



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

ESTIMACIÓN DE LA PRECISIÓN Y EXACTITUD DE UN MODELO POPPK HÍBRIDO EN LA INDIVIDUALIZACIÓN FARMACOTERAPÉUTICA DE VORICONAZOL EN LA POBLACIÓN DEL HGUA

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Junio 2018

Autor: Guillermo Cuesta García

Modalidad: Experimental

Tutor/es: José Ricardo Nalda / Amelia Ramón

ÍNDICE

RESUMEN.....	3
INTRODUCCIÓN.....	4
Voriconazol.....	4
Variabilidad interindividual y monitorización farmacocinética	6
OBJETIVOS	8
MATERIAL Y MÉTODOS	9
Diseño del estudio.....	9
Farmacocinética poblacional	9
Búsqueda bibliográfica	10
Modelo híbrido	10
Validez del modelo.....	14
Base de datos	15
RESULTADOS	17
Validación del modelo.....	18
DISCUSIÓN.....	20
CONCLUSIÓN.....	21
BIBLIOGRAFÍA.....	22



RESUMEN

El voriconazol es un fármaco antifúngico triazólico, indicado principalmente a pacientes con infecciones progresivas que impliquen una posible amenaza para la vida. El principal problema de este fármaco reside en la variabilidad interindividual de su farmacocinética de eliminación, debido a la saturación de su metabolismo, que se produce a través de la enzima CYP2C19 en su mayoría, la cual puede tener varias isoformas (metabolizadores lento, rápidos o normales). Por ello, surge la necesidad de tener que monitorizar las concentraciones plasmáticas de este fármaco, para así realizar un ajuste posológico de forma individualizada, optimizando así la farmacoterapia del paciente. La individualización de la posología se realizó con el programa informático NONMEM® mediante una estimación bayesiana de un modelo poblacional híbrido extraído de la literatura científica. Para ver la validez de dicho modelo poblacional, se estimaron los valores de precisión y exactitud de las concentraciones estimadas por dicho modelo. El modelo no tiene un sesgo relevante en términos de exactitud y las concentraciones predichas tienen una precisión aceptable.

Palabras clave: Voriconazol, Farmacocinética, Teorema de Bayes, Individualización posológica

INTRODUCCIÓN

Voriconazol

El voriconazol es un medicamento antifúngico triazólico de amplio espectro, que inhibe la enzima 14-alfa-esterol desmetilasa fúngica, una enzima esencial en la biosíntesis de ergosterol^{1 2}.

Está indicado en adultos y niños de 2 años de edad o mayores en:

- Tratamiento de aspergilosis invasiva.
- Tratamiento de candidemia en pacientes no neutropénicos.
- Tratamiento de infecciones invasivas graves por *Candida* (incluyendo *C. krusei*) resistentes a fluconazol.
- Tratamiento de infecciones fúngicas graves por *Scedosporium spp.* y *Fusarium spp.*

Se debe administrar principalmente a pacientes con infecciones progresivas que impliquen una posible amenaza para la vida.

En adultos, el tratamiento debe iniciarse con la dosis de carga especificada de voriconazol intravenosa u oral, para alcanzar concentraciones plasmáticas el día 1 cercanas al equilibrio estacionario. Dada su alta biodisponibilidad oral (96%), cuando clínicamente esté indicado, es adecuado el cambio entre la administración intravenosa y la oral.

	Vía intravenosa	Vía oral	
		Pacientes con peso igual o superior a 40 Kg	Pacientes con peso inferior a 40 Kg
Dosis de carga (primeras 24 horas)	6 mg/kg cada 12 horas	400 mg cada 12 horas	200 mg cada 12 horas
Dosis de mantenimiento (tras las primeras 24 horas)	4 mg/kg cada 12 horas	200 mg dos veces al día	100 mg dos veces al día

En niños de 2 a 12 años y adolescentes jóvenes con un peso corporal bajo (<50 kg):

	Vía intravenosa	Vía oral
Dosis de carga (primeras 24 horas)	9 mg/kg cada 12 horas	No se recomienda
Dosis de mantenimiento (tras las primeras 24 horas)	8 mg/kg dos veces al día	9 mg/kg dos veces al día (una dosis máxima de 350 mg dos veces al día)

Si los pacientes no son capaces de tolerar el tratamiento, se reduce la dosis intravenosa en pasos de 1 mg/kg. Si la respuesta es inadecuada, se debería incrementar en pasos de 1 mg/kg.

La duración del tratamiento debe ser la más corta posible en función de la respuesta clínica y micológica del paciente.

Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente fueron alteraciones de la visión, pirexia, erupción cutánea, vómitos, náuseas, diarrea, dolor de cabeza, edema periférico y dolor abdominal.

La farmacocinética del voriconazol es no lineal debido a la saturación de su metabolismo. Al aumentar la dosis se obtienen incrementos de la exposición superiores a los proporcionales. Cuando no se administra la dosis de carga, se produce acumulación con dosis múltiples, dos veces al día, alcanzándose las concentraciones plasmáticas de voriconazol del estado estacionario en el día 6 en la mayoría de los sujetos.

Con respecto a la farmacocinética del voriconazol:

- Se absorbe rápida y casi completamente por vía oral, alcanzándose concentraciones plasmáticas máximas en 1-2 horas tras la administración. La biodisponibilidad absoluta tras administración oral que se calcula es del 96%.
- Con respecto a la distribución, presenta una extensa distribución en tejidos y se estima que la unión a proteínas plasmáticas es del 58%.

- Se metaboliza a través de las isoenzimas del citocromo P450 hepático CYP2C19, CYP2C9 y CYP3A4.
- La semivida de eliminación depende de la dosis, siendo aproximadamente de 6 horas con 200 mg (VO), debido a que la farmacocinética es no lineal, no siendo útil la semivida para predecir la acumulación o eliminación de fármaco.

Variabilidad interindividual y monitorización farmacocinética

La variabilidad interindividual de la farmacocinética del voriconazol es alta, debido a la presencia de diferentes isoformas del CYP2C19, pudiendo ser metabolizadores rápidos, normales o lentos, obteniendo así concentraciones en plasma de fármaco muy distintas de un paciente a otro. Por ello, el uso de la monitorización farmacocinética junto con información farmacogenómica de la isoforma del CYP2C19 podría mejorar los resultados de los pacientes³.

Según la SEFH, la monitorización de fármacos es un sistema de control de la terapéutica que puede definirse como el proceso de utilizar datos de concentraciones de fármacos, junto con criterios farmacocinéticos y farmacodinámicos, con el fin de optimizar tratamientos farmacológicos en pacientes concretos. En la mayor parte de casos dicha optimización consiste en minimizar la posible toxicidad del tratamiento e incrementar la eficacia del mismo, o en su defecto, intentar conseguirla lo más rápidamente posible estableciendo el régimen posológico más adecuado para cada paciente⁴. Dicha optimización se realiza a través de una estimación bayesiana, que combina datos a priori sobre el comportamiento farmacocinético del fármaco en una población con características similares a la del paciente tratado (modelos poblacionales) con la información a posteriori (concentraciones plasmáticas y covariables).

Por ello, la monitorización está justificada en los siguientes casos:

- Fármacos con estrecho margen terapéutico.
- Fármacos con dificultad para valorar clínicamente su eficacia o toxicidad.
- Fármacos con acusada variabilidad en su comportamiento farmacocinético.

- Fármacos para los que existe una definida relación concentración-respuesta.

Para el caso de los antifúngicos, hay suficiente información que recomienda incorporar la monitorización como práctica habitual, sobre todo porque se ha visto que las dosis dadas habitualmente son insuficientes en ciertos pacientes, teniendo un impacto directo en el control de la infección, así como algunas son muy altas, llegando a producir efectos adversos en estos pacientes⁵.

La Sociedad Británica de Micología Médica reconoce que es posible utilizar voriconazol sin monitorización, sin embargo, también reconoce que el uso de la monitorización de voriconazol está aumentando, debido a: las relaciones entre el concentración-efecto y concentración-toxicidad tanto en niños como en adultos, la variabilidad farmacocinética del voriconazol y a que el ajuste de dosis produce menos casos de toxicidad y puede mejorar las respuestas clínicas⁶.



OBJETIVOS

Los objetivos de este trabajo son la estimación de la precisión y exactitud de un modelo poblacional híbrido en la individualización farmacoterapéutica del voriconazol en la población del Hospital General Universitario de Alicante.



MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Se trata de un estudio observacional retrospectivo realizado en 58 pacientes del Hospital General Universitario de Alicante que han estado en tratamiento con voriconazol y que se les ha medido, de manera rutinaria por necesidades clínicas, niveles de voriconazol en sangre. Se recogieron datos de peso, sexo, edad, servicio en el que estuvo ingresado cada paciente, posología y diagnóstico de cada paciente.

La información acerca de los pacientes se recogió de las historias clínicas (MIZAR y Abucasis), la información acerca de la posología y duración del tratamiento de cada paciente se recogió del histórico del programa informático de prescripción electrónica de los ingresados del hospital (PRISMA) y la información acerca de los resultados de la monitorización se recogieron del programa Gestlab. Esta información fue anónima en todo momento para el estudiante, cuyo único acceso fue a las covariables recogidas en el estudio, sin otros datos personales del paciente.

Farmacocinética poblacional

La farmacocinética poblacional permite identificar y cuantificar las características fisiopatológicas o de tratamiento en una población determinada de pacientes que explican la variabilidad farmacocinética interindividual. Esta herramienta, aplicada a la individualización farmacoterapéutica en la práctica clínica, permite aumentar significativamente su capacidad de predicción y permite el desarrollo de criterios de dosificación iniciales específicos para diversas poblaciones y fármacos concretos⁴.

Los modelos farmacocinéticos poblacionales se utilizan para almacenar nuestra experiencia sobre el comportamiento de un fármaco en un cierto grupo de individuos o población de pacientes. Proporcionan una guía inicial para desarrollar regímenes de dosificación de fármacos con el fin de alcanzar y mantener una determinada concentración plasmática en cada paciente. La farmacocinética de población tiene su principal aplicación en el estudio de la

disposición de fármacos en humanos, permitiendo estimar parámetros farmacocinéticos en una población de pacientes⁷.

Búsqueda bibliográfica

Para la búsqueda de los posibles modelos farmacocinéticos de Voriconazol en humanos, se realizó una búsqueda bibliográfica en la base de datos PUBMED el día 5 de febrero con las palabras clave “voriconazole”, “population” y “pharmacokinetics” y que se encontraran en el título del artículo:

```
("population"[MeSH Terms] OR "population"[All Fields] OR "population groups"[MeSH Terms] OR ("population"[All Fields] AND "groups"[All Fields]) OR "population groups"[All Fields]) AND ("pharmacokinetics"[Subheading] OR "pharmacokinetics"[All Fields] OR "pharmacokinetics"[MeSH Terms]) AND voriconazole[ti]
```

Se encontraron un total de 55 artículos. Se filtró la búsqueda a humanos:

```
((("population"[MeSH Terms] OR "population"[All Fields] OR "population groups"[MeSH Terms] OR ("population"[All Fields] AND "groups"[All Fields]) OR "population groups"[All Fields]) AND ("pharmacokinetics"[Subheading] OR "pharmacokinetics"[All Fields] OR "pharmacokinetics"[MeSH Terms]) AND voriconazole[ti]) AND "humans"[MeSH Terms])
```

Se encontraron un total de 44 artículos, de los cuales, solo 10 describían modelos farmacocinéticos poblacionales. De todos ellos, se eligió el artículo “Determination of a suitable voriconazole pharmacokinetic model for personalised dosing” debido a que en este artículo se realizó un estudio comparativo del resto de los modelos poblacionales, y se combinaron para crear un modelo híbrido⁸.

Modelo híbrido

El modelo híbrido utilizado en el presente trabajo ha sido creado a partir de seis modelos poblacionales de voriconazol⁸. De los seis modelos, los autores eligieron aquellos que fueran modelos bicompartimentales para el modelo híbrido.

Se prefirieron aquellos modelos que tuvieran un aclaramiento no lineal. Tres de ellos tenían un aclaramiento no lineal y uno tenía aclaramiento mixto (lineal y no lineal). También se incluyeron dos modelos con aclaramiento dependiente del tiempo. Todos los modelos tenían una absorción de primer orden para la administración oral. El periodo de latencia no fue incluido en el modelo.

A continuación, se muestran las ecuaciones de los parámetros del modelo híbrido y los valores de sus covariables:

El aclaramiento fue descrito tanto lineal como no lineal,

$$CL_{total} = CL_{linear} + CL_{no\ linear} \quad [1]$$

donde el aclaramiento lineal es

$$CL_{linear} = \theta_{CL} \cdot \left(\frac{LBW}{LBW(70kg)} \right)^{\theta_{Exponent}} \cdot e^{\eta_{CL}} \quad [2]$$

Siendo LBW el peso de masa magra corporal y LBW (70kg) el peso de masa magra corporal para un sujeto con 70 Kg de masa corporal total.

Por otro lado, el aclaramiento no lineal, fue descrito por la ecuación de Michalis-Menten, el V_{max} por los parámetros alométricos y la función dependiente del tiempo, por uno de los modelos (Friberg⁹):

$$CL_{no\ linear} = \frac{V_{max}}{K_M + Conc} \quad [3]$$

$$V_{max,1} = \theta_{V_{max,1}} \cdot \left(\frac{LBW}{LBW(70kg)} \right)^{\theta_{Exponent}} \cdot e^{\eta_{V_{max,1}}} \quad [4]$$

$$V_{max} = V_{max,1} \cdot \left(1 - V_{max,inh} \frac{(T-1)}{(T-1)+(T_{50}-1)} \right) \quad [5]$$

$$K_M = \theta_{K_M} \cdot e^{\eta_{K_M}} \quad [6]$$

En cuanto al volumen de distribución central, el periférico y el aclaramiento intercompartimental, las fórmulas son las siguientes:

$$V_c = \theta_{V_c} \cdot \left(\frac{TBW^1}{70} \right)^1 \cdot e^{\eta_{V_c}} \quad [7]$$

¹ TBW: Total Body Weight → Peso corporal total

$$V_p = \theta_{V_p} \cdot \left(\frac{TBW}{70}\right)^1 \cdot e^{\eta_{V_p}} \quad [8]$$

$$Q = \theta_Q \cdot \left(\frac{TBW}{70}\right)^1 \quad [9]$$

La biodisponibilidad oral se describe como:

$$Biodisponibilidad (F) = \theta_{F_{Paed}} \cdot (Paediatric) + \theta_{F_{Adult}} \cdot Adult + \eta_F \quad [10]$$

$$F = \frac{e^{Logit(F)}}{1 + e^{Logit(F)}} \quad [11]$$

Por último, las ecuaciones diferenciales que describen los cambios de concentración de los distintos compartimentos se describe a través de las siguientes ecuaciones, donde A(1) es la cantidad en el intestino, A(2) es la cantidad en el compartimento central y A(3) es la cantidad en el compartimento periférico.

$$\frac{dA(1)}{dt} = -K_a \cdot A(1) \quad [12]$$

$$\frac{dA(2)}{dt} = K_a \cdot A(1) - CL_{linear} \cdot \frac{A(2)}{V_c} - \frac{V_{max} \cdot \left(\frac{A(2)}{V_c}\right)}{K_M + \left(\frac{A(2)}{V_c}\right)} - Q \cdot \frac{A(2)}{V_c} + Q \cdot \frac{A(3)}{V_p} \quad [13]$$

$$\frac{dA(3)}{dt} = Q \cdot \frac{A(2)}{V_c} - Q \cdot \frac{A(3)}{V_p} \quad [14]$$

Las covariables fueron muy variadas de un modelo a otro. Cuando se conocía el genotipo del CYP2C19 del paciente, este era incluido como covariable en el aclaramiento. Sin embargo, si no se conocía el genotipo del paciente eran tratados como metabolizadores lentos.

$$V_{max_{PM}} = V_{max} \cdot \theta_{PM} \quad [15]$$

$$CL_{total} = (CL_{linear} + CL_{no\ linear}) \cdot \theta^{EnzInhib} \cdot \theta^{EnzInd} \quad [16]$$

La variabilidad interindividual de los pacientes entre los estudios fue descrita con errores exponenciales. La variabilidad residual se describió mediante un error aditivo en los datos tras transformar las concentraciones en sus logaritmos.

TABLA 1. VALORES DE LOS PARÁMETROS PARA EL MODELO HÍBRIDO

PARÁMETROS FIJOS		
K_M	Constante de Michaelis-Menten (mg/L)	1.92
$V_{MAX,1}$	Tasa metabólica máxima en 1 h (mg/h)	110
CL_{LINEAR}	Aclaramiento linear (L/h)	3.6
EXPONENTE	Exponente de LBW en CL y V_{max}	0.31
V_C	Volumen central de distribución (L)	59
V_P	Volumen periférico de distribución (L)	79
Q	Aclaramiento intercompartimental (L/h)	27
K_A	Constante de absorción de primer orden	1
F_1 PAED	Biodisponibilidad oral en pacientes pediátricos	0.54
F_1 ADULTS	Biodisponibilidad oral en pacientes adultos	0.79
T_{50}	Tiempo hasta el 50% de inhibición de V_{max} (h)	2.41
$V_{MAX,INH}$	Proporción máxima de reducción de V_{max} (h)	0.82
PM	Proporción de V_{max} para metabolizadores lentos	0.59
INHIBIDOR ENZIMÁTICO	Proporción de aclaramiento total para sujetos que toman un inhibidor enzimático	0.5
INDUCTOR ENZIMÁTICO	Proporción de aclaramiento total para sujetos que toman un inhibidor enzimático	2
PARÁMETROS ALEATORIOS		
$BSV^2 K_M$	Constante de Michaelis-Menten	1 (100)
$BSV V_{MAX}$	Tasa metabólica máxima	0.5 (70)
$BSV CL_{LINEAR}$	Aclaramiento linear	0.2 (45)
$BSV V_C$	Volumen de distribución central	0.3 (55)
$BSV V_P$	Volumen de distribución periférico	0.3 (55)
$BSV F_1$	Biodisponibilidad oral	0.5 (70)
RUV	Variabilidad residual inexplicada	0.1 (30)
VARIBILIDAD INTERINDIVIDUAL DE LOS PACIENTES FUE REPRESENTADA POR LA VARIANZA (CV%)		

² BSV: Between subject variability → variabilidad interindividual de los pacientes

Validez del modelo

Los parámetros que se han empleado para ver la validez del modelo han sido la precisión y la exactitud. Según el VIM³, “la precisión de medida es la proximidad entre las indicaciones o los valores medidos obtenidos en mediciones repetidas de un mismo objeto, o de objetos similares, bajo condiciones específicas. Se expresa mediante la desviación típica o la varianza, por tanto, cuanto más estrecha sea la distribución de los resultados, menor será la desviación típica de la misma y mayor la precisión de la medida”¹⁰.

$$RPEi = \frac{(Ci - \bar{Ci})}{Ci}$$

Por otro lado, define la exactitud como la proximidad entre el valor medido y el valor verdadero de un mesurando. Por tanto, cuanto más exacta es una medición, más pequeño es el error de medida.

$$RMSRPE = \sqrt{RPE^2}$$

Imagen 1. Precisión y exactitud

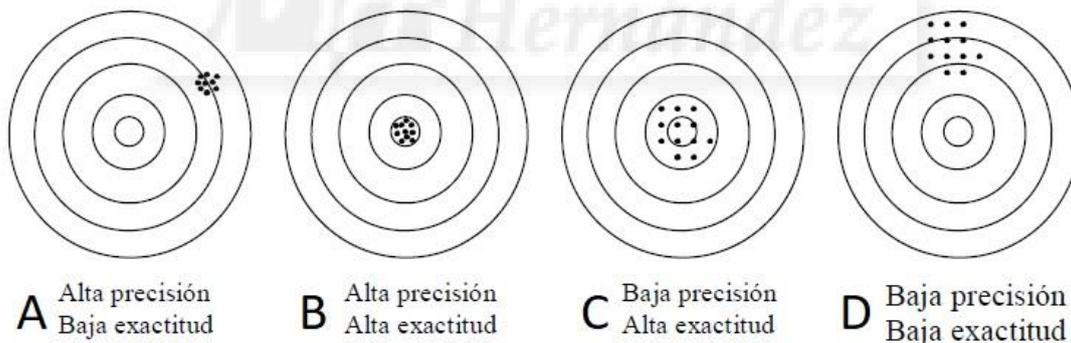


Imagen 1. La figura A tiene una alta precisión y una baja exactitud, ya que los puntos están muy agrupados, pero no se acercan al valor verdadero. La B tiene una alta precisión y exactitud, que los puntos están muy agrupados y son próximos al valor real. La C es muy exacta, ya que se acercan a los valores reales, pero poco precisa, ya que los puntos están dispersos. La D es poco

³ VIM: Vocabulario Internacional de Metrología

precisa y exacta, ya que los puntos se encuentran dispersos y no se acercan al valor real.

Base de datos

Se inició la base de datos asignando a cada paciente un número de identificación anónimo para preservar su identidad. Una vez se les asignó un número identificativo, se recogieron las concentraciones plasmáticas de voriconazol de todos los pacientes, junto con el régimen posológico que llevaban, peso, edad y sexo de cada uno de los pacientes.

Se asignó el número 1 para los adultos y el sexo masculino y el número 0 para los niños y el sexo femenino.

Figura 1. Base de datos general de los pacientes.

A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O
ID	Clasificación	Fecha	Peticion nº	Fecha nacimiento	Edad	Sexo	Servicio	Voriconazol Valle	Dosis	Intervalo	Peso	Diagnostico		
2	1	06/05/2015	6051774	15/10/1943	71	H	ONCOLOGIA	1,60	200,00	12	75,00	Aspergiosis broncopulmonar		
3	2	21/10/2015	1924567	12/03/1977	38	H	HEMATOLOGIA	3,90	350,00	12	58,50	Aspergiosis		
4	3	25/08/2017	8414898	01/04/1976	41	H	OTORRINOLARINGOLOGÍA	1,40	240,00	12	84,00	Fiebre neutropenica		
5	4	26/07/2017	8347190	07/06/1976	41	H	HEMATOLOGIA	8,00	372,00	12	97,00	LAM		
6	5	12/04/2016	6069056	19/09/1967	48	H	ONCOLOGIA	0,10	420,00	12	70,00	Aspergiosis		
7	6	16/03/2016	1996705	17/11/1961	54	H	HEMATOLOGIA	2,70	200,00	12	86,00	Aspergiosis		
8	7	18/01/2016	1935550	06/06/1952	63	H	HEMATOLOGIA	4,90	300,00	8	85,00	aspergiosis		
9	8	15/06/2016	1014537	13/06/1950	66	H	HEMATOLOGIA	3,40	200,00	12	67,50	LAL		
10	9	12/01/2016	1975406	06/09/1948	67	H	HEMATOLOGIA	6,50	200,00	12	75,00	aspergiosis		
11	10	08/08/2016	1012693	05/02/1949	67	H	MEDICINA INTENSIVA	2,50	405,60	12	67,60	aspergiosis		
12	11	04/07/2016	1002406	23/05/1949	67	H	ONCOLOGIA	3,10	200,00	12	75,00	aspergiosis pulmonar		
13	12	25/08/2017	8384983	06/01/1948	69	H	HEMATOLOGIA	1,90	320,00	12	80,00	LAM		
14	13	07/07/2017	1114231	11/10/1943	73	H	NEFROLOGIA	3,90	150,00	12	59,50	Profilaxis		
15	14	19/10/2015	954012	01/01/1940	75	H	MEDICINA INTENSIVA	3,00	200,00	12	64,20	aspergiosis		
16	15	04/07/2017	8347281	13/12/1938	78	H	U. ENFERMEADES INFECCIOSAS	3,60	200,00	12	98,00	Infeccion respiratoria AGA		
17	16	13/09/2017	1098006	30/03/1938	79	H	ONCOLOGIA	7,10	350,00	12	80,00	Aspergiosis		
18	17	15/03/2017	1087956	28/09/1932	84	H	U. ENFERMEADES INFECCIOSAS	2,55	280,00	12	71,00	Infeccion respiratoria		
19	18	09/06/2015	1946943	24/01/1959	56	M	ONCOLOGIA	0,55	200,00	12	60,00	Aspergiosis pulmonar		
20	19	25/01/2016	1966722	19/12/1990	25	M	MEDICINA INTERNA	1,00	200,00	12	60,00	aspergiosis		
21	20	01/04/2016	1983297	17/05/1979	36	M	NEFROLOGIA	2,00	200,00	12	73,00	aspergiosis		
22	21	31/10/2017	1133945	24/04/1977	40	M	NEFROLOGIA	4,00	200,00	12	60,00	aspergiosis		
23	22	04/07/2017	8347271	17/05/1976	41	M	U. ENFERMEADES INFECCIOSAS	0,70	200,00	12	47,00	Infeccion respiratoria fungica		
24	23	21/10/2015	1933397	15/08/1965	50	M	NEFROLOGIA	3,10	228,00	12	57,00	aspergiosis		
25	24	14/03/2017	1089715	15/06/1966	50	M	NEFROLOGIA	0,75	200,00	12	44,00	Profilaxis		
26	25	26/07/2017	6076625	10/07/1965	52	M	ONCOLOGIA	3,60	160,00	12	40,00	Aspergiosis		
27	26	04/02/2016	1975727	04/06/1960	55	M	ONCOLOGIA	2,30	240,00	12	70,00	Profilaxis		
28	27	21/03/2016	1996636	27/02/1957	59	M	NEUMOLOGIA	2,50	200,00	12	56,00	aspergiosis		
29	28	26/07/2017	1053596	09/05/1949	68	M	NEUMOLOGIA	1,00	200,00	12	60,00	aspergiosis		
30	29	21/04/2016	1996200	27/03/1945	71	M	ONCOLOGIA	0,80	200,00	12	65,00	aspergiosis		
31	30	25/08/2017	1103610	15/05/1932	85	M	ONCOLOGIA	3,90	268,00	12	67,00	aspergiosis		
32	31	02/04/2015	1911668	13/05/2014	1	H	HEMATOLOGIA	0,00	60,00	12	9,20	Profilaxis Aspergiosis		

Figura 2. Base de datos específica para el paciente con ID 17.

#	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K
1	#ID	AGE	SEXO	Fecha	Hora	EVID	CMT	Cp	Dosis	Peso	
2	17	1	1	12/03/2017	07:30	2	2	.	.	71	
3	17	1	1	12/03/2017	07:45	1	2	.	420	71	
4	17	1	1	12/03/2017	09:30	2	2	.	.	71	
5	17	1	1	12/03/2017	10:30	2	2	.	.	71	
6	17	1	1	12/03/2017	19:30	2	2	.	.	71	
7	17	1	1	12/03/2017	19:45	1	2	.	420	71	
8	17	1	1	12/03/2017	21:30	2	2	.	.	71	
9	17	1	1	12/03/2017	22:30	2	2	.	.	71	
10	17	1	1	13/03/2017	07:30	2	2	.	.	71	
11	17	1	1	13/03/2017	07:45	1	2	.	280	71	
12	17	1	1	13/03/2017	09:30	2	2	.	.	71	
13	17	1	1	13/03/2017	10:30	2	2	.	.	71	
14	17	1	1	13/03/2017	19:30	2	2	.	.	71	
15	17	1	1	13/03/2017	19:45	1	2	.	280	71	
16	17	1	1	13/03/2017	21:30	2	2	.	.	71	
17	17	1	1	13/03/2017	22:30	2	2	.	.	71	
18	17	1	1	14/03/2017	07:30	2	2	.	.	71	
19	17	1	1	14/03/2017	07:45	1	2	.	280	71	
20	17	1	1	14/03/2017	09:30	2	2	.	.	71	
21	17	1	1	14/03/2017	10:30	2	2	.	.	71	
22	17	1	1	14/03/2017	19:30	2	2	.	.	71	
23	17	1	1	14/03/2017	19:45	1	2	.	280	71	
24	17	1	1	14/03/2017	21:30	2	2	.	.	71	
25	17	1	1	14/03/2017	22:30	2	2	.	.	71	
26	17	1	1	15/03/2017	07:30	0	2	2,55	.	71	
27	17	1	1	15/03/2017	07:45	1	2	.	280	71	
28	17	1	1	15/03/2017	09:30	2	2	.	.	71	
29	17	1	1	15/03/2017	10:30	2	2	.	.	71	
30	17	1	1	15/03/2017	19:30	2	2	.	.	71	
31	17	1	1	15/03/2017	19:45	1	2	.	280	71	
32	17	1	1	15/03/2017	21:30	2	2	.	.	71	

Una vez realizadas las bases de datos de todos los pacientes, se creó una única base en la que se recopilaron todos las anteriores para procesarla por NONMEM® y R®.

NONMEM® (Nonlinear Mixed-Effects Modeling Method) es un programa de modelado de farmacocinética poblacional¹¹. Se basa en el principio de que los parámetros individuales de una población de pacientes surgen de una distribución que puede describirse por la media poblacional y la varianza intraindividual.

R® es un programa para el análisis estadístico, que se ha utilizado para crear las gráficas y las tablas de precisión y exactitud.

RESULTADOS

La información acerca de los pacientes ha sido recogida desde enero de 2015 hasta la actualidad. Se han seleccionado aquellos pacientes que han estado en tratamiento con voriconazol y que se les haya monitorizado niveles plasmáticos de este en sangre. En total se encontraron 58 pacientes.

De los 58 pacientes, 43 (74.14%) de ellos son adultos, de los cuales 23 (53.5%) son hombres. 15 (25.86%) de los pacientes eran niños, de los cuales 7 (47.7%) eran niñas. La edad media de los adultos es de 60.3 años (25-85) y la de los niños de 6.5 (1-15).

La edad media de los adultos es de 60.3 años (25-85) y la de los niños de 6.4 años (1-15).

El peso medio de los adultos es de 69.58 Kg y el de los niños 21.51 Kg.

En cuanto al servicio que prescribió a cada paciente: en adultos, hematología (31%) y oncología (28.6%) fueron los servicios que más prescribieron voriconazol. Tras ellos, nefrología (11.9%), la unidad de enfermedades infecciosas (7.1%) y medicina intensiva (7.1). El resto de pacientes (14.3%) fueron prescritos por otros servicios. En niños, la mayoría era de hematología (60%). El resto (40%) fueron prescritos por otros servicios.

Con lo que respecta al diagnóstico: en adultos, se utilizó sobre todo para el tratamiento de la aspergilosis pulmonar (64.3%). Además, se utilizó en pacientes con leucemia aguda (16.7%), como profilaxis (9.5%) y en diversas infecciones fúngicas (9.5%). En niños, se utilizó como profilaxis (40%), para la aspergilosis pulmonar (26.7%), en pacientes con leucemia aguda (13.3%) y en diversas infecciones fúngicas (20%).

TABLA 2. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES

CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES	Adultos (n=42)	%	Niños (n=15)	%
SEXO				
HOMBRE	22	52.4	8	53.3
MUJER	20	47.6	7	47.7
EDAD MEDIA	60.3 (25-85)		6.47 (1-15)	
PESO MEDIO (KG)	69.58 (102-40)		21.51 (62.5-8)	
SERVICIO AL QUE PERTENECE				
HEMATOLOGÍA	13	31	9	60
MEDICINA INTENSIVA	3	7.1		
NEFROLOGÍA	5	11.9		
ONCOLOGÍA	12	28.6		
UEI	3	7.1		
OTROS	6	14.3	6	40
DIAGNÓSTICO				
ASPERGILOSIS PULMONAR	27	64.3	4	26.7
LEUCEMIA AGUDA	7	16.7	2	13.3
PROFILAXIS	4	9.5	6	40
OTROS	4	9.5	3	20

Validación del modelo

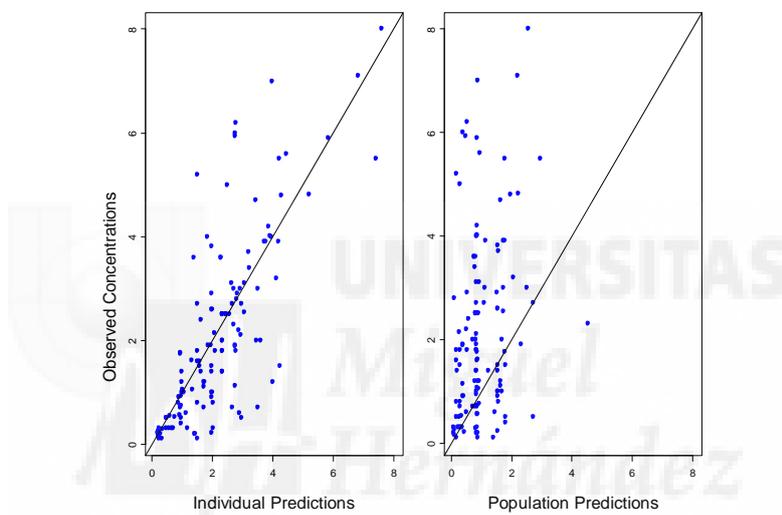
Los parámetros utilizados para validar el modelo han sido la precisión y la exactitud. Para ello, se ha representado en dos gráficas: concentraciones observadas frente a predicciones individuales y concentraciones observadas frente a predicciones poblacionales. La línea recta corresponde con la línea identidad, donde las concentraciones observadas y las predichas fueran iguales.

En la gráfica de la derecha se han representado las concentraciones observadas frente a las predicciones poblacionales. Este caso se ha realizado antes del ajuste bayesiano, por lo que no tiene en cuenta las concentraciones de

voriconazol de los pacientes para el cálculo de los parámetros farmacocinéticos individuales.

Por otro lado, en la de la izquierda se representan las concentraciones observadas frente a las predicciones individuales. Aquí ya se ha realizado el ajuste bayesiano y, por tanto, ya se tienen en cuenta las concentraciones de voriconazol de los pacientes.

Figura 2. Concentraciones plasmáticas observadas-predicciones individuales y concentraciones plasmáticas observadas-predicciones poblacionales.



Se ha realizado el cálculo de la precisión y exactitud del modelo. El valor de precisión es 1.6858 (IC 95% (0.9134 - 2.4581)) y el valor de exactitud es de -0.0128 (IC 95% (-0.2972 - 0.2715)). Se considera que el modelo será más preciso y exacto cuando los valores de precisión y exactitud sean más cercanos a 0.

TABLA 3. VALORES DE PRECISIÓN Y EXACTITUD PARA EL MODELO HÍBRIDO

	Modelo híbrido	CIL ⁴	CIU ⁵
PRECISIÓN	1.69	0.914	2.458
EXACTITUD	-0.0128	-0.297	0.272

⁴ CIL: Confidence Interval Lower → Intervalo confianza inferior

⁵ CIU: Confidence Interval Upper → Intervalo confianza superior

DISCUSIÓN

Los datos obtenidos permiten afirmar que el modelo no tiene un sesgo relevante en términos de exactitud. Esto es debido a que el intervalo de confianza para la exactitud incluye el valor 0 y, por tanto, los valores obtenidos tras el ajuste bayesiano incluyen a este valor (ausencia de sesgo) como un resultado posible. La precisión es algo más elevada, ya que los valores obtenidos no son tan cercanos a 0.

En muchos de los pacientes solo se tenía un valor de concentración plasmática, por lo que resultaba más fácil sobreestimar o subestimar los valores de concentración plasmática. Además, en la mayoría de los casos no se disponía de la información farmacogenética del paciente. Es posible que, con información acerca del genotipo de la enzima CYP2C19, los valores de concentración plasmática de voriconazol tras el ajuste bayesiano de estos pacientes hubieran sido más exactos, mejorando los valores de exactitud y precisión. Esto implicaría la reducción de las posibles dosis insuficientes para controlar correctamente la infección y las posibles intoxicaciones por dosis excesivas³.

Como limitaciones al estudio, destacar de nuevo la disponibilidad de solo un nivel de concentración plasmática de voriconazol puede haber supuesto una limitación. Además, no se dispuso de información acerca del genotipo de la enzima de los pacientes.

CONCLUSIÓN

El modelo híbrido ha demostrado realizar unas buenas predicciones de las concentraciones plasmáticas de voriconazol, lo que permite realizar la individualización en el tratamiento de los pacientes para alcanzar las concentraciones plasmáticas óptimas de fármaco en el menor tiempo posible.



BIBLIOGRAFÍA

1. Vademecum.es. Vademecum [sede web]. Madrid: Vidal Vademecum Spain [acceso 5 Feb 2018]. Voriconazol. Disponible en: <https://www.vademecum.es/principios-activos-voriconazol-j02ac03>
2. Aemps.gob.es. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [sede web]. Madrid: AEMPS [Dic 2016; acceso 5 Feb 2018]. Ficha técnica voriconazol Sandoz 200 mg polvo para perfusión EFG [31 páginas] Disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/dohtml/ft/79141/FichaTecnica_79141.html
3. Lamoureux F, Duflot T, Woillard JB, Metsu D, Pereira T, Compagnon P, et al. Impact of CYP2C19 genetic polymorphisms on voriconazole dosing and exposure in adult patients with invasive fungal infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2016 Feb; 47(2): 124-31.
4. M V Calvo, M J García, J Martínez, M M Fernández. Farmacocinética clínica. En: M^a Cinta Gamundi Planas. Farmacia hospitalaria. Madrid; 2002. Disponible en: <https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/fhtomo1/cap212.pdf>
5. Q F Leslie Escobar. Monitorización terapéutica de fármacos y aspectos prácticos de farmacocinética. *Revista Médica Clínica Las Condes*. 2016 Sep; 27(5):605-14.
6. H Ruth Ashbee, Rosemary A Barnes, Elizabeth M Johnson, Malcolm D Richardson, Rebecca Gorton, William W Hope. Therapeutic drug monitoring (TDM) of antifungal agents: guidelines from the British Society for Medical Mycology. *J Antimicrob Chemother*. 2014 Mayo; 69 (5): 1162-76.
7. M Calvo Malvar, A J Benítez Estévez. Papel de los modelos farmacocinéticos de población. *Laboratorio*. 2004; 23(6): 417-22.
8. David A J McDougall, Jennifer Martin, E Geoffrey Playford, Bruce Green. Determination of a suitable voriconazole pharmacokinetic model for personalised dosing. *J Pharmacokinetics Pharmacodynamics*. 2016 April; 43 (2): 165-77.

9. Friberg LE, Ravva P, Karlsson MO, Liu P. Integrated population pharmacokinetics analysis of voriconazole in children, adolescents, and adults. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012 Jun; 56 (6): 3032-42.
10. Orbitalesmoleculares.com [sede Web]. España: Beatriz Pradillo; 2015 Jul [acceso 10 Marzo 2018]. Diferencias entre precisión y exactitud [aprox 2 pantallas]. Disponible en:
<https://www.orbitalesmoleculares.com/precision-y-exactitud/>
11. Iconplc.com [sede web]. USA. Disponible en:
<https://www.iconplc.com/innovation/nonmem/>

