

Figura 4. Diferentes ejemplos de precisión y exactitud. A presenta una elevada precisión ya que los valores están muy agrupados, pero es poco exacto dado que se encuentran muy alejados del valor real. B es muy preciso y muy exacto puesto que los valores están muy agrupados y muy cercanos al valor real. C es poco preciso dado que los valores están muy dispersos, pero presenta una elevada exactitud ya que se distribuyen cerca del valor real. D presenta baja exactitud y baja precisión ya que los valores se encuentran dispersos y alejados del valor real.

RESULTADOS

Datos demográficos

De los 301 pacientes tratados con infliximab y monitorizados en el HGUA, únicamente 28 de ellos tienen al menos una monitorización de las concentraciones plasmáticas durante la inducción, por lo que sólo estos pacientes han sido incluidos en el estudio (tabla 1). De los pacientes incluidos, 15 presentaban enfermedad de Chron y 13 colitis ulcerosa.

Tabla 1. Datos demográficos, incluyendo el IC 95% en la población estudiada.

Datos demográficos	Media (IC 95%)
Pacientes (n)	28
Género, hombre/mujer (%)	46.4 / 53.5
Edad, años	42 (36 – 48)
Peso, Kg	69.6 (65.1 – 74.1)
CAS, mg/dL	3.68 (3.49 – 3.87)
ATI, positivo/total (n; %)	5, 17.8

Tabla 1. CAS: concentración albúmina sérica, ATI: anticuerpos frente a infliximab.

Modelos farmacocinéticos poblacionales

Se han encontrado cinco modelos farmacocinéticos poblacionales de infliximab en la literatura científica^{18,19,20,21,22}. Todos los modelos son bicompartimentales y con cinética de primer orden. Cada uno de los modelos incluye unas determinadas covariables, siendo la única común ATI, anticuerpos frente a infliximab (tabla 2). El desarrollo de anticuerpos frente a infliximab es uno de los factores más comunes de pérdida de respuesta tardía al tratamiento, motivo por el que todos los modelos lo incluyen. En las figuras 5, 6, 7, 8 y 9 se muestran las ecuaciones de los diferentes modelos farmacocinéticos.

$$\begin{aligned}CL &= 0.407 * \left(\frac{ALB}{4.1}\right)^{-1.54} * (1.471)^{ATI} * (0.764)^{SEX} \\V_1 &= 3.29 * \left(\frac{WGT}{77}\right)^{0.538} * (0.863)^{SEX} \\Q &= 7.14 \\V_2 &= 4.13\end{aligned}$$

Figura 5. Ecuación del modelo 1: Fasanmade AA y col. Eur J Clin Pharmacol. 2009.

$$\begin{aligned}CL &= 5.42 \cdot (WGT/65)^{-0.313} \cdot (ALB/4.1)^{-0.855} \cdot \\&\quad (1.292)^{ATI} \cdot (0.863)^{IMM} \\V_1 &= 52.4 \cdot (WGT/65)^{-0.233}, \\V_2 &= 19.6 \cdot (WGT/65)^{-0.588}, \text{ and} \\Q &= 2.26,\end{aligned}$$

Figura 6. Ecuación del modelo 2: Fasanmade AA y col. Clin Ther. 2011.

$$CL_i = CL_{pop} \cdot 1.345^{SEX} \cdot 1.722^{ATI} \cdot 1.40^{PERIOD} \quad (1)$$

$$V_i = V_{pop} \cdot 0.964 \cdot (HBI - 6) \quad (2)$$

Figura 7. Ecuación del modelo 3: Buurman DJ. Aliment Pharmacol Ther. 2015.

$$CL = \left(Population\ Mean\ CL \times \left(\frac{Weight(kg)}{70} \right)^{Effect\ of\ Weight} \times \left(\frac{ALB(\frac{g}{dl})}{4} \right)^{Effect\ of\ Albumin} \times (1 + Effect\ of\ ATI \times ATI\ Status) \right) \times \exp(\eta_1),$$

$$Vc = Population\ Mean\ Vc \times \left(\frac{Weight(kg)}{70} \right)^{Effect\ of\ Weight} \times \exp(\eta_2),$$

$$Q = \left(Population\ Mean\ Q \times \left(\frac{Weight(kg)}{70} \right)^{Effect\ of\ Weight} \right) \times \exp(\eta_3),$$

$$Vp = \left(Population\ Mean\ Vp \times \left(\frac{Weight(kg)}{70} \right)^{Effect\ of\ Weight} \right) \times \exp(\eta_4),$$

Figura 8. Ecuación del modelo 4: Dotan I. Inflamm Bowel Dis. 2014.

$$Cl = \left(0.359 \times \left(\frac{WGT}{70} \right)^{0.523} \times \left(\frac{Alb}{4} \right)^{-1.38} \times 0.60 \times ATI \times WGT \right) \times \exp(\eta_1)$$

$$Vc = \left(4.72 \times \left(\frac{WGT}{70} \right)^{0.473} \times WGT \right) \times \exp(\eta_2)$$

$$Vp = \left(2.4 \times \left(\frac{WGT}{70} \right)^{0.473} \times WGT \right) \times \exp(\eta_3)$$

$$Q = \left(0.0029 \times \left(\frac{WGT}{70} \right)^{0.523} \times WGT \right) \times \exp(\eta_4)$$

Figura 9. Ecuación del modelo 5: Brandse JF. Inflamm Bowel Dis. 2017

Tabla 2. Modelos farmacocinéticos con sus covariables.

Modelo	Covariables
1. Fasanmade AA (2009)	ATI Alb Peso Sexo
2. Fasanmade AA (2011)	ATI Alb Peso Inmunomoduladores
3. Buurman DJ (2015)	ATI Sexo HBI Periodo
4. Dotan I (2014)	ATI Alb Peso
5. Brandse JF (2017)	ATI Alb Peso

Tabla 2. ATI: anticuerpos frente a infliximab, Alb: albúmina, HBI: *Harvey-Bradshaw index*, Periodo: 0 fase inducción / 1 fase mantenimiento.

Exactitud y precisión

Para evaluar la exactitud de los modelos farmacocinéticos se han representado gráficamente las concentraciones plasmáticas reales de los pacientes estudiados frente a las concentraciones plasmáticas estimadas por los diferentes modelos, para los dos escenarios. En una situación ideal, ambas concentraciones serían iguales, el modelo sería exacto y gráficamente se formaría una línea recta. Sin embargo, tal y como se observa en las figuras 10 y 11, la concentración estimada no coincide exactamente con la real, lo que indica que se está cometiendo cierto error en la estimación.

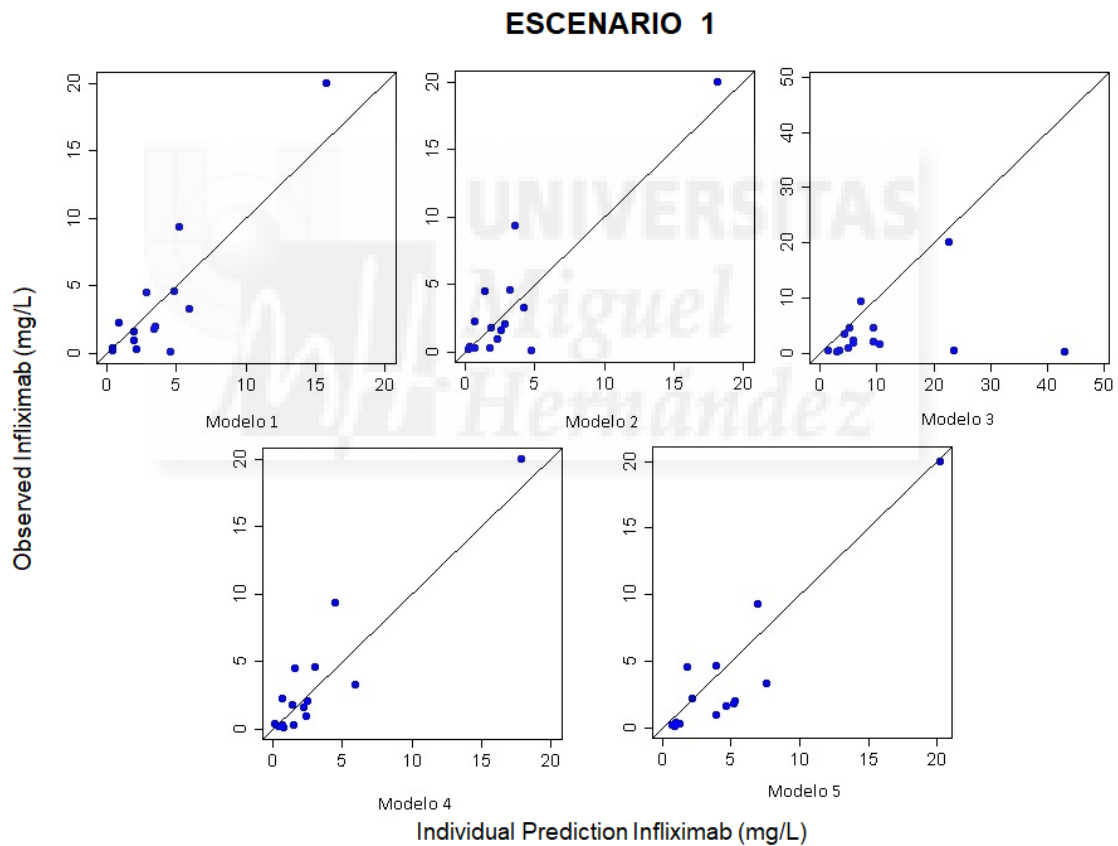


Figura 10. Concentraciones plasmáticas reales frente a concentraciones plasmáticas estimadas por los diferentes modelos para el escenario 1. Eje (x): concentración plasmática estimada (mg/L), eje (y): concentración plasmática real (mg/L).

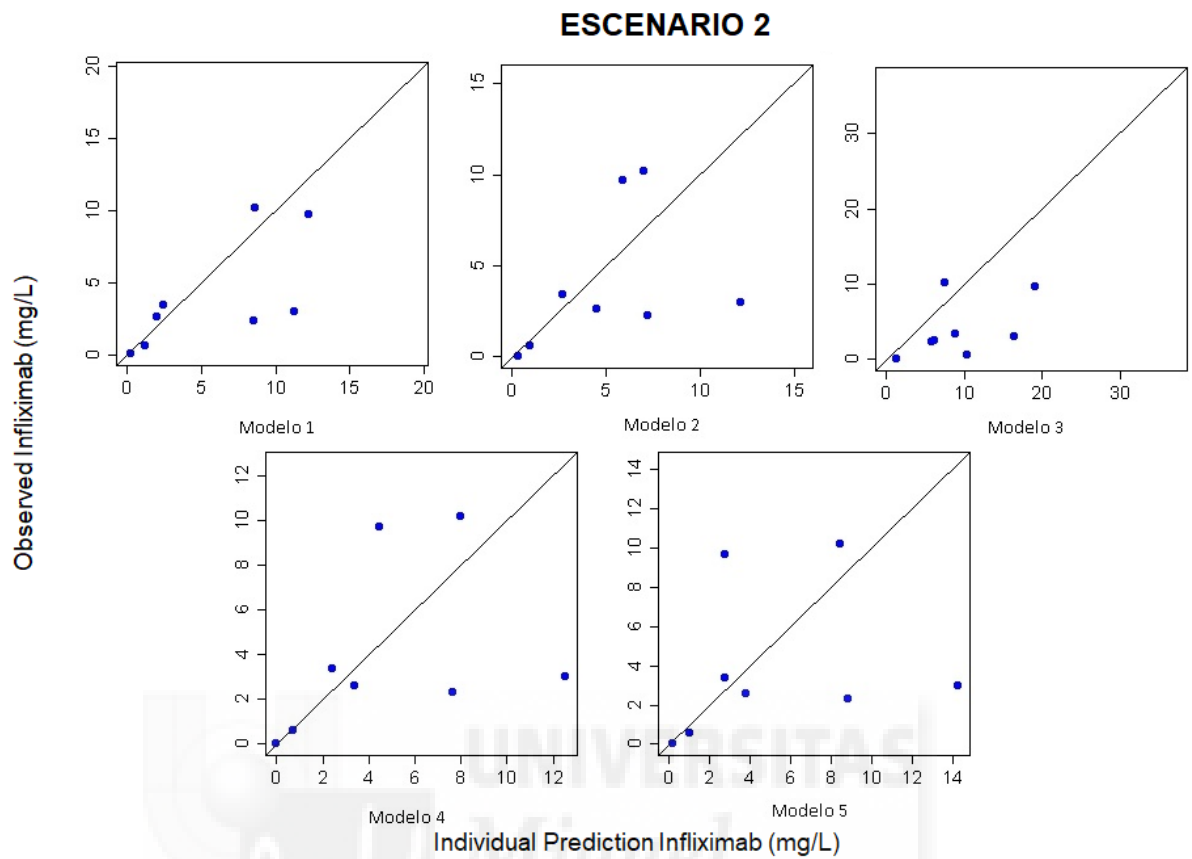


Figura 11. Concentraciones plasmáticas reales frente a concentraciones plasmáticas estimadas por los diferentes modelos para el escenario 2. Eje (x): concentración plasmática estimada (mg/L), eje (y): concentración plasmática real (mg/L).

Se ha realizado el cálculo de los valores de exactitud y precisión de los diferentes modelos en ambas situaciones (tablas 3 y 4). Se considera que un modelo es más exacto y más preciso cuando los valores calculados de RPE y RMSRPE son más cercanos a cero. El modelo 4 es el que presenta una mejor exactitud y precisión. Se han encontrado diferencias significativas ($p < 0.05$) entre los modelos 4 y 5.

Tabla 3. Valores de exactitud de los modelos estudiados con el IC95% para los escenarios 1 y 2.

Exactitud		
Modelo	Escenario 1	Escenario 2
1. Fasanmade AA (2009)	- 6.35 (-17.05 – 4.35)	- 3.58 (-8.60 – 1.44)
2. Fasanmade AA (2011)	- 6.37 (-17.54 – 4.81)	- 4.54 (-11.46 – 2.37)
3. Buurman DJ (2015)	- 61.86 (-163.31 – 39.60)	- 18.30 (-45.27 – 8.68)
4. Dotan I (2014)	-1.41 (-3.22 – 0.41)	-0.54 (-1.46 – 0.38)
5. Brandse JF (2017)	-2.32 (-4.29 – -0.36)	-3.23 (-7.52 – 1.07)

Tabla 4. Valores de precisión de los modelos estudiados con el IC95% para los escenarios 1 y 2.

Precisión		
Modelo	Escenario 1	Escenario 2
1. Fasanmade AA (2009)	22.74 (-3.53 – 49.01)	8.10 (-0.29 – 16.48)
2. Fasanmade AA (2011)	23.65 (-4.01 – 51.30)	10.96 (-0.94 – 22.87)
3. Buurman DJ (2015)	215.56 (-31.11 – 462.22)	43.00 (-3.48 – 89.49)
4. Dotan I (2014)	3.96 (0.44 – 7.47)	1.44 (0.50 – 2.37)
5. Brandse JF (2017)	4.63 (0.96 – 8.30)	6.98 (0.19 – 13.78)

DISCUSIÓN

Cuando se evalúa el primer escenario, donde únicamente se utilizaba una concentración plasmática para la estimación de los parámetros farmacocinéticos individuales, los 5 modelos farmacocinéticos encontrados tienden a sobreestimar las concentraciones plasmáticas de infliximab al inicio de la fase de mantenimiento. El modelo 4 ha demostrado ser el más exacto y preciso.

Al evaluar el segundo escenario, la precisión y la exactitud de los modelos mejoran al incorporar una segunda concentración plasmática en el cálculo de los parámetros farmacocinéticos individuales. De nuevo, el modelo 4 es el que mejor precisión y exactitud presenta.

No se han podido recopilar los HBI de los pacientes ya que no se disponía de dicho valor. Esto puede suponer una limitación en el cálculo de la capacidad predictiva del modelo 3.

Para evaluar si hay diferencias significativas entre dos modelos se debe analizar el intervalo de confianza de la diferencia de los modelos. Si dicho intervalo de confianza incluye el valor 0, no se puede afirmar que existen diferencias significativas entre ambos modelos ya que 0 es un valor probable e indica que no hay diferencias significativas. No obstante, la ausencia de diferencias significativas no implica necesariamente que los modelos sean iguales, si no que no se han podido detectar las posibles diferencias significativas. Esto puede ser debido a un límite en la potencia estadística del análisis, a la necesidad de incluir más datos de concentraciones plasmáticas, etc. En este estudio únicamente se han encontrado diferencias significativas entre el modelo 4 y el 5, lo que supone una limitación en este sentido. En estudios posteriores, se calculará la potencia estadística para detectar diferencias significativas en el resto de grupos, y se llevará a cabo su posterior estudio.

CONCLUSIONES

Hasta la fecha, existen 5 modelos farmacocinéticos poblacionales de infliximab en la literatura científica para la población estudiada.

El modelo 4 permite predecir adecuadamente las concentraciones plasmáticas en la fase de mantenimiento y, por tanto, individualizar la dosis de infliximab para alcanzar las concentraciones plasmáticas objetivo con antelación.

De todo lo anterior se concluye que el modelo 4 es el que debe implementarse en el HGUA para realizar la individualización posológica del tratamiento con infliximab en pacientes adultos diagnosticados de EII.



AGRADECIMIENTOS

Me gustaría dar las gracias, en primer lugar, a mis tutores, Ricardo Nalda y Amelia Ramón, por su constante ayuda y atención.

Al Hospital General Universitario de Alicante, por permitirme realizar este trabajo y, en concreto, a Patricio Más Serrano, por su colaboración con los datos.

Y, por descontado, a mis familiares y amigos, por todo el apoyo recibido.



BIBLIOGRAFÍA

- 1: Sepúlveda SE, Beltrán CJ, Peralta A, Rivas P, Rojas N, Figueroa C, et al. Inflammatory bowel diseases: an immunological approach. Rev méd Chile. 2008;136(3):367-75.
- 2: Jelsness-Jørgensen LP, Moum B, Bernklev T. Worries and concerns among inflammatory bowel disease patients followed prospectively over one year. Gastroenterol Res Pract. 2011;2011(1):1-8.
- 3: Silicia B, Vicente R, Gomollón F. Enfermedad de Chron y Colitis Ulcerosa: discusión de la epidemiología clásica. Acta Gastroenterol Latinoam. 2009;39(2):135-45.
- 4: 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 α therapy: results from the COIN study. Gut. 2014;63(1):72-9.
- 5: Gomollón F, García-López S, Sicilia B, Gisbert JP, Hinojosa J. Guía clínica GETECCU del tratamiento de la colitis ulcerosa elaborada con la metodología GRADE. Gastroenterol Hepatol. 2013;36(8):1-47.
- 6: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. AEMPS [sede web]. Madrid, España: Ficha técnica Remicade®; [3 mayo 2017]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/>
- 7: Steenholdt C, Bendtzen K, Brynskov J, Thomsen OØ, Munck LK, Christensen LA, et al. Changes in serum trough levels of infliximab during treatment intensification but not in anti-infliximab antibody detection are associated with clinical outcomes after therapeutic failure in crohn's disease. J Crohn's Colitis. 2015;9(3):238-45.
- 8: Doménech Berrozpe J, Martínez Lanao J, Plá Delfina JM. Biofarmacia y farmacocinética. Madrid, España: Editorial Síntesis;1999.

- 9: Ternant D, Aubourg A, Magdelaine-Beuzelin C, Degenne D, Watier H, Picon L, et al. Infliximab pharmacokinetics in inflammatory bowel disease patients. *Ther Drug Monit.* 2008;30(4):523-9.
- 10: Vande Castele N, Gils A. Pharmacokinetics of anti-TNF monoclonal antibodies in inflammatory bowel disease: Adding value to current practice. *J Clin Pharmacol.* 2015;55(3):39-50.
- 11: Schumacher Gerald E. Therapeutic drug monitoring. Norwalk, Connecticut. Editorial: Appleton y Lange;1995.
- 12: Calvo Malvar M, Benítez Estévez AJ. Papel de los modelos farmacocinéticos de población. Revisión de métodos. *Quím Clín.* 2004;23(6):417-22.
- 13: National Institutes of Health (NIH). US National Library of Medicine [sede web]. Bethesda, USA: NIH; [15 mayo 2017; 6 junio 2017]. Disponible en: <https://www.nlm.nih.gov/mesh/>
- 14: Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of Crohn's-disease activity. *Lancet.* 1980;1(8167):514.
- 15: Beal SL, Sheiner LB, Boeckmann AJ, and Bauer RJ (eds) NONMEM 7.3.0 Users Guides. (1989–2013). ICON Development Solutions, Hanover, MD. [ftp://nonmem.iconplc.com/Public/nonmem 730/guides](ftp://nonmem.iconplc.com/Public/nonmem%20730/guides)
- 16: R Core Team (2017). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL: <https://www.R-project.org/>
- 17: ISO 5725-2 accuracy (trueness and precision) of measurement methods and results. Part 2: Basic method for the determination of repeatability and reproducibility of a standard measurement method. International Organization for Standardization.

18: Fasanmade AA, Adedokun OJ, Ford J, Hernandez D, Johanns J, Hu C, et al. Population pharmacokinetic analysis of infliximab in patients with ulcerative colitis. *Eur J Clin Pharmacol.* 2009;65(12):1211-28.

19: Fasanmade AA, Adedokun OJ, Blank M, Zhou H, Davis HM. Pharmacokinetic properties of infliximab in children and adults with Crohn's disease: a retrospective analysis of data from 2 phase III clinical trials. *Clin Ther.* 2011;33(7):946-64.

20: Buurman DJ, Maurer JM, Keizer RJ, Kosterink JG, Dijkstra G. Population pharmacokinetics of infliximab in patients with inflammatory bowel disease: potential implications for dosing in clinical practice. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;42(5):529-39.

21: Dotan I, Ron Y, Yanai H, Becker S, Fishman S, Yahav L, et al. Patient factors that increase infliximab clearance and shorten half-life in inflammatory bowel disease: a population pharmacokinetic study. *Inflamm Bowel Dis.* 2014;20(12):2247-59.

22: Brandse JF, Mould D, Smeekes O, Ashruf Y, Kuin S, Strik A, et al. A Real-life Population Pharmacokinetic Study Reveals Factors Associated with Clearance and Immunogenicity of Infliximab in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2017;23(4):650-60.