

Comparación de la capacidad de predicción de dos modelos farmacocinéticos poblacionales de Infiximab en pacientes pediátricos con Enfermedad Inflamatoria Intestinal

Autores: Miarons Font Marta¹, Clemente-Bautista Susana¹, Cabañas-Poy Maria-Josep¹, Gorgas-Torner Maria-Queralt¹, Segarra-Cantón Oscar², Álvarez-Beltrán Marina², Colom-Codina Helena³*, Padullés-Zamora Núria⁴*

¹Servicio de Farmacia, Hospital Vall d'Hebrón, Barcelona, 08035, Spain

²Unidad de Digestología Pediátrica, Hospital Vall d'Hebrón, Barcelona, 08035, Spain

³Facultad de Farmacia, Universidad de Barcelona, Barcelona, 08028, Spain

⁴Servicio de Farmacia, Hospital de Bellvitge, Hospitalet de Llobregat, 08907, Spain

*Las autoras han contribuido por igual.

mmiarons@vhebron.net

Objetivo

Comparar la capacidad predictiva de dos modelos farmacocinéticos poblacionales (PopPK) para predecir las concentraciones valle de Infiximab en pacientes pediátricos con Enfermedad de Crohn (EC) y Colitis Ulcerosa (CU).

Métodos

Estudio observacional retrospectivo en el que se incluyeron pacientes pediátricos con EC y CU en tratamiento con Infiximab desde Julio de 2016 a Julio de 2019. Se determinaron las concentraciones valle de Infiximab en muestras de suero y otras variables clínicas como el peso y la albúmina. Se utilizaron dos PopPK desarrollados por Fasanmade y col. (2011) mediante la aproximación de los modelos no lineales de efectos mixtos utilizando el programa NONMEM® v6.11: Modelo 1, desarrollado a partir de datos farmacocinéticos de pacientes adultos y pediátricos; y Modelo 2, desarrollado únicamente a partir de datos de pacientes pediátricos. Tras implementar ambos modelos en NONMEM® v7.4, se predijeron las concentraciones valle en el grupo de pacientes, utilizando la aproximación bayesiana. La capacidad de predicción de los dos modelos se evaluó mediante la comparación de las concentraciones observadas (OBS) (usando ELISA Promonitor®) vs. las concentraciones predichas individuales (IPRED). Se excluyeron las OBS fuera de los límites de cuantificación. Para validar estos modelos, se calcularon la mediana y los percentiles 2.5% y 97.5% de la exactitud y precisión en términos de error medio de predicción ($MPE = OBS - IPRED$) y de error absoluto medio de predicción ($AMPE = Abs(OBS - IPRED)$), respectivamente. Adicionalmente, se calculó la imprecisión mediante: $AMPE / mediana\ OBS$.

Resultados y Discusión

Se incluyeron 37 concentraciones de Infliximab de 17 pacientes pediátricos (13 (76.5%) varones). Las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes incluidos fueron similares a las de la población pediátrica de Fasanmade y col. La mediana de edad fue de 13.5 años (IC 95% 5-18), peso 40.3 kg (IC 95% 20.6-66.8) y concentración de albúmina sérica 4.1 mg/dL (IC 95% 2.8-4.7). Siete (41.2%) de los pacientes fueron diagnosticados de CU. La mediana de las OBS de Infliximab fue de 5.45 mg/L (IC 95% 0.2-14.4). Los resultados de la exactitud, la precisión e imprecisión se resumen en la **Tabla 1**.

Tabla 1. Exactitud y precisión de los Modelos 1 y 2.			
	Exactitud (mediana, IC 2.5% y 97.5%)	Precisión (mediana, IC 2.5% y 97.5%)	Imprecisión (%)
Modelo 1 (datos pacientes adultos y pediátricos)	0.2 (-0.35 – 2.20)	0.2 (0.01 – 2.20)	3.7
Modelo 2 (datos pacientes pediátricos)	0.1 (-0.75 – 1.60)	0.3 (0.01 – 0.60)	5.5

Conclusiones

En nuestro estudio, los dos modelos farmacocinéticos poblacionales sobreestimaron ligeramente las concentraciones de Infliximab en los pacientes pediátricos. El modelo 2 fue mejor en términos de exactitud (más cerca del cero), pero el modelo 1 lo fue en términos de precisión. En un futuro, se prevé reunir más datos para validar externamente el modelo 2 en la población pediátrica.

Referencia: Fasanmade AA, Adedokun OJ, Blank M, et al. 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: 946–964.