



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

VALIDACIÓN DE MODELOS FARMACOCINÉTICOS DE ADALIMUMAB EN PACIENTES CON ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Junio 2019

Autor: Silvia Márquez Megías

Modalidad: Experimental

Tutor/es: Dr Ricardo Nalda Molina / Dra. Amelia Ramón López

ÍNDICE

Abreviaturas	3
Resumen	4
Abstract	5
1. Introducción.....	6
Enfermedad Inflamatoria Intestinal	6
Adalimumab.....	7
Individualización farmacocinética	8
2. Objetivos	11
3. Material y métodos.....	12
Búsqueda bibliográfica	12
Diseño del estudio	13
Análisis Estadístico.....	14
Evaluación de la adecuación y capacidad predictiva de los modelos.....	15
Programas informáticos	16
4. Resultados	17
Búsqueda bibliográfica	17
Pacientes estudiados.....	19
Exactitud y precisión: Adecuación	20
Exactitud y precisión: Capacidad predictiva.....	21
5. Discusión.....	24
6. Conclusiones.....	26
7. Referencias	27

Abreviaturas

AAA: Anticuerpos Anti-Adalimumab

Cl: Aclaramiento

CP: Concentración/es plasmática/s

CU: Colitis Ulcerosa

EC: Enfermedad de Crohn

EII: Enfermedad Inflamatoria Intestinal

HGUA: Hospital General Universitario de Alicante

Ka: Constante de absorción

PCR: Proteína C Reactiva

PK: Farmacocinéticos

V: Volumen de distribución



Resumen

Antecedentes: La Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) es una enfermedad autoinmune crónica, en la que está indicado el tratamiento con adalimumab, un anticuerpo monoclonal humano que debe monitorizarse para conseguir una máxima eficacia, una mínima toxicidad y evitar la pérdida de respuesta de los pacientes.

Objetivos: Realizar una búsqueda bibliográfica sistemática de los modelos farmacocinéticos poblacionales de adalimumab para la EII y validar y evaluar la capacidad predictiva de los modelos.

Material y métodos Se realizó un estudio observacional retrospectivo, con los siguientes criterios de inclusión: pacientes adultos con EII tratados con adalimumab, con al menos dos concentraciones plasmáticas (CP) entre 2014 y 2018. Los modelos fueron implementados en NONMEM®.

Para llevar a cabo el análisis de la capacidad predictiva de los modelos se han generado tres escenarios en función de las CP incluidas. Los parámetros utilizados para validar los modelos fueron la exactitud y la precisión.

Resultados: Se incluyeron 55 pacientes y se encontraron 4 modelos.

La exactitud de las predicciones y la capacidad predictiva en los escenarios 0, 1 y 2 fueron: Mod-A: -5.26, -0.906 y 0.917; Mod-B: -2.88, -0.666 y 1.05; Mod-C: -3.71, -2.84 y -0.662; Mod-D: -3.06, -1.77 y 0.529, respectivamente.

La precisión de la validación de los modelos y la capacidad predictiva en los escenarios 0, 1 y 2 fueron: Mod-A: 7.61, 4.80 y 3.60, Mod-B: 5.52, 4.59 y 4.05, Mod-C: 6.26, 5.63 y 3.59; Mod-D: 5.67, 5.20 y 3.77, respectivamente.

Conclusiones: El Modelo B es el que mejor resultados de exactitud y precisión tiene en el escenario 0 y 1, en la población estudiada. Sin embargo, en el escenario 2 los resultados no son concluyentes para seleccionar un modelo definitivo.

Palabras claves: Enfermedades Inflamatorias del Intestino; Enfermedad de Crohn; Colitis Ulcerosa; Adalimumab; Farmacocinética

Abstract

Introduction: Inflammatory Bowel Disease (IBD) is a chronic autoimmune disease. Adalimumab is a human monoclonal antibody used for this disease. It must be monitored to achieve maximum efficiency, minimal toxicity and avoid loss of response from the patients.

Objectives: To carry out a systematic bibliographic search of the population pharmacokinetic models of adalimumab for IBD and to evaluate the predictive performance and adequacy of models.

Methods: A retrospective observational study was performed, with the following inclusion criteria: Adult patients with IBD treated with adalimumab, with at least two plasma concentration (PC) between 2014 and 2018 were included. The models were implemented in NONMEM®.

To carry out the analysis of the predictive performance of these models, three different scenarios have been generated based on the TC included. To validate these models, bias and precision of estimated concentrations were calculated.

Results: 55 patients were included and 4 models have been found.

The bias of the predictions for the model adequacy and predictive performance in scenarios 0, 1 and 2 were: Mod-A: -5.26, -0.906 and 0.917; Mod-B: -2.88, -0.666 and 1.05; Mod-C: -3.71, -2.84 and -0.662; Mod-D: -3.06, -1.77 and 0.529, respectively.

The precision of the predictions for the model adequacy and predictive performance in scenarios 0, 1 and 2 were: Mod-A: 7.61, 4.80 and 3.60, Mod-B: 5.52, 4.59 and 4.05, Mod-C: 6.26, 5.63 and 3.59; Mod-D: 5.67, 5.20 and 3.77, respectively.

Conclusions: The Model B has the best results of bias and precision in scenario 0 and 1, in the population studied. However, in the scenario 2, the results are not conclusive to select a model.

MeSH: Inflammatory Bowel Diseases; Enfermedad de Crohn; Colitis, Ulcerative; Adalimumab; Pharmacokinetics

1. Introducción

Enfermedad Inflamatoria Intestinal

En los últimos años, la Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) ha ganado especial relevancia debido al incremento del número de pacientes afectados. Se trata de una patología autoinmune crónica, prácticamente desconocida para la sociedad general, en la que el sistema inmunitario ataca tejidos del tubo digestivo mediante un proceso inflamatorio¹.

Hasta el momento no se ha podido dilucidar la causa del inicio del proceso inflamatorio. Sin embargo, existen factores ambientales que parecen ser importantes para el desarrollo de la EII como son una excesiva higiene, el abuso de antibióticos, una dieta pobre en fibra o dietas ricas en grasas. Por otro lado, la apendicetomíaⁱ, la lactancia materna y la vitamina D son factores protectores contra la enfermedad¹. A pesar de esto, la patología presenta una baja mortalidad y una sintomatología intermitente a lo largo del tiempo, es decir, existen periodos de remisión de los síntomas y otros de mayor actividad de éstos, conocidos como brotes. Entre los síntomas más relevantes destacan diarrea, estreñimiento, dolor abdominal y tenesmo^{ii, 2}.

Dentro de la EII, se incluyen la Colitis Ulcerosa (CU) y la Enfermedad de Crohn (EC) que cuentan con una prevalencia del 58% y 42% de los casos en España, respectivamente¹. Ambas enfermedades son muy parecidas en cuanto a síntomas, factores de riesgo y tratamiento. Sin embargo, se diferencian en la localización en la que se produce la inflamación, mientras que la CU afecta al intestino grueso o al colon, la EC puede afectar a cualquier parte del tubo digestivo, desde la boca hasta el ano^{3, 4}.

Por lo general, el diagnóstico de estas patologías es complicado y suponen un gran impacto social para los pacientes puesto que se inicia en edades tempranas, limitando sus actividades cotidianas. La media de edad en estas enfermedades se encuentra entre los 20 y 39 años. Además del impacto social,

ⁱ Extracción del apéndice.

ⁱⁱ Sensación de evacuación incompleta.

conlleven un impacto económico puesto que los costes totales de la enfermedad equivalen al 1,8% del gasto público sanitario en España¹.

Los tratamientos disponibles varían en función de la gravedad de los síntomas y las diferentes contraindicaciones con tratamientos concomitantes. A pesar de que los medicamentos biológicos han supuesto un punto de inflexión para el tratamiento, ya que mejoran el estado de salud de muchos pacientes, existen grupos de pacientes en los que no son efectivos o pierden la efectividad con el tiempo⁵. Por ello es fundamental un control y seguimiento de los pacientes para poder asegurar la adherencia al tratamiento y así evitar complicaciones indeseadas.

Adalimumab

El objetivo farmacológico de los fármacos en la EII es, en los brotes reducir la intensidad de éstos y en la fase de mantenimiento retrasar las recaídas y mejorar la calidad de vida de los pacientes, causando los mínimos efectos adversos o reduciéndolos¹.

Uno de los fármacos utilizados para la EII es el adalimumab. Se trata de un anticuerpo monoclonal humano recombinante que se une específicamente al factor de necrosis tumoral (TNF) y neutraliza su función biológica. Además, modula la respuesta biológica inducida o regulada por el TNF, incluyendo cambios en los niveles de las moléculas de adhesión responsables de la migración leucocitaria. Está indicado para el tratamiento de patologías como artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, Enfermedad de Crohn, Colitis Ulcerosa y psoriasis, entre otras⁶.

La administración del fármaco es por vía subcutánea, lo que permite la autoadministración por parte del paciente, lo que puede resultar más cómodo para él, aunque puede dar lugar a una falta de adherencia. Después de una dosis única de 40 mg por esta vía, las CP máximas se alcanzan a los 5 días y la respuesta clínica se obtiene a las 2-8 semanas de tratamiento. La biodisponibilidad absoluta es del 64 % y la semivida media de eliminación es de dos semanas aproximadamente⁶.

En adultos con EII, las dosis iniciales son de 80 mg en la semana 0 seguido de 40 mg en la semana 2. En caso de necesitar una mayor respuesta o que ésta sea más rápida, se puede aumentar la posología a 160 mg en la semana 0, seguido de 80 mg en la semana 2, sin embargo, el riesgo de reacciones adversas será mayor. Ya iniciado el tratamiento, la dosis de mantenimiento es de 40 mg administrados cada 14 días por vía subcutánea⁷. El intervalo terapéutico, en el que se deben mantener las concentraciones valle (justo antes de la siguiente dosis) del fármaco para conseguir la máxima eficacia con una mínima toxicidad es entre 6-8 mcg/ml⁸.

En cuanto a las reacciones adversas, las más frecuentes se producen en el lugar de la inyección en forma de eritemas y/o picores, hemorragias, dolor o hinchazón. A pesar de ello no es necesario la interrupción del tratamiento. Como reacciones adversas sistémicas se producen infecciones, puesto que los anti TNF afectan a la inmunidad celular, siendo las más frecuentes en el tracto respiratorio inferior y superior, tales como neumonía, sinusitis y faringitis, entre otras⁷.

Individualización farmacocinética

La individualización farmacocinética consiste en optimizar el tratamiento farmacológico de cada paciente puesto que cada uno presenta unas características individuales que pueden influir en la respuesta del fármaco. El objetivo de esta optimización es conseguir una máxima eficacia y una mínima toxicidad⁹. Para ello se puede modificar el intervalo posológico o la dosis para establecer la posología adecuada a cada paciente.

En el adalimumab, tras la administración de la misma dosis de fármaco en diferentes pacientes, cada uno de ellos alcanza diferentes CP, lo que da lugar a ineficacia en un porcentaje de pacientes (pérdida de respuesta primaria), efectos terapéuticos en otros, e incluso llegar a concentraciones tóxicas en algunos de ellos⁵. Además, algunos pacientes también pueden perder la respuesta durante el tratamiento, a pesar de haber respondido a él inicialmente, lo que se conoce como pérdida de respuesta secundaria^{10, 11}.

Un factor determinante para evaluar la respuesta clínica es la formación de anticuerpos frente al adalimumab ya que disminuye la tasa de respuesta por lo que sería un parámetro que habría que medir en el proceso de individualización farmacocinética¹². Además, otras de las variables a tener en cuenta serían la edad, sexo, peso, albúmina y los niveles de proteína C reactiva (PCR)^{13, 14}.

Para poder llevar a cabo la individualización farmacocinética se realiza una aproximación bayesiana que combina la información a priori, que serían los modelos poblacionales encontrados en la literatura, con la información a posteriori, que serían las CP, con el objetivo de poder predecirlas en el futuro de forma personalizada para cada paciente y establecer su margen terapéutico óptimo.

En relación con los modelos poblacionales hay que tener en cuenta las poblaciones especiales tratadas con este fármaco como son el embarazo y lactancia, ancianos, niños y casos especiales.

El adalimumab se encuentra dentro de la categoría B de riesgo en el embarazo y, a pesar de no haber datos sobre su toxicidad postnatal, solo debe usarse durante el embarazo en caso de ser claramente necesario, puesto que atraviesa la placenta y puede incrementar el riesgo de infecciones, al verse afectada la respuesta inmune del neonato. Por otro lado, se puede utilizar durante la lactancia ya que se conoce que se excreta en bajas concentraciones en la leche materna por lo que el neonato no se ve afectado⁷.

En los ancianos, al ser más susceptibles a las infecciones, se deben tomar las medidas precisas al administrar el fármaco, sin embargo, la farmacocinética del fármaco no se encuentra alterada por la edad. Por otro lado, en niños se requieren más estudios para establecer una conclusión más concreta sobre su uso^{7,15}.

Puesto que el fármaco afecta a la inmunidad celular, el riesgo de infecciones por patógenos intracelulares se incrementa, aumentando el riesgo de reactivación de una infección latente de tuberculosis o hepatitis B, lo que supondría la interrupción inmediata del tratamiento con adalimumab^{7, 16, 17}.

Existen muchos modelos farmacocinéticos poblacionales en la bibliografía, ya que, al no ser una ciencia exacta, distintos grupos de investigación pueden desarrollar distintos modelos para un mismo fármaco. Esto se debe a que en el desarrollo de un modelo se encuentran muchas variables involucradas como pueden ser las diferentes poblaciones existentes que pueden diferir entre ellas en la edad, grado de enfermedad, raza, alimentación, etc.; distintos protocolos en los estudios incluyendo diferencias en la técnica analítica, tiempos de muestras, grado de seguimiento, etc.; distintas herramientas estadísticas e informáticas y habilidades del personal que desarrolla el modelo, entre otras.



2. Objetivos

Los objetivos de este trabajo son:

1. Realizar una búsqueda bibliográfica sistemática de los modelos farmacocinéticos poblacionales de adalimumab para la EII.
2. Validar los modelos farmacocinéticos poblacionales para determinar el de mayor capacidad predictiva en la población de pacientes monitorizados en el Hospital General Universitario de Alicante (HGUA).



3. Material y métodos

Búsqueda bibliográfica

Se realizó una búsqueda bibliográfica para encontrar los modelos farmacocinéticos poblacionales de adalimumab para la EII que han sido publicados en la literatura.

Todos los datos utilizados se obtuvieron de la consulta directa y acceso, vía internet, a la literatura científica indizada en las siguientes bases de datos:

- Medline, vía PubMed.
- The Cochrane Library.
- Scopus.

Se estudiaron los artículos publicados en cualquier país, por cualquier institución o grupo investigador y en cualquier idioma, indizados hasta el 11 de abril de 2019.

Para realizar la búsqueda se utilizaron como MeSH (Medical Subject Headings) los siguientes Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS): enfermedad inflamatoria intestinal (“Inflammatory Bowel Diseases”), Colitis Ulcerosa (“Colitis, Ulcerative,”), Enfermedad de Crohn (“Crohn Disease”), Adalimumab (“Adalimumab”) y farmacocinética (“Pharmacokinetics”). A continuación, se filtró por especie para limitar los trabajos encontrados a humanos, utilizando el filtro “humans”.

La ecuación de búsqueda se desarrolló para su empleo en la base de datos Medline, vía PubMed, mediante la utilización de los conectores booleanos:

```
("Inflammatory Bowel Diseases"[Mesh] OR "Inflammatory Bowel Diseases"[Title/Abstract]) OR "Colitis, Ulcerative"[Mesh] OR ("Crohn Disease"[Mesh] OR "Crohn Disease"[Title/Abstract])) AND ("Adalimumab"[Mesh] OR "Adalimumab"[Title/Abstract]) AND ("Pharmacokinetics"[Mesh] OR "Pharmacokinetics"[Title/Abstract]) AND "humans"[MeSH Terms]
```

Posteriormente, esta ecuación fue adaptada a las otras bases de datos anteriormente mencionadas.

La elección final de los artículos se realizó según el cumplimiento de los criterios de inclusión y exclusión:

- Criterios de inclusión: Se aceptaron artículos que aportaban modelos farmacocinéticos poblacionales de adalimumab para la EII, tanto para EC como para CU.
- Criterios de exclusión: Se rechazaron los artículos que no aportaban modelos farmacocinéticos poblacionales de adalimumab; modelos farmacocinéticos para otras enfermedades autoinmunes como psoriasis o artritis reumatoide.

Adicionalmente, como búsqueda secundaria y para reducir los posibles sesgos de publicación, se examinó el listado bibliográfico de los artículos seleccionados en la búsqueda principal (Medline) con el objetivo encontrar artículos no detectados durante la búsqueda en las bases de datos.

Los datos relevantes de cada trabajo se resumieron en una tabla, recogiendo el título del artículo, el objetivo y si proporcionaba la información buscada para realizar el presente estudio.

Diseño del estudio

Se trata de un estudio observacional retrospectivo con 173 pacientes, aprobado por la Oficina Evaluadora de Proyectos con número de referencia DI.ARL.02.18. 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.

Los pacientes incluidos en el estudio deben estar diagnosticados de EII, incluyendo EC y CU, en tratamiento con adalimumab y en seguimiento por el HGUA en las fechas comprendidas entre el 18 de septiembre de 2014 hasta el 11 de mayo de 2018 y se debe disponer de al menos dos CP de adalimumab en su informe de monitorización, para así poder evaluar la capacidad predictiva de los modelos estudiados.

En la base de datos elaborada para su posterior estudio se recogieron los datos relevantes en cuanto a la enfermedad, distinguiendo entre EC y CU, la presencia de anticuerpos contra el fármaco y el tratamiento concomitante con inmunosupresores; variables demográficas como el sexo y la edad; y otros datos relevantes como el peso y la albúmina. También se recogieron los niveles PCR y de Calprotectina fecal, marcadores de inflamación que permiten diferenciar una EII con el Síndrome del Intestino Irritable^{18, 19}.

Análisis Estadístico

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 CP observadas, \bar{C}_i son las CP 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 determinar la adecuación y la capacidad predictiva de cada uno de ellos.

Evaluación de la adecuación y capacidad predictiva de los modelos

Escenario 0: La evaluación de la adecuación de los modelos a las CP obtenidas consiste, en primer lugar, en estimar los parámetros farmacocinéticos individuales, a partir de todas las CP disponibles en la base de datos, en cada uno de los modelos encontrados. Esto se realiza mediante un ajustado Bayesiano. Tras esto, se estima la predicción de todas las CP que se han utilizado, predicciones que se denominarán predicciones poblacionales. Finalmente, se estiman los valores de exactitud y precisión a partir de estas predicciones.

Por otro lado, la capacidad predictiva de los modelos se evalúa mediante el cálculo de los parámetros farmacocinéticos en base a la primera, o las dos primeras CP únicamente. Posteriormente, la exactitud y la precisión se calcula con las CP que se habían eliminado en el primer paso (segunda CP y posteriores, o tercera CP y posteriores) y sus predicciones. Estas predicciones se denominarán predicciones individuales, y permiten una aproximación más real de la utilización en rutina clínica. Para ello se han planteado dos escenarios:

Escenario 1: Se introducen los datos de los pacientes individuales y se eliminan las siguientes concentraciones de cada uno de ellos. Por lo tanto, los parámetros farmacocinéticos se calculan en base a la primera CP. Posteriormente, se evalúa las predicciones de la segunda CP y posteriores, mediante la exactitud y predicción.

Escenario 2: De igual forma que en el escenario 1, en aquellos pacientes en los que se disponía de tres o más CP, se eliminó la tercera CP (y posteriores) de la base de datos, y se calcularon los parámetros farmacocinéticos individuales a partir de las dos primeras CP.

Programas informáticos

El programa informático utilizado para realizar el ajuste bayesiano de los pacientes, y el cálculo de los parámetros farmacocinéticos individuales fue NONMEM v.7.3²⁰. El análisis estadístico y las gráficas fueron realizadas con el programa informático R versión 3.4.3²¹ a través de RStudio versión 1.1.414²²



4. Resultados

Búsqueda bibliográfica

Con los criterios de búsqueda descritos se encontraron 218 referencias de las que, tras eliminar las repeticiones de artículos (recuperados en más de una base de datos $n=38$) y aplicar los criterios de inclusión y exclusión, se descartaron 159 artículos, se evaluaron 10 artículos en texto completo y, finalmente se incluyeron 4 en el trabajo (Figura 1).

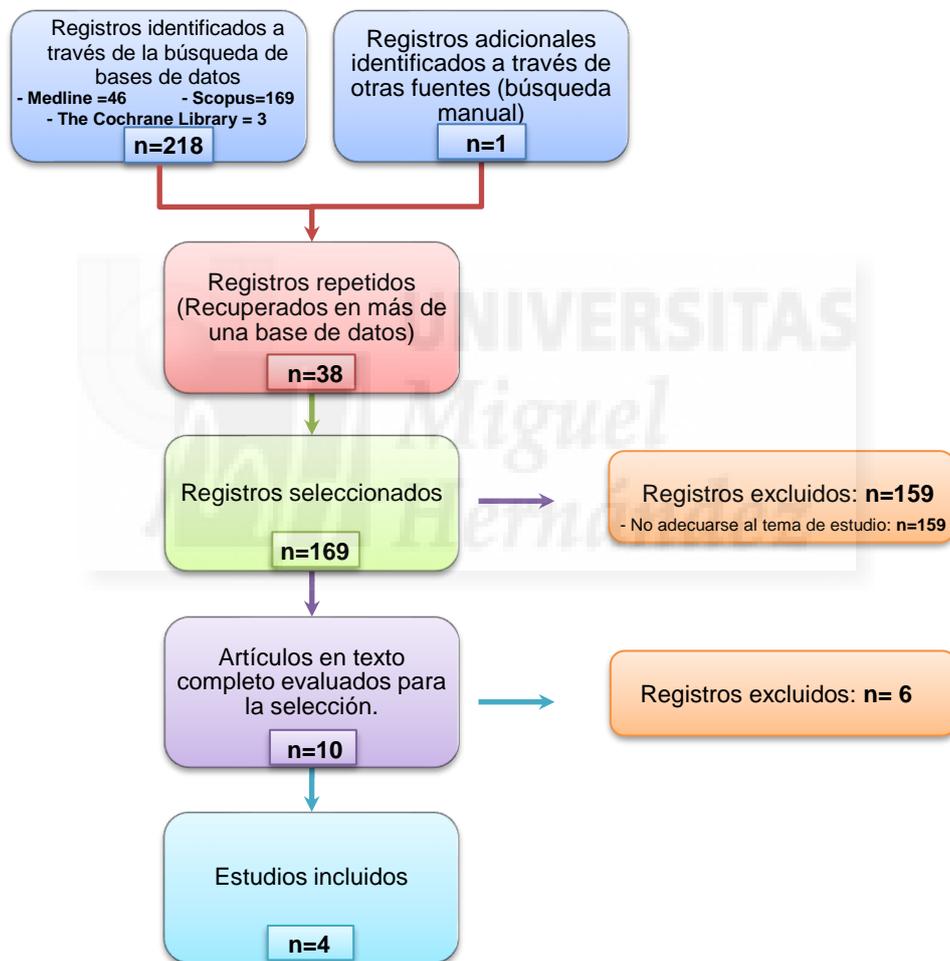


Figura 1. Diagrama de selección de artículos incluidos en el estudio.

Se encontraron cuatro modelos farmacocinéticos poblacionales de adalimumab en pacientes con EII^{23, 24, 25, 26}. Se trata de modelos monocompartimentales que incluyen diferentes covariables y, cada uno de ellos, presenta diferentes características, mostradas en la Tabla 1.

	Modelo A (FDA, 2008)	Modelo B (Ternant D et al, 2015)	Modelo C (Sharma S et al, 2015)	Modelo D (Berends SE et al, 2018)
Población	646 pacientes adultos con EC	65 pacientes adultos con EC	189 pacientes pediátricos (6-17 años) con EC	96 pacientes adultos con EC
Dosificación	160 mg Adalimumab	- Inducción (semanas 0 y 2): 160/80 mg y 80/40 mg - Mantenimiento: 40 mg/2 semanas	- Inducción (semanas 0 y 2): • ≥40 kg: 160/80 mg • ≤40 kg: 80/40 mg - Mantenimiento: cada 2 semanas ○ Dosis estándar: • ≥40 kg: 40 mg • ≤40 kg: 20 mg ○ Dosis bajas: • ≥40 kg: 20 mg • ≤40 kg: 10mg	Dosis no especificada
Programa	NONMEM	Monolix	NONMEM	NONMEM
Seguimiento	112 semanas	20 meses	52 semanas	2006-2015

Estimaciones

Variables incluidas	- Peso – Edad – Sexo – PCR - Presencia de AAA - Inmunosupresores asociados - Actividad clínica de la enfermedad	- Presencia de AAA - Edad - Peso	- Peso - Sexo - PCR - Albúmina - Uso de inmunosupresores - Uso previo de Infliximab - Presencia de AAA - Actividad clínica de la enfermedad	- Presencia de AAA - PCR - Régimen de dosificación - Actividad clínica de la enfermedad
Parámetros PK poblacionales	Cl: 0.0127 L/h V: 9.39 L Ka: 0.027 h ⁻¹	Cl: 0.0175 L/h V: 13.5 L Ka: 0.00625 h ⁻¹	Cl: 0.0117 L/h V: 4.75 L Ka: 0.00833 h ⁻¹	Cl: 0.0133 L/h V: 4.07 L Ka: 0.00833 h ⁻¹

Tabla 1. Características relevantes de los artículos incluidos.

Pacientes estudiados

Se dispone de 173 pacientes tratados con adalimumab y en seguimiento por el HGUA. De ellos, 2 no cumplen los criterios de inclusión al no ser diagnosticados de EII. También se descartan del estudio 116 pacientes al solo disponer de una CP durante su seguimiento.

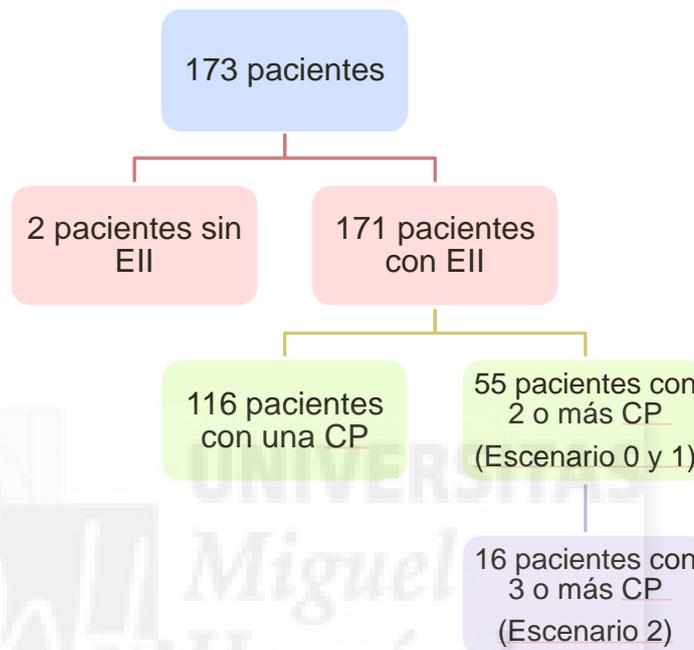


Figura 2. Esquema de pacientes descartados y estudiados.

En el escenario 0 se introdujeron todos los datos de CP de todos los pacientes incluidos en el estudio, es decir, 55 pacientes.

En el escenario 1 se incluyeron los datos de los pacientes que tenían 2 o más CP, siendo éstos 55. Por otro lado, en el escenario 2 se incluyeron los datos de los pacientes que se disponía de 3 o más CP, siendo estos 16.

Los 55 pacientes que cumplen los criterios de inclusión se dividen en dos grupos en función de su patología, distinguiendo entre EC o CU, teniendo un total de 47 y 8 pacientes, respectivamente. De estos pacientes se estudian las variables mostradas en la tabla junto con su valor medio.

	EC	CU
Total pacientes	47	8
Edad (años)	44.9 (19-69)	50.9 (22-85)
Albúmina (mg/dL)	3.7 (2.1-4.8)	4.0 (2.8-4.9)
Calprotectina fecal (mg/kg heces)	726.2 (15-3405)	481.9 (15-785.7)
Peso (kg)	67.6 (38.5-85)	76.3 (52.5-115)
Presencia de AAA (Sí)	4.3%	0%
PCR (mg/L)	6.0 (0.1-74)	2.4 (0.1-6.6)
Sexo	Hombres 53.2% Mujeres 46,8%	Hombres 75% Mujeres 25%
Tratamiento con inmunosupresores (Sí)	36.2%	25%

Tabla 2. Análisis de los datos de los pacientes estudiados.

En esta tabla se muestra el valor medio de los valores de cada paciente y entre paréntesis se refleja el valor mínimo y máximo de cada uno.

Exactitud y precisión: Adecuación

Para calcular la exactitud y precisión en la adecuación de los modelos en el escenario 0, se calculó los parámetros farmacocinéticos individuales a partir de todos los datos de CP disponibles de todos los pacientes incluidos en el estudio (55 pacientes). Se obtuvieron los siguientes datos de exactitud y precisión en cada modelo, tal y como está descrito en Materiales y Métodos:

Modelos	Exactitud	Precisión
A	-5.26 (-5.95 : -4.57)	7.61 (6.8 : 8.42)
B	-2.88 (-3.47 : -2.29)	5.52 (4.88 : 6.16)
C	-3.71 (-4.34 : -3.01)	6.26 (5.52 : 7.00)
D	-3.06 (-3.66 : -2.46)	5.67 (4.92 : 6.41)

Tabla 3. Análisis de la exactitud y la precisión de la adecuación de los modelos.

En esta tabla se muestran los valores de exactitud y precisión de la evaluación de la adecuación de cada modelo junto a su intervalo de confianza del 95 %.

Exactitud y precisión: Capacidad predictiva

Para calcular la exactitud y precisión de la capacidad predictiva se introdujeron los datos de CP de los pacientes que se disponía de más de 2 concentraciones, siendo incluidos 55 pacientes en el escenario 1, y los datos de CP de los pacientes que se disponía de 3 o más CP, siendo 16 pacientes en el escenario 2.

En la siguiente tabla, se muestran los datos de exactitud y precisión, para cada escenario, en cada modelo incluido, tal y como se describe en Materiales y Métodos:

Modelos	Escenario 1		Escenario 2	
	Exactitud	Precisión	Exactitud	Precisión
A	-0.906 (-1.99 : 0.175)	4.80 (2.97 : 6.63)	0.917 (-0.693 : 2.53)	3.60 (1.69 : 5.51)
B	-0.666 (-1.71 : 0.376)	4.59 (2.83 : 6.35)	1.05 (-0.759 : 2.86)	4.05 (1.91 : 6.19)
C	-2.84 (-3.95 : -1.72)	5.63 (4.22 : 7.04)	-0.662 (-2.29 : 0.967)	3.59 (2.10 : 5.07)
D	-1.77 (-2.89 : -0.643)	5.20 (3.56 : 6.85)	0.529 (-1.20 : 2.25)	3.77 (1.91 : 5.63)

Tabla 4. Análisis de la exactitud y la precisión de la capacidad predictiva de los modelos.

En la tabla se muestran los valores de exactitud y precisión de cada modelo, evaluando la capacidad predictiva en el escenario 1 y 2, junto a su intervalo de confianza del 95 %.

A continuación, se muestran las gráficas, realizadas en el programa informático R, en las que se representa la bondad del ajuste:

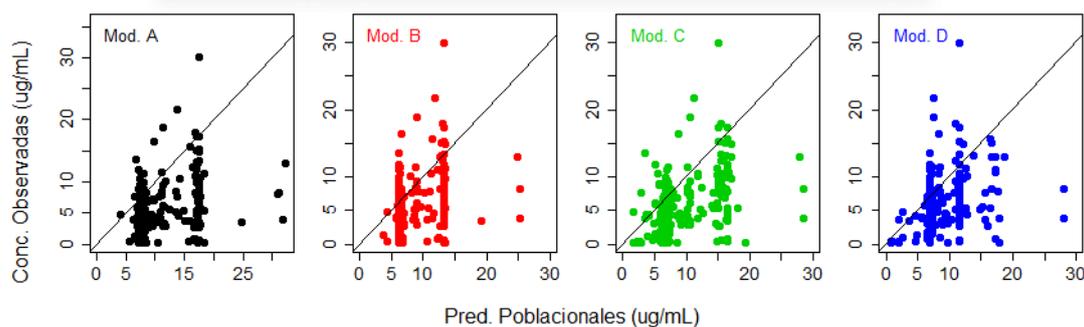


Figura 3. Bondad de ajuste en el escenario 0.

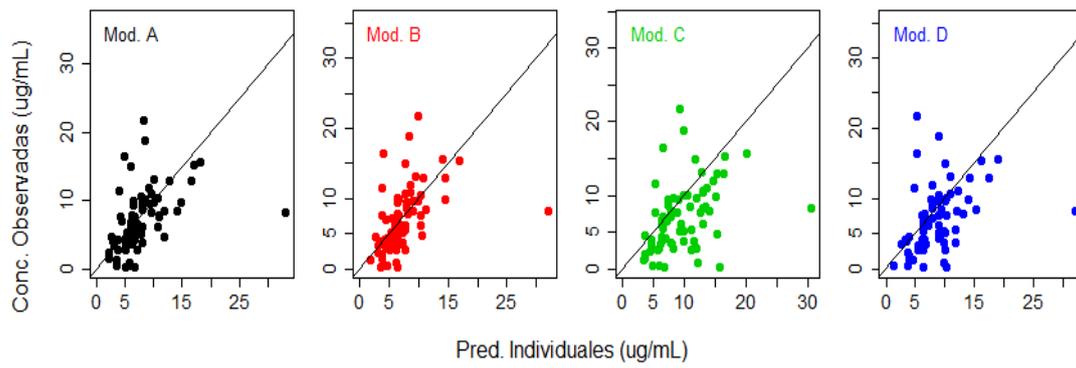


Figura 4. Bondad de ajuste en el escenario 1.

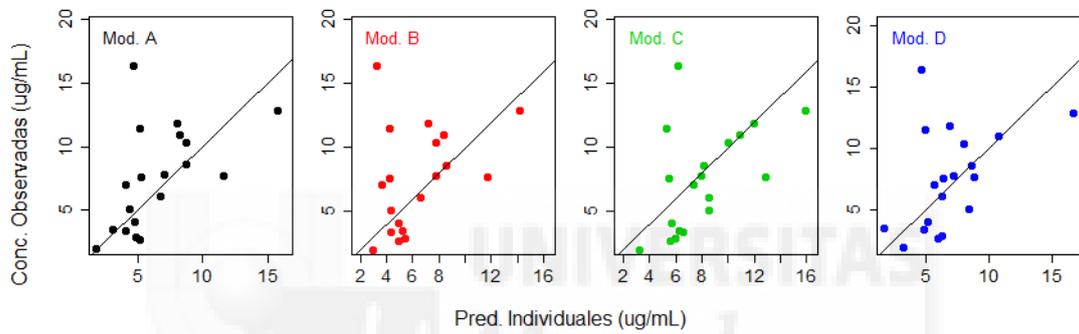


Figura 5. Bondad de ajuste en el escenario 2.

5. Discusión

En el presente trabajo se ha realizado la búsqueda bibliográfica sistemática de modelos farmacocinéticos poblacionales para adalimumab, y se ha evaluado la adecuación de dichos modelos y su capacidad predictiva en pacientes diagnosticados con CU y EC, en el HGUA.

De todos los pacientes encontrados en el rango de fechas estudiado, se eliminaron 116 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.

Todos los modelos encontrados en la literatura incluidos en este trabajo solo incluyen pacientes con Enfermedad de Crohn. Sin embargo, un 14.5 % de los pacientes incluidos en este estudio fueron diagnosticados de Colitis Ulcerosa. Una futura línea de investigación sería estratificar el análisis por enfermedad. En cuanto a las covariables utilizadas, la covariable "Actividad clínica de la enfermedad" no fue posible recogerla en la base de datos al no estar disponible en las historias clínicas. Por lo tanto, el valor de la covariable se imputó al valor poblacional descrito en cada modelo.

Los datos obtenidos de exactitud y precisión en la evaluación de la adecuación de los modelos (escenario 0) y en el estudio de la capacidad predictiva de cada modelo para el escenario 1, muestran que el modelo B es el más exacto y preciso, al tener unos valores de exactitud y precisión que se aproximan más a 0.

Por otro lado, en la Tabla 4 se muestra que en el escenario 2 los valores de exactitud y precisión de los modelos C y D son muy parecidos y más exactos y precisos que los del modelo B, siendo éste el que peores valores presenta. Este resultado puede explicarse debido al reducido número de pacientes incluidos en el escenario 2 (16) en comparación con el escenario 1 (55), y, por tanto, una menor potencia y fiabilidad.

Otra limitación del estudio es el hecho de que el modelo C se trata de un modelo pediátrico y la extrapolación en adultos puede no corresponderse a la realidad ya que en nuestro estudio todos los pacientes son adultos y, algunos de ellos, incluso pacientes de avanzada edad.



6. Conclusiones

Tras la revisión sistemática en tres bases de datos y revisar 218 artículos, se encontraron cuatro artículos con modelos poblacionales farmacocinéticos de adalimumab en pacientes con EII.

De los modelos incluidos, el que describe mejor los datos procedentes del HGUA, es el Modelo B (Ternant D et al, 2015) al ser el que mejor se comporta en el escenario 0 y 1.

A pesar de que los resultados no son concluyentes para seleccionar un modelo definitivo en el escenario 2, el Modelo B es el que debe implementarse en el HGUA para individualizar la dosis de adalimumab en pacientes diagnosticados de EII, aunque sería necesario volver a realizar el análisis más adelante, con una base de datos más completa en el escenario 2, para poder confirmar la utilización de este modelo en todos los escenarios.



7. Referencias

- ¹ Ondategui-Parra S. Enfermedad inflamatoria intestinal: situación actual y retos asistenciales. Ernst & Young, 2016. [11 agosto 2018]
- ² Bernstein CN, Eliakim A, Fedail S, Fried M, Geary R, Goh KL, et al. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines Inflammatory Bowel Disease. *J Clin Gastroenterol.* 2016;50(10):803-18. DOI: 10.1097/MCG.0000000000000660 [26 enero 2019]
- ³ Fakhoury M, Negrulj R, Mooranian A, Al-Salami, H. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and treatments. *J Inflamm Res.* 2014; 7: 113–20. DOI: 10.2147/JIR.S65979 [26 enero 2019]
- ⁴ National Health Service (NHS). Inflammatory bowel disease [sede Web]. London, England: NHS; [25 Abril 2017] Disponible en: <https://www.nhs.uk/conditions/inflammatory-bowel-disease/> [26 enero 2019].
- ⁵ Cabriada JL, Vera I, Domènech E, Barreiro-de Acosta M, Esteve M., Gisbert J, et al. Recommendations of the Spanish Working Group on Crohn's Disease and Ulcerative Colitis on the use of anti-tumor necrosis factor drugs in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol.* 2013;36(3):127-46. DOI: 10.1016/j.gastrohep.2013.01.002 [26 enero 2019]
- ⁶ Canadian Institutes of Health Research, Alberta Innovates - Health Solutions, The Metabolomics Innovation Centre (TMIC). DrugBank: Adalimumab [sede Web]. Alberta, Canada; [13 Junio 2005/ 28 Enero 2019] Disponible en: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00051> [29 enero 2019].
- ⁷ Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica Humira®. [sede Web]. Madrid, España: AEMPS. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/> [29 enero 2019]
- ⁸ Roblin X, Marotte H, Rinaudo M, del Tedesco E, Moreau A, Phelip JM. Association between pharmacokinetics of adalimumab and mucosal healing in patients with inflammatory bowel diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014; 12(1):80-4. DOI: 10.1016/j.cgh.2013.07.010 [29 enero 2019]
- ⁹ Escobar L. Therapeutic drug monitoring and practical aspects of pharmacokinetics. *Rev Med Clin Condes.* 2016;27(5):605-14. DOI: 10.1016/j.rmclc.2016.09.006 [30 enero 2019]
- ¹⁰ Roda G, Jharap B, Neeraj N, Colombel JF. Loss of Response to Anti-TNFs: Definition, Epidemiology, and Management. *Clin Transl Gastroenterol.* 2016;7:e135. DOI: 10.1038/ctg.2015.63 [30 enero 2019]
- ¹¹ Ma C, Huang V, Fedorak DK, Kroeker KI, Dieleman LA, Halloran BP, et al. Adalimumab dose escalation is effective for managing secondary loss of response in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;40(9):1044-55. DOI: 10.1111/apt.12940 [30 enero 2019]

-
- ¹² Yanai H, Lichtenstein L, Assa A, Mazor Y, Weiss B, Levine A, et al. Levels of drug and antidrug antibodies are associated with outcome of interventions after loss of response to infliximab or adalimumab. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(3):522-30. DOI: 10.1016/j.cgh.2014.07.029 [30 enero 2019]
- ¹³ Vande Casteele 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. DOI: 10.1002/jcph.374 [24 agosto 2018]
- ¹⁴ Lopetuso LR, Gerardi V, Papa V, Scaldaferri F, Rapaccini GL, Gasbarrini A, et al. Can We Predict the Efficacy of Anti-TNF- α Agents? *Int J Mol Sci*. 2017;14(9):E1973. DOI: 10.3390/ijms18091973 [24 agosto 2018]
- ¹⁵ Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Botplus: Adalimumab [sede Web]. Madrid, España: Portalfarma; 2018. Disponible en: <https://botplusweb.portalfarma.com/botplus.aspx> [26 agosto 2018]
- ¹⁶ Blanco Pérez JJ, Aranda Torres A, Pego Reigosa JM, Núñez Delgado M, Temes Montes E, Guerra Vales JL. Pulmonary tuberculosis associated to adalimumab: a study of 3 cases. *Arch Bronconeumol*. 2010;46(4):203-5. DOI: 10.1016/j.arbres.2009.07.007 [26 agosto 2018]
- ¹⁷ Singh J, Wells G, Christensen R, Tanjong Ghogomu E, Maxwell L, MacDonald J, et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;16(2):CD008794. DOI: 10.1002/14651858.CD008794 [26 agosto 2018]
- ¹⁸ Menees SB, Powell C, Kurlander J, Goel A, Chey WD. A meta-analysis of the utility of C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, fecal calprotectin, and fecal lactoferrin to exclude inflammatory bowel disease in adults with IBS. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(3):444-54. DOI: 10.1038/ajg.2015.6 [30 enero 2019]
- ¹⁹ Walsham NE, Sherwood RA. Fecal calprotectin in inflammatory bowel disease. *Clin Exp Gastroenterol*. 2016;9:21-9. DOI: 10.2147/CEG.S51902 [30 enero 2019]
- ²⁰ Beal SL, Sheiner LB, Boeckmann AJ, and Bauer RJ (eds) NONMEM 7.3.0 Users Guides. (1989–2013). ICON Development Solutions, Hanover, MD. Disponible en: ftp://nonmem.iconplc.com/Public/nonmem_730/guides [14 mayo 2019]
- ²¹ R Core Team (2017). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. Disponible en: <https://www.R-project.org/> [14 mayo 2019]
- ²² RStudio (2018). RStudio: Integrated development environment for R (Version 1.1.414) [Computer software]. Boston, MA. Retrieved May, 2018. Disponible en: <http://www.rstudio.org/> [14 mayo 2019]

²³ Berends SE, Strik AS, Van Selm JC, Löwenberg M, Ponsioen CY, D'Haens GR, et al. Explaining Interpatient Variability in Adalimumab Pharmacokinetics in Patients With Crohn's Disease. *Ther Drug Monit.* 2018;40(2):202-11. DOI: 10.1097/FTD.0000000000000494 [27 enero 2019]

²⁴ Ternant D, Karmiris K, Vermeire S, Desvignes C, Azzopardi N, Bejan-Angoulvant T, et al. Pharmacokinetics of adalimumab in Crohn's disease. *Eur J Clin Pharmacol.* 2015;71(9):1155-7. DOI: 10.1007/s00228-015-1892-1 [27 enero 2019]

²⁵ Food and Drug Administration (FDA). HUMIRA: Clinical pharmacology and biopharmaceutics review(s). FDA. 2008. [27 enero 2019]

²⁶ Sharma S, Eckert D, Hyams JS, Mensing S, Thakkar RB, Robinson AM, et al. Pharmacokinetics and exposure-efficacy relationship of adalimumab in pediatric patients with moderate to severe Crohn's disease: results from a randomized, multicenter, phase-3 study. *Inflamm Bowel Dis.* 2015;21(4):783-92. DOI: 10.1097/MIB.0000000000000327 [8 marzo 2019]

