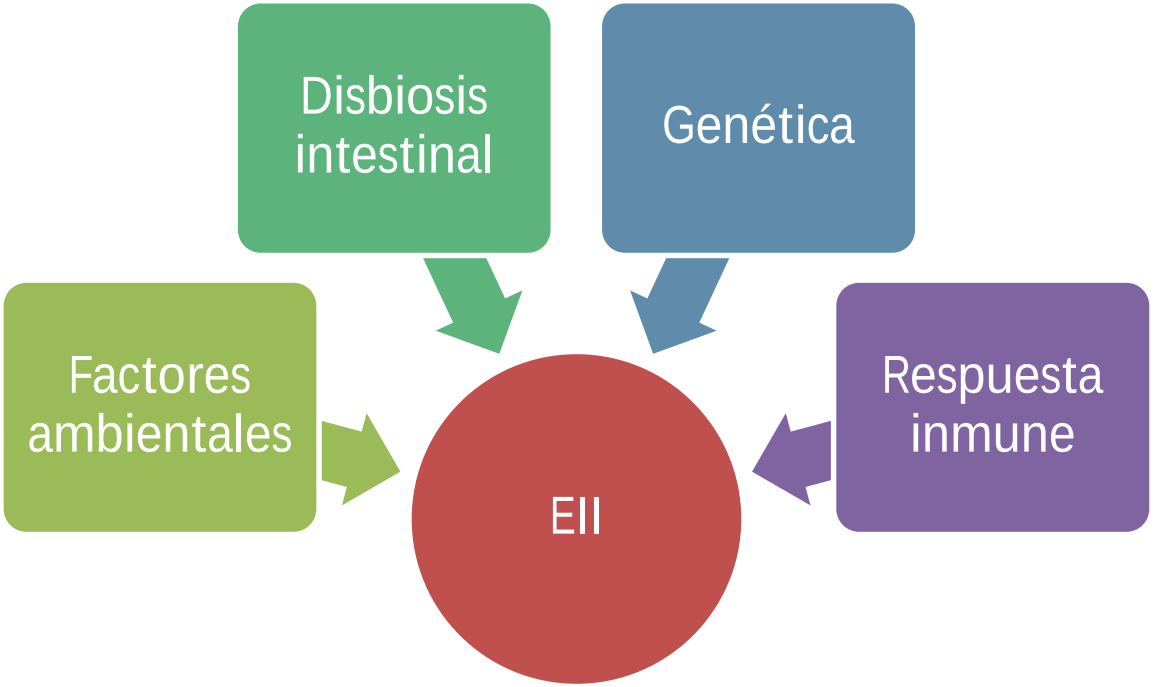
IMPACTO DEL POLIMORFISMO rs1143634 DE LA IL1 β EN LA FARMACOCINETICA DE INFLIXIMAB EN PACIENTES CON ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Lorena Rodríguez-Alonso[1], Ariadna Padullés[2], Ariadna Padró[3], Núria Padullés[2], Helena Colom[4], Eugènia Santacana[2], Clàudia Arajol[1], Sara Cobo[2], Alexandra Ruiz[1], Pau Gilabert[1], Jordi Bas[5], Joan Climent[5], Francisco Morandeira[5], Francisco Rodríguez-Moranta[1], Jordi Guardiola[1]

[1]Servei de Gastroenterologia. Hospital Universitari de Bellvitge. Idibell
[2]Servei de Farmàcia. Hospital Universitari de Bellvitge. Idibell
[3]Laboratori de Bioquímica. Hospital Universitari de Bellvitge
[4]Unitat de Biofarmacia i Farmacocinètica. Facultat de Farmàcia. Universitat de Barcelona
[5]Servicio de Immunologia. Hospital Universitari de Bellvitge. Idibell. Barcelona

INTRODUCCIÓN

- Enfermedad inflamatoria intestinal (EII) etiología multifactorial



- Enfermedad inflamatoria intestinal (EII) etiología multifactorial

- Incremento de citoquinas pro inflamatorias
  - Factor de necrosis tumoral
  - IL 1β
  - IL 6
  - IL 17A

- Enfermedad inflamatoria intestinal (EII) etiología multifactorial

Inicio y mantenimiento

- Incremento de citoquinas pro inflamatorias
  - Factor de necrosis tumoral
  - IL 1β
  - IL 6
  - IL 17A

- Enfermedad inflamatoria intestinal (EII) etiología multifactorial

Inicio y mantenimiento

- Incremento de citoquinas pro inflamatorias
  - Factor de necrosis tumoral
  - IL 1β
  - IL 6
  - IL 17A

IFX: Ac monoclonal quimérico

- Existe una elevada variabilidad interindividual en la farmacocinética (PK) del IFX y la exposición a IFX

- Las propiedades PK del IFX podrían verse afectadas por diferentes factores del paciente

Evaluación de respuesta a fármaco

Evaluación de respuesta a fármacos

Concentración Anti TNF

- Exposición óptima a IFX à respuesta al fármaco
- Niveles predosis à optimización dosis de IFX
- Limitación à inducción
- Marcadores farmacogenéticos predictivos

Polimorfismos genéticos

- Población de múltiples alelos de un gen
- Modificación en la estructura de una proteína o expresión

Ben-Horin S et al. Aliment Pharmacol Ther 2011;33:987-95
Imaeda H et al. J Gastroenterol. 2014;49(4):674-82.
Steenholdt C et al. Gut 2014;63(6):919-27
.

Eur J Clin Pharmacol (2013) 69:431–438
DOI 10.1007/s00228-012-1389-0

PHARMACOGENETICS

Influence of polymorphisms and TNF and IL1β serum concentration on the infliximab response in Crohn's disease and ulcerative colitis

Diana Lacruz-Guzmán · Daniel Torres-Moreno · Francisco Pedrero · Patricia Romero-Cara · Iván García-Tercero · Javier Trujillo-Santos · Pablo Conesa-Zamora

- El primer estudio realizado en EII tratados con IFX
- Polimorfismo de TNF e IL 1β
- Alelo C de la IL 1β se ha asociado a una menor respuesta al tratamiento con IFX

ORIGINAL ARTICLE

Identification of inflammatory mediators in patients with Crohn's disease unresponsive to anti-TNFα therapy

Raquel Franco Leal,[1,2] Núria Planell,[1,3] Radhika Kajekar,[4,5] Juan J Lozano,[3] Ingrid Ordás,[1] Isabella Dotti,[1] Miriam Esteller,[1] M Carme Masamunt,[1] Harsukh Parmar,[4,6] Elena Ricart,[1] Julián Panés,[1] Azucena Salas[1]

What are the new findings?

- Anti-TNFα therapy regulates a subset of inflammation-dependent genes, including IL6 and IL23p19, regardless of response to treatment.
- Modulation of TNFα-dependent genes in non-responsive patients suggests that lack of a response to anti-TNFα does not result from the absence of biological activity of the administered antibody.
- Patients who are refractory to anti-TNFα therapy maintain deregulated transcription of a set of genes including IL1B, S100A8, S100A9, CXCL2, CXCL6 and S100A12.
- Pathway analysis of TNFα-resistant genes identified IL17A as a potential mediator driving anti-TNFα refractory inflammation.

ORIGINAL ARTICLE

Identification of inflammatory mediators in patients with Crohn's disease unresponsive to anti-TNFα therapy

Raquel Franco Leal,[1,2] Núria Planell,[1,3] Radhika Kajekar,[4,5] Juan J Lozano,[3] Ingrid Ordás,[1] Isabella Dotti,[1] Miriam Esteller,[1] M Carme Masamunt,[1] Harsukh Parmar,[4,6] Elena Ricart,[1] Julián Panés,[1] Azucena Salas[1]

What are the new findings?

- Anti-TNFα therapy regulates a subset of inflammation-dependent genes, including IL6 and IL23p19, regardless of response to treatment.
- Modulation of TNFα-dependent genes in non-responsive patients suggests that lack of a response to anti-TNFα does not result from the absence of biological activity of the administered antibody.
- Patients who are refractory to anti-TNFα therapy maintain deregulated transcription of a set of genes including IL1B, S100A8, S100A9, CXCL2, CXCL6 and S100A12.
- Pathway analysis of TNFα-resistant genes identified IL17A as a potential mediator driving anti-TNFα refractory inflammation.

ORIGINAL ARTICLE

Identification of inflammatory mediators in patients with Crohn's disease unresponsive to anti-TNFα therapy

Raquel Franco Leal,[1,2] Núria Planell,[1,3] Radhika Kajekar,[4,5] Juan J Lozano,[3] Ingrid Ordás,[1] Isabella Dotti,[1] Miriam Esteller,[1] M Carme Masamunt,[1] Harsukh Parmar,[4,6] Elena Ricart,[1] Julián Panés,[1] Azucena Salas[1]

What are the new findings?

- Anti-TNFα therapy regulates a subset of inflammation-dependent genes, including IL6 and IL23p19, regardless of response to treatment.
- Modulation of TNFα-dependent genes in non-responsive patients suggests that lack of a response to anti-TNFα does not result from the absence of biological activity of the administered antibody.
- Patients who are refractory to anti-TNFα therapy maintain deregulated transcription of a set of genes including IL1B, S100A8, S100A9, CXCL2, CXCL6 and S100A12.
- Pathway analysis of TNFα-resistant genes identified IL17A as a potential mediator driving anti-TNFα refractory inflammation.

ü **Respuesta a anti-TNFα à**

Regulación de múltiples genes

IL1B, S100A8, CXCL1,…

ORIGINAL ARTICLE

Identification of inflammatory mediators in patients with Crohn's disease unresponsive to anti-TNFα therapy

Raquel Franco Leal,[1,2] Núria Planell,[1,3] Radhika Kajekar,[4,5] Juan J Lozano,[3] Ingrid Ordás,[1] Isabella Dotti,[1] Miriam Esteller,[1] M Carme Masamunt,[1] Harsukh Parmar,[4,6] Elena Ricart,[1] Julián Panés,[1] Azucena Salas[1]

What are the new findings?

- Anti-TNFα therapy regulates a subset of inflammation-dependent genes, including IL6 and IL23p19, regardless of response to treatment.
- Modulation of TNFα-dependent genes in non-responsive patients suggests that lack of a response to anti-TNFα does not result from the absence of biological activity of the administered antibody.
- Patients who are refractory to anti-TNFα therapy maintain deregulated transcription of a set of genes including IL1B, S100A8, S100A9, CXCL2, CXCL6 and S100A12.
- Pathway analysis of TNFα-resistant genes identified IL17A as a potential mediator driving anti-TNFα refractory inflammation.

ü **Respuesta a anti-TNFα à**

Regulación de múltiples genes

IL1B, S100A8, CXCL1,...

ü **No respondedores a anti-TNFα à**

Incremento de expresión

IL1B, IL17A y S100A8

Modulación de otros genes

IL6 y IL23p19

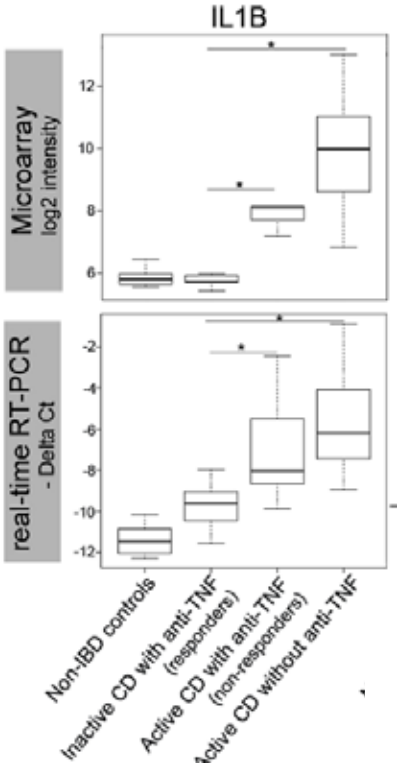
ORIGINAL ARTICLE

Identification of inflammatory mediators in patients with Crohn's disease unresponsive to anti-TNFα therapy

Raquel Franco Leal,[1,2] Núria Planell,[1,3] Radhika Kajekar,[4,5] Juan J Lozano,[3] Ingrid Ordás,[1] Isabella Dotti,[1] Miriam Esteller,[1] M Carme Masamunt,[1] Harsukh Parmar,[4,6] Elena Ricart,[1] Julián Panés,[1] Azucena Salas[1]

What are the new findings?

- Anti-TNFα therapy regulates a subset of inflammation-dependent genes, including IL6 and IL23p19, regardless of response to treatment.
- Modulation of TNFα-dependent genes in non-responsive patients suggests that lack of a response to anti-TNFα does not result from the absence of biological activity of the administered antibody.
- Patients who are refractory to anti-TNFα therapy maintain deregulated transcription of a set of genes including IL1B, S100A8, S100A9, CXCL2, CXCL6 and S100A12.
- Pathway analysis of TNFα-resistant genes identified IL17A as a potential mediator driving anti-TNFα refractory inflammation.



OBJETIVO

- Conecer el efecto del polimorfismo rs1143634 de un solo nucleótido (SNP) de la IL1β sobre la exposición y la PK del IFX en pacientes con EII

METODOLOGÍA

- Estudio unicéntrico observacional y prospectivo
- Datos recogidos entre julio de 2013 y marzo de 2014 en el Hospital Universitari de Bellvitge (Barcelona)
- Pacientes adultos con EII en tratamiento con IFX en equilibrio estacionario

- Los niveles de IFX (Cmin) y anticuerpos anti-IFX (ATI)

  Determinados antes de la infusión del fármaco

  ELISA (Promonitor®)

- Genotipado

  Discriminación alélicas de 10 ng de DNA por reacción.

  Se utilizarán sondas TaqMan (life Technologies) marcadas en el extremo 5’ para identificar el SNP IL1β_rs1143634.

  Como polimerasa se utilizará TaqMan genotyping IQ supermix (biorad) en placas con pocillos de un volumen final de reacción de 5 µl.

- Determinación de niveles de IFX
  - Niveles terapéuticos 3-7 mg/L
  - Límite inferior de detección 0.035 mg/l

- Determinación de anticuerpos anti IFX
  - Límite de detección 2-200 kint.u./L

Vande Casteele N et al et al. Results on the optimization phase of the prospective controlled Trough level adapted IFX treatment (TAXIT) trial. Gastroenterology 2012

- Los valores de los parámetros de exposición normalizados por la dosis se van a comparar despues de ser logtransformados

- Análisis estadístico mediante SPSSv19

- Análisis fue realizado mediante Nonmem®7.2 Software análisis paramétricos
  - Modelos farmacocinéticos poblacional de Fasanmade

Fasanmade AA et al. 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;33:946-64

Aproximación PK poblacional

Aproximación PK poblacional

Características población

Aproximación PK poblacional

Características población

Análisis PK Poblacional

Aproximación PK poblacional

Características población

Análisis PK Poblacional

Descripción PK

Variabilidad interindividual

Identificación factores predictivos

Aproximación PK poblacional

Características población

Análisis PK Poblacional

Descripción PK

Variabilidad interindividual

Identificación factores predictivos

Aproximación PK poblacional

Características población

Análisis PK Poblacional

Descripción PK

Variabilidad interindividual

Identificación factores predictivos

Predicción Bayesiana

- Software de métodos no lineales

Nonmem®7.2

Aproximación PK poblacional

Características población

ü Software de métodos no lineales

Nonmem®7.2

Análisis PK Poblacional

Descripción PK

Variabilidad interindividual

Identificación factores predictivos

Predicción Bayesiana

Parámetros individuales

Aproximación PK poblacional

Características población

Análisis PK Poblacional

Optimización de dosis

Descripción PK

Variabilidad interindividual

Identificación factores predictivos

Predicción Bayesiana

Parámetros individuales

Bellvitge
Hospital Universitari

Servei de Farmàcia

[redacted]

Monitorització PK Infliximab:

Model PopPK utilitzat: Fasanmade et al. Pharmacokinetic properties of Infliximab in children and adults with Crohn's disease: a retrospective analysis of data from 2 phase III clincial trials. Clinical Therapeutics 2011;33(7):946-962

Nivells IFX i títol anti-IFX pre-dosi:

14/04/2014: IFX 4.612 mg/L, anti-IFX<2 K.int.u/L
10/06/2014: IFX 2.264 mg/L, anti-IFX <2 K.int.u/L
No està en tractament amb immunosupressor concomitant

Pauta actual IFX: 5mg/kg/8 setmanes

Cmàx: 95.741 mg/L. Cmin real 2.264 mg/L (predicció: 2.0287 mg/L). AUC: 22919 mg/h/L
Paràmetres PK individuals: Cl=4.80 ml/kg/dia; V1=54.60 ml/kg; Q=2.40 ml/kg/dia; V2=23.6 ml/kg [illegible]

Prediccions:

A) Augment dosi total

Pauta	C_{max} (mg/L)	C_{min} (mg/L)	AUC (mg/h/L)
7 mg/Kg/8 setmanes	2.8384	130.55	32169
8 mg/Kg/8 setmanes	3.2439	149.2	36765
9 mg/kg/8 setmanes	**3.6487**	**167.85**	**41360**
10 mg/Kg/8 setmanes	4.0542	186.5	45956

B) Reducció de l'interval

Pauta	C_{max} (mg/L)	C_{min} (mg/L)	AUC (mg/h/L)
5 mg/Kg/6 setmanes	4.4018	95.622	22978
7 mg/Kg/6 setmanes	6.1636	133.87	32169
10 mg/Kg/6 setmanes	8.8036	191.24	45956

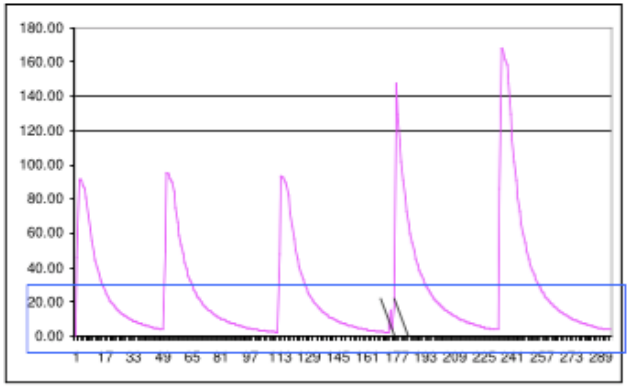
Paràmetres PK individuals simulats:

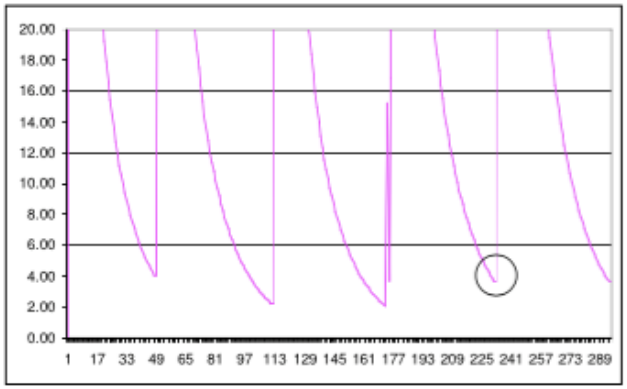
Cl=4.80 ml/kg/dia; V1= 54.70 ml/kg; Q= 2.40 ml/kg/dia; V2= 23.6 ml/kg

Pauta recomanada: 9 mg/Kg/8 setmanes

Bellvitge
Hospital Universitari

Servei de Farmàcia





Signat per: Eugènia Santacana Juncosa
Núria Padullés Zamora

Servei de Farmàcia
Data: 10/10/2014

Bellvitge
Hospital Universitari

Servei de Farmàcia

[redacted]

Monitorització PK Infliximab:

Model PopPK utilitzat: Fasanmade et al. Pharmacokinetic properties of Infliximab in children and adults with Crohn's disease: a retrospective analysis of data from 2 phase III clincial trials. Clinical Therapeutics 2011;33(7):946-962

Nivells IFX i títol anti-IFX pre-dosi:

14/04/2014: IFX 4.612 mg/L, anti-IFX<2 K.int.u/L
10/06/2014: IFX 2.264 mg/L, anti-IFX <2 K.int.u/L
No està en tractament amb immunosupressor concomitant

Pauta actual IFX: 5mg/kg/8 setmanes

Cmàx: 95.741 mg/L. Cmin real 2.264 mg/L (predicció: 2.0287 mg/L). AUC: 22919 mg/h/L
Paràmetres PK individuals: Cl=4.80 ml/kg/dia; V1=54.60 ml/kg; Q=2.40 ml/kg/dia; V2=23.6 ml/kg [Poblacionals: Cl=5.42 ml/

Predicci

A) Augment dosi total

Pauta	C_{max} (mg/L)	C_{min} (mg/L)	AUC (mg/h/L)
7 mg/Kg/8 setmanes	2.8384	130.55	32169
8 mg/Kg/8 setmanes	3.2439	149.2	36765
9 mg/kg/8 setmanes	**3.6487**	**167.85**	**41360**
10 mg/Kg/8 setmanes	4.0542	186.5	45956

B) Reducció de l'interval

Pauta	C_{max} (mg/L)	C_{min} (mg/L)	AUC (mg/h/L)
5 mg/Kg/6 setmanes	4.4018	95.622	22978
7 mg/Kg/6 setmanes	6.1636	133.87	32169
10 mg/Kg/6 setmanes	8.8036	191.24	45956

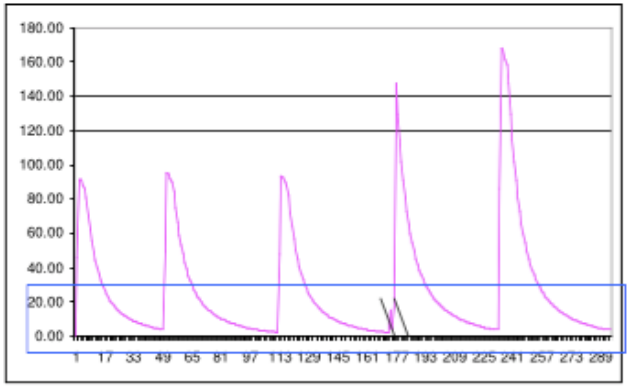
ràmetres PK individuals simulats:

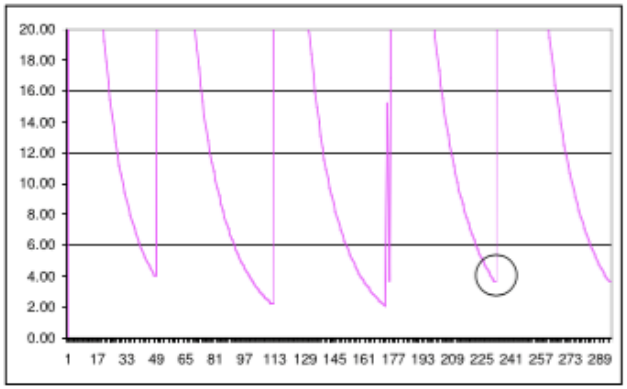
Cl=4.80 m V1= 54.70 ml/kg; Q= 2.40 ml/kg/dia; V2= 23.6 ml/k

Pauta recomanada: 9 mg/Kg/8 setmanes

Bellvitge
Hospital Universitari

Servei de Farmàcia





Signat per: Eugènia Santacana Juncosa
Núria Padullés Zamora

Servei de Farmàcia
Data: 10/10/2014

Bellvitge
Hospital Universitari

Servei de Farmàcia

[redacted]

Monitorització PK Infliximab:

Model PopPK utilitzat: Fasanmade et al. Pharmacokinetic properties of Infliximab in children and adults with Crohn's disease: a retrospective analysis of data from 2 phase III clincial trials. Clinical Therapeutics 2011;33(7):946-962

Nivells IFX i títol anti-IFX pre-dosi:

14/04/2014: IFX 4.612 mg/L, anti-IFX<2 K.int.u/L
10/06/2014: IFX 2.264 mg/L, anti-IFX <2 K.int.u/L
No està en tractament amb immunosupressor concomitant

Pauta actual IFX: 5mg/kg/8 setmanes

Cmàx: 95.741 mg/L. Cmin real 2.264 mg/L (predicció: 2.0287 mg/L). AUC: 22919 mg/h/L
Paràmetres PK individuals: Cl=4.80 ml/kg/dia; V1=54.60 ml/kg; Q=2.40 ml/kg/dia; V2=23.6 ml/kg [Poblacionals: Cl=5.42 ml/kg/dia; V1=52.4 ml/kg; Q=2.26 ml/kg/dia; V2=19.6 ml/kg]

Prediccions:

A) Augment dosi total

Pauta	C_{min} (mg/L)	C_{max} (mg/L)	AUC (mg/h/L)
7 mg/Kg/8 setmanes	2.8384	130.55	32169
8 mg/Kg/8 setmanes	3.2439	149.2	36765
9 mg/kg/8 setmanes	**3.6487**	**167.85**	**41360**
10 mg/Kg/8 setmanes	4.0542	186.5	45956

B) Reducció de l'interval

Pauta	C_{min} (mg/L)	C_{max} (mg/L)	AUC (mg/h/L)
5 mg/Kg/6 setmanes	4.4018	95.622	22978
7 mg/Kg/6 setmanes	6.1636	133.87	32169
10 mg/Kg/6 setmanes	8.8036	191.24	45956

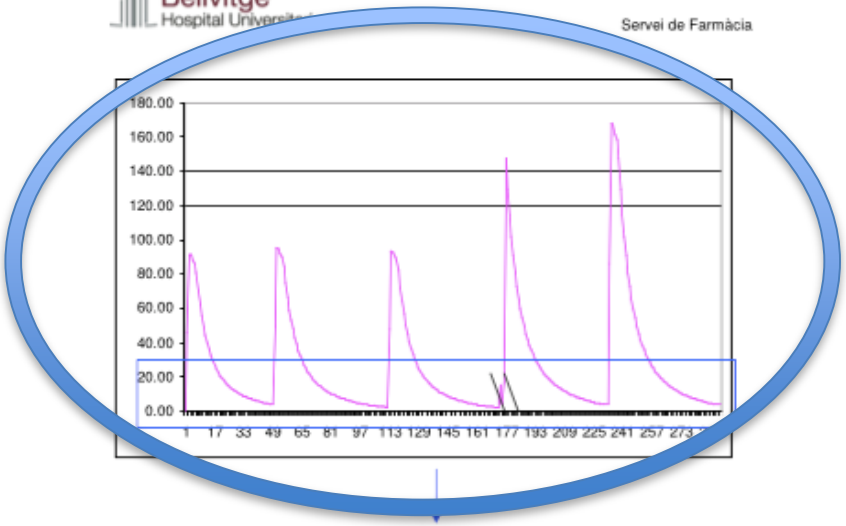
Paràmetres PK individuals simulats:

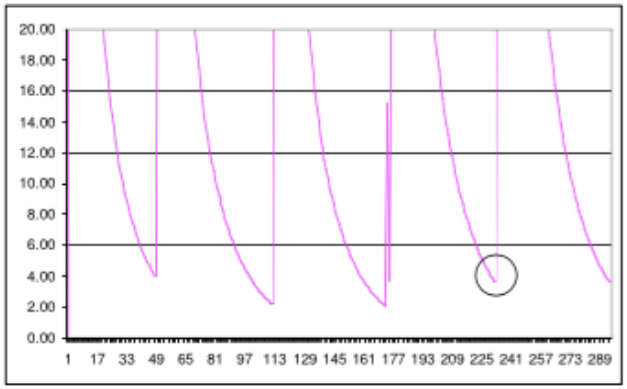
Cl=4.80 ml/kg/dia; V1= 54.70 ml/kg; Q= 2.40 ml/kg/dia; V2= 23.6 ml/kg

Pauta recomanada: 9 mg/Kg/8 setmanes

Bellvitge
Hospital Universitari

Servei de Farmàcia





Signat per: Eugènia Santacana Juncosa
Núria Padullés Zamora

Servei de Farmàcia
Data: 10/10/2014

Polimorfismo rs1143634 de la IL1B

CC CT TT

Concentraciones predosis (C_{min}, mg/L)

C_{min} normalizada por dosis (C_{min}/D, $mg.L^{-1}/mg.mes^{-1}$)

Area bajo la curva de concentración-tiempo (AUC, mg/h/L)

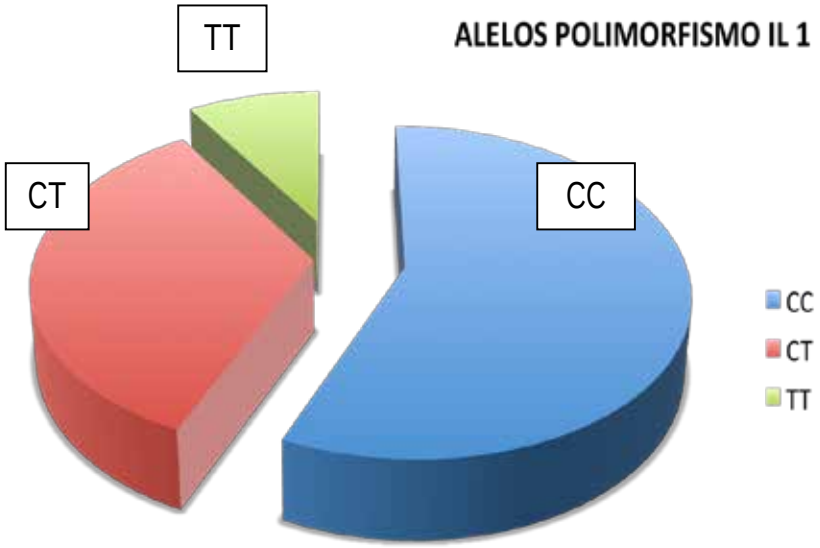
Semivida biológica ($t_{1/2}$, días)

RESULTADOS

Se incluyeron las determinaciones de SPN, TLI y ATI de 67 pacientes

Características	Número de pacientes (%)
Sexo Mujer/Hombre	34(51)/33(49)
Hábito tabáquico	14 (21)
Pautas de tratamiento	
Dosis estándar	50(75)
Dosis intensificada	17 (25)
Datos farmacológicos	
Tratamiento inmunomodulador	48(72)
Diagnóstico	
Colitis ulcerosa	23 (34)
Enfermedad de Crohn	44 (66)

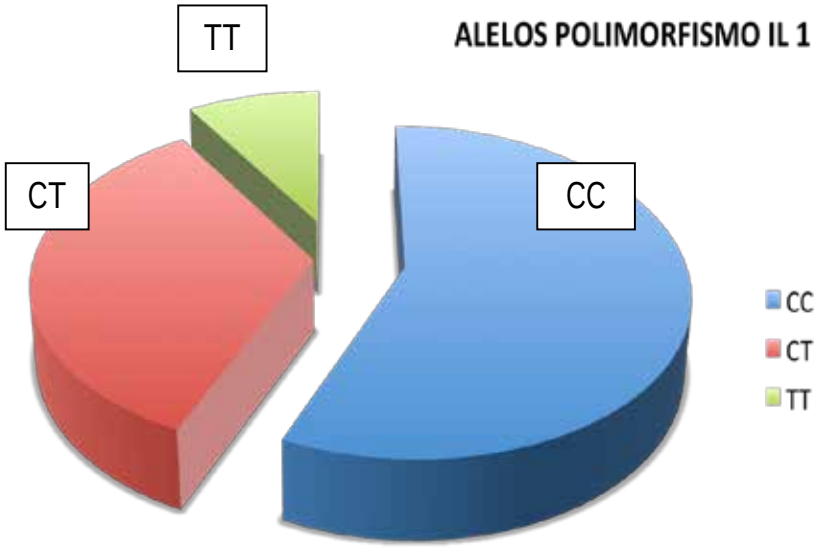
Frecuencias alélicas



		Frecuencia	Porcentaje
Válidos	CC	38	56.7
	CT	23	34.3
	TT	6	9.0
	Total	67	100.0

ü *Frequencies were in accordance with reported in a Caucasian population following a Hardy-Weinberg distribution*

Frecuencias alélicas



		Frecuencia	Porcentaje
Válidos	CC	38	56.7
	CT	23	34.3
	TT	6	9.0
	Total	67	100.0

- *Frequencies were in accordance with reported in a Caucasian population following a Hardy-Weinberg distribution*

- *Todos los patientes que desarrollaron anticuerpos anti-IFX (ATI) eran portadores C (15% de los portadores C vs 0% de los TT)*

INFLUENCIA DEL POLIMORFISMO IL1β

- El analisis univariante demostró que las Cmin, Cmin/D y AUC medias son estadísticamente inferiores en portadores C comparado con los pacientes TT.

	CC	CT	TT	p
Cmin (mg/L)*	1.38	2.78	6.4	0.013
Cmin/D	0.04	0.069	0.153	0.019
Cmin<3 mg/L	63%	57%	17%	
AUC	21771	27825	35875	0.023
Cmax (mg/L)	100.85	104.03	101.28	0.199
Cl (ml/kg/dia)	5.92	4.71	4.67	0.067
Vc (ml/kg)	51.26	49.76	52.63	0.152
$t_{1/2}$ (días)	9.46	13.07	13.43	0.038

*Albúmina: CC 4.3, CT 4.25, TT 4.5

INFLUENCIA DEL POLIMORFISMO IL1β

- El analisis univariante demostró que las Cmin, Cmin/D y AUC medias son estadísticamente inferiores en portadores C comparado con los pacientes TT.

	CC	CT	TT	p
Cmin (mg/L)*	**1.38**	**2.78**	**6.4**	**0.013**
Cmin/D	**0.04**	**0.069**	**0.153**	**0.019**
Cmin<3 mg/L	63%	57%	17%	
AUC	**21771**	**27825**	**35875**	**0.023**
Cmax (mg/L)	100.85	104.03	101.28	0.199
Cl (ml/kg/dia)	5.92	4.71	4.67	0.067
Vc (ml/kg)	51.26	49.76	52.63	0.152
$t_{1/2}$ (días)	9.46	13.07	13.43	0.038

*Albúmina: CC 4.3, CT 4.25, TT 4.5

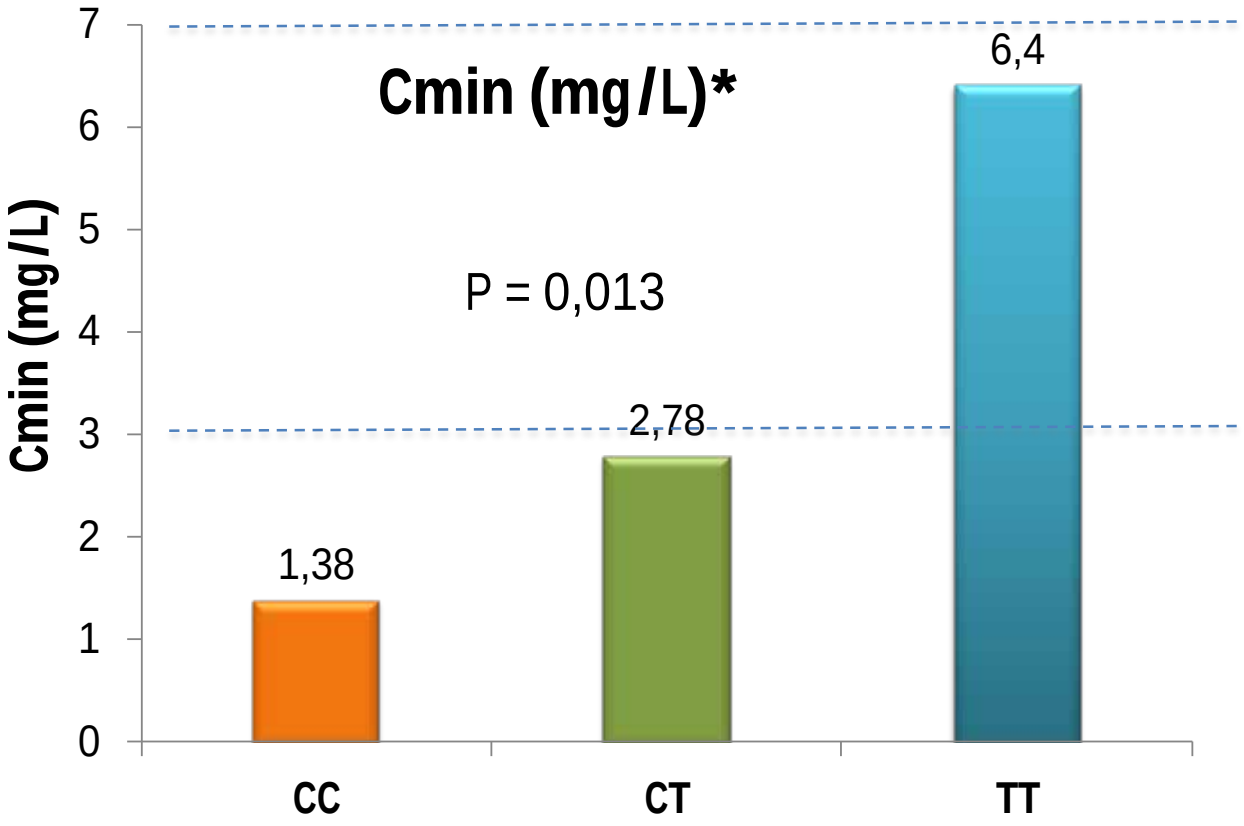
INFLUENCIA DEL POLIMORFISMO IL1β

- El analisis univariante demostró que las Cmin, Cmin/D y AUC medias son estadísticamente inferiores en portadores C comparado con los pacientes TT.

	CC	CT	TT	p
Cmin (mg/L)*	1.38	2.78	6.4	0.013
Cmin/D	0.04	0.069	0.153	0.019
Cmin<3 mg/L	**63%**	**57%**	**17%**	
AUC	21771	27825	35875	0.023
Cmax (mg/L)	100.85	104.03	101.28	0.199
Cl (ml/kg/dia)	5.92	4.71	4.67	0.067
Vc (ml/kg)	51.26	49.76	52.63	0.152
$t_{1/2}$ (días)	9.46	13.07	13.43	0.038

*Albúmina: CC 4.3, CT 4.25, TT 4.5

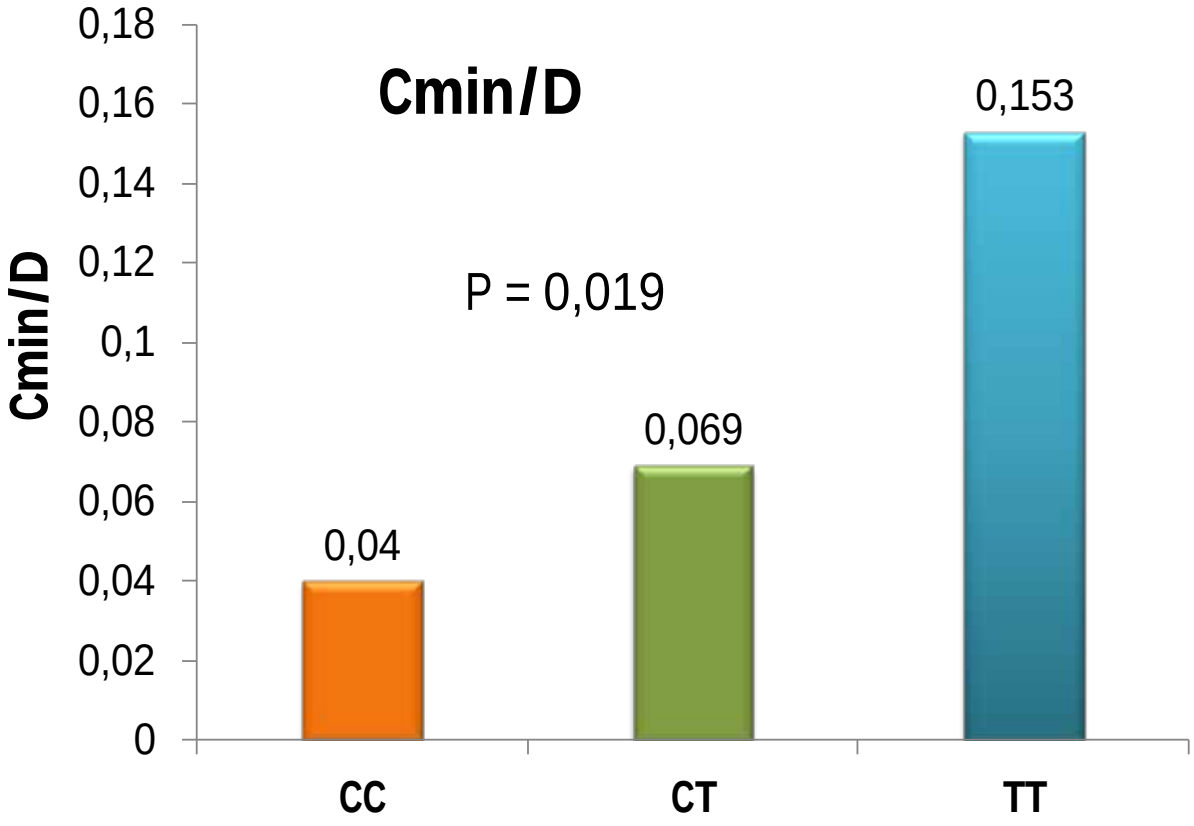
INFLUENCIA DEL POLIMORFISMO IL1β



Bellvitge Hospital

J. Guardiola

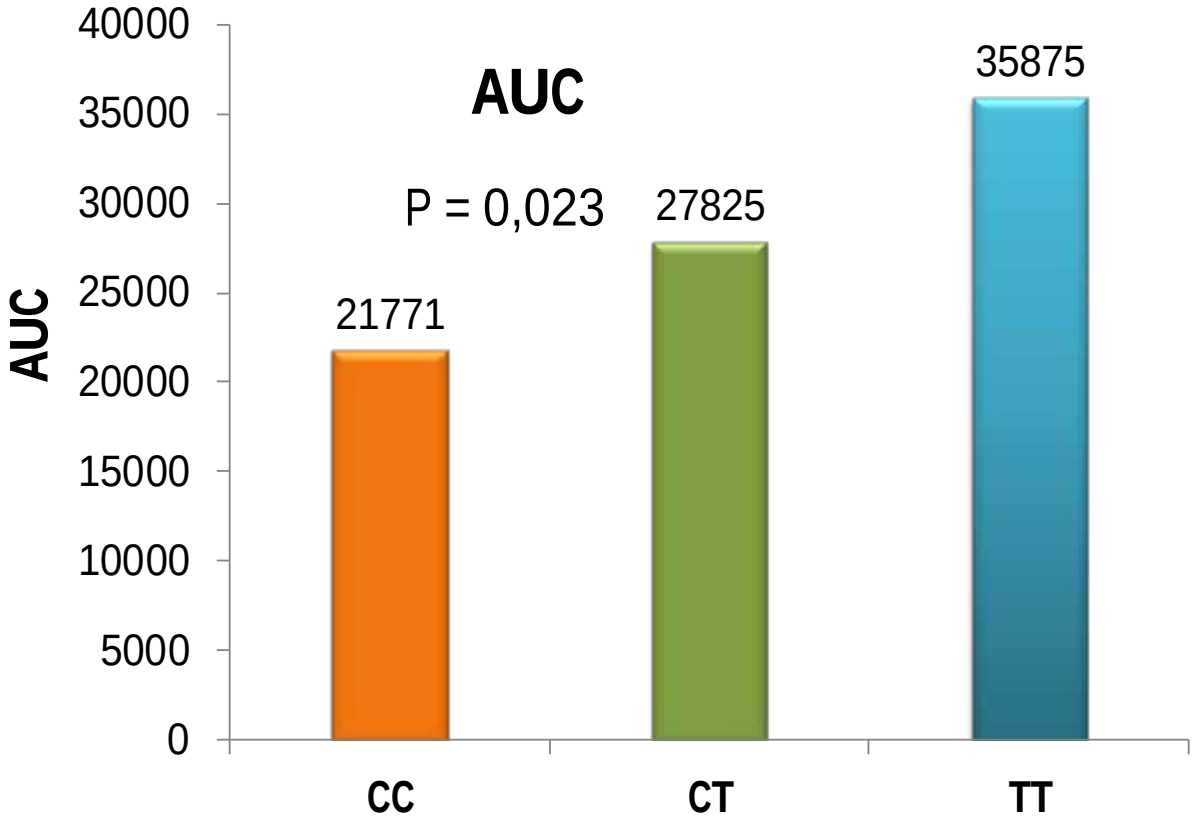
INFLUENCIA DEL POLIMORFISMO IL1β



Bellvitge Hospital

J. Guardiola

INFLUENCIA DEL POLIMORFISMO IL1β



Bellvitge Hospital

J. Guardiola

INFLUENCIA DEL POLIMORFISMO IL1β

- El analisis univariante demostró que las Cmin, Cmin/D y AUC medias son estadísticamente inferiores en portadores C comparado con los pacientes TT.

	CC	CT	TT	p
Cmin (mg/L)*	1.38	2.78	6.4	0.013
Cmin/D	0.04	0.069	0.153	0.019
Cmin<3 mg/L	63%	57%	17%	
AUC	21771	27825	35875	0.023
Cmax (mg/L)	100.85	104.03	101.28	0.199
Cl (ml/kg/dia)	5.92	4.71	4.67	0.067
Vc (ml/kg)	51.26	49.76	52.63	0.152
$t_{1/2}$ (días)	9.46	13.07	13.43	0.038

*Albúmina: CC 4.3, CT 4.25, TT 4.5

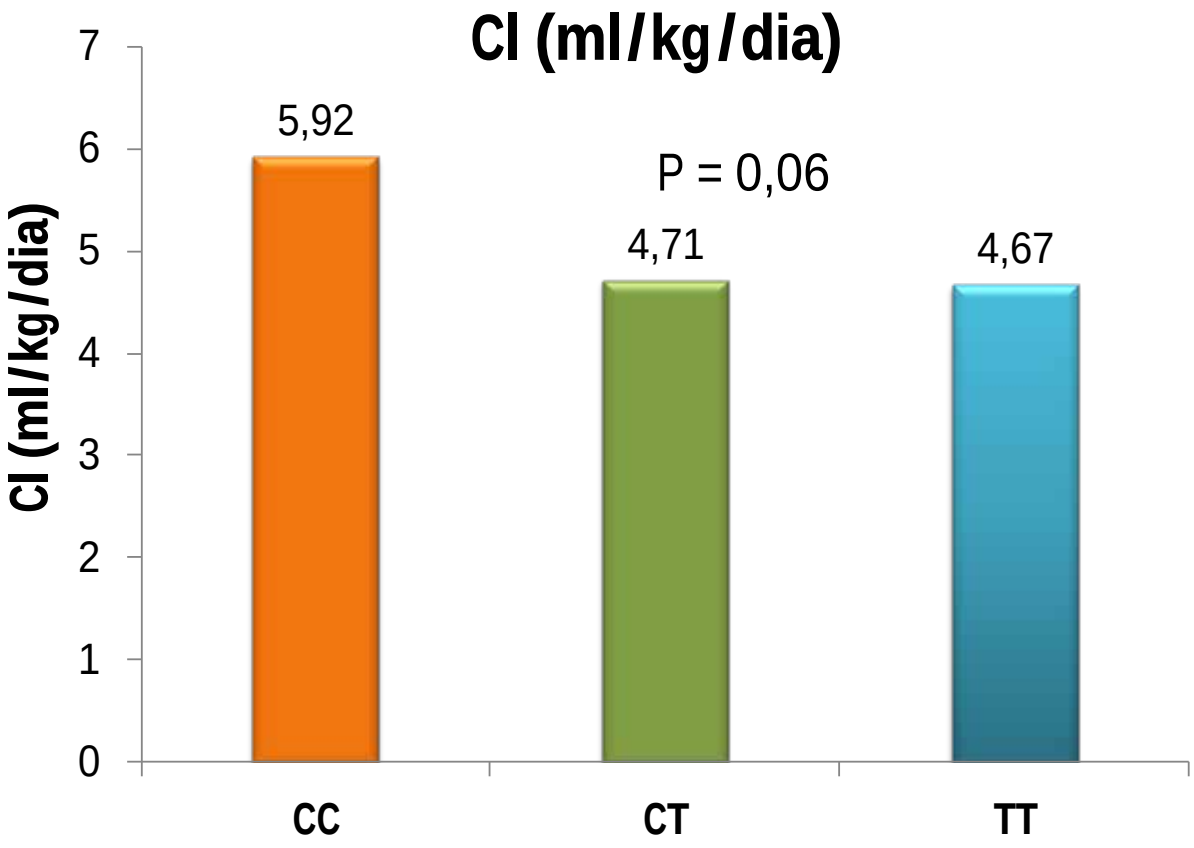
INFLUENCIA DEL POLIMORFISMO IL1β

- El analisis univariante demostró que las Cmin, Cmin/D y AUC medias son estadísticamente inferiores en portadores C comparado con los pacientes TT.

	CC	CT	TT	p
Cmin (mg/L)*	1.38	2.78	6.4	0.013
Cmin/D	0.04	0.069	0.153	0.019
Cmin<3 mg/L	63%	57%	17%	
AUC	21771	27825	35875	0.023
Cmax (mg/L)	100.85	104.03	101.28	0.199
Cl (ml/kg/dia)	**5.92**	**4.71**	**4.67**	**0.067**
Vc (ml/kg)	51.26	49.76	52.63	0.152
$t_{1/2}$ (días)	**9.46**	**13.07**	**13.43**	**0.038**

*Albúmina: CC 4.3, CT 4.25, TT 4.5

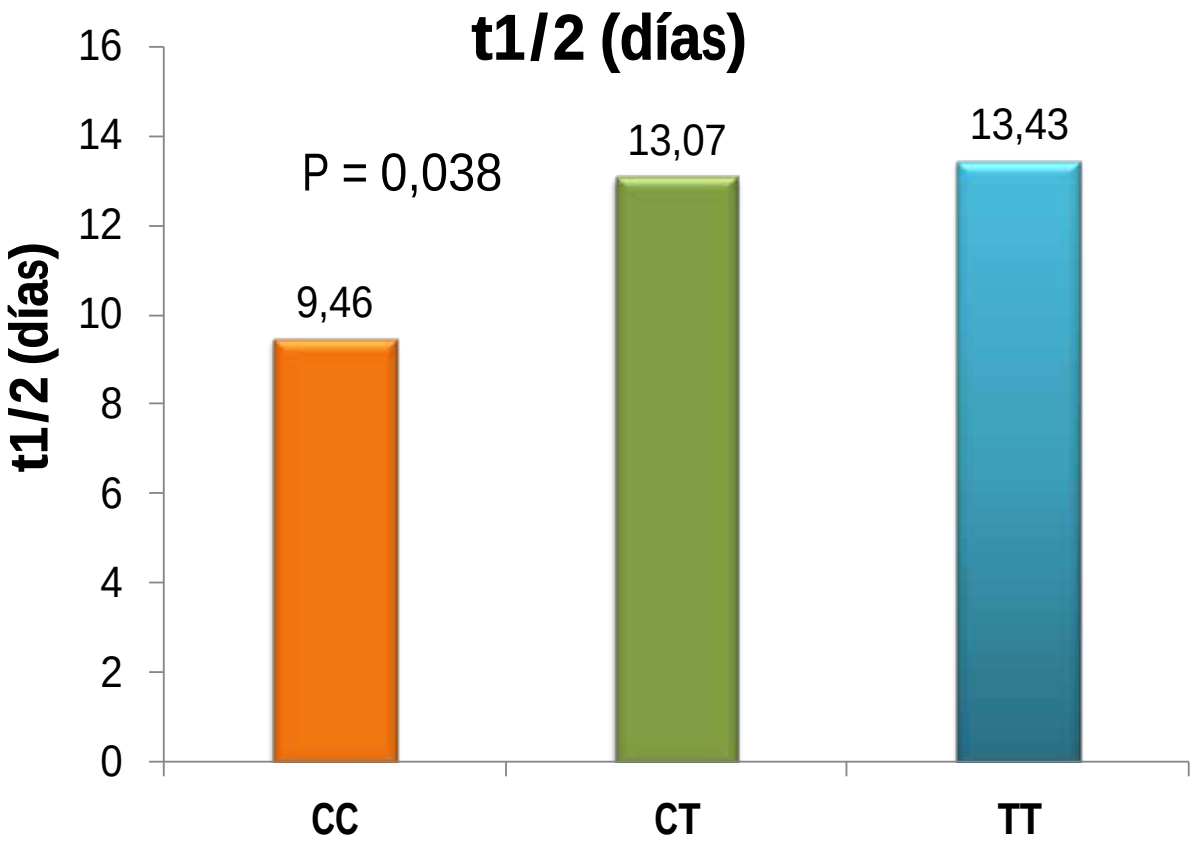
INFLUENCIA DEL POLIMORFISMO IL1β



Bellvitge Hospital

J. Guardiola

INFLUENCIA DEL POLIMORFISMO IL1β



Bellvitge Hospital

J. Guardiola

INFLUENCIA DEL POLIMORFISMO IL1β
ATI negativos (n=59)

	CC	CT	TT	p
Cmin (mg/L)*	2.05	3.16	6.4	0.044
Cmin/D	0.05	0.079	0.135	0.038
Cmin<3 mg/L	58%	50%	17%	
AUC	25132	28661	34881.5	0.076
Cmax (mg/L)	101.21	103.46	101.28	0.0596
Cl (ml/kg/dia)	5.32	4.54	4.67	0.276
Vc (ml/kg)	51.56	50	52.63	0.25
$t_{1/2}$ (días)	10.49	13.11	13.44	0.098

*Albúmina: CC 4.3, CT 4.25, TT 4.5

INFLUENCIA DEL POLIMORFISMO IL1β
ATI negativos (n=59)

	CC	CT	TT	p
Cmin (mg/L)*	2.05	3.16	6.4	0.044
Cmin/D	0.05	0.079	0.135	0.038
Cmin<3 mg/L	58%	50%	17%	
AUC	25132	28661	34881.5	0.076
Cmax (mg/L)	101.21	103.46	101.28	0.0596
Cl (ml/kg/dia)	**5.32**	**4.54**	**4.67**	**0.276**
Vc (ml/kg)	51.56	50	52.63	0.25
$t_{1/2}$ (días)	**10.49**	**13.11**	**13.44**	**0.098**

*Albúmina: CC 4.3, CT 4.25, TT 4.5

INFLUENCIA DEL POLIMORFISMO IL1β
ATI negativos (n=59)

	CC	CT	TT	p
Cmin (mg/L)*	**2.05**	**3.16**	**6.4**	**0.044**
Cmin/D	**0.05**	**0.079**	**0.135**	**0.038**
Cmin<3 mg/L	58%	50%	17%	
AUC	25132	28661	34881.5	0.076
Cmax (mg/L)	101.21	103.46	101.28	0.0596
Cl (ml/kg/dia)	5.32	4.54	4.67	0.276
Vc (ml/kg)	51.56	50	52.63	0.25
$t_{1/2}$ (días)	10.49	13.11	13.44	0.098

*Albúmina: CC 4.3, CT 4.25, TT 4.5

INFLUENCIA DEL POLIMORFISMO IL1β
ATI negativos (n=59)

	CC	CT	TT	p
Cmin (mg/L)*	2.05	3.16	6.4	0.044
Cmin/D	0.05	0.079	0.135	0.038
Cmin<3 mg/L	**58%**	**50%**	**17%**	
AUC	25132	28661	34881.5	0.076
Cmax (mg/L)	101.21	103.46	101.28	0.0596
Cl (ml/kg/dia)	5.32	4.54	4.67	0.276
Vc (ml/kg)	51.56	50	52.63	0.25
$t_{1/2}$ (días)	10.49	13.11	13.44	0.098

*Albúmina: CC 4.3, CT 4.25, TT 4.5

CONCLUSIONES

- El polimorfismo rs1143634 de la IL1 β influye en la exposición a IFX
- El alelo C se asocia a menores C_{min} y a C_{min}/D
- Determinación de este polimorfismo podría ser útil para optmizar el tratamiento con IFX
- Son necesarios nuevos estudios prospectivos para definir la utilidad del screening IL1 β antes de la inducción

Muchas gracias por su atención