



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

Validación de un modelo farmacocinético de vedolizumab en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Mayo 2020

Autor: Bianca Raluca Crisan

Modalidad: Experimental

Tutor/es: Amelia Ramón López y Ricardo Nalda Molina

ÍNDICE

1	RESUMEN.....	3
2	ANTECEDENTES	4
3	OBJETIVOS	9
4	MATERIAL Y MÉTODOS	10
5	RESULTADOS	15
6	DISCUSIÓN	20
7	CONCLUSIONES.....	22
8	BIBLIOGRAFÍA.....	23



1 RESUMEN

La Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) está actualmente en pleno auge, aumentando su presencia especialmente en las sociedades desarrolladas. Vedolizumab, un anticuerpo monoclonal eficaz y seguro, permite un control adecuado de la enfermedad, pero de una forma generalizada. Debido a la variabilidad entre los pacientes, la dosis estándar puede tener diferentes efectos y por ello surge la necesidad de la individualización del tratamiento.

Este estudio consta de dos objetivos principales, por un lado, la búsqueda sistemática en la literatura científica de un modelo farmacocinético poblacional adecuado para la individualización de vedolizumab. Por otro lado, la validación del modelo identificado mediante su aplicación a una serie de pacientes observados con EII en el Hospital General Universitario de Alicante (HGUA).

La revisión sistemática se ha realizado en 3 bases de datos (Medline, Scopus y The Cochrane Library) seleccionando aquellos que presenten un modelo farmacocinético poblacional eficiente. Además, se ha realizado la recogida de datos en el HGUA de 28 pacientes involucrados en el estudio, recogiendo información de las diferentes variables farmacocinéticas (albúmina, hemoglobina, peso, Calprotectina, PCR).

El modelo farmacocinético poblacional que se ha identificado y aplicado es un modelo bicompartimental con una eliminación mixta (lineal y no lineal) según el estudio de Rosario et al. De esta manera, el modelo ha resultado tener una predicción exacta y precisa de la dosis adecuada para controlar la EII en cada paciente.

Estos resultados permiten un nuevo enfoque en el tratamiento de la EII, asegurando que la administración de vedolizumab sea más eficaz y segura para cada paciente. Además, con este estudio se pretende la posibilidad de incorporación del modelo farmacocinético en los pacientes del HGUA para la optimización del tratamiento con vedolizumab.

2 ANTECEDENTES

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es una enfermedad de tipo autoinmune crónica que puede afectar a distintas partes del tubo digestivo. Esta enfermedad se ha clasificado como idiopática, asociada actualmente a factores genéticos y ambientales.

Las dos formas más conocidas de la EII son la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa. La enfermedad de Crohn se caracteriza por una inflamación que puede afectar a distintas regiones del tubo digestivo y suele propagarse a lo profundo de las capas del tejido intestinal afectado. Mientras que la colitis ulcerosa afecta, mediante una inflamación duradera, el revestimiento más profundo del intestino grueso (colon) y del recto. (1)

Ambos subtipos se caracterizan por cursar de forma dolorosa y debilitante, pudiendo causar complicaciones que pongan en riesgo la vida del paciente como son el cáncer de colon, colangitis esclerosante primaria, coágulos sanguíneos y la inflamación de la piel, de ojos o de articulaciones.

La clínica en estas enfermedades puede ir de leve a grave con síntomas como son la diarrea, fiebre, dolores y cólicos abdominales, pérdida del apetito y adelgazamiento. (2)

Su prevalencia e incidencia es mayor en países desarrollados en los que se incluye España. En nuestro país actualmente hay alrededor de 100.000 casos (3) con EII y se prevé un aumento de este número en los próximos años.

La EII es una enfermedad crónica de aparición temprana y por ello la mayoría de casos, sobretudo en España, son personas de edades comprendidas entre 20 y 39 años (4). Afecta a adultos jóvenes, en una etapa caracterizada por cambios tanto a nivel personal como profesional y por ello supone un gran impacto en su calidad de vida.

Los tratamientos farmacológicos existentes están enfocados a reducir la sintomatología de la enfermedad siendo el objetivo de estos inducir y mantener la remisión de la inflamación. Existe una gran variedad de tratamientos para la EII, cuya complejidad depende de la gravedad de los síntomas.

Algunos de los tratamientos que se usan actualmente son la mesalazina utilizada para la inducción como para el mantenimiento de la remisión de la inflamación en el tratamiento de la EII, y que se utiliza en casos más leves a moderado de la enfermedad. Los corticoides se utilizan como primera línea ayudando a bajar la inflamación, pero no son viables como tratamiento a largo plazo debido a sus efectos adversos (5) (6). Las tiopurinas se suelen usar para mantener el efecto de los corticoides pues no sirven para la inducción (uso de la azatioprina o mercaptopurina) (7). También se usan los inhibidores de la calcineurina como la Ciclosporina A o el Tacrolimus, pero estos se reservan para circunstancias especiales debido a que su uso prolongado puede causar nefrotoxicidad (8). Asimismo, el metotrexato como modificador de la inmunidad es eficaz tanto en las remisiones de la enfermedad como en el mantenimiento de la misma y se utiliza de manera concomitante con terapia anti-TNF. (9)

Los agentes anti-factor de necrosis tumoral (anti-TNF) pueden ser primera línea en las formas más agresivas de la enfermedad. Los anti-TNF con mejores resultados tanto para las remisiones como para el mantenimiento son Infliximab y Adalimumab. Estos agentes a pesar de su eficacia, tienen ciertos riesgos de infecciones, neoplasias, linfomas y cánceres cutáneos (10). En la última década se ha introducido Vedolizumab en este grupo terapéutico que es eficaz tanto para inducir como para mantener la remisión y se ha visto que tiene pocos efectos colaterales además de que no tiene riesgo conocido de neoplasias (11).

Vedolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado cuya diana es la integrina $\alpha_4\beta_7$ presente en la lámina propia de las células T. Este bloqueo a la integrina $\alpha_4\beta_7$ previene la unión de estas integrinas a la molécula MAdCAM-1 que se expresa en las células endoteliales, impidiendo con esta unión la entrada de las células T en la mucosa intestinal y evitando así, la inflamación que caracteriza esta enfermedad.

Respecto a la pauta posológica, en general el Vedolizumab se administra de forma intravenosa a una dosis fija de 300 mg en las semanas 0,2 y 6, seguido

de la misma dosis administrada cada 8 semanas durante la fase de mantenimiento (11). No obstante, esta pauta posológica puede variar en función de la respuesta del paciente al tratamiento.

El Vedolizumab presenta unas características farmacocinéticas destacadas por su semivida de 25.5 días considerada relativamente larga en comparación a otros tratamientos con anticuerpos monoclonales. De esta manera la eliminación ha sido descrita por una cinética paralela lineal y no lineal. La cinética de eliminación no lineal indica la existencia de una ruta saturable (12) (13). Estas características pueden influir de una manera importante en la farmacocinética que puede conllevar una modificación de la respuesta terapéutica.

Los ensayos GEMINI I, II y III ha demostrado eficacia del Vedolizumab en UC y en EC, con muchos pacientes que muestran una respuesta clínica, una remisión y una regeneración de la mucosa en comparación al placebo.

En estos estudios se ha observado en la población de estudio una remisión clínica en la semana 6 con una estadística significativa de 26.6% en el grupo de Vedolizumab en comparación del 12.1% del grupo placebo. Por tanto, el Vedolizumab resulta una terapia revolucionaria en la EII, que promete eficacia terapéutica, así como un buen perfil de seguridad, y además una ventaja por su mecanismo selectivo del sistema inmunitario intestinal. (11)

En los ensayos con Vedolizumab, como en muchos ensayos de terapias con biológicos, se ha realizado la monitorización de las concentraciones plasmáticas de fármaco (Therapeutic drug monitoring, TDM), herramienta que ha conseguido mostrar una mejora en la respuesta y en las tasas de remisión. (14). En este sentido, el TDM utilizado en los tratamientos biológicos para la EII consiste en la medición de concentraciones plasmáticas del fármaco para ver la evolución del fármaco en el organismo y, por tanto, conocer de manera indirecta su acción terapéutica. La predicción del efecto a partir de las concentraciones plasmáticas de fármaco, es posible ya que existe una relación directa entre la dosis y la respuesta del fármaco, pero, además la existencia de variabilidad intra e

interindividual en la forma de metabolizar el fármaco hace que este fármaco sea objeto de monitorización terapéutica.

El TDM permite la identificación de la etapa farmacocinética del proceso ADME (absorción, distribución, metabolismo y excreción) en la que el paciente presenta alteraciones y cuáles son los parámetros farmacocinéticos individuales (aclaramiento, vida media, volumen de distribución, área bajo la curva (AUC), etc.) que se pueden modificar. Además, con esta herramienta es posible simular futuros escenarios a partir de las concentraciones plasmáticas observadas y, así, alcanzar una determinada respuesta terapéutica con una dosis específica.

En la actualidad, el método más adecuado para individualizar la pauta posológica es el ajustado bayesiano que se basa en una combinación de información farmacocinética, individual y poblacional, para el cálculo mediante programas informáticos de la posología correcta. Así, a partir del modelo farmacocinético poblacional (información a priori) y de las concentraciones plasmáticas de fármaco (información a posteriori) se obtienen los parámetros farmacocinéticos en el paciente individual que permite realizar el ajuste de dosis.

Además, los métodos de ajuste bayesiano han demostrado para los fármacos habitualmente monitorizados ser más exactos y precisos en la predicción de las dosis necesarias para alcanzar una concentración deseada, que la mayoría de los métodos convencionales, cuando la información sobre concentraciones séricas del fármaco es mínima que es lo que suele ocurrir en la práctica clínica habitual.

Es por todo ello que, como la respuesta clínica está relacionada con la concentración plasmática de fármaco, en la práctica clínica rutinaria resulta de vital importancia monitorizar Vedolizumab y para ello resulta fundamental disponer de un modelo farmacocinético poblacional que permita predecir una pauta posológica adecuada para cada paciente.

Para un mismo fármaco pueden existir distintos modelos farmacocinéticos poblacionales porque se han realizado en poblaciones distintas o con métodos de estimación de parámetros diferentes, es por ello que antes de realizar el

ajustado bayesiano en los pacientes es necesario validar los modelos farmacocinéticos poblacionales y conocer cuál de ellos es el que predice con exactitud y precisión las concentraciones plasmáticas de Vedolizumab en nuestra población. Así, la validación de un método va a permitir en un futuro, una individualización de la dosis reduciendo la falta de eficacia y disminuyendo los efectos secundarios del tratamiento que causa la pérdida de la calidad de vida en los pacientes.



3 OBJETIVOS

El objetivo del presente trabajo es realizar una validación de los modelos farmacocinéticos poblacionales de Vedolizumab existentes en bibliografía en pacientes con EII del Hospital General Universitario de Alicante (HGUA).

Para realizar este objetivo general se plantearon dos objetivos específicos:

- Realizar una búsqueda sistemática de los modelos farmacocinéticos poblacionales de Vedolizumab en las principales bases de datos de la literatura científica.
- Determinar la precisión y exactitud con la que cada modelo farmacocinético poblacional predice las concentraciones plasmáticas de Vedolizumab de los pacientes del HGUA diagnosticados de EII.



4 MATERIAL Y MÉTODOS

REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LAS BASES DE DATOS

Los datos se obtuvieron de las bases de datos, vía Internet, a las siguientes bases de datos bibliográficas relacionadas con el ámbito de las ciencias de la salud: MEDLINE (vía PubMed), The Cochrane Library, Scopus y mediante búsquedas manuales.

Para definir los términos de la búsqueda se consultó el DeCs creado por el Centro Latinoamericano y del Caribe de Información en Ciencias de la Salud.

Se han tenido en cuenta los descriptores “Inflammatory Bowel Disease”, “Crohn Disease”, “Colitis Ulcerative”, “Vedolizumab”, “Pharmacokinetics” como texto en los campos de registro de título y el resumen.

La ecuación de búsqueda final se desarrolló para su empleo en la base de datos MEDLINE, vía PubMed, utilizando el filtro: <<Humanos>>.

La ecuación de búsqueda final fue:

```
(((((Inflammatory Bowel Diseases[MeSH Terms]) OR Inflammatory Bowel Diseases[Title/Abstract])) OR ((Crohn Disease[MeSH Terms]) OR Crohn Disease[Title/Abstract])) OR Colitis, Ulcerative[MeSH Terms]) AND vedolizumab[Title/Abstract]) AND ((pharmacokinetics[MeSH Terms]) OR pharmacokinetics[Title/Abstract]) Filters: Humans.
```

Estos términos se emplearon para crear otras ecuaciones en las distintas bases de datos antes mencionadas. La búsqueda se realizó en marzo de 2020 y se completó con el análisis del listado bibliográfico de los artículos que fueron seleccionados.

Se han escogido para el estudio y lectura de los artículos, en cualquier idioma, que han cumplido los siguientes criterios:

- Cumplir el objetivo de la búsqueda: monitorización y validación de modelos farmacocinéticos del Vedolizumab en enfermedad inflamatoria intestinal.
- Estar publicados en revistas revisadas por pares
- Posibilidad de recuperar el texto completo del trabajo.

Se excluyeron aquellos artículos que no cumplían los siguientes criterios porque no forman parte del objetivo de la búsqueda.:

- No realizados en humanos
- Que no tratan la edad adulta
- Revisiones clínicas sobre el tratamiento de la enfermedad

EXACTITUD Y PRECISIÓN DE LOS MODELOS FARMACOCINÉTICOS

Por otro lado, se ha realizado un **estudio observacional retrospectivo**, aprobado por la Oficina Evaluadora de Proyectos de la Universidad Miguel Hernández. En ningún caso se tuvo acceso al nombre de los pacientes y a ningún dato personal, puesto que la base de datos estaba anonimizada. En caso de necesitar acceso a la historia clínica de los pacientes, el personal facultativo autorizado realizó dicha tarea. La selección de los pacientes se ha realizado gracias a la ayuda del Servicio de Farmacia del HGUA que ha facilitado la información y los medios para esta recogida de datos.

Esta información ha sido recopilada durante un **periodo** de 4 meses comprendido desde septiembre hasta diciembre de 2019.

En esta selección se **incluyeron** aquellos pacientes con EII tanto con colitis ulcerosa como con enfermedad de Crohn que son mayores de 18 años (población adulta) y que estén tratados con Vedolizumab. Por otro lado, se

excluyeron aquellos pacientes que llevaban menos de 4 meses tras un ajuste posológico.

Se emplearon las siguientes **variables de estudio** para cada paciente: tipo de enfermedad (EC o CU), proteínas totales, albumina, PCR, Hemograma, Hematocrito, VSG, Calprotectina, tratamientos anteriores para la EII (MERCAPTOPURINA, AZATIOPRINA, METOTREXATO), el peso (kg), pauta posológica y concentraciones plasmáticas de Vedolizumab.

Los **programas** proporcionados por la Unidad de Farmacocinética del Servicio de Farmacia del hospital han sido los siguientes: *Gestlab* para la revisión de las analíticas realizadas a los pacientes en las que se encuentran las variables antes mencionadas y *Abucasis* para la revisión de las historias clínicas a través de las cuales se obtuvo la variación del peso y se comprobó tratamientos anteriores para la EII.

Los parámetros utilizados para validar los modelos farmacocinéticos incluidos fueron la exactitud y la precisión. La exactitud hace referencia a la proximidad de los resultados experimentales respecto al valor real observado. Estadísticamente, se calcula utilizando el promedio del error de predicción relativo (MRPE), a partir de las siguientes ecuaciones:

$$RPE = \frac{(C_i - \bar{C}_i)}{C_i}$$

Ecuación 1. Cálculo del error de predicción relativo.

Donde RPE hace referencia al Error de Predicción Relativo, C_i son las concentraciones plasmáticas observadas, \bar{C}_i son las concentraciones plasmáticas predichas por el programa.

$$MRPE = \overline{RPE}$$

Ecuación 2. Cálculo de la exactitud

Al buscar la máxima proximidad entre los resultados experimentales y reales, el valor que más se aproxime a cero indicará que hay menos diferencias entre ellos y, por tanto, será el valor más exacto.

Por otro lado, la precisión indica la dispersión de los datos obtenidos tras la medición de un mismo valor. Estadísticamente, se calcula como la raíz cuadrada del promedio de los cuadrados de los errores relativos de predicción (RMSRPE), obteniendo un valor absoluto, a partir de la siguiente ecuación:

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

Ecuación 3. Cálculo de la precisión.

Al buscar la mínima dispersión entre los resultados, el valor que más se aproxime a cero indicará que hay menos dispersión entre las mediciones y, por tanto, será el valor más preciso.

La exactitud y la precisión se utilizan para la evaluación de la adecuación y la capacidad predictiva de cada uno de ellos. Para realizar dicha evaluación de los modelos a las concentraciones plasmáticas obtenidas se deben de estimar los parámetros farmacocinéticos individuales con cada modelo farmacocinético a partir de todas las concentraciones plasmáticas disponibles en la base de datos. Esto se realiza mediante un ajustado Bayesiano. Una vez que se dispone de los parámetros farmacocinéticos individuales, se estima la predicción de todas las concentraciones plasmáticas que se han utilizado, predicciones que se denominarán predicciones poblacionales. Finalmente, se calculan los valores de exactitud y precisión a partir de estas predicciones. Así, la capacidad predictiva de los modelos se evalúa en dos escenarios, un primer escenario en el que se calculan los parámetros farmacocinéticos individuales con una única concentración plasmática para cada individuo y se predice la siguiente concentración. Y, un segundo escenario en el que se calculan los parámetros farmacocinéticos a partir de las dos primeras concentraciones plasmáticas de cada paciente y, a partir de esos valores de los parámetros, se predice la tercera concentración plasmática. La exactitud y la precisión se calcula con las concentraciones plasmáticas predichas en cada escenario, comparándolas con las realmente observadas.

El programa informático utilizado para realizar el ajuste bayesiano de los pacientes, y el cálculo de los parámetros farmacocinéticos individuales fue NONMEM v.7.3 (15). El análisis estadístico y las gráficas fueron realizadas con el programa informático R version 3.4.3 (16) a través de RStudio Version 1.1.414 (17).



5 RESULTADOS

REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LAS BASES DE DATOS

Al aplicar los criterios de búsqueda descritos se recuperaron un total de 87 referencias: 27 en MEDLINE, 28 en SCOPUS, 31 en The Cochrane Library y 1 a través de una búsqueda manual. De los obtenidos, 10 fueron rechazados por estar duplicados en más de una base de datos bibliográfica. Tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión, de los 20 trabajos restantes se aceptaron 2 estudios para su revisión y análisis crítico.

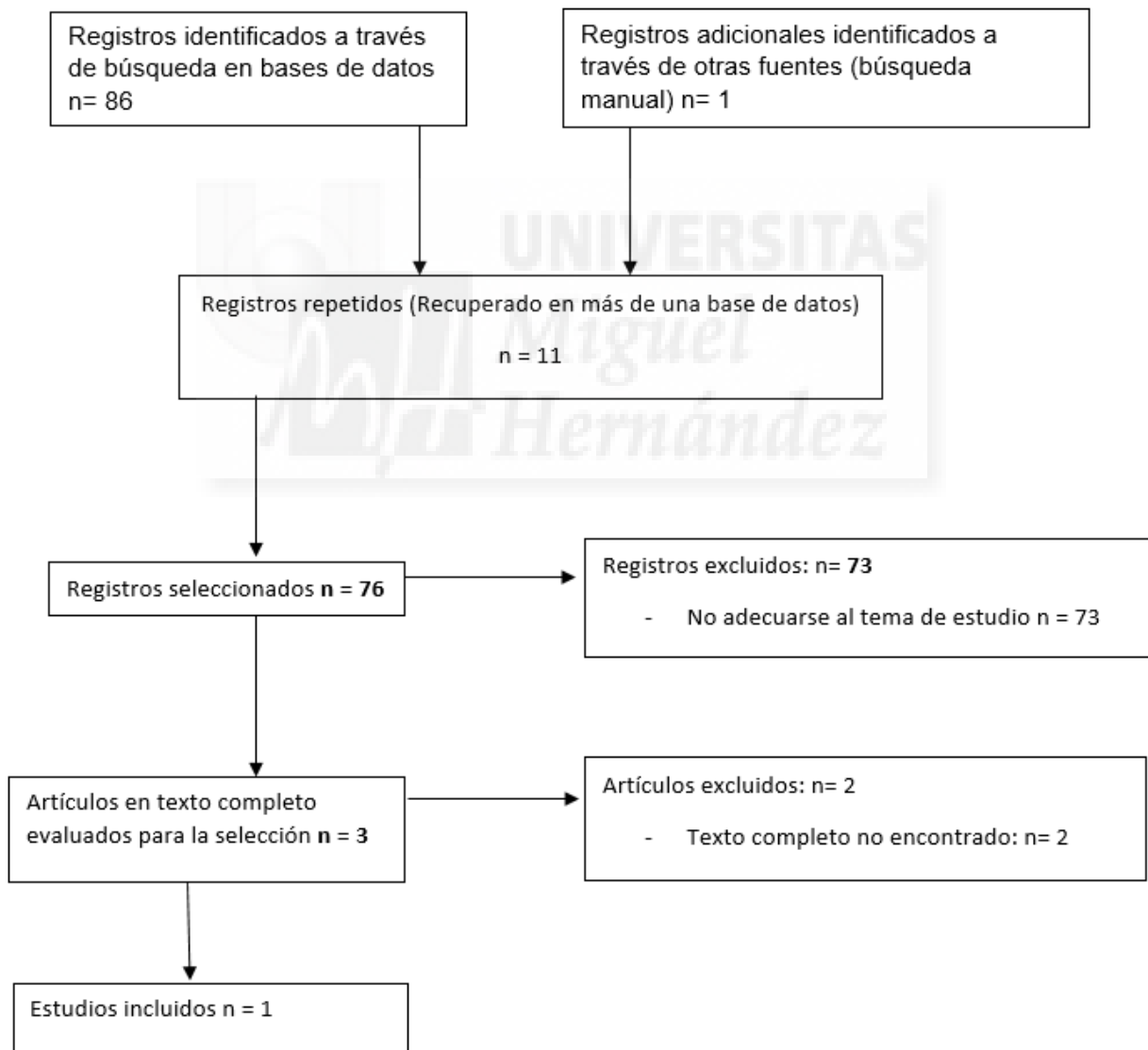


Figura 1. Resultados de la búsqueda bibliográfica.

Los dos artículos que presentan un modelo farmacocinético poblacional aplicable para vedolizumab son Rosario et al y un artículo de revisión de Food and Drug Administration (FDA). Como el modelo presentado es el mismo en ambos artículos, se describen las características de un solo modelo, Rosario et al.

El artículo de Rosario et al. publicado en 2015 presenta un estudio de identificación de la farmacocinética del vedolizumab realizado en Estado Unidos con un total de 2554 participantes. Entre los participantes se encuentran pacientes que presentan Colitis Ulcerosa y otros que presentan Enfermedad de Crohn.

Para la administración de vedolizumab, se realiza una primera fase de inducción administrando 300mg en las semanas 0 y 2. Tras la inducción se lleva a cabo una fase de mantenimiento mediante la administración de la misma dosis de 300 mg de vedolizumab, pero administrado cada 4 u 8 semanas según la intensidad requerida para el tratamiento.

De esta manera Rosario et al identifica un modelo bicompartimental con eliminación paralela lineal y no lineal. Para la identificación de este modelo se evaluaron las covariables de la edad (18-78), el peso (28-170), exposición previa a antagonistas TNF α , anticuerpos contra vedolizumab, la albumina, Proteína C reactiva (PCR), Calproteína fecal, CDAI y el valor de Mayo (Mayo score). Además, el estudio identifica los valores extremos de albúmina y el peso como las covariables influyentes en el aclaramiento del vedolizumab, importantes a tener en cuenta en su farmacocinética.

EXACTITUD Y PRECISIÓN DE LOS MODELOS FARMACOCINÉTICOS

Se dispone de 33 pacientes tratados con vedolizumab y en seguimiento por el HGUA, sin embargo 5 pacientes se descartaron por no cumplir los criterios de inclusión en el análisis de los datos. En el escenario 1 se introdujeron todos los datos de concentraciones plasmáticas de todos los pacientes incluidos en el estudio, es decir, 28 pacientes.

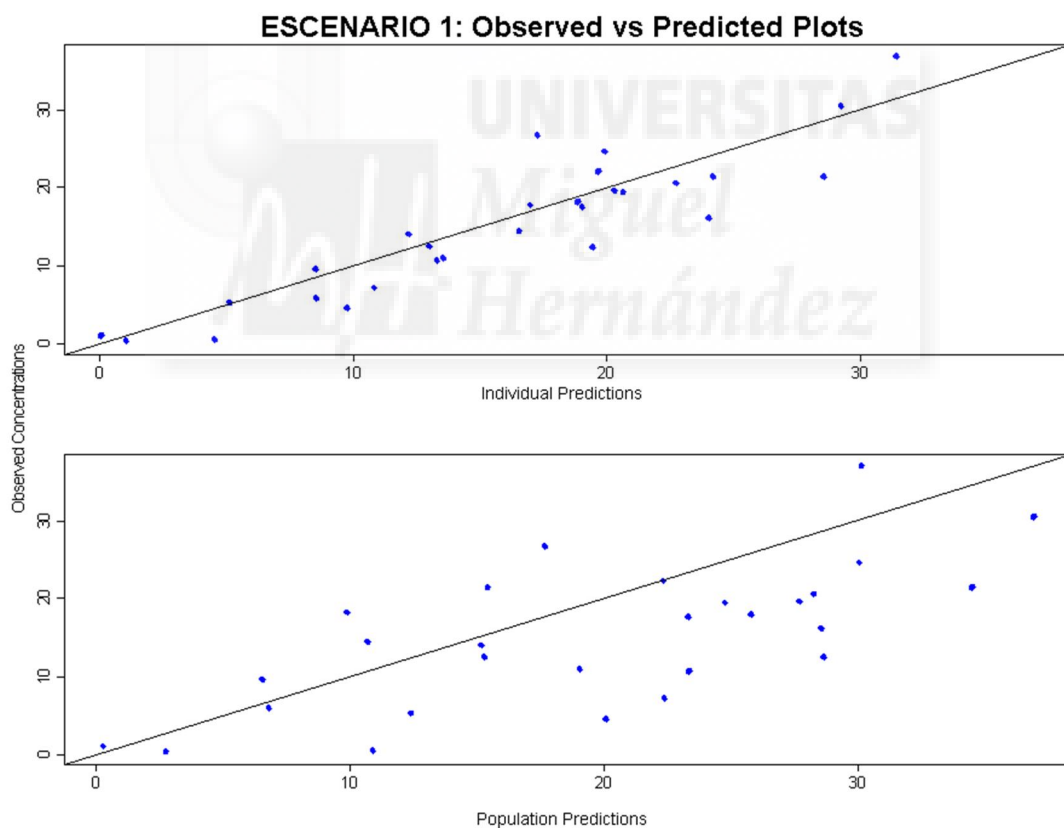
En el escenario 2 se incluyeron los datos de los pacientes que tenían 2 o más concentraciones plasmáticas, siendo éstos 24. De estos pacientes se estudian las variables mostradas en la tabla junto con su valor medio y su valor máximo y mínimo.

Tabla 1. Características demográficas y farmacocinéticas de la base de datos. (N=28)

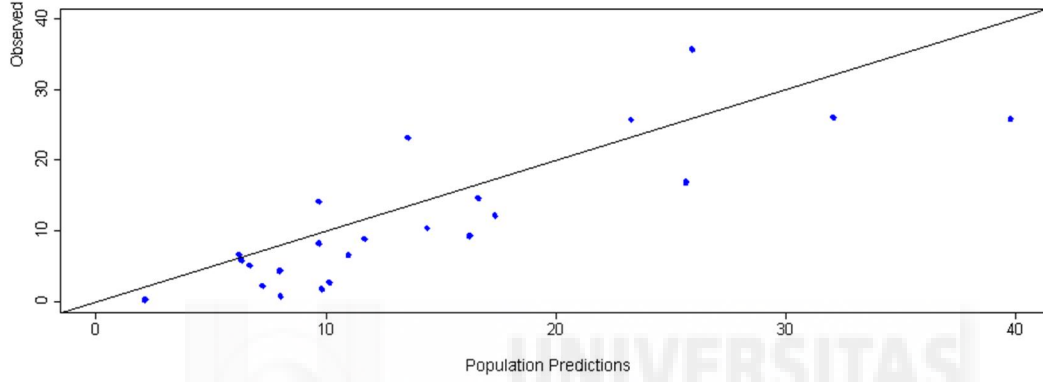
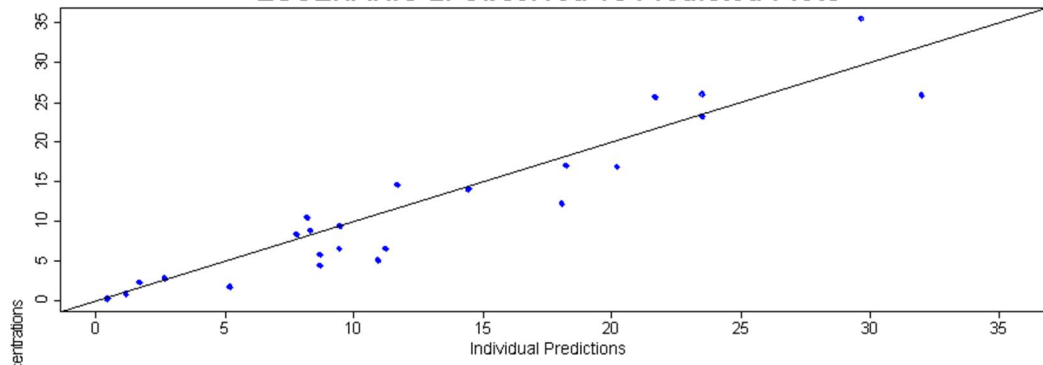
	N (%)
Género	
Mujer	14 (50%)
Hombre	14 (50%)
Diagnóstico	
Colitis ulcerosa	16 (57,1%)
Enf. de Crohn	12 (42,9%)
Covariables	Media (Rango)
Peso (kg)	69.7 (48,5-96,4)
Albumina (g/dL)	3.62 (2.62 – 4.92)
PCR (mg/dL)	1,19 (0.04 -8.27)
Calprotectina fecal (µg/g)	1013(16-6064)
Hemoglobina (g/dL)	12.2 (9.3-15.5)
Concentraciones plasmáticas	
Concentración plasmática (mg/L)	14.46 (0.07 – 47)
Nº de concentraciones	
< de 4 concentraciones	10
> de 4 concentraciones	18

Para calcular la exactitud y precisión de la capacidad predictiva se introdujeron los datos de concentraciones plasmáticas de los pacientes que se disponía de más de 2 concentraciones. En el escenario 1, la exactitud media y su intervalo de confianza del 95% calculada para el modelo de Rosario et al fue -1.086 ($-2.503 - 0.330$) y la precisión fue 3.910 ($2.841 - 4.979$). Para el escenario 2, la exactitud calculada fue -1.118 ($-2.407 - 0.169$) y la precisión fue 3.345 ($2.549 - 4.141$).

A continuación, se muestran las gráficas de bondad de ajuste en las que se representan las concentraciones plasmáticas observadas frente a las concentraciones plasmáticas predichas tanto individuales como poblaciones para cada escenario.



ESCENARIO 2: Observed vs Predicted Plots



6 DISCUSIÓN

En el presente trabajo se ha realizado la búsqueda bibliográfica sistemática de modelos farmacocinéticos poblacionales para vedolizumab, y se ha evaluado la adecuación de dichos modelos y su capacidad predictiva en pacientes diagnosticados con EII, en el Hospital General Universitario de Alicante. No obstante, tras realizar la búsqueda sistemática de los modelos farmacocinéticos poblacionales, tan sólo se ha encontrado un modelo en la literatura científica. Este modelo es el que rige las recomendaciones de la Food and Drug Administration hasta el momento (18).

De todos los pacientes encontrados en el rango de fechas estudiada, se eliminaron 5 pacientes por no disponer de suficientes concentraciones plasmáticas. Sin embargo, estas bases de datos son dinámicas ya que los pacientes actualmente continúan en tratamiento, por lo que un posterior análisis posiblemente tendría un mayor número de pacientes.

El modelo de Rosario et al. calcula un aclaramiento distinto para cada enfermedad, en la colitis ulcerosa el aclaramiento es 0.159 L/día y en la enfermedad de Chron 0.155 L/día. La proporción de pacientes de cada enfermedad en la población de estudio del HGUA era similar y, por tanto, en cada caso se utilizó un valor de aclaramiento distinto. Respecto a las covariables del modelo, se incluyeron diversas covariables cuantitativas y cualitativas en el aclaramiento, volumen de distribución central y periférico, aclaramiento intercompartimental y en el volumen máximo. Sin embargo, no todas estas covariables se conocían para todos los pacientes incluidos en la base de datos del HGUA. Así, no se disponía de la información sobre el índice de actividad en la enfermedad de Chron, el valor Parcial de Mayo, la terapia previa con fármacos antagonistas TNF- α , la administración concomitante de azatioprina, 6-mercaptopurina, metotrexato o aminosalicilatos. En estos casos, el valor de la covariable se imputó al valor poblacional descrito en cada modelo. En este sentido, la ampliación de la información de cada paciente permitirá una determinación más clara de la exactitud y precisión del modelo.

Los datos obtenidos de exactitud y precisión en la evaluación del escenario 1 y 2, muestran que el modelo predice de manera exacta y precisa. Si bien cabe destacar que el intervalo de confianza del 95% para las exactitudes calculadas incluye el 0, siendo este un valor probable que indica que no hay diferencias significativas. No obstante, la ausencia de dichas diferencias puede indicar que no se han podido detectar, no que no las haya.



7 CONCLUSIONES

Tras la revisión sistemática en tres bases de datos y revisar 86 artículos, se encontró un único artículo con un modelo farmacocinético poblacional de vedolizumab en pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal.

El modelo de Rosario et al describe con exactitud y precisión las concentraciones plasmáticas de vedolizumab observadas en los pacientes procedentes del HGUA en los dos escenarios planteados.

El modelo de Rosario et al es un buen candidato para su implementación en el HGUA para individualizar la dosis de vedolizumab en pacientes diagnosticados de Enfermedad Inflamatoria Intestinal.



8 BIBLIOGRAFÍA

1. Cabré E, Domènech E. Manifestaciones y complicaciones extraintestinales de la enfermedad inflamatoria intestinal. In Montoro MA, García Pagán JC, Castells A, Gomollón F, Mearin F, Panés J, et al., editors. Libro de Gastroenterología y Hepatología. Problemas comunes en la práctica clínica. 2nd ed. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona: Jarpyo Editores, S.A.; 2012.
2. Cabré E, Domènech E. Manifestaciones y complicaciones extraintestinales de la enfermedad inflamatoria intestinal. In Castells A, Gomollón F, Mearin F, Panés J, Gisbert JP, editors. Libro de Gastroenterología y Hepatología. Problemas comunes en la práctica clínica. 2nd ed. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona: Jarpyo Editores, S.A.; 2012.
3. Saro Gismera C, Riestra Méndez S, Milla Crespo A, Sánchez Fernández R, Lacort Fernández M, Argüelles Fernández G, et al. Incidencia y prevalencia en enfermedad inflamatoria intestinal crónica. Estudio asturiano en cinco áreas (EIICEA). España. An. Med. Interna. 2003 enero; 20(1).
4. Figueroa C. Epidemiología de la enfermedad inflamatoria intestinal. Revista Médica Clínica Las Condes. 2019; 30(4).
5. Stein R, Hanauer S. Comparative tolerability of treatments for inflammatory bowel disease. Drug Saf. 2000; 23(5).
6. Aceituno M, García-Planella E, Heredia C, Zabana Y, Feu F, Domenech E, et al. Steroid-refractory ulcerative colitis: predictive factors of response to cyclosporine and validation in an independent cohort. Inflamm Bowel Dis. 2008; 14(3).
7. Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, Karmiris K, Katsanos K, Kopylov U, et al. Third European evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. J Crohns Colitis. 2017; 11.
8. Sternthal MB, Seamus MJ, Present DH, Lichtiger S, Kornbuth A. Adverse Events Associated With the Use of Cyclosporine in Patients With

- Inflammatory Bowel Disease. American Journal of Gastroenterology. 2008 April; 103.
9. Strik A, van der Brink G, Ponsioen C, Mathot R, Löwenberg M, D'Haens G. Suppression of anti-drug antibodies to infliximab or adalimumab with the addition of an immunomodulator in patients with inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol. 2017; 45(8).
 10. García-Lechuz Moya JM. Complicaciones infecciosas asociadas al uso de fármacos antagonistas del factor de necrosis tumoral. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. 2005; 23(9).
 11. Lam M, Bressler B. Vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease: results and implications of GEMINI studies. Immunotherapy. 2014; 6(9).
 12. Rosario M, Dirks N, Gastonguay M, Fasanmade A, Wyant T, Parikh A, et al. Population pharmacokinetics-pharmacodynamics of vedolizumab in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther. 2015; 42(2).
 13. Klotz U, Teml A, Schwab M. Clinical pharmacokinetics and use of infliximab. Clin Pharmacokinet. 2007; 46(8).
 14. Dreessen E, Verstockt B, Bian S, de Bruyn M, Compennolle G, Tops S, et al. Evidence to Support Monitoring of Vedolizumab Trough Concentrations in Patients With Inflammatory Bowel Diseases. Clin Gastroenterol Hepatol. 2018; 16(12).
 15. Beal S, Sheiner L, Boeckmann A, Bauer R. NONMEM 7.3.0 Users Guides. Hanover, MD: ICON Development Solutions; 2019.
 16. R Core Team. A language and environment for statistical computing. Foundation for Statistical Computing. 2008.
 17. Team R. RStudio: Integrated development environment for R (Version 1.1.414). 2015.
 18. Lanyan , Fang; Yow-Ming, Wang; Justin, Earp;Nitin Mehrotra. CLINICAL PHARMACOLOGY AND BIOPHARMACEUTICS REVIEW(S). Food and

Drug Administration, CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH; 2014.

