

Validación de modelos farmacocinéticos poblacionales para la individualización farmacoterapéutica del tratamiento con Infliximab



GRADO EN FARMACIA

Sant Joan d'Alacant

Lunes, 4 de diciembre del 2017

Autora: Cristina Esclapez Sepulcre

Tutores: Dr. Ricardo Nalda Molina / Dra. Amelia Ramón López

Modalidad: A – trabajo experimental



ÍNDICE

RESUMEN	3
INTRODUCCIÓN	5
Enfermedad Inflamatoria Intestinal.....	5
Infliximab.....	6
Individualización farmacocinética.....	7
OBJETIVOS	8
MATERIAL Y MÉTODOS.....	9
Diseño del estudio.....	9
Modelos farmacocinéticos poblacionales.....	9
Búsqueda bibliográfica.....	10
Análisis de los datos	12
Programas Informáticos	15
Validación de los modelos	16
RESULTADOS	18
Datos demográficos	18
Modelos farmacocinéticos poblacionales.....	19
Exactitud y precisión	22
DISCUSIÓN	26
CONCLUSIONES.....	27
AGRADECIMIENTOS	28
BIBLIOGRAFÍA	29

RESUMEN

Antecedentes: El infliximab es un fármaco utilizado en la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) que presenta una elevada variabilidad interindividual. Para individualizar el tratamiento a partir de las concentraciones plasmáticas (Cp) se utilizan modelos farmacocinéticos poblacionales (FCP) que permiten predecir las Cp futuras y valorar si el paciente se encuentra o no dentro del intervalo terapéutico.

Objetivos: Realizar una búsqueda bibliográfica de los modelos FCP de infliximab y validar dichos modelos para determinar el de mayor capacidad predictiva en los pacientes del Hospital General Universitario de Alicante (HGUA).

Material y métodos: Estudio observacional retrospectivo. Criterios de inclusión: pacientes adultos monitorizados en el HGUA, diagnosticados de EII y en tratamiento con infliximab con al menos una monitorización de la Cp de infliximab durante la inducción y dos monitorizaciones en la fase de mantenimiento. Los modelos FCP encontrados en la literatura científica se han implementado en NONMEM®. Para llevar a cabo el análisis de la capacidad predictiva de dichos modelos se han generado dos escenarios distintos en función de las Cp incluidas. Los parámetros utilizados para validar los modelos FCP fueron la exactitud y la precisión.

Resultados: Se incluyeron 28 pacientes. Se han encontrado 5 modelos FCP. La exactitud de las predicciones en los escenarios 1 y 2 fueron: MOD1: -6.35 y -3.58; MOD2: -6.37 y -4.54; MOD3: -61.86 y -18.30; MOD4: -1.41 y -0.54; MOD5: -2.32 y -3.23, respectivamente. La precisión de las predicciones en los escenarios 1 y 2 fueron: MOD1: 22.74 y 8.10; MOD2: 23.65 y 10.96; MOD3: 215.56 y 43.00; MOD4: 3.96 y 1.44; MOD5: 4.63 y 6.98, respectivamente.

Conclusiones: El MOD4 es el modelo FCP con mayor capacidad predictiva en la población estudiada.

Palabras clave: infliximab, farmacocinética, capacidad predictiva

ABSTRACT

Background: Infliximab is used in inflammatory bowel disease (IBD) and it has a high interindividual variability. To individualize the treatment from the serum concentrations (Cp), population pharmacokinetic models (FCP) are used to predict future Cp and assess whether the patient is within the therapeutic range or not.

Aims: To carry out a bibliographic search of the FCP models of infliximab and validate the models to determine the one with greater predictive capacity in the patients of the General University Hospital of Alicante. (HGUA).

Methods: Retrospective observational study. Inclusion criteria: adult patients monitored in the HGUA, diagnosed of IBD and in treatment with infliximab with at least one monitoring of the Cp of infliximab during the induction and two monitoring in the maintenance phase. The FCP models found in the scientific literature have been implemented in NONMEM®. To carry out the analysis of the predictive capacity of these models, two different settings have been generated based on the Cp included. The parameters used to validate the FCP models were accuracy and precision.

Results: 28 patients were included. 5 FCP models have been found. The accuracy of the predictions in settings 1 and 2 were: MOD1: -6.35 and -3.58; MOD2: -6.37 and -4.54; MOD3: -61.86 and -18.30; MOD4: -1.41 and -0.54; MOD5: -2.32 and -3.23, respectively. The accuracy of the predictions in settings 1 and 2 were: MOD1: 22.74 and 8.10; MOD2: 23.65 and 10.96; MOD3: 215.56 and 43.00; MOD4: 3.96 and 1.44; MOD5: 4.63 and 6.98, respectively.

Conclusions: The MOD4 is the FCP model with greater predictive capacity in the population studied.

Keywords: infliximab, pharmacokinetics, predictive capacity

INTRODUCCIÓN

Enfermedad Inflamatoria Intestinal

Este trabajo se ha realizado en pacientes que presentan enfermedad inflamatoria intestinal (EII). La EII es una patología inflamatoria de etiología desconocida y de carácter crónico en la que el sistema inmunitario ataca tejidos del tubo digestivo, provocando lesiones de diversa gravedad. La colitis ulcerosa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC) son las afecciones intestinales con mayor incidencia y prevalencia dentro de la EII¹.

La EII supone importantes pérdidas en la calidad de vida de los pacientes. La sintomatología más común incluye diarrea, tenesmo y dolor abdominal, y aproximadamente el 50% de los pacientes afirma que la EII les produce demasiada fatiga y cansancio como para llevar a cabo sus actividades diarias con normalidad².

La CU y la EC están adquiriendo un interés especial debido al incremento de casos y de población afectada que se ha registrado en los últimos años. Desde el 2011 hasta la actualidad la prevalencia mundial ha aumentado un 2,8%, y se estima que continúe aumentando de manera constante durante los próximos años³. Además, la EII tiene un elevado impacto económico para el sistema sanitario. El coste total de la enfermedad asciende a 1083 millones de euros anuales⁴, lo que equivale al 1.8% del total del gasto público sanitario en España en 2013.

El 90% de los pacientes con EII necesita tratamiento farmacológico. Entre los tratamientos utilizados destacan las terapias biológicas, que son administradas hasta a un 30% de los pacientes y han supuesto un punto de inflexión en el tratamiento de la EII, ya que constituyen una alternativa que mejora el estado de salud de un gran número de pacientes que no obtenían eficacia terapéutica con los fármacos convencionales⁵.

Infliximab

El infliximab es uno de los medicamentos biológicos utilizados en la EII. Es un anticuerpo monoclonal IgG1 humano-murino quimérico producido en células de hibridoma murino mediante tecnología de ADN recombinante que neutraliza la actividad biológica del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α). Está aprobado para el tratamiento de la artritis reumatoide, la espondilitis anquilosante, la artritis psoriásica, la psoriasis, la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa⁶.

Se administra en infusión intravenosa y presenta un efecto muy rápido, produciendo una reducción de diversos parámetros inflamatorios a las 24h de la infusión, y un efecto clínico evidente a los 7-14 días en una importante proporción de pacientes. No obstante, su utilización se acompaña de potenciales efectos adversos, especialmente una mayor incidencia de infecciones y reactivación de tuberculosis pulmonar⁷.

La posología indicada en la EC y la CU consta de una fase de inducción en la que se administran generalmente dosis de 5 mg/kg en las semanas 0, 2 y 6. El objetivo de esta primera fase es conseguir que el paciente alcance lo más rápido posible el estado estacionario, estado de equilibrio que se consigue cuando la velocidad de entrada del fármaco se iguala a la velocidad de eliminación⁸. Para ello, bien se administran dosis elevadas de fármaco o bien se acorta el intervalo posológico, como en este caso. Pasadas 8 semanas el paciente ya se encuentra en estado estacionario, por lo que se inicia la fase de mantenimiento, en la que se administran, en la mayoría de pacientes, dosis de 5 mg/kg cada 8 semanas con el objetivo de mantener las concentraciones plasmáticas de infliximab dentro del intervalo terapéutico, entre 3 y 7 mg/L. El intervalo terapéutico es el rango de concentraciones plasmáticas en el que podemos obtener la máxima eficacia con la mínima toxicidad. Por encima de dicho intervalo se incrementa considerablemente la posibilidad de sufrir un evento adverso, mientras que por debajo del intervalo no se produce eficacia terapéutica.

Individualización farmacocinética

La variabilidad interindividual del infliximab ha sido descrita en numerosos estudios⁹. Su farmacocinética está condicionada por determinadas variables como la albúmina, el desarrollo de anticuerpos frente a infliximab, el peso corporal y el sexo, entre otras¹⁰. Como consecuencia, la respuesta farmacológica obtenida tras la administración de una determinada dosis de fármaco puede ser muy distinta de unos individuos a otros, ya que es probable que no todos los pacientes alcancen las mismas concentraciones plasmáticas con la misma dosis, observándose, por tanto, efectos terapéuticos en algunos pacientes, ineficacia en otros e incluso toxicidad en un determinado porcentaje de los mismos.

Esta variabilidad interindividual, unida al estrecho intervalo terapéutico del infliximab, determina la necesidad de individualizar el tratamiento farmacológico, es decir, adaptarlo a las necesidades de cada paciente. Para ello se puede recurrir a la monitorización de concentraciones plasmáticas del fármaco, que consiste en utilizar datos de concentraciones plasmáticas y combinarlos con criterios farmacocinéticos y modelos farmacocinéticos poblacionales, con el objetivo de predecir las concentraciones plasmáticas futuras y optimizar el tratamiento¹¹. Dicha optimización se realiza mediante una aproximación bayesiana, que combina la información a priori (modelos poblacionales) con la información a posteriori (concentraciones plasmáticas), y pretende minimizar la posible toxicidad del tratamiento e incrementar la eficacia del mismo, estableciendo el régimen posológico más adecuado para cada paciente en particular.

En el Hospital General Universitario de Alicante (HGUA) se está utilizando un determinado modelo farmacocinético poblacional para llevar a cabo la individualización posológica del infliximab. Sin embargo, no se ha evaluado si este modelo es el que presenta mejor capacidad predictiva en los pacientes del HGUA o si, por el contrario, existe en la literatura científica otro modelo farmacocinético poblacional que se ajuste mejor a dicha población.

OBJETIVOS

Los objetivos de este trabajo son:

1. Realizar una búsqueda bibliográfica de los modelos farmacocinéticos poblacionales de infliximab.
2. Validar los modelos farmacocinéticos poblacionales para determinar el de mayor capacidad predictiva durante la inducción en la población de pacientes monitorizados en el Hospital General Universitario de Alicante.



MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Se ha realizado un estudio observacional retrospectivo en el cual fueron incluidos 28 pacientes. Los criterios de inclusión fueron: pacientes mayores de edad cuyo seguimiento e informes de la monitorización farmacocinética fue realizado en el HGUA, diagnosticados de EII y en tratamiento con infliximab, a los que se les ha realizado, al menos, una monitorización de la concentración plasmática de infliximab durante la inducción y dos monitorizaciones al inicio de la fase de mantenimiento. Se han utilizado los datos de concentraciones plasmáticas de inducción dado que permiten realizar la individualización posológica desde el inicio del tratamiento.

Modelos farmacocinéticos poblacionales

Los modelos farmacocinéticos describen la concentración plasmática de fármaco en el tiempo tras una determinada pauta de administración. Con el objetivo de que pueda aplicarse a un gran número de pacientes, una ecuación farmacocinética debe tener en cuenta la variabilidad de los parámetros farmacocinéticos. El conocimiento de los parámetros farmacocinéticos medios no es suficiente para determinar la dosis apropiada en un paciente individual; también es necesario conocer la magnitud de la variabilidad interindividual en la cinética poblacional de los pacientes¹². Así pues, el análisis de los parámetros farmacocinéticos debe proporcionar tanto los parámetros individuales como las estimaciones de la variabilidad dentro de la población (medias y varianzas) de dichos parámetros.

Los modelos farmacocinéticos poblacionales, por tanto, son una herramienta que permite predecir las concentraciones plasmáticas futuras del paciente con un determinado régimen posológico, con el fin de valorar si el paciente se encontrará o no dentro del intervalo terapéutico. Estos modelos se obtienen, generalmente, a partir de los resultados de ensayos clínicos, por lo que las covariables que incluyen dependen de las características de la población en la

que se han estudiado. Así pues, la capacidad predictiva de los modelos puede variar al cambiar de población.

Búsqueda bibliográfica

Se realizó una búsqueda bibliográfica para comprobar cuántos modelos farmacocinéticos poblacionales de infliximab han sido publicados en la literatura científica.

En primer lugar, se eligieron las palabras clave para llevar a cabo la búsqueda bibliográfica. Dichas palabras fueron “infliximab”, “farmacocinética” y “enfermedad inflamatoria intestinal”. Se comprobó a través del DeCS que las palabras claves coincidían con los descriptores y se escogieron los correspondientes MeSH (*Medical Subject Headings*¹³): “infliximab”, “pharmacokinetics” e “Inflammatory Bowel Disease”.

La búsqueda se llevó a cabo en la base de datos Medline el 6 de junio de 2017 a través del buscador Pubmed, y se encontraron 105 resultados con la siguiente ecuación de búsqueda:

```
("infliximab"[Mesh] OR "infliximab"[Title/Abstract]) AND  
("pharmacokinetics"[Mesh] OR "pharmacokinetics"[Title/Abstract]) AND  
("Inflammatory Bowel Diseases"[MeSH Terms] OR "Inflammatory Bowel  
Disease"[Title/Abstract])
```

A continuación, se filtró la búsqueda añadiendo el término “population pharmacokinetics”, obteniendo 14 resultados con la siguiente ecuación:

```
((("infliximab"[Mesh] OR "infliximab"[Title/Abstract]) AND  
("pharmacokinetics"[Mesh] OR "pharmacokinetics"[Title/Abstract]) AND  
("Inflammatory Bowel Diseases"[MeSH Terms] OR "Inflammatory Bowel  
Disease"[Title/Abstract])) AND (("population"[MeSH Terms] OR "population"[All  
Fields] OR "population groups"[MeSH Terms] OR ("population"[All Fields] AND  
"groups"[All Fields]) OR "population groups"[All Fields]) AND
```

("pharmacokinetics"[Subheading] OR "pharmacokinetics"[All Fields] OR "pharmacokinetics"[MeSH Terms])).

Se descartaron 9 resultados puesto que no incluían ningún modelo farmacocinético poblacional, de manera que finalmente se obtuvieron 5 resultados acordes a nuestros criterios de búsqueda (figura 1).

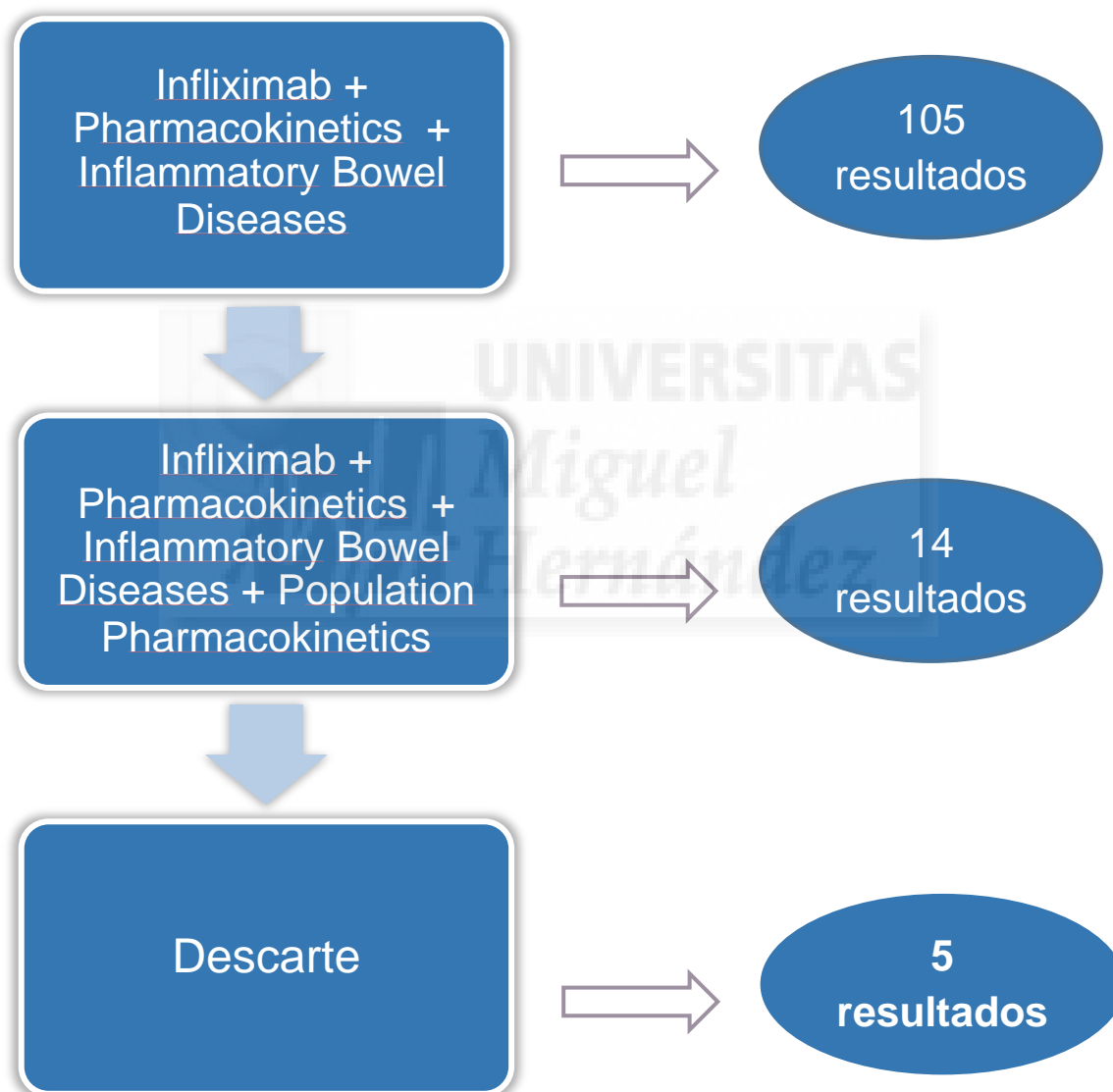


Figura 1. Diagrama de la búsqueda bibliográfica.

Análisis de los datos

El farmacéutico responsable de la unidad de farmacocinética del HGUA inició la base de datos de los pacientes, asignando a cada uno de ellos un número identificativo anónimo (ID) para preservar su identidad. A partir de esta base de datos inicial, se recopilaron todas las concentraciones plasmáticas de infliximab de los pacientes, junto con determinados parámetros extraídos del historial clínico con especial relevancia en la farmacocinética del infliximab, como el peso, la albúmina, el uso concomitante de inmunomoduladores, la PCR, la calprotectina y el HBI (*Harvey-Bradshaw index*¹⁴). Estos parámetros han sido descritos en los diferentes modelos como covariables. El HBI es un índice utilizado en la EII que mide la severidad de la patología basándose en diversos parámetros clínicos como el bienestar del paciente, el dolor abdominal, el número de deposiciones por día, etc. Se utilizó el valor 0 para designar la enfermedad de Chron, el uso de infliximab (Remicade® y Remsima®), el género masculino, la ausencia de anticuerpos frente a infliximab y la inexistencia de tratamiento concomitante con inmunomoduladores. Por el contrario, el valor 1 indica colitis ulcerosa, la utilización del biosimilar (Inflectra®), género femenino, desarrollo de anticuerpos frente a infliximab y tratamiento concomitante con inmunomoduladores. Se empleó el valor -1 cuando no se disponía de los valores reales. Se creó una base de datos en la que se incorporaron todos los datos de cada paciente y que posteriormente fue procesada en NONMEM® y R® (figuras 2 y 3).

S19378																			
#ID	Fecha	Hora	EVID	DV	AMT	RATE	II	WGT	ALB	SEX	ATI	INM	DX	FARMACC	PCR	CALPRO	HBI		
19325	126	10/12/2015	11:00	1		250	500	0	54	2,75	1	0	0	1	0	1,33	-1	-1	
19326	126	10/12/2015	14:00	2		0	0	0	54	2,75	1	0	0	1	0	1,33	-1	-1	
19327	126	11/12/2015	14:00	2		0	0	0	54	2,75	1	0	0	1	0	1,33	-1	-1	
19328	126	12/12/2015	14:00	2		0	0	0	54	2,75	1	0	0	1	0	1,33	-1	-1	
19329	126	13/12/2015	14:00	2		0	0	0	54	2,75	1	0	0	1	0	1,33	-1	-1	
19330	126	14/12/2015	14:00	2		0	0	0	54	2,75	1	0	0	1	0	1,33	-1	-1	
19331	126	14/12/2015	14:00	2		0	0	0	54	2,75	1	0	0	1	0	1,33	-1	-1	
19332	126	16/12/2015	14:00	2		0	0	0	54	2,75	1	0	0	1	0	1,33	-1	-1	
19333	126	17/12/2015	14:00	2		0	0	0	54	2,75	1	0	0	1	0	1,33	-1	-1	
19334	126	21/12/2015	14:00	0	8,43	0	0	0	54	2,75	1	0	0	1	0	1,33	-1	-1	
19335	126	29/12/2015	10:59	2		0	0	0	54	2,75	1	0	0	1	0	1,33	-1	-1	
19336	126	29/12/2015	11:00	1		250	500	0	54	2,75	1	0	0	1	0	1,33	-1	-1	
19337	126	29/12/2015	14:00	2		0	0	0	54	2,75	1	0	0	1	0	1,33	-1	-1	
19338	126	30/12/2015	14:00	2		0	0	0	54	2,75	1	0	0	1	0	1,33	-1	-1	
19339	126	31/12/2015	14:00	2		0	0	0	54	2,75	1	0	0	1	0	1,33	-1	-1	
19340	126	01/01/2016	14:00	2		0	0	0	54	2,75	1	0	0	1	0	1,33	-1	-1	
19341	126	02/01/2016	14:00	2		0	0	0	54	2,75	1	0	0	1	0	1,33	-1	-1	
19342	126	02/01/2016	14:00	2		0	0	0	54	2,75	1	0	0	1	0	1,33	-1	-1	
19343	126	04/01/2016	14:00	2		0	0	0	54	2,75	1	0	0	1	0	1,33	-1	-1	
19344	126	05/01/2016	14:00	2		0	0	0	54	2,75	1	0	0	1	0	1,33	-1	-1	
19345	126	12/01/2016	14:00	2		0	0	0	54	2,75	1	0	0	1	0	1,33	-1	-1	
19346	126	19/01/2016	14:00	2		0	0	0	54	2,75	1	0	0	1	0	1,33	-1	-1	
19347	126	26/01/2016	14:00	2		0	0	0	54	2,75	1	0	0	1	0	1,33	-1	-1	
19348	126	27/01/2016	10:59	2		0	0	0	54	3,43	1	0	0	1	0	0,59	2721	-1	
19349	126	27/01/2016	11:00	1		250	500	0	54	3,43	1	0	0	1	0	0,59	2721	-1	
19350	126	27/01/2016	14:00	2		0	0	0	54	3,43	1	0	0	1	0	0,59	2721	-1	
19351	126	28/01/2016	14:00	2		0	0	0	54	3,43	1	0	0	1	0	0,59	2721	-1	

Figura 2. Base de datos de los pacientes. ID: número identificativo de los pacientes, EVID: tipo de evento: 0: concentración plasmática / 1: dosis / 2: estimaciones, DV: concentración plasmática, AMT: dosis, RATE: ritmo de infusión, II: intervalo interdosis, WGT: peso, ALB: albúmina, SEX: sexo, ATI: anticuerpos frente a infliximab, INM: uso concomitante de inmunomoduladores, Dx: diagnóstico, Fármaco: infliximab/biosimilar, PCR: proteína C reactiva, CALPRO: calprotectina fecal, HBI: *Harvey-Bradshaw index*.

Pacientes infliximab INDUCCIÓN - Excel

ARCHIVO INICIO INSERTAR DISEÑO DE PÁGINA FÓRMULAS DATOS REVISAR VISTA

Calibri 11 Fuente Alineación Número Forma condicio

	A	B	C	D	E	F	G	H	I
	ID	HOSPITAL	Dx	Infliximab	FNAC	Edad	Peso	Albúmina	Sexo
2	110	HGUA	1	0	24/05/1971	46	72	3.817895	1
3	126	HGUA	1	0	25/04/1996	21	54.37306	3.995192	1
4	151	VILLAJYOYOSA	1	1	27/02/1987	30	62	4.1	0
5	162	HGUA	1	0	12/04/1992	25	63.62581	3.467	0
6	163	HGUA	1	1	31/05/1967	50	58.92818	3.374475	1
7	165	HGUA	1	0	15/12/1982	34	52	4.086848	1
8	177	VILLAJYOYOSA	0	0	22/09/1972	45	82.47638	3.509843	0
9	180	VILLAJYOYOSA	0	1	25/02/1963	54	65	2.2	1
10	186	VILLAJYOYOSA	0	1	02/09/1972	45	58	3.6	1
11	187	ELCHE	1	0	06/05/1962	55	90	2.3475	0
12	188	VILLAJYOYOSA	0	1	21/09/1960	56	56	4.44	1
13	200	VILLAJYOYOSA	0	1	14/10/1999	18	62.4	4.3	0
14	201	ELCHE	1	0	08/09/1990	27	75.70658	4.435987	0
15	203	VILLAJYOYOSA	0	1	19/08/1942	75	66.61981	3.4	1
16	225	HGUA	1	1	24/07/1966	51	70	4.146774	0
17	231	HGUA	0	1	01/09/1986	31	84	3.691194	1
18	236	HGUA	1	1	03/06/1970	47	71	3.86	1
19	237	HGUA	0	1	28/09/1964	53	70.50321	3.3	1
20	258	HGUA	1	1	26/09/1955	62	89	3.597059	0
21	265	HGUA	0	1	02/01/1992	25	60	3.844928	1
22	266	HGUA	1	0	21/01/1970	47	54	3.64434	1
23	267	HGUA	0	1	18/06/1959	58	95.5	3.190536	1
24	279	HGUA	1	0	21/04/1989	28	72.23282	3.746565	0
25	285	HGUA	0	1	29/09/1996	21	77.5	4.057258	0
26	288	HGUA	0	1	26/12/1944	72	57.9	3.53871	1
27	289	HGUA	0	1	29/07/1996	21	65	3.7	0
28	293	HGUA	0	1	10/02/1996	21	76.5	4	0
29	302	HGUA	0	1	10/01/1948	69	88	3.7	0
30									
31		n = 28	Dx		MEDIA	42.39285714	69.65235	3.681861	
32		Hombres = 13 (46.4%)	Chron = 15		DESV. ESTÁNDAR	17.10174192	12.14395	0.514666	
33		Mujeres = 15 (53.5%)	CU = 13		IC (95%)	6.334457456	4.498101	0.190631	
34									

Figura 3. Resumen de la base de datos de los pacientes. Dx: diagnóstico. FNAC: fecha de nacimiento.

Se generaron dos escenarios distintos para llevar a cabo el análisis de la capacidad predictiva de los modelos farmacocinéticos. En el primer escenario, se tomó únicamente la primera concentración plasmática de inducción del paciente, y a partir de ésta se estimó la primera concentración de mantenimiento en todos los pacientes con los distintos modelos. En el segundo escenario, se incluyeron la primera concentración plasmática de inducción y la primera de mantenimiento y, partiendo de ambas, se estimó la segunda concentración plasmática de mantenimiento. La finalidad de generar dos situaciones distintas es evaluar cómo mejora la capacidad predictiva en los diferentes modelos al incluir una segunda concentración plasmática en los datos observados.

Programas Informáticos

Todos los modelos fueron implementados en el programa informático NONMEM® (*Non-linear Mixed Effect Modeling*), desarrollado para el modelado farmacocinético poblacional¹⁵. NONMEM® resuelve problemas estadísticos cuando se ajusta un modelo farmacocinético a los datos, e involucra, por un lado, la variabilidad interindividual e intraindividual de los pacientes (efectos aleatorios) y, por otro lado, los efectos de las covariables medidas (efectos fijos). De esta manera, el análisis estadístico apropiado junto con el modelo apropiado permite determinar las pautas de dosificación adecuadas.

Se utilizó R®, un programa estadístico¹⁶, para generar el análisis gráfico y las tablas de todos los modelos farmacocinéticos en ambas situaciones.

Validación de los modelos

Los parámetros utilizados para validar los modelos farmacocinéticos han sido la precisión y la exactitud. La exactitud hace referencia a la proximidad de los resultados de la medición con respecto al valor verdadero¹⁷. Estadísticamente, la exactitud está relacionada con el sesgo de estimación, de manera que cuanto menor es el sesgo, más exacta es una estimación. La exactitud se expresa mediante el error relativo de la estimación promedio (MRPE):

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

La precisión indica la dispersión del conjunto de valores obtenidos de mediciones repetidas de una magnitud. Cuanto menor es la dispersión de los valores, mayor la precisión¹⁷. La precisión, por tanto, depende únicamente de la distribución de los valores obtenidos y no del valor real. Se expresa como la raíz cuadrada del promedio de los cuadrados de los errores relativos de predicción (RMSRPE):

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

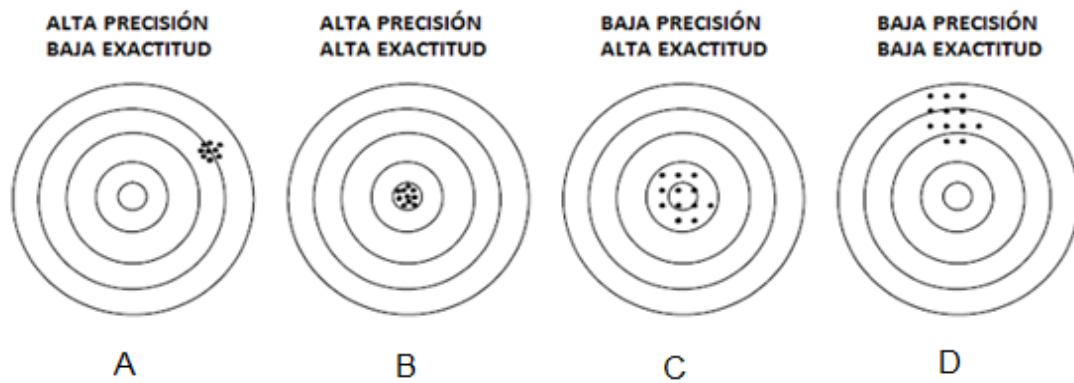
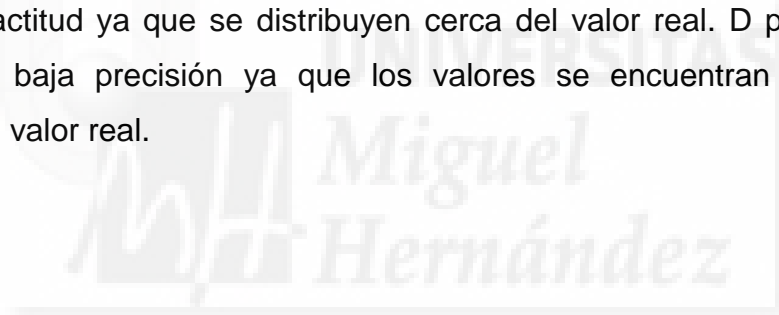


Figura 4. Diferentes ejemplos de precisión y exactitud. A presenta una elevada precisión ya que los valores están muy agrupados, pero es poco exacto dado que se encuentran muy alejados del valor real. B es muy preciso y muy exacto puesto que los valores están muy agrupados y muy cercanos al valor real.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

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

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

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

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

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.

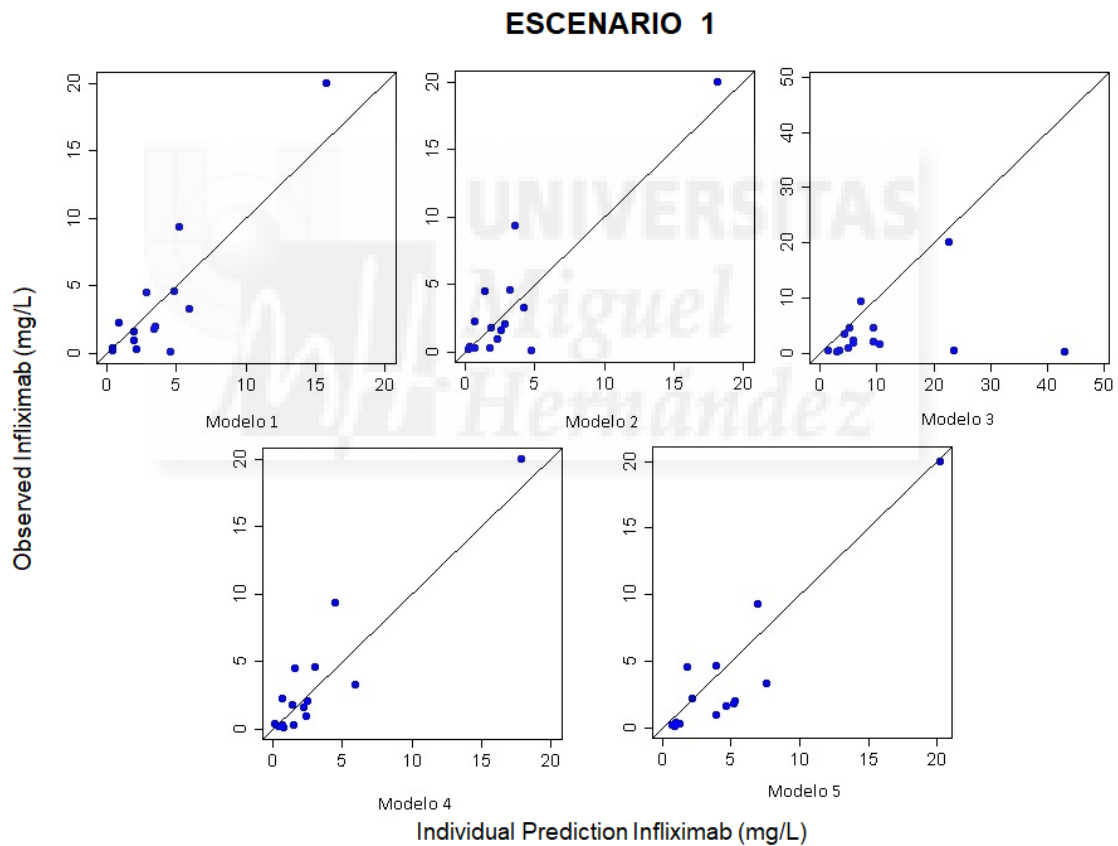


Figura 10. Concentraciones plasmáticas reales frente a concentraciones plasmáticas estimadas por los diferentes modelos para el escenario 1. Eje (x): concentración plasmática estimada (mg/L), eje (y): concentración plasmática real (mg/L).

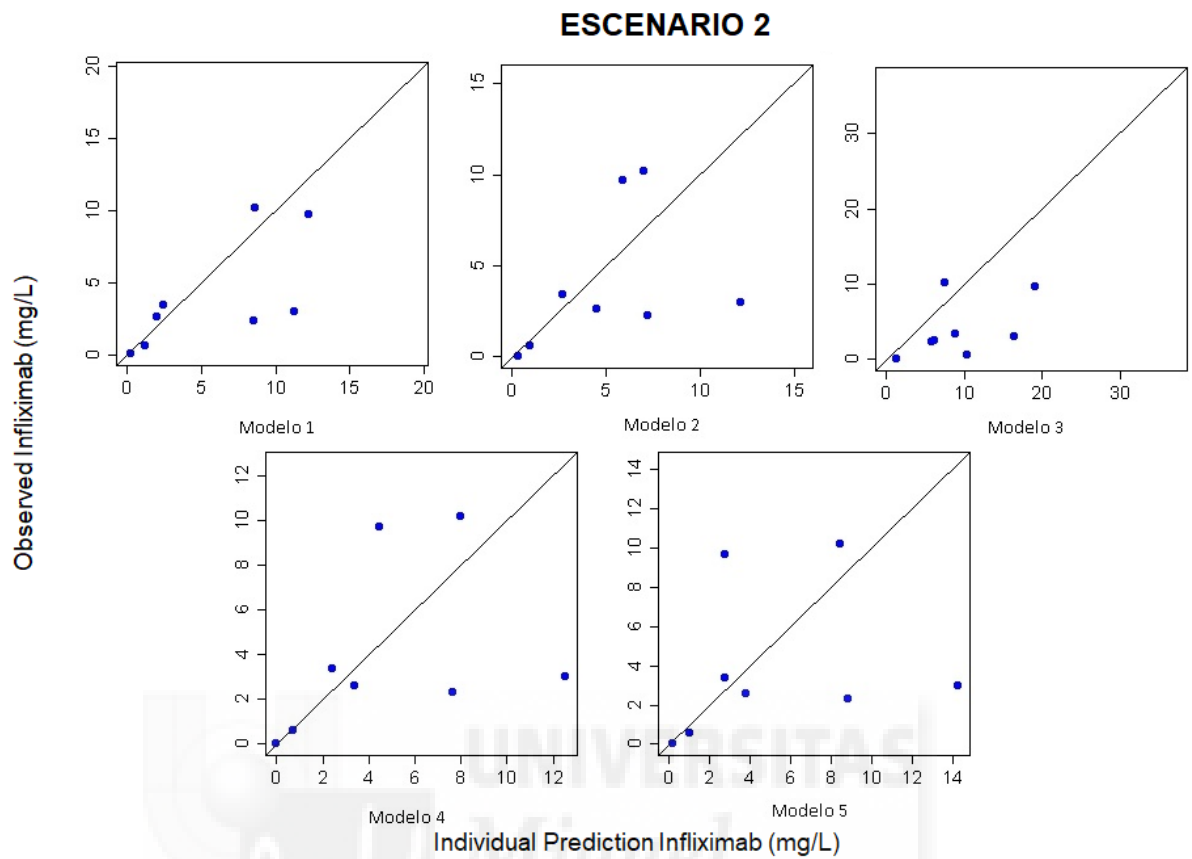


Figura 11. Concentraciones plasmáticas reales frente a concentraciones plasmáticas estimadas por los diferentes modelos para el escenario 2. Eje (x): concentración plasmática estimada (mg/L), eje (y): concentración plasmática real (mg/L).

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.