



**ESTIMACIÓN DE LA CAPACIDAD  
PREDICTIVA DE MODELOS  
FARMACOCINÉTICOS POBLACIONALES DE  
INFLIXIMAB EN PACIENTES  
DIAGNOSTICADOS DE ENFERMEDAD  
INFLAMATORIA INTESTINAL**

**Autor:** David Fuster Fernández

**Tutor:** José Ricardo Nalda Molina

**Área de conocimiento:** Farmacia y Tecnología Farmacéutica

**En San Joan d'Alacant, a 5 de diciembre de 2016**

## ÍNDICE

RESUMEN .....	3
ANTECEDENTES .....	4
• Enfermedad inflamatoria intestinal .....	4
• Tratamiento de la EII .....	5
• Impacto económico .....	8
• Infliximab .....	9
• Justificación monitorización e individualización de Infliximab .....	11
• Modelos poblacionales .....	13
MATERIALES Y MÉTODOS .....	16
• Diseño del estudio .....	16
• Fuentes de información .....	16
• Determinación concentraciones plasmáticas .....	17
• Variables descriptivas.....	17
• Programas informáticos.....	17
• Análisis estadístico/evaluación modelo .....	18
• Exactitud.....	18
• Precisión.....	19
• Análisis gráfico .....	19
RESULTADOS .....	20
• Evaluación de la capacidad de predicción de los modelos 1 y 2 .....	20
○ Análisis Gráfico .....	20
○ Exactitud y precisión .....	21
CONCLUSIÓN .....	22
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	23

## **RESUMEN**

### **Antecedentes**

El objetivo de este trabajo fin de grado ha sido estimar la capacidad predictiva de distintos modelos farmacocinéticos poblacionales de Infiximab (IFX) en pacientes diagnosticados de enfermedad inflamatoria intestinal (EII).

### **Material y Métodos**

El diseño de este trabajo está basado en un estudio observacional retrospectivo en pacientes con de EII, tratados con IFX en un periodo comprendido entre marzo de 2009 hasta 2016, con el fin de evaluar dos modelos farmacocinéticos bicompartimentales ambos desarrollados por Fasanmade AA y col., implementados en NONMEM®.

Las concentraciones plasmáticas de IFX se predijeron con ambos modelos mediante el cálculo de las estimaciones bayesianas empíricas (EBE).

Para evaluar la capacidad de predicción de los dos modelos se llevó a cabo un análisis gráfico de concentraciones plasmáticas observadas frente a las predichas individuales, junto con un análisis de la exactitud y la precisión.

### **Resultados**

Se incluyeron 40 pacientes con una edad media de 36 años. El número total de concentraciones plasmáticas obtenidas fue de 45. La concentración valle media determinada fue de 3.84 mg/L.

Tanto en los gráficos de bondad de ajuste de los modelos elegidos como en el análisis de la exactitud indican un sesgo hacia la infraestimación de las concentraciones plasmáticas de IFX de manera estadísticamente significativa en ambos modelos. Además, uno de los dos modelos presenta una mejor exactitud y precisión de manera significativa respecto al otro modelo.

### **Conclusión**

En vista a los resultados, se puede afirmar que hay diferencias estadísticamente significativas entre los dos modelos evaluados, siendo uno de ellos más preciso y exacto para la población estudiada.

## ANTECEDENTES

- *Enfermedad inflamatoria intestinal*

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es un proceso inflamatorio autoinmune, es decir, el sistema inmunitario ataca por error a las células sanas del organismo provocando lesiones en el tejido del tubo digestivo.

La etiología de esta enfermedad es todavía desconocida, aunque se sospecha que factores genéticos<sup>1</sup>, medioambientales<sup>2</sup> o endocrinos podrían desencadenarla. Algunos hábitos como el tabaco, una dieta<sup>3</sup> pobre en fibra y rica en grasas poli-saturadas y carne roja, un elevado nivel de higiene, un uso excesivo de medicamentos<sup>4</sup> como las terapias hormonales o los antibióticos e infecciones previas sufridas por el paciente son factores de riesgo que pueden desencadenar este tipo de enfermedades inmunológicas.

En la actualidad está considerada como una enfermedad crónica sin posibilidad de cura. Sin embargo, puede haber periodos de tiempo en el que el paciente no presenta síntomas, denominados periodos de remisión; y cuando aparecen los síntomas se le conoce como brote.

En la mayoría de los casos suele presentarse entre los 15 y los 35 años.<sup>5</sup> Las EII más frecuentes son la Enfermedad de Crohn (EC) y la Colitis Ulcerosa (CU). Ambas se manifiestan con síntomas muy parecidos caracterizados por dolor abdominal, hemorragia en el recto, aparición de fístulas, fiebre, fatiga, inapetencia, tenesmo, diarrea o pérdida de peso. La única diferencia entre estas dos enfermedades es la zona donde aparece la inflamación, la CU afecta sólo al intestino grueso o colon, mientras que la EC puede afectar a todo el tubo digestivo, desde la boca hasta el ano, pudiendo presentar síntomas más dispares.<sup>6,7</sup>

La incidencia y prevalencia de la EC y la CU han ido en aumento durante los últimos años y se prevé que siga creciendo. La CU es más frecuente que la EC habiendo el doble de casos de CU.<sup>8</sup> En todo el mundo, se observa que las tasas de prevalencia e incidencia más altas se encuentran en los países más

desarrollados. También, la incidencia en las zonas urbanas es mayor que en las zonas rurales.<sup>9</sup> La prevalencia media en Europa Occidental y Estados Unidos se sitúa entre los 150 y 550 casos por cada 100.000 habitantes y la incidencia está entre 6 y 8 casos nuevos por cada 100.000 habitantes al año.<sup>6</sup>

En cuanto a la tasa de mortalidad, es baja en comparación con la de otras enfermedades. Siendo prácticamente nula para las personas que padecen CU y muy baja (1 de cada 200) para los pacientes con EC.<sup>10,11</sup> En la mayoría de los casos la causa del fallecimiento está asociada a complicaciones de la enfermedad como la aparición de un cáncer, otras enfermedades gastrointestinales, respiratorias, cardiovasculares, infecciones y empeoramiento debido a procesos quirúrgicos.<sup>12</sup>

La situación actual en España también muestra un notable aumento en la prevalencia e incidencia. Según la Sociedad Española de Patología Digestiva, una de cada 450 personas padece una EII, por lo que se valora que en España existen entre 84.000 y 120.000 personas afectadas por la EII. Dentro del territorio nacional también hay variaciones, en el norte encontramos tasas más elevadas que en sur. El número de casos nuevos de EII en Cataluña asciende a 15 por cada 100.000 habitantes mientras que en Andalucía se sitúa en 10,8. Como ocurre con el resto de países, la prevalencia de CU es mayor que la de EC.<sup>13</sup>

- *Tratamiento de la EII*<sup>7,14</sup>

El tratamiento de la EII está enfocado a tratar los síntomas cuando aparecen los brotes de mayor actividad (fase aguda) y a mantener la enfermedad en estado de remisión (fase de mantenimiento) el mayor tiempo posible. Se requiere el uso de medicamentos, medidas higiénico-dietéticas, fisioterapia o incluso se puede llegar a la cirugía si el tratamiento farmacológico fracasa y el daño en el tubo digestivo es muy grave. La elección del tratamiento va a depender del tipo de EII, de la edad del paciente, del grado de inflamación, la gravedad de los síntomas, la extensión de la zona afectada y la respuesta que

va teniendo el paciente a los fármacos. Existen dos tipos de terapias farmacológicas, una más convencional y otra que resulta más compleja en la que se usan fármacos biológicos. En el tratamiento convencional se incluyen aminosalicilatos, corticoides, inmunosupresores y antibióticos. Para este tipo de enfermedades también se pueden añadir medicamentos para evitar la diarrea como la Loperamida y medicamentos para aliviar la inflamación y el dolor como el ácido acetilsalicílico y los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).

Los aminosalicilatos son antiinflamatorios tópicos que disminuyen la inflamación cuando alcanzan el intestino. Se usan tanto en la fase aguda como para mantener la enfermedad inactiva. Se pueden usar durante largos periodos de tiempo debido a su seguridad y a que los efectos secundarios que pueden producir son leves. Los fármacos más representativos de este grupo son la Sulfasalazina y la Mesalazina.

Los corticoides también tienen efecto antiinflamatorio pero producen inmunosupresión por lo que no pueden utilizarse durante amplios periodos de tiempo debido a sus efectos adversos a largo plazo. Por tanto, su uso está limitado a cuando aparecen brotes más graves de la enfermedad. Los fármacos que más se emplean son la Prednisona, Prednisolona, Hidrocortisona, Deflazacort, Budesonida o Dexametasona.

Los inmunosupresores actúan sobre las células del sistema inmunitario disminuyendo su actividad ya que en este tipo de enfermedad está alterada, lo que conduce a una reducción de la inflamación. Los inmunosupresores son eficaces en el mantenimiento de la remisión y además también se usan cuando los corticoides ya no son efectivos a las dosis adecuadas (corticorrefractoriedad), cuando el paciente empieza a crear una dependencia a los corticoides (corticodependencia), o debido a sus efectos adversos a largo plazo. También se usan cuando hay fístulas anales que no responden a otros tratamientos o cuando se requiere de cirugía para que no vuelva a reaparecer la enfermedad. En este grupo encontramos la azatioprina y la 6-mercaptopurina, son fármacos de acción lenta por lo que es necesario unos 4 meses para observar su máximo efecto. En algunos casos donde estos

fármacos no son efectivos y tampoco hay respuesta a los corticoides, se pueden usar otros inmunosupresores como el Metrotexato, Ciclosporina o Tacrolimus.

Y por último, en la terapia convencional se utilizan los antibióticos. Estos fármacos son necesarios cuando se sospecha de un sobrecrecimiento bacteriano que puede comprometer la salud del paciente ya que el sistema inmunitario está deprimido por la terapia farmacológica, o también se usan cuando hay lesiones perianales como fistulas y abscesos abdominales para evitar las posibles infecciones. Los antibióticos que se emplean son el Metronidazol y el Ciprofloxacino.

Como alternativa a la terapia convencional, encontramos la terapia con fármacos biológicos. Su mecanismo de acción se fundamenta en atacar los mediadores de la inflamación liberados por los linfocitos T, en este caso el factor de necrosis tumoral-alfa (TNF- $\alpha$ ). Son fármacos denominados anticuerpos anti-TNF que bloquean la actividad de este mediador el cual está en mayor cantidad en pacientes con EII. Dentro de este grupo, los fármacos autorizados en España para el tratamiento de la EII son Adalimumab (Humira®) e Infliximab (Remicade®) siendo éste último el fármaco de estudio en el presente trabajo de fin de grado. Estos fármacos se emplean tanto en la fase de mantenimiento como en los brotes, normalmente, cuando el paciente no ha respondido al tratamiento convencional con corticoides e inmunosupresores, pero pueden incluso llegar a ser de primera elección dependiendo de las características del paciente.

Como ya se ha comentado anteriormente, la terapia convencional no es del todo eficaz y tiene múltiples limitaciones, de ahí, que hubiera la necesidad de desarrollar un tratamiento biológico. Esto ha supuesto un avance en el tratamiento de la EII, pues mejora el estado de salud de un gran número de pacientes que no obtenían respuesta con los fármacos convencionales. Aunque sigue siendo un tratamiento paliativo, es decir, no cura por completo la enfermedad.

El continuo aumento de la prevalencia e incidencia de este tipo de patologías ha hecho que se centren los esfuerzos en mejorar los tratamientos, por eso, se sigue trabajando en mejorar en la línea de los biológicos ya que todavía quedan pacientes que siguen sin responder a ningún tratamiento.

- *Impacto económico*

Asimismo, todo este panorama ha supuesto un crecimiento de los costes sanitarios directos dedicados a pruebas diagnósticas, tratamiento (medicamentos, hospitalización, cirugía, visitas a urgencias, etc.) y seguimiento (visitas médicas, pruebas de laboratorio, etc.) de la enfermedad.

El mayor porcentaje de los recursos financieros está destinado al tratamiento farmacológico, en gran parte a las terapias biológicas, y un menor porcentaje a las hospitalizaciones y a la cirugía debido a complicaciones de la enfermedad. La terapia biológica es más cara pero, al ser un tratamiento más eficaz que la terapia convencional, ha evitado muchos costes dedicados a los ingresos hospitalarios y cirugía.<sup>15</sup>

Se estima que los costes directos de las EII son de 4.910 euros para CU y 6.590 euros para EC por paciente al año. Las diferencias se deben a que la EC es una enfermedad más compleja de tratar que puede ocasionar mayor número de complicaciones. Como hay una mayor cifra de pacientes con CU que EC, los costes anuales totales son muy similares siendo de 294 millones de euros para la CU y 285 millones de euros para la EC. En total, en España se destinan 580 millones de euros al año a la EII.<sup>16</sup>

Además, este tipo de enfermedades también conllevan unos gastos indirectos que provienen de las ausencias temporales, la incapacidad laboral, la pérdida de productividad de padres por cuidado de menores y los gastos asumidos directamente por el paciente. Se valora que en España el coste indirecto total alcanza aproximadamente los 503 millos de euros al año, que daría lugar a un coste de 4.876 euros por paciente.<sup>17</sup> Considerando tanto los costes directos e



indirectos, la EII supone un gasto de 1.083 millos de euros anuales, lo que equivale a un 1,7% del total del gasto público sanitario en España en 2014 (61.947 millones de euros<sup>18</sup>).

- *Infliximab*<sup>19</sup>

Infliximab (IFX) es un fármaco que pertenece al grupo de los inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ). Está comercializado bajo el nombre de Remicade®. Se trata de un anticuerpo monoclonal IgG1 quimérico humano derivado de ratón que se une con alta afinidad tanto a la forma soluble como a la de transmembrana del TNF $\alpha$  provocando la pérdida de su actividad.

El TNF $\alpha$  es una proteína del grupo de la citoquinas liberada por las células del sistema inmunitario que interviene en procesos de inflamación, apoptosis, daño tisular o infecciones. Una regulación anormal de su actividad conlleva a la aparición de enfermedades inflamatorias crónicas. Estas proteínas son producidas principalmente por los macrófagos que están presentes en grandes concentraciones en las mucosas inflamadas del intestino en la EII. IFX se encarga de bloquear sus efectos y provocar una menor producción del TNF- $\alpha$ .

Como ya se ha comentado, IFX se usa para el tratamiento de la EII como EC y CU tanto en adultos como en pediatría. Además, también está indicada para otras enfermedades inflamatorias de carácter crónico como son la artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica y psoriasis.

IFX se administra por vía intravenosa en un hospital o centro sanitario durante un tiempo de unas 2 horas. Después de la perfusión, el paciente debe permanecer en observación al menos 1 hora a causa de las posibles reacciones adversas relacionadas con la perfusión.

Tanto para la EC activa, de moderada a grave, como para la CU, se administra una dosis de 5 mg/kg seguida de una perfusión adicional de 5 mg/kg a las 2 y 6 semanas después de la primera perfusión y posteriormente cada 8 semanas. Si la enfermedad se presenta con fistulas supurativas agudas debe eliminarse

primero la fuente de la infección y después administrar la dosis correspondiente. La pauta posológica en pediatría (niños y adolescentes entre 6 y 17 años) es la misma que para adultos. Para una población de edad avanzada (mayor de 65 años) y para niños menores de 6 años que sufren EII, no hay estudios específicos de eficacia y seguridad con IFX.

El uso de anticuerpos monoclonales como IFX aumenta el riesgo de contraer infecciones bacterianas como las del tracto respiratorio superior o la tuberculosis, e incluso puede llegar a reactivar las posibles infecciones latentes como la hepatitis B o el virus del SIDA. Por lo que los pacientes deben ser evaluados y tratar primero estas infecciones ya que este tipo de fármacos debilita el sistema inmunitario. Esto ocurre porque el TNF- $\alpha$  modula la respuesta inmunitaria y es clave para la eliminación de infecciones intracelulares, por tanto, si se bloquea su actividad las defensas del paciente están comprometidas frente a una infección.

Otro problema que puede ocasionar el tratamiento con IFX es que el propio organismo desarrolle anticuerpos frente al fármaco lo que provoca una disminución de la respuesta al tratamiento ya que el fármaco no alcanza las concentraciones que debería para realizar su efecto.

En cuanto a la farmacocinética, el IFX se administra por vía intravenosa. Cuando se administran dosis de 1, 3, 5, 10, o 20 mg/kg se obtienen relaciones lineales entre las dosis y concentraciones máximas obtenidas, así como las áreas bajo la curva. El IFX se distribuye predominantemente en el compartimento vascular. La semivida de eliminación del IFX es de 8 a 9.5 días. Las vías de eliminación del IFX no están del todo determinadas. Se han propuesto diversos mecanismos como la proteólisis por parte de los monocitos y macrófagos del hígado y el sistema reticuloendotelial; la degradación intracelular en los lisosomas de las células diana; y la captación mediante procesos de endocitosis y pinocitosis inespecíficos por parte de las células.<sup>20</sup> En cuanto a pacientes con insuficiencia renal o hepática y mayores de 65 años, no se han observado diferencias en las propiedades farmacocinéticas.

- *Justificación monitorización e individualización de Infliximab*

La monitorización permite optimizar la terapia farmacológica en un paciente individual gracias a las concentraciones plasmáticas del fármaco o su metabolito y a la situación clínica del paciente. Aplica los conocimientos disponibles de la farmacocinética poblacional junto con las características concretas del paciente para hacer posible la optimización de la terapia.

La monitorización se lleva a cabo porque no todos los pacientes son iguales en cuanto a sus características antropométricas, su estado fisiopatológico o su genética. Es por ello que el objetivo de la individualización terapéutica es encontrar una posología adecuada para cada paciente con el fin de minimizar la toxicidad y aumentar la eficacia.

En cuanto a las diana farmacocinéticas de IFX, una de las variables que afecta a la eficacia de la terapia con anti-TNF es la concentración mínima ( $C_{\min}$ ) o concentración valle, es decir, el nivel de fármaco antes de administrar la siguiente dosis el cual no debe estar por debajo de un margen para que el fármaco esté haciendo su efecto terapéutico. En el caso de IFX es importante señalar que aún no está claramente establecido el rango terapéutico. Además, según los datos publicados por algunos estudios, la exposición óptima al fármaco no es la misma para las distintas EII. En EC y CU está descrita una  $C_{\min}$  de referencia superior a 3-4 mg/mL.<sup>21</sup>

En los últimos años, muchos estudios han demostrado el beneficio de la monitorización terapéutica de medicamentos anti-TNF en la EII. Esto resulta muy útil porque una proporción significativa de paciente no responde a los agentes anti-TNF o se produce una pérdida de la respuesta en el tiempo.<sup>22, 23</sup>

La principal causa por la que se produce esta pérdida de respuesta es la formación de anticuerpo anti-Infliximab (ATI), lo que conlleva a introducir un control de ATI para guiar los ajustes del tratamiento.

Para mantener la remisión, se requieren niveles séricos adecuados, por lo tanto, la monitorización terapéutica es necesaria para reajustar las dosis en

caso de pérdida de respuesta a los agentes biológicos. Es importante utilizar este tipo de agentes en su forma más óptima, ya que son caros y las opciones médicas después de fallar la terapia anti-TNF son limitadas.<sup>24</sup>

De acuerdo a Felice C y col, la medición de los niveles valle puede ayudar a mejorar el resultado clínico, con una fuerte correlación entre la farmacocinética de los agentes anti-TNF y el resultado clínico. De esta manera, se refuerza el concepto de una posible medicina personalizada.<sup>25</sup>

Otros estudios mostraron una asociación significativa entre la remisión de la EII y los niveles valle de IFX. Según los resultados de Warman A y col, en gran parte de los pacientes no fueron detectables las concentraciones de IFX, lo que indica que están por debajo de los niveles valle y el tratamiento no está siendo efectivo. Se midieron ATI en sangre demostrando una correlación con los bajos niveles de IFX y con mayores reacciones adversas a la perfusión intravenosa. Una terapia monitorizada permite identificar este grupo de paciente y mejorar su tratamiento manteniendo las concentraciones de IFX óptimas.<sup>26, 27, 28</sup>

Entre el 30-60% de los pacientes que inicialmente se benefician de antagonistas del TNF acaban perdiendo la respuesta el primer año de tratamiento (pérdida secundaria de respuesta).<sup>28</sup> El reajuste de la dosis o el cambio de anti-TNF no son intervenciones basadas en la evidencia y ante la escasez de alternativas (Infliximab y Adalimumab) es imprescindible una correcta toma de decisiones. Los agentes biológicos son proteínas extrañas para el organismo y su uso hace que el sistema inmunológico genere anticuerpos contra estos fármacos. Está bien establecido que los ATI afectan negativamente tanto la farmacocinética como a la eficacia clínica de estos agentes. Por ello, la monitorización terapéutica tiene un papel fundamental en el manejo de los agentes biológicos. Además, también contribuye a reducir los costes relacionados con la salud.<sup>29, 30</sup>

El teorema de Bayes calcula la probabilidad de que un suceso ocurra agrupando los conocimientos previos, es decir, la información que tenemos a priori, junto con la información que obtenemos a posteriori mediante las

observaciones. A partir de este teorema, se podrá calcular una dosis o intervalo terapéutico para un paciente individual y así optimizar su tratamiento. La estimación bayesiana tiene en cuenta por un lado los parámetros de un modelo poblacional y la variabilidad inter-individual de los parámetros farmacocinéticos, y por otro lado las observaciones individuales y su variabilidad residual.

El primer paso es establecer los parámetros farmacocinéticos (Cl, Vd, AUC,  $t_{1/2}$ , etc.) del paciente a partir de sus covariables (edad, sexo, peso, función renal, genotipo, etc.), después se calcula la dosis para alcanzar la diana terapéutica y se administra el fármaco. A continuación, se obtienen las concentraciones plasmáticas del paciente mediante una extracción de sangre y se re-calculan los parámetros farmacocinéticos mediante ajuste bayesiano. Finalmente, si se predice que el paciente se encuentra por encima o por debajo de la diana o intervalo terapéutico, se vuelve a calcular la dosis a partir de estos parámetros farmacocinéticos obtenidos de la información poblacional y se administra el fármaco al paciente.

- *Modelos poblacionales*

Tras realizar una búsqueda en la bibliografía se han seleccionado dos modelos que se ajustan a la población sometida a estudio, ya que en ellos se analiza la farmacocinética poblacional de IFX en pacientes diagnosticados de CU.

Uno de los modelos poblacionales farmacocinéticos de IFX<sup>31</sup> se construyó con información de 482 pacientes con CU activa de moderada a grave. Los perfiles de concentración-tiempo de IFX se pueden explicar adecuadamente mediante un modelo bicompartimental con eliminación de primer orden (tabla 1).

Modelo Poblacional 1

Covariables		Estimaciones farmacocinéticas	
Edad (años) [mín-máx]	40 [18-81]	Cl (L/día)	0,407
Sexo, n (%)		V1 (L)	3,29
Hombres	293 (60,8)		
Mujeres	189 (39,2)		
Peso (kg) [mín-máx]	77 [40-177,3]	V2 (L)	4,13
Anticuerpos contra Infliximab, n (%)		Q (L/día)	7,14
Positivo	33 (6,8)		
Negativo	385 (79,9)		
Desconocido	64 (13,3)		
Albúmina (g/dl) [mín-máx]	4,1 [2,4-5,2]	t <sub>1/2</sub> (días)	14

**Tabla 1.** Cl aclaramiento; V1 volumen de distribución en el compartimento centra; V2 volumen de distribución en el compartimento periférico; Q aclaramiento intercompartimental; t<sub>1/2</sub> tiempo de semivida

El análisis de las covarianzas mostró que V1 aumenta conforme aumenta el peso corporal; el Cl es mayor en paciente que desarrollan anticuerpos frente a IFX; y concentraciones altas de albúmina disminuyen el Cl de IFX. Además, la farmacocinética de IFX no se ve afectada por la administración concomitante de inmunomoduladores y corticoides en paciente con CU, pero sí disminuyen la formación de anticuerpos frente a IFX.

El otro modelo poblacional<sup>32</sup> utiliza datos de concentraciones de IFX en suero de 692 pacientes, 112 niños y 580 adultos, de edad entre 6 y 76 años, con EC activa de moderada a grave (tabla 2).

Modelo Poblacional 2

	niños = 112	adultos = 580	Total de pacientes = 692
<b>Covariables</b>			
<b>Edad (años) [mín-máx]</b>	13 [6-17]	35,5 [18-76]	33 [6-76]
<b>Sexo, n (%)</b>			
<b>Hombres</b>	66 (58,9)	241 (41,6)	307 (44,4)
<b>Mujeres</b>	46 (41,1)	339 (58,4)	385 (55,6)
<b>Peso (kg) [mín-máx]</b>	42 [20-98]	68,5 [38-157]	64,5 [20-157]
<b>Anticuerpos contra Infliximab, n (%)</b>			
<b>Positivo</b>	3 (2,7)	64 (11,0)	67 (9,7)
<b>Negativo</b>	103 (92,0)	379 (65,3)	482 (69,7)
<b>Desconocido</b>	6 (5,4)	137 (23,6)	143 (20,7)
<b>Albúmina (g/dl) [mín-máx]</b>	3,8 [2,5-4,6]	4,1 [2-5,5]	4,1 [2-5,5]
<b>Estimaciones farmacocinéticas</b>			
<b>Cl (mL/kg/día)</b>	5,43	5,39	5,42
<b>V1 (mL/kg)</b>	54,2	52,7	52,4
<b>V2 (mL/kg)</b>	29,2	19,0	19,2
<b>Q (mL/kg/día)</b>	3,52	2,15	2,26
<b>t<sub>1/2</sub> (días)</b>	13,2	12,4	
<b>Uso concurrente de inmunomoduladores, n (%)</b>			
<b>AZA/6-MP</b>	100 (89,3)	147 (25,3)	247 (35,7)
<b>Aspirina</b>	59 (52,7)	294 (50,7)	353 (51,0)
<b>Corticosteroides</b>	39 (34,8)	294 (50,7)	333 (48,1)
<b>MTX</b>	11 (9,8)	23 (4,0)	34 (4,9)

**Tabla 2.**AZA azatioprina; 6-MP 6-mercaptopurina; MTX metrotexato; Cl aclaramiento; V1 volumen de distribución en el compartimento centra; V2 volumen de distribución en el compartimento periférico; Q aclaramiento intercompartimental; t<sub>1/2</sub> tiempo de semivida

Las propiedades farmacocinéticas de IFX fueron similares entre pacientes pediátricos y adultos y el análisis de las covarianzas da los mismos resultados que el modelo explicado anteriormente.

El objetivo de este trabajo fin de grado ha sido estimar la capacidad predictiva de estos dos modelos farmacocinéticos poblacionales de IFX en pacientes diagnosticados de enfermedad inflamatoria intestinal.

## **MATERIALES Y MÉTODOS**

- *Diseño del estudio*

Los resultados que se presentan en este trabajo están basados en un estudio observacional retrospectivo. En este estudio, se incluyeron pacientes que acudieron a la consulta de Medicina Digestiva del Hospital General Universitario de Alicante (HGUA) y pacientes de otros hospitales de la provincia de Alicante (Hospital General Universitario de Elda-Virgen de la Salud, Hospital de la Marina Baixa de la Vila Joiosa, Hospital Universitario de San Juan de Alicante y Hospital Universitario Vinalopó), diagnosticados previamente de EC o CU, y los cuales recibían previamente o iniciaron tratamiento con Infliximab en el periodo comprendido entre marzo de 2009 hasta 2016.

- *Fuentes de información*

Los datos se obtuvieron a partir de las historias clínicas, del programa de registro de analíticas (GestLab®) y del programa de registro de informes Farmacocinético-Clínicos del Servicio de Farmacia (pKmem®) en el área de farmacocinética del HGUA.



- *Determinación concentraciones plasmáticas*

La determinación plasmática de IFX se obtuvo mediante test de ELISA (Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay), una técnica de inmunoensayo ligado a enzima para la determinación cuantitativa en muestras de suero humano. Los puntos de corte que establece el fabricante son: concentración de IFX < 0,05 µg/mL ausencia del fármaco; 0,05-1,5 µg/mL concentración subterapéutica y > 1,5 µg/mL concentración terapéutica.

- *Variables descriptivas.*

Las variables demográficas que se recogieron para realizar el estudio fueron el peso, el sexo y la concentración de albúmina de pacientes diagnosticados de EC y CU. También se tuvo en cuenta si los pacientes habían desarrollado anticuerpos frente a IFX y si estaban llevando a cabo un tratamiento concomitante con inmunosupresores.

- *Programas informáticos*

Para llevar a cabo la evaluación de los modelos se utilizó el programa informático NONMEM® versión 7.2 (Non Linear Mixed Effect Model). NONMEM® es uno de los programas informáticos orientados a la farmacometría poblacional más contrastados y utilizados en las últimas décadas. Este programa está orientado fundamentalmente al cálculo de las variables de efecto fijo (parámetros farmacocinéticos, farmacodinámicos o relación con las covariables estudiadas) y las de efecto aleatorio (variabilidades interindividuales de los parámetros, y variabilidad residual). Sin embargo, su gran versatilidad y flexibilidad permite que también se pueda utilizar para el cálculo de las estimaciones bayesianas empíricas (EBE) de los parámetros farmacocinéticos de una población grande, de manera automática, sin tener que realizar el procedimiento individuo por individuo, siendo capaz, además, de poder implementar prácticamente cualquier modelo descrito en bibliografía.

- *Análisis estadístico/evaluación modelo*

Para evaluar clínicamente cuál de los dos modelos ajusta mejor las concentraciones plasmáticas obtenidas retrospectivamente en el estudio, se ha determinado la exactitud y la precisión de ambos modelos bicompartimentales implementados en NONMEM®.

Para el cálculo de la exactitud y precisión, en primer lugar se obtuvieron las EBE para cada uno de los individuos, tomando como observación individual únicamente el primer punto de cada individuo, y excluyendo el resto de observaciones. Posteriormente, a partir de las EBE, se obtuvieron las predicciones individuales de las concentraciones plasmáticas en el resto de tiempos para los que existía observación en esos individuos. De esa manera, se dispuso de las predicciones para la segunda y posterior observaciones en todos los individuos, tal y como se hubiera obtenido en la práctica clínica habitual.

- *Exactitud*

La exactitud calculada en este trabajo describe la veracidad de una predicción realizada por un modelo, es decir, las diferencias entre las predicciones del modelo y los valores obtenidos experimentalmente a posteriori. Para medir la exactitud de cada modelo, se calculó el error relativo (ER) para las predicciones en los tiempos de la segunda y posterior observaciones de cada individuo. Este ER se calculó mediante la siguiente fórmula:

$$ER_i = \frac{C_i - \hat{C}_i}{\hat{C}_i} \quad (\text{ecuación 1})$$

Donde  $C_i$  es concentración observada y  $\hat{C}_i$  es la concentración predicha de IFX. El cálculo de la exactitud se realiza mediante el promedio de los ER del modelo (MRPE: Error relativo de predicción promedio).

Se considera que un modelo no tiene sesgo cuando los ER se distribuyen igualmente alrededor de cero, esto quiere decir que no hay una tendencia a la sobreestimación o infraestimación en las predicciones. Para determinar la significación de la exactitud de los modelos farmacocinéticos estudiados se utilizó el contraste de hipótesis t de Student con un grado de significación ( $\alpha$ ) de 0,05, en donde la hipótesis nula ( $H_0$ ) considera que el promedio de los ER es igual a cero y la hipótesis alternativa ( $H_1$ ) considera que el promedio de los ER es distinto a cero.

- *Precisión*

La precisión es una medida de la dispersión de los ER calculados a partir de las predicciones y observaciones. Para su cálculo, se utilizó la siguiente ecuación, donde la precisión se expresa como raíz cuadrada del promedio de los cuadrados de los errores relativos de predicción (RMSRPE):

$$\text{Precisión} = \sqrt{ER^2} \quad (\text{ecuación 2})$$

- *Análisis gráfico*

Para realizar el análisis gráfico, se representaron los gráficos de bondad de ajuste en los que se incluyeron los valores de concentraciones plasmáticas observadas frente a las predichas, tanto de manera poblacional (sin incluir la información individual del paciente) como individual.

## RESULTADOS

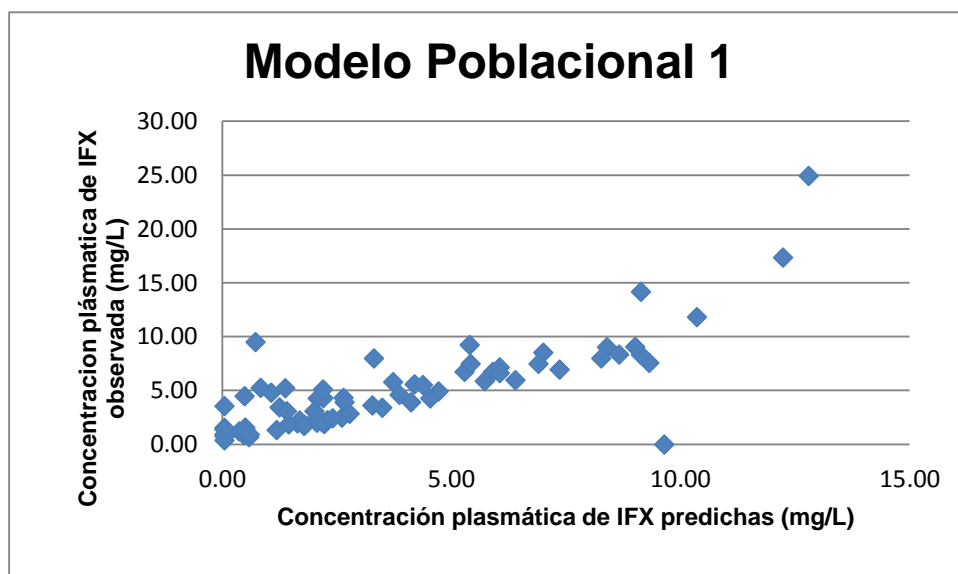
Se incluyeron 40 pacientes con una edad media de 36 años. El 52,5% fueron mujeres y el 47,5 % restante hombres. El peso medio fue de 75 kg, mientras que la concentración de albumina media resultó 4,1 g/dL. El número total de concentraciones plasmáticas obtenidas fue de 45. La concentración valle media determinada fue de 3.84 mg/L.

- *Evaluación de la capacidad de predicción de los modelos 1 y 2*

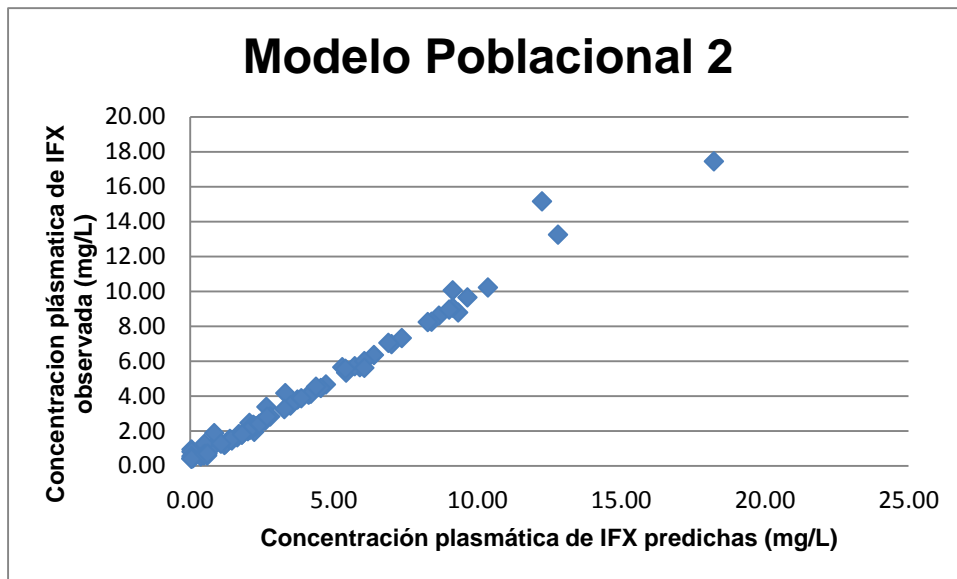
Las EBE de cada uno de los pacientes se calcularon mediante los Modelos 1 y 2 implementados en NONMEM®, y se obtuvieron las predicciones individuales en los tiempos correspondientes.

- Análisis Gráfico

Los gráficos de bondad de ajuste obtenidos tras la representación de las observaciones de concentración plasmática de IFX frente a las predicciones individuales en el modelo 1 y el modelo 2 (Figuras 1 y 2, respectivamente), muestran una mejora visual evidente en el modelo 2.



**Figura 1.** Gráficos de Bondad de Ajuste de los modelos donde se representan las concentraciones plasmáticas de IFX (mg/L) observadas individuales frente a las concentraciones predichas individuales mediante el modelo 1.



**Figura 2.** Gráficos de Bondad de Ajuste de los modelos donde se representan las concentraciones plasmáticas de IFX (mg/L) observadas individuales frente a las concentraciones predichas individuales mediante el modelo 2.

- Exactitud y precisión

Como se muestra en la Tabla 3, la comparación del MRPE (exactitud) de ambos modelos con el valor cero mediante la prueba t de Student devuelve, en ambos casos, un valor  $p < 0,01$ , menor al grado de significación establecido ( $p < 0,05$ ). Esto indica que la distribución de los MRPE presenta una media diferente a cero de manera estadísticamente significativa, por lo que ambos modelos presentan un sesgo de acuerdo al grado de significación establecido. En ambos modelos, el valor de MRPE es inferior a cero, confirmando la tendencia a la infraestimación de las concentraciones plasmáticas, tal y como se observa en los gráficos de bondad de ajuste, con más claridad en el modelo 1. Tras el análisis de la varianza de los RPE de los dos modelos estudiados, se detecta que hay diferencias estadísticamente significativas entre ellos porque en el intervalo de confianza de 95% de la diferencia de las exactitudes entre los dos modelos no se incluye el valor de 0.

La precisión de los modelos reflejada mediante el RMSRPE se muestra para ambos modelos evaluados, siendo el modelo 2 el que presenta mejor precisión, y como ocurre en la exactitud, las diferencias de precisión son lo suficientemente grandes para considerar que hay una diferencia estadísticamente significativa entre los dos modelos.

**Exactitud (MRPE) y Precisión (RMSRPE) de los modelos evaluados**

	Exactitud (MRPE)	Percentiles 0.025 y 0.975 de los RPE	RMSRPE (%)	Percentiles 0.025 y 0.975 de los MSRPE
<b>Modelo 1</b>	-3.14	(-5.28:-1.00)	1010	(332: 1680)
<b>Modelo 2</b>	-1.06	(-1.79:-0.335)	336	(174: 498)
<b>Diferencia entre modelos</b>	2.08	(3.65: 0.519)	671	(130: 1210)

**Tabla 3.**RPE: Error relativo de predicción, calculado a partir de la ecuación 1; MRPE: Error relativo de predicción promedio; RMSRPE: Raíz cuadrada del promedio de los cuadrados de los errores relativos de predicción, calculado a partir de la ecuación 2

## CONCLUSIÓN

En el análisis de las gráficas de bondad de ajuste se observa que en el modelo 2 hay una distribución más homogénea de las diferencias entre la concentración observada y la predicha en torno al valor de cero, lo que muestra una mejor exactitud y precisión en dicho modelo.

Los datos de la tabla 3 indican que el modelo 2 tiene mayor exactitud (MRPE) que el modelo 1 porque su valor está más próximo a cero, sin embargo, al analizar las varianzas, ninguno de los modelos incluye el cero por lo que ambos tienen un sesgo.

En cuanto a la precisión (RMSRPE) también es mayor en el modelo 2 porque está más próxima a cero, de manera estadísticamente significativa.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Moller FT, Andersen V, Wohlfahrt J, Jess T. Familial risk of inflammatory bowel disease: a population-based cohort study 1977-2011. *Am J Gastroenterol*. 2015; 110: 564-71. PMID: 25803400.
2. Molodecky NA, Kaplan GG. Environmental Risk Factors for Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2010; 6: 339–346.
3. Lee D, Albenberg L, Compher C, Baldassano R, Piccoli D, Lewis JD, et al. Diet in the pathogenesis and treatment of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2015; 148:1087-106. PMID: 25597840.
4. Khalili H, Higuchi LM, Ananthakrishnan AN, Richter JM, Feskanich D, Fuchs CS, et al. Oral contraceptives, reproductive factors and risk of inflammatory bowel disease. *Gut*. 2013; 62:1153-9. PMID: 22619368.
5. De la Coba Ortiz C, Saro Gismeran C. Epidemiología, herencia y factores de riesgo [monografía en Internet]. Bilbao: Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU), 2014 [acceso 25 oct 2016]. Disponible en: <http://geteccu.org/v1-content/up/2015/07/Epidemiolog%C3%ADa-EC.pdf>
6. Ondategui-Parra S. Enfermedad Inflamatoria Intestinal: situación actual y retos asistenciales [monografía en Internet]. España: Centro de Investigación de Ciencias de la Salud de EY [acceso 24 ago 2016]. Disponible en: [http://www.ey.com/Publication/vwLUAssets/EY-informe-enfermedad-inflamatoria-intestinal/\\$FILE/EY-enfermedad-inflamatoria-intestinal-situacion-actual-y-retos-asistenciales.PDF](http://www.ey.com/Publication/vwLUAssets/EY-informe-enfermedad-inflamatoria-intestinal/$FILE/EY-enfermedad-inflamatoria-intestinal-situacion-actual-y-retos-asistenciales.PDF)
7. Garrigues Sebastiá M, Andrés Navarro N. Informe técnico sobre anti-TNF en enfermedad inflamatoria intestinal: Infliximab y Adalimumab [monografía en Internet]. Castilla-La Mancha: Servicio de Salud de Castilla-La Mancha (SESCAM) [acceso 24 ago 2016]. Disponible en: [http://sescam.castillalamancha.es/sites/sescam.castillalamancha.es/files/documentos/farmacia/infliximab\\_y\\_adalimumab.pdf](http://sescam.castillalamancha.es/sites/sescam.castillalamancha.es/files/documentos/farmacia/infliximab_y_adalimumab.pdf)
8. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases

- with time, based on systematic review. *Gastroenterology*. 2012; 142: 46-54. PMID: 22001864.
9. Economou M, Pappas G. New global map of Crohn's disease: Genetic, environmental, and socioeconomic correlations. *Inflamm Bowel Dis*. 2008; 14: 709-20. PMID: 18095316.
  10. Kassam Z, Belga S, Roifman I, Hirota S, Jijon H, Kaplan GG, et al. Inflammatory bowel disease cause-specific mortality: a primer for clinicians. *Inflamm Bowel Dis*. 2014; 20: 2483-92. PMID: 2518568.
  11. Canavan C, Abrams KR, Mayberry JF. Meta-analysis: mortality in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007; 25: 861-70. PMID: 17402989.
  12. Australian Crohn's and Colitis Association (ACCA). The Economic Costs of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. Australia; 2007 [acceso 25 oct 2016]. Disponible en: <https://www.crohnsandcolitis.com.au/site/wp-content/uploads/Deloitte-Access-Economics-Report.pdf>
  13. Saro Gismeran C. ¿Cuál es la Epidemiología de la Colitis Ulcerosa? [monografía en Internet]. Bilbao: Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU), 2014 [acceso 25 oct 2016]. Disponible en: <http://geteccu.org/v1-content/up/2015/07/Epidemiolog%C3%ADa-CU.pdf>
  14. Gomollón F, García-López S, Sicilia B, Gisbert JP, Hinojosa J. Therapeutic guidelines on ulcerative colitis: a GRADE methodology based effort of GETECCU. *Gastroenterol Hepatol*. 2013; 36: 104-14. PMID: 23332546.
  15. Van der Valk ME, Mangen MJ, Leenders M, Dijkstra G, van Bodegraven AA, Fidder HH, et al. Healthcare costs of inflammatory bowel disease have shifted from hospitalisation and surgery towards anti-TNF $\alpha$  therapy: results from the COIN study. *Gut*. 2014; 63: 72-9. PMID: 23135759.
  16. Casellas F, Panés J, García-Sánchez V, Ginard D, Gomollón F, Hinojosa J, et al. Costes médicos directos de la enfermedad de Crohn en España. *Pharmacoecon. Span. Res. Artic*. 2010; 7: 38-46. DOI: 10.1007/BF03320866.



17. The Crohn's and Colitis Foundation of Canada (CCFC). The impact of inflammatory bowel disease in Canada. Final Report and Recommendations [monografía en Internet]. Canadá. 2012 [acceso 26 ago 2016]. Disponible en: <http://www.isupportibd.ca/pdf/ccfc-ibd-impact-report-2012.pdf>
18. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Principales resultados: Estadística de Gasto Sanitario Público 2014 [base de datos en Internet]. Madrid: MSSSI; 2016 [may 2016; acceso 24 ago 2016]. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/docs/EGSP2008/egspPrincipalesResultados.pdf>
19. European Medicines Agency [sede Web]. London: EMA. [19 jul 2016; acceso 24 ago 2016]. Ficha técnica Remicade® European Public Assessment Report. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000240/WC500050888.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000240/WC500050888.pdf)
20. Keizer RJ, Huitema AD, Schellens JH, Beijnen JH. Clinical pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies. Clin Pharmacokinet. 2010; 49: 493-507. PMID: 20608753.
21. Santacana-Juncosa E, Padullés-Zamora A, Colom Codina H, Rodríguez-Alonso L, Guardiola-Capon J, Padullés-Zamora N. Individualized infliximab therapy: pharmacokinetic monitoring. Farm Hosp. 2015; 39:59-60. PMID: 25680435.
22. Flamant M, Roblin X. Could therapeutic drug monitoring of anti-TNF- $\alpha$  be useful to consider a de-escalation of treatment? Expert Opin Biol Ther. 2015; 15:1657-60. PMID: 26190418.
23. VandeCastele N, Feagan BG, Gils A, Vermeire S, Khanna R, Sandborn WJ, et al. Therapeutic drug monitoring in inflammatory bowel disease: current state and future perspectives. Curr Gastroenterol Rep. 2014; 16:378. PMID: 24595615.

24. Strik AS, Bots SJ, D'Haens G, Löwenberg M. Optimization of anti-TNF therapy in patients with Inflammatory Bowel Disease. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2016; 9:429-39. PMID: 26681400.
25. Felice C, Marzo M, Pugliese D, Papa A, Rapaccini GL, Guidi L, et al. Therapeutic drug monitoring of anti-TNF- $\alpha$  agents in inflammatory bowel diseases. *Expert Opin Biol Ther*. 2015; 15: 1107-17. PMID: 25947043.
26. Warman A, Straathof JW, Derijks LJ. Therapeutic drug monitoring of infliximab in inflammatory bowel disease patients in a teaching hospital setting: results of a prospective cohort study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2015; 27: 242-8. PMID: 25569569.
27. Vaughn BP, Martinez-Vazquez M, Patwardhan VR, Moss AC, Sandborn WJ, Cheifetz AS. Proactive therapeutic concentration monitoring of infliximab may improve outcomes for patients with inflammatory bowel disease: results from a pilot observational study. *Inflamm Bowel Dis*. 2014; 20: 1996-2003. PMID: 25192499.
28. Pallagi-Kunstár É, Farkas K, Szepes Z, Nagy F, Szűcs M, Kui R, et al. Utility of serum TNF- $\alpha$ , infliximab trough level, and antibody titers in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2014; 20: 5031-5. PMID: 24833846.
29. VandeCastele N, Gils A. Pharmacokinetics of anti-TNF monoclonal antibodies in inflammatory bowel disease: Adding value to current practice. *J Clin Pharmacol*. 2015; 55:S39-50. PMID: 25707962.
30. Khanna R, Sattin BD, Afif W, Benchimol EI, Bernard EJ, Bitton A, et al. Review article: a clinician's guide for therapeutic drug monitoring of infliximab in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013; 38: 447-59. PMID: 23848220.
31. 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; 65:1211-28. PMID: 19756557.

32. 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. *ClinTher.* 2011; 33: 946-64. PMID: 21741088.

