respondemos a estos fármacos podría ayudarnos a seleccionar los mejores tratamientos y conocer previamente qué pacientes tienen más riesgo de fracaso a los mismos (95).

La genética de la EII pediátrica difiere de la adulta, lo que pone de manifiesto la importancia de encontrar biomarcadores específicos para los niños. Son pocos los estudios que han incluido a niños (65), y aún menos los que se han centrado únicamente en niños (62,63,96,97). Se han seguido dos estrategias principales: la selección de estudios de asociación de todo el genoma (GWAS) (65,98) y la selección de SNPs (64,99). Además, se ha empleado un enfoque alternativo centrado en identificar las variantes genéticas asociadas a parámetros que se correlacionan con una mayor probabilidad de respuesta, como con las concentraciones plasmáticas del fármaco (62,99).

Dubinsky *et al.* (98) se propusieron encontrar SNPs asociados a la respuesta a los fármacos anti-TNF en 94 niños con EII mediante GWAS para desarrollar un modelo predictivo de no respuesta primaria al anti-TNF α . Los autores encontraron 65 SNPs asociados con la respuesta primaria a IFX en la EII pediátrica. También probaron modelos predictivos de falta de respuesta a IFX. El mejor modelo predictivo incluía el diagnóstico, anticuerpos perinuclear frente al citoplasma de neutrófilos (pANCA) y los siguientes SNPs: rs2836878 (BRWD1), rs975664 (TACR1), rs4855535 (FAM19A4) y rs6100556 (PHACTR3) [23]. El SNP rs2836878 era uno de los loci de susceptibilidad para la EII pediátrica y no se había informado previamente en adultos con EII. Esto no indica que no esté asociado a la EII en adultos, sino que sugiere que puede haber diferencias entre ambas poblaciones, lo que pone de manifiesto la importancia de separarlas cuando se estudian los marcadores farmacogenéticos. El estudio de Dubinsky *et al.* es el mayor que ha tratado de identificar variantes genéticas asociadas a la respuesta a fármacos biológicos en niños con EII.

El grupo de Salvador-Martín *et al.* ha aplicado recientemente otra estrategia para analizar la respuesta a los anti-TNFs en la EII pediátrica. La Unidad de Gastroenterología y Nutrición Clínica Pediátrica y el Servicio de Farmacia del área de pediatría de nuestro hospital colaboran activamente en ellos. Este grupo utiliza curvas de Kaplan-Meier para analizar 21 SNPs en TLR2, TLR4, TLR9, LY96, CD14, MMP3K14, TNFRSF1A, TNFRSF1B, TNF, TNFAIP3, FASLG, IL10, IL1B, IL6 e IL17A en asociación con la respuesta a largo plazo en pacientes pediátricos diagnosticados con EC o CU.

Identificaron los polimorfismos rs1800872 (IL10), rs2275913 (IL17A), rs10499563 (IL6) y rs3397 (TNFRSF1B) como asociados a la respuesta a los agentes anti-TNF en la EC pediátrica. Ninguno de estos SNPs se asoció significativamente con la respuesta a IFX en adultos diagnosticados de EC, lo que sugiere que podrían ser biomarcadores diferenciales de respuesta a fármacos biológicos en niños. En el mismo estudio, el SNP rs11465996 en LY96 se asoció con la respuesta a los fármacos anti-TNF en la CU en niños. Este SNP aún no ha sido estudiado en adultos con CU(64).

Sazonovs *et al.* (65) en un análisis genómico (estudio prospectivo PANTS) relacionaron el alelo *HLA*DQA1*05* con un aumento del riesgo de inmunogenicidad frente a IFX y ADA en pacientes adultos y pediátricos (de seis años o más) con EC. Este genotipo se asoció con una peor respuesta a estos tratamientos. Hasta el 90% de los pacientes con EC que recibieron IFX y eran portadores del *HLA*DQA1*05* habían desarrollado ATI en la semana 54. Otro estudio mostró que el mismo alelo se asociaba con mayor riesgo de desarrollar ATIs y con la pérdida de respuesta y por tanto discontinuación del tratamiento. Estos pacientes de alto riesgo podrían tratarse con terapia combinada con tiopurinas o MTX para prevenir la inmunogenicidad, o bien someterse desde el inicio del tratamiento a una TDM proactiva para prevenir la inmunogenicidad y la falta o pérdida de respuesta (100). La farmacogenómica en este caso puede ayudar a identificar a los pacientes que más se beneficiarían de la TDM proactiva y de la terapia combinada.

En cuanto a la expresión génica y respuesta a anti-TNF en EII pediátrica, observamos que, genes como TNFRSF11B, STC1, PTGS2, IL13A2, IL11, OSM, TREM1, CCR2 y CCL7 en el tejido inflamado, predijeron respuesta al tratamiento anti-TNF con un área bajo la curva (AUC) del 73,7% en la EII (101–105). Sin embargo, ninguno de estos estudios se centró en la población pediátrica. Salvador-Martín *et al.* publicaron dos estudios de expresión génica realizados en niños con EII (63,96). En estos trabajos, se pudo medir la expresión génica en sangre completa, en lugar de en el tejido inflamado. Así, FCGR1A, FCGR1B, GBP1 se sobreexpresaron en los no respondedores después de dos semanas de tratamiento con anti-TNFs (63), mientras que la expresión de SMAD7 disminuyó en los no respondedores antes de iniciar el tratamiento y después de dos semanas en el tratamiento (96).

1.3.4.2 MODELOS FARMACOCINÉTICOS POBLACIONALES

Actualmente, se están estableciendo modelos farmacocinéticos para la dosificación individualizada de IFX con el fin de personalizar el tratamiento de los pacientes con EII. Estos modelos incorporan factores del paciente que afectan al CL de IFX y, por lo tanto, a las C_{min} objetivo individuales. Las dosis pueden ajustarse en función de las concentraciones medidas previamente para mantener concentraciones adecuadas del fármaco. Varios estudios han evaluado modelos farmacocinéticos de IFX específicamente en la EII en pediatría (51,56–58).

La intuición clínica por sí sola no predice la dosis, lo que subraya la importancia de un método más sólido para seleccionar la dosis adecuada en el momento adecuado para cada paciente. De

aquí, el interés creciente de la creación de modelos farmacocinéticos poblacionales y su aplicación a través de la DPIM.

La eficacia clínica del tratamiento con IFX, calculando la posología a través de la DPIM se demostró en el ensayo clínico PRECISION (86). La cohorte en el que la posología de IFX se calculó en base a un modelo farmacocinético poblacional alcanzó porcentajes de remisión clínica al año de tratamiento superior al grupo control, donde las dosis no fueron modificadas.

Otros estudios como Santacana *et al.* (76) y Sánchez-Hernández *et al.* (82) también demostraron la eficacia de la TDM proactiva a través de la estimación de posologías en base a la DPIM.

Ensayos prospectivos en curso como OPTIMIZE (*Proactive Infliximab Optimization Using a PK Dashboard in Patients With Crohn's Disease*) (NCT04835506), TITRATE (*Induction For Acute Ulcerative Colitis*) (NCT03937609), MODIFI (*Model-Informed Dose De-Escalation of Infliximab in Patients With Inflammatory Bowel Diseases*) (NCT04982172), y REMODEL-CD (*Precise Infliximab Exposure and Pharmacodynamic Infliximab and Pharmacodynamic Control to Achieve Deep Remission in Paediatric Crohn's Disease*) (NCT05660746) aportarán más conocimientos sobre la utilidad del MIPD en la TDM de IFX (71,106–108).

1.4 FARMACOCINÉTICA POBLACIONAL

1.4.1 INTRODUCCIÓN

Optimizar la posología de un tratamiento farmacológico es fundamental para lograr el éxito terapéutico esperado. Se ha demostrado que la administración de una dosis estándar de un fármaco en una población de pacientes no garantiza que todos alcancen concentraciones adecuadas para obtener una respuesta óptima. Esto se debe a la alta variabilidad interindividual en los perfiles farmacocinéticos (PK) y farmacodinámicos (PD) de la mayoría de los fármacos. Los procesos involucrados en la liberación, absorción, distribución, metabolismo y excreción (LADME), que determinan la PK del fármaco, difieren significativamente entre individuos, lo que resulta en variaciones en las concentraciones del fármaco. La variabilidad PD también puede ser considerable, ya que la sensibilidad de cada individuo a concentraciones similares en la biofase puede variar. Sin embargo, este tipo de variabilidad suele ser más compleja de determinar (109).

Inicialmente, los estudios de PK se idearon principalmente para determinar parámetros relacionados con un modelo que pudiera explicar cómo cambian las concentraciones del fármaco en diferentes fluidos biológicos, especialmente en el plasma. Estos estudios han revelado una notable variabilidad en los parámetros PK dentro de una población de pacientes. Esto ha llevado al desarrollo de otro tipo de investigaciones, centradas en cuantificar el impacto de diversos factores en dicha variabilidad, tales como la edad, el peso, el sexo, patologías asociadas (insuficiencia renal o hepática), ambientales (tabaco), medicación concomitante, interacciones farmacológicas, genética, etc., sobre los procesos de disposición del fármaco con el fin de minimizar la extensión de esa variabilidad, en principio inexplicable. Esta evolución ha conducido a un nuevo enfoque de los estudios PK. De este modo, la estimación de los parámetros PK individuales ha evolucionado hacia el análisis del comportamiento cinético en una población específica, dando lugar al concepto de farmacocinética poblacional (popPK) (110).

La popPK estudia la variabilidad interindividual e intraindividual para un determinado fármaco y población de pacientes tras la administración de una dosis conocida de fármaco. Analiza la cuantificación del efecto que ejercen distintos factores (denominadas covariables) sobre el comportamiento PK de un fármaco, con el fin de explicar, parcialmente, la variabilidad sobre los procesos de disposición y eliminación del fármaco (111).

De acuerdo a la definición anterior, los objetivos principales de la popPK podrían resumirse en (110,112):

- Recopilar información pK relevante de los pacientes que representan a la población diana que será tratada con el fármaco.

- Identificar y analizar los factores que contribuyen a la variabilidad PK (demográficos, fisiopatológicos, ambientales, bioquímicos, genéticos, otras medicaciones concomitantes, etc.).
- Analizar la variabilidad interindividual e intraindividual en el comportamiento cinético que no ha sido explicada por factores demográficos y clínicos. La magnitud de esta variabilidad aleatoria no explicada es relevante, ya que un aumento en su magnitud puede reducir la eficacia y la seguridad del fármaco.

Se han ideado numerosos métodos para estimar los parámetros PK de la población (113,114):

- Método de los datos acumulados ("*Naive pooled data*")
- Método en dos etapas: estándar o iterativo
- Método de modelos no paramétricos
- Método de modelos de efectos mixtos no lineales

Sheiner y Beal (115) demostraron que los métodos de análisis popPK basados en datos acumulados y en dos etapas generan estimaciones sesgadas de los parámetros. Como alternativa más adecuada para este tipo de análisis, propusieron el uso de modelos de efectos mixtos no lineales. El uso de esta aproximación, implementada en herramientas como el software NONMEM (Nonlinear Mixed Effects Modelling) (ICON Development Solutions, Hanover, EE.UU.), permite realizar todas las operaciones necesarias para llevar a cabo un análisis popPK. Esto ha impulsado significativamente la adopción de esta metodología frente a otras alternativas, convirtiéndola en la más utilizada actualmente en el desarrollo de modelos PK de este tipo (116).

1.4.2 MODELOS DE EFECTOS MIXTOS NO LINEALES

La auténtica modelización en PK de poblaciones comienza con la modelización de efectos mixtos para sistemas no lineales. Se basan en modelos farmacoestadísticos complejos que permiten la estimación directa en una sola etapa de los parámetros farmacocinéticos poblacionales y la(s) variabilidad(es), empleando todos los datos disponibles de un grupo de individuos o población determinada sin necesidad de estimar primero los parámetros individuales. Se emplean técnicas de regresión modificadas: regresión no lineal por mínimos cuadrados expandidos ("*extended least squares regression*") o de máxima verosimilitud ("*maximum likelihood*") (110,117).

Un modelo poblacional está constituido por un modelo estructural y un modelo de varianza o estadístico.

1.4.2.1 MODELO ESTRUCTURAL

El modelo estructural proporciona estimaciones de los parámetros PK en la población (parámetros de efectos fijos, θ) como pueden ser el CL, V, etc, y está, a su vez, integrado por un modelo PK y un modelo de regresión. El modelo PK es habitualmente un modelo compartimental y debe contemplar el número de compartimentos necesarios para caracterizar la evolución de concentraciones plasmáticas del fármaco, así como cuantificar la velocidad de transferencia entre los mismos. El modelo de regresión correlaciona los parámetros del modelo PK y las variables continuas o categóricas (covariables) identificadas en el modelo poblacional. Las covariables son factores que pueden influir en la PK, ayudando a explicar la variabilidad en los parámetros del modelo poblacional. Por ejemplo, si V depende del peso corporal, al incluir esta covariable en el modelo, se disminuye tanto la variabilidad entre individuos en el V como la variabilidad residual. Identificar covariables facilita la personalización de regímenes posológicos según las diferencias farmacocinéticas de cada grupo de pacientes (118).

1.4.2.1.1 Covariables

Las covariables (COV) se definen como factores pronóstico que contribuyen a explicar una parte de la variabilidad en los parámetros específicos dentro de un modelo popPK. Identificar estas COV es clave en la evaluación de estos modelos, ya que permite describir con mayor precisión la variabilidad PK, mejorar la capacidad predictiva del modelo y facilitar la personalización de los tratamientos farmacoterapéuticos (109).

En función del tipo de COV analizada se pueden clasificar en:

- Continuas: peso, altura, edad, albúmina, creatinina, PCR, CF, ..
- Categóricas: sexo, presencia de anticuerpos anti-fármaco, genotipo,...

La incorporación de las variables en el modelo puede realizarse siguiendo diferentes expresiones matemáticas en función del tipo de COV analizada. Y se puede realizar de diferentes formas: aditiva o multiplicativa, lineal o no lineal (109,118).

La relación entre un parámetro PK poblacional (P) y una COV continua puede expresarse mediante correlaciones de tipo lineal como (109):

$$P = \theta_1 + \theta_{cov} \cdot COV$$

$$P = \theta_1 \cdot (1 + \theta_{cov} \cdot COV)$$

$$P = \theta_1 + \theta_{cov} \cdot (COV - Med(COV))$$

$$P = \theta_1 + \theta_{cov} \cdot (COV / Med(COV))$$

donde Med es el valor de la mediana de la COV estudiada.

La relación entre P y COV puede alejarse de la linealidad, especialmente cuando las COV tienen un rango amplio de valores, pudiéndose utilizar expresiones no lineales como (109):

$$P = \theta_1 \cdot e^{\theta_{cov}}$$

$$P = \theta_1 \cdot COV^{\theta_{cov}}$$

Especial atención reciben las covariables alométricas como el peso, que se pueden describir como (119):

$$P = \theta_1 \cdot COV^{0.75}$$

$$P = \theta_1 \cdot (COV / \text{Med}(COV))^{\theta_{cov}}$$

En el caso de variables categóricas dicotómicas, como el sexo, que dividen la población en dos grupos, se incluye un parámetro θ_{cov} que toma valores de 0 y 1. De esta forma, la influencia de la COV sólo se manifiesta para uno de los dos grupos, quedando el otro como referencia (109).

$$P = \theta_1 + \theta_{cov} \cdot COV$$

$$P = \theta_1 \cdot (1 + \theta_{cov} \cdot COV)$$

$$P = \theta_1 \cdot e^{\theta_{cov} \cdot COV}$$

Si las COV tienen más de dos categorías se pueden introducir como:

$$P = \theta_1 \text{ si } COV = 1$$

$$P = \theta_2 \text{ si } COV = 2$$

$$P = \theta_3 \text{ si } COV = 3$$

Las variables continuas, excepto el peso, suelen introducirse de forma aditiva, mientras que las variables categóricas se introducen en el modelo multiplicativamente. Esto permite cuantificar el incremento o la reducción de un parámetro PK en función de la presencia o ausencia de un factor específico.

1.4.2.2 MODELO ESTADÍSTICO

El modelo estadístico o de varianza proporciona estimaciones de la variabilidad (efectos aleatorios):

- Variabilidad interindividual (entre los parámetros individuales y los poblacionales) e interocasión (día a día) (ω^2) (η, Ω)
- Variabilidad residual (entre concentraciones observadas y predichas) (σ^2). Esta última incluye, entre otras, la variabilidad intraindividual, el error analítico y el error de especificación del modelo (ϵ, Σ).

La selección de modelos de variabilidad interindividual (asumiendo una distribución normal) está condicionada por el tipo de datos experimentales. Los más utilizados son (118):

- modelo aditivo: $\theta_i = \theta_p + \eta_p$
- modelo proporcional: $\theta_i = \theta_p * (1 + \eta_p)$
- modelo exponencial: $\theta_i = \theta_p * \exp^{\eta_p}$

Donde θ_i es el parámetro PK individual; θ_p , el parámetro PK poblacional; y η la diferencia entre el parámetro θ_i y θ_p

La variabilidad interindividual se denota por su coeficiente de variación (CV) expresado en porcentaje y se calcula a partir de la ecuación (120):

$$CV(\%) = \sqrt{e^{\omega^2} - 1} \times 100$$

La selección del modelo de variabilidad de error residual está condicionada por el diseño del estudio poblacional. A continuación se muestran los modelos de variabilidad residual más ampliamente utilizados (118):

- modelo aditivo: $C_i = f(\theta_i, D, t) + \varepsilon$
- modelo proporcional: $C_i = f(\theta_i, D, t) * (1 + \varepsilon)$
- modelo exponencial: $C_i = f(\theta_i, D, t) * \exp^{\varepsilon}$

Donde C_i es la concentración de fármaco observada; f , la función que expresa el modelo PK seleccionado (por ejemplo, monocompartimental); D , la dosis; t , el tiempo; y ε , el error residual, interpretado como la diferencia entre las concentraciones observadas y predichas.

La variabilidad aleatoria residual suele presentarse como coeficiente de variación (CV) expresado en porcentaje y se calcula a partir de la ecuación (120):

$$CV(\%) = \sqrt{e^{\omega^2} - 1} \times 100$$

1.4.2.3 MÉTODOS DE ESTIMACIÓN

Para estimar los parámetros de efectos fijos $\theta_1, \theta_2, \dots, \theta_k$, en cualquier modelo, es fundamental identificar aquellos que logren el mejor ajuste de los datos. El criterio utilizado para esta selección es la minimización del valor de la función objetivo (VFO), que mide las diferencias entre las respuestas observadas y las predichas para un conjunto dado de parámetros. El enfoque general implica estimar las derivadas parciales de la VFO con respecto a cada parámetro θ . En los modelos de efectos mixtos no lineales, el método de estimación más comúnmente empleado se basa en una aproximación de máxima verosimilitud (ML, *Maximum Likelihood*). Este método ofrece una alternativa a la función objetivo de mínimos cuadrados, ya que busca maximizar la función de probabilidad o de su logaritmo (109).

NONMEM® (NONlinear Mixed Effects Modeling) es un software de regresión no lineal que emplea una función objetivo de máxima probabilidad. Este programa permite estimar simultáneamente los parámetros de efectos fijos (que incluyen los parámetros poblacionales del modelo PK y de regresión) y los parámetros de efectos aleatorios (como la variabilidad interindividual y residual). Gracias a sus subrutinas integradas, es posible optimizar una amplia gama de modelos PK y de varianza, además de utilizar diversos métodos de estimación. La elección del método de estimación debe basarse en el tipo de datos disponibles (continuos, binarios, etc.), del tiempo de cálculo (*run time*) y del grado de linealidad de los efectos aleatorios en el modelo. Los métodos de estimación más empleados son el método de Primer Orden (FO, *First Order Method*), método de Primer Orden con Estimación Condicional (FOCE, *First Order Conditional Estimation Method*), el método de Primer Orden con Estimación Condicional con Interacción (FOCEI) y el Laplaciano (LAPLACIAN). Igualmente, el usuario puede escribir en lenguaje FORTRAN sus propias ecuaciones diferenciales o integradas y los requerimientos específicos de cada caso (109,118,121,122).

En el método FO, la probabilidad se linealiza respecto a los efectos aleatorios mediante una aproximación de primer orden de la serie de Taylor. Esto puede introducir un sesgo que aumenta a medida que crece la magnitud de los parámetros de efectos aleatorios. Sin embargo, su rapidez lo hace útil en las etapas iniciales del desarrollo de modelos complejos que requieren largos tiempos de análisis. Por su parte, el método FOCE mejora este enfoque al realizar la linealización con la serie de Taylor, lo que reduce parcialmente el sesgo en la estimación de los parámetros poblacionales generado por el método FO. El método FOCE, con la opción INTERACTION, tiene en cuenta la interacción entre η - ϵ , lo que lo hace especialmente recomendable en estudios con muestreos exhaustivos en cada individuo (109,122).

1.4.3 DESARROLLO DE UN MODELO POBLACIONAL

La construcción de un modelo poblacional se realiza de manera secuencial (123,124):

1. Se inicia con la construcción de un archivo de datos (archivo csv). Es axiomático que los modelos son tan buenos como los datos en los que se basan. Las bases de datos utilizadas para la modelización suelen ser complejas, y requieren información precisa sobre el momento, las fechas y las cantidades del fármaco administrado, recogida de muestras e información demográfica y de laboratorio asociada (125). En la Figura 2 se representa un ejemplo.
2. Selección de un modelo básico (sin covariables), donde se optimizan los parámetros PK y su variabilidad interindividual y residual (121). En la Figura 3 se representa un ejemplo de un *run*.
3. Incorporación una a una de las COV con influencia estadísticamente significativa. De esta manera, se obtiene un modelo intermedio ("*stepwise forward addition*").

Figura 2. Ejemplo de archivo de datos (csv)

#ID	FLAG1	FLAG2	FLAG3	Fecha	Hora	EVID	DV	AMT	DV/AMT	RATE	II	SS	WGT	ALB	SEX	ATI	AC	INM	TADS	TDOSE	DX	PCDAI
1	0	1	150	11/01/2018	10:00	1	0	150	0	75	0	0	29.5	4.3	1	0	0	1	0	43111	1	15
1	0	0	150	11/01/2018	10:30	2	0	0	0	0	0	0	29.5	4.3	1	0	0	1	0	0	1	15
1	0	0	150	11/01/2018	11:00	2	0	0	0	0	0	0	29.5	4.3	1	0	0	1	0	0	1	15
1	0	0	150	11/01/2018	12:00	2	0	0	0	0	0	0	29.5	4.3	1	0	0	1	0	0	1	15
1	0	0	150	11/01/2018	18:00	2	0	0	0	0	0	0	29.5	4.3	1	0	0	1	0	0	1	15
1	0	0	150	11/01/2018	22:00	2	0	0	0	0	0	0	29.5	4.3	1	0	0	1	0	0	1	15
1	0	0	150	12/01/2018	10:00	2	0	0	0	0	0	0	29.5	4.3	1	0	0	1	0	0	1	15
1	0	0	150	13/01/2018	10:00	2	0	0	0	0	0	0	29.5	4.3	1	0	0	1	0	0	1	15
1	0	0	150	14/01/2018	10:00	2	0	0	0	0	0	0	29.5	4.3	1	0	0	1	0	0	1	15
1	0	0	150	15/01/2018	10:00	2	0	0	0	0	0	0	29.5	4.3	1	0	0	1	0	0	1	15
1	0	0	150	16/01/2018	10:00	2	0	0	0	0	0	0	29.5	4.3	1	0	0	1	0	0	1	15
1	0	0	150	17/01/2018	10:00	2	0	0	0	0	0	0	29.5	4.3	1	0	0	1	0	0	1	15
1	0	0	150	18/01/2018	10:00	2	0	0	0	0	0	0	29.5	4.3	1	0	0	1	0	0	1	15
1	0	0	150	19/01/2018	10:00	2	0	0	0	0	0	0	29.5	4.3	1	0	0	1	0	0	1	15
1	0	0	150	20/01/2018	10:00	2	0	0	0	0	0	0	29.5	4.3	1	0	0	1	0	0	1	15
1	0	0	150	21/01/2018	10:00	2	0	0	0	0	0	0	29.5	4.3	1	0	0	1	0	0	1	15

Figura 3. Ejemplo de run: escritura de un modelo base

```

$PROB RUN# 402 POPULATION DATA
$INPUT C ID TIME DV AMT
$DATA 402.csv IGNORE=C
$SUBROUTINES ADVAN3 TRANS4

$PK
  TVV1=THETA(1)
  V1=TVV1*EXP(ETA(1))

  TVCL=THETA(2)
  CL=TVCL*EXP(ETA(2))

  TVV2=THETA(3)
  V2=TVV2*EXP(ETA(3))

  TVQ=THETA(4)
  Q=TVQ*EXP(ETA(4))

  S1=V1
$ERROR
  Y=F*(1+EPS(1))

$THETA
  (0,9.8) ; [V1]
  (0,3.7) ; [CL]
  (0,8.6) ; [V2]
  (0,31) ; [Q]

$OMEGA
  0.02 ; [P]
  0.02 ; [P]
  0.02 ; [P]
  0.02 ; [P]

$SIGMA
  0.02 ; [P]

$ESTIMATION METHOD=1 MAXEVAL=9999 INTER PRINT=5 FORMAT=,1PE13.6
$COV
$TABLE ID TIME DV IPRE=CIPRED AMT CL V1 Q V2 ETA1 ETA2 ETA3 ETA4
        CWRES IRES=CIRES IWRE=CIWRES NPD NPDE ESAMPLE=1000
        NOPRINT FILE=402.tab FORMAT=s1PE12.5

```

- Para que el modelo final sólo incluya COV con influencia significativa se prueba retirándolas del modelo una a una, exigiéndose en este último paso una mayor significación estadística que para su inclusión ("*backward deletion*").

La selección entre modelos competidores se realiza principalmente según diferentes criterios (124):

- inspección visual de los gráficos: gráficas de bondad de ajuste o “*goodness of fit*” (GOF)
- precisión de los parámetros, expresada como error estándar relativo (ESR [%]), calculado como el cociente multiplicado por 100 entre el error estándar y la estimación puntual del parámetro.
- la prueba de la razón de *loglikelihood* (LRT), donde una diferencia de 3,84, 6,63 y 7,8 puntos en el VFO proporcionado por NONMEM (aproximadamente igual a $-2 \times \log$ (verosimilitud) $[-2LL]$), se considera significativa en los niveles del 5%, 1% y 0,05%, respectivamente.

5. Obtención del run final

6. Estimación de parámetros PK. En la figura 4 se representa una ejemplo de estimación de parámetros de un modelo popPK.

Figura 4. Ejemplo de estimación de parámetros de un modelo poblacional farmacocinético (51)

Parameter	NONMEM Estimate (%RSE)			
	Children (n = 112)	Adults (n = 580)	All Patients (N = 692)	Bootstrap Estimate All Patients,* Mean (95% CI)
CL, mL/kg/d	5.43 (2.8)	5.39 (2.3)	5.42 (2.0)	5.43 (5.22 to 5.64)
V ₁ , mL/kg	54.2 (2.1)	52.7 (0.9)	52.4 (0.9)	52.4 (51.5 to 53.4)
V ₂ , mL/kg	29.2 (7.0)	19.0 (8.1)	19.6 (4.2)	19.7 (17.8 to 21.6)
Q, mL/kg/d	3.52 (20.1)	2.15 (18.3)	2.26 (9.9)	2.25 (1.80 to 2.85)
Θ_{ALBCL}	-1.22 (20.4)	-0.82 (16.5)	-0.855 (13.5)	-0.86 (-1.08 to -0.60)
Θ_{ATICL}	NA	0.294 (15.2)	0.291 (15.2)	0.292 (0.205 to 0.373)
Θ_{IMMCL}	NA	-0.1 (32.5)	-0.137 (20.5)	-0.139 (-0.193 to -0.08)
Θ_{WTCL}	-0.34 (25.6)	-0.48 (13.4)	-0.313 (14.6)	-0.313 (-0.412 to -0.225)
Θ_{WTV1}	-0.171 (40.2)	-0.394 (8.9)	-0.233 (12.3)	-0.233 (-0.285 to -0.176)
Θ_{WTV2}	-0.414 (32.6)	-0.744 (22.6)	-0.588 (16.1)	-0.581 (-0.794 to -0.416)
IIV on CL, %	25.2 (25.4)	31.0 (8.5)	30.7 (8.1)	30.6 (28.2 to 33.0)
IIV on V ₁ , %	16.3 (30.6)	9.5 (29.0)	12.6 (19.2)	12.4 (9.7 to 14.7)
IIV on V ₂ , %	34.9 (44.0)	61.6 (19.3)	55.3 (18.5)	55.9 (44.3 to 67.5)
IIV on Q, %	NE	NE	NE	NE
IOV on CL, %	21.9 (22.9)	17.0 (13.9)	18.3 (12.3)	18.3 (16.1 to 20.8)
Residual error				
Proportional, %	27.5 (5.6)	29.7 (3.3)	29.2 (2.7)	29.2 (20.5 to 37.3)
Additive, µg/ mL	0.244 (32.1)	0.391 (19.6)	0.371 (18.3)	0.36 (0.20 to 0.51)

Θ_{ALBCL} = effect of serum albumin concentration on CL; Θ_{ATICL} = effect of ATI on CL; Θ_{IMMCL} = effect of use of immunomodulators on CL; Θ_{WTCL} = effect of total body weight on CL; Θ_{WTV1} = effect of total body weight on V₁; Θ_{WTV2} = effect of total body weight on V₂; ACCENT I = A Crohn's Disease Clinical Trial Evaluating Infliximab in a New, Long-term Treatment Regimen²⁴; CL = clearance; IIV = interindividual variability; IOV = interoccasion variability; NA = not available; NE = not evaluated; NONMEM = nonlinear mixed effects modeling; Q = intercompartmental clearance; REACH = A Randomized, Multicenter, Open-Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Anti-TNF- α Chimeric Monoclonal Antibody in Pediatric Subjects with Moderate-to-Severe Crohn's Disease⁹; RSE = relative SE; V₁ = volume of distribution in the central compartment; V₂ = volume of distribution in the peripheral compartment.

*Calculated from 1000 bootstrap data sets.

7. Evaluación interna del modelo. Determina si el modelo desarrollado es adecuado, empleando los mismos datos utilizados en el desarrollo del modelo.
8. Evaluación externa del modelo. Se realiza utilizando datos procedentes de una muestra diferente a la utilizada para construir el modelo

1.4.3.1 SELECCIÓN DE MODELOS

El desarrollo adecuado de modelos popPK requiere establecer criterios de diagnóstico que permitan identificar aquellos que, respetando el principio de parsimonia, describan de manera óptima la evolución de los niveles del fármaco y sean tanto interpretables como clínicamente relevantes. Durante la construcción del modelo de COV, es fundamental realizar un análisis estadístico preliminar de los factores pronóstico incluidos en el estudio. Además, resulta indispensable examinar las evidencias fisiológicas previamente documentadas sobre su influencia en los parámetros PK del fármaco en cuestión (109).

1.4.3.1.1 Prueba de razón de verosimilitud (LRT, Likelihood Ratio Test)

Existen diferentes metodologías en el proceso de identificación y cuantificación de la influencia potencial de la COV.

El análisis de COV en dos etapas, también conocido como *Step-wise Covariate Modeling*, es un método sistemático y automatizado que utiliza un procedimiento de inclusión y exclusión para identificar los efectos pronósticos más relevantes dentro de un amplio conjunto de candidatos, estableciendo posibles relaciones de manera eficiente. Esta metodología admite cualquier tipo de parametrización de las COV y evalúa la bondad del ajuste de cada modelo mediante la magnitud de la reducción en el VFO (LRT, *Likelihood Ratio Test*). Puede implementarse en el programa PsN (*Pearl-Speaks-NONMEM*). El enfoque parte del supuesto de que la incorporación de una COV con influencia en el parámetro estudiado mejora el modelo de regresión, reflejándose en una disminución del VFO. Si esta reducción cumple con un criterio estadístico predefinido, se considera que la COV afecta significativamente al modelo. El test asume que la diferencia observada en la VFO sigue aproximadamente una distribución chi-cuadrado, donde los grados de libertad corresponden a la diferencia en el número de parámetros entre los dos modelos comparados. El proceso comienza con la adición progresiva ("*stepwise forward addition*") de COV, integrándolas una a una en el modelo y manteniéndolas si la reducción de $-2LL$ supera 3,84 ($p < 0,05$). Este procedimiento iterativo continúa hasta que ninguna covariable adicional genera una reducción significativa de $-2LL$. A continuación, se realiza la eliminación regresiva ("*backward deletion*"), eliminando las COV del modelo completo una por una. Las covariables se conservan en el modelo si su eliminación provoca un aumento de $-2LL > 6,63$ ($p < 0,01$) (120,125,126).

1.4.3.1.2 Precisión en la estimación de los parámetros

La precisión de los parámetros estimados puede cuantificarse mediante los errores estándar (ES) o los intervalos de confianza (IC). La incertidumbre de los parámetros estimados, tanto de efectos fijos como aleatorios, se evalúa habitualmente mediante el ES expresado porcentualmente, error estándar relativo (ESR) (109):

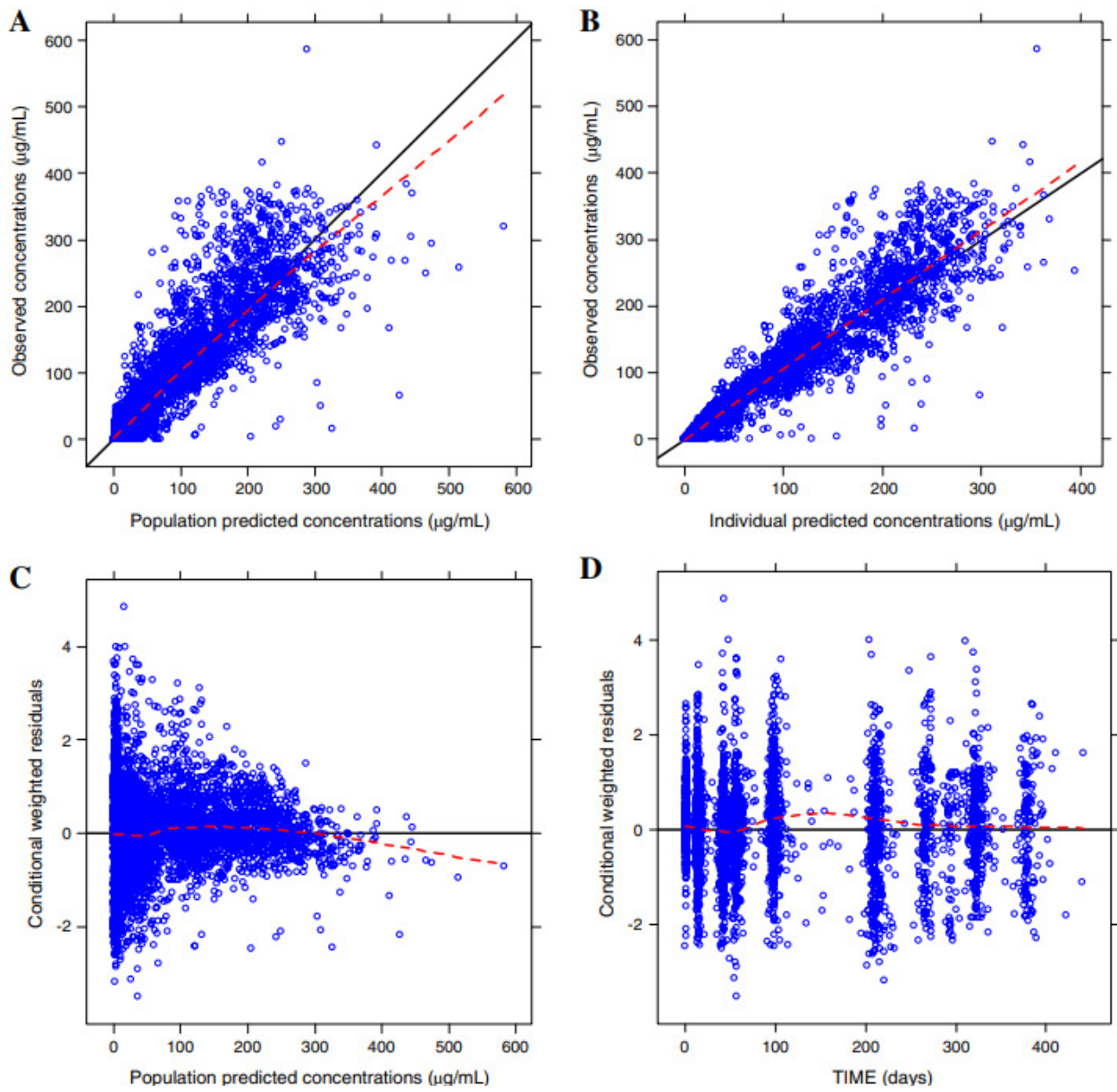
$$\text{ESR (\%)} = \frac{\text{Error estándar}}{\text{Parámetro estimado final}} \times 100$$

1.4.3.1.3 Gráficas de bondad de ajuste (GOF)

Las técnicas de análisis gráfico son herramientas valiosas para evaluar la distribución de los parámetros de efectos fijos y aleatorios. Las gráficas de bondad de ajuste (GOF) permiten realizar una comparación visual entre los resultados del modelo PK propuesto y los datos experimentales (Figura 5). A continuación, se presentan los gráficos más relevantes e informativos sugeridos para la selección de modelos popPK (109,124):

- Observaciones (DV) vs. valores de predicciones poblacionales (PRED) en escala lineal y logarítmica que incluyan la línea de identidad y la de regresión lineal
- Observaciones (DV) vs. valores de predicciones individuales (IPRED) en escala lineal y logarítmica que incluyan la línea de identidad y la de regresión lineal.
- Residuales ponderados (WRES) o WRES condicionales (CWRES) vs. PRED. Se debe incluir una línea cero y una de regresión lineal.
- WRES o CWRES vs. tiempo o tiempo tras la administración (TAD, *Time After Dose*). Se debe incluir una línea cero y una línea de regresión lineal. El tiempo puede ser tanto tiempo después de la administración de la dosis como tiempo continuo (tiempo en el estudio)
- Valor absoluto individual de WRES (IWRES) vs. IPRED.

Figura 5. Ejemplo de gráficas de bondad de ajuste (52)



1.4.3.1.4 Evaluación de la contracción de la varianza (shrinkage)

La falta de datos por individuo puede generar dificultades en la estimación de parámetros, provocando un sesgo de sobreajuste hacia el valor típico poblacional o una contracción de la varianza en los parámetros de efectos aleatorios. Este fenómeno puede cuantificarse mediante la estimación del *shrinkage* correspondiente a cada tipo de parámetro de efecto aleatorio.

$$\epsilon - \text{shrinkage} = 1 - \text{SD (IWRES)}$$

$$\text{Shrinkage} (\eta) = 1 - \frac{\text{SD (EBE}\eta)}{\omega}$$

donde ω es la desviación estándar de la estimación poblacional de la variabilidad interindividual y $\text{SD(EBE}\eta)$ es la desviación estándar de los valores individuales de las estimaciones bayesianas empíricas (EBE) de η (efectos aleatorios) y SD(IWRES) es la desviación estándar de los residuales ponderados individuales (120).

1.4.3.1.5 Plausibilidad y relevancia de los resultados

Además de los criterios estadísticos y diagnósticos gráficos mencionados anteriormente, es importante considerar:

- La obtención de resultados fisiológicamente plausibles.
- La disminución de la varianza interindividual o residual al incorporar o eliminar algún parámetro del modelo.

1.4.3.2 EVALUACIÓN INTERNA

La evaluación interna tiene como objetivo determinar si el modelo desarrollado es adecuado, utilizando los mismos datos con los que se construyó el modelo. Esta metodología resulta especialmente útil cuando obtener nuevos datos para la evaluación del modelo es complicado o consume mucho tiempo, como ocurre en estudios con pacientes pediátricos. La evaluación de modelos no sigue una norma estricta, y algunos de los métodos recomendados incluyen criterios estándar de selección de modelos (como GOF, *shrinkage*, ESR, entre otros), así como enfoques más avanzados como el análisis de *Jackknife*, el método *bootstrap*, el análisis de validación cruzada y el análisis de sensibilidad o bien, las validaciones visuales predictivas, las validaciones predictivas posteriores o las NPDEs (*normalized prediction distribution errors applied on empirical bayes estimates*) (109,127,128).

1.4.3.2.1 Bootstrap

El término *bootstrapping* deriva de la idea de generar repetidamente bases de datos con una distribución similar a la original. Los métodos *bootstrap* son técnicas de remuestreo que ofrecen una alternativa para estimar la precisión de los parámetros. *Bootstrapping* implica la generación de conjuntos de datos replicados en los que los individuos se extraen aleatoriamente de la base de datos original y pueden extraerse varias veces o no extraerse para cada réplica. Se sugiere, de manera general, un número mínimo de 200 conjuntos de datos para estimar el ES de los parámetros estimados y ≥ 1.000 replicas para reflejar adecuadamente las distribuciones de los parámetros, utilizando el modelo final. Los percentiles de IC de *bootstrap* se construyen tomando el valor inferior de 2,5% y el superior de 97,5% de cada estimación de parámetro de las ejecuciones (runs), independientemente del estado de convergencia (con excepciones para las terminaciones anormales), ya que este intervalo debería cubrir el verdadero valor de la estimación de parámetro ~ 95% de las veces sin imponer un supuesto de simetría en la distribución (83,109,120,123,129,130).

Un modelo se considera apropiado y estable cuando el valor típico del parámetro poblacional, estimado con la base de datos original, se encuentra dentro de los IC 95 % de los parámetros obtenidos a partir de las bases de datos *bootstrap*. Los *bootstraps* pueden emplearse para la selección de modelos, la evaluación de su estabilidad y la determinación de la confiabilidad en la estimación de los parámetros, siendo por ello uno de los procedimientos más utilizados en la evaluación de modelos popPK (109).

1.4.3.2.2 Exploración Predictiva Visual (VPC) y VPC con predicción corregida (pcVPC)

La exploración predictiva visual (VPC) es un procedimiento que utiliza simulaciones de Monte Carlo a partir del modelo desarrollado, generando datos que deben seguir una distribución y características similares a los datos originales con los que se construyó el modelo, siempre que este último los represente adecuadamente. Esta metodología permite evaluar gráficamente si el modelo poblacional reproduce correctamente la tendencia central y la variabilidad de los datos observados mediante las simulaciones.

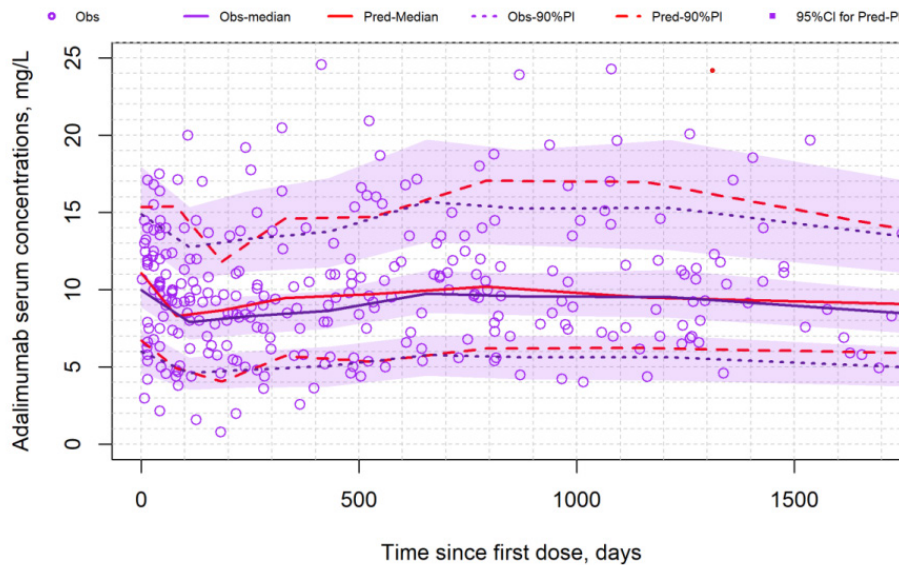
El objetivo principal del VPC es comparar las concentraciones observadas frente a las simuladas. Las concentraciones simuladas dependen de los valores de los parámetros de efectos fijos, la variabilidad interindividual y el error residual. Se comparan los estadísticos de las distribuciones de los valores observados y simulados para distintos intervalos de la variable independiente (tiempo). El VPC describe las observaciones esperadas para un conjunto de individuos que siguen la misma estructura de entrada (registros de dosificación, tiempo, y COV) que los datos reales del modelo. Así, se trata de un método descriptivo, pero no proporciona una distribución predictiva. Los gráficos generados por el VPC permiten evaluar la adecuación del modelo al mostrar si la mayoría de los datos experimentales se distribuyen de manera aleatoria a lo largo del tiempo

dentro de los intervalos de predicción definidos. Estos análisis gráficos se utilizan con frecuencia tanto en las etapas de desarrollo como en la evaluación del modelo. El número de simulaciones necesarias depende del objetivo del VPC, aunque generalmente se asume que 1000 simulaciones son suficientes. Los percentiles y la agrupación de los datos (*bins*) dependen de la riqueza de los mismos. Es importante agrupar los datos de manera que se logre homogeneidad dentro de cada grupo, manteniendo un equilibrio entre el número de agrupaciones y la cantidad de datos en cada una, lo que permite una descripción adecuada de la distribución de los datos. Los percentiles 90 o 95, tanto de los datos simulados como de los originales, son los más comúnmente estimados para cada grupo, con el fin de comparar la distribución de los datos. En caso de que no se disponga de un número elevado de datos por grupo (menos de 100), se puede reducir al percentil 80. Los VPC estratificados por COV relevantes (como grupos de edad o peso), dosis o vías de administración se utilizan frecuentemente para evaluar el rendimiento del modelo en estos grupos de población (109,131,132).

Sin embargo, el valor diagnóstico de un VPC puede verse disminuido ante una gran variabilidad en las dosis y/o covariables influyentes. Los VPC también pueden inducir a error si se aplican a datos que siguen diseños adaptativos, como aquellos que incluyen ajustes de dosis. El VPC con predicción corregida (pcVPC) ofrece una solución a estos inconvenientes, mitigando la pérdida de sensibilidad del VPC típico, al tiempo que conserva la interpretación visual del VPC tradicional (131,132).

El pcVPC ha sido utilizado en ejemplos simulados y reales de modelos PK y PKPD. Los ejemplos investigados demuestran que los pcVPC tienen una mayor capacidad para diagnosticar las inespecificaciones del modelo especialmente si se hace referencia a los efectos aleatorios de los modelos. En contraste con los VPC tradicionales, el pcVPC ha demostrado ser fácilmente aplicable a datos de estudios con adaptación de dosis *a priori* y/o *a posteriori* (132). En la figura 6 se muestra un ejemplo.

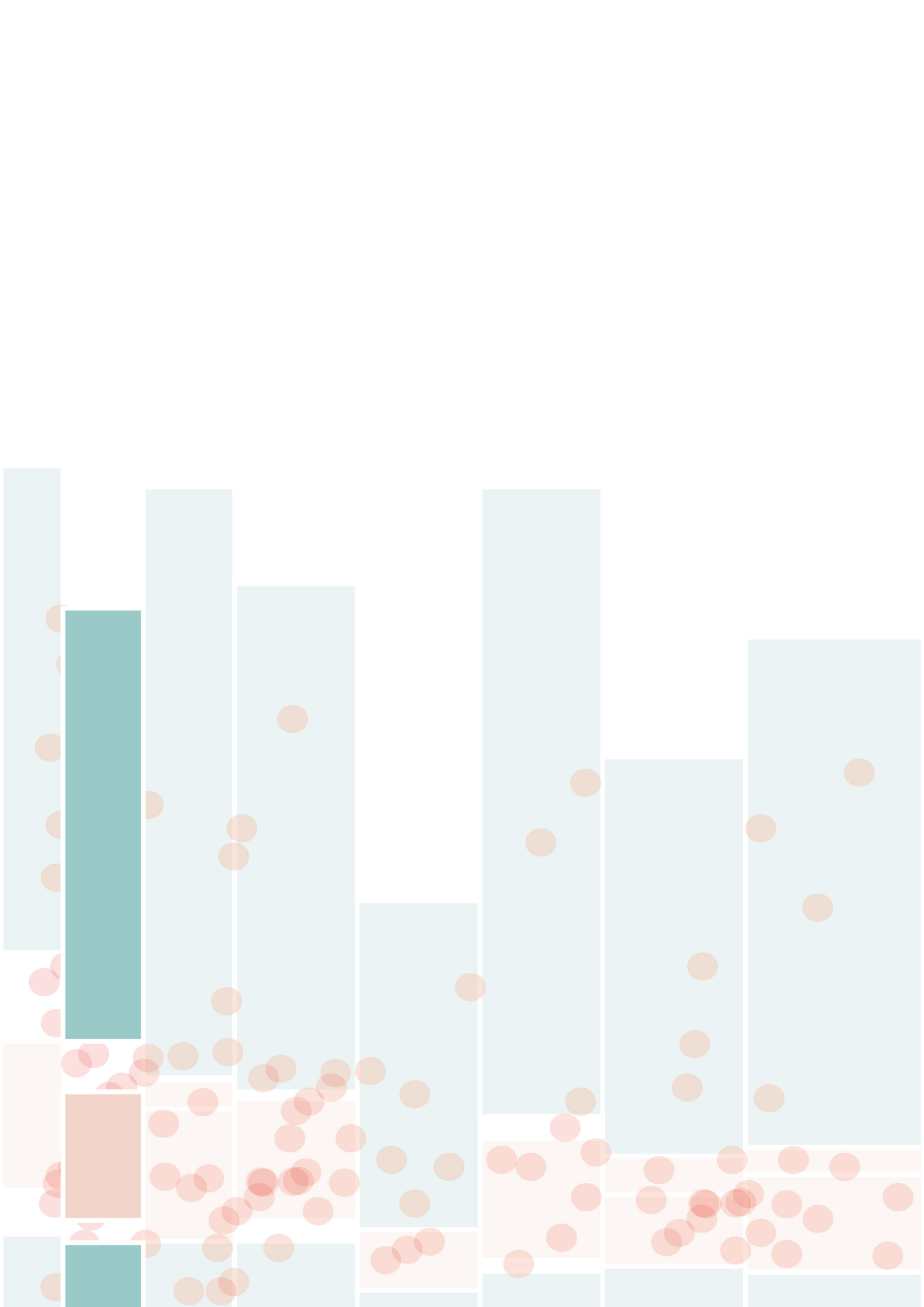
Figura 6. Ejemplo de exploración predictiva visual con predicción corregida (pcVPC) de adalimumab (133)



Círculos abiertos morados, observaciones de adalimumab (Obs); línea continua morada, mediana de las Obs; línea continua roja, mediana de las concentraciones predichas de adalimumab (Pred); líneas discontinuas moradas, percentil 5 y 95 de las Pred (intervalo de predicción del 90%, IP); líneas discontinuas rojas, percentiles 5 y 95 de las Obs; área sombreada morada, intervalo de confianza (IC) del 95% para los percentiles 5, 50 y 95 de las Pred (130).

1.4.3.3 EVALUACIÓN EXTERNA

La evaluación externa se lleva a cabo utilizando datos provenientes de una muestra distinta a la empleada para desarrollar el modelo (base de datos de evaluación). En este tipo de evaluación, se comparan los datos predichos por el modelo final (elaborado con la base de datos original) con las observaciones de la base de datos de evaluación. De hecho, la capacidad del modelo final para predecir datos de un conjunto distinto al de su desarrollo constituye la forma más confiable y segura de verificar la validez de un modelo antes de recomendarlo y aplicarlo en la práctica clínica. El procedimiento de comparación es similar al utilizado en la evaluación interna e incluye, entre otras metodologías, técnicas de remuestreo, simulaciones de Monte Carlo, evaluación de la incertidumbre en la estimación de los parámetros y análisis de *shrinkage*, entre otros (109,127,128).



2. OBJETIVOS PRINCIPALES

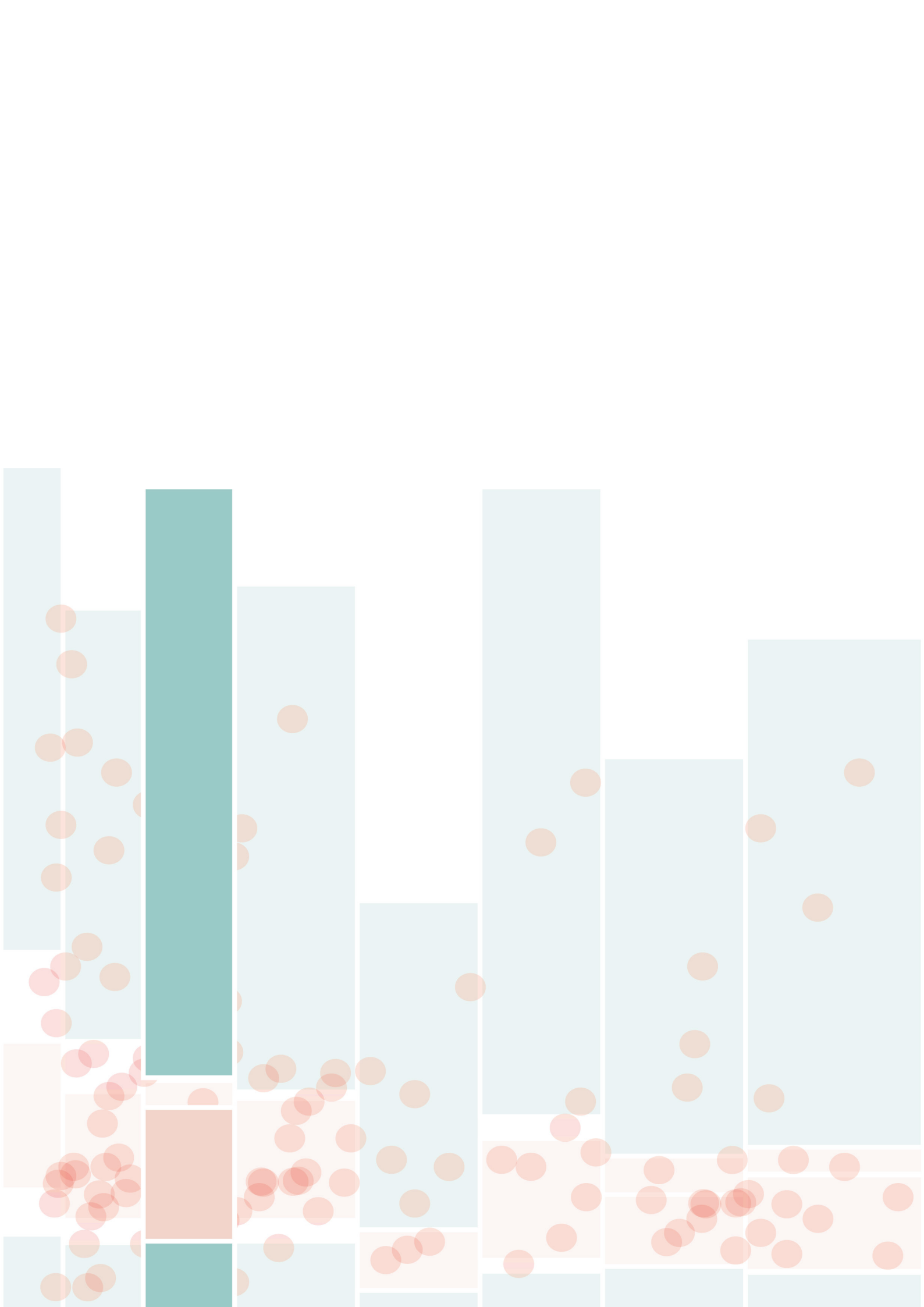
2 OBJETIVOS PRINCIPALES

2.1 OBJETIVO 1

Desarrollar un modelo farmacocinético poblacional (popPK) de infliximab (IFX) (endovenoso) en población pediátrica con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) y evaluar el efecto de posibles polimorfismos de nucleótido único (SNP) y biomarcadores de actividad inflamatoria que afecten a su aclaramiento.

2.2 OBJETIVO 2

Evaluar la eficacia y seguridad a largo plazo de un programa multidisciplinar de monitorización terapéutica (TDM) proactiva con ajustes de dosificaciones de IFX mediante estimaciones bayesianas de pacientes pediátricos con EII con datos de vida real.



3. RESULTADOS

3 RESULTADOS

3.1 PUBLICACIÓN 1

Título: The Effect of Polymorphisms and Other Biomarkers on Infliximab Exposure in Paediatric Inflammatory Bowel Disease: Development of a Population Pharmacokinetic Model

Año de publicación: 2024

Revista: Pediatric Drugs

Factor de impacto (2023): 3,4

Cuartil según factor de impacto (2023): Q1 en categoría de Pediatría y Q2 en categoría de Farmacología y Farmacia

Referencia: Clemente-Bautista S, Trocóniz IF, Segarra-Cantón Ó, Salvador-Marín S, Parramón-Teixidó CJ, Álvarez-Beltrán M, López-Fernández LA, Colom H, Cabañas-Poy MJ, Gorgas-Torner MQ, Miarons M. The Effect of Polymorphisms and Other Biomarkers on Infliximab Exposure in Paediatric Inflammatory Bowel Disease: Development of a Population Pharmacokinetic Model. Paediatr Drugs. 2024 May;26(3):331-346. doi: 10.1007/s40272-024-00621-1. Epub 2024 Mar 20. PMID: 38507036.



The Effect of Polymorphisms and Other Biomarkers on Infliximab Exposure in Paediatric Inflammatory Bowel Disease: Development of a Population Pharmacokinetic Model

Susana Clemente-Bautista¹ · Iñaki F. Trocóniz² · Óscar Segarra-Cantón^{3,4} · Sara Salvador-Marín⁵ · Carlos J. Parramón-Teixidó¹ · Marina Álvarez-Beltrán³ · Luís A. López-Fernández⁵ · Helena Colom⁶ · Maria J. Cabañas-Poy¹ · Maria Q. Gorgas-Torner¹ · Marta Miarons^{1,7}

Accepted: 20 February 2024
 © The Author(s), under exclusive licence to Springer Nature Switzerland AG 2024

Abstract

Background Therapeutic drug monitoring (TDM) of infliximab has been shown to be a effective strategy for inflammatory bowel disease (IBD). Population pharmacokinetic (PopPK) modeling can predict trough concentrations for individualized dosing.

Objective The aim of this study was to develop a PopPK model of infliximab in a paediatric population with IBD, assessing the effect of single nucleotide polymorphisms (SNPs) and other biomarkers on infliximab clearance.

Methods This observational and ambispective single-centre study was conducted in paediatric patients with IBD treated with infliximab between July 2016 and July 2022 in the Paediatric Gastroenterology Service of the Hospital Universitari Vall d'Hebron (HUVH) (Spain). Demographic, clinical, and analytical variables were collected. Twenty SNPs potentially associated with variations in the response to infliximab plasma concentrations were analysed. infliximab serum concentrations and antibodies to infliximab (ATI) were determined by ELISA. PopPK modelling was performed using nonlinear mixed-effects analysis (NONMEM).

Results Thirty patients (21 males) were included. The median age (range) at the start of infliximab treatment was 13 years (16 months to 16 years). A total of 190 samples were obtained for model development (49 [25.8%] during the induction phase). The pharmacokinetics (PK) of infliximab were described using a two-compartment model. Weight, erythrocyte sedimentation rate (ESR), faecal calprotectin (FC), and the SNP rs1048610 (*ADAM17*) showed statistical significance for clearance (CL), and albumin for inter-compartmental clearance (Q). Estimates of CL1 (genotype 1-AA), CL2 (genotype 2-AG), CL3 (genotype 3-GG), Q, V_c , and V_p (central and peripheral distribution volumes) were 0.0066 L/h/46.4 kg, 0.0055 L/h/46.4 kg, 0.0081 L/h/46.4 kg, 0.0029 L/h/46.4 kg, 0.6750 L/46.4 kg, and 1.19 L/46.4 kg, respectively. The interindividual variability (IIV) estimates for clearance, V_c , and V_p were 19.33, 16.42, and 36.02%, respectively.

Conclusions A popPK model utilising weight, albumin, FC, ESR, and the SNP rs1048610 accurately predicted infliximab trough concentrations in children with IBD.

1 Introduction

Infliximab is a recombinant chimeric immunoglobulin G1 monoclonal antibody that neutralises the biological activity of soluble and membrane-bound tumour necrosis factor- α (TNF- α). Infliximab is used for the treatment of rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, plaque psoriasis, luminal or fistulising Crohn's disease (CD), and ulcerative colitis (UC) in adult patients and for the treatment of CD and UC in paediatric patients [1].

A positive association was observed between higher trough concentrations (C_{min}) and a better response to anti-TNF therapy in both adults and children with inflammatory bowel disease (IBD), including CD and UC. Based on current evidence, the European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) guidelines on the management of paediatric CD recommend infliximab-targeted trough concentrations of ≥ 25 and ≥ 15 $\mu\text{g/mL}$ at infusions 2 (week 2) and 3 (week 6), respectively, and a minimal maintenance threshold of 5 $\mu\text{g/mL}$ for endoscopic healing [2]. Specific phenotypes, particularly perianal fistulising disease, may require even higher drug exposure during maintenance for fistula healing (≥ 12.7 $\mu\text{g/mL}$) [2].

Extended author information available on the last page of the article

Key Points

A population pharmacokinetic (popPK) model utilising weight, albumin, erythrocyte sedimentation rate, faecal calprotectin and the single nucleotide polymorphism (SNP) rs1048610 accurately predicts infliximab trough concentrations in real-practice paediatric patients with inflammatory bowel disease (IBD).

This is the first popPK model of infliximab in paediatric patients that incorporates SNPs.

This popPK model provides a framework for individualised treatment and enhances the likelihood of achieving and maintaining remission in the paediatric population with IBD.

Paediatric patients may undergo changes in growth and metabolism, potentially affecting infliximab clearance. Underdosing can lead to insufficient disease control, while overdosing may increase the risk of side effects. Therapeutic drug monitoring (TDM) enables health care providers to individualise treatment regimens, minimising the chances of both under and overdosing. Population pharmacokinetic (PopPK) models, used as *a priori* information for Bayesian forecasting, can assist in predicting optimal infliximab dosing [3]. Two PopPK models for infliximab have been developed in adult and paediatric patients based on the phase III REACH and ACCENT I trials in CD [4] and the phase III ACT1 and ACT2 trials in UC [5]. The variables that most explained interindividual variability in $C_{\min}$ were body weight, serum albumin concentration (ALB), immune response status (presence of antibodies to infliximab [ATI]), and concomitant immunosuppressive therapy (IMM) in CD patients [3, 4], and weight, ALB, ATI, and sex in UC patients [3, 5].

Other paediatric PK models have also been developed, including variables other than those already described, such as erythrocyte sedimentation rate (ESR), time-varying clearance/risk of immunisation, and nCD64 as variables influencing infliximab clearance. PopPK models of infliximab in paediatric IBD are summarised in Table 1 [3, 4, 6–10]. Nevertheless, the potential influence of infliximab PK on the main inflammatory biomarkers currently used to assess infliximab treatment response, such as faecal calprotectin (FC) and serum C-reactive protein (CRP), as well as the influence of pharmacogenetics, have not been evaluated in the paediatric population [11–13].

Trough serum anti-TNF levels are one of the most relevant predictors of response to anti-TNF agents. The identification of DNA variants associated with these levels

could be crucial [14], since genetic variants that predict anti-TNF treatment may help optimise the treatment of individual patients, improve the use of health care resources, and reduce adverse side effects [15]. In this regard, some single nucleotide polymorphisms (SNPs) have been associated with variations in infliximab plasma concentrations, anti-infliximab antibody generation, or long-term response to anti-TNFs; for example, *HLA-DQA1*05* (rs2097432) has been associated with a two-fold increased risk of developing antibodies against infliximab in CD patients, and the SNP rs11465996 (*LY96*) has been associated with subtherapeutic trough serum infliximab levels in children diagnosed with IBD [14, 16–18].

To date, the PopPK properties of infliximab in children diagnosed with IBD have scarcely been characterised; therefore, we aim to develop a PopPK model in this target patient population to assess the effect of polymorphisms and other biomarkers with potential clinical relevance.

2 Material and Methods

2.1 Study Design

We designed a descriptive, ambispective, observational, longitudinal, single-centre study including paediatric patients (≤ 18 years old) with IBD who received infliximab between July 2016 and May 2022 under follow-up by the Paediatric Gastroenterology Service of the Hospital Universitari Vall d'Hebron (HUVH) (Spain). This study was approved by the Clinical Research Ethics Committee of the HUVH (protocol code: SCB-INF-2020-01), and all patients or their relatives provided written informed consent.

2.2 Infliximab Dosing

According to our protocol, patients with CD received 5 mg/kg of infliximab (Remicade® or biosimilar) administered as an intravenous infusion at weeks 0, 2, and 6, and thereafter every 8 weeks. Patients with moderate UC received 10 mg/kg infliximab (Remicade® or biosimilar) at weeks 0, 2, and 6, and thereafter every 8 weeks. Patients with severe UC received 10 mg/kg infliximab (Remicade® or biosimilar) at weeks 0, 1, 3, and 7, and thereafter every 8 weeks. Before July 2019, infliximab dose adjustment was performed according to TDM and clinical response only during maintenance (reactive TDM). From July 2019, infliximab dose adjustment was performed during both the induction and maintenance phases (proactive TDM). In our TDM protocol, we assessed infliximab drug concentrations at induction (weeks 2 and 6) for CD and moderate UC and at weeks 1, 3, and 7 in severe UC, at maintenance (14–15 weeks), and then every 6 months. The trough target concentrations were

Pharmacokinetic/Pharmacogenetic Model of Infliximab in Paediatric Inflammatory Bowel Disease

Table 1 Summary of published PopPK models of infliximab in children [3, 4, 6–10]

	Fasanmade et al. [4]	Fasanmade et al. [4]	Petitcollin et al. [6]	Bauman et al. [7]	Xiong et al. [8]
Patients	CD (children and adults)	CD (children)	CD (children)	CD/UC (children)	CD (children and young adults < 22 years old)
IFX dosing regimen	<i>REACH</i> (children) Induction: 5 mg/kg at wk 0, 2, 6 Maintenance: 5 mg/kg every 8 or 12 wk. The dosing could be escalated <i>ACCENT I</i> (adults) At wk 0: 5 mg/kg At wk 2 three strategies: placebo 2, 6, and then every 8 wk; IFX 5 mg/kg 2, 6, and then every 8 wk; IFX 5 mg/kg 2, 6, and then 10 mg/kg every 8 wk	<i>REACH</i> (children) Induction: 5 mg/kg at wk 0, 2, 6 Maintenance: 5 mg/kg every 8 or 12 wk. The dosing could be escalated (5 mg/kg/8 wk or 10 mg/kg/8 wk)	Induction: 5 mg/kg at wk 0, 2, 6 Maintenance: 5 mg/kg every 8 wk	Induction: 5 mg/kg at wk 0, 2, 6 Maintenance: 5 mg/kg every 8 wk First period of the study reactive therapeutic drug monitoring and then proactive 5 µg/mL as a goal IFX trough concentration	Dosing regimens were at the discretion of the treating physicians
N° patients	692 (<i>n</i> = 112 children; <i>n</i> = 580 adults)	112	20	135	78
N° samples	5757	1612	145	289	671 (528 trough, 143 peak)
Sampling times	Trough, peak and noninfusion samples	Trough, peak, and noninfusion samples	Trough	Trough	Trough, peak
Structure model	Two-compartment model with first-order elimination	Two-compartment model with first-order elimination	One-compartment model with first-order elimination	Two-compartment model	Two-compartment model
Tested covariates	Age, sex, IMM, race, WGT, ALB, ATI, SCC, ALP, ALT, AST, platelet, leukocytes and total protein, bilirubin, CRP	Age, sex, IMM, race, WGT, ALB, ATI, ALP, ALT, AST, platelet, leukocytes and total protein, bilirubin, CRP	Age, sex, WGT, CRP, ALB, PCDAI, IMM	ATI, CRP, ESR, ALB, haematocrit, platelet, leukocytes, FC, Physician Global Assessment, PUCAI, PCDAI	WGT, ALB, nCD64, ATI, ESR, CRP
Significant covariate on CL	ALB, ATI, concurrent immunosuppressant drugs, WGT	ALB, WGT	ALB, time-varying CL/risk of immunisation	ATI, ALB, ESR, WGT	WGT, ALB, nCD64, ATI, ESR
CL formula (L/h)	$CL = 0.01475 \times [WGT/65]^{-0.313} \times [ALB/4.1]^{-0.835} \times (1.292)^{ATI} \times (0.863)^{IMM}$	$CL = 0.0147 \times [WGT/(kg)/65]^{-0.34} \times [ALB/(dL)/3.8]^{-1.22}$	$CL_i(t) = CL_{base,i} \times CL_{vari}^{logit(risk(t))}$ $Risk_i(t) = -baserisk_i + \beta_{risk_i} t$ $logit(risk_i(t)) = \exp^{risk_i(t)/1} + \exp^{risk_i(t)}$	$CL_{ind} = CL_{pop} \times (WGT/65)^{0.7} \times (ALB/3.5)^{-1.1} \times (ESR/9)^{0.11} \times 1.18^{ATI\ level}$	$CL_{ind} = CL_{pop} \times (WGT/65)^{0.394} \times (ALB/3.5)^{-1.07} \times (ESR/9)^{0.101} \times (nCD64/4.6)^{0.168} \times (ATI/22)^{0.134}$
Significant covariate on Q	na	na	na	WGT	WGT
Q formula (L/h)	$Q = 0.0061 \times (WGT/65)$	$Q = 0.0095 \times (WGT/65)$	na	$Q = 0.0095 \times (WGT/65)$	$Q_{ind} = Q_{pop} \times (WGT/65)$
Significant covariate on Vc	WGT	WGT	na	WGT	WGT
Vc formula (L)	$Vc = 3.41 \times (WGT/65)^{-0.233}$	$Vc = 3.52 \times (WGT/65)^{-0.171}$	Not described	Not described	$V_{ind} = V_{pop} \times (WGT/65)^{0.55}$
Significant covariate on Vp	WGT	WGT	na	WGT	WGT
Vp formula (L)	$Vp = 1.27 \times (WGT/65)^{-0.588}$	$Vp = 1.90 \times (WGT/65)^{-0.414}$	Not described	Not described	$V_{2ind} = V_{2pop} \times (WGT/65)^{0.586}$

Table 1 (continued)

	Fasanmade et al. [4]	Fasanmade et al. [4]	Peticollin et al. [6]	Bauman et al. [7]	Xiong et al. [8]
Validation method	Bootstrapping, goodness-of-fit plots, condition number	Bootstrapping, goodness-of-fit plots, condition number	Goodness-of-fit plots	Bootstrapping, goodness-of-fit plots	Bootstrapping, goodness-of-fit plots, VPC plots
IFX analytical method	ELISA	ELISA	ELISA	ELISA, ECLIA	ECLIA
ATI analytical method	Bridging ELISA	Bridging ELISA	ELISA	ECLIA	ECLIA
Software (algorithm)	NONMEM	NONMEM	Monolix 4.2.3	NONMEM	NONMEM
Residual error model	Combined error $\sigma_{\text{add}} = 0.371 \text{ mg/L}$ $\sigma_{\text{prop}} = 29.2\%$	Combined error $\sigma_{\text{add}} = 0.244 \text{ mg/L}$ $\sigma_{\text{prop}} = 27.5\%$	Combined error $\sigma_{\text{add}} = 0.253 \text{ mg/L}$ $\sigma_{\text{prop}} = 18.8\%$	$\sigma_{\text{add}} (\%, \text{CV}) = 47.9\%$	$\sigma_{\text{add}} = 0.435 \text{ mg/L}$

ALB albumin, *ALP* alkaline phosphatase, *ALT* alanine aminotransferase, *AST* aspartate aminotransferase, *ATI* antibodies to IFX, *CD* Crohn's disease, *CL* clearance, *CRP* C-reactive protein, *ECLIA* electrochemiluminescence immunoassay, *ELISA* enzyme-linked immunosorbent assay, *ESR* erythrocyte sedimentation rate, *FC* faecal calprotectin, *IFX* infliximab, *IMM* immunosuppressive therapy, *na* not applicable, *nCD64* neutrophil surface expression of Fcγ receptor I, *PCDAI* Paediatric Crohn's Disease Activity Index, *PUCAI* Paediatric Ulcerative Colitis Activity Index, *Q* intercompartmental clearance, *SCC* serum creatinine concentration, *UC* ulcerative colitis, *Vc* central compartment distribution volume, *Vp* peripheral compartment distribution volume, *VPC* visual predictive checks, *WGT* weight, *wk* week

>25 µg/mL at weeks 1, 2, 3, >15 µg/mL at weeks 6, 7, and 5–8 µg/mL in maintenance, and, in the case of fistulising CD including perianal fistulae, the target was 10–15 µg/mL. Trough target concentrations are based on the recommendations of the ECCO Guideline [2]. We classified UC according to Mayo score and Paediatric Ulcerative Colitis Activity Index (PUCAI). We consider UC moderate if the Mayo score is 2 with a PUCAI < 34 and severe if the Mayo score is 3, or 2 with a PUCAI ≥ 35.

2.3 Serum Samples and Data Collection

Data from paediatric patients diagnosed with IBD and treated with infliximab were collected from routine TDM files (SAP®, Silicon, and Modulab® computer systems) and migrated to a common database (Excel®). Research Electronic Data Capture software (REDCap, Vanderbilt University, Nashville, TN, USA) was also used to record data. Patient coding was performed using the correlative number. The study design allowed the dissociation of the data, guaranteeing that the information analysed did not contain confidential data.

Blood samples were collected from all patients before starting intravenous infusion to obtain infliximab trough concentrations and ATI. The following information was recorded for each patient: age, sex, height, weight, type of disease, extent of the disease, CD and UC behaviour, age at diagnosis, age at the start of infliximab administration, perianal fistulising disease, concomitant use of immunomodulatory drugs (i.e., thiopurines or methotrexate), disease activity (for CD, the Paediatric Crohn's Disease Activity Index [PCDAI] and for UC, PUCAI), and cigarette smoking. Disease extent and behaviour were defined according to the Paris Classification [19]. The biological and analytical parameters collected were ALB, FC, ESR, CRP, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, bilirubin, creatinine, urea, haemoglobin, haematocrit, erythrocytes, as well as 20 SNPs (Table 2).

2.4 Laboratory Tests

Infliximab serum concentrations and ATI were determined using a validated enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) technique, following the manufacturer's instructions: the Promonitor test (Grifols, Spain) before June 2019 and the Lisa Tracker test (Therdiag, France) thereafter. Infliximab concentrations were expressed in µg/mL. The lower limit of quantification (LOQ) is 0.035 µg/mL for Promonitor and 0.01 µg/mL for Lisa Tracker. In both cases, the dilution buffer included in the kit was used to dilute those samples with a concentration higher than the upper LOQ (14.4 µg/mL for Promonitor and 20 µg/mL for Lisa Tracker). ATI determination was carried

out in another aliquot only if infliximab concentrations were ≤ 3 $\mu\text{g/mL}$ (prior to October 2019, antibodies were always measured, regardless of the infliximab value). For Promonitor, ATI are expressed in absorbance units (AU)/mL. The LOQ for ATI is 2 AU/mL and the results are expressed as positive (> 2 AU/mL) or negative (< 2 AU/mL). In the case of Lisa Tracker, the ATI results are expressed in ng/mL and are detectable (> 10 ng/mL) or undetectable (< 10 ng/mL).

2.5 DNA Isolation and Genotyping

Genomic DNA was isolated from 200 μL of whole blood using a NucleoSpin® Tissue kit (Macherey-Nagel, Düren, Germany). The DNA concentration was measured using a Q5000 spectrophotometer (Quawell Technology Inc., San Jose, CA, USA). Polymorphisms were genotyped using TaqMan probes in a StepOnePlus real-time PCR system, according to the manufacturer's instructions (Life Technologies, Carlsbad, CA, USA), and analysed using StepOnePlus v2.3. Genotyping was successful for all SNPs assessed. Hardy–Weinberg equilibrium was analysed to detect deviations in genotype frequency. The observed genotype

frequencies in rs10499563 (IL6) were not consistent with Hardy–Weinberg equilibrium [14].

2.6 Therapeutic Drug Monitoring and Samples

Before July 2019, infliximab $C_{\min}$ were drawn according to the prescriber's criteria. From July 2019 onwards, infliximab $C_{\min}$ were systematically collected before the administration of induction doses (depending on the induction regimen) and maintenance doses (every 6 months and at any other time in the case of loss of response, according to the multidisciplinary team's decision). Blood samples were obtained by venipuncture, collected in a 10 mL tube for serum determination with gelose, and processed within the following 4 hours by the HUVH Immunology Laboratory. Samples were centrifuged at $2000\times g$ for 10 minutes and the serum obtained was divided into two aliquots and stored at -80 °C and -20 °C. Serum samples were analysed at the HUVH Immunology Laboratory.

2.7 Population Pharmacokinetic Analysis

PopPK analysis was performed using the nonlinear mixed effects models implemented in NONMEM v7.4.3 (Icon

Table 2 Single-nucleotide polymorphisms tested for pharmacogenetic analysis

Gene	ID	Molecular consequences	Chromosome version	Nucleotide change
ADAM17	rs1048610	Synonymous variant	NC_000002.12	A>C,G
	rs2276338	Intron variant	NC_000002.12	C>T
ADAM17/CPSF3	rs2001658	Upstream variant	NC_000002.12	T>C
ATG161L	rs2241880	Missense variant	NC_000002.12	A>G
CXCL12	rs10508884	Intron variant	NC_000010.11	C>T
HFE	rs2071303	Upstream variant	NC_000006.12	T>C
HLA	rs2395185	None	NC_000006.12	G>T
	rs2097432	None	NC_000006.12	T>A,C
IL10	rs1800872	Upstream variant	NC_000001.11	T>G
IL23R	rs11209032	None	NC_000001.11	G>A
	rs11465804	Intron variant	NC_000001.11	T>A,G
IL6	rs10499563	None	NC_000007.14	T>C
IL17A	rs2275913	Upstream variant	NC_000006.12	G>A,C
LY96	rs11465996	Upstream variant	NC_000008.11	C>G
PHACTR3	rs6100556	Upstream variant	NC_000020.11	G>T
STAT4	rs7574865	Intron variant	NC_000002.12	T>A,G
TLR2	rs1816702	Intron variant	NC_000004.12	T>A,C,G
	rs3804099	Synonymous variant	NC_000004.12	T>C
TNF1B	rs1061624	3'-UTR variant	NC_000001.11	A>G,T
	rs3397	3'-UTR variant	NC_000001.11	C>T

Genome Reference Consortium Human Build 38, Organism: *Homo sapiens* (human) GRCh.38; ID: dbSNP Identification number

Development Solutions, Ellicott City, MD, USA) (Beal et al., 2009) [20] using the first-order conditional estimation method with interaction (FOCEI). The processing of the results, goodness-of-fit plots (GOF), and evaluation of the selected model were performed using Perl Speaks NONMEM (PsN®) v.5.3.0 and R v4.2.3. Piraña was used to generate summary tables and reports. GraphPad version 10.1.2 was also used to generate figures.

Model development was performed sequentially. First, the base population model providing an adequate description of data before entering any covariate was selected, then the process of covariate selection was performed and, lastly, the selected model was evaluated and explored. Selection between competing models was made mainly according to different criteria: (i) visual inspection of GOF plots; (ii) parameter precision expressed as percentage relative standard error (RSE [%]), calculated as the ratio multiplied by 100 between the standard error and the point estimate of the parameter; and (iii) the loglikelihood ratio test (LRT), where a difference of 3.84, 6.63, and 7.8 points in the minimum objective function value (OFV) provided by NONMEM (approximately equal to $-2 \times \log(\text{likelihood})$ [$-2LL$]) is considered significant at the 5%, 1%, and 0.05% levels, respectively.

2.7.1 Base Model Development

The systemic disposition of infliximab was described with compartmental models parameterised in volumes of distribution, distribution (inter-compartmental) clearance, and elimination clearance. Interindividual variability (IIV) was modelled exponentially, and during this modelling step, parameters significantly associated with IIV were selected, in addition to the off-diagonal elements of the Ω variance-covariance matrix. The structure of the residual error model was investigated by selecting the most appropriate option among the additive, proportional, and combined error models.

2.7.2 Covariate Modelling

All variables previously described in the data collection (demographic, clinical, therapeutic, and the 20 SNPs) and summarised in Tables 2 and 3 were considered for the analysis. Initially, a comparative analysis of observed infliximab concentration with the different variables was performed to detect significant associations between covariates and trough concentrations of the drug ($p < 0.05$). Also, we realised ETA plots against time-invarying covariates, and conditional weighted residuals (CWRES) plots against time-varying covariates for trends. Statistical comparisons were performed using StataCorp 2019 (Stata Statistical Software: Release 16. College Station, TX, USA:

StataCorp LLC.) Depending on the nature of the variable to be analysed, X^2 distribution analysis, linear mixed model regression, and analysis of variance (ANOVA) were performed. When the data did not pass the skewness/kurtosis tests for normality, the Mann–Whitney test was used instead.

Only those physiologically plausible covariates that were sufficiently represented in the studied population and statistically significant were considered to be of potential clinical relevance; these were further evaluated individually in the PK model following a stepwise covariate model-building methodology with NONMEM.

Time-independent continuous covariates were included in the population model normalised by the median covariate value of the studied population. For time-varying covariates, normalisation was performed by the median of the individual. Linear and nonlinear relationships between parameters and covariates were investigated. A power relationship was used to test the weight effect by either estimating the exponent or fixing it according to allometry laws [21]. Categorical covariates were tested as proportional changes with respect to the reference category.

Covariate selection was performed following the stepwise forward addition and backward deletion approaches. After the afore-described initial screening, covariates were added one by one in the model and were retained if $-2LL$ was reduced by > 3.84 ($p < 0.05$). This iterative process continued until no additional covariates led to a significant further reduction in $-2LL$, thus achieving the full model. Subsequently, the backward deletion process took place, whereby covariates were eliminated from the full model also one by one, and retained in the model if an increase in $-2LL > 6.63$ was observed ($p < 0.01$).

2.7.3 Model Evaluation

As mentioned before, the PopPK model developed was assessed using GOF plots for development and validation datasets. Moreover, GOF plot data were divided into quartiles. Also, we performed evaluation of ETA plots and CWRES plots versus covariates to check for trends.

The selected model was evaluated using prediction-corrected visual predictive checks (pcVPC) [22, 23], a simulation-based diagnostic tool. Briefly, one thousand studies of the same characteristics as the original one were simulated using the selected population model and the corresponding parameter estimates. For each simulated dataset, the 2.5th, 50th, and 97.5th percentiles of infliximab concentrations normalised by the corresponding population predictions were calculated across the different time bins, and then the 95% prediction intervals of the aforementioned percentiles were calculated and graphically represented together with the normalised raw data.

Pharmacokinetic/Pharmacogenetic Model of Infliximab in Paediatric Inflammatory Bowel Disease

Table 3 Baseline characteristics of the patients included in the population pharmacokinetic model ($n = 30$)

Overall population ($n=30$)	
Sex; $n =$ men (%)	21 (70)
Weight (kg)	
Mean (SD)	41.2 (14.5)
Median (range)	39.1 (9.6–74)
Body mass index (kg/m^2)	
Mean (SD)	17.3 (3.1)
Median (range)	16.7 (12.2–24.8)
Age at diagnosis IBD; median (range)	12 y and 9 mo (11 mo–16 y)
IBD type; n (%)	
CD	18 (60)
UC	11 (36.7)
Undetermined	1 (3.3)
Patients with CD ($n = 18$)	
CD age at diagnosis; n (%)	
A1a	7 (38.9)
A1b	11 (61.1)
A2	0
CD location; n (%)	
L1	3 (16.7)
L2	2 (11.1)
L3	12 (66.7)
L4a	5 (27.8)
L4b	1 (5.6)
CD behaviour; n (%)	
B1	15 (83.3)
B2	1 (5.6)
B3	2 (11.1)
B2B3	0
p	7 (38.9)
Growth; n (%)	
G0	15 (83.3)
G1	3 (16.7)
PCDAI at start of IFX	
Mean (SD)	22.5 (9.9)
Median (range)	22.5 (20–25)
Patients with UC ($n = 11$)	
UC extent; n (%)	
E1	1 (9.1)
E2	1 (9.1)
E3	1 (9.1)
E4	8 (72.7)
UC severity; n (%)	
S0	7 (63.6)
S1	4 (36.4)
PUCAI at start of IFX	
Mean (SD)	47.8 (22.9)
Median (range)	50 (5–75)
Age at start of IFX; median (range)	13 y, 6 mo (16 mo–16 y, 7 mo)

Table 3 (continued)

Overall population ($n = 30$)	
Concurrent medication; n (%)	
AZA, 6-MP, MTX	28 (93.3)
AZA	27 (90)
6-MP	1 (3.3)
MTX	0
Corticosteroid	16 (53.3)
Mycophenolate	1 (3.3)
Tacrolimus	1 (3.3)
Mesalazine	3 (10)
Smoker; n (%)	1 (3.3)
ALT (IU/L)	
Mean (SD)	14.9 (6.9)
Median (range)	8.2 (4.0–66.0)
AST (IU/L)	
Mean (SD)	21.3 (6.8)
Median (range)	20.7 (8.0–38.0)
Bilirubin (mg/dL)	
Mean (SD)	0.4 (0.3)
Median (range)	0.3 (0.1–1.7)
Creatinine (mg/dL)	
Mean (SD)	0.4 (0.2)
Median (range)	0.4 (0.2–0.8)
Urea (mg/dL)	
Mean (SD)	23.7
Median (range)	22.0 (7.0–79.0)
CRP (mg/dL)	
Mean (SD)	3.4 (6.2)
Median (range)	1.2 (0.0–30.6)
Hb (g/dL)	
Mean (SD)	10.9 (1.8)
Median (range)	10.5 (8.2–15.1)
Haematocrit (%)	
Mean (SD)	33.7 (4.3)
Median (range)	33.0 (26.2–44.2)
Erythrocyte ($\times 10^{12}/\text{L}$)	
Mean (SD)	4.6 (1.1)
Median (range)	4.5 (3.2–9.7)
ESR (mm/h)	
Mean (SD)	75.6 (33.7)
Median (range)	63.0 (25.0–120.0)
Calprotectin (mg/kg)	
Mean (SD)	1634.5 (21480.1)
Median (range)	794.7 (21.7–8277.0)
Albumin (g/dL)	
Mean (SD)	3.6 (0.5)
Median (range)	3.8 (2.3–4.5)

ALT alanine aminotransferase, AST aspartate aminotransferase, AZA azathioprine, CD Crohn's disease, CRP C-reactive protein, ESR erythrocyte sedimentation rate, Hb haemoglobin, IBD inflammatory bowel disease, IFX infliximab, IU international units, 6-MP 6-mercaptopurine, MTX methotrexate, PCDAI Paediatric Crohn's Disease Activity Index, PUCAI Paediatric Ulcerative Colitis Activity Index, SD standard deviation, UC ulcerative colitis

A bootstrap technique was also used to evaluate the stability and accuracy of the final model to calculate the 95% confidence interval (CI) of parameter estimates. The median values of the parameters obtained from the bootstrap analyses were then compared with the values obtained from the final model. Two hundred bootstrap replicates were generated by randomly resampling from the original dataset.

3 Results

3.1 Patient Characteristics

A total of 30 patients (21 males) were included in the study. Eighteen (60.0%) with CD, 11 (36.7%) with UC, and 1 (3.3%) with undetermined IBD. The median age (range) and mean weight (SD) at baseline of infliximab treatment were 13 years (16 months–16 years) and 41.2 kg (14.5), respectively. Patients' baseline characteristics and study data are summarised in Table 3. A total of 644 administrations were recorded (median dose 350 mg [100–650]) and 201 samples of $C_{\min}$ were obtained, of which 190 were included for the development of the model (49 during the induction phase). Concentrations below the LOQ, and those higher than the upper LOQ, for which no subsequent dilutions were made, were excluded. The median (range) of $C_{\min}$ was 6.55 µg/mL (0.04–42.50). Positive ATI was found in two patients (Table 4). One patient (3.3%) experienced primary loss of response and three patients (10.0%) experienced secondary loss of response within the first year of infliximab therapy. One patient (3.3%) presented failure within the second year of treatment and another (3.3%) presented failure within the third year. Of all patients, 93.3% received concomitant immunomodulators (thiopurines or methotrexate).

Twenty SNPs were analysed in 25 of the 30 patients (83.3%). The frequencies and infliximab $C_{\min}$ of each genotype are shown in Table 5. Five patients could not be genetically tested; two moved abroad, two were transferred to the adult IBD unit, and one was under the care of the Directorate General for Children and Adolescents.

3.2 Population Pharmacokinetic Modelling

The systemic infliximab PK profile was best described using a two-compartment model. No evidence of concentration/time-dependent PK behaviour was found. The typical estimate of the volume of distribution of the peripheral compartment (V_p), and the IIV associated to central compartment distribution volume (V_c) and V_p , given the limited sampling scheme in the present study, were fixed to the estimates reported by Fasanmade et al., 2011 [4], obtained from the paediatric cohort of the REACH trial.

Body weight showed statistically covariate effects in all disposition parameters ($p < 0.01$). A linear relationship was found between V_c , V_p , and inter-compartmental clearance (Q) and weight. For the case of clearance, the covariate effect of weight was found to be non-linear. In addition to the effect of weight, the covariates ESR, FC, and the SNP rs1048610 (*ADAM17*) showed significant impact on clearance, and ALB on Q ($p < 0.01$). The electronic supplementary material (ESM, Table S1) shows the decrease in OFV after adding covariates to the base model.

The estimates of the population parameters corresponding to the final model are listed in Table 6. The RSE (%) values of some parameters, such as the effect of weight, FC, ESR on clearance, are higher than 50%, suggesting that the 95% CI of those parameters were not symmetrically distributed around the point estimate, since the 95% CI values obtained from the bootstrap analysis did not include the zero value in any case.

Figures 1 and 2 show the goodness-of-fit plots and the results from the simulation-based diagnostics (pcVPC), respectively. Both figures indicate that the selected model provides a fair description of the data. Given that the low value of the ϵ -shrinkage listed in Table 6 is low, suggesting that the observations (DV) versus individual model predictions (IPRED) plot is informative, Supplementary Fig. S1 further explores the DV versus IPRED relationship for each of the selected continuous covariates split in different quartiles. The plot does not show any trend, as is the case for Supplementary Fig. S2 which shows the relationship between the conditional weighted residuals and the selected covariates, models for continuous covariates (see ESM).

Lastly, Supplementary Fig. S3 shows the individual Bayesian parameter estimates versus covariate profiles for clearance and Q. Higher weight, ESR, and FC were associated with higher infliximab clearance and, regarding SNP rs1048610, the GG genotype was associated with higher infliximab clearance, followed by the AA genotype. Higher ALB was associated with higher infliximab Q (see ESM).

Estimates of clearance (CL)1 (genotype 1-AA), CL2 (genotype 2-AG), CL3 (genotype 3-GG), Q, V_c , and V_p for a typical patient without ATI development were 0.0066 L/h/46.4 kg, 0.0055 L/h/46.4 kg, 0.0081 L/h/46.4 kg, 0.0029 L/h/46.4 kg, 0.6750 L/46.4 kg, and 1.19 L/kg, respectively.

We found that a 25% increase in weight, ESR, and FC corresponded with clearance increases of 8.34, 25, and 25%, respectively. Having a GG versus AG or AA genotype represents a clearance increase of 47.27% and 22.73%, respectively. In the case of an AA versus AG genotype, this would represent an increase of 20%.

Table 4 Therapeutic drug monitoring outcomes of patients included in the population pharmacokinetic model of infliximab in a paediatric population with inflammatory bowel disease

Therapeutic drug monitoring outcomes	Results
Number of patients	30
Number of IFX administrations	644
Number of administrations IFX/patient; median (range)	17 (2–67)
Dosage (mg) of administration	
Mean (SD)	333.23 (127.35)
Median (range)	350 (100–650)
Dosage (mg/kg) of administration	
Mean (SD)	7.55 (1.87)
Median (range)	7.5 (4.3–12.6)
Number serum samples (C_{min})	201
Number serum samples (C_{min})/patient; median (range)	7 (1–17)
Number serum samples (C_{min}) included in the model	190
Number serum samples (C_{min}) in induction	49
Number serum samples (C_{min}) in maintenance	141
Number serum samples (C_{min}) included in the model/patient; median (range)	7 (0–17)
C_{min} IFX ($\mu\text{g/mL}$) ($n = 190$)	
Mean (SD)	8.17 (6.53)
Median (range)	6.55 (0.04–42.50)
Patients with ATI; n (%)	2 (6.6)
Total number of days of patient ($n = 30$) follow-up (days)	26,945
Number of patients who were on treatment when the study ended	15
Days of treatment for the patients who were on treatment when the study ended; median (range)	502 (110–2632)
Number of patients withdrawn from treatment due to therapeutic failure	6
Days of treatment for patients in therapeutic failure; median (range)	181.5 (14–988)
Number of patients referred to the adult unit during the study period	8
Number of days of treatment in the paediatric area for patients referred to the adult unit; median (range)	1081 (432–2337)
Number of patients with therapeutic holidays	1
Number of days of treatment for the patients with therapeutic holidays	1214

ATI antibodies to IFX, C_{min} trough serum concentrations, IFX infliximab, SD standard deviation

4 Discussion

This study aimed to develop a PopPK model for short- and long-term infliximab treatment in paediatric IBD patients based on real-world data. A two-compartment model with first-order elimination and proportional error provided an adequate description of infliximab PK, with weight, ESR, FC and SNP rs1048610 (*ADAM17*) significantly affecting infliximab clearance and ALB significantly affecting Q. To our knowledge, this is the first popPK model of infliximab that incorporates SNPs. These additional biomarkers will not only identify those at risk of subtherapeutic exposure but will also improve the predictive performance of PK modelling to guide dose optimisation strategies.

Our model was built exclusively with real-world data of paediatric patients, both with CD and UC. Currently, the

popPK model most widely used by paediatric centres to predict infliximab dosing is that published by Fasanmade et al. [4]. This model was built by combining adult data with the paediatric REACH trial data (patients aged 6 to <18 years), a trial in which all paediatric participants had a diagnosis of CD and were receiving combination therapy with immunomodulators during a limited period of 54 weeks. Furthermore, and in contrast to the PopPK model of Fasanmade et al., our model also included two patients diagnosed under 6 years of age (11 months and 3 years), one of whom began infliximab treatment at just 16 months.

Most of our patients ($n = 26$; 85%) received infliximab treatment for >54 weeks; therefore, data collection extended beyond 54 weeks, which is representative of a generalisable paediatric IBD population in a clinical setting. As in our study, patient data used in other previously published

Table 5 Genotype frequencies and IFX trough concentrations of the 20 SNPs in the study patients

Gene	ID	Genotype	Frequency (%)	$C_{\min}$ IFX ($\mu\text{g/ml}$) mean (SD)	$C_{\min}$ IFX ($\mu\text{g/ml}$) median (range)
<i>TLR2</i>	tlr2_rs1816702	TT	0		
		TC	28	9.17 (7.07)	7.72 (0.60–35.95)
		CC	72	8.12 (6.63)	6.37 (0.04–42.50)
<i>TLR2</i>	tlr2_rs3804099	CC	24	7.06 (7.08)	4.46 (0.47–30.80)
		CT	64	9.17 (7.12)	7.77 (0.04–42.50)
		TT	12	7.92 (3.87)	7.92 (1.62–17.86)
<i>LY96</i>	ly96_rs11465996	CC	44	8.35 (6.39)	7.45 (0.04–35.95)
		CG	56	11.72 (7.39)	11.60 (0.47–30.80)
		GG	0		
<i>IL10</i>	il10_rs1800872	CC	36	7.59 (5.97)	5.55 (0.04–30.80)
		CA	48	8.00 (6.29)	6.57 (0.60–35.95)
		AA	16	11.13 (8.50)	8.21 (2.05–42.50)
<i>IL6</i>	il6_rs10499563	TT	60	7.52 (6.41)	5.65 (0.04–42.50)
		TC	36	10.30 (7.66)	8.80 (0.90–35.95)
		CC	4	8.03 (3.84)	8.91 (1.70–16.19)
<i>IL17</i>	il17a_rs2275913	AA	8	7.34 (3.82)	7.67 (1.32–13.43)
		AG	48	9.55 (7.44)	8.21 (0.04–42.50)
		GG	44	7.46 (6.37)	5.19 (0.60–35.95)
<i>TNF1b</i>	tnf1b_rs1061624	AA	28	7.85 (7.60)	5.64 (0.04–42.50)
		AG	40	8.41 (6.85)	6.24 (1.16–35.95)
		GG	32	9.20 (5.90)	8.56 (0.90–29.60)
<i>TNF1b</i>	tnf1b_rs3397	TT	28	9.81 (6.81)	7.60 (1.16–29.60)
		TC	40	9.05 (7.73)	6.87 (0.47–42.50)
		CC	32	7.22 (5.58)	6.10 (0.04–35.95)
<i>HLA</i>	hla_rs2395185	GG	40	8.26 (7.09)	6.37 (1.38–42.50)
		GT	52	9.00 (6.99)	6.61 (0.04–30.80)
		TT	8	7.21 (4.10)	7.77 (1.16–16.19)
<i>HLA</i>	hla_rs2097432	Present: HT or HZ	32	8.39 (6.53)	7.01 (0.04–35.95)
		Not present: WT	64	8.61 (7.25)	6 (0.47–42.50)
		Indeterminate	4	8.03 (3.84)	8.91 (1.70–16.19)
<i>IL23R</i>	il23r_rs11209032	GG	44	8.30 (6.85)	6.20 (0.04–35.95)
		GA	44	8.50 (6.85)	7.27 (0.47–42.50)
		AA	12	9.45 (6.44)	7.46 (1.16–23.35)
<i>IL23R</i>	il23r_rs11465804	TT	48	8.69 (6.43)	7.45 (0.04–30.80)
		TG	40	8.47 (7.84)	5.64 (0.60–42.50)
		GG	12	7.89 (4.55)	7.46 (1.16–15.88)
<i>HFE</i>	hfe_rs2071303	TT	40	8.29 (6.25)	7.13 (0.04–30.80)
		TC	40	8.23 (7.70)	5.57 (0.60–42.50)
		CC	20	9.51 (6.09)	8.58 (0.90–23.35)
<i>ADAM17</i>	adam17_rs1048610	AA	32	7.28 (5.75)	5.59 (0.04–29.60)
		AG	52	9.64 (7.74)	8.23 (0.47–42.50)
		GG	16	7.72 (5.29)	7.25 (0.90–23.25)
<i>ADAM17</i>	adam17_rs2276338	CC	68	8.67 (7.10)	7.23 (0.04–42.50)
		CT	28	8.65 (6.37)	7.45 (0.47–30.80)
		TT	4	5.51 (3.71)	4.80 (1.79–12.40)
<i>ADAM17 (CPSF3)</i>	adam17(CPSF3)_rs2001658	TT	44	7.60 (6.52)	5.49 (0.60–42.50)
		TC	40	9.67 (7.17)	8.90 (0.04–35.95)
		CC	16	8.25 (6.52)	6.10 (1.38–29.60)

Pharmacokinetic/Pharmacogenetic Model of Infliximab in Paediatric Inflammatory Bowel Disease

Table 5 (continued)

Gene	ID	Genotype	Frequency (%)	$C_{\min}$ IFX ($\mu\text{g/ml}$) mean (SD)	$C_{\min}$ IFX ($\mu\text{g/ml}$) median (range)
STAT4	stat4_rs7574865	TT	28	6.47 (4.02)	5.49 (0.60–15.88)
		TG	44	9.15 (7.56)	7.77 (0.04–42.50)
		GG	28	9.45 (7.36)	7.09 (0.47–30.80)
CXCL12	cxc12_rs10508884	CC	32	8.23 (5.58)	7.45 (0.90–23.35)
		CT	56	8.42 (7.17)	6.80 (0.04–42.50)
		TT	12	9.16(7.03)	6.61 (1.38–29.60)
ATG161L	atg1611_rs2241880	AA	72	8.48 (6.93)	6.76 (0.04–42.50)
		AG	16	7.67 (5.21)	7.13 (1.32–23.35)
		GG	12	11.59 (9.03)	11.71(0.47–30.80)
PHACTR3	phactr3_rs6100556	GG	36	8.58 (7.43)	5.64 (0.04–42.50)
		GT	40	7.20 (5.19)	6.19 (0.47–30.80)
		TT	24	10.18 (7.41)	8.58 (0.90–35.95)

HT heterozygote, HZ homozygote, IFX infliximab, IFX $C_{\min}$ IFX trough concentrations, WT wild type

Table 6 Parameter estimates of the final population pharmacokinetic model of infliximab in a paediatric population with inflammatory bowel disease

Parameter	Estimates (RSE%)	Bootstrap* Median (95% CI)	Shrinkage (%)
θ_{Geno} (L/h)	AA = 6.6×10^{-3} (8.88) AG = 5.5×10^{-3} (17.75) GG = 8.1×10^{-3} (15.10)	6.7×10^{-3} (5.2×10^{-3} – 8×10^{-3}) 5.4×10^{-3} (4.4×10^{-3} – 6.6×10^{-3}) 8×10^{-3} (6.7×10^{-3} – 8.9×10^{-3})	
θ_{V_c} (L)	0.6750 (56.44)	0.6827 (0.4374–1.0497)	
θ_{V_p} (L)	1.19 (FIX)		
θ_{CLD} (L/h)	2.9×10^{-3} (50.69)	3.0×10^{-3} (1.8×10^{-3} – 5.2×10^{-3})	
θ_{WGT}	0.36 (97.49)	0.38 (0.06–0.65)	
θ_{FC}	13.7×10^{-3} (81.75)	14.7×10^{-3} (1.6×10^{-3} – 27.31×10^{-3})	
θ_{ESR}	62.8×10^{-3} (103.50)	63.2×10^{-3} (5.1×10^{-3} –0.2245)	
θ_{ALB}	7.39 (16.64)	7.46 (1.23–14.61)	
IIV on CL (%)	19.33 (46.32)	16.76 (8.60–24.70)	14.45
IIV on V_c (%)	16.42 (FIX)		66.56
IIV on V_p (%)	36.02 (FIX)		50.37
Residual unknown variability (RUV): proportional (%)	42.19 (12.42)	41.29 (34.77–46.35)	6.94

* Calculated from 200 bootstrap data sets

The magnitudes of IIV were expressed as coefficients of variation (CV, %) where ω^2 corresponds to the variance of random effects:
 $CV(\%) = \sqrt{\omega^2 - 1} \times 100$

The equations for the final model were as follows:

$$CL = \theta_{\text{Geno}} \times (\text{WGT}/46.4)^{\theta_{\text{WGT}}} \times (1 + \theta_{\text{ESR}}) \times \text{ESR}/27 \times (1 + \theta_{\text{FC}}) \times \text{FC}/99.8$$

$$V_c = \theta_{V_c} \times (\text{WGT}/46.4)$$

$$V_p = \theta_{V_p} \times (\text{WGT}/46.4)$$

$$CL_D = \theta_{\text{CLD}} \times (\text{ALB}/4.3)^{\theta_{\text{ALB}}}$$

Where 46.4, 27, 99.8, and 4.3 correspond to the median value in the current population for WGT (kg), ESR (mm/h), FC (mg/kg), and ALB (g/dL), respectively

θ theta, ALB albumin, CL clearance, CL_D intercompartmental clearance ($CL_D = Q$), ESR erythrocyte sedimentation rate, FC faecal calprotectin, IIV interindividual variability, RSE relative standard error, V_c central compartment distribution volume, V_p peripheral compartment distribution volume, WGT body weight

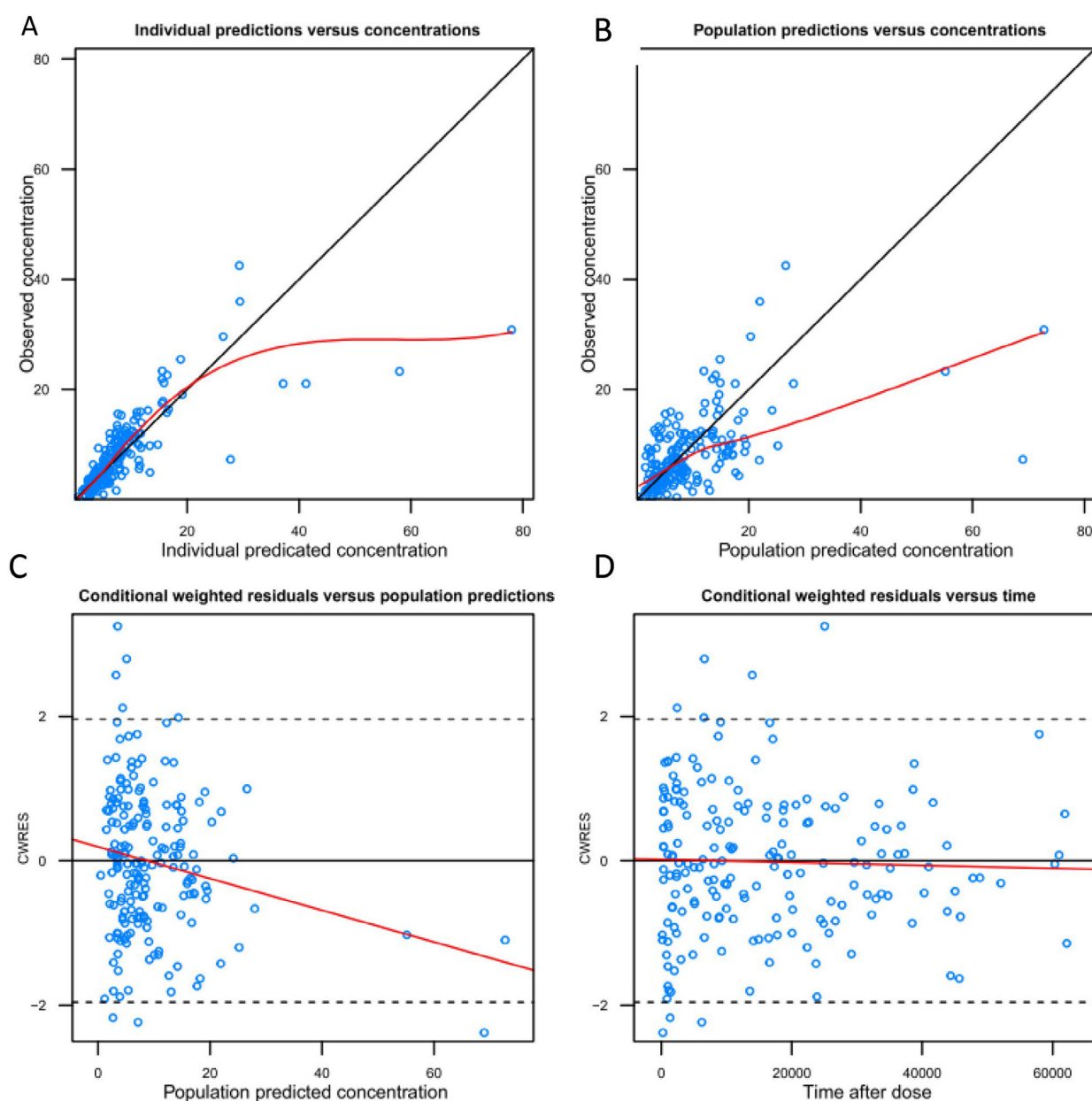


Fig. 1 Goodness-of-fit plots for the final model. (A) Observed vs individual-predicted concentrations. (B) Observed vs population-predicted concentrations. (C) Conditional weighted residuals (CWRES) vs population predictions. (D) Conditional weighted residuals

(CWRES) vs time (h). Solid black line is the identity line. The red lines display the trend of the data. *Open circles* represent observed infliximab serum concentrations

popPK models of infliximab in paediatric patients (Petitcollin et al. [6], Bauman et al. [7], and Xiong et al. [8]) were based on observational studies. Of these, as in our study, Bauman et al. [7] performed proactive TDM of infliximab concentrations and dosing or interval modification.

The PK of infliximab in our study was best described using a two-compartment model with first-order elimination. Most studies used a two-compartment model with first-order elimination,

like ours, except for one study that implemented a one-compartment model (Petitcollin et al. [6]). The PK parameter values in our study present some differences from previous population studies in children. Extrapolating to 65 kg, our clearance estimates (0.0092, 0.0077, and 0.0113 L/h/65 kg) are slightly lower than those described in Fasanmade et al. (in children) [4], Petitcollin et al. [6], Bauman et al. [7], and Xiong et al. [8], being 0.0147, 0.0120, 0.0122, and 0.0138 L/h/65 kg, respectively.

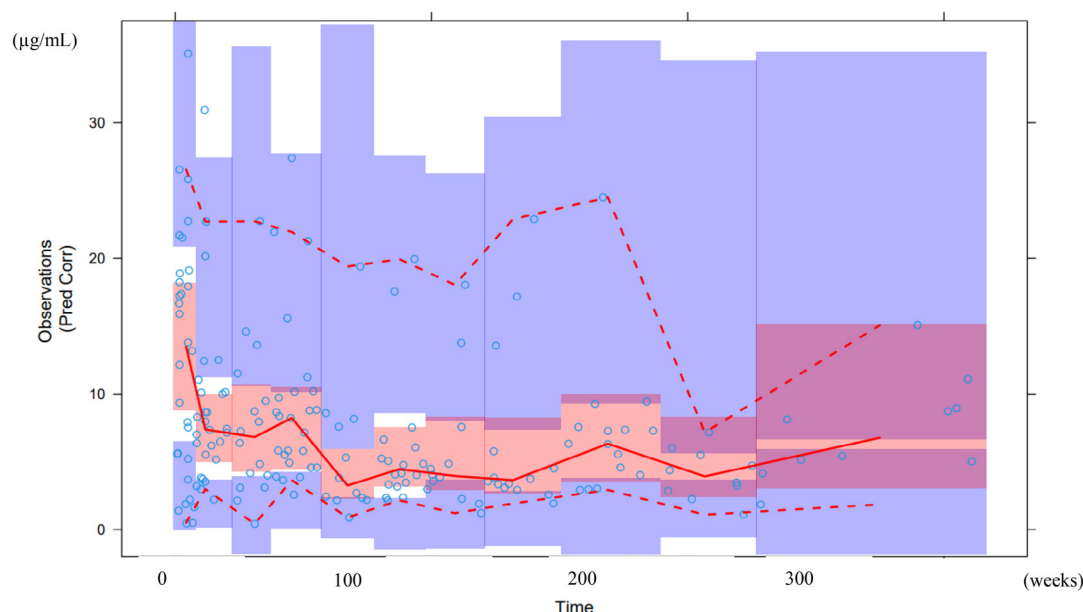


Fig. 2 Prediction-corrected visual predictive check (pcVPC) for infliximab serum concentrations vs time. pcVPC is generated with the model including SNP rs1048610 (*ADAM17*) as a covariate. Lines represent the median (solid) and 2.5th and 97.5th percentiles (dashed) of

the raw data. Purple-shaded areas indicate the 95% prediction intervals of the 2.5th and 97.5th percentiles of the predicted (simulated) values, whereas the pink area indicates the 95th percentile of the median of simulated data. Time since first dose, weeks

Regarding V_c , our model estimates a V_c of 0.9456 L/65 kg, whereas the values of Fasanmade et al. (children) [4], Petitcollin et al. [6], and Xiong et al. [8], were 3.52, 4.86, and 2.97 mL/kg, respectively. We estimated a Q value of 0.0041 L/h/65 kg, which is lower than that reported by Fasanmade et al. (children) [4], 0.0095 L/h/65 kg. Our interindividual variability estimates agree with those of Fasanmade et al. (children) [4] for clearance (19.33% vs 25.2%), respectively. Finally, the residual error proportional to our model was higher than that reported by Fasanmade et al. [4] (42.19 vs 27.5%, respectively).

The significant covariates in our model were weight, ESR, and FC for clearance and SNP rs1048610 (*ADAM17*) and ALB for Q ($p < 0.01$). Generally, the tested and integrated covariates varied from one model to another.

Most models incorporate ALB as a covariate, which has a well-established association with infliximab trough concentrations. ALB is the most abundant serum protein and is a significant covariate in previously published PK models of infliximab clearance in IBD patients. In our model, no significant differences in infliximab elimination were found regarding ALB, in disagreement with previous studies [4, 6–8]. However, ALB in our model influences Q .

FC, CRP, and ESR remain the most commonly used markers for the detection of inflammation in paediatric IBD patients. CRP has been identified as a predictor of infliximab response; however, it did not meet the strict inclusion criteria of our stepwise model development ($p < 0.01$) and was not included in our infliximab PK model. Similarly, Fasanmade

et al., Peticollin et al., Bauman et al., and Xiong et al. did not include it in their models either, despite being a tested covariate. FC is a biomarker related to gut inflammation that is often used in clinical practice. Some studies show that higher levels of anti-TNF drugs are detected in patients with lower FC. Our study found that FC was an influential covariate of infliximab clearance in paediatric patients with IBD [11, 12, 24]. To the authors' knowledge, this is the first study in paediatrics to test FC as a covariate and to include it in their population PK model. The blood biomarker neutrophil surface expression of Fcγ receptor I (nCD64) was included as a covariate in the model of Xiong et al.; however, it was not included in any other model, whether adult or paediatric patients [4, 6–8].

On the other hand, previous studies supported the finding that combination therapy with infliximab and IMM improved clinical outcomes and resulted in higher initial infliximab trough concentrations in adult patients. Fasanmade et al. included this in their model if the starting population consisted of adults only or adults and children together. However, IMM was not included if the population was exclusively paediatric [4]. IMM was also a tested covariate in our model; nevertheless, it was not included in the final model as it did not meet the strict inclusion criteria of our stepwise model development. This could also be explained by the fact that the majority (93.3%) of our patients received concomitant immunomodulators (thiopurines and methotrexate).

Infliximab is administered by weight for all indications. This dosing approach should diminish the anticipated exposure differences due to clearance between paediatric and adult patients. Nevertheless, weight is also a covariate included in the final population PK model, as well as in other popPK models, like those of Fasanmade et al., Bauman et al., and Xiong et al. [4, 7, 8].

ATI development has been previously reported to increase infliximab clearance. Unfortunately, in our study the ATI assay used was drug sensitive, signifying that ATI were not detectable in the presence of infliximab. Increased clearance in the presence of ATI was also observed in our study; however, it was overestimated since in the two patients in whom ATI was detected, the infliximab C_{min} was undetectable. Probably, with a drug-tolerant assay, more samples with ATI would be detected. Because of difficulty in estimating the real influence of ATI on infliximab clearance, ATI were not considered in the model. In the REACH trial, only three out of 112 (2.7%) paediatric patients had positive ATI levels (measured with a drug-sensitive assay), and neither could this covariate be included in Fasanmade's paediatric model. In contrast, in other published models, such as those of Bauman et al., and Xiong et al., ATI were measured with a drug-tolerant assay, which allowed a more nuanced analysis of the influence of ATI on infliximab clearance because, in these cases, antidrug antibodies could still be detected in the presence of a detectable infliximab concentration [7, 8]. In the cohort reported by Bauman et al., a significant proportion of patients (66%) had detectable ATI with this sensitive assay.

Our data indicate that an SNP in *ADAM17* (rs1048610) could play an important role in infliximab PK and, therefore, in its therapeutic response. Among the potential tools capable of predicting infliximab response, genetic variations have attracted special attention, and several studies have analysed SNPs as potential markers of the anti-TNF- α response (14,17,18,25-29). These include genes involved in the nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells (NF- κ B) pathway, TNF- α receptors and downstream signalling, the release of inflammatory mediators (such as certain types of interleukins), apoptosis, and autophagy. *ADAM17* product is a metalloproteinase that belongs to the adamalysin family and is involved in the cleavage of certain membrane proteins such as TNF- α . Consequently, it plays a role in regulating the concentration of soluble TNF- α and, thus, could be implicated in the response to infliximab [18]. In our model, the estimates of CL1 (genotype 1-AA), CL2 (genotype 2-AG), and CL3 (genotype 3-GG) for a typical patient without ATI development were 3.38, 2.78, and 4.11 mL/kg/day, respectively. Theoretically, patients with an AG genotype should have an intermediate clearance value, between AA and GG. In contrast, Kooloos [25] described an association between rs1048610 (*ADAM17*) and adalimumab efficacy (European League Against Rheumatism [EULAR]; good response at 14 weeks) in rheumatoid

arthritis according to the best-fit genetic model (Additive: CC > CT > TT) [21]. Laserna-Mendieta et al. [18] also described a correlation between the rs10929587-TT genotype together with no previous bowel surgery and concomitant immunosuppression as protection from failure of infliximab. *HLA-DQA1*05* (rs2097432), carried by approximately 40% of Europeans, is one of the SNPs most strongly associated with the efficacy of anti-TNF agents. Sazonovs et al. [16] found that adult and paediatric patients carrying the *HLA-DQA1*05* allele more frequently had antibodies against anti-TNF agents. Up to 90% of CD patients receiving infliximab monotherapy and harbouring *HLA-DQA1*05* had developed ATI by week 54 [16, 29]. Of our patients, 32% were carriers of the *HLA-DQA1*05* allele. Of the two patients who presented ATI, polymorphisms could not be determined in one and the other patient was not an *HLA-DQA1*05* carrier. This SNP was not included in the model because it did not meet the strict inclusion criteria of our stepwise model development.

This study had some limitations. First, the small number of patients included did not allow us to observe significant differences between the different polymorphisms previously described in other studies. Nevertheless, we did find significant differences in infliximab clearance with one polymorphism in *ADAM17* (rs1048610). Second, the ATI assay was drug-sensitive, therefore, ATI were not detectable in the presence of infliximab. We were only able to detect two patients who developed ATI. Third, considering the inclusion of patients in a real-world setting, the sampling scheme was limited to trough levels, which limited the estimation of V_p and IIV in V_c and V_p . Fourth, during the study, infliximab serum concentrations and ATI were determined using two different ELISA techniques (Promonitor test; Grifols, Spain, and Lisa Tracker test; Therediag, France); however, before changing them, the kits were tested and a dose responsive within the therapeutic range, as well as a good correlation between them, was observed. Finally, our model includes the SNP rs1048610, which in routine practice is not determined in IBD patients. Nevertheless, in the future, when stronger correlations between polymorphisms and responses have been established, this determination will become a part of routine practice, and more popPK models will be created that include these polymorphisms. Taking this into account, the model without this covariate is also included in Table S2 and Figure S4 (see ESM).

5 Conclusion

In real-world data of paediatric IBD patients receiving infliximab treatment, using nonlinear mixed-effects modelling, infliximab clearance increased as ESR and FC increased. Of the 20 SNPs analysed, SNP rs1048610 (*ADAM17*) significantly influenced clearance. This popPK model of infliximab in paediatric IBD patients provides a

framework for individualised treatment and enhances the likelihood of achieving and maintaining remission in this population, ultimately potentially leading to better clinical outcomes.

Supplementary Information The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1007/s40272-024-00621-1>.

Acknowledgements This work has been carried out under the framework of the Gynecology, Obstetrics and Paediatrics doctoral program of the Autonomous University of Barcelona. We would like to thank the patients and their parents for their participation in the study. Also, thanks to Núria Padullés for her support at the beginning of the project, Maite Sanz for performing the infliximab and anti-infliximab antibody measurements, and Sonia García for helping with the prediction of concentrations and dose adjustment of infliximab in our patients.

Declarations

Author Contributions SCB and MMF conceived and designed the research; OSC and MAB had direct clinical responsibility for the patients; SCB and MMF participated in data acquisition and curation; IFT, SCB, and MMF performed the investigation; LAL-F and SS-M performed the genotyping; CJP performed the statistical analysis; SCB & MMF wrote the original draft; MJCP, OSC, MQGT, HCC, and IFT critically reviewed the scientific content of the manuscript; SCB and MMF obtained funds. All authors revised, read, and approved the final manuscript. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Institutional Review Board statement The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki, and approved by the Clinical Research Ethics Committee of Hospital Universitari Vall d'Hebron (protocol code SCB-INF-2020-01; date of approval 20/03/2020).

Informed Consent Statement Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

Funding Interests This study was funded by a grant from the Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria 2022 (SEFH).

Conflicts of Interest The authors declare no conflict of interest. The funders had no role in the design of the study, in the collection, analyses, or interpretation of data, in the writing of the manuscript, or in the decision to publish the results.

Availability of Data and Materials (data transparency) Not applicable.

Code Availability (software application or custom code): Not applicable.

References

1. Agencia Europea de Medicamentos. Ficha Técnica Remicade (Infliximab).
2. Van Rheenen PF, Aloï M, Assa A, Bronsky J, Escher JC, Fagerberg UL, et al. The medical management of paediatric crohn's disease: an ECCO-ESPGHAN Guideline Update. *J Crohn's Colitis*. 2021;15(2):171–94.
3. Santacana E, Rodríguez-Alonso L, Padullés A, Guardiola J, Rodríguez-Moranta F, Serra K, et al. External evaluation of population pharmacokinetic models of infliximab in patients with inflammatory bowel disease. *Ther Drug Monit*. 2018;40(1):120–9.
4. 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;33(7):946–64.
5. 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.
6. Petitcollin A, Leuret O, Tron C, Lemaitre F, Verdier M-C, Painaud G, et al. Modeling immunization to infliximab in children with Crohn's disease using population pharmacokinetics: a pilot study. *Inflamm Bowel Dis*. 2018;24(8):1745–54.
7. Bauman LE, Xiong Y, Mizuno T, Minar P, Fukuda T, Dong M, et al. Improved population pharmacokinetic model for predicting optimized infliximab exposure in pediatric inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2020;26(3):429–39.
8. Xiong Y, Mizuno T, Colman R, Hyams J, Noe JD, Boyle B, et al. Real-world infliximab pharmacokinetic study informs an electronic health record-embedded dashboard to guide precision dosing in children with crohn's disease. *Clin Pharmacol Ther*. 2021;109(6):1639–47.
9. Schröpel C, Kovar L, Selzer D, Hofmann U, Tran F, Reinisch W, et al. External model performance evaluation of twelve infliximab population pharmacokinetic models in patients with inflammatory bowel disease. *Pharmaceutics*. 2021;13(9):1368.
10. Konecki C, Feliu C, Cazaubon Y, Giusti D, Tonye-Libyh M, Brixi H, et al. External evaluation of population pharmacokinetic models and bayes-based dosing of infliximab. *Pharmaceutics*. 2021;13(8):1–20.
11. Roblin X, Duru G, Williet N, Del Tedesco E, Cuilleron M, Jarlot C, et al. Development and internal validation of a model using fecal calprotectin in combination with infliximab trough levels to predict clinical relapse in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23(1):126–32.
12. Beltrán B, Iborra M, Sáez-González E, Marqués-Miñana MR, Moret I, Cerrillo E, et al. Fecal calprotectin pretreatment and induction infliximab levels for prediction of primary nonresponse to infliximab therapy in Crohn's disease. *Dig Dis*. 2019;37(2):108–15.
13. Engström J, Lönnkvist M, Befrits R, Ljung T, Diaz-Tartera H, Holst M, et al. Comparison of fecal calprotectin and serum C-reactive protein in early prediction of outcome to infliximab induction therapy. *Scand J Gastroenterol*. 2019;54(9):1081–8.
14. Salvador-Martín S, Pujol-Muncunill G, Bossacoma F, Navas-López VM, Gallego-Fernández C, Segarra O, et al. Pharmacogenetics of trough serum anti-TNF levels in paediatric inflammatory bowel disease. *Br J Clin Pharmacol*. 2021;87(2):447–57.
15. Bek S, Nielsen JV, Bojesen AB, Franke A, Bank S, Vogel U, et al. Systematic review: genetic biomarkers associated with anti-TNF treatment response in inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;44(6):554–67.
16. Sazonovs A, Kennedy NA, Moutsianas L, Heap GA, Rice DL, Reppell M, et al. HLA-DQA1*05 carriage associated with development of anti-drug antibodies to infliximab and adalimumab in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2020;158(1):189–99.
17. Salvador-Martín S, Zapata-Cobo P, Velasco M, Palomino LM, Clemente S, Segarra O, et al. Association between HLA DNA variants and long-term response to anti-TNF drugs in a Spanish pediatric inflammatory bowel disease cohort. *Int J Mol Sci*. 2023;24(2):1797. <https://doi.org/10.3390/ijms24021797>.
18. Laserna-Mendieta EJ, Salvador-Martín S, Arias A, López-Cauce B, Marín-Jiménez I, Menchén LA, et al. Single nucleotide

- polymorphisms in ADAM17, IL23R and SLC101C1 genes protect against infliximab failure in adults with Crohn's disease. *Biomed Pharmacother.* 2023;159:114225. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.114225>.
19. Levine A, Griffiths A, Markowitz J, Wilson DC, Turner D, Russell RK, et al. Pediatric modification of the Montreal classification for inflammatory bowel disease: The Paris classification. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17(6):1314–21.
 20. Beal SL, Sheiner LB, Boeckmann AJ et al. NONMEM 7.1.0 users guides. Ellicott City: Icon Development Solutions; 1989–2009
 21. Anderson BJ, Holford NHG. Mechanistic basis of using body size and maturation to predict clearance in humans. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2009;24(1):25–36.
 22. Largajolli A, Bertoldo A, Campioni M, Cobelli C. Visual predictive check in models with time-varying input function. *AAPS J.* 2015;17(6):1455–63.
 23. Bergstrand M, Hooker AC, Wallin JE, Karlsson MO. Prediction-corrected visual predictive checks for diagnosing nonlinear mixed-effects models. *AAPS J.* 2011;13(2):143–51.
 24. Dreesen E, Baert F, Laharie D, Bossuyt P, Bouhnik Y, Buisson A, et al. Monitoring a combination of calprotectin and infliximab identifies patients with mucosal healing of Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020;18(3):637–646.e11.
 25. Kooloos WM. Potential role of pharmacogenetics for optimization of drug therapy in rheumatoid arthritis. 2009. Retrieved from: <https://scholarlypublications.universiteitleiden.nl/access/item%3A2927553/view>. Accessed 20 Jan 2024.
 26. Salvador-Martín S, Kaczmarczyk B, Álvarez R, Navas-López VM, Gallego-Fernández C, Moreno-álvarez A, et al. Whole transcription profile of responders to anti-tnf drugs in pediatric inflammatory bowel disease. *Pharmaceutics.* 2021;13(1):1–17.
 27. Salvador-Martín S, Raposo-Gutiérrez I, Navas-López VM, Gallego-Fernández C, Moreno-álvarez A, Solar-Boga A, et al. Gene signatures of early response to anti-TNF drugs in pediatric inflammatory bowel disease. *Int J Mol Sci.* 2020;21(9):3364. <https://doi.org/10.3390/ijms21093364>.
 28. Salvador-Martín S, Bossacoma F, Pujol-Muncunill G, Navas-López VM, Gallego-Fernández C, Viada J, et al. Genetic predictors of long-term response to antitumor necrosis factor agents in pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020;71(4):508–15.
 29. Salvador-Martín S, Melgarejo-Ortuño A, López-Fernández LA. Biomarkers for optimization and personalization of anti-tnfs in pediatric inflammatory bowel disease. *Pharmaceutics.* 2021;13(11):1–16.

Springer Nature or its licensor (e.g. a society or other partner) holds exclusive rights to this article under a publishing agreement with the author(s) or other rightsholder(s); author self-archiving of the accepted manuscript version of this article is solely governed by the terms of such publishing agreement and applicable law.

Authors and Affiliations

Susana Clemente-Bautista¹  · Iñaki F. Trocóniz² · Óscar Segarra-Cantón^{3,4} · Sara Salvador-Marín⁵ · Carlos J. Parramón-Teixidó¹ · Marina Álvarez-Beltrán³ · Luís A. López-Fernández⁵ · Helena Colom⁶ · Maria J. Cabañas-Poy¹ · Maria Q. Gorgas-Torner¹ · Marta Miarons^{1,7}

✉ Susana Clemente-Bautista
susana.clemente@vallhebron.cat

Iñaki F. Trocóniz
itroconiz@unav.es

Óscar Segarra-Cantón
oscar.segarra@vallhebron.cat

Sara Salvador-Marín
sara.salvador@iisgm.com

Carlos J. Parramón-Teixidó
carlosjavier.parramon@vallhebron.cat

Marina Álvarez-Beltrán
marina.alvarez@vallhebron.cat

Luís A. López-Fernández
luis.lopez@iisgm.com

Helena Colom
helen.colom@ub.edu

Maria J. Cabañas-Poy
mjosep.cabanass@vallhebron.cat

Maria Q. Gorgas-Torner
mariaqueralt.gorgas@vallhebron.cat

Marta Miarons
martamiaronsf@gmail.com

¹ Pharmacy Department, Vall d'Hebron Hospital Universitari, Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus, 08035 Barcelona, Spain

² Department of Pharmaceutical Technology and Chemistry, Faculty of Pharmacy and Nutrition, University of Navarra, 31009 Navarra, Spain

³ Paediatric Gastroenterology and Clinical Nutrition Unit, Vall d'Hebron Hospital Universitari, Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus, 08035 Barcelona, Spain

⁴ Department of Paediatrics, Obstetrics and Gynaecology, Preventive Medicine and Public Health of the Universidad Autónoma de Barcelona, 08193 Bellaterra, Spain

⁵ Pharmacogenetics and Pharmacogenomics Laboratory, Pharmacy Department, Gregorio Marañón University Hospital, 28007 Madrid, Spain

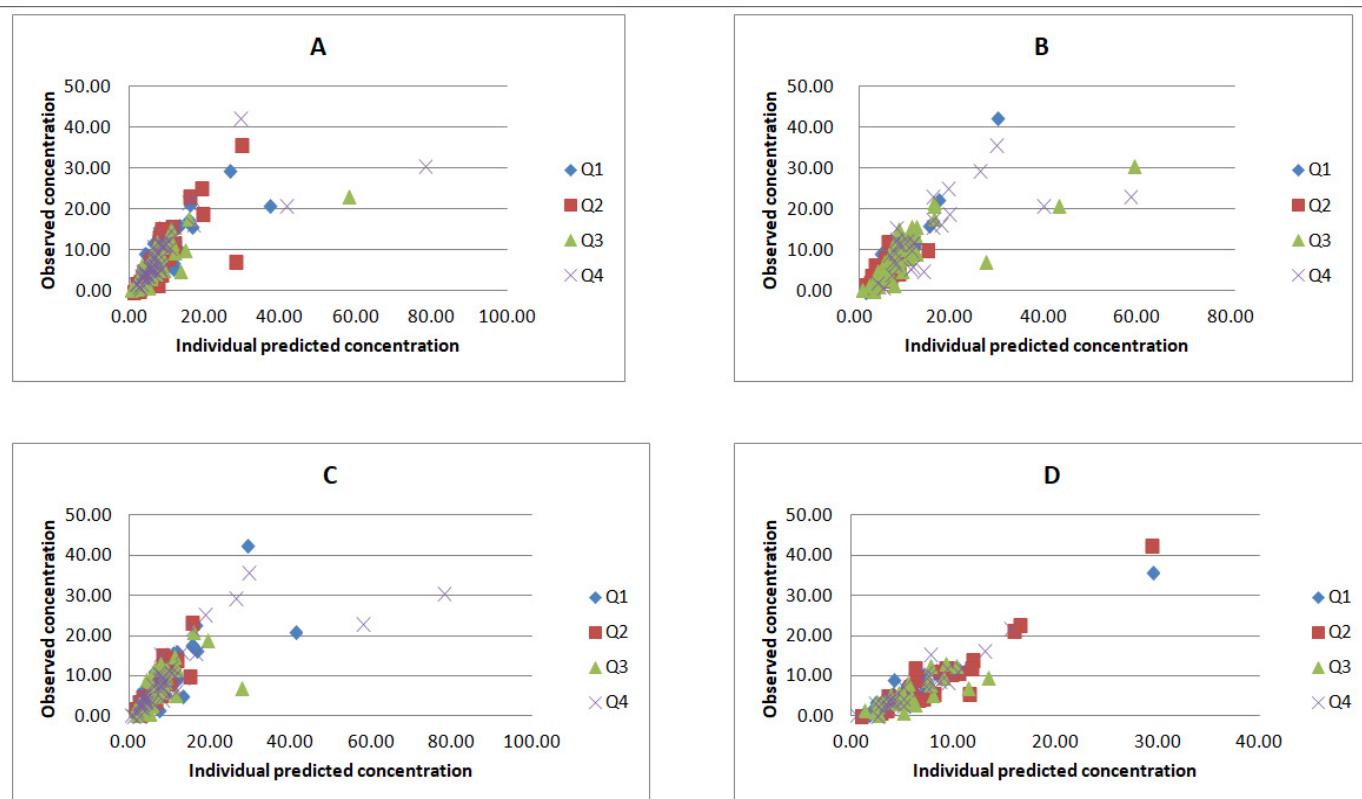
⁶ Pharmacy and Pharmaceutical Technology and Physical Chemistry Department, University of Barcelona, 08028 Barcelona, Spain

⁷ Pharmacy Department, Consorci Hospitalari de Vic, Vic, Barcelona, Spain

3.1.1 MATERIAL SUPLEMENTARIO

Supplementary file 1 (DOCX 316 KB)

Figure S1. Goodness-of-fit plots for the final model (data in quartiles). A. Observed vs. individual-predicted concentrations (weight). B. Observed vs. population-predicted concentrations (albumin). C. Observed vs. population-predicted concentrations (erythrocyte sedimentation rate). D. Observed vs. population-predicted concentrations (faecal calprotectin).



Quartiles: Q1: 0-25%; Q2: 26-50%; Q3: 51-75%; Q4: 76-100%

Figure S2. Conditional weighted residuals (CWRES) vs. (A) weight (WGT), (B) albumin (ALB), (C) erythrocyte sedimentation rate (ESR), (D) faecal calprotectin (FC), and (E) SNP rs1048610 (*ADAM17*) genotype: 1=AA; 2=AG; 3=GG.

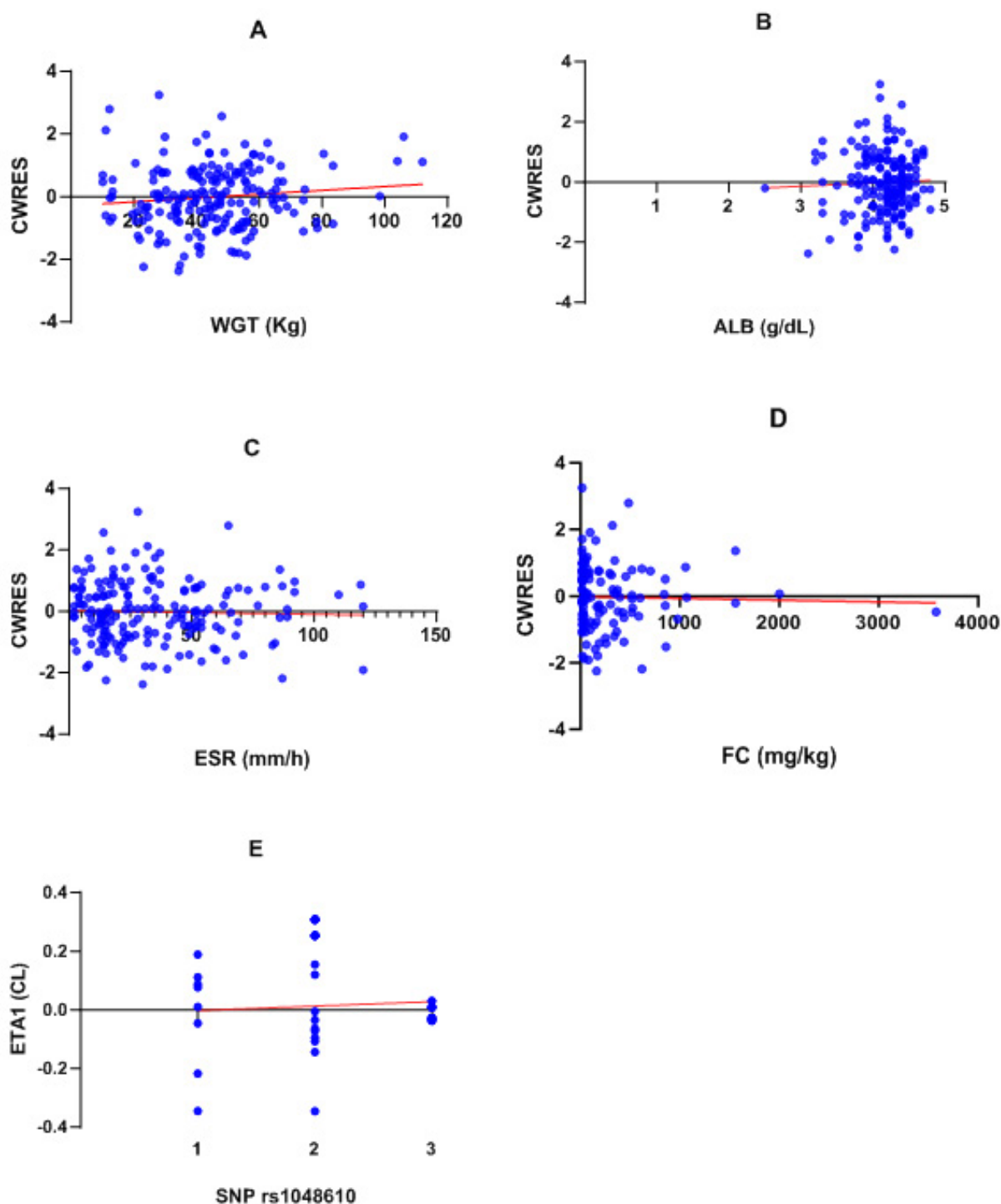
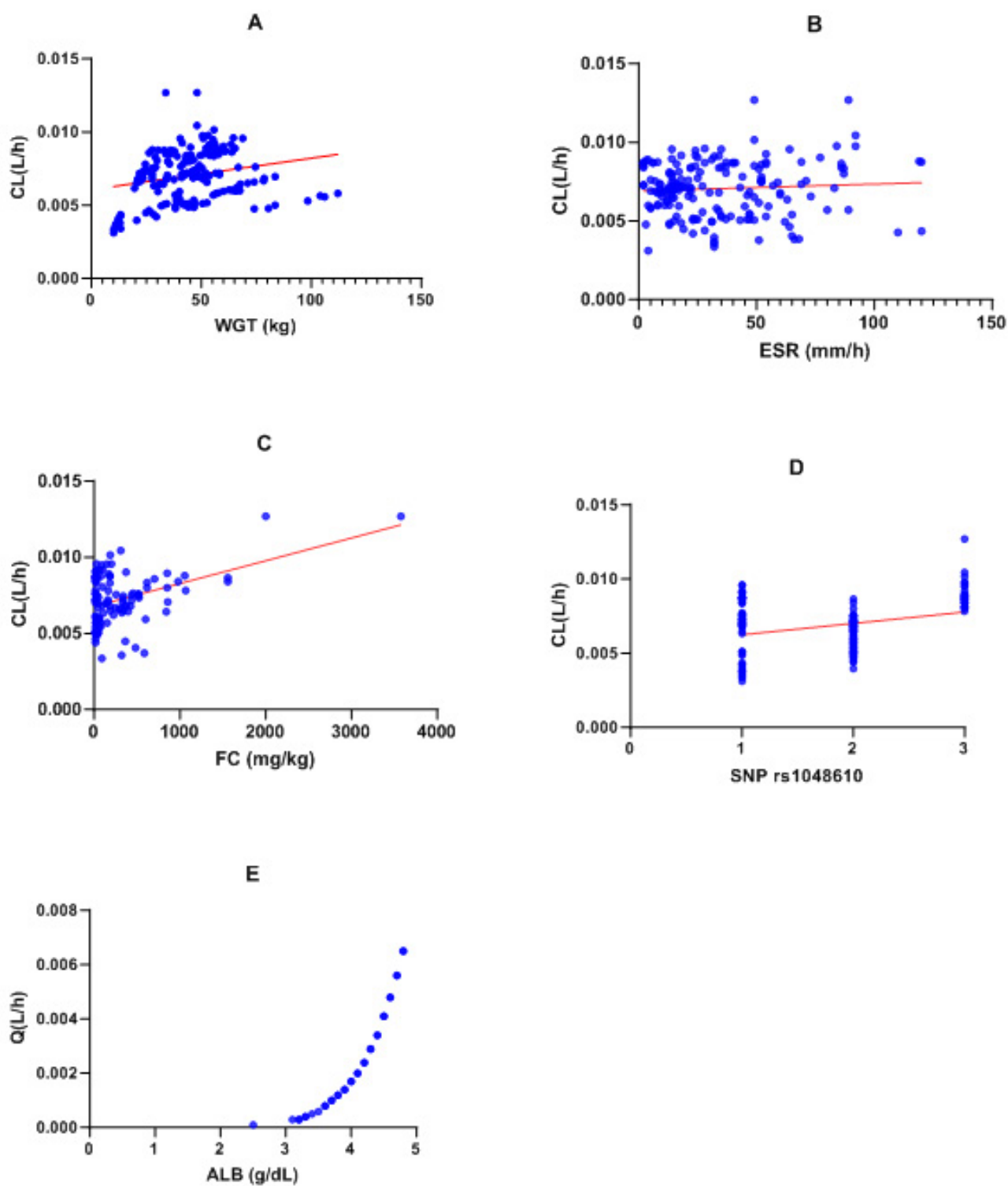


Table S1. Changes in the objective function value (OFV) after adding covariates to the model

Covariate	OFV	Change in OFV
Base model	722.83	
Base model + WGT	709.76	13.07
Base model + WGT+ ALB	676.45	33.31
Base model + WGT+ ALB + ESR	669.96	6.49
Base model + WGT+ ALB + ESR + FC	666.01	3.95
Base model + WGT+ ALB + ESR + FC + SNP rs1048610	657.42	8.59

ALB=albumin; FC=faecal calprotectin; ESR=erythrocyte sedimentation rate; WGT= weight

Figure S3. Covariate effects on individual infliximab clearance (CL) estimates and inter-compartmental clearance (Q) estimates.



ALB=albumin; CL=clearance; FC=faecal calprotectin; ESR=erythrocyte sedimentation rate; Q=inter-compartmental clearance; SNP rs1048610 (*ADAM17*) genotype: 1=AA; 2=AG; 3=GG; WGT=weight

Table S2. Parameter estimates of the final population pharmacokinetic model of infliximab in a paediatric population with inflammatory bowel disease without SNPs as a covariable

Parameter	Estimates (RSE%)	Bootstrap* Median (95%CI)	Shrinkage (%)
θ_{CL} (L/h)	6.3×10^{-3} (45)	6.3×10^{-3} (4.9×10^{-3} - 7.4×10^{-3})	
θ_{Vc} (L)	0.696 (103)	0.6883 (0.3792-1.1604)	
θ_{Vp} (L)	1.19 (FIX)	--	
θ_{CLD} (L/h)	3.0×10^{-3} (160)	3.0×10^{-3} (1.7×10^{-3} - 4.9×10^{-3})	
θ_{WGT}	0.37 (383)	0.37 (0.02-0.69)	
θ_{FC}	0.013 (566)	0.015 (0.0028-0.0254)	
θ_{ESR}	0.0639 (138)	0.0618 (0.0078-0.2262)	
θ_{ALB}	7.40 (63)	7.31 ((1.41-13.97)	
IIV on CL (%)	23.33 (64.72)	22.06 (15.10-28.58)	11.00
IIV on Vc (%)	16.42 (FIX)	----	66.37
IIV on Vp (%)	36.02 (FIX)	----	51.76
Residual unknown variability (RUV): proportional (%)	42.19(15.00)	41.73 (36.02-46.55)	7.14

*Calculated from 200 bootstrap data sets.

θ =theta, ALB= albumin; CL=clearance; ESR=erythrocyte sedimentation; IIV=interindividual variability; FC=faecal calprotectin; CL_D =intercompartmental clearance ($CL_D=Q$); Vc=central compartment distribution volume; Vp=peripheral compartment distribution volume; RSE=relative standard error; WGT= body weight.

The magnitudes of IIV and RUV were expressed as coefficients of variation (CV, %) where ω^2 corresponds to the variance of random effects.

$$CV(\%) = \sqrt{e^{\omega^2} - 1} \times 100$$

The equations for the final model were as follows:

$$CL = \theta_{CL} \times (WGT/46.4)^{\theta_{WGT}} \times (1 + \theta_{ESR}) \times ESR/27 \times (1 + \theta_{FC}) \times FC/99.8,$$

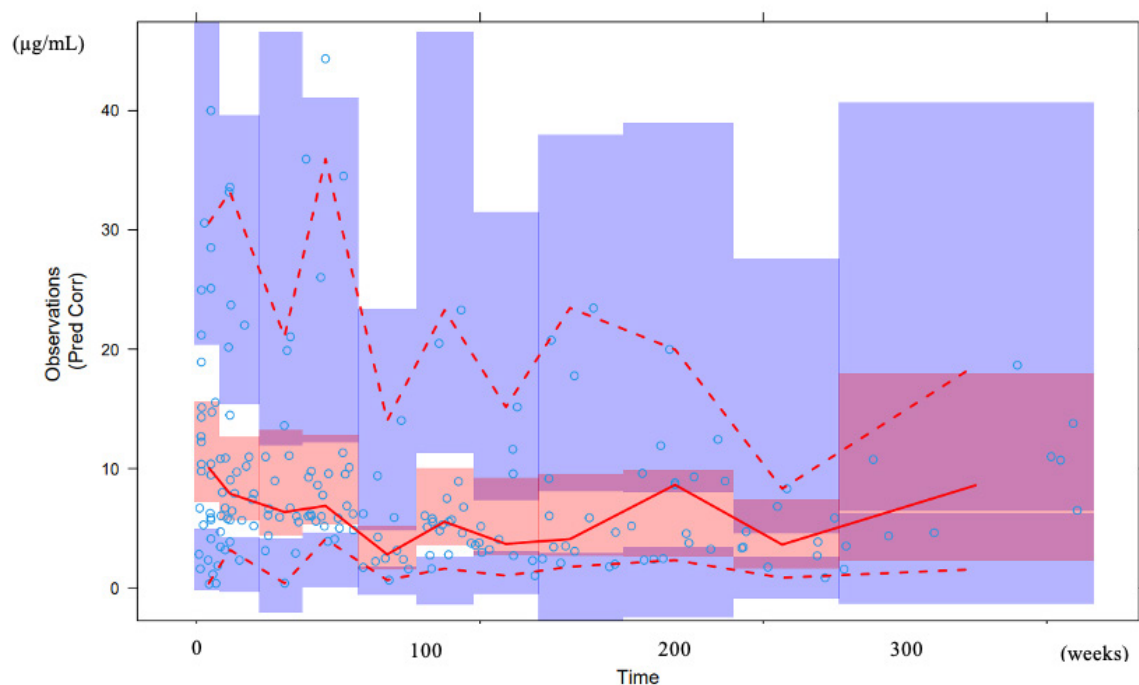
$$Vc = \theta_{Vc} \times (WGT/46.4),$$

$$Vp = \theta_{Vp} \times (WGT/46.4),$$

$$CL_D = \theta_{CLD} \times (ALB/4.3)^{\theta_{ALB}}$$

Where 46.4, 27, 99.8 and 4.3 correspond to the median value in the current population for WGT (kg), ESR (mm/h), FC (mg/kg), and ALB (g/dL), respectively.

Figure S4. Prediction-corrected Visual predictive check (pcVPC) for Infliximab serum concentrations vs. Time. pcVPC is generated with the model not including SNP rs1048610 (*ADAM17*) as a covariate.



The solid red line connects the observed median values per bin, whereas the dashed red lines represent the observed 2.5th and 97.5th percentile of the observations. Purple-shaded areas indicate the 95% CIs of the 2.5th and 97.5th percentiles of the predicted (simulated) value, whereas the pink area indicates the CI of the median. Time since first dose, weeks.

3.2 PUBLICACIÓN 2

Título: Long-Term Effectiveness and Safety of Proactive Therapeutic Drug Monitoring of Infliximab in Pediatric Inflammatory Bowel Disease: A Real-World Study

Año de publicación: 2024

Revista: *Pharmaceutics*

Factor de impacto (2023): 4.9

Cuartil según factor de impacto (2023): Q1 en categoría de Farmacología y Farmacia

Referencia: Clemente Bautista, S.; Segarra Cantón, Ó.; Padullés-Zamora, N.; García García, S.; Álvarez Beltrán, M.; Larrosa García, M.; Cabañas Poy, M.J.; Sanz-Martínez, M.T.; Vázquez, A.; Gorgas Torner, M.Q.; et al. Long-Term Effectiveness and Safety of Proactive Therapeutic Drug Monitoring of Infliximab in Paediatric Inflammatory Bowel Disease: A Real-World Study. *Pharmaceutics* 2024, 16, 1577. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics16121577>



Article

Long-Term Effectiveness and Safety of Proactive Therapeutic Drug Monitoring of Infliximab in Paediatric Inflammatory Bowel Disease: A Real-World Study

Susana Clemente Bautista ^{1,*}, Óscar Segarra Cantón ^{2,3}, Núria Padullés-Zamora ⁴, Sonia García García ¹, Marina Álvarez Beltrán ², María Larrosa García ¹, Maria Josep Cabañas Poy ¹, Maria Teresa Sanz-Martínez ⁵, Ana Vázquez ⁶, Maria Queral Gorgas Torner ¹ and Marta Miarons ^{1,7}

- ¹ Pharmacy Department, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus, 08035 Barcelona, Spain; sonia.garciagarcia@vallhebron.cat (S.G.G.); maria.larrosa@vallhebron.cat (M.L.G.); mjosep.cabanas@vallhebron.cat (M.J.C.P.); mariaqueral.gorgas@vallhebron.cat (M.Q.G.T.); martamiaronsf@gmail.com (M.M.)
- ² Paediatric Gastroenterology and Clinical Nutrition Department, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus, 08035 Barcelona, Spain; oscar.segarra@vallhebron.cat (Ó.S.C.); marina.alvarez@vallhebron.cat (M.Á.B.)
- ³ Department of Paediatrics, Obstetrics and Gynaecology, Preventive Medicine and Public Health of the Universitat Autònoma de Barcelona, 08193 Bellaterra, Spain
- ⁴ Pharmacy Department, Hospital Universitari de Bellvitge-IDIBELL, Feixa Llarga s/n, L'Hospitalet de Llobregat, 08907 Barcelona, Spain; npadulles@bellvitgehospital.cat
- ⁵ Immunology Department, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus, 08035 Barcelona, Spain; mariateresa.sanz@vallhebron.cat
- ⁶ Department of Applied Statistics, Universitat Autònoma de Barcelona, Bellaterra, 08193 Barcelona, Spain; ana.vazquez@uab.cat
- ⁷ Pharmacy Department, Consorci Hospitalari de Vic, 08500 Barcelona, Spain
- * Correspondence: susana.clemente@vallhebron.cat; Tel.: +34-934893121



Citation: Clemente Bautista, S.; Segarra Cantón, Ó.; Padullés-Zamora, N.; García García, S.; Álvarez Beltrán, M.; Larrosa García, M.; Cabañas Poy, M.J.; Sanz-Martínez, M.T.; Vázquez, A.; Gorgas Torner, M.Q.; et al. Long-Term Effectiveness and Safety of Proactive Therapeutic Drug Monitoring of Infliximab in Paediatric Inflammatory Bowel Disease: A Real-World Study. *Pharmaceutics* **2024**, *16*, 1577. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics16121577>

Academic Editor: Georg Hempel

Received: 6 November 2024

Revised: 3 December 2024

Accepted: 6 December 2024

Published: 10 December 2024



Copyright: © 2024 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: Background: This study evaluated the long-term effectiveness and safety of a multidisciplinary early proactive therapeutic drug monitoring (TDM) program combined with Bayesian forecasting for infliximab (IFX) dose adjustment in a real-world dataset of paediatric patients with inflammatory bowel disease (IBD). Methods: A descriptive, ambispective, single-centre study of paediatric patients with IBD who underwent IFX serum concentration measurements between September 2015 and September 2023. The patients received reactive TDM before September 2019 ($n = 17$) and proactive TDM thereafter ($n = 21$). We analysed for clinical, biological, and endoscopic remission; treatment failure; hospitalisations; emergency visits; and adverse drug reactions. The IFX doses were adjusted to maintain trough concentrations $\geq 5 \mu\text{g/mL}$, with specific targets for proactive TDM. Results: Of the 38 patients, 21 had Crohn's disease (CD), 16 ulcerative colitis (UC), and 1 undetermined IBD. The mean (standard deviation) IFX trough concentrations were 6.83 (5.66) $\mu\text{g/mL}$ (reactive) and 12.38 (9.24) $\mu\text{g/mL}$ (proactive) ($p = 0.08$). No statistically significant differences between groups were found in remission rates or treatment failure. The proactive group had fewer hospitalisations (14.29% vs. 23.53%; $p = 0.47$) and shorter median hospitalisation days (6 vs. 19; $p = 0.50$), although the difference was not statistically significant. The number of patients with adverse reactions (infusion related reactions and infections) was higher in the proactive group (38.10% vs. 23.53%; $p = 0.34$) but the difference was not significantly different. Conclusions: Proactive TDM showed no significant differences in treatment outcomes compared to reactive TDM. However, the results in both the reactive and proactive TDM groups were not worse than those reported in other studies. Further studies with larger samples are needed to optimize the treatment strategies for pediatric IBD patients.

Keywords: therapeutic drug monitoring; infliximab; inflammatory bowel diseases; children

1. Introduction

Biological therapy has revolutionised the treatment of paediatric inflammatory bowel disease (IBD). Infliximab (IFX), a recombinant chimeric immunoglobulin G1 monoclonal antibody, neutralises the biological activity of soluble and membrane-bound tumour necrosis factor-alpha (TNF- α) [1]. IFX was the first anti-tumour necrosis factor (anti-TNF) therapy approved for paediatric use in both Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC) [2].

Despite its effectiveness, IFX therapy poses significant challenges. Approximately 10–30% of patients do not respond to induction therapy, and around 40–50% of initial responders eventually lose responsiveness. Both primary non-response and secondary loss of response are due to low trough concentrations, high titres of antibodies to IFX (ATI), or both. This loss of response is associated with disease flares, hospitalisation, surgical intervention, limited therapeutic options, and a decline in quality of life [3–8].

In order to quantify the severity of IBD and to evaluate the responses to different treatments, clinical activity indices (Paediatric Crohn Disease Activity Index (PCDAI) and Paediatric Ulcerative Colitis Activity Index (PUCAI)), endoscopic activity scores (Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease (SES-CD) and Mayo for UC), and different serological and fecal inflammatory biomarkers can be used [9–12].

Therapeutic drug monitoring (TDM) has emerged as a tool for optimising biological therapy in children with IBD. TDM involves measuring drug concentrations and antibody levels for optimised efficacy and reduced toxicity [2,13]. Despite the widespread use in clinical practice, questions remain about the appropriateness of proactive vs. reactive TDM, timing of monitoring (induction, maintenance, or both), frequency of monitoring (weeks to monitor in induction and maintenance), and concentration thresholds for different phenotypes to achieve clinical, biological, and endoscopic remission [2].

Higher trough serum concentrations (Cmins) have been positively associated with better responses to anti-TNF therapy in both adults and children with IBD, including CD and UC [14–16]. The European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) and the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) guidelines recommend IFX-targeted Cmins ≥ 25 and ≥ 15 $\mu\text{g/mL}$ at infusions two (week = 2) and three (week = 6), respectively, and in maintenance a Cmin ≥ 5 $\mu\text{g/mL}$ for endoscopic healing [3,14]. Specific phenotypes, such as perianal fistulising disease and severe very early onset IBD (VEOIBD) (patients whose age of onset is younger than six years), may require in maintenance a Cmin ≥ 12.7 $\mu\text{g/mL}$ for optimal fistula and mucosa healing [3,17–19].

TDM strategies can be categorised as reactive or proactive [2,13,20]. Reactive TDM is used to assess partial response and secondary loss of response, while proactive TDM guides dose individualisation to target appropriate Cmins, potentially reducing the risk of disease relapse, treatment failure, and drug immunogenicity [21–23]. The proactive TDM of IFX can also aid in treatment de-escalation [24–28] and optimising monotherapy, avoiding the need to use an immunomodulator, thereby avoiding potential toxicities [29,30]. The preliminary data, primarily from retrospective studies, suggest that proactive TDM is beneficial for patients with IBD [22,23,31]; however, its application in clinical practice remains controversial due to the limited prospective studies [15] and randomised controlled trials (RCTs) [32–35].

The combination of TDM with a Bayesian approach using population pharmacokinetic (popPK) models has been proposed for enhanced efficacy [20,23,26,34]. However, this model-informed precision dosing (MIPD) requires evidence of improved efficacy, reduced toxicity, or reduced costs to be widely adopted.

This study aimed to evaluate the long-term effectiveness and safety of a multidisciplinary early proactive TDM programme as a tool for IFX dose adjustment in a real-world dataset of paediatric patients with IBD.

2. Material and Methods

2.1. Study Design

This study was a descriptive, longitudinal, ambispective, single-centre study including paediatric patients (≤ 18 years old) with IBD who underwent IFX serum concentration measurements between September 2015 and September 2023. The study was conducted under the follow-up of the Paediatric Gastroenterology Department of the Hospital Universitari Vall d'Hebron (HUVH), Spain. Approval for this study was granted by the Clinical Research Ethics Committee of the HUVH (protocol code SCB-INF-2020-01; March 2020), and all patients or their relatives provided written informed consent.

In September 2015, IFX serum concentration measurements were initiated at the HUVH, and by September 2019, proactive TDM utilising MIPD was implemented. The study was divided into two distinct periods based on the policy for IFX dose adjustment: (1) phase 1, which included retrospective data from a 48-month pre-intervention period; (2) phase 2, which included prospective data from a 48-month intervention period. In phase 1, before September 2019, IFX dose adjustments were performed based on TDM and the clinical response (reactive TDM). In phase 2, starting in September 2019, IFX dose adjustments were performed using MIPD during both the induction and maintenance phases (proactive TDM).

To avoid confounding bias, data from the proactive TDM period were excluded for patients who had initially been monitored reactively. This ensured a clear comparison of the efficacy and safety of proactive vs. reactive TDM.

Figure 1 shows the dosing regimens for intravenous IFX (Remicade[®] or biosimilar, Inflectra[®], or Remsima[®]) according to the type of IBD (CD, moderate UC, or severe UC) used in our centre. The UC severity was classified using the Mayo score and PUCAI. Moderate UC was defined by a Mayo score of 2 with a PUCAI < 34 and severe UC by a Mayo score of 3 or a Mayo score of 2 with a PUCAI ≥ 35 .

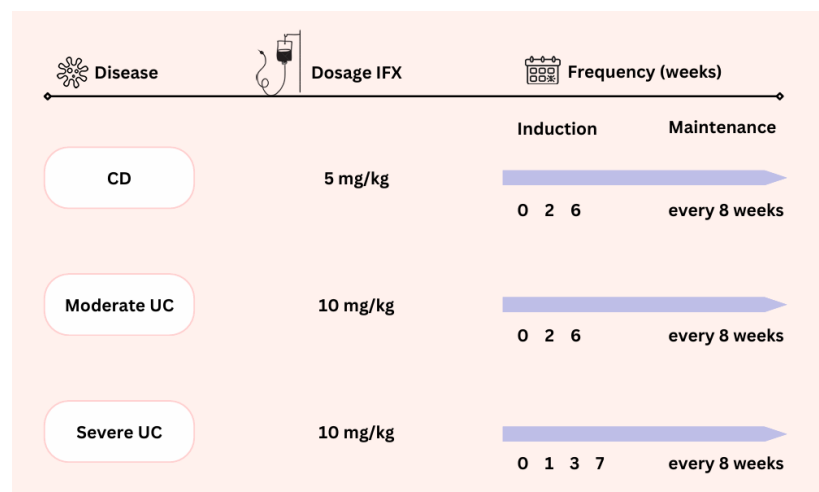


Figure 1. Dosing regimen of infliximab (IFX) according to the types of inflammatory bowel disease. CD = Crohn's disease; UC = ulcerative colitis.

Our TDM proactive protocol included assessments of IFX Cmins at induction (weeks 2 and 6 for CD and moderate UC and weeks 1, 3, and 7 for severe UC) and during maintenance (weeks 14–15 and every six months thereafter). At induction, the target Cmins were >25 $\mu\text{g/mL}$ at weeks 1, 2, and 3 and >15 $\mu\text{g/mL}$ at weeks 6 and 7, and in maintenance the target Cmin range was 5–8 $\mu\text{g/mL}$. In the case of fistulising CD, including perianal fistula, or severe VEOIBD, the target Cmin range in maintenance was 10–15 $\mu\text{g/mL}$. The trough target concentrations were based on the recommendations of the ECCO-ESPGHAN guidelines (based mainly on the studies of Clarkston et al., Papamichael et al., and El-

Matary et al.) and other previous studies, such as those by Kennedy et al., Yarur et al., and Assa et al. [3,14–18].

2.2. Serum Samples and Data Collection

Data from paediatric patients diagnosed with IBD and treated with IFX were collected from routine TDM files (SAP® (Baden-Württemberg, Germany), Silicon (Beirut, Lebanon), and Modulab® (Kortrijk, Belgium) computer systems) and migrated to a common database (Excel®, Microsoft 365 MSO, version 2401). Research Electronic Data Capture software (REDCap version 14.2.2, Vanderbilt University, Nashville, TN, USA) was also used to record the data. The patients were coded using correlative numbers, ensuring data dissociation and maintaining confidentiality.

Blood samples were collected from all patients before intravenous infusion to obtain their IFX Cmin and ATI. The following information was recorded for each patient: sex, weight, height, age at diagnosis of IBD (VEOIBD and severe VEOIBD), type of IBD, location or extent and behaviour or severity of the disease, presence of perianal fistulising disease, disease activity (PCDAI for CD and PUCAI for UC), age at the start of IFX administration, concomitant use of immunomodulatory drugs (i.e., thiopurines or methotrexate), extraintestinal manifestations (musculoskeletal, dermatological, haepatopancreatobiliary, ocular, or others), and cigarette smoking. Severe VEOIBD patients were considered those requiring intensified doses and frequencies during maintenance to achieve an IFX Cmin > 10 µg/mL. The disease extent and behaviour were defined according to the Paris Classification [36]. The biological and analytical parameters collected included albumin, faecal calprotectin (FC), erythrocyte sedimentation rate (ESR), serum C-reactive protein (CRP), alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, bilirubin, creatinine, urea, potassium, sodium, and complete blood count (haemoglobin, haematocrit, erythrocytes, platelets, leukocytes, neutrophils, eosinophils, basophils, and monocytes) levels, as well as *HLADQA1*05*.

2.3. Laboratory Tests

The study period overlapped with the use of two different IFX drug-sensitive assays, an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) with a TRITURUS® analyzer (Grifols, Sant Cugat del Vallès, Spain) until May 2022, followed by chemiluminescence immunoassays (CLIAs) with an IDS-i10 CLIA analyzer (Immunodiagnostic Systems, Bordon, United Kingdom). The ELISA determined the IFX serum concentrations and ATI following the manufacturer's instructions, using the Promonitor test (Grifols, Sant Cugat del Vallès, Spain) before June 2019 and the Lisa Tracker test (Theradiag, Croissy Beaubourg, France) from June 2019 to May 2022. The IFX concentrations are expressed in µg/mL. The lower limit of quantification (LOQ) was 0.035 µg/mL for Promonitor and 0.01 µg/mL for Lisa Tracker. In both cases, the dilution buffer included in the kit was used to dilute those samples with a concentration higher than the upper LOQ (14.4 µg/mL for Promonitor and 20 µg/mL for Lisa Tracker). For Promonitor, ATI are expressed in absorbance units (AU)/mL. The LOQ for ATI was 2 AU/mL and the results are expressed as positive (>2 AU/mL) or negative (<2 AU/mL). In the case of Lisa Tracker, the ATI results are expressed in ng/mL and are detectable (>10 ng/mL) or undetectable (<10 ng/mL).

For the CLIAs, using an i-Traker from Theradiag, the lower LOQ was 0.3 and the upper LOQ was 24 µg/mL, with the dilution for samples exceeding 24 µg/mL. ATI results are categorised as detectable (>10 ng/mL) or undetectable (<10 ng/mL).

ATI determinations were conducted if the IFX concentrations were ≤3 µg/mL (before October 2019, antibodies were measured regardless of the IFX value).

The immunology laboratory validated the correlation between values before transitioning between the different tests (Figures S1 and S2).

2.4. Therapeutic Drug Monitoring and Samples

Before September 2019, the IFX Cmins were drawn according to the prescriber's criteria. From September 2019 onwards, the IFX Cmins were systematically collected before

the administration of induction doses (starting in weeks 1 or 2, after the first administration) and maintenance doses (every six months). In case of dose adjustment due to inadequate levels or loss of response, the monitoring times were adapted, during both induction and maintenance, according to the multidisciplinary team's decision. The blood samples were obtained by venipuncture, collected in a tube with clot activator and gel separator (BD Vacutainer® SST™ II Advance 8.5 mL) for serum determination, and processed within the following 4 h by the HUVH Immunology Laboratory. The samples were centrifuged at $2000 \times g$ for 10 min and the serum obtained was divided into two aliquots and stored at $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ and $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$. The serum samples were analysed at the HUVH Immunology Laboratory. The laboratory turn-around time for ELISAs was 15 days and for CLIAs 4 days.

2.5. Predictions to Individualise Dosing

The dose prediction started immediately after having an infratherapeutic IFX Cmin, either during induction or maintenance, through MIPD. The observed IFX Cmins before intervention were used to estimate the clearance (CL), inter-compartmental clearance (Q), and central and peripheral distribution volumes (Vc and Vp), using the popPK model previously reported by Fasanmade et al. (2011) and implemented in non-linear mixed-effects modelling (NONMEM) software (version 7.4.3; Icon Development Solutions, Ellicott City, MD, USA) [37]. We calculated the predicted IFX Cmins for various dosing schemes for each patient. After predicting the concentration–time curve using various dosing schemes, we selected the optimal dosing regimen that would maintain the appropriate concentration for each patient. This information, along with biological, clinical, and endoscopic outcomes, was used to draw up a pharmacokinetic report with the patient-adapted dosage recommendation [23,26].

2.6. Therapeutic Outcomes

The effectiveness variables were clinical, biological, and endoscopic remission; treatment failure; hospitalisations or emergency visits during treatment; and IBD-related surgery. The follow-up period for IBD-related surgery was extended 24 months beyond IFX discontinuation. The cut-off times to assess remissions and treatment failure were conducted at the end of induction and the end of each year of TDM (weeks 52, 104, 156, and 208).

The disease was considered to be in clinical remission if the disease activity scores were <10 . Biological remission was defined as a CRP $\leq 0.5\text{ mg/dL}$ in combination with a decrease in baseline FC (if FC is $<250\text{ mg/kg}$). Lastly, endoscopic remission was considered if there was mucosal healing (Mayo index value ≤ 1) for UC and a SES-CD < 3 for CD [3,38].

The clinical activity scores were determined during routine follow-up visits corresponding to sampling and administration times. The endoscopies were performed according to clinical criteria.

Treatment failure was defined as IFX discontinuation. The reasons for treatment failure included a loss of response despite therapeutic IFX concentrations (pharmacodynamic failure) and serious adverse events that compromised patient safety, including severe infusion-related reactions (SIRRs) or non-reversible ATI. A loss of response was considered as clinical worsening in a patient who previously had a clinical response or remission or an increase in biomarkers (CRP $> 0.5\text{ mg/dL}$ and/or FC $\geq 250\text{ mg/dL}$).

The causes of hospital admissions or emergency visits were classified into IBD-related complications, IBD-related surgery, and IFX-related adverse reactions. IBD-related hospitalisations or emergency visits were defined as any hospitalisation due to disease flare-up (intestinal obstruction, fissure, symptomatic fistula, abscess, or gastrointestinal symptoms secondary to IBD, such as abdominal pain, diarrhoea, constipation, or gastrointestinal bleeding). IBD-related surgical hospitalisation was defined as any hospitalisation due to surgery. The IBD-related surgeries included total or partial bowel resection and ostomy.

Regarding safety, we recorded adverse reactions that could be directly related to IFX (infusion-related reactions (IRRs, infections, and paradoxical psoriasis), as well as the number of emergency department visits or hospitalisations related to these adverse reactions. The adverse reactions were classified as serious (inability to attend school or perform normal daily activity), moderate (sufficient discomfort to reduce or affect normal daily activity), or mild (discomfort was observed but did not affect normal daily activity). We registered the number of intensifications or de-intensifications performed. The reasons for regimen adjustments included: (1) Cmins outside the established range during both induction and maintenance according to our protocol; (2) high biomarkers (CRP > 0.5 mg/dL and/or FC > 250 mg/kg) and/or clinical non-response (PCDAI and PUCAI > 10); (3) Cmins outside the established range together with high biomarkers and/or clinical non-response; (4) withdrawal of immunosuppression; (5) Cmins outside the established range plus antibody development; (6) changed target levels due a change in the course of the disease.

2.7. Statistical Analysis

Descriptive statistics were provided using the median and IQR or mean and standard deviation (SD) for continuous variables and the frequency and percentage for categorical variables. Quantitative variables were tested for a normal distribution using the Shapiro–Wilk test. The continuous normal variables were compared using the t-test and the Wilcoxon test was applied for non-normal variables. The χ^2 test or likelihood ratio was used for categorical variables, as appropriate. The effect of the TDM type (proactive vs. reactive) on the cumulative probability of therapeutic outcomes of interest was evaluated using Kaplan–Meier curves for the probability of treatment failure. The curves were compared using the log-rank test. Additionally, a subgroup analysis was conducted to evaluate the effectiveness variables in severe VEOIBD patients. Proportional hazard models or Cox models were established for the time to treatment failure to determine the effects of different variables that could be associated with therapeutic outcomes. The results are shown as hazard ratios (HRs) and the corresponding confidence intervals for the univariate and multivariate models. The significance level was set at 0.05 in all tests. All results were obtained with SAS v9.4, SAS Institute, Inc. (Cary, NC, USA).

3. Results

3.1. Patient Characteristics

A total of 38 patients were included in the study. The patient demographic, clinical, and laboratory characteristics are shown in Table 1 and Table S1. The baseline and disease patient characteristics, as well as laboratory values, were comparable between the proactive and reactive TDM groups. We found no statistically significant differences ($p > 0.05$), except for the number of severe VEOIBDs ($p = 0.02$), as four patients with severe VEOIBD were monitored proactively.

Table 1. Baseline characteristics of the patients included in the study.

	Total Cohort (n = 38)	Proactive TDM (n = 21)	Reactive TDM (n = 17)	p-Value
Sex; n = men (%)	24 (63.16)	11 (52.38)	13 (76.47)	0.13
Weight (kg) Mean (SD)	37.85 (16.76)	38.67 (19.25)	36.84 (13.58)	0.74
Body Mass Index (kg/m ²) Median (IQR)	16.71 (15.05–19.23)	16.81 (15.83–19.22)	16.60 (15.05–19.18)	0.62

Table 1. Cont.

	Total Cohort (n = 38)	Proactive TDM (n = 21)	Reactive TDM (n = 17)	p-Value
Age at diagnosis IBD (years)				
Median (IQR)	11.68 (6.90–14.26)	11.05 (6.08–14.62)	11.92 (11.03–14.20)	
<2 years; n (%)	2 (5.26)	2 (9.52)	0 (0)	0.5
2–5 years; n (%)	4 (10.53)	3 (14.29)	1 (5.88)	0.31
6–9 years; n (%)	7 (18.42)	4 (19.05)	3 (17.65)	
10–17 years; n (%)	25 (65.79)	12 (57.14)	13 (76.47)	
VEOIBD (<6) years; n (%)	6 (15.79)	5 (23.81)	1 (5.88)	
Severe VEOIBD; n (%)	4 (10.53)	4 (19.05)	0 (0)	0.02
Age at diagnosis (years)				
Median (IQR)	1.96 (1.01–2.99)	1.96 (1.01–2.99)	--	
IBD type; n (%)				
CD	21 (55.26)	11 (52.38)	10 (58.82)	0.36
UC	16 (42.11)	10 (47.62)	6 (35.29)	
Undetermined	1 (2.63)	0	1 (5.88)	
CD				
CD age at diagnosis; n (%)				
A1a	9 (42.86)	5 (45.45)	4 (40.00)	0.80
A1b	12 (57.14)	6 (54.55)	6 (60.00)	
CD Location; n (%)				
L1	5 (23.81)	3 (27.27)	2 (20.00)	0.70
L2	3 (14.29)	1 (9.09)	2 (20.00)	0.47
L3	13 (61.90)	7 (63.64)	6 (60.00)	0.86
L4a	5 (23.81)	3 (27.27)	2 (20.00)	0.70
L4b	1 (4.76)	1 (9.09)	0 (0)	0.25
CD behaviour; n (%)				
B1	19 (90.48)	10 (90.91)	9 (90.00)	0.94
B2	1 (4.76)	0	1 (10.00)	0.21
B3	2 (9.52)	2 (18.18)	0	0.10
p	8 (38.10)	6 (54.55)	2 (20.00)	0.10
Growth; n (%)				
G0	17 (80.95)	8 (72.73)	9 (90.00)	0.30
G1	4 (19.05)	3 (27.27)	1 (10.00)	
Perianal fistulising disease; n (%)	6 (28.57)	4 (36.36)	2 (20.00)	0.40
PCDAI				
Median (IQR)	20 (15–25)	20 (15–27.5)	21.25 (15–25)	0.86
UC				
UC extent; n (%)				
E1	1 (6.25)	1 (10.00)	0	0.75
E2	2 (12.50)	1 (10.00)	1 (16.67)	
E3	2 (12.50)	1 (10.00)	1 (16.67)	
E4	11 (68.75)	7 (70.00)	4 (66.67)	

Table 1. Cont.

	Total Cohort (n = 38)	Proactive TDM (n = 21)	Reactive TDM (n = 17)	p-Value
UC severity; n (%)				
S0	12 (75.00)	9 (90.00)	3 (50.00)	0.07
S1	4 (25.00)	1 (10.00)	3 (50.00)	
PUCAI; Mean (SD)	39.06 (20.10)	36 (20.92)	44.18 (19.34)	0.45
Overall population				
Extraintestinal manifestations				
Patients; n (%)	9 (23.68)	6 (28.57)	3 (17.64)	0.43
EIMs, n	11	8	3	
Median (IQR)	0 (0–0)	0 (0–1)	0 (0–0)	0.39
Number EIMs by patient; n (%)				
Patients with 0 EIM	29 (76.32)	15 (71.43)	14 (82.35)	0.28
Patients with 1 EIM	7 (18.42)	4 (19.05)	3 (17.65)	
Patients with 2 EIMs	2 (5.26)	2 (9.52)	0 (0)	
Type of EIM, n (% n EIM/patients with EIM)				
Musculoskeletal	7 (77.78)	5 (83.33)	2 (66.67)	0.58
Dermatologic	1 (11.11)	1 (16.67)	0 (0)	0.35
Ocular	1 (11.11)	1 (16.67)	0 (0)	0.35
Hepatopancreatobiliary	2 (22.22)	1 (16.67)	1 (33.33)	0.58
Age at start of IFX Median (IQR)	13.07 (8.63–15.18)	13.02 (8.63–15.36)	13.11 (11.44–14.71)	0.84
Concurrent medication				
(AZA, 6-MP, MTX); n (%)	35 (92.11)	19 (90.48)	16 (94.12)	0.68
AZA; n (%)	34 (89.47)	19 (90.48)	15 (88.24)	0.82
6-MP; n (%)	1 (2.63)	0	1 (5.88)	0.20
Corticosteroid; n (%)	20 (52.63)	9 (42.86)	11 (64.71)	0.18
Mycophenolate; n (%)	1 (2.63)	0	1 (5.88)	0.20
Tacrolimus; n (%)	1 (2.63)	0	1 (5.88)	0.20
Mesalazine; n (%)	8 (21.05)	6 (28.57)	2 (11.76)	0.20
Smoker; n (%)	1 (2.63)	0	1 (5.88)	0.20
HLA-DQA1*05; n (%)				
Positive	11 (28.95)	5 (23.81)	6 (35.29)	0.40
Negative	19 (50.00)	10 (47.62)	9 (52.94)	
Not determined	8 (21.05)	6 (28.57)	2 (11.76)	
CRP (mg/dL) Median (IQR)	0.98 (0.30–2.91)	1.42 (0.21–3.31)	0.90 (0.48–2.39)	0.95
ESR (mm/h) Median (IQR)	63 (44–110)	55 (42–81)	77 (52–117)	0.20
Faecal Calprotectin (mg/kg) Median (IQR)	821 (382–174)	1150 (520–1740)	534 (299–1844)	0.19
Albumin (g/dL) Median (IQR)	3.80 (3.50–4.10)	3.90 (3.50–4.20)	3.80 (3.50–3.99)	0.46

AZA = azathioprine; CD = Crohn's disease; CRP = C-reactive protein; ESR = erythrocyte sedimentation rate; EIM = extraintestinal manifestation; 6-MP = 6-mercaptopurine; IQR = interquartile range; MTX = methotrexate; PCDAI = Paediatric Crohn's Disease Activity Index; PUCAI = Paediatric Ulcerative Colitis Activity Index; TDM = therapeutic drug monitoring; UC = ulcerative colitis; -- = no date.

Based on their first IFX Cmin determination, the patients were characterised as having undergone either proactive (21; 55.26%) or reactive (17; 44.74%) TDM. The median (IQR) follow-up periods of the patients were 435 (315–793) days for proactive and 723 (522–1003) days for reactive TDM patients. In reactive TDM, the median (IQR) of the time between IFX therapy initiation and the first IFX Cmin determination was 154 (70–371) days.

3.2. Administrations, Trough Concentrations, and Antibodies to IFX

A total of 645 administrations were recorded. The mean (SD) total doses per administration were 9.05 (2.07) and 7.06 (1.63) mg/kg in proactive and reactive TDM, respectively ($p < 0.01$). The frequency rates during maintenance (mean (SD)) were 5.29 (1.72) and 6.99 (1.72) weeks in proactive and reactive TDM, respectively ($p < 0.01$) (Table 2).

Table 2. Therapeutic drug monitoring outcomes.

	Total Cohort (n = 38)	Proactive TDM (n = 21)	Reactive TDM (n = 17)	p-Value
Number of administrations (mean, SD)	645 17.16 (9.51)	349 17 (10.40)	296 17.35 (8.60)	0.91
Dosage of administration (mean, SD)				
Total (mg/kg)	8.14 (2.12)	9.05 (2.07)	7.06 (1.63)	<0.01
Induction (mg/kg)	7.57 (2.08)	8.34 (2.09)	6.57 (1.60)	<0.01
Maintenance (mg/kg)	8.31 (2.08)	9.28 (1.98)	7.21 (1.61)	<0.01
Maintenance (mg/kg/month)	7.19 (5.12)	9.09 (5.91)	5.05 (2.82)	0.02
Dosage of administration Severe VEOIBD (n = 4) (mean, SD)				
Total (mg/kg)		10.27 (2.37)		
Induction (mg/kg)		9.72 (1.49)		--
Maintenance (mg/kg)		10.49 (2.61)		
Maintenance (mg/kg/month)		16.04 (7.99)		
Frequency maintenance (weeks) (mean, SD)	6.09 (1.92)	5.29 (1.72)	6.99 (1.72)	<0.01
Frequency maintenance (weeks) Severe VEOIBD (n = 4) (mean, SD)		3.29 (1.38)		--
Number serum samples (Cmin); n (%)	266	211	55	
Induction	86 (32.33)	75 (35.55)	11 (20.00)	
Maintenance	180 (67.67)	136 (64.45)	44 (80.00)	
Cmin IFX (µg/mL): induction (mean, SD)	11.48 (12.13)	17.84 (15.10)	7.69 (7.51)	0.06
Cmin IFX (µg/mL): induction (mean, SD)				
Week 1–3	21.28 (15.22)	22.36 (15.20)	10.02 (14.02) *	
Week 5–7	12.43 (8.67)	13.81 (8.00)	3.38 (5.73) *	
Week 12–14	10.93 (5.58)	11.49 (5.37)	12.07 (8.21) *	
Cmin IFX (µg/mL): maintenance (mean, SD)	11.05 (8.82)	12.38 (9.24)	6.83 (5.66)	0.08
Cmin IFX (µg/mL): maintenance Severe VEOIBD (n = 4) (median, IQR)		15.70 (10.17–22.2)		--
Patients with ATI (n, %);	3 (7.89%)	2 (9.52%)	1 (5.88%)	
Irreversible (days between starting IFX and development of ATI)	2	1 (14)	1 (195)	
Reversible (days between starting IFX and development of ATI)	1	1 (637)	0	

ATI: antibodies to IFX; Cmin: trough concentration; IFX: infliximab; SD: standard deviation; TDM: therapeutic drug monitoring; VEOIBD: very early onset inflammatory bowel disease; * mean (SD) calculated with the number of samples from weeks 1–3 = 2; weeks 5–7 = 3; weeks 12–14 = 3; --: no date.

Two hundred and sixty-six samples of IFX Cmins were obtained. The mean (SD) Cmin levels during maintenance were 12.38 (9.24) and 6.83 (5.66) µg/mL in the proactive and reactive TDM groups, respectively ($p = 0.08$) (Table 2).

During the induction phase, the percentages of IFX Cmin of patients with proactive TDM achieving target concentrations were 28.57% at weeks 1–3, 50% at weeks 5–7, and 86.66% at the end of induction. During maintenance, target concentrations were achieved in 76.47% and 47.77% of Cmins in the proactive and reactive TDM groups, respectively. Twelve (70.59%), seven (87.50%), and two (100%) patients achieved target concentrations in the proactive TDM group at the end of the first, second, and third year, vs. four (44%), seven (70%), and two (66.67%) patients in the reactive TDM group, respectively.

In the case of severe VEOIBD, the mean (SD) total dose per administration was 10.27 mg/kg (2.37). The frequency (mean [SD]) during induction was 2.70 (1.60) and 3.29 (1.38) weeks during maintenance. Lastly, the mean (SD) Cmin during maintenance was 18.26 (12.77) µg/mL. As shown in Table 2, all four patients with severe VEOIBD were on proactive monitoring.

Regarding immunogenicity, three patients developed ATI, one of whom, with an ATI level of 22.1 ng/mL, did so reversibly after increasing the IFX dosage. The median (range) time to onset of ATI was 282 (14–637) days (Table 2).

3.3. Treatment Intervention

A total of 93 out of 266 (35%) patient-adapted dosages and/or frequencies were adjusted after the IFX Cmins were determined (65 intensifications and 28 de-intensifications). In proactive TDM, there were 1.10 patient-adapted regimens per 100 days of TDM during induction and 0.57 during maintenance (Table 3). This rate increased in severe VEOIBD patients, with 1.82 patient-adapted regimens per 100 days of treatment during induction and 0.87 during maintenance (Table 4).

Table 3. Description of optimised posologies in proactive vs. reactive TDM in inflammatory bowel disease (n = 38 patients).

	Optimised Posologies	Intensifications	De-Intensifications	N Cmin	Days of TDM	Optimised Posologies/N Cmin (%)	N Cmin/Days of TDM (%)	Optimised Posologies/Days of TDM (%)
Proactive TDM Induction	21	19	2	75	1909	28	3.9	1.10
Proactive TDM Maintenance	55	32	23	136	9862	40.44	1.38	0.57
Reactive TDM Induction	6	6	0	11	1644	54.55	0.67	0.36
Reactive TDM Maintenance	11	8	3	44	11,381	24.44	0.40	0.10
Total	93	65	28	266	24,796	34.96	1.07	0.38

Cmin = trough concentration; N = number; TDM = therapeutic drug monitoring; days of TDM = total number of days that the patients have been monitored in these period of time.

Table 4. Descriptive of optimised posologies in proactive TDM in severe very early onset inflammatory bowel disease (VEOIBD) (n = 4 patients).

	Optimised Posologies	Intensifications	De-Intensifications	N Cmin	Days of TDM	Optimised Posologies/N Cmin (%)	N Cmin/Days of TDM (%)	Optimised Posologies/Days of TDM (%)
Proactive TDM Induction	8	8	0	19	439	42.11	4.33	1.82
Proactive TDM Maintenance	12	5	7	39	1387	30.77	2.81	0.87
Total	20	13	7	58	1826	34.48	3.18	1.10

Cmin = trough concentration; N = number; TDM = therapeutic drug monitoring; days of TDM = total number of days that the patients have been monitored in these period of time.

The IFX regimen was maintained without any adjustment during the period that the patient was proactively monitored in 2 out of 21 patients.

The IFX induction regimen was modified in 13 of the 21 (61.90%) patients monitored proactively. Analysing the data by subgroups, the IFX dosing during induction, according to our protocol, was modified in 6 of the 11 patients with CD (54.54%) and 7 of the 10 (70%) with UC.

The only reason for de-intensification was a Cmin above the recommended levels. In cases of intensification, the main reason for a change in dosing was a Cmin below the range (62.37%), followed by a Cmin below the range together with high biomarkers and/or clinical non-response (25.81%). The percentage of total treatment interventions that achieved their goal was 59.25% during induction and 60.60% during maintenance. If we analyse this according to monitoring strategy, the percentage of treatment interventions that achieved their goals during induction was 63.16% in proactive TDM vs. 33.33% in reactive TDM and during maintenance, and 61.82% in proactive TDM vs. 54.54% in reactive TDM. Figure 2 shows a visual representation of the reasons for treatment interventions and the number of interventions that achieved the established therapeutic objective.

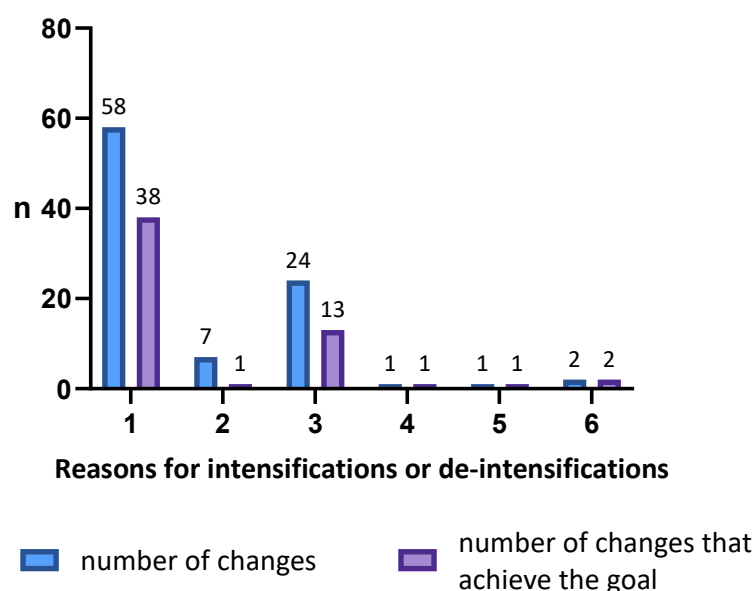


Figure 2. Reasons for intensifications or de-intensifications of infliximab: (1) Cmin outside the established range during both induction and maintenance according to the institutional protocol; (2) high clinical biomarkers (CRP > 0.5 mg/dL and/or FC > 250 mg/kg) and/or clinical non-response (PCDAI and PUCAI > 10); (3) Cmin outside the established range combined with high biomarkers and/or clinical non-response; (4) immunosuppression withdrawal; (5) Cmin outside the established range plus antibody development; (6) change in target levels due to a change in the disease. Cmin = trough concentration; CRP = C-reactive protein; FC = faecal calprotectin; PCDAI = Paediatric Crohn's Disease Activity Index; PUCAI = Paediatric Ulcerative Colitis Activity Index.

3.4. Efficacy

3.4.1. Treatment Failures and Loss of Response

Of the entire cohort, seven (18.42%) patients experienced treatment failure during follow-up (median (IQR) of 652 {371–965} days), four (19.04%) in the proactive TDM group and three (17.64%) in the reactive TDM group. Two patients (5.26%) experienced primary loss of response, both in the proactive TDM group; five (14.28%) experienced secondary loss of response, two in the proactive vs. three in the reactive TDM group. The causes of primary loss of response were ATI generation with subsequent SIRR in one case and pharmacodynamic failure in the other. Regarding secondary loss of response, one was due to ATI generation and the other four were due to pharmacodynamic causes. There

were no treatment failures due to adverse reactions. During the study period, there were losses of follow-up for reasons other than treatment failure, such as the transition from the paediatric to the adult IBD unit ($n = 3$), moving out of the hospital's catchment area ($n = 1$), and a lack of control of extraintestinal symptoms (joint) ($n = 1$). Notably, there was a decrease in the number of patients over time, as not all patients had prolonged follow-up periods (Table 5).

Table 5. Results for remission and treatment failure of proactive vs. reactive TDM at different follow-up times.

	Total Cohort (n = 38)	Proactive TDM (n = 21)	Reactive TDM (n = 17)	p-Value
Days of TDM	24,796	11,771	13,025	
Median (IQR)	652 (371–965)	435 (315–793)	723 (522–1003)	
N° of patients in w = 0	38	21	17	
At the end of Induction				
Cmin IFX ($\mu\text{g/mL}$), mean (SD)	10.93 (5.58)	11.49 (5.37)	12.07 (8.21) *	0.88
Clinical Remission; n (%)	33 (86.84)	18 (85.71)	15 (88.24)	0.82
Biological Remission; n (%)	26 (68.42)	12 (57.14)	14 (82.35)	0.11
C + B Remission; n (%)	25 (65.79)	12 (57.14)	13 (76.47)	0.22
Treatment Failure; n (%):	2 (5.26)	2 (9.52):1SIRR/ATI+1PD	0	0.12
N° of patients in w = 15	35	19	16	
At the end of 1st year (w = 52)				
Cmin IFX ($\mu\text{g/mL}$), median (IQR)	8.1 (5.36–10.85)	9.80 (5.95–10.72)	4.60 (3.62–12.40)	0.28
Clinical Remission; n (%)	27 (77.14)	16 (84.21)	11 (68.75)	0.29
Biological Remission; n (%)	22 (62.86)	12 (63.16)	10 (62.50)	0.97
C+B Remission; n (%)	22 (62.86)	12 (63.16)	10 (62.50)	0.97
Treatment Failure; n (%):	3 (8.57)	1 (5.26): PD	2 (12.50): 1PD + 1ATI	0.46
N° of patients in w = 53	24	11	13	
At the end of 2nd year (w = 104)				
Cmin IFX ($\mu\text{g/mL}$), mean (SD)	8.99 (6.22)	11.41 (7.39)	7.04 (4.60)	0.14
Clinical Remission; n (%)	21 (87.50)	9 (81.82)	12 (92.31)	0.45
Biological Remission; n (%)	20 (83.33)	9 (81.82)	11 (84.62)	0.85
C+B Remission; n (%)	19 (79.17)	8 (72.73)	11 (84.62)	0.48
Treatment Failure; n (%):	1 (4.17)	0	1 (7.69): 1 PD	0.26
N° of patients in w = 105	9	3	6	
At the end of 3rd year (w = 156)				
Cmin IFX ($\mu\text{g/mL}$), median (IQR)	7.6 (5.27–13.10)	13.85 (13.10–14.60)	5.270 (2.06–7.60)	0.08
Clinical Remission; n (%)	8 (88.89)	2 (66.67)	6 (100)	0.12
Biological Remission; n (%)	7 (77.78)	1 (33.33)	6 (100)	0.02
C+B Remission; n (%)	7 (77.78)	1 (33.33)	6 (100)	0.02
Treatment Failure; n (%)	1 (11.11)	1 (33.33): 1PD	0	0.12
N° of patients in w = 157	3	1	2	
At the end of 4th year (w = 208)				
Cmin IFX ($\mu\text{g/mL}$), mean (SD)	5.71 (3.20)	9.4 (–)	3.87 (0.09)	--
Clinical Remission; n (%)	3 (100)	1 (100)	2 (100)	--
Biological Remission; n (%)	2 (66.67)	0 (0)	2 (100)	0.05
C+B Remission; n (%)	2 (66.67)	0 (0)	2 (100)	0.05
Treatment Failure; n (%)	0	0	0	--

ATI = antibodies to infliximab; C+B remission = clinical and biological remission; IQR = interquartile range; PD = pharmacodynamic failure; SIRR = severe infusion-related reaction; TDM = therapeutic drug monitoring; w = week; Cmin IFX = trough concentration of infliximab; days of TDM = total number of days that the patients have been monitored in these period of time; -- = no date; * mean (SD) calculated with a total of 3 samples.

We did not find any statistically significant differences in treatment failures between patients who underwent proactive and reactive TDM (Table 5). The Kaplan–Meier analysis did not demonstrate a significantly lower cumulative probability of treatment failure in patients who underwent proactive compared to reactive TDM (log-rank $p = 0.95$) (Figure 3).

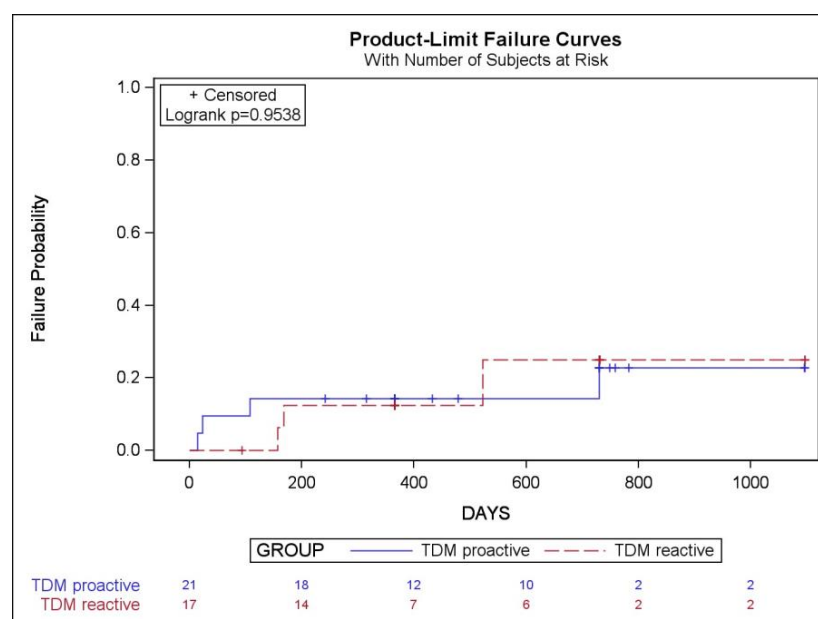


Figure 3. Kaplan–Meier cumulative probability curves for treatment failure with infliximab in children with inflammatory bowel disease undergoing proactive or reactive therapeutic drug monitoring (TDM).

Regarding treatment failures by type of IBD, comparing the four severe VEOIBD patients with the 34 other children, at week 52, the severe VEOIBD patients had higher treatment failure rates (25% vs. 6.45%; $p = 0.25$) (Table 6). If we analyse the ratio between treatment failures and follow-up times with IFX (years), we obtain a ratio of 0.20 for severe VEOIBD and 0.10 for not severe VEOIBD (0.05 for CD, 0.17 for UC) (Tables 6 and S2). There is no significant difference in the cumulative probability of treatment failure between patients with severe VEOIBD and those without (log-rank $p = 0.62$) (Figure 4). However, there does seem to be a trend suggesting a higher likelihood of treatment failure in patients with severe VEOIBD.

The Cox regression analysis did not identify the use of proactive TDM (hazard ratio (HR) = 1.045 [95% CI, 0.233–4.68], $p = 0.95$) and severe VEOIBD (HR = 0.589 [0.07–4.94], $p = 0.63$) as variables independently associated with treatment failure. A multivariate Cox analysis was carried out to determine whether there were differences in the risk of treatment failure according to the proactive TDM and VEOIBD variables. None of the variables included in the model were statistically significant ($p = 0.93$ and $p = 0.63$, respectively). The HR for proactive vs. reactive TDM was 0.931 (0.187–4.637) and the HR for severe VEOIBD vs. non-severe IBD was 0.569 (0.058–5.540) in this multivariate Cox analysis.

Table 6. Results for remission and treatment failure of Crohn’s disease (CD) and ulcerative colitis (UC) vs. severe very early onset inflammatory bowel disease (VEOIBD) at different follow-up times.

	Total Cohort	CD and UC	Severe VEOIBD	<i>p</i> -Value
Days of TDM	24,796	22,970	1826	
Median (IQR) (days)	640 (371–926)	672 (393–926)	376.5 (305–528)	
N° of patients in w = 0 At the end of Induction	38	34	4 (10.53)	
Cmin IFX (µg/mL), mean (SD)	10.93 (5.58)	10.29 (5.16)	16.11 (5.42)	0.07
Clinical Remission; n (%)	33 (86.84)	30 (88.24)	3 (75)	0.47
Biological Remission; n (%)	26 (68.42)	26 (76.47)	0 (0)	<0.01
Remission C+B; n (%)	25 (65.79)	25 (73.53)	0 (0)	<0.01
Treatment Failure; n (%):	2 (5.26)	2 (5.88): 1 SIRR/ATI + 1 PD	0 (0)	0.50

Table 6. Cont.

	Total Cohort	CD and UC	Severe VEOIBD	p-Value
N° of patients in w = 15	35	31	4	
At the end of 1st year (w = 52)				
Cmin IFX (µg/mL), mean (SD)	8.68 (4.60)	8.21 (3.89)	12.13 (8.68)	0.52
Clinical Remission; n (%)	27 (77.14)	25 (80.65)	2 (50)	0.19
Biological Remission; n (%)	22 (62.86)	20 (64.52)	2 (50)	0.58
Remission C+B; n (%)	22 (62.86)	20 (64.52)	2 (50)	0.58
Treatment Failure; n (%):	3 (8.57)	2 (6.45): 1 ATI+ 1 PD	1 (25): 1PD	0.25
N° of patients in w = 53	24	23	1	
At the end of 2nd year (w = 104)				
Cmin IFX (µg/mL), mean (SD)	8.99 (6.22)	7.94 (4.49)	26.8 (--)	--
Clinical Remission; n (%)	21 (87.50)	21 (91.30)	0 (0)	0.03
Biological Remission; n (%)	20 (83.33)	20 (86.96)	0 (0)	0.05
Remission C+B; n (%)	19 (79.17)	19 (82.61)	0 (0)	0.07
Treatment Failure; n (%)	1 (4.17)	1 (4.35): 1 PD	0 (0)	0.77
N° of patients in w = 105	9	9		
At the end of 3rd year (w = 156)				
Cmin IFX (µg/mL), mean (SD)	8.53 (5.27)	8.53 (5.27)		--
Clinical Remission; n (%)	8 (88.89)	8 (88.89)	0	--
Biological Remission; n (%)	7 (77.78)	7 (77.78)		--
Remission C+B; n (%)	7 (77.78)	7 (77.78)		--
Treatment Failure; n (%):	1 (11.11)	1 (11.11): 1 PD		--
N° of patients in w = 157	3	3		
At the end of 4th year (w = 208)				
Cmin IFX (µg/mL), mean (SD)	5.71 (3.20)	5.71 (3.20)		--
Clinical Remission; n (%)	3 (100)	3(100)	0	--
Biological Remission; n (%)	2 (66.67)	2 (66.67)		--
Remission C+B; n (%)	2 (66.67)	2 (66.67)		--
Treatment Failure; n (%):	0	0 (0)		--

ATI = antibodies to infliximab; CD = Crohn's disease; IQR: interquartile range; PD = pharmacodynamic failure; SIRR = severe infusion-related reaction; UC = ulcerative colitis; VEOIBD = very early onset inflammatory bowel disease; w = week; Cmin IFX = trough concentration of infliximab; days of TDM = total number of days that the patients were monitored in these periods of time; -- = no date.

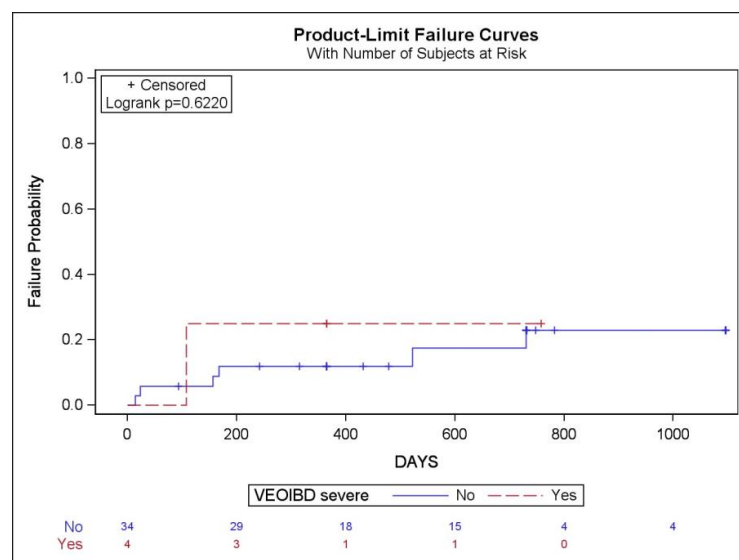


Figure 4. Kaplan–Meier cumulative probability curves for treatment failure with infliximab in children with inflammatory bowel disease according to severe or non-severe very early onset inflammatory bowel disease (VEOIBD).

After the discontinuation of IFX due to treatment failure, two patients underwent IBD-related surgery, one (4.76%) from the proactive TDM group and the other (5.88%) from the reactive TDM group. They were colectomised after discontinuing IFX, with a mean duration (SD) of 14 (5.67) months.

3.4.2. Clinical, Biological, and Endoscopic Remission

We did not find that patients who underwent proactive TDM had a statistically higher probability of clinical and biological remission compared to patients who underwent reactive TDM. However, at the end of the first year, the rate of clinical remission was higher with proactive TDM vs. reactive TDM (84.21% vs. 68.75%; $p = 0.29$) (Table 5).

Regarding clinical and biological remissions by type of IBD, Table 6 shows that severe VEOIBD presented lower remission rates at induction and the end of the first and second years of TDM in comparison with the other patients (0% vs. 73.53%, $p < 0.01$; 50% vs. 64.52%, $p = 0.58$; 0% vs. 82.61%, $p = 0.07$, respectively).

Endoscopic remission could only be confirmed in a few patients, as the endoscopies were performed according to medical decisions and not at defined times. In proactive TDM, during the first year of treatment, five patients underwent endoscopy, only one of whom was in remission (20%); in the second year, of the two endoscoped patients, only one (50%) was in remission. In contrast, at one year of treatment under reactive TDM, four patients underwent endoscopy, three (75%) of whom were in remission; in the second year, of the three endoscoped patients, two were in remission (66%).

In the CD patients, the mean (SD) SES-CD at the start of IFX treatment was 8 (5.28), while at one year of treatment, it was 1 (2.24). At one year of treatment, only four patients underwent endoscopy, of which three (75%) were in endoscopic remission; in the second year, only one patient who had an endoscopy was in remission. For UC, the mean (SD) Mayo score at the start of IFX treatment was 2 (0.62), while at one year of treatment, it was 2 (1.30). At one year of treatment, only five patients underwent endoscopy, and only one (20%) was in endoscopic remission. At the second year, of the four patients who underwent endoscopy, two (50%) were in remission.

For proactive TDM, five of the seven endoscopies were of UC patients, who again achieved worse endoscopic remission outcomes than CD patients.

3.4.3. Hospitalisations and Emergency Visits

Overall, seven (18.42%) patients were hospitalised and four (10.52%) had an emergency visit. Most hospitalisations were due to IBD-related complications (58.33%), followed by IFX-related adverse reactions (33%) and IBD-related surgeries (8.33%). In contrast, the main cause of emergency visits was due to IFX-related adverse reactions (90%), followed by IBD-related complications (10%) (Table 7).

The number of patients with hospital admissions was lower in the proactive than in the reactive TDM group (14.29% vs. 23.53%; $p = 0.47$), and the median (IQR) number of days of admission was lower in the proactive TDM group at 6 (5–14) vs. 19 (7.5–33) days ($p = 0.50$); however, these differences were not statistically significant. There were also no statistically significant difference in the causes of hospitalisation. The ratio of hospitalisations and days of hospitalisation per 1000 days of TDM were lower in proactive vs. reactive TDM at 0.42 and 2.12 vs. 0.54 and 6.22, respectively (Table 7 and Table S3).

Regarding emergency visits, two patients (9.52%) who underwent proactive TDM had eight emergency visits for IFX-related adverse reactions (100%), 80% of which were infections. One of these patients, with VEOIBD, had seven emergency visits. Among the patients undergoing reactive TDM, two (11.76%) had two emergency visits, one due to IBD-related complications and the other to adverse reactions to IFX. There were no significant differences between the two groups (Table S3).

Table 7. Hospital admissions in proactive vs. reactive TDM.

Hospital Admissions	TDM Total	TDM Proactive	TDM Reactive	<i>p</i> -Value
Patients; n (%)	38	21 (55.26)	17 (44.74)	
Days of TDM	24,796	11,771	13,025	
Median (IQR)	652 (371–965)	435 (315–793)	723 (522–1003)	
Hospital admissions, n	12	5	7	
Patients with hospital admissions; n (%)	7 (18.42)	3 (14.29)	4 (23.53)	0.47
Days of hospital admissions				
Median (IQR)	13 (5–25)	6 (5–14)	19 (7.5–33)	0.50

IFX = infliximab; IQR = interquartile range; TDM = therapeutic drug monitoring; days of TDM = total number of days that the patients were monitored in these periods of time.

3.5. Safety

Infections (60%) were the main reasons for IFX-related adverse reactions, followed by IRR (28.57%) and paradoxical psoriasis (11.43%). Fifty-one per cent of the adverse reactions prevented the patients from attending school or performing normal daily activities, 34.29% had reduced or affected normal daily activity, and 14.29% had normal daily activities. Adverse reactions were the cause of 33% of hospitalisations and 90% of the emergency visits.

The number of patients with adverse reactions was higher in the proactive than in the reactive TDM group at eight (38.10%) vs. four (23.53%), as well as the number of adverse reactions registered with 29 vs. 6. Five (23.81%) patients in the proactive group had an IRR and one (4.76%) had a SIRR. Among the patients who underwent reactive TDM, two (11.76%) had an IRR and none had an SIRR. Regarding infections, five (23.81%) patients experienced them in the proactive TDM group and two (11.76%) in the reactive group (Table 8).

Table 8. Adverse reactions of proactive vs. reactive TDM.

Adverse Reaction	TDM Total	TDM Proactive	TDM Reactive	<i>p</i> -Value
Patients; n (%)	38	21 (55.26)	17 (44.74)	
AR; n (%)	35	29 (82.86)	6 (17.14)	
Patients with AR; n (%)	12 (31.58)	8 (38.10)	4 (23.53)	0.34
Patients with:				
IRR as AR	7 (18.42)	5 (23.81)	2 (11.76)	0.33
bacterial infections as AR	5 (13.16)	3 (14.29)	2 (11.76)	0.82
viral infections as AR	1 (2.63)	1 (4.76)	0	0.27
fungal infections as AR	1 (2.63)	1 (4.76)	0	0.27
paradoxical psoriasis as AR	4 (10.53)	2 (9.52)	2 (11.76)	0.82

AR = adverse reaction; IRR = infusion-related reaction; TDM = therapeutic drug monitoring.

Of the eight patients who presented adverse reactions in the proactive group, three were classified as having severe VEOIBD. Seventy-five per cent of the patients with severe VEOIBD presented adverse reactions. One of these children accounted for 15 of the total 29 adverse reactions reported in the proactive TDM group, with 14 of these 15 adverse reactions being infections (Table 8).

Despite these trends, no significant differences were found between the reactive and proactive TDM groups regarding the adverse-reaction-related variables analysed (Tables 8 and S4).

4. Discussion

We conducted an ambispective single-centre study on the effectiveness of a practice-wide proactive TDM program, aiming to improve the clinical outcomes for paediatric patients with IBD treated with IFX. We observed that the implementation of a proactive TDM program at our institution did not lead to a higher proportion of clinical and biological

remissions or a decrease in treatment failure compared to the reactive TDM group, even when reducing hospitalisations. To our knowledge, this is the first comparative study between reactive and proactive TDM that monitors trough concentrations and optimises dosing during induction in proactive TDM for paediatric IBD.

The use of proactive TDM in clinical practice remains controversial due to the limited data from prospective studies and RCTs. The preliminary data, primarily from retrospective studies, indicated that proactive TDM is beneficial in patients with IBD compared with empirical treatment optimisation and/or reactive TDM [2,13]. Papamichael et al. conducted a multicentre study demonstrating that proactive monitoring was associated with better clinical outcomes, including longer drug durability, a reduced need for IBD-related surgery or hospitalisation, and a lower risk of generating ATI or SIRR compared with reactive monitoring [22]. Similarly, Sánchez-Hernández et al. reported that proactive TDM resulted in outcomes comparable to those in the study by Papamichael et al. Sánchez-Hernández et al. compared the proactive TDM cohort with another cohort where dose adjustment was managed with empirical dosing. In the proactive TDM cohort, optimal individualised dosage estimation was addressed using the MIPD approach, as in our study [23]. In 2022, the meta-analysis by Sethi et al. compared TDM vs. empirical dosing and proactive vs. reactive TDM in patients on anti-TNF therapy. Proactive TDM compared to reactive TDM was associated with significant reductions in treatment failure and hospitalisations [21]. In the paediatric population, Lyles et al. showed that proactive anti-TNF TDM improved the rate of steroid-free clinical remission [31].

Three RCTs, TAXIT (Trough Concentration Adapted Infliximab Treatment), TAILORIX (A Study Investigating Tailored Treatment with Infliximab for Active Crohn's Disease), and PRECISION (Precision Dosing of Infliximab Versus Conventional Dosing of Infliximab), evaluated the proactive TDM of maintenance IFX in IBD patients. As in our study, the superiority of proactive TDM in terms of clinical and biological remission could not be demonstrated either in the TAXIT or TAILORIX clinical trials. However, the inclusion of patients was made after the induction period and the use of 3 µg/mL IFX thresholds. On the other hand, the PRECISION trial used a MIPD to tailor the drug dosing to individual patient's characteristics (through a Bayesian pharmacokinetic model, incorporating patient data such as gender, body weight, IFX and ATI concentrations, serum CRP, and albumin), demonstrating higher clinical remission in the precision group. An analysis of these trials revealed that the results varied, likely due to differences in study design, population demographics, endpoints, and TDM algorithms [32–34].

Multiple prospective exposure–outcome studies, in both adults and children with IBD, and post hoc analyses of RCTs have shown a positive correlation between drug concentrations and favourable therapeutic outcomes [20]. The PANTS (Personalised Anti-TNF Therapy in Crohn's Disease) study, the largest prospective study of 955 luminal CD patients (≥6 years) treated with IFX, found that low IFX concentrations at week 14 were associated with non-response and ATI occurrence [15].

International guidelines, however, do not provide homogeneous or definitive recommendations for the use of TDM, largely due to the lack of evidence. The American Gastroenterological Association's 2017 guideline recommended reactive TDM but refrained from making recommendations on proactive TDM [39]. The ECCO-ESPGHAN guidelines, published in 2021, recommend proactive TDM for paediatric CD patients treated with IFX. According to the guidelines, patients should have their first proactive TDM just before the fourth infusion (14 weeks after the initial dose). For patients at risk of accelerated IFX clearance during induction—specifically, children weighing under 30 kg, those with extensive disease, or those with low serum albumin—proactive TDM may be performed as early as the second or third infusion [3]. The Position Statement from the International Association of TDM and Clinical Toxicology describes clinical scenarios where proactive TDM of IFX could be advantageous: firstly, patients starting IFX therapy with high disease activity (acute severe UC), with a disease or phenotype known to require higher IFX exposure (fistulising perianal CD), with a genetic susceptibility for accelerated IFX clearance (car-

riage of the *HLA-DQA1*05* allele), with a young age (below the age of 10 years); secondly, patients in remission considering IFX dose de-escalation and considering the withdrawal of the immunomodulator combination therapy; lastly, patients restarting IFX after a drug holiday [40].

Ongoing prospective trials such as OPTIMIZE (Proactive Infliximab Optimization Using a PK Dashboard in Patients With Crohn's Disease) (NCT04835506), TITRATE (Induction For Acute Ulcerative Colitis) (NCT03937609), MODIFI (Model-Informed Dose De-Escalation of Infliximab in Patients With Inflammatory Bowel Diseases) (NCT04982172), and REMODEL-CD (Precise Infliximab Exposure and Pharmacodynamic Control to Achieve Deep Remission in Paediatric Crohn's Disease) (NCT05660746) will provide further knowledge regarding the utility of MIPD in IFX TDM [40–43]. Actually, there are important efforts to improve the methodological components of MIPD, focusing on covariate and concentration-based MIPD and model selection methods [40,44]. Kantasiripitak et al. demonstrates that the use of a model averaging algorithm (MAA) during MIPD had systematically better predictive performance than the model selection algorithm or the single model approach with any model, regardless of the amount of concentration data. This MAA was implemented in the MODIFI study [45]. Kantasiripitak et al. also expanded their work to pediatric patients with IBD [46].

Our proactive TDM group cohort, aiming to achieve trough concentrations ≥ 5 $\mu\text{g/mL}$, presented a 19.05% treatment failure rate during a median (IQR) follow-up of 435 (315–793) days, compared to 17.65% over 723 (522–1003) days in the reactive group. Papamichael et al. reported a 13% treatment failure rate in the proactive TDM group vs. 66% in the reactive TDM group during median (IQR) follow-up periods of 876 (547–1204) days and 803 (474–1168) days, respectively [22]. Sánchez-Hernández et al. observed an 18.50% treatment failure rate in the proactive TDM group in comparison with 39.5% in the control group over a three-year follow-up [23]. In our study, severe VEOIBD cases with 25% treatment failure during a median (IQR) follow-up of 376.5 (305–528) days influenced the proactive TDM group's results. Excluding these cases, our failure rate in proactive and reactive TDM (17.65%) is comparable to Sánchez-Hernández, et al. [19]. In our study, the Kaplan–Meier analysis did not show a higher cumulative probability of treatment failure in severe VEOIBD patients. No significant differences were found in the univariate or multivariate analysis, although there was a trend towards greater treatment failure in severe VEOIBD patients (log-rank $p = 0.6220$). We would like to highlight that the treatment failure rates in reactive TDM were higher in the studies by Papamichael et al. and Sánchez-Hernández et al. compared with our study. Interestingly, and counter-intuitively, there were more treatment failures in Papamichael's control group, who employed reactive TDM (66%), compared with the study by Sánchez-Hernández et al., in which control group patients were subjected to empirical dosing therapy (39.5%). Moreover, the systematic review and meta-analysis by Sethi et al. [21] compared reactive to proactive TDM in IBD patients on anti-TNF therapy, and found that proactive TDM was associated with a significantly decreased risk of treatment failure (risk ratio (RR), 0.46, 95% CI 0.21 = 0.98, $p = 0.04$).

We also found that the percentages of clinical and biological remission at the end of the induction (57.14% vs. 76.47%) and at week 52 (63.16 vs. 62.50%) were similar in the proactive and reactive TDM groups. In terms of the percentages of clinical and biological remission, our cohort had better results than the PANTS study, even including more severe cases of IBD (fistulous CD, UC, and VEOIBD); the PANTS study reported 42.5% and 39.1% of clinical and biological remission at weeks 14 and 52 in luminal CD patients, respectively [15]. Our results are similar to the TAXIT trial, in which 66% of patients in the clinically based group and 69% in the concentration-based dosing group achieved clinical and biological remission at week 52. However, it should be noted that in our study, higher C_{min} values were targeted in comparison with the TAXIT trial [32]. In the TAILORIX trial, the proportion of patients who achieved remission (in this case, corticosteroid-free clinical remission) between 22 and 54 weeks in the dose escalation strategy groups based on clinical symptoms and biomarkers and/or IFX serum concentrations (group 1: increases of 2.5 mg/kg; group 2: increases of

5 to 10 mg/kg) was not higher than the control group, whose adjustment was based on clinical symptoms (dose increase to 10 mg/kg). The remission rates were 33% in group 1, 27% in group 2, and 40% in the control group ($p = 0.5$) [33]. Despite the differences in the methodology of the TAILORIX trial and the definitions of clinical and biological remission, the TAILORIX study achieved lower remission percentages in groups 1 and 2 than in our study. On the other hand, the PRECISION trial demonstrated a higher clinical remission rate in the precision group (88%), in which patients received IFX doses calculated based on MIPD compared with the control group (64%) after one year of treatment [34]. Santacana et al. also provided evidence of the improved short-term efficacy of proactive Bayes-based dosing (MIPD) in a real-world prospective cohort of IBD patients treated with IFX, with rates of clinical remission before and after intervention of 65.7% and 84.3%, respectively [26]. Interestingly, the rates of clinical remission of the precision and intervention groups in the PRECISION trial and the study by Santacana et al. were similar to our proactive TDM group. Lyles et al. performed a retrospective analysis of paediatric IBD, comparing proactive and reactive TDM with anti-TNF, and also found lower clinical remission and clinical and biological remission rates in proactive TDM than in our study at the end of the first year, at 59.2% vs. 84.21% and 42.7% vs. 63.16%, respectively [31].

In our study, the patients undergoing proactive TDM experienced fewer hospitalisations and shorter hospital stays compared with those undergoing reactive TDM. Overall, 14.29% in the proactive group vs. 23.53% in the reactive group were hospitalised, with no statistically significant differences. Even though not statistically significant, this finding is consistent with other studies that suggest that proactive monitoring can reduce the need for acute care interventions. Papamichael et al. reported that 7% of proactive vs. 25% of reactive TDM patients had IBD-related hospitalisations, including surgery [22]. Sánchez-Hernández et al. found that 9.8% of proactive vs. 30.3% of control group patients were hospitalised for IBD, excluding surgery [23]. Our reactive phase results were better but the proactive phase results were worse compared with these studies. The meta-analysis by Sethi et al. indicated that proactive TDM led to significantly reduced hospitalisations compared with reactive TDM [21]. Our median days of IBD-related hospitalisation were lower in the proactive (six days) than in the reactive group (14.5 days). Papamichael et al. also that the number and days of IBD-related hospitalisations were lower in patients undergoing proactive rather than reactive TDM (10 days vs. 40 days, $p < 0.001$; 37 days vs. 189 days, $p < 0.001$, respectively) [18].

After the discontinuation of IFX due to treatment failure, two patients required IBD-related surgery, one (4.76%) in the proactive TDM group and one (5.88%) in the reactive TDM group, within an average of 14 months after discontinuing IFX. In Papamichael et al.'s study, 6% of proactive TDM patients and 19% of reactive TDM patients had IBD-related surgeries within 12 weeks of the last IFX infusion. Nevertheless, the difference in percentages of surgeries between the adult and paediatric populations should not be directly compared due to the shorter time course of the disease in the paediatric population.

Non-reversible ATI cases were detected in 4.76% and 5.88% of proactive and reactive patients, respectively, using a drug-sensitive assay. In the REACH trial, 2.9% of paediatric patients also had positive ATI levels using a drug-sensitive assay [47]. Papamichael et al. found ATI in 9% of proactive TDM patients vs. 28% in reactive TDM, using both drug-sensitive and drug-tolerant assays [22]. Sánchez-Hernández et al. found non-reversible ATI in 4.9% of proactive TDM patients with a drug-sensitive test [23], and the PANTS trial reported 62.8% immunogenicity by week 54 with a drug-tolerant assay [15]. Our results are similar to those of Papamichael et al. and Sánchez-Hernández et al., considering the type of test used.

No treatment failures were attributed to adverse reactions in our study. This is in line with other research, which indicates that while adverse reactions to IFX can occur, they are not the primary cause of treatment failure. Specifically, patients in the proactive TDM group experienced more adverse effects (38.10%) compared with the reactive TDM group (23.53%). Serious adverse reactions occurred in 28.57% of proactive TDM patients vs.

5.88% in the reactive TDM group, although no treatment was discontinued due to adverse effects; serious infections were reported in 19.05% of proactive TDM patients compared with 5.88% in the reactive TDM group. Even though high-dose IFX regimens might be linked to more adverse events, particularly infections, the higher incidence rate in the proactive TDM group may have also been influenced by the inclusion of three patients with severe VEOIBD, with one child accounting for 50% of the adverse events. If these three patients were excluded from the analysis, the differences between the two groups would be diminished. Hendler et al. reported higher rates of serious infections in patients on high-dose IFX, likely due to more severe disease [48]. In the PANTS trial, 17.9% of IFX-treated patients had serious adverse events and 8.8% discontinued treatment due to adverse effects. Serious infections occurred in 4% of patients and the authors concluded that proactive monitoring might potentially reduce serious the adverse events [15]. Unlike in our study, they defined serious adverse events as those requiring hospitalisation or causing significant disability, while our study defined serious events as those preventing normal daily activities. Moreover, the PANTS follow-up was 12 months or until drug withdrawal, while our study had a longer follow-up, making a direct comparison difficult.

In the proactive TDM group of our study, 23.8% of patients experienced IRRs, with 4.8% having an SIRR linked to ATI formation after the second IFX administration. In the reactive TDM group, 11.8% had IRRs and none had SIRRs. Papamichael et al. found that 5% of patients developed SIRRs, mostly in the reactive TDM group (9% vs. 2%) [22]. Sánchez-Hernández et al. reported a lower rate of SIRRs in proactive TDM patients (2.5% vs. 10.4%) [23], and the PANTS trial observed IRRs in 3.2% of patients within 24 h of IFX administration, often associated with ATI [15].

The small sample size did not allow us to observe significant differences in efficacy and safety between the proactive and the reactive TDM groups. In order to guarantee a power rate of 80%, it would be necessary to include a total of 86 patients per group.

The dosages used in our paediatric patients were higher than those used in adult studies. Jongsma et al. showed suboptimal trough levels in patients under 10 years of age compared with older patients at the start of maintenance therapy [49]. Paediatric patients have 25–40% lower drug exposure rates compared with adults [50]. Kelsen et al. found that children with CD aged seven or younger had lower IFX response rates and were less likely to continue IFX therapy than older paediatric CD patients [51].

In our paediatric cohort, six patients (15.79%) had VEOIBD and two (5.26%) had infantile-onset IBD. Four of the six VEOIBD patients exhibited more severe behaviour. The disease in younger children is more extensive and requires an optimised treatment regimen. It has been shown that standard IFX regimens and trough levels may not be applicable in this age group and may require more frequent escalation of therapy [2]. In severe VEOIBD, the mean (SD) dosage, frequency, and Cmin in maintenance were 10.49 (2.61) mg/kg, 3.29 (1.38) weeks, and 18.26 (12.77) µg/mL. These results were similar to those described by Adi Eindor-Abarbanel et al. [52] in a retrospective series of 89 VEOIBD patients and the series of four patients with infantile-onset IBD described by Assa et al. [19]. Comparing the four severe VEOIBD patients with the 34 older children, at week 52, the severe VEOIBD patients had higher treatment failure rates (25% vs. 6.45%) and fewer patients in remission (50% vs. 64.52%). These results point to the same trend as the results of Bramuzzo et al.'s study [53], which compared 42 children with VEOIBD to 130 children with IBD. At week 52, fewer VEOIBD children were in remission (15.8% vs. 54.3%, $p < 0.01$) and more had treatment failure (57.89% vs. 30.48%, $p = 0.03$). However, our VEOIBD patients had higher remission rates and lower treatment failure rates compared with Bramuzzo's study. Therefore, accelerated induction and maintenance dosing with high dosages and low frequencies may have prevented more treatment failures in our VEOIBD series.

Our study had several limitations. First, the small sample size did not allow us to observe significant differences between the proactive and the reactive TDM groups. Second, and in line with the first limitation, the study was conducted in a real-life clinical setting, which while reflecting everyday practice, limits patient inclusion, and may also

incorporate variations in clinical decision-making that could influence outcomes. Third, after reviewing the literature, we hypothesised that the lack of observed improvement in treatment failure and remission rates between proactive and reactive TDM in our study may have been because the results from reactive TDM were comparable to those seen in many post-intervention studies, which prevented us from detecting significant differences between groups. Fourth, the retrospective nature of reactive TDM may introduce bias, and a longer follow-up is needed to fully assess the long-term benefits and risks of proactive TDM. Finally, during the study, based on the evolution of laboratory technology, the IFX serum concentrations and ATI were determined using two different ELISA techniques (the Promonitor test, Grifols, Spain; and the Lisa Tracker test, Therediag, France) and CLIAs. However, before changing them, the kits were tested to ensure a good correlation between them. Despite these limitations, the strengths of this study include a long follow-up period and representation of real-life clinical practice at a major referral paediatric IBD centre.

5. Conclusions

In our study, reflecting real-life clinical practice, proactive TDM did not demonstrate statistically significant differences in the risks of treatment failure, clinical and biological remission, IBD-related surgery and hospitalisations, ATI, and SIRR in paediatric IBD patients compared to reactive TDM. However, the results in both the reactive and proactive TDM groups were not worse than those reported in other studies. Therefore, the implementation of proactive TDM in clinical practice remains complex and requires further prospective studies with a higher number of patients to establish definitive guidelines and optimise treatment strategies for paediatric IBD patients.

Supplementary Materials: The following supporting information can be downloaded at: <https://www.mdpi.com/article/10.3390/pharmaceutics16121577/s1>, Figure S1: Comparison of two commercial enzyme-linked immunosorbent assays (ELISAs) (Promonitor®-Grifols vs. Lisa Tracker®-Therediag) for therapeutic drug monitoring of infliximab (IFX). Pearson's r : 0.9676; 95% confidence interval: 0.9638–0.9835; R squared: 0.9632; Figure S2: Comparison of an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) (Lisa Tracker®-Therediag) vs. chemiluminescence immunoassays (CLIAs) (i-tracker®) for therapeutic drug monitoring of infliximab (IFX). Pearson's r : 0.9610; 95% confidence interval: 0.9399–0.9748; R squared: 0.9235; Table S1: Baseline laboratory parameters of patients included in the study; Table S2: Results regarding remission and treatment failure of Crohn's disease (CD) vs. ulcerative colitis (UC) vs. severe very-early onset inflammatory bowel disease (VEOIBD) at different follow-up times; Table S3: Hospital admissions and emergency visits in proactive vs. reactive TDM; Table S4: Adverse reactions of proactive vs. reactive TDM.

Author Contributions: S.C.B., M.M. and Ó.S.C. conceived and designed the research. Ó.S.C. and M.Á.B. had direct clinical responsibility for the patients. S.C.B., M.M., S.G.G. and M.L.G. participated in data acquisition and curation. S.C.B., M.M. and Ó.S.C. performed the investigation. M.M., S.G.G. and M.L.G. performed the prediction of concentrations and dose adjustment of infliximab. M.T.S.-M. performed the infliximab and anti-infliximab antibody measurements. A.V. performed the statistical analysis. S.C.B. and M.M. wrote the original draft. N.P.-Z., M.J.C.P., S.G.G., M.L.G., M.Q.G.T. and Ó.S.C. critically reviewed the scientific content of the manuscript. S.C.B. and M.M. obtained funds. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This study was funded by a grant for research in the field of Hospital Pharmacy of the Fundación Española de Farmacia Hospitalaria (FEFH) in the 2021–2022 call for proposals.

Institutional Review Board Statement: The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki and approved by the Clinical Research Ethics Committee of Hospital Universitari Vall d'Hebron (protocol code SCB-INF-2020-01; date of approval 20 March 2020).

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

Data Availability Statement: The data presented in this study are available on request from the corresponding author due to ethical reasons.

Acknowledgments: This work was carried out under the framework of the Gynaecology, Obstetrics, and Paediatrics doctoral program of the Autonomous University of Barcelona. We would like to thank the patients and their parents for their participation in the study. Additionally, thanks are given to the entire multidisciplinary team (paediatricians, nurses, and pharmacists) that met weekly to adjust IFX dosages in our paediatric patients.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Product Information. Remicade. Janssen Lab. 2009. Available online: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/remicade-epar-product-information_es.pdf (accessed on 3 April 2024).
2. Kapoor, A.; Crowley, E. Advances in Therapeutic Drug Monitoring in Biologic Therapies for Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *Front. Pediatr.* **2021**, *26*, 661536. [\[CrossRef\]](#)
3. Van Rheenen, P.F.; Aloï, M.; Assa, A.; Bronsky, J.; Escher, J.C.; Fagerberg, U.L.; Gasparetto, M.; Gerasimidis, K.; Griffiths, A.; Henderson, P.; et al. The Medical Management of Paediatric Crohn's Disease: An ECCO-ESPGHAN Guideline Update. *J. Crohn's Colitis* **2021**, *15*, 171–194. [\[CrossRef\]](#)
4. Ben-Horin, S.; Chowers, Y. Review article: Loss of response to anti-TNF treatments in Crohn's disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **2011**, *33*, 987–995. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
5. Danese, S.; Fiorino, G.; Reinisch, W. Review article: Causative factors and the clinical management of patients with Crohn's disease who lose response to anti-TNF- α therapy. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **2011**, *33*, 987–995. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
6. Zhang, W.; Shen, J.; Zheng, Q.; Ran, Z.-H. Loss of response to scheduled infliximab therapy for Crohn's disease in adults: A systematic review and meta-analysis Running title Meta-analysis of IFX treatment for CD. *J. Dig. Dis.* **2019**, *20*, 65–72. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
7. Santacana, E.; Rodríguez-Alonso, L.; Padullés, A.; Guardiola, J.; Bas, J.; Rodríguez-Moranta, F.; Serra, K.; Morandeira, F.; Colom, H.; Padullés, N. Predictors of Infliximab Trough Concentrations in Inflammatory Bowel Disease Patients Using a Repeated-Measures Design. *Ther. Drug Monit.* **2020**, *42*, 102–110. [\[CrossRef\]](#)
8. Ben-Horin, S.; Kopylov, U.; Chowers, Y. Optimizing anti-TNF treatments in inflammatory bowel disease. *Autoimmun. Rev.* **2014**, *13*, 24–30. [\[CrossRef\]](#)
9. Hyams, J.S.; Ferry, G.D.; Mandel, F.S.; Gryboski, J.D.; Kibort, P.M.; Kirschner, B.S.; Griffiths, A.M.; Katz, A.J.; Grand, R.J.; Boyle, J.T.; et al. Development and validation of a pediatric Crohn's disease activity index. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* **1991**, *12*, 439–447. [\[CrossRef\]](#)
10. Turner, D.; Otley, A.R.; Mack, D.; Hyams, J.; de Bruijne, J.; Uusoue, K.; Walters, T.D.; Zachos, M.; Mamula, P.; Beaton, D.E.; et al. Development, Validation, and Evaluation of a Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index: A Prospective Multicenter Study. *Gastroenterology* **2007**, *133*, 423–432. [\[CrossRef\]](#)
11. Annese, V.; Daperno, M.; Rutter, M.D.; Amiot, A.; Bossuyt, P.; East, J.; Ferrante, M.; Götz, M.; Katsanos, K.H.; Kießlich, R.; et al. European evidence based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease. *J. Crohn's Colitis* **2013**, *7*, 982–1018. [\[CrossRef\]](#)
12. Daperno, M.; D'Haens, G.; Van Assche, G.; Baert, F.; Bulois, P.; Maunoury, V.; Sostegni, R.; Rocca, R.; Pera, A.; Gevers, A.; et al. Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: The SES-CD. *Gastrointest. Endosc.* **2004**, *60*, 505–512. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
13. Grossberg, L.B.; Cheifetz, A.S.; Papamichael, K. Therapeutic Drug Monitoring of Biologics in Crohn's Disease. *Gastroenterol. Clin. N. Am.* **2022**, *51*, 299–317. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
14. Clarkston, K.; Tsai, Y.T.; Jackson, K.; Rosen, M.J.; Denson, L.A.; Minar, P. Development of Infliximab Target Concentrations during Induction in Pediatric Crohn Disease Patients. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* **2019**, *69*, 68–74. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
15. Kennedy, N.A.; Heap, G.A.; Green, H.D.; Hamilton, B.; Bewshea, C.; Walker, G.J.; Thomas, A.; Nice, R.; Perry, M.H.; Bourri, S.; et al. Predictors of anti-TNF treatment failure in anti-TNF-naïve patients with active luminal Crohn's disease: A prospective, multicentre, cohort study. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* **2019**, *4*, 341–353. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
16. Papamichael, K.; Cheifetz, A.S.; Melmed, G.Y.; Irving, P.M.; Vande Castele, N.; Kozuch, P.L.; Raffals, L.E.; Baidoo, L.; Bressler, B.; Devlin, S.M.; et al. Appropriate Therapeutic Drug Monitoring of Biologic Agents for Patients with Inflammatory Bowel Diseases. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* **2019**, *17*, 1655–1668.e3. [\[CrossRef\]](#)
17. Yarur, A.J.; Kanagala, V.; Stein, D.J.; Czul, F.; Quintero, M.A.; Agrawal, D.; Patel, A.; Best, K.; Fox, C.; Idstein, K.; et al. Higher infliximab trough levels are associated with perianal fistula healing in patients with Crohn's disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **2017**, *45*, 933–940. [\[CrossRef\]](#)
18. El-Matary, W.; Walters, T.D.; Huynh, H.Q.; DeBruyn, J.; Mack, D.R.; Jacobson, K.; Sherlock, M.E.; Church, P.; Wine, E.; Carroll, M.W.; et al. Higher Postinduction Infliximab Serum Trough Levels Are Associated with Healing of Fistulizing Perianal Crohn's Disease in Children. *Inflamm. Bowel Dis.* **2018**, *25*, 150–155. [\[CrossRef\]](#)
19. Assa, A.; Dorfman, L.; Shouval, D.S.; Shamir, R.; Cohen, S. Therapeutic Drug Monitoring-guided High-dose Infliximab for Infantile-onset Inflammatory Bowel Disease: A Case Series. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* **2020**, *71*, 516–520. [\[CrossRef\]](#)

20. Papamichael, K.; Afif, W.; Drobne, D.; Dubinsky, M.C.; Ferrante, M.; Irving, P.M.; Kamperidis, N.; Kobayashi, T.; Kotze, P.G.; Lambert, J.; et al. Therapeutic drug monitoring of biologics in inflammatory bowel disease: Unmet needs and future perspectives. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* **2022**, *7*, 171–185. [\[CrossRef\]](#)
21. Sethi, S.; Dias, S.; Kumar, A.; Blackwell, J.; Brookes, M.J.; Segal, J.P. Meta-analysis: The efficacy of therapeutic drug monitoring of anti-TNF-therapy in inflammatory bowel disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **2022**, *57*, 1362–1374. [\[CrossRef\]](#)
22. Papamichael, K.; Chachu, K.A.; Vajravelu, R.K.; Vaughn, B.P.; Ni, J.; Osterman, M.T.; Cheifetz, A.S. Improved Long-term Outcomes of Patients with Inflammatory Bowel Disease Receiving Proactive Compared with Reactive Monitoring of Serum Concentrations of Infiximab. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* **2017**, *15*, 1580–1588.e3. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
23. Sánchez-Hernández, J.G.; Rebollo, N.; Martin-Suarez, A.; Calvo, M.V.; Muñoz, F. A 3-year prospective study of a multidisciplinary early proactive therapeutic drug monitoring programme of infliximab treatments in inflammatory bowel disease. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **2020**, *86*, 1165–1175. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
24. Lucidarme, C.; Petitcollin, A.; Brochard, C.; Siproudhis, L.; Dewitte, M.; Landemaine, A.; Bellissant, E.; Bouguen, G. Predictors of relapse following infliximab de-escalation in patients with inflammatory bowel disease: The value of a strategy based on therapeutic drug monitoring. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **2019**, *49*, 147–154. [\[CrossRef\]](#)
25. Petitcollin, A.; Brochard, C.; Siproudhis, L.; Tron, C.; Verdier, M.C.; Lemaitre, F.; Lucidarme, C.; Bouguen, G.; Bellissant, É. Pharmacokinetic Parameters of Infliximab Influence the Rate of Relapse After De-Escalation in Adults with Inflammatory Bowel Diseases. *Clin. Pharmacol. Ther.* **2019**, *106*, 605–615. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
26. Santacana Juncosa, E.; Rodríguez-Alonso, L.; Padullés Zamora, A.; Guardiola, J.; Rodríguez-Moranta, F.; Serra Nilsson, K.; Bas Minguet, J.; Morandeira Rego, F.; Colom Codina, H.; Padullés Zamora, N. Bayes-based dosing of infliximab in inflammatory bowel diseases: Short-term efficacy. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **2021**, *87*, 494–505. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
27. Allegretti, J.R.; Canakis, A.; McClure, E.; Marcus, J.; Norton, B.A.; Hamilton, M.J.; Winter, R.W.; De Silva, P.S.; Friedman, S.; Korzenik, J.R. Infliximab de-escalation in patients with Crohn's disease in clinical remission is safe and well-tolerated. *Inflamm. Bowel Dis.* **2021**, *27*, 2031–2033. [\[CrossRef\]](#)
28. Amiot, A.; Hulin, A.; Belhassan, M.; Andre, C.; Gagniere, C.; Le Baleur, Y.; Farcet, J.P.; Delchier, J.C.; Hüe, S. Therapeutic drug monitoring is predictive of loss of response after de-escalation of infliximab therapy in patients with inflammatory bowel disease in clinical remission. *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.* **2016**, *40*, 90–98. [\[CrossRef\]](#)
29. Lega, S.; Phan, B.L.; Rosenthal, C.J.; Gordon, J.; Haddad, N.; Pittman, N.; Benkov, K.J.; Dubinsky, M.C. Proactively Optimized Infliximab Monotherapy Is as Effective as Combination Therapy in IBD. *Inflamm. Bowel Dis.* **2019**, *25*, 134–141. [\[CrossRef\]](#)
30. Drobne, D.; Kurent, T.; Golob, S.; Švegl, P.; Rajar, P.; Hanžel, J.; Koželj, M.; Novak, G.; Smrekar, N.; Ferkolj, I.; et al. Optimised infliximab monotherapy is as effective as optimised combination therapy, but is associated with higher drug consumption in inflammatory bowel disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **2019**, *49*, 880–889. [\[CrossRef\]](#)
31. Lyles, J.L.; Mulgund, A.A.; Bauman, L.E.; Su, W.; Fei, L.; Chona, D.L.; Sharma, P.; Etter, R.K.; Hellmann, J.; Denson, L.A.; et al. Effect of a Practice-wide Anti-TNF Proactive Therapeutic Drug Monitoring Program on Outcomes in Pediatric Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm. Bowel Dis.* **2021**, *27*, 482–492. [\[CrossRef\]](#)
32. Vande Casteele, N.; Ferrante, M.; Van Assche, G.; Ballet, V.; Compennolle, G.; Van Steen, K.; Simoens, S.; Rutgeerts, P.; Gils, A.; Vermeire, S. Trough concentrations of infliximab guide dosing for patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* **2015**, *148*, 1320–1329.e3. [\[CrossRef\]](#)
33. D'Haens, G.; Vermeire, S.; Lambrecht, G.; Baert, F.; Bossuyt, P.; Pariente, B.; Buisson, A.; Bouhnik, Y.; Filippi, J.; Vander Woude, J.; et al. Increasing Infliximab Dose Based on Symptoms, Biomarkers, and Serum Drug Concentrations Does Not Increase Clinical, Endoscopic, and Corticosteroid-Free Remission in Patients with Active Luminal Crohn's Disease. *Gastroenterology* **2018**, *154*, 1343–1351.e1. [\[CrossRef\]](#)
34. Strik, A.S.; Löwenberg, M.; Mould, D.R.; Berends, S.E.; Ponsioen, C.I.; van den Brande, J.M.H.; Jansen, J.M.; Hoekman, D.R.; Brandse, J.F.; Duijvestein, M.; et al. Efficacy of dashboard driven dosing of infliximab in inflammatory bowel disease patients; a randomized controlled trial. *Scand. J. Gastroenterol.* **2021**, *56*, 145–154. [\[CrossRef\]](#)
35. Assa, A.; Matar, M.; Turner, D.; Broide, E.; Weiss, B.; Ledder, O.; Guz-Mark, A.; Rinawi, F.; Cohen, S.; Topf-Olivestone, C.; et al. Proactive Monitoring of Adalimumab Trough Concentration Associated with Increased Clinical Remission in Children with Crohn's Disease Compared with Reactive Monitoring. *Gastroenterology* **2019**, *157*, 985–996.e2. [\[CrossRef\]](#)
36. Levine, A.; Griffiths, A.; Markowitz, J.; Wilson, D.C.; Turner, D.; Russell, R.K.; Fell, J.; Ruemmele, F.M.; Walters, T.; Sherlock, M.; et al. Pediatric modification of the Montreal classification for inflammatory bowel disease: The Paris classification. *Inflamm. Bowel Dis.* **2011**, *17*, 1314–1321. [\[CrossRef\]](#)
37. Fasanmade, A.A.; Adedokun, O.J.; Blank, M.; Zhou, H.; Davis, H.M. Pharmacokinetic Properties of Infliximab in Children and Adults with Crohn's Disease: A Retrospective Analysis of Data from 2 Phase III Clinical Trials. *Clin. Ther.* **2011**, *33*, 946–964. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
38. Colombel, J.F.; Panaccione, R.; Bossuyt, P.; Lukas, M.; Baert, F.; Vaňásek, T.; Danalioglu, A.; Novacek, G.; Armuzzi, A.; Hébuterne, X.; et al. Effect of tight control management on Crohn's disease (CALM): A multicentre, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet* **2017**, *390*, 2779–2789. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
39. Feuerstein, J.D.; Nguyen, G.C.; Kupfer, S.S.; Falck-Ytter, Y.; Singh, S.; American Gastroenterological Association Institute Clinical Guidelines Committee. American Gastroenterological Association Institute Guideline on Therapeutic Drug Monitoring in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* **2017**, *153*, 827–834. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)

40. Alsoud, D.; Moes, D.J.A.R.; Wang, Z.; Soenen, R.; Layegh, Z.; Barclay, M.; Mizuno, T.; Minichmayr, I.K.; Keizer, R.J.; Wicha, S.G.; et al. Best Practice for Therapeutic Drug Monitoring of Infliximab: Position Statement from the International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology. *Ther. Drug Monit.* **2024**, *46*, 291–308. [\[CrossRef\]](#)
41. Minichmayr, I.K.; Dreesen, E.; Centanni, M.; Wang, Z.; Hoffert, Y.; Friberg, L.E.; Wicha, S.G. Model-informed precision dosing: State of the art and future perspectives. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2024**, *215*, 115421. [\[CrossRef\]](#)
42. Papamichael, K.; Jairath, V.; Zou, G.; Cohen, B.; Ritter, T.; Sands, B.; Siegel, C.; Valentine, J.; Smith, M.; Castele, N.V.; et al. Proactive infliximab optimisation using a pharmacokinetic dashboard versus standard of care in patients with Crohn's disease: Study protocol for a randomised, controlled, multicentre, open-label study (the OPTIMIZE trial). *BMJ Open.* **2022**, *12*, e057656. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
43. Minar, P.P.; Colman, R.J.; Zhang, N.; Mizuno, T.; Vinks, A.A. Precise infliximab exposure and pharmacodynamic control to achieve deep remission in paediatric Crohn's disease (REMODEL-CD): Study protocol for a multicentre, open-label, pragmatic clinical trial in the USA. *BMJ Open* **2024**, *14*, e077193. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
44. Faelens, R.; Wang, Z.; Bouillon, T.; Declerck, P.; Ferrante, M.; Vermeire, S.; Dreesen, E. Model-informed precision dosing during infliximab induction therapy reduces variability in exposure and endoscopic improvement between patients with ulcerative colitis. *Pharmaceutics* **2021**, *13*, 1623. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
45. Kantasiripitak, W.; Outtier, A.; Wicha, S.G.; Kensert, A.; Wang, Z.; Sabino, J.; Vermeire, S.; Thomas, D.; Ferrante, M.; Dreesen, E. Multi-model averaging improves the performance of model-guided infliximab dosing in patients with inflammatory bowel diseases. *CPT Pharmacomet. Syst. Pharmacol.* **2022**, *11*, 1045–1059. [\[CrossRef\]](#)
46. Kantasiripitak, W.; Wicha, S.G.; Thomas, D.; Hoffman, I.; Ferrante, M.; Vermeire, S.; van Hoeve, K.; Dreesen, E. A Model-Based Tool for Guiding Infliximab Induction Dosing to Maximize Long-term Deep Remission in Children with Inflammatory Bowel Diseases. *J. Crohn's Colitis* **2023**, *17*, 896–908. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
47. Hyams, J.; Crandall, W.; Kugathasan, S.; Griffiths, A.; Olson, A.; Johanns, J.; Liu, G.; Travers, S.; Heuschkel, R.; Markowitz, J.; et al. Induction and Maintenance Infliximab Therapy for the Treatment of Moderate-to-Severe Crohn's Disease in Children. *Gastroenterology* **2007**, *132*, 863–873. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
48. Hendler, S.A.; Cohen, B.L.; Colombel, J.F.; Sands, B.E.; Mayer, L.; Agarwal, S. High-dose infliximab therapy in Crohn's disease: Clinical experience, safety, and efficacy. *J. Crohn's Colitis* **2015**, *9*, 266–275. [\[CrossRef\]](#)
49. Jongsma, M.M.E.; Winter, D.A.; Huynh, H.Q.; Norska, L.; Hussey, S.; Kolho, K.L.; Bronsky, J.; Assa, A.; Cohen, S.; Lev-Tzion, R.; et al. Infliximab in young paediatric IBD patients: It is all about the dosing. *Eur. J. Pediatr.* **2020**, *179*, 1935–1944. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
50. Dotan, I.; Ron, Y.; Yanai, H.; Becker, S.; Fishman, S.; Yahav, L.; Ben Yehoyada, M.; Mould, D.R. Patient factors that increase infliximab clearance and shorten half-life in inflammatory bowel disease: A population pharmacokinetic study. *Inflamm. Bowel Dis.* **2014**, *20*, 2247–2259. [\[CrossRef\]](#)
51. Kelsen, J.R.; Grossman, A.B.; Pauly-Hubbard, H.; Gupta, K.; Baldassano, R.N.; Mamula, P. Infliximab therapy in pediatric patients 7 years of age and younger. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* **2014**, *59*, 758–762. [\[CrossRef\]](#)
52. Eindor-Abarbanel, A.; Meleady, L.; Lawrence, S.; Hamilton, Z.; Krikler, G.; Lakhani, A.; Zhang, Q.; Jacobson, K. Progression to Anti-TNF Treatment in Very Early Onset Inflammatory Bowel Disease Patients. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* **2022**, *75*, 473–479. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
53. Bramuzzo, M.; Arrigo, S.; Romano, C.; Filardi, M.C.; Lionetti, P.; Agrusti, A.; Dipasquale, V.; Paci, M.; Zuin, G.; Aloï, M.; et al. Efficacy and safety of infliximab in very early onset inflammatory bowel disease: A national comparative retrospective study. *United Eur. Gastroenterol. J.* **2019**, *7*, 759–766. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)

Disclaimer/Publisher's Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

3.2.1 MATERIAL SUPLEMENTARIO

Supplementary Materials: Long-Term Effectiveness and Safety of Proactive Therapeutic Drug Monitoring of Infliximab in Paediatric Inflammatory Bowel Disease: A Real-World Study

Susana Clemente Bautista, Óscar Segarra Cantón, Núria Padullés Zamora, Sonia García García, Marina Álvarez Beltrán, María Larrosa García, Maria Josep Cabañas Poy, Maria Teresa Sanz-Martínez, Ana Vázquez, Maria Queralt Gorgas Torner and Marta Miarons

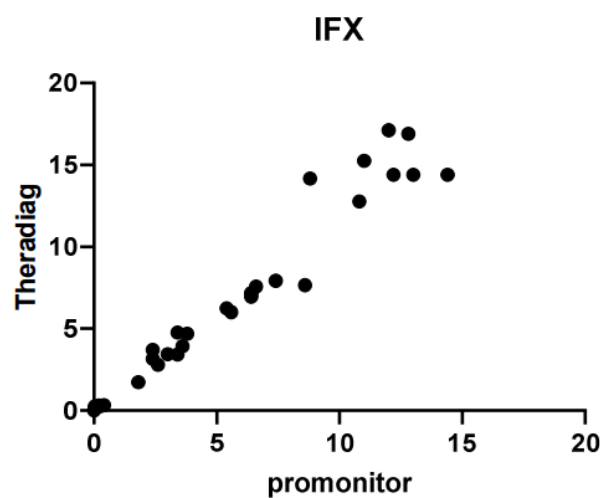


Figure S1. Comparison of two commercial enzyme-linked immunosorbent assays (ELISAs) (Promonitor®-Grifols vs. Lisa Tracker®-Theradiag) for therapeutic drug monitoring of infliximab (IFX). Pearson's r : 0.9676; 95% confidence interval: 0.9638–0.9835; R squared: 0.9632.

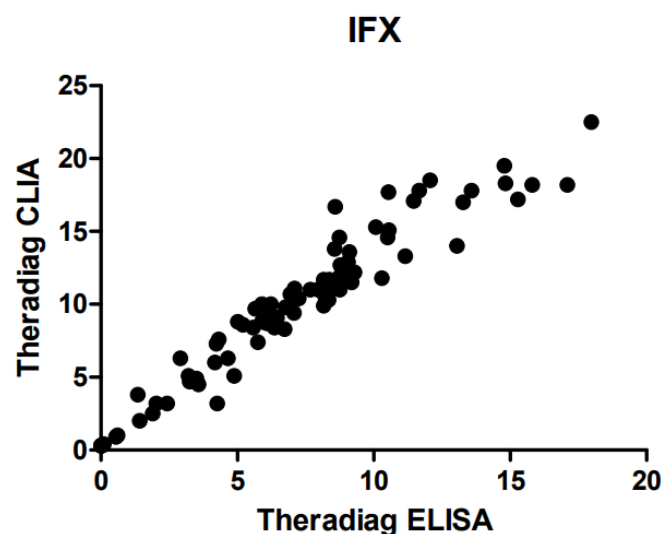


Figure S2. Comparison of an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) (Lisa Tracker®-Theradiag) vs. chemiluminescence immunoassays (CLIAs) (i-tracker®) for therapeutic drug monitoring of infliximab (IFX). Pearson's r : 0.9610; 95% confidence interval: 0.9399–0.9748; R squared: 0.9235.

Table S1. Baseline laboratory parameters of patients included in the study.

Laboratory parameters	Total cohort (n = 38)	Proactive TDM (n = 21)	Reactive TDM (n=17)	p-value
ALT (UI/L)				
Median (IQR)	10.50 (6.00-17.00)	12 (7-22)	8 (6-11)	0.09
AST (UI/L)				
Mean (SD)	20.68 (6.98)	21.43 (8.42)	19.76 (4.72)	0.45
Bilirubin (mg/dL)				
Median (IQR)	0.33 (0.22-0.46)	0.33 (0.23-0.46)	0.33 (0.22-0.40)	0.93
Creatinine (mg/dL)				
Median (IQR)	0.44 (0.30-0.63)	0.54 (0.31-0.61)	0.43 (0.29-0.64)	0.61
Urea (mg/dL)				
Median (IQR)	23 (15-31)	24 (16-31)	23 (15-27)	0.75
Potassium (mmol/L)				
Mean (SD)	4.29 (0.39)	4.22 (0.39)	4.37 (0.37)	0.24
Sodium (mmol/L)				
Median (range)	138 (137-139)	138.10 (137.30-139)	137.80 (136.70-139.50)	0.80
Hb (g/dL)				
Median (IQR)	11.20 (9.70-12.30)	11.30 (10.20-12.40)	10.40 (9.10-11.60)	0.17
Haematocrit (%)				
Mean (SD)	34.12 (4.14)	34.78 (3.94)	33.29 (4.34)	0.28
Erythrocytes (x10E ¹² /L)				
Median (IQR)	4.49 (4.16-4.83)	4.49 (4.22-4.83)	4.49 (4.16-4.91)	0.99
Platelets (x10E ⁹ /L)				
Mean (SD)	433.97 (145.67)	428.00(135.07)	441.35 (161.75)	0.78
Leucocytes (x10E ⁹ /L)				
Median (IQR)	9.71 (7.28-13.99)	9.02 (7.28-14.82)	9.72 (8.33-13.99)	0.52
Neutrophils (x10E ⁹ /L)				
Median (IQR)	6.55 (4.70-8.70)	5 (4-8)	6.70 (5.30-10.10)	0.12
Lymphocytes (x10E ⁹ /L)				
Median (IQR)	1.80 (1.30-2.80)	2 (1.30-4.10)	1.50 (1.30-4.10)	0.23
Eosinophils (x10E ⁹ /L)				
Median (IQR)	0.10 (0-0.30)	0.20 (0.10-0.30)	0.02 (0-0.1)	0.06
Basophils (x10E ⁹ /L)				
Median (IQR)	0 (0-0.10)	0 (0-0.10)	0 (0-0.10)	0.83
Monocytes (x10E ⁹ /L)				
Median (IQR)	0.75 (0.50-0.90)	0.70 (0.60-1)	0.80 (0.50-0.80)	0.29

ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; Hb = haemoglobin; IQR = interquartile range.

Table S2. Results regarding remission and treatment failure of Crohn's disease (CD) vs. ulcerative colitis (UC) vs. severe very-early onset inflammatory bowel disease (VEOIBD) at different follow-up times.

Remission/Treatment failure	Total cohort	CD	UC	severe VEOIBD	p-value
Days of TDM	24796	14128	8842	1826	
Median (IQR) (days)	640 (371-926)	723 (410-988)	669 (277-852)	376.5 (305-528)	
Nº of patients in w=0	38	19 (50)	15	4	
At the end of Induction					
Cmin IFX (µg/mL), mean (SD)	10.93 (5.58)	8.34 (5)	12.25 (4.88)	16.11 (5.42)	0.07
Clinical Remission; n(%)	33 (86.84)	17 (89.47)	13 (86.67)	3 (75)	0.75
Biological Remission; n(%)	26 (68.42)	16 (84.21)	10 (66.67)	0 (0)	0.03
Remission C+B; n(%)	25 (65.79)	15 (78.95)	10 (66.67)	0 (0)	<0.01
Treatment Failure; n(%)	2 (5.26)	1 (5.26): 1 SIRR/ATI	1 (6.67): 1PD	0 (0)	0.78
Nº of patients in w=15	35	18	13	4	
At the end of 1st year (w=52)					
Cmin IFX (µg/mL), mean (SD)	8.68 (4.60)	7.93 (4.11)	8.54 (3.80)	12.13 (8.68)	0.38
Clinical Remission; n(%)	27 (77.14)	16 (88.89)	9 (69.23)	2 (50)	0.21
Biological Remission; n(%)	22 (62.86)	14 (77.78)	6 (46.15)	2 (50)	0.18
Remission C+B; n(%)	22 (62.86)	14 (77.78)	6 (46.15)	2 (50)	0.18
Treatment Failure; n(%)	3 (8.57)	1 (5.56): 1 ATI	1 (7.69): 1PD	1 (25): 1PD	0.51
Nº of patients in w= 53	24	14	9	1	
At the end of 2 nd year (w=104)					
Cmin IFX (µg/mL), median (IQR)	6.62 (4.69-12.93)	7.23 (4.32-12.10)	6.00 (5.05-13)	26.80 (26.80-26.80)	0.96
Clinical Remission; n(%)	21 (87.50)	14 (100)	7 (77.78)	0 (0)	0.01
Biological Remission; n(%)	20 (83.33)	13 (92.86)	6 (66.67)	0 (0)	0.09
Remission C+B; n(%)	19 (79.17)	13 (92.86)	9 (81.82)	0 (0)	0.05
Treatment Failure; n(%)	1 (4.17)	0 (0)	1 (11.11): 1PD	0 (0)	0.36
Nº of patients in w=105	9	6	3		
At the end of 3rd year (w=156)					0.99
Cmin IFX (µg/mL), mean (SD)	8.53 (5.27)	8.33 (8.87)	8.66 (4.02)		
Clinical Remission; n(%)	8 (88.89)	6 (66.67)	2 (66.67)	0	0.12
Biological Remission; n(%)	7 (77.78)	5 (83.33)	2 (66.67)		0.58
Remission C+B; n(%)	7 (77.78)	5 (83.83)	2 (66.67)		0.58
Treatment Failure; n(%)	1 (11.11)	0	1 (33.33):1PD		0.12
Nº of patients in w=157	3	3			
At the end of 4th year (w=208)					
Cmin IFX (µg/mL), mean (SD)	5.71 (3.20)	5.71 (3.20)	0	0	--
Clinical Remission; n(%)	3 (100)	3 (100)			--
Biological Remission; n(%)	2 (66.67)	2 (66.67)			--
Remission C+B; n(%)	2 (66.67)	2 (66.67)			--
Treatment Failure; n(%)	0	0 (0)			--

ATI = antibodies to infliximab; CD = Crohn's disease; Cmin IFX = trough concentration of infliximab, IQR = interquartile range; PD = pharmacodynamic failure; SIRR = severe infusion-related reactions; UC = ulcerative colitis; TDM = therapeutic drug monitoring, VEOIBD = very early onset inflammatory bowel disease; w = week; days of TDM = total number of days that the patients were monitored in these periods of time.

Table S3. Hospital admissions and emergency visits in proactive vs. reactive TDM.

Hospital admissions/Emergency visits	TDM total	TDM proactive	TDM reactive	p-value
Patients; n (%)	38	21 (55.26)	17 (44.74)	
Hospital admissions, n	12	5	7	
Patients with hospital admissions; n (%)	7 (18.42)	3 (14.29)	4 (23.53)	0.47
Number of hospital admissions per patient; n (%):				
Patients with 0 admission	31 (81.57)	18 (85.71)	13 (76.47)	
Patients with 1 admission	3 (7.89)	1 (4.76)	2 (11.76)	0.48
Patients with 2 admissions	3 (7.89)	2 (9.52)	1 (5.88)	
Patients with 3 admissions	1 (2.63)	0	1 (5.88)	
Number of admissions per patient due to IBD-related complications; n (%):				
Patients with 0 admissions	2 (28.57)	0	2 (50)	0.23
Patients with 1 admissions	3 (42.86)	2 (66.67)	1 (25)	
Patients with 2 admissions	2 (28.57)	1 (33.33)	1 (25)	
Days of hospitalisation due to IBD-related complications				
Median (IQR)	6 (3-14)	6 (3-14)	14.50 (2-27)	1
Number of admissions per patient due to IBD-related surgery; n (%):				
Patients with 0 admissions	6 (85.71)	3 (100)	3 (75)	0.26
Patients with 1 admissions	1 (14.29)	0	1 (25)	
Number of admissions per patient due to AR related IFX; n (%):				
Patients with 0 admissions	4 (57.14)	2 (66.67)	2 (50)	0.54
Patients with 1 admissions	2 (28.57)	1 (33.33)	1 (25)	
Patients with 2 admissions	1 (14.29)	0	1 (25)	
Emergency visits; n	10	8	2	
Patients with emergency visits; n (%)	4 (10.52)	2 (9.52)	2 (11.76)	
Number of emergency visits per patient; n (%):				
Patients with 0 visits	34 (89.47)	19 (90.48)	15 (88.24)	0.41
Patients with 1 visits	3 (7.89)	1 (4.76)	2 (11.76)	
Patients with 7 visits	1 (2.63)	1 (4.76)	0	
Number of emergency visits per patient due to IBD-related complications				
Patients with 0 visits	3 (75)	2 (100)	1 (50)	0.19
Patients with 1 visits	1 (25)	0 (0)	1 (50)	
Number of emergency visits per patient due to IBD-related surgery				
Patients with 0 visits	4 (100)	2 (100)	2 (100)	--
Patients with 1 visits	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Number of emergency visits per patient due to AR related IFX				
Patients with 0 visits	1 (25)	0 (0)	1 (50)	0.25
Patients with 1 visits	2 (50)	1 (50)	1 (50)	
Patients with 7 visits	1 (25)	1 (50)	0 (0)	

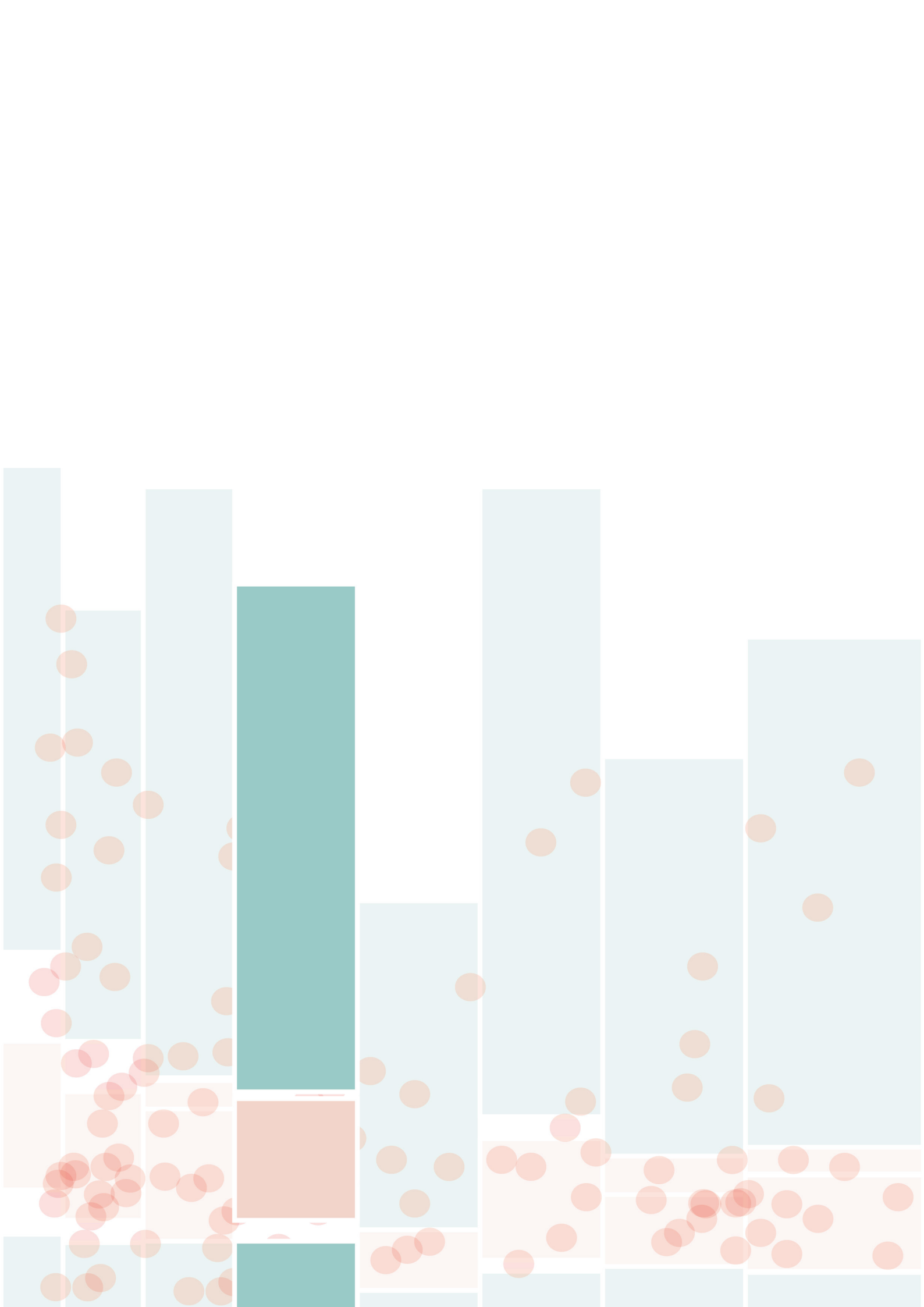
IFX= infliximab; IQR= interquartile range; TDM= therapeutic drug monitoring.

Table S4. Adverse reactions of proactive vs. reactive TDM.

Adverse reactions	TDM total	TDM proactive	TDM reactive	p-value
Patients; n (%)	38	21 (55.26)	17 (44.74)	
AR; n (%)	35	29 (82.86)	6 (17.14)	
Patients with AR; n (%)	12 (31.58)	8 (38.10)	4 (23.53)	0.34
Number of AR per patient; n (%):				
Patients with 0 AR	26 (68.42)	13 (61.90)	13 (76.47)	
Patients with 1 AR	6 (15.79)	4 (19.05)	2 (11.76)	
Patients with 2 AR	2 (5.26)	0	2 (11.76)	0.13
Patients with 3 AR	2 (5.26)	2 (9.52)	0	
Patients with 4 AR	1 (2.63)	1 (4.76)	0	
Patients with 15 AR	1 (2.63)	1 (4.76)	0	
Patients with IRR as AR; n (%)				
No	31 (81.58)	16 (76.19)	15 (88.24)	0.33
Yes	7 (18.42)	5 (23.81)	2 (11.76)	
Number of IRR per patient with AR; n (%)				
Patients with 0 IRR	5 (41.66)	3 (37.50)	2 (50)	
Patients with 1 IRR	5 (41.67)	3 (37.50)	2 (50)	0.61
Patients with 2 IRR	1 (8.33)	1 (12.50)	0	
Patients with 3 IRR	1 (8.33)	1 (12.50)	0	
Number of IRR mild per patient; n (%)				
Patients with 0 IRR mild	4 (57.14)	3 (60)	1 (50)	0.81
Patients with 1 IRR mild	3 (42.86)	2 (40)	1 (50)	
Number of IRR moderate per patient; n (%)				
Patients with 0 IRR moderate	4 (57.14)	3 (60)	1 (50)	0.58
Patients with 1 IRR moderate	2 (28.57)	1 (20)	1 (50)	
Patients with 2 IRR moderate	1 (14.29)	1 (20)	0 (0)	
Number of IRR severe per patient; n (%)				
Patients with 0 IRR severe	6 (85.71)	4 (80)	2 (100)	0.39
Patients with 1 IRR severe	1 (14.29)	1 (20)	0 (0)	
Patients with bacterial infections as AR; n (%)				
No	33 (86.84)	18 (85.71)	15 (88.24)	0.82
Yes	5 (13.16)	3 (14.29)	2 (11.76)	
Number of bacterial infections per patient, n (%):				
Patients with 0 bacterial infection	7 (58.33)	5 (62.50)	2 (50)	
Patients with 1 bacterial infection	3 (25)	1 (12.50)	2 (50)	0.38
Patients with 4 bacterial infection	1 (8.33)	1 (12.50)	0	
Patients with 6 bacterial infection	1 (8.33)	1 (12.50)	0	
Number of bacterial infections moderate per patient; n (%)				
Patients with 0 bacterial infection moderate	2 (40)	1 (33.33)	1 (50)	0.55
Patients with 1 bacterial infection moderate	2 (40)	1 (33.33)	1 (50)	
Patients with 2 bacterial infection moderate	1 (20)	1 (33.33)	0	
Number of bacterial infections severe per patient; n (%)				
Patients with 0 bacterial infection severe	1 (20)	0	1 (50)	0.27
Patients with 1 bacterial infection severe	2 (40)	1 (33.33)	1 (50)	
Patients with 2 bacterial infection severe	1 (20)	1 (33.33)	0	
Patients with 5 bacterial infection severe	1 (20)	1 (33.33)	0	
Patients with viral infections as AR; n (%)				
No	37 (97.37)	20 (95.24)	17 (100)	0.27
Yes	1 (2.63)	1 (4.76)	0	
Number of viral infection severe per patient; n (%):				
Patients with 7 viral infection severe	1 (100)	1 (100)	0	--
Patients with fungal infections as AR; n (%)				
No	37 (97.37)	20 (95.24)	17 (100)	0.27

Yes	1 (2.63)	1 (4.76)	0 (0)	
Number of fungal infections mild per patient; n (%):				
Patients with 1 fungal infection mild	1 (100)	1 (100)	0	--
Patients with paradoxical psoriasis as AR; n (%)				
No	34 (89.47)	19 (90.48)	15 (88.24)	0.82
Yes	4 (10.53)	2 (9.52)	2 (11.76)	
Number of paradoxical psoriasis events per patient; n (%)				
Patients with 0 paradoxical psoriasis	8 (66.67)	6 (75)	2 (50)	0.39
Patients with 1 paradoxical psoriasis	4 (33.33)	2 (25)	2 (50)	
Number of paradoxical psoriasis moderate event per patient; n(%)				
Patients with 1 paradoxical psoriasis moderate	4 (100)	2 (100)	2 (100)	--

AR= adverse reaction; IRR= infusion-related reaction; TDM= therapeutic drug monitoring.



4. DISCUSIÓN

4 DISCUSIÓN

La presente Tesis Doctoral consta de dos trabajos publicados en revistas internacionales indexadas y con factor de impacto, que han pretendido abordar de forma integrada diferentes aspectos relacionados con la monitorización terapéutica de Infliximab en la enfermedad inflamatoria intestinal pediátrica.

PUBLICACIÓN 1:

“Efecto de los polimorfismos y otros biomarcadores en la exposición de Infliximab en la enfermedad inflamatoria intestinal pediátrica: Desarrollo de un modelo farmacocinético poblacional”

El objetivo de este estudio fue desarrollar un modelo PopPK, tanto en el tratamiento a corto como a largo plazo, de IFX en pacientes pediátricos con EII basado en datos reales de nuestra población.

Para realizar una predicción adecuada de la posología, el modelo popPK debe estimar con la máxima precisión y exactitud posible la dosis necesaria para que el paciente alcance las concentraciones mínimas (Cmin) IFX deseadas, en función del objetivo terapéutico establecido. En otras palabras, es fundamental que exista una correlación óptima entre las concentraciones predichas (IPRED) y las concentraciones observadas (DV).

La identificación de las covariables es primordial en la creación de este tipo de modelos, ya que permite explicar de manera más fidedigna la variabilidad PK, así como aumentar la capacidad predictiva del modelo y favorecer la individualización de los tratamientos farmacoterapéuticos.

La intuición clínica, por sí sola, no predice la dosis, lo que subraya la importancia de un método más sólido para seleccionar la dosis adecuada en el momento adecuado para cada paciente. El estudio PRECISION fué el primer ensayo clínico que demostró que calcular la posología de IFX a través de un modelo popPK (DPIM) aumentaba la eficacia clínica del tratamiento (86). La cohorte en el que la posología de IFX se calculó en base a un modelo popPK alcanzó porcentajes de remisión clínica al año de tratamiento superior al del grupo control, donde las dosis no fueron modificadas.

Como se ha comentado anteriormente, el objetivo de este trabajo fue desarrollar un modelo popPK de IFX en EII pediátrica tratando de incorporar covariables no testadas o seleccionadas en otros modelos popPK pediátricos. Dichas covariables son biomarcadores utilizados a diario en la evaluación y seguimiento del paciente con EII y que, sin duda, también van a ser factores

pronóstico de la evolución de la enfermedad. Entre estos biomarcadores destacamos la CF y la PCR, marcadores de la actividad inflamatoria. De la misma manera, se testaron 21 SNPs los cuales han sido relacionados en series de pacientes pediátricos con EI, con variaciones en la concentración de IFX, generación de ATI o respuesta a largo plazo a anti-TNF.

Como resultado del estudio, se diseñó un modelo bicompartimental con eliminación de primer orden y error proporcional, el cual proporcionó una descripción adecuada de la FK de IFX, con el peso, la VSG, la CF y el SNP rs1048610 (ADAM17) como covariables que afectaban significativamente al CL y la albúmina como covariable que afectaba de manera significativa al Q de IFX. Que los autores sepamos, este es el primer modelo popPK de IFX que incorpora SNPs. Los biomarcadores incorporados, además de ayudarnos a identificar a aquellos pacientes con riesgo de exposición subterapéutica, también mejoraron la capacidad predictiva del modelo PK consiguiendo por tanto una optimización de las pautas posológicas de IFX.

El modelo se construyó exclusivamente con datos de vida real de pacientes pediátricos, tanto con EC como con CU. Actualmente, el modelo popPK más utilizado en la mayoría de los centros para predecir la dosis de IFX es el de Fasanmade *et al.* (51). Este modelo se construyó utilizando datos de adultos y de niños de 6 a < 18 años de edad que provenían del ensayo clínico REACH. En dicho ensayo, todos los niños que participaban estaban diagnosticados de EC y recibieron de manera concomitante inmunomoduladores durante un tiempo limitado de 54 semanas. Nuestro modelo, a diferencia del de Fasanmade *et al.* también incluyó a 2 pacientes diagnosticados por debajo de los 6 años de edad (11 meses y 3 años), uno de los cuales inició tratamiento con IFX cuando tan sólo tenía 16 meses y, además, la mayoría de ellos (n=26; 85%) recibió tratamiento con IFX durante más de 54 semanas. En este sentido, se hizo seguimiento y recogida de variables durante un periodo de tiempo superior, lo cual se ajusta más a la realidad de lo que constituye la clínica y el tratamiento de este tipo de pacientes. Al igual que en nuestro estudio, los datos de los pacientes utilizados en otros modelos popPK de IFX en pacientes pediátricos publicados previamente (Petitcollin *et al.* (58), Bauman *et al.* (56) y Xiong *et al.* (57)) también se basaron en estudios observacionales. De estos estudios, Bauman *et al.* (56) realizaron TDM proactiva de IFX, donde se sugerían cambios de dosis o intervalo si los niveles de IFX eran < a 5 mcg/mL. Los datos recogidos en nuestro estudio provienen tanto de un período de tiempo en el que se hacía TDM reactiva (anterior a Septiembre de 2019) como de un periodo de tiempo en el que el seguimiento del paciente se realizaba a través de TDM proactiva (a partir del 1 de Septiembre de 2019).

La PK de IFX en nuestro estudio se describió mejor utilizando un modelo de dos compartimentos con eliminación de primer orden. La mayoría de los estudios publicados utilizaron también un modelo de dos compartimentos con eliminación de primer orden, a excepción del modelo de Petitcollin *et al.* (58) quienes implementaron un modelo de un único compartimento. Los valores de los parámetros PK de nuestro estudio presentan alguna diferencia respecto a otros estudios de modelos popPK publicados en niños. Extrapolando a un peso de 65 kg, nuestras estimaciones de CL según genotipo (0,0092, 0,0077 y 0,0113 L/h/65 kg) son ligeramente inferiores que las descritas

en Fasanmade *et al.* (en niños) (51), Petitcollin *et al.* (58), Bauman *et al.* (56) y Xiong *et al.* (57), siendo 0,0147, 0,0120, 0,0122 y 0,0138 L/h/65 kg, respectivamente. Respecto el volumen de distribución del compartimento central (V_c), nuestro modelo estima un V_c de 0.9456 L/65 kg, mientras que los valores de Fasanmade *et al.* (niños) (51), Petitcollin *et al.* (58), y Xiong *et al.* (57), fueron de 3,52, 4,86 y 2,97 mL/kg, respectivamente. Nosotros estimamos un valor de Q de 0,0041 L/h/65 kg, el cual es inferior al reportado por Fasanmade *et al.* (niños) (51), 0,0095 L/h/65 kg. Nuestra estimación para la variabilidad interindividual sobre el CL se asemeja a la de Fasanmade *et al.* (niños) (51), (19,33% vs 25,2%), respectivamente. Finalmente, el error residual proporcional de nuestro modelo fue mayor que el reportado por Fasanmade *et al.* (51) (42,19% vs 27,5%).

Las covariables que resultaron significativas en nuestro modelo, como hemos mencionado anteriormente, fueron el peso, la VSG, la CF y el SNP rs1048610 (ADAM17) para el CL y la ALB para Q ($p < 0,01$). De manera general, las covariables testadas y finalmente integradas varían de un modelo a otro.

La mayoría de los modelos incorporan la albúmina como covariable, la cual tiene una asociación bien establecida con las C_{min} de IFX. La albúmina es la proteína sérica más abundante y es una covariable significativa en el CL de IFX en otros modelos popPK publicados previamente. En nuestro modelo, la albúmina no influyó de manera significativa en el CL de IFX, en desacuerdo con los resultados de algunos otros estudios previos (52,56–58). Sin embargo, la albúmina en nuestro modelo influyó en el Q .

La CF, la PCR y el VSG siguen siendo los marcadores más utilizados en la detección y seguimiento de la inflamación en la EII pediátrica. La PCR se ha identificado como un predictor de respuesta a IFX; sin embargo, no se incluyó en nuestro modelo popPK ya que no cumplió con los estrictos criterios de inclusión prospectiva por etapas ("stepwise forward addition") ($p < 0,01$). Del mismo modo, Fasanmade *et al.*, Petitcollin *et al.*, Bauman *et al.*, y Xiong *et al.* tampoco la incluyeron en sus modelos a pesar de que fue una covariable testada por todos ellos. La CF es un biomarcador relacionado con la inflamación intestinal frecuentemente utilizado en la práctica clínica. Algunos estudios correlacionan concentraciones plasmáticas elevadas de fármacos anti-TNF con valores bajos de CF (61,134,135). Nuestro trabajo encontró que la CF era una covariable que influía en el CL de IFX en pacientes pediátricos con EII. Nuestro estudio es el primero en testar e incluir la CF como covariable en un modelo popPK de IFX en EII en población pediátrica. Otro biomarcador de inflamación es la expresión del antígeno CD64 (receptor I de Fc γ), el cual aumenta en la superficie de los neutrófilos ante estados inflamatorios. Este biomarcador sanguíneo se incluyó como covariable en el modelo de Xiong *et al.* (57); sin embargo, no ha sido ni testado ni incluido en ningún otro modelo, ni en pacientes adultos ni en pediátricos (51,56,58).

Por otro lado, estudios previos han demostrado que la terapia combinada de IFX con inmunosupresores mejora los resultados clínicos y da lugar a C_{min} más elevadas de IFX en pacientes adultos. Fasanmade *et al.* incluyeron esta covariable en su modelo popPK cuando la población

incluida estaba compuesta sólo por adultos o bien por adultos y niños conjuntamente. Sin embargo, no se incluyó la inmunosupresión como covariable si la población era exclusivamente pediátrica (51). La inmunosupresión también fue una covariable testada en nuestro modelo; sin embargo, no se incluyó en el modelo final, debido a que no cumplió con los criterios de inclusión prospectiva por etapas ("*stepwise forward addition*"). Esto podría ser explicado por el hecho de que la mayoría de nuestros pacientes (93,3%) recibía inmunomoduladores (tiopurinas y MTX) de manera concomitante.

IFX se administra por peso para todas las indicaciones. Este enfoque de dosificación debería disminuir las diferencias de exposición debidas al CL entre pacientes adultos y pediátricos. Sin embargo, el peso también es una covariable incluida en nuestro modelo popPK final, como también ocurre en otros modelos popPK como los de de Fasanmade *et al.*, Bauman *et al.* y Xiong *et al.* (51,56,57).

El desarrollo de ATI se relaciona con un aumento del CL de IFX. Desafortunadamente, la técnica utilizada para medir las concentraciones de ATI en nuestro hospital fue "*drug-sensitive*", no pudiendo medir las concentraciones de ATI en presencia de IFX. En nuestro estudio, también se pudo constatar un aumento del CL en presencia de ATI; sin embargo, se sobreestimó, ya que en los dos pacientes en los que se detectó ATI, la Cmin de IFX fue indetectable. Probablemente, con una técnica "*drug-tolerant*", más muestras con ATI hubieran sido detectadas y seguramente algunas de ellas con Cmin de IFX superiores a las halladas en nuestro estudio. Debido a la dificultad para poder estimar la influencia real de ATI en el CL de IFX, se decidió no incorporar ATI al modelo. En el ensayo REACH, solo en 3 de 112 (2,7%) pacientes pediátricos se obtuvieron concentraciones de ATI (medidas por técnica "*drug-sensitive*"). Dicha covariable, por tanto, tampoco se incorporó al modelo de Fasanmade *et al.* (51) cuando la población era exclusivamente pediátrica. Por el contrario, en otros modelos publicados como el de Bauman *et al.* (56) y Xiong *et al.* (57), los ATI se determinaron a través de una técnica "*drug-tolerant*", lo que permitió poder hacer un análisis más minucioso de la influencia de ATI en el CL de IFX, pues en estos casos, las concentraciones de ATI se pudieron medir a pesar de que las muestras contuvieran concentraciones detectables de IFX. En la cohorte reportada por Bauman *et al.* hasta en un 66% de los pacientes se detectaron ATIs.

Nuestros datos también indican que un SNP en el gen *ADAM17* (rs1048610) puede jugar un papel importante en la PK de IFX y por lo tanto en su efecto terapéutico. Entre las herramientas potenciales capaces de predecir la respuesta a IFX, las variaciones genéticas han acaparado una especial atención en los últimos años. Varios estudios han analizado los SNPs como posibles marcadores de respuesta a anti-TNF- α (62–64,96,97,136–138). Entre ellos, se incluyen genes implicados en el factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas (NF κ B), en los receptores del TNF- α , en la liberación de mediadores inflamatorios (como ciertos tipos de interleucinas), en la apoptosis y en la autofagia (137). El producto ADAM17 es una metaloproteína que pertenece a la familia de las adamalinas y esta adamalina participa en la escisión de ciertas proteínas de membrana como el TNF- α . En consecuencia, desempeña un papel en la regulación de

la concentración de TNF- α soluble y, por tanto, podría estar implicado en la respuesta a IFX (137). En nuestro modelo, las estimaciones de CL para genotipo AA, AG y GG para un paciente típico sin desarrollo de ATI fueron de 3,38, 2,78 y 4,11 ml/kg/día, respectivamente. En teoría, los pacientes con genotipo AG deberían tener un valor de CL intermedio, entre AA y GG. Por el contrario, Kooloos (138) describió una asociación entre rs1048610 (*ADAM17*) y la eficacia del adalimumab (buena respuesta a las 14 semanas) en pacientes con artritis reumatoide según el modelo genético mejor ajustado (CC > CT > TT). Laserna-Mendieta *et al.* (137) también describieron una correlación entre presentar el genotipo rs10929587-TT, no haber sufrido una cirugía intestinal previa y la toma de inmunosupresión concomitante como factores protectores frente al fallo de tratamiento con IFX. *HLA-DQA1*05* (rs2097432), presente en aproximadamente el 40% de los europeos, es de los SNP más fuertemente asociados con la eficacia de los agentes anti-TNF. Sazonovs *et al.* (65) encontraron que los pacientes adultos y pediátricos portadores del alelo *HLA-DQA1*05* presentaban de manera más frecuente anticuerpos contra los agentes anti-TNF. Hasta el 90% de los pacientes con EC que recibían monoterapia con IFX y eran portadores del alelo *HLA-DQA1*05* desarrollaban ATI en la semana 54 (65,97). De nuestros pacientes, el 32% eran portadores del alelo *HLA-DQA1*05*. De los 2 pacientes en los que detectamos presencia de ATI, los polimorfismos no pudieron determinarse en uno de ellos y el otro paciente no era portador del alelo *HLA-DQA1*05*. Este SNP no fue incluido en el modelo ya que no cumplió con los estrictos criterios de inclusión prospectiva por etapas ("stepwise forward addition").

Este estudio presenta algunas limitaciones. En primer lugar, el reducido número de pacientes incluidos no nos permitió observar diferencias significativas entre los distintos polimorfismos previamente descritos en otros estudios. No obstante, sí encontramos diferencias significativas entre el CL de IFX con un polimorfismo en el gen *ADAM17* (rs1048610). En segundo lugar, el método de determinación de los ATI utilizado fue "drug-sensitive", por lo que los ATI no se pudieron hallar si la muestra presentaba concentraciones de IFX. Sólo se pudieron detectar dos pacientes con ATI. En tercer lugar, teniendo en cuenta la inclusión de pacientes en vida real, las muestras extraídas se limitaron a niveles valle, lo que limitó la estimación de la Vp y la IIV en Vc y Vp. En cuarto lugar, durante el estudio, las concentraciones séricas de IFX y ATI se determinaron mediante dos tests de ELISA diferentes (Promonitor; Grifols, España, y Lisa Tracker; Therediag, Francia); no obstante, antes del cambio, los kits fueron testados y se obtuvo una buena correlación entre las determinaciones de concentraciones de IFX y de ATI. Por último, nuestro modelo incluye un polimorfismo, el SNP rs1048610, el cual actualmente no se determina de manera rutinaria en pacientes con EII. En el futuro, cuando se demuestren correlaciones más estrechas entre polimorfismos y respuestas, consideramos que este tipo de determinaciones pueden formar parte de la práctica habitual, y sin duda, se crearán más modelos popPK que los incluyan como covariables.

PUBLICACIÓN 2:**"Efectividad y seguridad a largo plazo de la monitorización terapéutica proactiva de Infiximab en población pediátrica con enfermedad inflamatoria intestinal: un estudio en vida real"**

El objetivo de este segundo estudio fue demostrar una mejora en los resultados clínicos de los pacientes pediátricos con EII sometidos a TDM proactiva de IFX mediante estimaciones bayesianas de las posologías.

Para ello, se realizó un estudio ambispectivo unicéntrico comparando la eficacia y seguridad de la TDM proactiva frente a TDM reactiva. No se evidenció que la implementación de la TDM proactiva en nuestro hospital aumentara la proporción de pacientes en remisión clínica y/o biológica o disminuyera los fallos de tratamiento en comparación con el grupo de TDM reactivo; no obstante, sí que se observó una reducción en el número de ingresos hospitalarios como también en el número de días de hospitalización. Hasta donde sabemos, este es el primer estudio comparativo entre TDM reactiva y TDM proactiva de IFX en población pediátrica con EII en el que se hicieron ajustes posológicos mediante estimaciones bayesianas a través de un modelo popPK, lo que actualmente se conoce como dosificación de precisión informada por modelos (DPIM), desde la fase de inducción.

El uso de la TDM proactiva en la práctica clínica hasta el momento sigue siendo un tema controvertido debido a la escasez de datos procedentes de estudios prospectivos y de ensayos clínicos aleatorizados. Datos preliminares, provenientes principalmente de estudios retrospectivos, indican que la TDM proactiva de IFX en EII presenta ventajas en comparación con la optimización empírica del tratamiento (los ajustes se realizan exclusivamente por la clínica) y/o la TDM reactiva (66,73). Papamichael *et al.* realizaron un estudio multicéntrico en el que demostraron que la TDM proactiva se asociaba a mejores resultados clínicos, incluyendo una mayor duración del tratamiento, una menor necesidad de cirugía u hospitalización relacionada con la EII, así como un menor riesgo de generar ATI o reacciones infusionales severas en comparación con la TDM reactiva (81). Del mismo modo, los resultados de la TDM proactiva reportados por Sánchez-Hernández *et al.* fueron similares a los del estudio de Papamichael *et al.* En el estudio de Sánchez-Hernández *et al.* la cohorte TDM proactiva se comparó con una cohorte donde el ajuste de la dosis se realizó por optimización empírica y los ajustes de las pautas posológicas en TDM proactiva se realizaron, como en nuestro estudio por DPIM, con estimaciones bayesianas a través de un modelo popPK (82). Por otro lado, en el 2022, el metanálisis de Sethi *et al.* comparó la TDM proactiva frente a la titulación clínica de la dosis y la TDM proactiva frente a la reactiva en pacientes en tratamiento con anti-TNF. Comparada con la TDM reactiva, la TDM proactiva se asoció con una reducción significativa de los fallos de tratamiento y de las hospitalizaciones (88). En cuanto a la población pediátrica, Lyles *et al.* demostraron que la TDM proactiva anti-TNF mejoraba la remisión clínica sin esteroides (83).

Tres ensayos clínicos aleatorizados, el TAXIT (*Trough Concentration Adapted Infiximab Treatment*), el TAILORIX (*A Study Investigating Tailored Treatment with Infiximab for Active Crohn's Disease*) y el PRECISION (*Precision Dosing of Infiximab Versus Conventional Dosing of Infiximab*) evaluaron

la TDM proactiva de IFX en la fase de mantenimiento en pacientes con EII. Al igual que en nuestro estudio, la superioridad de la TDM proactiva en términos de remisión clínica y biológica no pudo ser demostrada ni en el ensayo clínico TAXIT ni en el TAILORIX. No obstante, a diferencia de nuestro estudio, la inclusión de los pacientes en estos ensayos se realizó una vez finalizado el periodo de inducción y el punto de corte para la Cmin de IFX fue de $\geq 3 \mu\text{g/mL}$. Por otro lado, el ensayo PRECISION utilizó DPIM para adaptar la posología del fármaco a las características individuales del paciente (incorporando datos del paciente como el sexo, el peso corporal, Cmin de IFX, concentraciones de ATI, PCR y albúmina), demostrando una mayor remisión clínica en el grupo de precisión. Un análisis de estos ensayos reveló que los resultados variaban entre ellos, probablemente debido a diferencias en el diseño del estudio, características demográficas de la población, resultados evaluados y algoritmos de decisión utilizados en la TDM (84–86).

Múltiples estudios prospectivos de exposición, tanto en adultos como en niños con EII, y análisis *post hoc* de ensayos clínicos aleatorizados han demostrado una correlación positiva entre las concentraciones de IFX y resultados terapéuticos favorables (72). En el estudio PANTS (*Personalised Anti-TNF Therapy in Crohn's Disease*), el mayor estudio prospectivo con 955 pacientes diagnosticados de EC luminal (≥ 6 años) tratados con IFX, se observó que concentraciones bajas de IFX en semana 14 se asociaban a falta de respuesta y aparición de ATI (68).

Las guías internacionales, sin embargo, no proporcionan recomendaciones homogéneas o definitivas para el uso de la TDM, en gran parte debido a la falta de evidencia. La guía de 2017 de la Asociación Americana de Gastroenterología recomendaba la TDM reactiva, pero se abstenía de hacer recomendaciones sobre la TDM proactiva (89). Las directrices de la ECCO-ESPGHAN, publicadas en 2021, recomiendan la TDM proactiva para pacientes pediátricos con EC tratados con IFX. Según sus recomendaciones, se debería realizar una primera TDM proactiva justo antes de la cuarta infusión (14 semanas después de la dosis inicial). En el caso de pacientes con riesgo de eliminación acelerada de IFX durante la inducción -específicamente, los niños con peso inferior a 30 kg, aquellos con enfermedad extensa o aquellos con albúmina sérica baja- la TDM proactiva puede realizarse ya en la segunda o tercera infusión (23). El documento de posicionamiento de la Asociación Internacional de TDM y Toxicología Clínica (2024) describe diferentes escenarios clínicos en los que la TDM proactiva de IFX podría ser ventajosa. En primer lugar, pacientes que inician tratamiento con IFX con: elevada actividad de la enfermedad (CU grave aguda); enfermedad o fenotipo que requiere mayor exposición a IFX (EC perianal fistulizante); susceptibilidad genética para eliminar de manera acelerada IFX (portador del alelo *HLA-DQA1*05*), o bien, en edad temprana (por debajo de los 10 años). En segundo lugar, pacientes en remisión donde se plantea una desescalada de la dosis de IFX o bien la retirada de la terapia combinada con inmunomoduladores. Y por último, pacientes que vuelven a reiniciar IFX tras un periodo de vacaciones terapéuticas (71).

Ensayos prospectivos en curso como el OPTIMIZE (*Proactive Infliximab Optimization Using a PK Dashboard in Patients With Crohn's Disease*) (NCT04835506), el TITRATE (*Induction For Acute Ulcerative Colitis*) (NCT03937609), el MODIFI (*Model-Informed Dose De-Escalation of Infliximab in*

Patients With Inflammatory Bowel Diseases) (NCT04982172), y el REMODEL-CD (*Precise Infliximab Exposure and Pharmacodynamic Control to Achieve Deep Remission in Paediatric Crohn's Disease*) (NCT05660746) aportarán más conocimientos sobre la utilidad de la TDM a través de la DPIM (106–108). En la actualidad, se están realizando importantes esfuerzos para mejorar la metodología de la DPIM, centrándose en la DPIM basada en covariables y concentraciones y en los métodos de selección de modelos (71,139). Kantasiripitak *et al.* demostraron que el uso de un algoritmo promedio de modelos (MAA, *model averaging algorithm*) durante la DPIM tiene un rendimiento predictivo sistemáticamente mejor que el uso del algoritmo de selección de modelo (MSA, *model selection algorithm*) o el enfoque de modelo único con cualquier modelo, independientemente del número de datos de concentración. Este MAA se implementó en el estudio MODIFI (140). Kantasiripitak *et al.* también ampliaron su trabajo a pacientes pediátricos con EII (141).

En nuestro estudio, el grupo sometido a TDM proactiva, cuyo objetivo en mantenimiento era alcanzar C_{min} de IFX $\geq 5 \mu\text{g/ml}$, presentó una tasa de fallo de tratamiento del 19,05% durante una mediana (IQR) de seguimiento de 435 (315–793) días, frente al 17,65% de fallos de tratamiento durante 723 (522–1003) días de seguimiento en el grupo TDM reactivo. Papamichael *et al.* reportaron una tasa de fallo de tratamiento del 13% en el grupo de TDM proactiva frente al 66% en el grupo de TDM reactivo durante una mediana (IQR) de seguimiento de 876 (547–1204) días y 803 (474–1168) días, respectivamente (81). Sánchez-Hernández *et al.* observaron un porcentaje de fallos de tratamiento del 18,50% en el grupo de TDM proactivo en comparación con el 39,5% en el grupo control durante un seguimiento de tres años (82). En nuestro estudio, los casos severos de VEOIBD con un 25% de fallos de tratamiento durante una mediana (IQR) de seguimiento de 376,5 (305–528) días influyeron en los resultados del grupo de TDM proactivo. Excluyendo estos casos, nuestra tasa de fracaso en TDM proactivo y reactivo (17,65%) sería comparable a la del grupo proactivo de Sánchez-Hernández, *et al.* (82) y de Papamichael *et al.* (81). No obstante, en nuestro estudio, el análisis de Kaplan-Meier no demostró una mayor probabilidad acumulada de fallos de tratamiento en los pacientes con VEOIBD grave frente al resto de los pacientes. No se encontraron diferencias significativas en el análisis univariante ni multivariante, aunque se observó una tendencia a un mayor fracaso del tratamiento en los pacientes con VEOIBD grave (log-rank $P=0,6220$). Nos gustaría destacar que las tasas de fallo de tratamiento en el TDM reactivo fueron mayores en Papamichael *et al.* y Sánchez-Hernández, *et al.* en comparación con nuestro estudio. Además, curiosamente, y de forma incongruente, hubo más fracasos terapéuticos en el grupo control de Papamichael, donde se empleó TDM reactiva (66%), en comparación con el estudio de Sánchez-Hernández *et al.*, (39,5%), en el que los pacientes del grupo control sólo fueron sometidos a terapia empírica, es decir, basada tan sólo en la respuesta clínica sin disponer determinaciones de C_{min} de IFX. Por último, la revisión sistemática y metaanálisis de Sethi *et al.* (88) comparó la TDM reactiva con la proactiva en pacientes con EII en tratamiento con anti-TNF, y halló que la TDM proactiva se asociaba a un riesgo significativamente menor de fracaso terapéutico (cociente de riesgo [CR], 0,46; IC 95%, 0,21–0,98; $p=0,04$).

Nuestro porcentaje de remisión clínica y biológica al final de la inducción (57,14% vs 76,47%) y en semana 52 (63,16 vs 62,50%) fue similar en los grupos de TDM proactiva y reactiva. En cuanto al

porcentaje de remisión clínica y biológica, nuestra cohorte obtuvo mejores resultados que PANTS, incluso incluyendo casos más graves de EII (EC fistulosa, CU y VEOIBD). PANTS reportó un 42,5% y un 39,1% de remisión clínica y biológica en las semanas 14 y 52 en pacientes con EC luminal, respectivamente (68). Nuestros resultados son similares a los del ensayo TAXIT, donde un 66% de los pacientes en los que se realizó un ajuste de dosis basado en la clínica y un 69% de los pacientes en el que el ajuste se basó en Cmin, alcanzaron la remisión clínica y biológica en la semana 52. No obstante, debe tenerse en cuenta que en nuestro estudio se fijaron Cmin objetivo más elevadas que en el ensayo TAXIT (84). En el ensayo TAILORIX, la proporción de pacientes que alcanzaron la remisión (en este caso, clínica sin corticosteroides) entre las semanas 22 y 54, en los grupos donde la estrategia de escalada de dosis se basaba en síntomas clínicos y biomarcadores y/o Cmin de IFX (grupo 1: aumentos de 2,5 mg/kg; grupo 2: aumentos de 5 a 10 mg/kg) no fue superior al del grupo de control, cuyo ajuste se basó tan sólo en síntomas clínicos (aumento de la dosis a 10 mg/kg). Las tasas de remisión fueron del 33% en el grupo 1, del 27% en el grupo 2 y del 40% en el grupo control ($p=0,5$) (85). A pesar de las diferencias en la metodología del ensayo TAILORIX y en la definición de remisión clínica y biológica, TAILORIX consiguió porcentajes de remisión más bajos en los grupos 1 y 2 que en nuestro estudio. Por otro lado, el ensayo PRECISION demostró una mayor remisión clínica en el grupo de precisión (88%), en el que los pacientes recibieron dosis de IFX calculadas en función de la DPIM, en comparación con el grupo control (64%) tras un año de tratamiento (86). Santacana *et al.* también aportaron evidencia de mayor eficacia de la TDM proactiva basada en estimaciones bayesianas (DPIM) en una cohorte prospectiva real de pacientes con EII tratados con IFX, con tasas de remisión clínica antes y después de la intervención del 65,7% y el 84,3%, respectivamente (76). Destacamos el hecho de que la tasa de remisión clínica de los grupos de precisión e intervención del ensayo PRECISION y del estudio de Santacana *et al.* fue similar a la de nuestro grupo de TDM proactivo. Lyles *et al.* realizaron un análisis retrospectivo en niños con EII donde se compara la TDM proactiva y reactiva de anti-TNF; hallaron tasas de remisión clínica y remisión clínica y biológica inferiores en el grupo de TDM proactivo a las de nuestro estudio; 59,2% frente a 84,21% y 42,7% frente a 63,17%, respectivamente (83).

En nuestro estudio, los pacientes sometidos a TDM proactiva experimentaron menos hospitalizaciones e ingresos más cortos en comparación con los sometidos a TDM reactiva. El 14,29% de los pacientes del grupo proactivo fueron hospitalizados frente al 23,53% del grupo reactivo. A pesar que las diferencias no fueron estadísticamente significativas, este hallazgo fue consistente con el de otros estudios en los que se sugiere que la TDM proactiva puede reducir la necesidad de cuidados hospitalarios. Papamichael *et al.* observaron menos hospitalizaciones en el grupo TDM proactivo (7%) en comparación con los pacientes del grupo TDM reactivo (25%), incluidas las cirugías durante la hospitalización (81). En la misma línea, Sánchez-Hernández *et al.* reportaron un 9,8% de pacientes hospitalizados en el grupo proactivo frente al 30,3% del grupo control, en sus estadísticas excluían las cirugías (82). Nuestros resultados en el grupo TDM reactivo fueron mejores si los comparamos con estos estudios, pero los del grupo TDM proactivo fueron peores. El metaanálisis de Sethi *et al.* muestra una reducción significativa de las hospitalizaciones de la TDM proactiva frente a la reactiva (88). Nuestra mediana de días de hospitalización relacionados

con la EII fue menor en el grupo proactivo (6 días) que en el reactivo (14,5 días). Papamichael *et al.* también observaron que el número y los días de hospitalización relacionados con la EII fueron menores en los pacientes sometidos a TDM proactiva que en la reactiva (10 días frente a 40 días, $p < 0,001$; 37 días frente a 189 días, $p < 0,001$, respectivamente) (81).

Tras la interrupción de IFX debido a fallo de tratamiento, dos pacientes tuvieron que ser sometidos a cirugía relacionada con la EII, uno (4,76%) en el grupo TDM proactivo y otro (5,88%) en el reactivo, en un plazo medio de 14 meses tras la interrupción de IFX. En Papamichael *et al.*, el 6% de los pacientes en TDM proactiva y el 19% en TDM reactiva fueron sometidos a cirugías relacionadas con la EII en las 12 semanas siguientes a la última infusión de IFX. No obstante, el porcentaje de cirugías entre la población adulta y pediátrica no debería compararse directamente debido a la evolución más corta de la enfermedad en la población pediátrica y por tanto, a la menor probabilidad de ser sometidos a este tipo de procedimientos (81).

Se detectaron ATI no reversibles en el 4,76% de los pacientes sometidos a TDM proactiva y en el 5,88% de los reactivos, utilizando una técnica "drug-sensitive" para su determinación. En el ensayo REACH, el 2,9% de los pacientes pediátricos también presentaron concentraciones de ATI utilizando una técnica "drug-sensitive" (42). Papamichael *et al.* encontraron ATI en el 9% de los pacientes con TDM proactiva frente al 28% en TDM reactiva, utilizando técnicas "drug-sensitive" y "drug-tolerant" (81). Sánchez-Hernández *et al.* hallaron ATI no reversible en el 4,9% de los pacientes de TDM proactiva con técnica "drug-sensitive" (82), y por último, el ensayo PANTS reportó una inmunogenicidad del 62,8% en la semana 54, pero utilizando una técnica "drug-tolerant" (68). Nuestros resultados son similares a los de Papamichael *et al.* y Sánchez-Hernández *et al.*, teniendo en cuenta el tipo de técnica utilizada.

En cuanto al alelo *HLA-DQA1*05*, el 36,67% de los pacientes a los que se les pudo realizar la determinación eran portadores. De los tres pacientes que presentaron ATI, uno era portador del alelo *HLA-DQA1*05*, otro no lo era y al tercero no se le pudo realizar el análisis. Sólo el paciente portador del *HLA-DQA1*05* recibió inmunosupresión concomitante. Sazonovs. *et al.* hallaron que los pacientes adultos y pediátricos portadores del alelo *HLA-DQA1*05* presentaban con mayor frecuencia anticuerpos contra agentes anti-TNF. Hasta el 90% de los pacientes con EC en monoterapia con IFX y portadores del alelo *HLA-DQA1*05* desarrollaban ATI en la semana 54 (65).

En nuestro estudio, ningún fallo de tratamiento se atribuyó a una reacción adversa. Esta observación coincide con la de otros estudios, que indican que, aunque pueden producirse reacciones adversas al IFX, no son la causa principal del fracaso del tratamiento. Los pacientes del grupo TDM proactivo experimentaron más efectos adversos (38,10%) que los del TDM reactivo (23,53%); y el 28.57% de los pacientes del grupo TDM proactivo sufrieron una reacción adversa grave frente al 5.88% del grupo reactivo. Estas reacciones adversas graves limitaron la asistencia del menor al colegio y afectaron el desarrollo de sus actividades diarias. Sin embargo, no constituyeron una causa para la suspensión de ninguno de los tratamientos prescritos.

Se notificaron infecciones graves en el 19,05% de los pacientes con TDM proactiva frente al 5,88% en el grupo de TDM reactiva. Aunque los regímenes con dosis altas de IFX podrían estar relacionados con un mayor número de efectos adversos, en particular infecciones, la mayor incidencia en el grupo de TDM proactivo también pudo estar sesgada por la inclusión de pacientes con VEOIBD grave, siendo tan sólo uno de ellos responsable del 50% de los efectos adversos. Si los pacientes con VEOIBD severo fueran excluidos del análisis, las diferencias entre los dos grupos disminuirían. Hendler *et al.* reportaron tasas más altas de infecciones graves en pacientes con dosis altas de IFX (142). En el ensayo PANTS, el 17,9% de los pacientes tratados con IFX presentaron reacciones adversas graves y el 8,8% interrumpieron el tratamiento debido a estos efectos. Se produjeron infecciones graves en el 4% de los pacientes y los autores concluyeron que la monitorización proactiva podría reducir potencialmente este tipo de reacciones (68). A diferencia de nuestro estudio, ellos definieron las reacciones adversas graves como aquellas que requirieron hospitalización o causaron discapacidad significativa, mientras que en nuestro estudio se definieron como aquellas que impedían realizar las actividades cotidianas normales. Además, los tiempos de seguimiento fueron diferentes; el seguimiento del PANTS fue de 12 meses o hasta la retirada del fármaco, mientras que nuestro estudio tuvo un seguimiento más largo, lo que dificulta la comparación directa entre ellos.

En el grupo TDM proactivo de nuestro estudio, el 23,8% de los pacientes experimentaron una reacción relacionada con la infusión (RI), y un 4,8% presentaron una RI severa (RIS) debido a la formación de ATI tras la segunda administración de IFX. En el grupo TDM reactivo, el 11,8% tuvo RI y ninguno tuvo RIS. En el estudio de Papamichael *et al.* el 5% de los pacientes desarrollaron RIS; la mayoría en el grupo de TDM reactiva (9% frente a 2%) (81). Sánchez-Hernández *et al.* reportaron una tasa inferior de RIS en los pacientes con TDM proactiva vs reactiva (2,5% frente a 10,4%) (82) y por último, en el ensayo PANTS se observaron IR en el 3,2% de los pacientes en las 24h siguientes a la administración de IFX, a menudo asociadas a ATI (68). No obstante, es difícil también comparar estos porcentajes de RI entre los diferentes estudios dada la heterogenicidad en la premedicación y en los tiempos de administración de IFX.

Las dosis utilizadas en nuestros pacientes pediátricos fueron superiores a las empleadas en estudios con adultos. Jongsma *et al.* mostraron Cmin de IFX subóptimas en pacientes menores de 10 años de edad en comparación con los pacientes de más edad al inicio de la terapia de mantenimiento (53). Los pacientes pediátricos presentan tasas de exposición al fármaco entre un 25 y un 40% inferiores a las de los adultos (143). Kelsen *et al.* encontraron que los niños con EC de siete años o menos presentaban menores tasas de respuesta a IFX y tenían menos probabilidad de continuar el tratamiento con IFX que los pacientes pediátricos con EC de más edad (144).

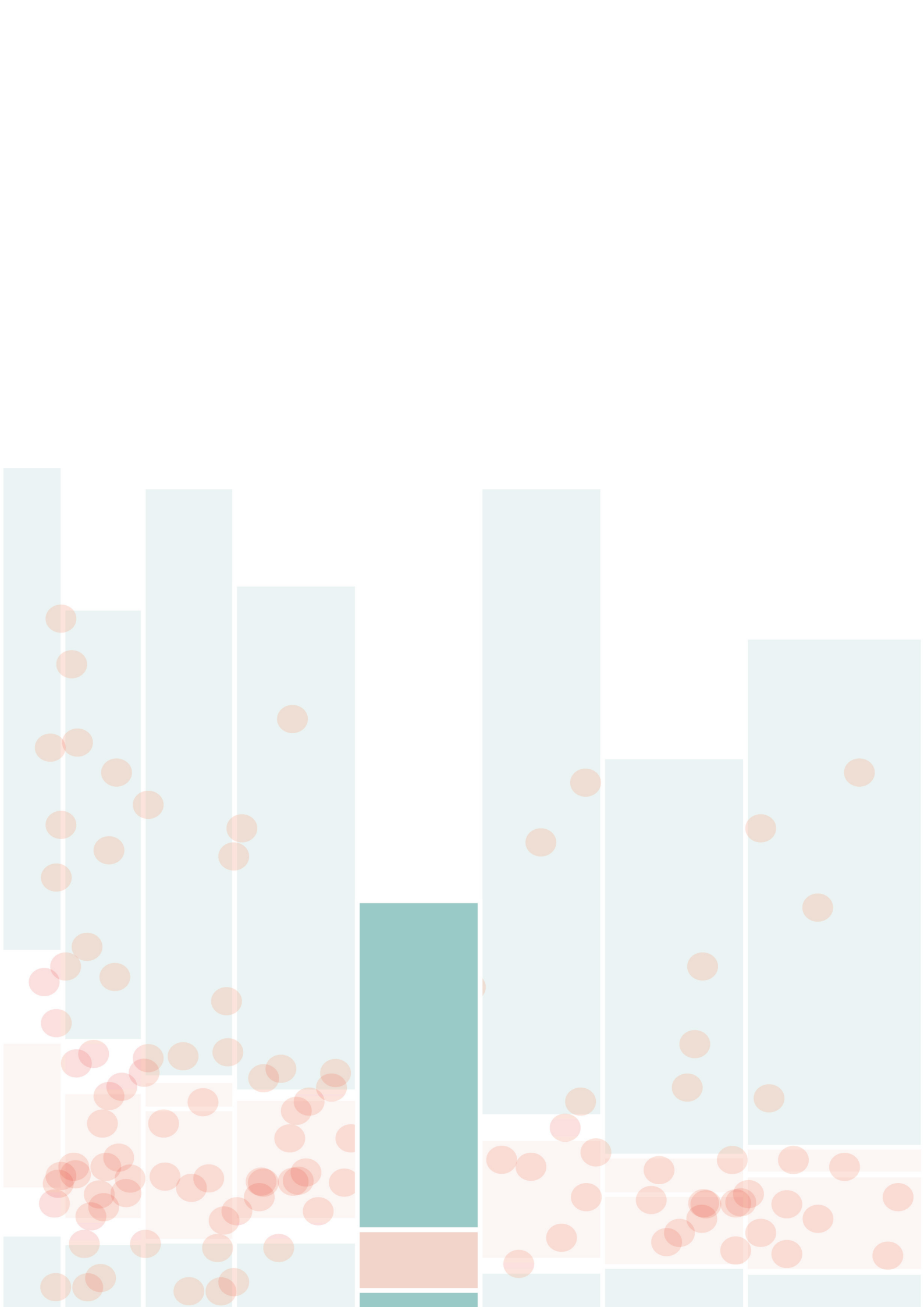
En nuestra cohorte pediátrica, seis pacientes (15,79%) fueron clasificados como VEOIBD y dos (5,26%) como EII de inicio infantil. Cuatro de los seis pacientes con VEOIBD presentaron un comportamiento más grave, siendo clasificados en nuestro estudio como VEOIBD graves. La EII en los niños más pequeños es más extensa y requiere un régimen de tratamiento optimizado. Se

ha demostrado que la posología y las Cmin de IFX habituales pueden no ser aplicables en este grupo de edad y pueden requerir intensificaciones del tratamiento de manera más frecuente (66). En los pacientes con VEOIBD grave, las dosis, las frecuencias y las Cmin medias (DE) en mantenimiento fueron de 10,49 (2,61) mg/kg, 3,29 (1,38) semanas y 18,26 (12,77) µg/mL. Estos resultados fueron similares a los descritos por Adi Eindor-Abarbanel *et al.* (92) en una serie retrospectiva de 89 pacientes con VEOIBD y a la serie de cuatro pacientes con EII de inicio infantil descrita por Assa *et al.* (91). Comparando nuestros cuatro pacientes VEOIBD graves con los otros 34 niños del estudio, en la semana 52, los pacientes con VEOIBD grave presentaron mayores tasas de fallo de tratamiento (25% frente a 6,45%) y menores porcentajes de pacientes en remisión clínica (50% frente a 80,65%) y en remisión clínica y biológica (50% frente a 64,52%). Estos resultados coinciden con los de Bramuzzo *et al.* (93), quienes compararon 42 niños con VEOIBD con 130 niños con EII. En la semana 52, hallaron menos niños con VEOIBD en remisión clínica (15,8% frente a 54,3%, $p < 0,01$) y más con fracaso del tratamiento (57,89% frente a 30,48%, $p = 0,03$). Sin embargo, nuestros pacientes con VEOIBD tuvieron mayores tasas de remisión y menores tasas de fracaso del tratamiento en comparación con el estudio de Bramuzzo *et al.* Por lo tanto, la inducción acelerada y la dosificación de mantenimiento con dosis elevadas y frecuencias bajas podrían haber evitado más fallos de tratamiento en nuestra serie de pacientes con VEOIBD.

Nuestro estudio tiene varias limitaciones. En primer lugar, el pequeño tamaño de la muestra no nos permitió observar diferencias significativas entre los grupos de TDM proactiva y reactiva. En segundo lugar, y en consonancia con la primera limitación, el estudio se llevó a cabo en un entorno clínico real que, si bien refleja la práctica diaria, limita la inclusión de pacientes y también puede incorporar variaciones en la toma de decisiones clínicas que pueden influir en los resultados finales. En tercer lugar, tras revisar la bibliografía, pensamos que el no haber obtenido mejores resultados en cuanto a fallos y remisión del tratamiento entre la TDM proactiva y reactiva pudo deberse a que partíamos de resultados de TDM reactiva comparables a los observados en muchos estudios en los grupos de intervención (TDM proactiva), lo que nos impidió detectar diferencias significativas entre los dos grupos. En cuarto lugar, la naturaleza retrospectiva de la TDM reactiva pudo introducir sesgos, aumentando la necesidad de un seguimiento más prolongado para poder evaluar plenamente los beneficios y riesgos a largo plazo de la TDM proactiva. Por último, durante el estudio, en función de la evolución de la tecnología del laboratorio, las concentraciones séricas de IFX y ATI fueron determinadas por diferentes técnicas; al inicio mediante dos tests de ELISA diferentes (test Promonitor; Grifols, España, y test Lisa Tracker; Therediag, Francia) y, posteriormente, por CLIA. Sin embargo, antes de efectuar el cambio, se validaron los kits para poder garantizar una buena correlación entre ellos. A pesar de estas limitaciones, los puntos fuertes de este estudio fueron un largo período de seguimiento y la representación de la práctica clínica real en un centro pediátrico con expertez y de referencia en EII.

4.1 FUTURAS LÍNEAS DE TRABAJO

- Validación externa del modelo popPK de IFX en EII pediátrica creado en la PUBLICACIÓN 1. Los datos para realizar la validación externa se extraerán de los nuevos pacientes pediátricos que hayan iniciado tratamiento con IFX con EII a partir de Junio de 2022.
- Elaboración de otros modelos popPK de fármacos biológicos en EII en población pediátrica (infliximab subcutáneo, ustekinumab y vedolizumab).
- Estudios de eficacia y seguridad de la TDM de los nuevos fármacos. Realizar una comparativa de la TDM proactiva realizada mediante estimaciones bayesianas a través de los nuevos modelos popPK creados frente a la TDM realizada previamente.

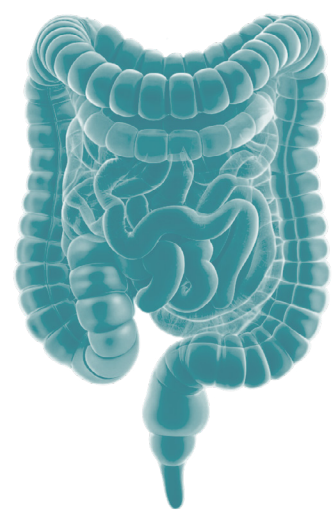


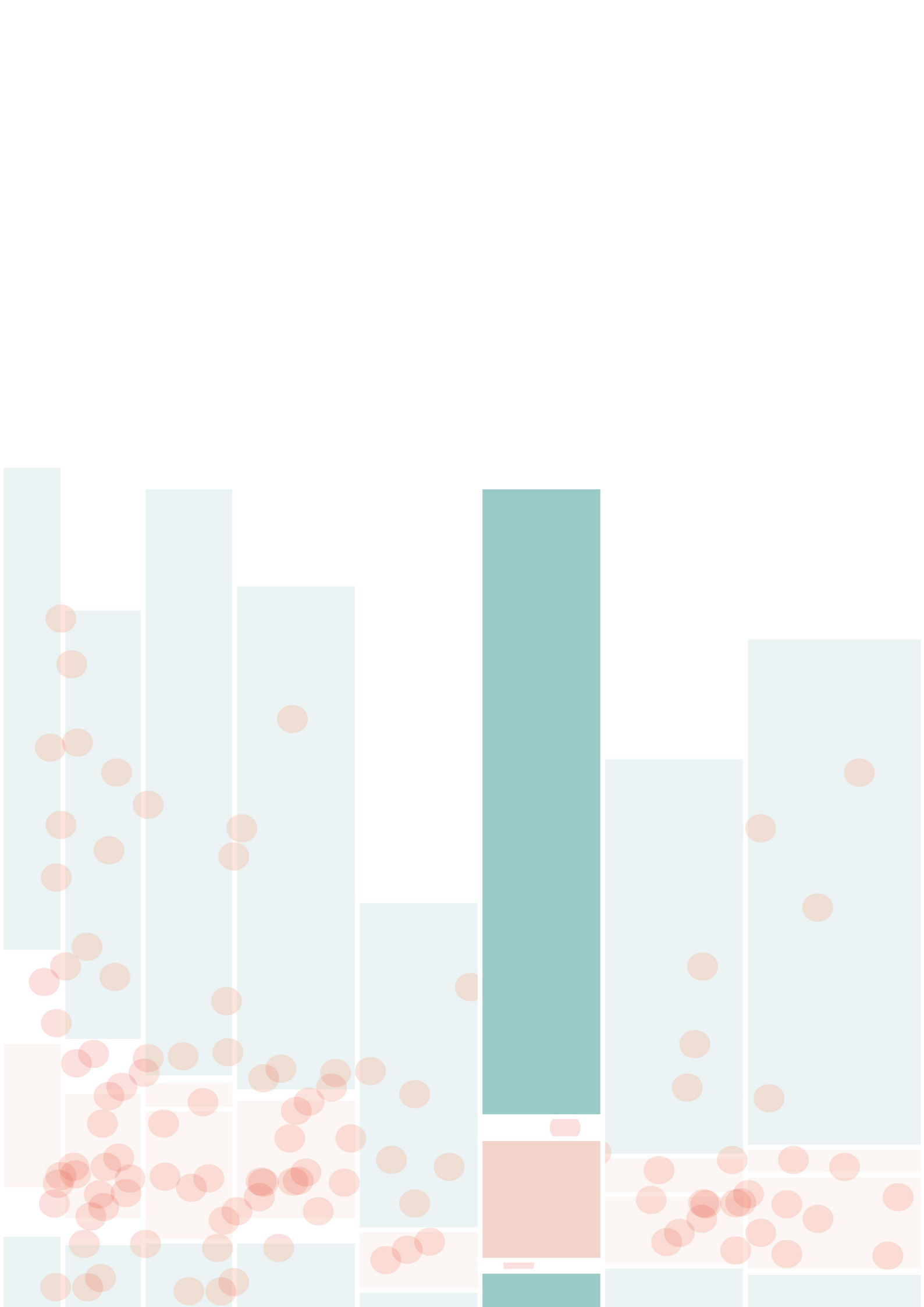
5. CONCLUSIONES

5 CONCLUSIONES

1. A través de datos obtenidos en vida real de pacientes pediátricos con EI que recibieron tratamiento con IFX, utilizando modelos de efectos mixtos no lineales, se construye el primer modelo farmacocinético poblacional de IFX en enfermedad inflamatoria intestinal que incluye polimorfismos genéticos. Concretamente, el modelo farmacocinético poblacional incluye como covariables el peso, la velocidad de sedimentación globular, la calprotectina fecal, la albúmina y el SNP rs1048610 (*ADAM17*).
2. Se observa un aumento del aclaramiento de infliximab ante valores más elevados de velocidad de sedimentación globular y de calprotectina fecal. De los 20 SNPs analizados, el SNP rs1048610 (*ADAM17*) también influye significativamente en el aclaramiento de infliximab. Finalmente, valores más elevados de albúmina se asocian a un aumento del aclaramiento intercompartimental de IFX.
3. La evaluación interna del modelo, utilizando técnicas basadas en simulaciones de Monte Carlo (*Prediction corrected Visual Predictive Check*) y de *bootstrap*, ha sido satisfactoria, garantizando la adecuada capacidad descriptiva y predictiva del mismo. En consecuencia, el modelo puede ser utilizado en la optimización posológica de IFX en este tipo de pacientes utilizando algoritmos bayesianos.
4. Este modelo farmacocinético poblacional de IFX en pacientes pediátricos con enfermedad inflamatoria intestinal proporciona un nuevo marco para la individualización del tratamiento, permitiendo el ajuste de las pautas posológicas con el objetivo de obtener las concentraciones deseadas, aumentando la probabilidad de conseguir y mantener la remisión de la enfermedad y, por tanto, mejorando resultados en salud.
5. La monitorización terapéutica (TDM) proactiva de IFX en enfermedad inflamatoria intestinal mediante un ajuste bayesiano de las posologías no demuestra diferencias estadísticamente significativas en fallo de tratamiento, remisión clínica, remisión biológica, hospitalizaciones, visitas a urgencias, cirugías, generación de anticuerpos anti-infliximab, y reacciones adversas frente a la TDM reactiva.
6. A pesar de no demostrar diferencias significativas, los pacientes monitorizados proactivamente presentan menos ingresos hospitalarios y días de ingreso.

7. Los resultados obtenidos en nuestro estudio en ambos grupos de monitorización son similares a los grupos de intervención (TDM proactivos) reportados en otros estudios. El hecho de partir de resultados tan satisfactorios en TDM reactiva no nos ha permitido observar diferencias significativas entre TDM reactiva y proactiva con el bajo número de pacientes analizados.
8. Por lo tanto, la implementación de la TDM proactiva en la práctica clínica sigue siendo compleja y requiere más estudios prospectivos con un mayor número de pacientes para establecer directrices definitivas y optimizar estrategias de tratamiento para los pacientes pediátricos con EII.





6. BIBLIOGRAFÍA

6 BIBLIOGRAFÍA

1. V. Merino; F. Argüelles. Guía de Práctica Farmacéutica en Enfermedad Inflamatoria Intestinal; Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH): España, 2022; ISBN: 978-84-09 35752-9 [Internet]. Available from: https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/Guia_EII/guiaEII_.pdf
2. E. Medina Benítez, G. Prieto Bozano, MF Rodríguez Reynoso, L. Suarez Cortina. Enfermedad inflamatoria intestinal. Asoc española Pediatría [Internet]. Available from: <https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/7-EII.pdf>
3. Medina E. Enfermedad inflamatoria intestinal (I): clasificación, etiología y clínica. An Pediatr Contin. 2013;11(2):59-67.
4. Brunet E, Roig-Ramos C, Vela E, Clèries M, Melcarne L, Villòria A, et al. Prevalence, incidence and mortality of inflammatory bowel disease in Catalonia. A population-based analysis. Ann Med. 2018;50(7):613-9.
5. Chaaro-Benallal D, Guerra-Veloz MF, Argüelles-Arias F, Benítez JM, Perea-Amarillo R, Iglesias E, et al. Evolution of the incidence of inflammatory bowel disease in southern Spain. Rev Esp Enfermedades Dig. 2017;109(11):757-60.
6. Kuenzig ME, Fung SG, Marderfeld L, Mak JWY, Kaplan GG, Ng SC, et al. Twenty-first Century Trends in the Global Epidemiology of Pediatric-Onset Inflammatory Bowel Disease: Systematic Review. Gastroenterology. 2022;162(4):1147-1159.e4.
7. Martín de Carpi J, Rodríguez A, Ramos E, Jiménez S, Martínez-Gómez MJ, Medina E, et al. Increasing incidence of pediatric inflammatory bowel disease in Spain (1996-2009): The SPIRIT registry. Inflamm Bowel Dis. 2013;19(1):73-80.
8. Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Tratamiento en Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica, 5ª edición; Ergon: Madrid, España, 2021; ISBN 978-84-17844-99-8.
9. Levine A, Griffiths A, Markowitz J, Wilson DC, Turner D, Russell RK, et al. Pediatric modification of the Montreal classification for inflammatory bowel disease: The Paris classification. Inflamm Bowel Dis. 2011;17(6):1314-21.
10. Elonen L, Wölflé L, de Laffolie J, Posovszky C. Isolated Crohn's Colitis: Is Localization Crucial? Characteristics of Pediatric Patients From the CEDATA-GPGE Registry. Front Pediatr. 2022;10.
11. Van Limbergen J, Russell RK, Drummond HE, Aldhous MC, Round NK, Nimmo ER, et al. Definition of Phenotypic Characteristics of Childhood-Onset Inflammatory Bowel Disease. Gastroenterology. 2008;135(4):1114-22.
12. Dubinsky MC, Kugathasan S, Mei L, Picornell Y, Nebel J, Wrobel I, et al. Increased Immune Reactivity Predicts Aggressive Complicating Crohn's Disease in Children. Clin Gastroenterol Hepatol. 2008;6(10):1105-11.

13. Vernier-Massouille G, Balde M, Salleron J, Turck D, Dupas JL, Mouterde O, et al. Natural History of Pediatric Crohn's Disease: A Population-Based Cohort Study. *Gastroenterology*. 2008;135(4):1106-13.
14. Tal N, Tzivinikos C, Gasparetto M, Serban DE, Zifman E, Hojsak I, et al. Clinical Features and Natural History of Paediatric Patients with Ulcerative Proctitis: A Multicentre Study from the Paediatric IBD Porto Group of ESPGHAN. *J Crohn's Colitis*. 2023;17(12):1939-48.
15. Hyams J, Davis P, Lerer T, Colletti RB, Bousvaros A, Leichtner A, et al. Clinical outcome of ulcerative proctitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1997;25(2):149-52.
16. Gower-Rousseau C, Dauchet L, Vernier-Massouille G, Tilloy E, Brazier F, Merle V, et al. The natural history of pediatric ulcerative colitis: A population-based cohort study. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(8):2080-8.
17. Ouahed J, Spencer E, Kotlarz D, Shouval DS, Kowalik M, Peng K, et al. Very early onset inflammatory bowel disease: A clinical approach with a focus on the role of genetics and underlying immune deficiencies. *Inflamm Bowel Dis*. 2020;26(6):820-42.
18. Escher JC. Inflammatory bowel disease in children and adolescents: Recommendations for diagnosis - The Porto criteria. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005;41(1):1-7.
19. Levine A, Koletzko S, Turner D, Escher JC, Cucchiara S, De Ridder L, et al. ESPGHAN revised porto criteria for the diagnosis of inflammatory bowel disease in children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;58(6):795-806.
20. Annese V, Daperno M, Rutter MD, Amiot A, Bossuyt P, East J, et al. European evidence based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease. *J Crohn's Colitis*. 2013;7(12):982-1018.
21. Daperno M, D'Haens G, Van Assche G, Baert F, Bulois P, Maunoury V, et al. Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: The SES-CD. *Gastrointest Endosc*. 2004;60(4):505-12.
22. Narula N, Pray C, Wong ECL, Colombel J-F, Marshall JK, Daperno M, et al. Categorising Endoscopic Severity of Crohn's Disease Using the Modified Multiplier SES-CD [MM-SES-CD]. *J Crohn's Colitis*. 2022;7(16):1011-9.
23. Van Rheenen PF, Aloï M, Assa A, Bronsky J, Escher JC, Fagerberg UL, et al. The Medical Management of Paediatric Crohn's Disease: An ECCO-ESPGHAN Guideline Update. *J Crohn's Colitis*. 2021;15(2):171-94.
24. Turner D, Ruemmele FM, Orlanski-Meyer E, Griffiths AM, de Carpi JM BJ et al. Management of paediatric ulcerative colitis, Part 1: ambulatory care- an evidence-based guideline from ECCO and ESPGHAN. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018;67(2):257-91.
25. Rodríguez-Moranta F, Lobatón T, Rodríguez-Alonso, Lorena; Guardiola J. Calprotectina fecal en el diagnóstico de enfermedades inflamatorias. *Gastroenterol Hepatol*. 2013;36(6):400-6.
26. L zyk-Ciemniak E, Tworkiewicz M, Wilczyńska D, Szaflarska-Popławska A, Krogulska A. Usefulness of Testing for Fecal Calprotectin in Pediatric Gastroenterology Clinical Practice. *Med Princ Pract*. 2021;30(4):311-9.

27. Barreiro de Acosta M, Macías García F. Proteína C reactiva: valor en la enfermedad inflamatoria intestinal. *GH Contin*. 2007;6(4):188-91.
28. Sakurai T, Saruta M. Positioning and Usefulness of Biomarkers in Inflammatory Bowel Disease. *Digestion*. 2023;104(1):30-41.
29. Colombel JF, Panaccione R, Bossuyt P, Lukas M, Baert F, Vaňásek T, et al. Effect of tight control management on Crohn's disease (CALM): a multicentre, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2017;390(10114):2779-89.
30. Medina E. Enfermedad inflamatoria intestinal (II): Diagnóstico y tratamiento. *An Pediatr Contin*. 2013;11(2):68-78.
31. Ding Z, Ninan K, Johnston BC, Moayyedi P, Sherlock M, Zachos M. Microbiota signatures and mucosal healing in the use of enteral nutrition therapy v. corticosteroids for the treatment of children with Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *Br J Nutr*. 2023;130(8):1385-402.
32. Gisbert JP, Niño P, Rodrigo L, Cara C, Guijarro LG. Thiopurine methyltransferase (TPMT) activity and adverse effects of azathioprine in inflammatory bowel disease: Long-term follow-up study of 394 patients. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(12):2769-76.
33. P. Gisbert J, González-Lama Y, Maté J. Monitorización de la tiopurina metiltransferasa y de los metabolitos tiopurínicos para optimizar el tratamiento con azatioprina en la enfermedad inflamatoria intestinal. *Gastroenterol Hepatol*. 2006;29(9):568-83.
34. Dickson AL, Daniel LL, Zanussi J, Dale Plummer W, Wei WQ, Liu G, et al. TPMT and NUDT15 Variants Predict Discontinuation of Azathioprine for Myelotoxicity in Patients with Inflammatory Disease: Real-World Clinical Results. *Clin Pharmacol Ther*. 2022;111(1):263-71.
35. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de tofacitinib (Xeljanz[®]) en Colitis Ulcerosa. Agencia Española Medicam y Prod Sanit [Internet]. 2019;1-7. Available from: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs>
36. Ficha técnica. Rybrevant. AbbVie Lab. [Internet]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 2019. Available from: ec.europa.eu/health/documents/community.../anx_130850_es.pdf
37. Ficha técnica. Jyseleca. Alfasigma Lab. [Internet]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 2024. Available from: ec.europa.eu/health/documents/community.../anx_130850_es.pdf
38. Chang J, Girgis L. Clinical use of anti-TNF- α biological agents: A guide for GPs. *Aust Fam Physician*. 2007;36(12):1035-8.
39. 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. Vol. 15, *Expert Opin. Biol Ther*. 2015. p. 1107-17.
40. Vaughn BP, Sandborn WJ, Cheifetz AS. Biologic Concentration Testing in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21:1435-42.

41. Ficha técnica. Remicade. Janssen Lab [Internet]. 2009 [cited 2022 May 21]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/remicade-epar-product-information_es.pdf
42. Hyams J, Crandall W, Kugathasan S, Griffiths A, Olson A, Johanss J, et al. Induction and Maintenance Infliximab Therapy for the Treatment of Moderate-to-Severe Crohn's Disease in Children. *Gastroenterology*. 2007;132(3):863-73.
43. Hyams J, Walters TD, Crandall W, Kugathasan S, Griffiths A, Blank M, et al. Safety and efficacy of maintenance infliximab therapy for moderate-to-severe Crohn's disease in children: REACH open-label extension. *Curr Med Res Opin*. 2011;27(3):651-62.
44. Ficha técnica. Humira. AbbVie Lab. [Internet]. 2008. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kyntheum-epar-product-information_es.pdf
45. Hyams JS, Griffiths A, Markowitz J, Baldassano RN, Faubion WA, Colletti RB, et al. Safety and efficacy of adalimumab for moderate to severe crohn's disease in children. *Gastroenterology*. 2012;143(2):365-374.e2.
46. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento de Vedolizumab (Entyvio) en el tratamiento. 2022;1-6. Available from: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-vedolizumab-Entyvio-GCPT.pdf>
47. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de Ustekinumab (Stelara®) en el tratamiento de la colitis ulcerosa moderada - grave. 2021;1-7. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/108494004/P_108494004.html
48. EU Clinical Trials Register Clinical trial results : Evaluate the Safety and Efficacy of Infliximab (REMICADE ®) in Pediatric Subjects with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis. 2016;(July):1-22. Available from: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2006-000410-20/results>
49. Hemperly A, Vande Casteele N. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Infliximab in the Treatment of Inflammatory Bowel Disease. *Clin Pharmacokinet*. 2018;57(8):929-42.
50. Dirks NL, Meibohm B. Population Pharmacokinetics of Therapeutic Monoclonal Antibodies. *Clin Pharmacokinet*. 2010;49(10):633-59.
51. 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;33(7):946-64.
52. Fasanmade AA, Adedokun OJ, Ford J, Hernandez D, Johanss J, Hu C, et al. Population pharmacokinetic analysis of infliximab in patients with ulcerative colitis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2009;65(12):1211-28.
53. Jongsma MME, Winter DA, Huynh HQ, Norsa L, Hussey S, Kolho KL, et al. Infliximab in young paediatric IBD patients: it is all about the dosing. *Eur J Pediatr*. 2020;179(12):1935-44.

54. Kolho KL. Therapeutic Drug Monitoring and Outcome of Infliximab Therapy in Pediatric Onset Inflammatory Bowel Disease. *Front Pediatr*. 2021 Jan 13;8.
55. Santacana E, Rodríguez-Alonso L, Padullés A, Guardiola J, Bas J, Rodríguez-Moranta F, et al. Predictors of Infliximab Trough Concentrations in Inflammatory Bowel Disease Patients Using a Repeated-Measures Design. *Ther Drug Monit*. 2020;42(1):102–10.
56. Bauman LE, Xiong Y, Mizuno T, Minar P, Fukuda T, Dong M, et al. Improved Population Pharmacokinetic Model for Predicting Optimized Infliximab Exposure in Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2020;26(3):429–39.
57. Xiong Y, Mizuno T, Colman R, Hyams J, Noe JD, Boyle B, et al. Real-World Infliximab Pharmacokinetic Study Informs an Electronic Health Record-Embedded Dashboard to Guide Precision Dosing in Children with Crohn's Disease. *Clin Pharmacol Ther*. 2021;109(6):1639–47.
58. Petitcollin A, Leuret O, Tron C, Lemaitre F, Verdier M-C, Paintaud G, et al. Modeling Immunization To Infliximab in Children With Crohn's Disease Using Population Pharmacokinetics: A Pilot Study. *Inflamm Bowel Dis*. 2018;24(8):1745–54.
59. Fasanmade A, Adedokun OJ, Olson A, Strauss R, Davis HM. Serum albumin concentration: a predictive factor of infliximab pharmacokinetics and clinical response in patients with ulcerative colitis. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2010;48(5):297–308.
60. Drobne D, Bossuyt P, Breynaert C, Cattaert T, Vande Casteele N, Compernelle G, et al. Withdrawal of immunomodulators after co-treatment does not reduce trough level of infliximab in patients with crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(3):514–521.e4.
61. Beltrán B, Iborra M, Sáez-González E, Marqués-Miñana MR, Moret I, Cerrillo E, et al. Fecal Calprotectin Pretreatment and Induction Infliximab Levels for Prediction of Primary Nonresponse to Infliximab Therapy in Crohn's Disease. *Dig Dis*. 2019;37(2):108–15.
62. Salvador-Martín S, Pujol-Muncunill G, Bossacoma F, Navas-López VM, Gallego-Fernández C, Segarra O, et al. Pharmacogenetics of trough serum anti-TNF levels in paediatric inflammatory bowel disease. *Br J Clin Pharmacol*. 2021;87(2):447–57.
63. Salvador-Martín S, Kaczmarczyk B, Álvarez R, Navas-López VM, Gallego-Fernández C, Moreno-álvarez A, et al. Whole transcription profile of responders to anti-tnf drugs in pediatric inflammatory bowel disease. *Pharmaceutics*. 2021;13(1):1–17.
64. Salvador-Martín S, Bossacoma F, Pujol-Muncunill G, Navas-López VM, Gallego-Fernández C, Viada J, et al. Genetic Predictors of Long-term Response to Antitumor Necrosis Factor Agents in Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2020;71(4):508–15.
65. Sazonovs A, Kennedy NA, Moutsianas L, Heap GA, Rice DL, Reppell M, et al. HLA-DQA1*05 Carriage Associated With Development of Anti-Drug Antibodies to Infliximab and Adalimumab in Patients With Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 2020;158(1):189–99.
66. Kapoor A, Crowley E. Advances in Therapeutic Drug Monitoring in Biologic Therapies for Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *Front Pediatr*. 2021;26(9).

67. Clarkston K, Tsai YT, Jackson K, Rosen MJ, Denson LA, Minar P. Development of Infliximab Target Concentrations during Induction in Pediatric Crohn Disease Patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2019;69(1):68–74.
68. Kennedy NA, Heap GA, Green HD, Hamilton B, Bewshea C, Walker GJ, et al. Predictors of anti-TNF treatment failure in anti-TNF-naïve patients with active luminal Crohn's disease: a prospective, multicentre, cohort study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2019;4(5):341–53.
69. El-Matary W, Walters TD, Huynh HQ, DeBruyn J, Mack DR, Jacobson K, et al. Higher Postinduction Infliximab Serum Trough Levels Are Associated With Healing of Fistulizing Perianal Crohn's Disease in Children. *Inflamm Bowel Dis.* 2018;25(1):150–5.
70. Yarur AJ, Kanagala V, Stein DJ, Czul F, Quintero MA, Agrawal D, et al. Higher infliximab trough levels are associated with perianal fistula healing in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;45(7):933–40.
71. Alsoud D, Moes DJAR, Wang Z, Soenen R, Layegh Z, Barclay M, et al. Best Practice for Therapeutic Drug Monitoring of Infliximab: Position Statement from the International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology. *Ther Drug Monit.* 2024;46(3):291–308.
72. Papamichael K, Afif W, Drobne D, Dubinsky MC, Ferrante M, Irving PM, et al. Therapeutic drug monitoring of biologics in inflammatory bowel disease: unmet needs and future perspectives. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2022;7(2):171–85.
73. Grossberg LB, Cheifetz AS, Papamichael K. Therapeutic Drug Monitoring of Biologics in Crohn's Disease. *Gastroenterol Clin N Am.* 2022;51(2):299–317.
74. Lucidarme C, Petitcollin A, Brochard C, Siproudhis L, Dewitte M, Landemaine A, et al. Predictors of relapse following infliximab de-escalation in patients with inflammatory bowel disease: the value of a strategy based on therapeutic drug monitoring. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;49(2):147–54.
75. Petitcollin A, Brochard C, Siproudhis L, Tron C, Verdier MC, Lemaitre F, et al. Pharmacokinetic Parameters of Infliximab Influence the Rate of Relapse After De-Escalation in Adults With Inflammatory Bowel Diseases. *Clin Pharmacol Ther.* 2019;106(3):605–15.
76. Santacana Juncosa E, Rodríguez-Alonso L, Padullés Zamora A, Guardiola J, Rodríguez-Moranta F, Serra Nilsson K, et al. Bayes-based dosing of infliximab in inflammatory bowel diseases: Short-term efficacy. *Br J Clin Pharmacol.* 2021;87(2):494–505.
77. Allegretti JR, Canakis A, McClure E, Marcus J, Norton BA, Hamilton MJ, et al. Infliximab de-escalation in patients with Crohn's disease in clinical remission is safe and well-tolerated. *Inflamm Bowel Dis.* 2021;27(12):2031–3.
78. Amiot A, Hulin A, Belhassan M, Andre C, Gagniere C, Le baleur Y, et al. Therapeutic drug monitoring is predictive of loss of response after de-escalation of infliximab therapy in patients with inflammatory bowel disease in clinical remission. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2016;40(1):90–8.
79. Lega S, Phan BL, Rosenthal CJ, Gordon J, Haddad N, Pittman N, et al. Proactively Optimized Infliximab Monotherapy Is as Effective as Combination Therapy in IBD. *Inflamm Bowel Dis.* 2019;25(1):134–41.

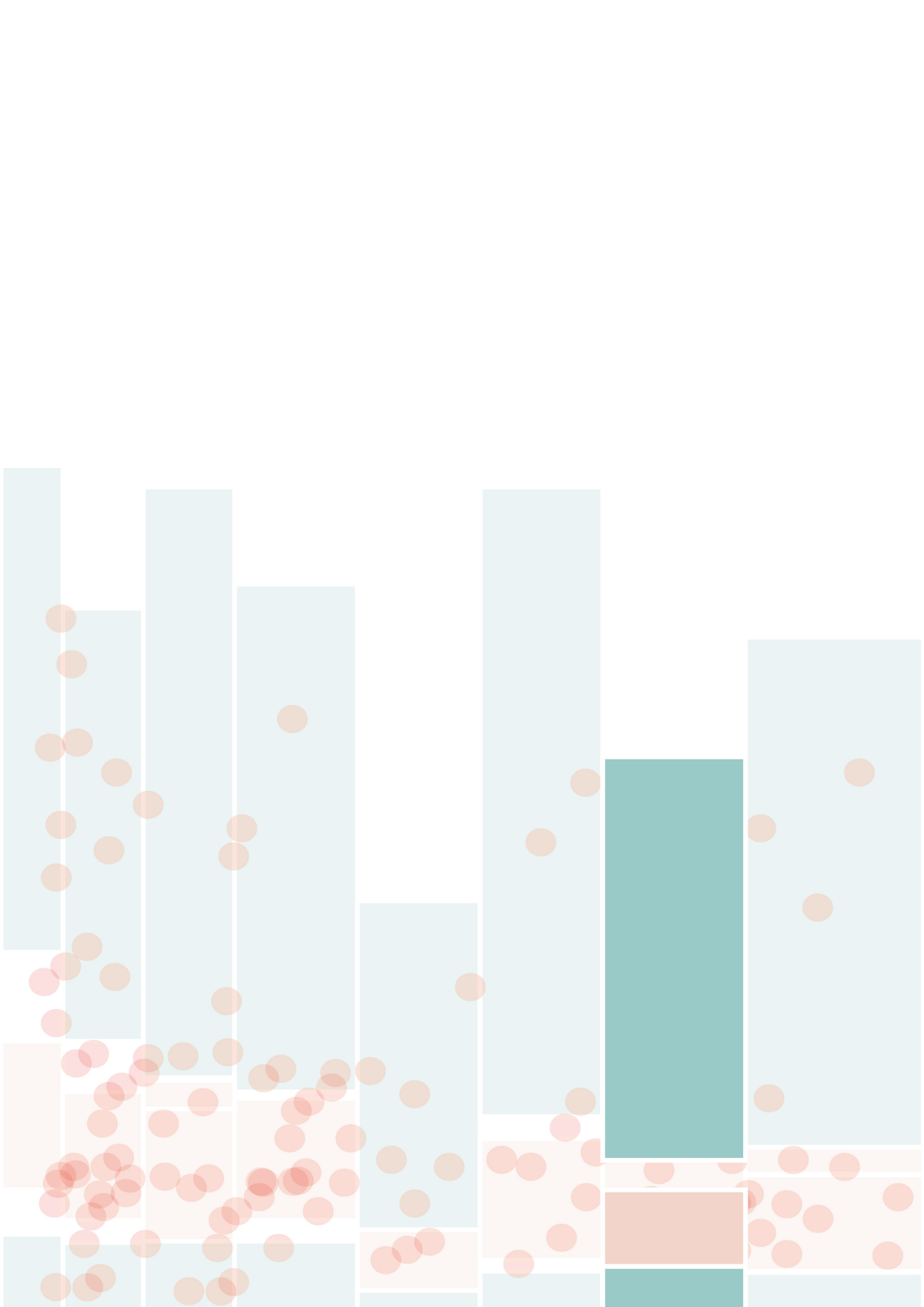
80. Drobne D, Kurent T, Golob S, Švegl P, Rajar P, Hanžel J, et al. Optimised infliximab monotherapy is as effective as optimised combination therapy, but is associated with higher drug consumption in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;49(7):880–9.
81. Papamichael K, Chachu KA, Vajravelu RK, Vaughn BP, Ni J, Osterman MT, et al. Improved Long-term Outcomes of Patients With Inflammatory Bowel Disease Receiving Proactive Compared With Reactive Monitoring of Serum Concentrations of Infliximab. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017;15(10):1580–1588.e3.
82. Sánchez-Hernández JG, Rebollo N, Martín-Suarez A, Calvo MV, Muñoz F. A 3-year prospective study of a multidisciplinary early proactive therapeutic drug monitoring programme of infliximab treatments in inflammatory bowel disease. *Br J Clin Pharmacol.* 2020;86(6):1165–75.
83. Lyles JL, Mulgund AA, Bauman LE, Su W, Fei L, Chona DL, et al. Effect of a Practice-wide Anti-TNF Proactive Therapeutic Drug Monitoring Program on Outcomes in Pediatric Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2021;27(4):482–92.
84. Vande Casteele N, Ferrante M, Van Assche G, Ballet V, Compennolle G, Van Steen K, et al. Trough concentrations of infliximab guide dosing for patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2015;148(7):1320–1329.e3.
85. D’Haens G, Vermeire S, Lambrecht G, Baert F, Bossuyt P, Pariente B, et al. Increasing Infliximab Dose Based on Symptoms, Biomarkers, and Serum Drug Concentrations Does Not Increase Clinical, Endoscopic, and Corticosteroid-Free Remission in Patients With Active Luminal Crohn’s Disease. *Gastroenterology.* 2018;154(5):1343–1351.e1.
86. Strik AS, Löwenberg M, Mould DR, Berends SE, Ponsioen CI, van den Brande JMH, et al. Efficacy of dashboard driven dosing of infliximab in inflammatory bowel disease patients; a randomized controlled trial. *Scand J Gastroenterol.* 2021;56(2):145–54.
87. Assa A, Matar M, Turner D, Broide E, Weiss B, Ledder O, et al. Proactive Monitoring of Adalimumab Trough Concentration Associated With Increased Clinical Remission in Children With Crohn’s Disease Compared With Reactive Monitoring. *Gastroenterology.* 2019;157(4):985–996.e2.
88. Sethi S, Dias S, Kumar A, Blackwell J, Brookes MJ, Segal JP. Meta-analysis: The efficacy of therapeutic drug monitoring of anti-TNF-therapy in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2022;57(12):1362–74.
89. Feuerstein JD, Nguyen GC, Kupfer SS, Falck-Ytter Y, Singh S, Gerson L, et al. American Gastroenterological Association Institute Guideline on Therapeutic Drug Monitoring in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology.* 2017;153(3):827–34.
90. Imbrechts M, Van Stappen T, Compennolle G, Tops S, Gils A. Anti-infliximab antibodies: How to compare old and new data? *J Pharm Biomed Anal.* 2020;177.
91. Assa A, Dorfman L, Shouval DS, Shamir R, Cohen S. Therapeutic Drug Monitoring-guided High-dose Infliximab for Infantile-onset Inflammatory Bowel Disease: A Case Series. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020;71(4):516–20.

92. Eindor-Abarbanel A, Meleady L, Lawrence S, Hamilton Z, Krikler G, Lakhani A, et al. Progression to Anti-TNF Treatment in Very Early Onset Inflammatory Bowel Disease Patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2022;75(4):473–9.
93. Bramuzzo M, Arrigo S, Romano C, Filardi MC, Lionetti P, Agrusti A, et al. Efficacy and safety of infliximab in very early onset inflammatory bowel disease: a national comparative retrospective study. *United Eur Gastroenterol J.* 2019;7(6):759–66.
94. Papamichael K, Casteele N Vande, Jeyarajah J, Jairath V, Osterman MT, Cheifetz AS, et al. Higher post-induction infliximab concentrations are associated with improved clinical outcomes in fistulizing Crohn's disease: an ACCENT-II post-hoc analysis. *Am J Gastroenterol.* 2021;116(5):1007–14.
95. Yamamoto-Furusho JK. Pharmacogenetics in inflammatory bowel disease: Understanding treatment response and personalizing therapeutic strategies. *Pharmgenomics Pers Med.* 2017;10:197–204.
96. Salvador-Martín S, Raposo-Gutiérrez I, Navas-López VM, Gallego-Fernández C, Moreno-álvarez A, Solar-Boga A, et al. Gene signatures of early response to anti-TNF drugs in pediatric inflammatory bowel disease. *Int J Mol Sci.* 2020;21.
97. Salvador-Martín S, Melgarejo-Ortuño A, López-Fernández LA. Biomarkers for optimization and personalization of anti-tnfs in pediatric inflammatory bowel disease. *Pharmaceutics.* 2021;13(11):1–16.
98. Dubinsky MC, Mei L, Friedman M, Dhere T, Haritunians T, Hakonarson H, et al. Genome Wide Association (GWA) predictors of anti-TNF α therapeutic responsiveness in pediatric inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2010;16(8):1357–66.
99. Curci D, Lucafò M, Cifù A, Fabris M, Bramuzzo M, Martelossi S, et al. Pharmacogenetic variants of infliximab response in young patients with inflammatory bowel disease. *Clin Transl Sci.* 2021;14(6):2184–92.
100. Wilson A, Peel C, Wang Q, Pananos AD, Kim RB. HLA-DQA1*05 genotype predicts anti-drug antibody formation and loss of response during infliximab therapy for inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020;51(3):356–63.
101. Gaujoux R, Starosvetsky E, Maimon N, Vallania F, Bar-Yoseph H, Pressman S, et al. Cell-centred meta-Analysis reveals baseline predictors of anti-TNF α non-response in biopsy and blood of patients with IBD. *Gut.* 2019;68(4):604–14.
102. Arijis I, Li K, Toedter G, Quintens R, Van Lommel L, Van Steen K, et al. Mucosal gene signatures to predict response to infliximab in patients with ulcerative colitis. *Gut.* 2009;58(12):1612–9.
103. Arijis I, Quintens R, Lommel L Van, Van Steen K, De Hertogh G, Lemaire K, et al. Predictive value of epithelial gene expression profiles for response to infliximab in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2010;16(12):2090–8.
104. Toedter G, Li K, Marano C, Ma K, Sague S, Huang CC, et al. Gene expression profiling and response signatures associated with differential responses to infliximab treatment in ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* 2011;106(7):1272–80.

105. Verstockt S, Verstockt B, MacHiels K, Vancamelbeke M, Ferrante M, Cleynen I, et al. Oncostatin M Is a Biomarker of Diagnosis, Worse Disease Prognosis, and Therapeutic Nonresponse in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2021;27(10):1564-75.
106. Minichmayr IK, Dreesen E, Centanni M, Wang Z, Hoffert Y, Friberg LE, et al. Model-informed precision dosing: State of the art and future perspectives. *Adv Drug Deliv Rev*. 2024;115421.
107. Papamichael K, Jairath V, Zou G, Cohen B, Ritter T, Sands B, et al. Proactive infliximab optimisation using a pharmacokinetic dashboard versus standard of care in patients with Crohn's disease: study protocol for a randomised, controlled, multicentre, open-label study (the OPTIMIZE trial). *BMJ Open*. 2022;12(4):1-10.
108. Minar PP, Colman RJ, Zhang N, Mizuno T, Vinks AA. Precise infliximab exposure and pharmacodynamic control to achieve deep remission in paediatric Crohn's disease (REMODEL-CD): study protocol for a multicentre, open-label, pragmatic clinical trial in the USA. *BMJ Open*. 2024;14(3):1-10.
109. Pérez JS. Farmacocinética clínica de Doxorubicina en pacientes diagnosticados de Linfoma no Hodgkin [Internet]. 2016. Available from: https://gredos.usal.es/jspui/bitstream/10366/133211/1/REDUCIDA_FarmacocinéticaClínicaDoxorubicina.pdf
110. García M, Santos M, Fernández de Gatta M, Otero M, Domínguez-Gil A. Farmacocinética de poblaciones: una aproximación a la optimización del tratamiento con antimicrobianos. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2001;19(5):219-28.
111. Aarons L. Population pharmacokinetics: theory and practice. *Br J Clin Pharmacol*. 1991;32(6):669-70.
112. Sheiner LB, Rosenberg B, Marathe V V. Estimation of population characteristics of pharmacokinetic parameters from routine clinical data. *J Pharmacokinet Biopharm*. 1977;5(5):445-79.
113. Calvo Malvar M, Benítez Estévez AJ. Papel de los modelos farmacocinéticos de población. Revisión de métodos. *Quim Clin*. 2004;23(6):417-22.
114. Ette EI, Williams PJ. Population pharmacokinetics II: Estimation methods. *Ann Pharmacother*. 2004;38(11):1907-15.
115. Sheiner L, Beal S. Evaluation of methods for estimating population pharmacokinetic parameters. II. Biexponential model and experimental pharmacokinetic data. *J Pharmacokinet Biopharm*. 1981;9(5):635-51.
116. Dartois C, Brendel K, Comets E, Laffont CM, Laveille C, Tranchand B, et al. Overview of model-building strategies in population PK/PD analyses: 2002-2004 Literature survey. *Br J Clin Pharmacol*. 2007;64(5):603-12.
117. Sanchez Hernández JG. Monitorización farmacocinética de anti-TNF para la personalización de la terapia en enfermedad inflamatoria intestinal [Internet]. 2020. Available from: <http://hdl.handle.net/10366/144270>
118. Revilla N. Análisis Farmacocinético-Farmacodinámico de Vancomicina en pacientes de UCI [Internet]. 2009. Available from: <http://hdl.handle.net/10366/76312>
119. Anderson BJ, Holford NHG. Mechanistic Basis of Using Body Size and Maturation to Predict Clearance in Humans. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2009;24(1):25-36.

120. Mould DR, Upton RN. Basic concepts in population modeling, simulation, and model-based drug development - Part 2: Introduction to pharmacokinetic modeling methods. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2013 Apr;2(4).
121. Bauer RJ. NONMEM Tutorial Part I: Description of Commands and Options, With Simple Examples of Population Analysis. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2019;8(8):525-37.
122. Bauer RJ. NONMEM Tutorial Part II: Estimation Methods and Advanced Examples. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2019;8(8):538-56.
123. Ette EI, Williams PJ, Lane JR. Population pharmacokinetics III: Design, analysis, and application of population pharmacokinetic studies. *Ann Pharmacother*. 2004;38(12):2136-44.
124. CHMP. Guideline on Reporting the Results of Population Pharmacokinetic Analyses. Accessed EMEA website [Internet]. 2007;(June 2007):1-11. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003067.pdf
125. Mould DR, Upton RN. Basic concepts in population modeling, simulation, and model-based drug development. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2012;1(1).
126. Hutmacher MM, Kowalski KG. Covariate selection in pharmacometric analyses: A review of methods. *Br J Clin Pharmacol*. 2015;79(1):132-47.
127. Ralph LD, Sandstrom M, Twelves C, Dobbs NA, Thomson AH. Assessment of the validity of a population pharmacokinetic model for epirubicin. *Br J Clin Pharmacol*. 2006;62(1):47-55.
128. Brendel K, Dartois C, Comets E, Lemenuel-Diot A, Laveille C, Tranchand B, et al. Are Population Pharmacokinetic and/or Pharmacodynamic Models Adequately Evaluated? *Clin Pharmacokinet*. 2007;46(3):221-34.
129. Henderson AR. The bootstrap: A technique for data-driven statistics. Using computer-intensive analyses to explore experimental data. *Clin Chim Acta*. 2005;359(1-2):1-26.
130. Yafune A, Ishiguro M. Bootstrap approach for constructing confidence intervals for population pharmacokinetic parameters. I: A use of bootstrap standard error. *Stat Med*. 1999;18(5):581-99.
131. Keizer RJ, Karlsson MO, Hooker A. Modeling and simulation workbench for NONMEM: Tutorial on Pirana, PsN, and Xpose. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2013;2(6):1-9.
132. Bergstrand M, Hooker AC, Wallin JE, Karlsson MO. Prediction-corrected visual predictive checks for diagnosing nonlinear mixed-effects models. *AAPS J*. 2011 Jun;13(2):143-51.
133. Sánchez-Hernández JG, Pérez-Blanco JS, Rebollo N, Muñoz F, Prieto V, Calvo MV. Biomarkers of disease activity and other factors as predictors of adalimumab pharmacokinetics in inflammatory bowel disease. *Eur J Pharm Sci*. 2020;150:105369.
134. Roblin X, Duru G, Williet N, Del Tedesco E, Cuilleron M, Jarlot C, et al. Development and internal validation of a model using fecal calprotectin in combination with infliximab trough levels to predict clinical relapse in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23(1):126-32.
135. Dreesen E, Baert F, Laharie D, Bossuyt P, Bouhnik Y, Buisson A, et al. Monitoring a Combination of Calprotectin and Infliximab Identifies Patients With Mucosal Healing of Crohn's Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(3):637-646.e11.

136. Salvador-Martín S, Zapata-Cobo P, Velasco M, Palomino LM, Clemente S, Segarra O, et al. Association between HLA DNA Variants and Long-Term Response to Anti-TNF Drugs in a Spanish Pediatric Inflammatory Bowel Disease Cohort. *Int J Mol Sci.* 2023;24:1797.
137. Laserna-Mendieta EJ, Salvador-Martín S, Arias A, López-Cauce B, Marín-Jiménez I, Menchén LA, et al. Single nucleotide polymorphisms in ADAM17, IL23R and SLCO1C1 genes protect against infliximab failure in adults with Crohn's disease. *Biomed Pharmacother.* 2023;159:114225.
138. Kooloos W. Potential role of pharmacogenetics for optimalization of drug therapy in rheumatoid arthritis. [Internet]. 2009. Available from: <https://hdl.handle.net/1887/14497>
139. Faelens R, Wang Z, Bouillon T, Declerck P, Ferrante M, Vermeire S, et al. Model-informed precision dosing during infliximab induction therapy reduces variability in exposure and endoscopic improvement between patients with ulcerative colitis. *Pharmaceutics.* 2021;13:1623.
140. Kantasiripitak W, Outtier A, Wicha SG, Kensert A, Wang Z, Sabino J, et al. Multi-model averaging improves the performance of model-guided infliximab dosing in patients with inflammatory bowel diseases. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* 2022;11(8):1045–59.
141. Kantasiripitak W, Wicha SG, Thomas D, Hoffman I, Ferrante M, Vermeire S, et al. A Model-Based Tool for Guiding Infliximab Induction Dosing to Maximize Long-term Deep Remission in Children with Inflammatory Bowel Diseases. *J Crohn's Colitis.* 2023;17(6):896–908.
142. Hendler SA, Cohen BL, Colombel JF, Sands BE, Mayer L, Agarwal S. High-dose infliximab therapy in Crohn's disease: Clinical experience, safety, and efficacy. *J Crohn's Colitis.* 2015;9(3):266–75.
143. Dotan I, Ron Y, Yanai H, Becker S, Fishman S, Yahav L, et al. Patient factors that increase infliximab clearance and shorten half-life in inflammatory bowel disease: A population pharmacokinetic study. *Inflamm Bowel Dis.* 2014;20(12):2247–59.
144. Kelsen JR, Grossman AB, Pauly-Hubbard H, Gupta K, Baldassano RN, Mamula P. Infliximab therapy in pediatric patients 7 years of age and younger. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;59(6):758–62.



7. ANEXOS

7 ANEXOS

7.1 OTRAS PUBLICACIONES

A continuación, se cita la producción científica en la que ha participado la doctoranda siguiendo la misma línea de investigación de la presente Tesis Doctoral.

Artículos científicos:

- Salvador-Martín S, Bossacoma F, Pujol-Muncunill G, Navas-López VM, Gallego-Fernández C, Viada J, Muñoz-Codoceo R, Magallares L, Martínez-Ojinaga E, Moreno-Álvarez A, Solar-Boga A, Segarra O, **Clemente S**, Rodríguez-Martínez A, Álvarez-Vayo C, Loverdos I, Merino-Bohórquez V, Balboa-Vega MJ, Blanca-García JA, Fobelo MJ, Millán-Jiménez A, García-Romero R, Sanchez C, Tolín M, Caldas RG, Eizaguirre FJ, Sánchez-Hernandez JG, Torres-Peral R, Aznal E, García-González X, Sanjurjo-Sáez M, López-Fernández LA. Genetic Predictors of Long-term Response to Antitumor Necrosis Factor Agents in Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020 Oct;71(4):508-515. doi: 10.1097/MPG.0000000000002840. PMID: 32773718.
- Salvador-Martín S, Kaczmarczyk B, Álvarez R, Navas-López VM, Gallego-Fernández C, Moreno-Álvarez A, Solar-Boga A, Sánchez C, Tolín M, Velasco M, Muñoz-Codoceo R, Rodríguez-Martínez A, Vayo CA, Bossacoma F, Pujol-Muncunill G, Fobelo MJ, Millán-Jiménez A, Magallares L, Martínez-Ojinaga E, Loverdos I, Eizaguirre FJ, Blanca-García JA, **Clemente S**, García-Romero R, Merino-Bohórquez V, González de Caldas R, Vázquez E, Dopazo A, Sanjurjo-Sáez M, López-Fernández LA. Whole Transcription Profile of Responders to Anti-TNF Drugs in Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *Pharmaceutics.* 2021 Jan 8;13(1):77. doi: 10.3390/pharmaceutics13010077. PMID: 33429950; PMCID: PMC7830359.
- Salvador-Martín S, Pujol-Muncunill G, Bossacoma F, Navas-López VM, Gallego-Fernández C, Segarra O, **Clemente S**, Muñoz-Codoceo R, Viada J, Magallares L, Martínez-Ojinaga E, Moreno-Álvarez A, Solar-Boga A, Loverdos I, Merino-Bohórquez V, Balboa-Vega MJ, Rodríguez-Martínez A, Álvarez-Vayo C, Sanchez C, Tolín M, Blanca-García JA, García-Romero R, Eizaguirre FJ, Sánchez-Hernandez JG, de Caldas RG, Millán-Jimenez A, Aznal E, Abarca-Zabalía J, Sanjurjo-Sáez M, López-Fernández LA. Pharmacogenetics of trough serum anti-TNF levels in paediatric inflammatory bowel disease. *Br J Clin Pharmacol.* 2021 Feb;87(2):447-457. doi: 10.1111/bcp.14400. Epub 2020 Jul 1. PMID: 32478906.

- Salvador-Martín S, Zapata-Cobo P, Velasco M, Palomino LM, **Clemente S**, Segarra O, Sánchez C, Tolín M, Moreno-Álvarez A, Fernández-Lorenzo A, Pérez-Moneo B, Loverdos I, Navas López VM, Millán A, Magallares L, Torres-Peral R, García-Romero R, Pujol-Muncunill G, Merino-Bohorquez V, Rodríguez A, Salcedo E, López-Cauce B, Marín-Jiménez I, Menchén L, Laserna-Mendieta E, Lucendo AJ, Sanjurjo-Sáez M, López-Fernández LA. Association between HLA DNA Variants and Long-Term Response to Anti-TNF Drugs in a Spanish Pediatric Inflammatory Bowel Disease Cohort. *Int J Mol Sci*. 2023 Jan 16;24(2):1797. doi: 10.3390/ijms24021797. PMID: 36675312; PMCID: PMC9861004.
- Zapata-Cobo P, Salvador-Martín S, Velasco M, Palomino LM, **Clemente S**, Segarra O, Moreno-Álvarez A, Fernández-Lorenzo A, Pérez-Moneo B, Montraveta M, Sánchez C, Tolín M, Loverdos I, Fobelo MJ, Navas-López VM, Magallares L, García-Romero R, Sánchez-Hernández JG, Rodríguez A, Bossacoma F, Balboa MJ, Salcedo E, Sanjurjo-Sáez M, López-Fernández LA. Polymorphisms indicating risk of inflammatory bowel disease or antigenicity to anti-TNF drugs as biomarkers of response in children. *Pharmacol Res*. 2023 Aug;194:106859. doi: 10.1016/j.phrs.2023.106859. Epub 2023 Jul 19. PMID: 37473877.
- Salvador-Martín S, Rubbini G, Velloso P, Zapata-Cobo P, Velasco M, Palomino LM, **Clemente S**, Segarra O, Moreno-Álvarez A, Fernández-Lorenzo A, Pérez-Moneo B, Montraveta M, Sánchez C, Tolín M, Loverdos I, Fobelo MJ, Navas-López VM, Magallares L, García-Romero R, Torres-Peral R, Rodríguez A, Bossacoma F, Merino-Bohórquez V, Salcedo E, Álvarez R, Dopazo A, Sanjurjo-Sáez M, López-Fernández LA. Blood gene expression biomarkers of response to anti-TNF drugs in pediatric inflammatory bowel diseases before initiation of treatment. *Biomed Pharmacother*. 2024 Apr;173:116299. doi: 10.1016/j.biopha.2024.116299. Epub 2024 Feb 23. PMID: 38401525.

Pósters de Congresos:

- Salvador-Martín S, Sánchez C, Pujol-Muncunill G, Navas V, Viada FJ, Magallares L, Moreno A, Segarra O, **Clemente S**, Grupo FARGENEIIP, López-Fernández LA. Farmacocinética y farmacogenética de fármacos biológicos en enfermedad inflamatoria intestinal pediátrica. XXVI Congreso Nacional de la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Mayo 2019
- Luis Andrés López-Fernández; Paula Zapata Cobo; Gemma Pujol-Muncunill ; Carmen Gallego Fernández; Laura María Palomino; Eva Martínez-Ojinaga; Alfonso Solar-Boga; **Susana Clemente**; Concepción Álvarez-Vayo; Mar Tolín; Jose G. Sanchez-Hernandez; Ricardo Torres-Peral; Luis A. Menchén; Emilio J. Laserna-Mendieta; Sara Salvador Martín. La variante RS2395185 HLA-DAQ1 predice respuesta a largo plazo a Anti-TNFs en enfermedad inflamatoria intestinal pediátrica pero no en adultos. III Congreso Interdisciplinar de Genética Humana. Noviembre 2021

- Paula Zapata Cobo; Sara Salvador-Martín; Perceval Velosillo; Gianluca Rubbini; Marta Velasco Rodríguez-Belvís; Laura M. Palomino Pérez; **Susana Clemente** ; Oscar Segarra; César Sánchez; María Tolín; Ana Moreno; Ana E. Fernández; Begoña Pérez; Inés Loverdos ; Víctor M. Navas; Antonio Millán; Lorena Magallares; Ricardo Torres; Ruth García; Gemma Pujol; Vicente Merino; Alejandro. Rodriguez; Enrique Salcedo; Monserrat Montraveta; Sergio Gil; Rafael Correa; Marjorie Pion; María Sanjurjo; Luis A. López-Fernández. Identificación de biomarcadores genómicos y celulares predictores de respuesta al tratamiento con fármacos anti-tnf en enfermedad inflamatoria intestinal pediátrica. IV Congreso Interdisciplinar de Genética Humana. Noviembre 2023
- **Clemente Bautista, S**; Miarons Font, M; Segarra Cantón, O; Parramon Teixidó, CJ; Alvarez Beltran, M; Salvador Martín, S; López Fernández, LA; Trocóniz, IF. Evaluación de polimorfismos en la exposición de infliximab en enfermedad inflamatoria intestinal pediátrica: desarrollo de un modelo farmacocinético poblacional. 68 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Octubre 2023
- **S. Clemente Bautista**, O. Segarra Cantón, N. Padullés Zamora, S. García García, M. Álvarez Beltrán, M. Larrosa García, M.J. Cabañas Poy, M.T. Sanz Martínez, A. Mariscal Puig, M.Q. Gorgas Torner, M. Miarons Font. Long-term effectiveness and safety of proactive therapeutic drug monitoring of infliximab in paediatric inflammatory bowel disease: a real world study. 29 Congress European Association of Hospital Pharmacists. Marzo 2025 (Abstract accepted)
- **S. Clemente Bautista**, Ó. Segarra Cantón, S. García García, M. Álvarez Beltrán, M. Larrosa García, M.J. Cabañas Poy, M.T. Sanz Martínez, M. Freixas Bermejo, A. Mariscal Puig, M.Q. Gorgas Torner, M. Miarons Font. Proactive monitoring of infliximab in paediatric inflammatory bowel disease over a 4-year period. 29 Congress European Association of Hospital Pharmacists. Marzo 2025. (Abstract accepted)
- **S. Clemente Bautista**, Ó. Segarra Cantón, N. Padullés Zamora, S. García García, M. Álvarez Beltrán, M. Larrosa García, M.J. Cabañas Poy, M.T. Sanz Martínez, A. Mariscal Puig, M.Q. Gorgas Torner, M. Miarons Font. Therapeutic drug monitoring of infliximab in paediatric severe very early onset inflammatory bowel disease. european association of hospital pharmacists. 29 Congress European Association of Hospital Pharmacists. Marzo 2025 (Abstract accepted)

7.2 AYUDAS A LA INVESTIGACIÓN

Ayuda a la investigación de la SEFH-convocatoria 2021-2022



DÑA. CECILIA MARTINEZ FERNANDEZ-LLAMAZARES, como SECRETARIA de la FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACIA HOSPITALARIA,

CERTIFICA QUE:

El Tribunal, reunido al efecto, resolvió conceder una de las **Ayudas a la Investigación en el ámbito de la Farmacia Hospitalaria de la Fundación Española de Farmacia Hospitalaria (FEFH) convocatoria 2021 – 2022**, y con una dotación de 6.240.-€, al proyecto, titulado **"Desarrollo de dos modelos farmacocinéticos poblacionales, uno de infliximab y otro de adalimumab, en pacientes pediátricos con enfermedad inflamatoria intestinal incluyendo variantes farmacogenéticas"** del Hospital Clínico Universitario Vall d'Hebron (Barcelona).

Investigadora Principal: Susana Clemente Bautista

Investigadores colaboradores:

- Marta Miarons Font
- Sonia García García
- Oscar Segarra Cantón
- Marina Álvarez Beltrán
- M. Josep Cabañas Poy
- Luis A. López Fernández
- Sara Salvador Martín

Y para que así conste, firmo el presente certificado en Madrid, a 18 de septiembre de 2023.

Fondo de investigación sanitaria del Instituto de Salud Carlos III

Investigadora colaboradora en becas Fondo Investigación Sanitaria (FIS) del Instituto de Salud Carlos III.

Investigador Principal: Dr. Luis Andrés López Fernández. Laboratorio de Farmacogenética del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón. C/Doctor Esquerdo 46, 28007 Madrid

1. Factores farmacogenómicos y monitorización terapéutica como predictores de respuesta a anti-TNFs en enfermedad inflamatoria intestinal en niños. Expediente N° PI16/00559. FIS 2016
2. Marcadores genéticos, transcriptómicos y celulares de respuesta a terapia biológica en enfermedad inflamatoria intestinal pediátrica. Expediente N° PI19/00792. FIS 2019
3. Desarrollo de una herramienta predictora de respuesta a terapia biológica en niños con enfermedad inflamatoria intestinal. Expediente N° PI22/00584. FIS 2022

