

## Modelado farmacocinético de ciclosporina en pacientes con trasplante renal

B. PORTA OLTRA<sup>1</sup>, J. J. PÉREZ RUIXO<sup>2</sup>, N. V. JIMÉNEZ TORRES<sup>1,3</sup>, L. PALLARDÓ MATEU<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia. <sup>2</sup>Advanced Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Modeling and Simulation Department, Global Clinical Pharmacokinetics and Clinical Pharmacology Division, Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, a Division of Janssen Pharmaceutica NV. División de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Universidad Miguel Hernández. Elche. Alicante. <sup>3</sup>Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Universidad de Valencia. <sup>4</sup>Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia

### Resumen

**Objetivo:** El objetivo de este trabajo era caracterizar el comportamiento farmacocinético de ciclosporina oral (CsA) en pacientes con trasplante renal, a partir de la concentración sanguínea valle (C0) y, desarrollar y evaluar un método bayesiano para el ajuste individualizado de dosis diaria (DD).

**Material y métodos:** Sesenta y siete pacientes (42 hombres y 25 mujeres) receptores de un injerto renal y subsidiarios de tratamiento con CsA (Sandimmun Neoral®) asociada a micofenolato de mofetilo (2g/día) y prednisona (0,5-1 mg/kg/día), fueron asignados aleatoriamente en dos grupos. El grupo A (n=48 pacientes) se utilizó para caracterizar el comportamiento farmacocinético de CsA y el grupo B (n=19 pacientes) se utilizaron para evaluar la capacidad predictiva bayesiana del modelo farmacocinético desarrollado. Se evaluaron distintas funciones para describir la relación entre DD y C0 a través de modelos de efectos mixtos, implementados en el software NONMEN. La exactitud y la precisión se evaluó mediante la media y la desviación estándar del error de predicción estandarizado de la DD.

**Resultados:** El modelo de Michaelis-Menten con los parámetros constante de Michaelis-Menten (Km) y dosis máxima diaria (Dmax) dependientes del tiempo y, con términos autorregresivos de primer orden de DD y C0 incorporados al modelo estructural de forma aditiva, fue el modelo con el que se obtuvo el mejor ajuste de los datos experimentales. En el modelo final, el parámetro Dmax está afectado por los valores de urea plasmática y presenta un tiempo medio de estabilización de 90,90 días (IC 95%: 52,60 a 250 días). Para un valor de urea plasmática de 50 mg/dL, el valor inicial de Dmax es de 3 mg/kg/día (IC 95%: 1,81 a 4,19 mg/kg/día) y disminuye de forma exponencial con el tiempo post-trasplante hasta alcanzar un valor constante de 2,16 mg/kg/día (IC 95%: 1,41 a 2,91 mg/kg/día). El parámetro Km

presenta un valor de tendencia central de 93,60 ng/mL (IC 95%: 28,60 a 158,60 ng/mL) y el tiempo medio necesario para su estabilización es de 12,70 días (IC 95%: 9,80 a 17,90 días). La variabilidad residual de este modelo ha sido de 8,2%. El cálculo de la media de los errores de predicción estandarizados poblacionales e individuales y su desviación estándar, así como sus intervalos de confianza 95%, confirma la adecuada exactitud y precisión de las predicciones realizadas, *a priori* y *a posteriori*, con este modelo. Además, proporciona entre 70 y 100% de predicciones *a posteriori* realizadas de forma secuencial con error de predicción por debajo del 10%.

**Conclusión:** La caracterización del comportamiento farmacocinético de CsA exige considerar los parámetros Dmax y Km como funciones no lineales del tiempo y la adición al modelo de los términos autorregresivos de primer orden de DD y C0.

**Palabras clave:** Ciclosporina. Trasplante renal. Concentración sanguínea valle. Farmacocinética y metodología bayesiana.

### Summary

**Aim:** To characterize the pharmacokinetic behavior of oral cyclosporin (CsA) in renal transplant patient, based on trough blood concentration (C0) value, and to develop and to evaluate a Bayesian method for the individualized adjustment of CsA daily dose (DD).

**Methods:** Sixty-seven renal allograft recipients (42 men and 25 women) who had been treated with CsA (Sandimmun Neoral®) associated with mycophenolate mofetil (2g daily) and prednisone (0,5-1 mg/kg daily) were randomly divided into two groups. Group A (N=48) was used to characterize CsA pharmacokinetic behavior and Group B (N=19) to evaluate Bayesian predictive performance for the model developed. We evaluated different structural models using non linear mixed effects modeling implemented in the NONMEN computer program in order to quantify the relationship between DD and C0. Accuracy and precision were evaluated by the mean standardized prediction error and its standard deviation.

**Results:** The Michaelis-Menten model was found to be optimum for quantifying the relationship between DD and C0. This model includes time-dependent parameters such as the Michaelis-Menten constant (Km) and daily maximum dose (Dmax) as well as first order autoregressive terms DD and C0 included in the structural model in an additive way. In the final model, the Dmax para-

Recibido: 14-02-03  
Aceptado: 24-04-03

Correspondencia: Begoña Porta Oltra. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Dr. Peset. Avda. Gaspar Aguilar, 90. 46017 Valencia. e-mail: porta\_beg@gva.es

Este trabajo forma parte del proyecto de investigación "Modelado de comportamiento farmacocinético y farmacodinámico de ciclosporina en pacientes con trasplante renal" financiado por la Fundación Española de Farmacia Hospitalaria durante los años 1999 y 2000, y cuyo investigador principal es N.V. Jiménez Torres.

meter is affected by plasmatic urea values and shows a half-life stabilization time of 90.90 days (95% CI: 52.60 to 250 days). Plasmatic urea values of 50 mg/dL are related to an initial Dmax value of 3 mg/kg daily (95% CI: 1.81 to 4.19 mg/kg daily) which decreases exponentially throughout the post-transplant period until it reaches a constant value of 2.16 mg/kg daily (95% CI: 1.41 to 2.91 mg/kg daily) In the same way, the Km parameter presents a central tendency value of 93.60 ng/mL (95% CI: 28.60 to 158.60 ng/mL) and the half-life necessary for its stabilization is 12.70 days (95% CI: 9.80 to 17.90 days). The residual variability of the model is 8.2%. The mean value of standardized prediction errors for populations and its standard deviation, as well as its confidence intervals of 95%, confirm the appropriate accuracy and precision of both *a priori* and *a posteriori* predictions with this model. Also, it reached between 70 and 100% *a posteriori* sequential predictions with prediction errors below 10%.

**Conclusion:** The characterization of the pharmacokinetic behavior of CsA requires us to consider parameters such as Dmax and Km as non linear functions of time, while the first order autoregressive terms DD and C0 must also be incorporated into the model.

**Key words:** Cyclosporin. Kidney transplant. Through blood concentration. Pharmacokinetics and bayesian methodology.

## INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

Ciclosporina A (CsA) es un potente agente inmunosupresor que previene el rechazo del órgano trasplantado al impedir la activación y proliferación de los linfocitos T, mediante la inhibición específica de la síntesis de linfocinas. La introducción de este fármaco en la práctica clínica, en la década de los ochenta, supuso un cambio sustancial en la farmacoterapia inmunosupresora. En la actualidad, a pesar de la aparición de nuevos fármacos tales como el micofenolato de mofetilo, tacrolimus, y el OKT3, CsA continúa siendo el principal fármaco inmunosupresor. De hecho, más del 80% de los protocolos farmacoterapéuticos de inmunosupresión, administrados a pacientes con trasplante renal, están basados en este fármaco (1).

El tratamiento con CsA en pacientes trasplantados se caracteriza por el estrecho margen que separa la inmunosupresión subóptima y la nefrotoxicidad inducida por el fármaco, tal y como se evidencia por la relación entre la concentración en sangre de ciclosporina y su efecto terapéutico (2). Este hecho ha determinado la necesidad de la monitorización de las concentraciones de CsA en sangre total (3,4). Además, la alta variabilidad, tanto a nivel interindividual como intraindividual, encontrada en los procesos cinéticos y dinámicos, justifica la monitorización de los pacientes mientras reciben CsA.

Para alcanzar concentraciones sanguíneas de CsA que garanticen la efectividad y seguridad del tratamiento inmunosupresor de forma continuada, se han desarrollado varias técnicas de individualización posológica. Así, se han propuesto nomogramas (5), algoritmos bayesianos (6) y redes neuronales (7). No obstante, la aproximación

más robusta de las propuestas hasta el momento es la basada en la estimación del área bajo la curva (8) (ABC) mediante modelos de toma de muestras reducidas (9). Ahora bien, el número de muestras de sangre necesario para llevar a cabo estas estrategias de individualización posológica, dificulta su aplicación a la práctica clínica rutinaria fundamentada en la determinación de los niveles valle (10).

Actualmente, la nueva presentación oral de CsA, formada por una microemulsión lipídica (*Sandimmun Neoral*<sup>®</sup>) presentan una menor variabilidad ínter e intraindividual que la forma tradicional de administración oral (*Sandimmun*<sup>®</sup>). Esta situación ha propiciado una relación lineal entre dosis administradas y ABC (11,12) y, además, las concentraciones sanguíneas valle de CsA (C0) se consideran un indicador preciso de la exposición sistémica al fármaco (13,14).

Por tanto, una alternativa a la individualización posológica basada en el ABC, es la estimación de los parámetros farmacocinéticos individuales de CsA a partir de la concentración valle de CsA, mediante la utilización de la metodología bayesiana (15). La aplicación de la técnica bayesiana, con garantía de éxito, requiere necesariamente la estimación exacta y precisa de los parámetros farmacocinéticos de CsA a partir de los datos correspondientes a la población específica de pacientes subsidiarios de ajuste posológico, como es el caso de los pacientes con trasplante renal (16). La caracterización del comportamiento farmacocinético supone la cuantificación de la tendencia central y la variabilidad ínter e intraindividual de los parámetros cinéticos que definen el modelo poblacional de CsA, así como el establecimiento de las relaciones con los factores diagnósticos, demográficos y clínicos (covariables), sobre dichos parámetros (17). Finalmente, la evaluación de este modelo, en términos de efectividad, seguridad y coste, en otro grupo de pacientes de la misma población, justificaría su aceptación clínica y aplicación asistencial con objeto de mejorar la calidad integral del tratamiento farmacoterapéutico que reciben estos pacientes (18).

Por ello, el objetivo del presente trabajo ha sido caracterizar el comportamiento farmacocinético de CsA oral en pacientes con trasplante renal y, desarrollar y evaluar un método bayesiano para el ajuste individualizado de dosis diarias de CsA (DD) basado en el modelo farmacocinético obtenido.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Pacientes y tratamiento inmunosupresor

La población de estudio está compuesta por pacientes atendidos en el Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia, con insuficiencia renal terminal, subsidiarios de diálisis periódica, y sin complicaciones que contraindiquen el trasplante renal o el tratamiento inmunosupresor con

CsA en triple terapia asociada a micofenolato de mofetilo y esteroides. Se excluyeron los pacientes con sospecha de falta de adherencia a la pauta posológica prescrita, en tratamiento concomitante con fármacos inductores e inhibidores enzimáticos del P394 o sustratos de la glicoproteína P por la modificación que ocasionan sobre perfil farmacocinético de CsA.

El tratamiento con CsA se inició en las primeras 24 horas post-trasplante, y los pacientes recibieron por vía oral entre 4 y 5 mg/kg cada 12 horas. Si no era posible la administración oral de CsA, se recurrió a la vía intravenosa y se administró un tercio de la dosis diaria administrada por vía oral. Posteriormente, las dosis se individualizaron en función de los resultados de la monitorización periódica de C0 extraída 12 horas post-administración de la dosis nocturna, con el objetivo de alcanzar el ámbito terapéutico (250-350 ng/ml durante los primeros 3-6 meses y 100-250 ng/ml posteriormente).

El tratamiento con micofenolato de mofetilo se inició antes de la intervención quirúrgica con la administración de 2 g por vía oral. La dosis de mantenimiento de un gramo cada 12 horas se inició dentro de las primeras 24 horas post-trasplante. Posteriormente, en función de la evolución del paciente la dosis de micofenolato de mofetilo se redujo a 0,75-0,5 g cada 12 horas. El tratamiento con esteroides se inició antes del trasplante con la administración por vía intravenosa de 500 mg de 6-metilprednisolona y, transcurridas 6 horas de la primera dosis, se administró una segunda dosis intravenosa de 500 mg. El día 1 post-trasplante se administraron por vía intravenosa dos dosis de 30 mg de 6-metilprednisolona separadas por un intervalo de 12 horas. Posteriormente, se inició el tratamiento oral con prednisona 30 mg cada 12 horas reduciendo progresivamente la dosis.

Adicionalmente, en las situaciones de alto riesgo inmunológico, se administró anticuerpos antilinfocitarios policlonales (globulina antitimocítica de caballo: 10 mg/kg/día durante los primeros 7 días post-trasplante) o monoclonales (OKT3: 5 mg/kg/día durante los primeros 7 días post-trasplante). En estos casos, la dosis inicial de CsA vía oral que se administró fue de 2-2,5 mg/kg cada 12 horas. Dos días antes de la fecha prevista de suspensión de los anticuerpos antilinfocitarios, se administraron las dosis completas de CsA.

## Recogida de información

Siempre que fue posible, se recogieron los datos correspondientes a las características antropométricas de los pacientes, sus parámetros bioquímicos y hematológicos, las características clínicas de interés y, tratamiento farmacoterapéutico con CsA desde el inicio del trasplante renal. Así, se recogieron las características antropométricas: peso (kg), edad (años) y sexo; los parámetros bioquímicos: urea (mg/dL), creatinina (mg/dL), aclaramiento de creatinina (mL/min), proteínas totales y albúmina

(g/dL), bilirrubina (mg/dL), colesterol total y triglicéridos (mg/dL), enzimas hepáticas (UI/L): aspartato aminotransferasa (AST), alanino aminotransferasa (ALT), gamma-glutamil transpeptidasa (GGT) y fosfatasa alcalina (FA). También se recogieron parámetros hematológicos: hematocrito (%), hemoglobina (g/dL) y leucocitos (U/mm<sup>3</sup>). Adicionalmente, se recogió la tensión arterial sistólica y diastólica (mmHg).

Asimismo, a través de la hoja de monitorización de la unidad de farmacocinética clínica del hospital se recogió la información correspondiente a la pauta posológica de CsA y el valor de C0, transcurridas al menos 72 horas desde la última modificación de la posología. Además, únicamente se consideraron válidas para el estudio las concentraciones sanguíneas extraídas en el momento previo a la siguiente dosis y nunca transcurridas más de 14 horas después de la última administración.

Las determinación de los niveles de CsA se realizó en sangre completa mediante un ensayo de inmunofluorescencia polarizada específico para CsA y sus metabolitos (Abbott, TDx®). La técnica analítica empleada es capaz de determinar concentraciones sanguíneas comprendidas entre 25 y 1.500 ng/mL. La precisión de la técnica analítica se estudió en el intervalo de concentraciones y el modelo de error resultante, que cuantifica la desviación estándar asociada a cada concentración sanguínea, fue:  $\sigma = 9,879 + 0,06141 C0$  donde  $\sigma$  es la desviación estándar (ng/mL) y C es la concentración sanguínea determinada (ng/mL) (19).

## Análisis farmacocinético

El análisis farmacocinético incluyó el desarrollo y la evaluación de un modelo farmacocinético de predicción de dosis diaria de CsA. Así, los pacientes se asignaron aleatoriamente a dos grupos, el primer grupo formado por dos tercios de la muestra de pacientes se utilizó para el desarrollo del modelo, y el segundo grupo, con un tercio de la muestra de pacientes, se asignó al grupo de evaluación del modelo.

Los pares de valores dosis diaria-C0 se utilizaron para caracterizar el modelo farmacocinético que describe el comportamiento farmacocinético de CsA, mediante el modelo no lineal de efectos mixtos, a través de la regresión no lineal por mínimos cuadrados extendidos, con doble precisión y estimación de primer orden (FO), implementada en el *software* NONMEM (Versión V, nivel 1.0) (20).

El desarrollo del modelo se realizó en tres etapas mediante la aplicación simplificada del procedimiento general descrito por Mandema (21). En la primera etapa se seleccionó el modelo farmacocinético estructural básico o modelo de referencia. Así, la evolución temporal de la dosis diaria de CsA se estudió mediante los modelos estructurales que se representan en la tabla I. En todos los modelos, la biodisponibilidad y su variabilidad, no han

**Tabla I.** Modelos utilizados para la predicción de la dosis diaria de ciclosporina

| Modelo      | Expresión  | Fmo       |
|-------------|--|-----------|
| Modelo DD-1 | $DD = \theta_1 \cdot C0$   | 2.327,275 |
| Modelo DD-2 | $DD = \frac{Dmax \cdot C0}{Km + C0}$<br>$Dmax = \theta_1$<br>$Km = \theta_2$   | 1.896,063 |
| Modelo DD-3 | $DD = \frac{Dmax \cdot C0}{Km + C0}$<br>$Dmax = \theta_1$<br>Si $T < \theta_3$ $\left\{ Km = \theta_2 \cdot \frac{T}{\theta_3} \right\}$ ; Si<br>$T \geq \theta_3$ , $Km = \theta_2$ | 395,059   |
| Modelo DD-4 | $DD = \frac{Dmax \cdot C0}{Km + C0}$<br>$Dmax = \theta_1$<br>$Km = \theta_2 \cdot \left\{ 1 - e^{-(\theta_3 \cdot T)} \right\}$  | 158,028   |
| Modelo DD-5 | $DD = \frac{Dmax \cdot C0}{Km + C0}$<br>$Dmax = \theta_1 + \theta_4 \cdot e^{-(\theta_5 \cdot T)}$<br>$Km = \theta_2 \cdot \left\{ 1 - e^{-(\theta_3 \cdot T)} \right\}$             | -181,790  |
| Modelo DD-6 | $DD = \frac{Dmax \cdot C0}{Km + C0}$<br>$Dmax = \theta_4 - \frac{(\theta_1 - \theta_4) \cdot T}{\theta_5 + T}$<br>$Km = \theta_2 \cdot \left\{ 1 - e^{-(\theta_3 \cdot T)} \right\}$ | -148,310  |
| Modelo DD-7 | $DD = \frac{Dmax \cdot C0}{Km + C0}$<br>$Dmax = \frac{\theta_1}{1 + e^{-(\theta_4 + \theta_5 \cdot T)}}$<br>$Km = \theta_2 \cdot \left\{ 1 - e^{-(\theta_3 \cdot T)} \right\}$       | -115,867  |

sido modeladas, por lo que se consideran implícitas en los parámetros que le afectan de modo que alcanzan la característica de aparentes.

El modelo DD-1 es un modelo lineal donde  $\theta_1$  es la constante de proporcionalidad entre la dosis (DD) y  $C0$ . Este parámetro es directamente proporcional al aclaramiento aparente de CsA y se corresponde con el inverso de la relación concentración-dosis. El modelo DD-2 se basa en el modelo farmacocinético de Michaelis-Menten, donde  $\theta_1$  es la dosis diaria máxima (Dmax) y  $\theta_2$  la constante de Michaelis-Menten (Km) que representa la concentración valle de CsA, en estado estacionario, que se alcanza al administrar la mitad de Dmax. La influencia del tiempo post-trasplante sobre la constante de Michaelis-Menten se estudió tal y como se describe en los modelos DD-3 y DD-4. El modelo DD-3 es el modelo desarrollado por Grevel y cols. (22), donde la constante de

Michaelis-Menten se incrementa de forma lineal a medida que transcurre el tiempo post-trasplante hasta alcanzar un valor constante,  $\theta_2$ , transcurrido un tiempo,  $\theta_3$ . El modelo DD-4 se caracteriza por considerar una función creciente no lineal para describir el cambio de Km con respecto al tiempo post-trasplante, donde la inversa de  $\theta_3$  es el tiempo medio post-trasplante necesario para la estabilización de Km en un valor constante,  $\theta_2$  (23).

Adicionalmente, en los modelos DD-5, DD-6 y DD-7 se ha estudiado la influencia del tiempo post-trasplante sobre la Dmax mediante el modelo exponencial, hiperbólico invertido y logístico, respectivamente. En el modelo DD-5 el valor inicial de Dmax,  $(\theta_1 + \theta_4)$ , disminuye con el tiempo post-trasplante de forma exponencial y, la inversa de  $\theta_5$  es el tiempo medio post-trasplante necesario para la estabilización de la Dmax en un valor constante,  $\theta_1$ . En el modelo DD-6 el parámetro  $\theta_4$  representa la Dmax inicial

de CsA, el parámetro  $\theta_1$  representa la Dmax tras la estabilización del comportamiento farmacocinético de CsA, y  $\theta_5$  es el tiempo necesario para alcanzar una Dmax correspondiente al valor medio entre  $\theta_1$  y  $\theta_4$ . En el modelo DD-7, el parámetro  $\theta_1$  representa la Dmax tras la estabilización del comportamiento farmacocinético de CsA,  $1/(1+e^{-(\theta_4)})$  representa el factor de transformación entre la dosis diaria final e inicial de CsA, y  $\theta_5$  es el parámetro que modeliza el cambio logístico entre la dosis inicial y final de CsA.

Se asumió que la dosis diaria estimada por el modelo farmacoestadístico se encuentra sujeta a un error residual exponencial, tal y como se muestra en la ecuación 1:

$$DD_{ij} = Dmax^*_{ij} \cdot \exp(\varepsilon_{ij}) \quad \text{Ecuación 1}$$

donde  $DD_{ij}$  es la  $i$ -ésima dosis diaria de CsA administrada en el paciente  $j$ -ésimo,  $DD^*_{ij}$  es la  $i$ -ésima predicción de la dosis diaria de CsA realizada por el modelo farmacoestadístico en el paciente  $j$ -ésimo y  $\varepsilon_{ij}$  representa el logaritmo neperiano de la relación existente entre la  $i$ -ésima dosis diaria de CsA en el paciente  $j$ -ésimo y su predicción, y se asume que es una variable aleatoria independiente con media  $\theta$  y varianza  $\sigma^2$ . La magnitud de la variabilidad interindividual en los parámetros farmacocinéticos fue modelizada mediante el modelo de varianza exponencial. A modo de ejemplo se representa la ecuación del modelo de variabilidad interindividual para la dosis diaria máxima ( $Dmax$ ):

$$Dmax_j = Dmax^* \cdot \exp(\eta_{Dmax,j}) \quad \text{Ecuación 2}$$

Donde  $Dmax_j$  es la estimación de la dosis diaria máxima de CsA del individuo  $j$ -ésimo realizada por el modelo,  $Dmax^*$  representa el valor típico poblacional de la dosis diaria máxima, y  $\eta_{Dmax,j}$  representa el logaritmo neperiano de la relación existente entre la estimación de la dosis diaria máxima en el individuo  $j$ -ésimo y la media poblacional de este parámetro, y se asume que es una variable aleatoria independiente con media  $\theta$  y varianza  $\omega^2_{Dmax}$ . La magnitud de la variabilidad interindividual queda cuantificada por  $\omega$ , por cuanto que representa aproximadamente el coeficiente de variación del parámetro en la población.

Los criterios utilizados para la selección del modelo estructural fueron la prueba de la razón de verosimilitud, basada en el cambio de función mínima objetivo ( $\Delta FMO$ ), la precisión (error estándar) de la estimación de los parámetros farmacocinéticos poblacionales, las correlaciones entre los distintos parámetros y el análisis gráfico de la dispersión de los residuales ponderados frente a las predicciones *a priori*, *a posteriori* y al tiempo post-trasplante. El  $\Delta FMO$  representa un estadístico que es proporcional a menos dos veces el logaritmo neperiano de la verosimilitud de los datos ( $-2LL$ ) y se distribuye asintóticamente como una distribución de  $\chi^2$  con tantos grados de libertad como número de parámetros añadidos al

modelo (17). De esta forma, se estableció *a priori* un  $\Delta FMO$  superior a 7,88 y 10,6 para alcanzar la significación estadística de  $p < 0,005$  para la inclusión de 1 y 2 parámetros de efecto fijo en el modelo, respectivamente.

En la segunda etapa se valoró la influencia de las potenciales covariables predictoras sobre los parámetros farmacocinéticos del modelo de referencia seleccionado en la primera etapa. Inicialmente, un análisis exploratorio gráfico de los datos permitió realizar un primer cribado de las posibles variables predictoras. Las covariables seleccionadas se incorporaron al modelo farmacoestadístico de forma univariante, mediante los modelos lineal y potencial.

Las covariables con impacto significativo tras su inclusión univariante, se incorporaron conjuntamente al modelo farmacoestadístico (modelo completo) y, posteriormente, se valoró la contribución de cada covariable mediante su eliminación secuencial. Este proceso permitió conservar únicamente las covariables predictoras cuya aportación era significativa en el llamado modelo farmacoestadístico final.

Asimismo, la prueba de razón de verosimilitud se utilizó durante el proceso de inclusión de covariables y se requirió un  $\Delta FMO$  superior a 7,88 ( $p < 0,005$ ) para la inclusión de un parámetro de efecto fijo que modeliza el efecto de la covariable sobre el parámetro farmacocinético. Durante el proceso de exclusión de covariables se requirió un  $\Delta FMO$  inferior a 10,8 ( $p < 0,001$ ) para la exclusión de un parámetro de efecto fijo. Además, se analizó la precisión en la estimación de los parámetros farmacocinéticos mediante el error estándar de estimación, y la reducción de la variabilidad interindividual e intraindividual.

En la tercera etapa, una vez se disponía del modelo farmacoestadístico final, se analizó el modelo de varianza residual. Para ello se evaluó el modelo de varianza residual aditivo y el modelo aditivo-exponencial. El criterio de selección empleado fue el  $\Delta FMO$  respecto al modelo exponencial y, el análisis gráfico de la dispersión de los residuales ponderados frente a las predicciones de las concentraciones sanguíneas.

## Evaluación del modelo farmacoestadístico

La evaluación del modelo farmacoestadístico se abordó desde tres perspectivas. En primer lugar, la evaluación *a priori* permitió evaluar la capacidad predictiva de los parámetros de tendencia central del modelo estructural desarrollado. En segundo lugar, la evaluación *a posteriori*, permitió evaluar la máxima capacidad predictiva del modelo farmacoestadístico desarrollado. Para ello es necesario considerar toda la información disponible de cada paciente, y utilizar la estimación bayesiana para caracterizar los parámetros farmacocinéticos individuales (24). Los parámetros farmacocinéticos poblacionales obtenidos con los modelos farmacoestadísticos en la

población utilizada para la construcción del modelo, se utilizaron como información poblacional *a priori* y la estimación bayesiana de los parámetros farmacocinéticos individuales se realizó a través de la opción POSTHOC implementada en el *software* NONMEM.

La exactitud y la precisión en la estimación de la dosis diaria de CsA a administrar, se evaluó mediante la teoría de errores de predicción. Para ello, se calculó la media y la desviación estándar del error de predicción estandarizado poblacional para las predicciones *a priori* (EPP) y del error de predicción estandarizado individual para las predicciones *a posteriori* (EPI), como índices para valorar la exactitud y la precisión del modelo, respectivamente. Los intervalos de confianza del 95% se obtuvieron mediante *bootstrap* (25).

Finalmente, la evaluación secuencial *a posteriori* permitió evaluar la utilidad del modelo en el contexto clínico. Así, mientras en la evaluación *a posteriori* se considera toda la información aportada por el conjunto de datos disponibles de cada paciente para la estimación de los parámetros farmacocinéticos individuales, en la evaluación secuencial *a posteriori* se considera tan sólo la información disponible hasta el momento en el cual se realiza la predicción. Este hecho supone la necesidad de realizar la estimación bayesiana de los parámetros farmacocinéticos individuales cada vez que se dispone de un nuevo dato del paciente. De esta forma es posible validar el procedimiento de individualización posológica en los pacientes a partir de las determinaciones de CsA disponibles en cada momento.

## RESULTADOS

La población de estudio está compuesta por 67 pacientes (42 hombres y 25 mujeres) que han recibido un trasplante renal y cuyas características se encuentran resumidas en la tabla II donde se muestra la estadística descriptiva de los parámetros bioquímicos, hematológicos y clínicos monitorizados en la muestra de pacientes durante el primer año post-trasplante. Los resultados se presentan como media (desviación estándar). La evolución de la dosis diaria y concentración sanguínea valle de CsA en función del tiempo post-trasplante en la población estudiada se representa en la figura 1.

Para el análisis farmacocinético los pacientes se asignaron aleatoriamente a dos grupos: el grupo A o grupo de modelización, formado por 48 pacientes y 897 C0, se utilizó para el desarrollo del modelo farmacocinético; el grupo B o grupo de evaluación, formado por 19 pacientes y 490 C0, se utilizó para evaluar la capacidad predictiva del modelo farmacocinético. El valor de la FMO obtenida tras el análisis farmacocinético poblacional para los distintos modelos estudiados se muestra en la tabla I.

Entre los modelos estudiados se seleccionó el modelo DD-5 por su mejor ajuste a los datos experimentales. Con este modelo se alcanza el menor valor de función mínima

**Tabla II.** Características antropométricas de los pacientes y evolución de los parámetros bioquímicos, hematológicos y clínicos durante el primer año post-trasplante

| Parámetro                           | Basal (n=67)   | 6-12 meses (n=47) |
|-------------------------------------|----------------|-------------------|
| Edad (años)                         | 49,96 (11,83)  | -                 |
| Peso (kg)                           | 72,01 (14,99)  | -                 |
| Creatinina (mg/dL)                  | 7,73 (2,87)    | 1,5 (0,36)        |
| Urea (mg/dL)                        | 95,47 (40,93)  | 55,84 (16,17)     |
| Aclaramiento de creatinina (mL/min) | 11,76 (5,47)   | 60,29 (18,49)     |
| Coolesterol (mg/dL)                 | 203,35 (48,28) | 217,65 (31,25)    |
| Triglicéridos (mg/dL)               | 161,00 (99,45) | 152,71 (64,68)    |
| Fosfatasa alcalina (UI/L)           | 170,52 (76,48) | 236,96 (112,01)   |
| Bilirrubina total (mg/dL)           | 0,80 (0,41)    | 0,88 (0,63)       |
| GGT (UI/L)                          | 35,24 (76,12)  | 37,20 (76,08)     |
| ASAT (UI/L)                         | 19,91 (8,13)   | 23,94 (24,25)     |
| ALAT (UI/L)                         | 22,52 (10,03)  | 31,61 (43,44)     |
| Proteínas (g/dL)                    | 6,97 (0,89)    | 6,90 (0,42)       |
| Albúmina (g/dL)                     | 4,68 (0,35)    | 4,56 (0,35)       |
| Hematocrito (%)                     | 35,02 (4,65)   | 40,45 (5,35)      |
| Hemoglobina (g/dL)                  | 12,19 (4,45)   | 13,46 (1,81)      |
| Leucocitos ( $10^9/mm^3$ )          | 7.538 (2.822)  | 7.159 (2.044)     |
| Tensión sistólica (mmHg)            | 145,13 (32,08) | 135,51 (17,37)    |
| Tensión diastólica (mmHg)           | 80,78 (20,24)  | 77,89 (11,53)     |

objetivo (FMO: -181.790) y los errores estándar relativos (EER) de estimación de los parámetros de efecto fijo y efecto aleatorio no superan al valor umbral del 20 y 50%, respectivamente. Asimismo, el análisis de los gráficos de dispersión de los residuales ponderados, frente a la predicción hecha por el modelo *a priori* de la dosis diaria de CsA, y del gráfico de distribución de los residuales ponderados frente al tiempo post-trasplante, sugieren la ausencia de sesgo sistemático en este modelo. Por otro lado, el análisis de regresión entre las dosis diarias administradas y la predicción realizada *a posteriori* con el modelo DD-5 confirman la ausencia de un sesgo sistemático respecto a la línea de identidad de los valores medios de las predicciones *a posteriori* realizadas con este modelo por cuanto la ordenada en el origen no es significativamente distinta de cero (constante: -0,048; IC 95%: -0,121 a 0,025) y el intervalo de confianza de la pendiente incluye el valor uno (pendiente: 1.007; IC 95%: 0,994 a 1.020).

En la segunda etapa del análisis farmacocinético, el análisis exploratorio y el análisis univariante y multivariante de las potenciales covariables predictoras sobre *Km* y *Dmax*, permitió la inclusión de la urea plasmática como única covariable significativa que afecta al valor de tendencia central de la *Dmax* una vez se ha estabilizado. La inclusión de la urea plasmática en el modelo permitió obtener el modelo farmacocinético final. De tal forma que transcurrido un periodo medio de estabilización de 30,30 días (IC 95%: 23,36 a 43,11 días), *Dmax* es igual a 4,01 mg/kg/día (IC 95%: 3,16 a 4,86 mg/kg/día) en pacientes con una urea plasmática de 50 mg/dL, pero cuando la urea plasmática se duplica o triplica el valor de *Dmax* aumenta a 4,39

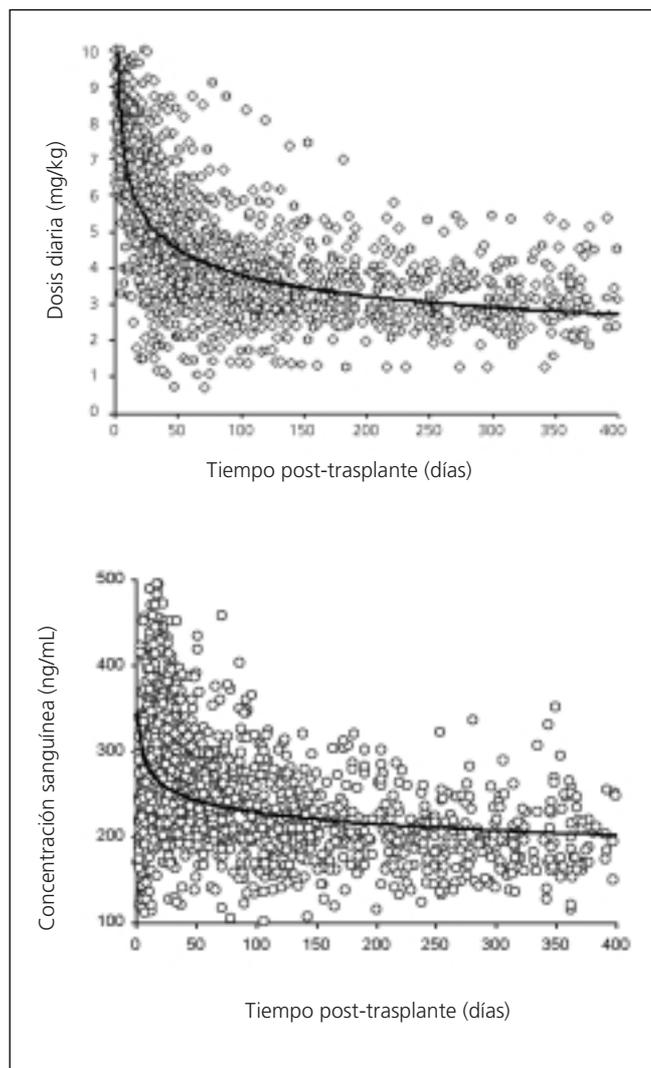


Fig. 1.- Evolución temporal de la dosis diaria (superior) y la concentración sanguínea valle de ciclosporina (inferior) en la población de estudio.

mg/kg/día (IC 95%: 3,44 a 5,34 mg/kg/día) y 4,63 mg/kg/día (IC 95%: 3,61 a 5,65 mg/kg/día), respectivamente.

Por otro lado, el análisis gráfico de la autocorrelación entre los residuales ponderados y la concentración sanguínea y la dosis diaria de CsA (Fig. 2) justificó la inclusión de términos autorregresivos de dosis diaria y concentración sanguínea de primer y segundo orden como covariables predictoras del comportamiento farmacocinético de CsA. El modelo farmacostatístico final con términos autorregresivos que mejor ajusta los datos experimentales, incluye términos autorregresivos de orden uno para la dosis diaria y concentración sanguínea. Sin embargo, la inclusión de estos términos provocó una sobreparametrización del modelo y la necesidad de reducir el número de efectos aleatorios utilizados para cuantificar la variabilidad interindivi-

dual. De esta forma, el modelo de variabilidad interindividual que permitió obtener estimaciones más precisas de los parámetros farmacocinéticos considera un parámetro de efecto aleatorio para cuantificar la variabilidad interindividual de  $D_{max}$  y otro para  $K_m$ .

La estructura del modelo farmacostatístico final con términos autorregresivos y los parámetros farmacocinéticos poblacionales obtenidos en pacientes con trasplante renal, se muestra en la tabla III. De acuerdo con estos resultados, para un valor de urea plasmática de 50 mg/dL, el valor inicial de  $D_{max}$  de la componente no autorregresiva del modelo es de 3,00 mg/kg/día (IC 95%: 1,81 a 4,19 mg/kg/día) y disminuye de forma exponencial con el tiempo post-trasplante hasta alcanzar un valor constante de 2,16 mg/kg/día (IC 95%: 1,41 a 2,91 mg/kg/día). Este valor es función de la urea plasmática, de tal forma que un incremento del 100% del valor de la urea plasmática, se traduce en un aumento del 14% en dicho valor. El tiempo medio necesario para la estabilización de  $D_{max}$  es de 90,9 días (IC 95%: 52,60 a 250,00 días) y  $D_{max}$  presenta una variabilidad interindividual de 15,6%. En la componente no autorregresiva del modelo,  $K_m$  se incrementa de forma exponencial con el tiempo post-trasplante hasta alcanzar un valor constante igual a 93,60 ng/mL (IC 95%: 28,60 a 158,60 ng/mL). El tiempo medio necesario para la estabilización de  $K_m$  es de 12,7 días (IC 95%: 9,80 a 17,90 días).  $K_m$  presenta una variabilidad interindividual de 39,40%. El valor de tendencia central del parámetro que cuantifica el efecto del término autorregresivo de primer orden de DD es de 0,760 (IC 95%: 0,662 a 0,858) y, para el término autorregresivo de primer orden de  $C_0$ , de -3,78 L/kg/día (IC 95%: -4,95 a -2,61 L/kg/día). La variabilidad residual del modelo es de 8,2%.

En la figura 3 se representa la relación entre la dosis diaria de CsA con las predicciones *a priori* y *a posteriori*, la evolución temporal de los residuales ponderados así como su dispersión frente a la predicción *a priori*, concentración sanguínea valle de CsA y urea, realizada por el modelo final con términos autorregresivos.

En la *evaluación del modelo farmacostatístico*, los resultados de la aplicación de la teoría de errores en el grupo de evaluación, para las predicciones realizadas *a priori* y *a posteriori* por el modelo inicial de Michaelis-Menten no dependiente del tiempo (modelo DD-2) y el modelo final sin y con términos autorregresivos, se representan en las figuras 4 y 5. En la tabla IV se muestra el porcentaje de dosis diarias de CsA, cuyo error de predicción es inferior al 10%, en función del modelo utilizado para realizar la predicción. De acuerdo con estos resultados, el modelo final con términos autorregresivos es el modelo con mayor número de predicciones *a posteriori* con error inferior al 10% y realiza 8,06% (IC 95%: 3,8 a 11,6%) más determinaciones con errores inferiores al 10%, en comparación con el modelo final sin términos autorregresivos. Además, la tendencia lineal que se observa a aumentar el número de determinaciones con predicciones *a posteriori* inferiores al 10% es estadística-

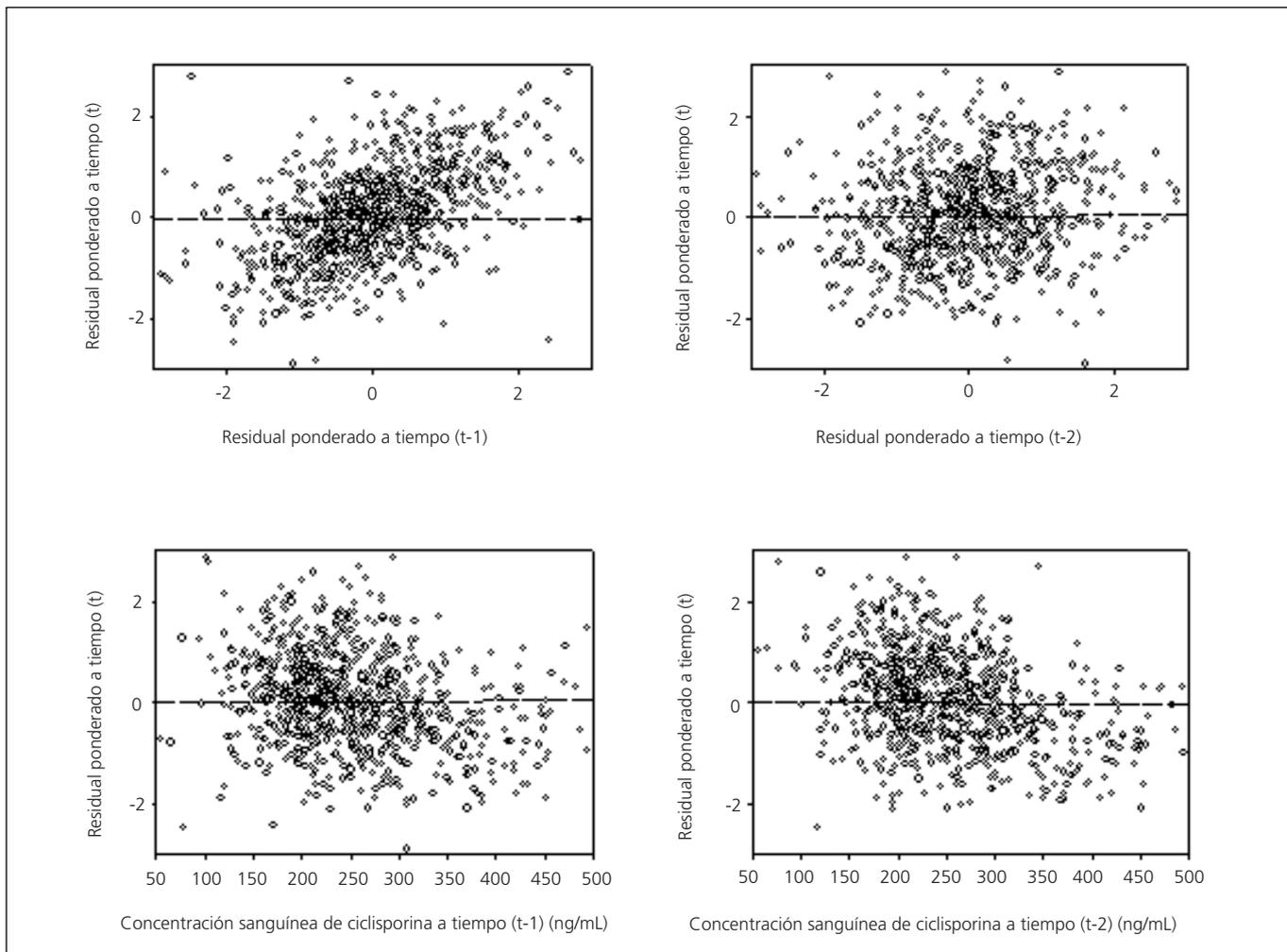


Fig. 2.- Relación entre los residuales ponderados a tiempo  $t$  y los residuales ponderados a tiempo  $t-1$  y  $t-2$ , y entre los residuales ponderados y la concentración sanguínea de ciclosporina a tiempo  $t-1$  y  $t-2$ , realizado por el modelo final.

mente significativa.

Finalmente, en la figura 6 se muestran los diagramas de cajas y barras de los errores de predicción de las predicciones realizadas *a posteriori*, de forma secuencial, considerando la distinta información disponible para cada predicción, en el modelo inicial de Michaelis-Menten no dependiente del tiempo (modelo DD-2) y los modelos final sin términos autorregresivos y final con términos autorregresivos. En la figura 7 se representa el porcentaje de determinaciones con error de predicción secuencial inferior al 10%, para estos mismos modelos.

## DISCUSIÓN

La dosis inicial de CsA de 7,73 mg/kg/día (IC 95%: 7,35 a 8,10 mg/kg/día) se disminuyó de forma progresiva de acuerdo a la concentración valle en sangre total esta-

blecida en función del tiempo post-trasplante, tal y como se representa en la figura 1, con el objeto de alcanzar concentraciones de CsA superiores durante los dos primeros meses, entre 275 y 300 ng/mL; 250 ng/mL durante el tercer mes, y alrededor de 225 ng/mL y 200 ng/mL en el periodo comprendido entre el tercer y sexto mes y entre el sexto y doceavo mes, respectivamente.

El aumento de biodisponibilidad de CsA en los pacientes, durante los primeros días post-trasplante, invalida la relación lineal entre DD y C0. En consecuencia, un modelo no lineal, basado en la ecuación de Michaelis-Menten, que considera el tiempo post-trasplante, parece de elección para describir adecuadamente la relación entre DD y C0. Así, el modelo inicial de Michaelis-Menten no dependiente del tiempo, modelo DD-2, ha descrito los datos experimentales significativamente mejor que el modelo DD-1 lineal (RV: 431.212, gl: 1,  $p < 0,005$ ) (Tabla I). Por otro lado, la inclusión del tiempo post-trasplante en el modela-

**Tabla III.** Modelo farmacostatístico final con términos autorregresivos para la individualización posológica de ciclosporina en pacientes con trasplante renal y parámetros farmacocinéticos poblacionales obtenidos

| <i>Modelo estructural</i>  |                                |   |                    |
|--|--------------------------------|---|--------------------|
| $DD = \frac{D \max^* \cdot C0}{Km^* + C0} + \theta_{DD_{t-1}} \cdot DD_{t-1} + \theta_{C0_{t-1}} \cdot C0_{t-1}$ |                                | $D \max^* = D \max_C + D \max_0 \cdot e^{-(T_{Dmax} T)}$                                |                    |
| $Km^* = Km_C \cdot (1 - e^{-(T_{km} T)})$  |                                | $Dmax_C = \theta_{DmaxC} \cdot urea^{\theta_{urea}}$                                    |                    |
| <i>Modelo de varianza</i>  |                                |   |                    |
| <b>B.1. Modelo de variabilidad interindividual</b>   |                                | <b>B.2. Modelo de variabilidad residual</b>   |                    |
| $Dmax_i (mg/kg/día) = Dmax^* \cdot \exp(\eta_{Dmax}) \quad \eta_{Dmax} \in N(\theta, \omega_{Dmax^2})$           |                                | $DDij (mg/kg/día) = DDij^* \cdot \exp(\epsilon) \quad \epsilon \in N(\theta, \sigma^2)$ |                    |
| $Km_i (ng/ml) = Km^* \cdot \exp(\eta_{km}) \quad \eta_{km} \in N(\theta, \omega_{km^2})$                         |                                |   |                    |
| <i>Parámetros de tendencia central (EE)</i>  |                                |   |                    |
| $\theta_{DmaxC}$   | 1,03 (0,20)                    | $Km_C$ (ng/ml)  | 93,60 (25,20)      |
| $\theta_{urea}$  | 0,19 (0,05)                    | $T_{km}$ (días <sup>-1</sup> )  | 0,079 (0,009)      |
| $Dmax_0$ (mg/kg/día)   | 0,84 (0,17)                    | $\theta_{DD_{t-1}}$   | 0,760 (0,038)      |
| $T_{Dmax}$ (días <sup>-1</sup> )   | 0,011 (0,003)                  | $\theta_{C0_{t-1}}$ (ml · 10 <sup>6</sup> /kg/día)                                      | -0,00380 (0,00045) |
| <i>Parámetros de variabilidad interindividual y residual (EE)</i>  |                                |   |                    |
| $\omega_{Dmax}$ (%): 15,6 (10,5)   | $\omega_{km}$ (%): 39,4 (29,0) | $\sigma$ (%): 8,2 (3,8)   |                    |

FMO: 681.743; DD<sub>t-1</sub> y C0<sub>t-1</sub> son los términos autorregresivos de dosis diaria y concentración sanguínea de CsA de primer orden, respectivamente; Dmax\* y Km\* representan la media poblacional de los parámetros Dmax y Km, respectivamente, ajustado por el efecto de las variables.

do de Km para el modelo DD-3 y modelo DD-4 mejoró de forma significativa el ajustado de los datos experimentales, respecto al modelo DD-2 (modelo DD-3: RV: 1501, gl: 1, p < 0,005; modelo DD-4: RV: 1738.035, gl: 1, p < 0,005). Estos hechos coinciden con los resultados obtenidos por Grevel y cols. que demostraron que para la formulación tradicional de CsA, la relación entre la dosis administrada y el área bajo la curva de concentración sanguínea-tiempo (ABC), o la concentración media en estado estacionario, no es lineal y sigue un modelo de Michaelis-Menten con Km tiempo-dependiente (26). Adicionalmente, en los modelos DD-5, DD-6 y DD-7 la inclusión de dos nuevos parámetros para explicar la influencia del tiempo post-trasplante sobre la Dmax, también mejoró de forma significativa la estimación de la dosis diaria de CsA frente a los modelos DD-3 y DD-4. Con estos modelos, la disminución de la función mínima objetivo, al incorporar dos parámetros de efecto fijo, es superior a 10.6 unidades, valor asociado con un valor de p de 0,005.

Durante el análisis farmacocinético poblacional se evidenció que la magnitud de la variabilidad interindividual

en los parámetros farmacocinéticos cuantificada mediante un modelo exponencial permitió obtener menores valores de la función mínima objetivo en los diferentes modelos estructurales evaluados, aunque se obtuvo una precisión en la estimación de los parámetros de efecto fijo y efecto aleatorio similar a la alcanzada con el modelo de variabilidad interindividual aditivo. Respecto al modelo de varianza residual, la utilización del modelo de varianza aditivo supuso un incremento significativo de la función mínimo objetivo de 202.581 respecto al modelo exponencial. La adición de un término aditivo al modelo exponencial se reflejó en una disminución significativa de la función mínima objetivo, que supuso una elevada pérdida de precisión en la estimación de los parámetros de efecto aleatorio y la aparición de correlaciones superiores a 0,75 en tres parámetros. Por este motivo se seleccionó el modelo exponencial para describir la variabilidad residual.

La utilización con fines predictivos del modelo farmacostatístico desarrollado necesita de su evaluación mediante la valoración de su capacidad predictiva para

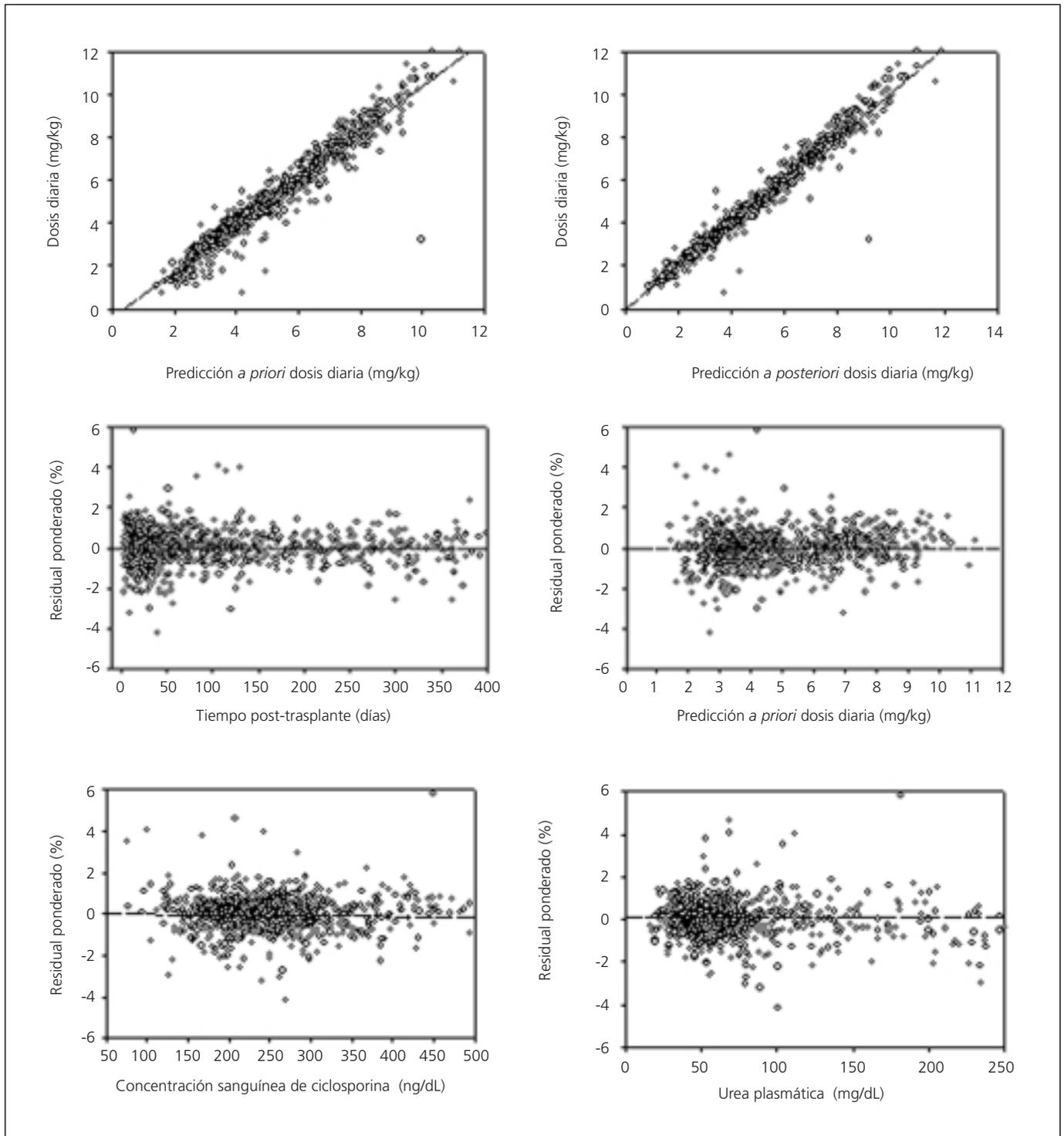


Fig. 3.- Relación entre la dosis diaria de ciclosporina con las predicciones a priori y a posteriori, evolución temporal de los residuales ponderados y dispersión del residual ponderado frente a la predicción a priori, concentración sanguínea valle de ciclosporina y urea, realizado por el modelo final con términos autorregresivos.

describir los datos experimentales en una población de pacientes que no han sido utilizados para el desarrollo del modelo. Así, es posible averiguar en qué medida el modelo farmacostatístico final predice dosis diaria de CsA

cercanas a las dosis administradas y, por tanto, los parámetros farmacocinéticos poblacionales estimados se encuentran próximos a los verdaderos parámetros de la población estudiada. Los datos representados en las figu-

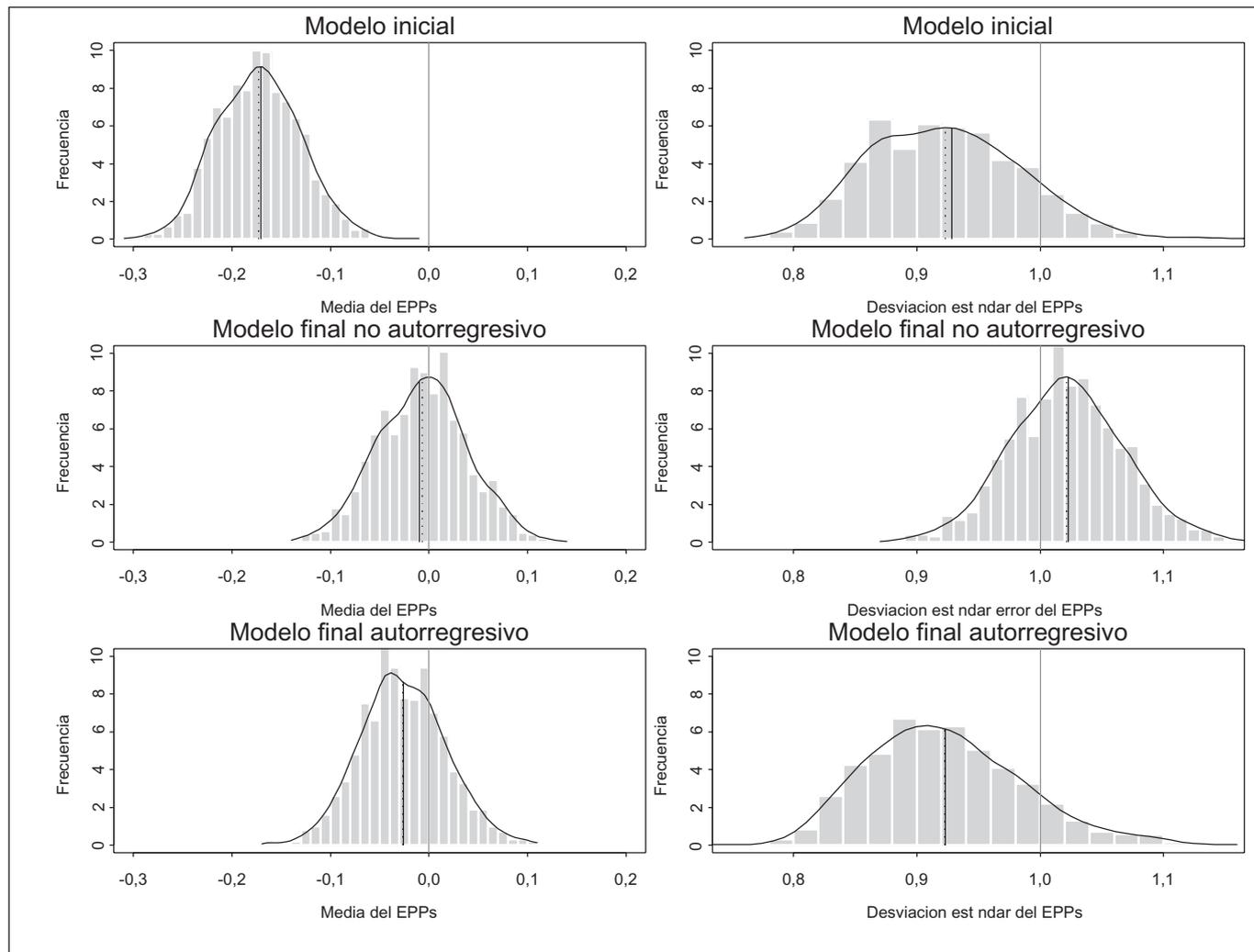


Fig. 4.- Bootstrap de la media del error de predicción estandarizado poblacional (EPP) y su desviación estándar de las predicciones realizadas por el modelo inicial, modelo final sin términos autorregresivos y modelo final con términos autorregresivos.

ras 4 y 5 ponen de manifiesto que EPP y EPI no difieren significativamente de 0 en los modelos final sin términos autorregresivos y final con términos autorregresivos. Por otro lado, se confirmó la ausencia de tendencia sistemática de las predicciones *a priori* en ambos modelos por cuanto los intervalos de confianza del 95% calculados para el EPP incluyeron el valor cero en ambos casos (modelo final no autorregresivo: -0,009, IC95%: -0,0094 a 0,0083; modelo final autorregresivo: -0,026, IC95%: -0,108 a 0,055). Asimismo, en las predicciones *a posteriori* se obtuvieron valores de EPI para los modelos final sin términos autorregresivos (-0,004; IC95%: -0,012 a 0,004) y final con términos autorregresivos (-0,001; IC95%: -0,007 a 0,006) inferiores al obtenido con el modelo inicial (-0,009; IC95%: -0,038 a 0,020). Este hecho permite afirmar que la modelización de los parámetros  $D_{max}$  y  $K_m$  en función del tiempo post-trasplante mejora sensiblemente la exactitud de estas predicciones.

Por otro lado, los intervalos de confianza del 95% de la desviación estándar de EPP no fueron significativamente distintos del valor 1, independientemente del modelo utilizado, lo que confirma la adecuada precisión en las predicciones *a priori* realizadas por estos modelos (modelo inicial: 0,925; IC 95%: 0,817 a 1,050; modelo final no autorregresivo 1,019; IC 95%: 0,935 a 1,115; modelo final autorregresivo 0,921; IC 95%: 0,823 a 1,050). Además, la media de la desviación estándar del EPI calculada para el modelo inicial (0,319; IC 95%: 0,291 a 0,346), modelo final sin términos autorregresivos (0,091; IC 95%: 0,083 a 0,098) y el modelo final con términos autorregresivos (0,075; IC 95%: 0,067 a 0,083) es aproximadamente igual a la variabilidad residual obtenida durante el ajustado de los datos del grupo A y, por tanto, el modelo más preciso de los estudiados es el modelo final con términos autorregresivos por presentar un menor valor de desviación estándar.

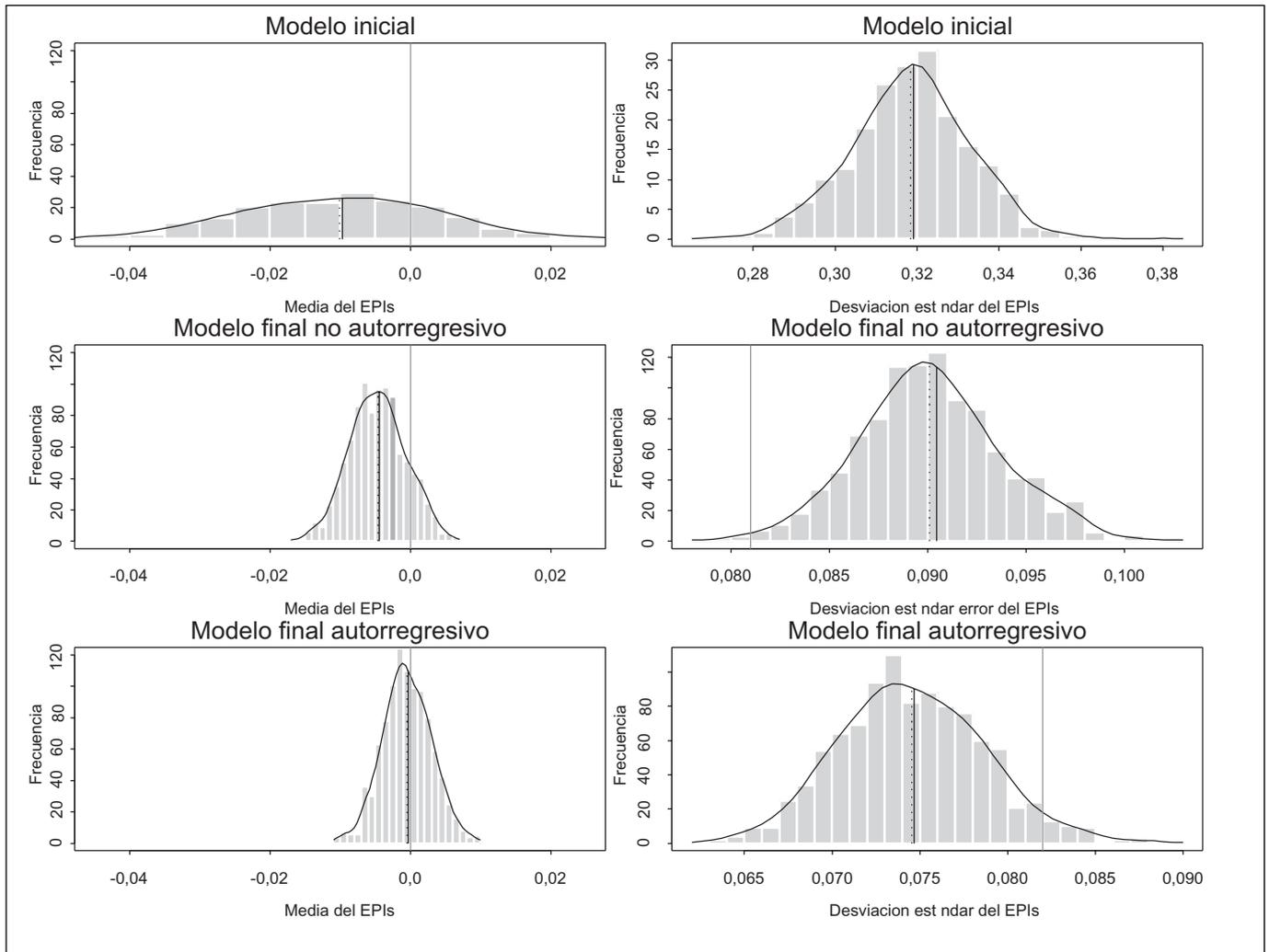


Fig. 5.- Bootstrap de la media del error de predicción estandarizado individual (EPI) y su desviación estándar de las predicciones realizadas por el modelo inicial, modelo final sin términos autorregresivos y modelo final con términos autorregresivos.

En la etapa de evaluación del modelo farmacostatístico se ha considerado como error clínicamente aceptable, en la dosificación de CsA, un valor del 10%. Así, para un paciente típico de nuestra población de 70 kg de peso, cuya dosis inicial es de 7,5 mg/kg/día y se reduce progresivamente hasta alcanzar 4 mg/kg/día durante el segundo mes, el máximo error supone asumir una diferencia de 50 mg entre la dosis inicial predicha y la observada durante el post-trasplante inmediato. Este valor, progresivamente se reduciría hasta 25 mg durante el segundo mes post-trasplante. Nuestra experiencia clínica en pacientes con trasplante renal en tratamiento con *Sandimmun Neoral*<sup>®</sup> nos ha llevado a considerar como adecuado el valor máximo del 10% puesto que cambios posológicos por encima de este valor llevan asociado un mayor riesgo de alcanzar concentraciones sanguíneas valle de CsA fuera del ámbito terapéutico. Esta situación es particularmente importante durante el post-trasplante

inmediato, donde la amplia variabilidad del comportamiento farmacocinético de CsA es más evidente, y errores de dosificación superiores al 10% podrían desencadenar consecuencias negativas en el paciente. Así, los datos representados en la tabla IV ponen de manifiesto la superioridad en las predicciones, tanto *a priori* como *a posteriori*, del modelo final con términos autorregresivos frente al resto de modelos evaluados.

Hasta este punto se han discutido los resultados de la aplicación de la teoría de errores, a las predicciones de dosis de CsA, considerando toda la información aportada por el conjunto de datos disponibles de cada paciente, en la estimación de los parámetros farmacocinéticos individuales. Sin embargo, el verdadero interés radica en conocer el error obtenido en función de la información disponible en cada monitorización de la concentración sanguínea; es decir, el error que se obtiene en cada predicción considerando tan sólo la información disponible

**Tabla IV.** Porcentaje de predicciones e intervalo de confianza del 95% con error de predicción *a priori* y *a posteriori* inferior o igual al 10%

| Modelo                  | <i>A priori</i>   | <i>A posteriori</i> |
|-------------------------|-------------------|---------------------|
|                         | $EP \leq 10\%*$   | $EP \leq 10\%**$    |
| Inicial                 | 12,9 (10,0, 16,1) | 17,8 (14,5, 21,4)   |
| Final no autorregresivo | 31,0 (26,9, 35,3) | 75,9 (71,9, 79,6)   |
| Final autorregresivo    | 72,8 (68,6, 76,8) | 85,1 (81,6, 88,2)   |

\* $\chi^2_{11}$ : 88,13, gl: 1,  $p < 0,001$ ; \*\* $\chi^2_{11}$ : 100,37, gl: 1,  $p < 0,001$ .

de cada paciente hasta el momento que se realiza esa predicción. Este proceso refleja las predicciones tal y como se realizan en la clínica asistencial.

Así, el análisis gráfico de los errores de predicción por

número de determinación (Fig. 6) sugiere la presencia de un sesgo sistemático en las predicciones *a posteriori* realizadas de forma secuencial por el modelo inicial, por cuanto la mediana del error de predicción se encuentra alejada del valor cero, con excepción de las determinaciones número 2, 3 y 4. Este sesgo desaparece al incluir el tiempo post-trasplante en la modelización de  $D_{max}$  y  $K_m$  como se observa en los siguientes gráficos. Por otro lado, los valores del ámbito intercuartílico, obtenidos en el modelo final con términos autorregresivos, son inferiores a los obtenidos con el modelo final sin términos autorregresivos por cuanto que su precisión es mayor. Estos datos ponen de manifiesto que las predicciones realizadas presentan una exactitud similar en ambos, sin embargo la precisión en el modelo final con términos autorregresivos es superior.

En el modelo inicial, no dependiente del tiempo, el

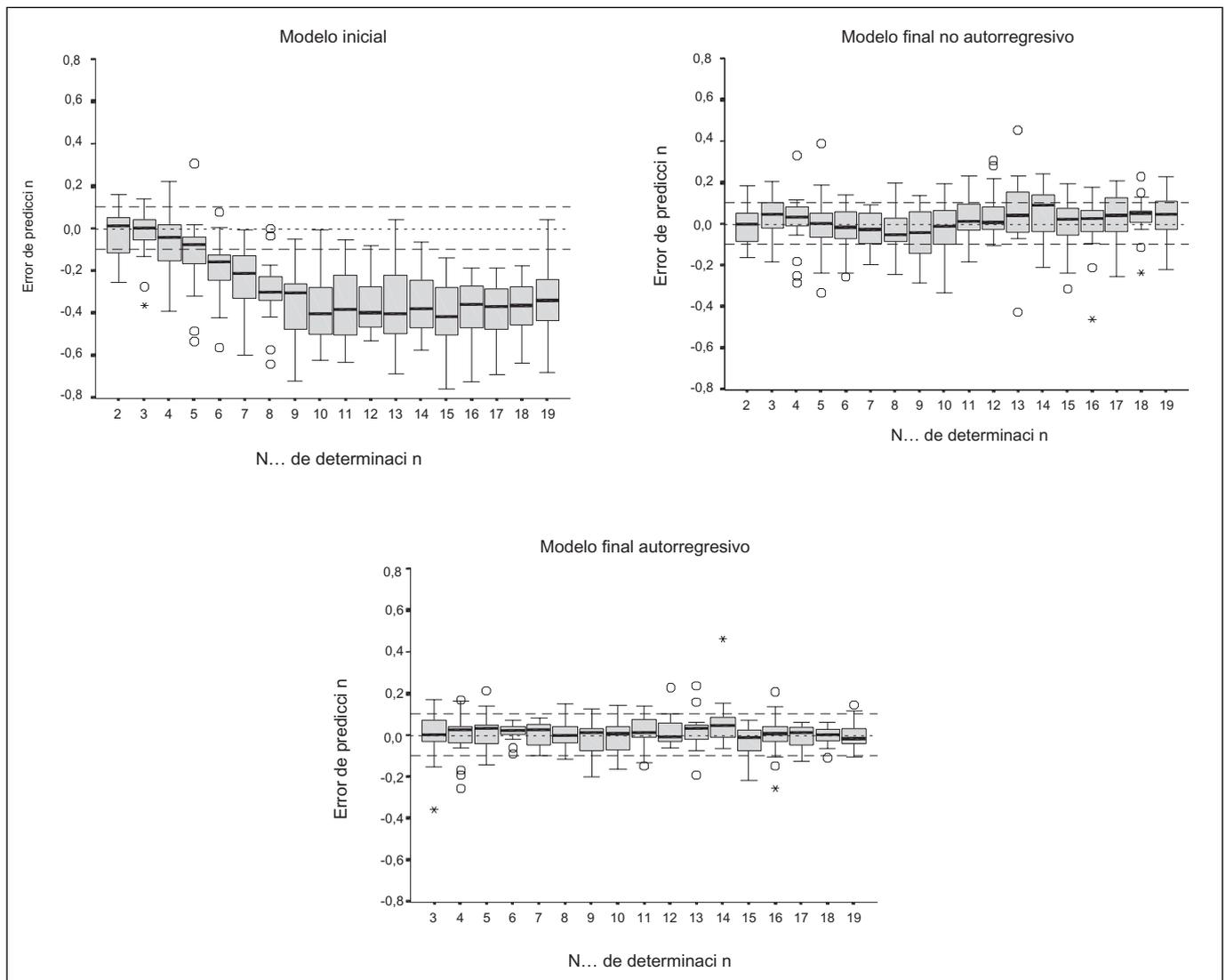


Fig. 6.- Diagramas de cajas y barras de los errores de predicción secuencial del modelo inicial, modelo final sin términos autorregresivos y modelo final con términos autorregresivos (o: valores exteriores u "outliers"; \*: valores alejados o "extreme").

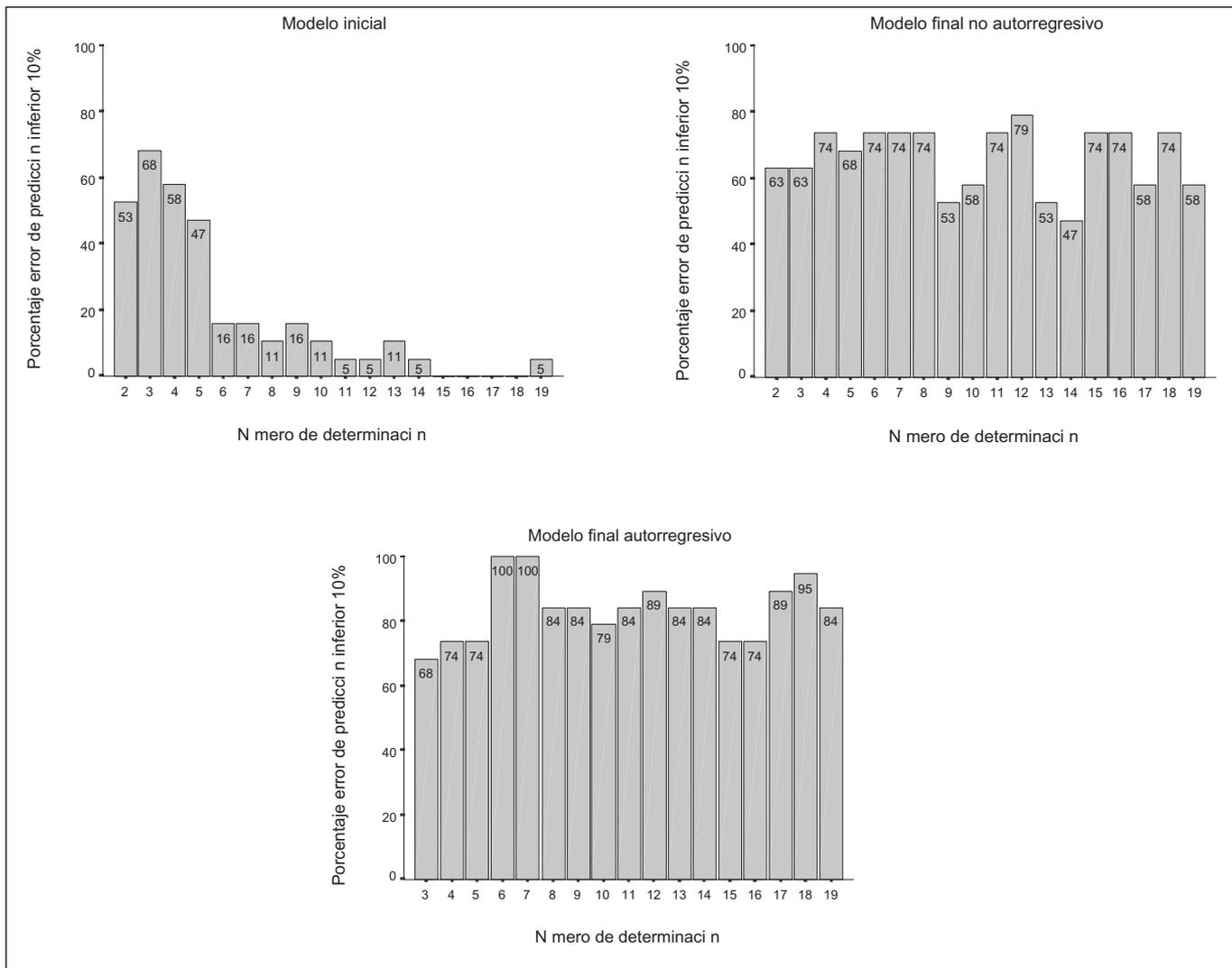


Fig. 7.- Porcentaje de determinaciones con error de predicción secuencial inferior al 10%, en el modelo inicial, modelo final y modelo final con términos autorregresivos.

número de predicciones con error de predicción inferior al 10% disminuye al aumentar el número de determinación a pesar de disponer de más información de los pacientes (Fig. 7), es decir, la capacidad predictiva de este modelo es mayor en las primeras predicciones de dosis diaria y empeora al aumentar el tiempo post-trasplante. Esta situación no ocurre en los modelos final sin términos autorregresivos y final con términos autorregresivos que incluyen el tiempo post-trasplante en su modelado. No obstante, el modelo final con términos autorregresivos es el modelo con mayor número de predicciones *a posteriori* realizadas de forma secuencial con error inferior al 10%, alcanzando entre el 68 y 100% de las predicciones realizadas un error inferior al 10%, a diferencia del modelo final sin términos autorregresivos donde las predicciones alcanzan

entre 47 y 79% de los casos un error de predicción por debajo de este valor umbral.

En conclusión, la caracterización del comportamiento farmacocinético de CsA exige considerar los parámetros  $D_{max}$  y  $K_m$  como funciones no lineales del tiempo y la adición al modelo de los términos autorregresivos de primer orden de  $DD$  y  $C_0$ . La utilización del modelo farmacostatístico en el contexto clínico garantiza la predicción exacta y precisa de la dosis diaria a administrar a los pacientes con trasplante renal. Finalmente, en el futuro será necesario realizar estudios clínicos adicionales que evalúen, en términos de seguridad y efectividad, el valor añadido de la individualización posológica de CsA en pacientes con trasplante renal mediante la utilización de la metodología descrita en el presente trabajo.

## Bibliografía

---

1. Evans RW, et al. Transplantation 1993; 55: 1297-305.
2. Yee GC. Recent advances in cyclosporine pharmacokinetics. *Pharmacotherapy* 1991; 11 (Supl.): 130-4.
3. Lindholm A, Dahqvist R, Groth CG, Sjöqvist F. A prospective study of cyclosporine concentration in relation to its therapeutic effect and toxicity after renal transplantation. *Br J Clin Pharmacol* 1990; 30: 443-52.
4. Tsunoda SM, Aweeka FT. The use of therapeutic drug monitoring to optimize immunosuppressive therapy. *Clin Pharmacokinet* 1996; 30: 107-40.
5. Shibata N, Hoshino N, Yamaji A, Park KI, et al. Erythrocyte-to-plasma distribution ratio of cyclosporine: a useful indicator to predict cyclosporine pharmacokinetics and physiological changes during cyclosporine monitoring. *Transplant Proc* 1996; 28: 1313-5.
6. Anderson JE, Munday AS, Kelman AW, Whiting B, et al. Evaluation of bayesian approach to the pharmacokinetic interpretation of cyclosporin concentrations in renal allografts recipients. *Ther Drug Monit* 1994; 16: 160-5.
7. Herman RA, Min DI. Artificial neural network prediction of cyclosporine dose in liver transplant patients. *Clin Pharmacol Ther* 1997; 61: 157.
8. Grevel J, Post BK, Kahan BD. Michaelis-Menten kinetics determine cyclosporine steady-state concentrations: a population analysis in kidney transplant patients. *Clin Pharmacol Ther* 1993; 651-60.
9. Gasoari F, Anedda MF, Signori O, Remuzzi, Perico N. Prediction of cyclosporine area under the curve using three-point sampling strategy after Neoral administration. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 647-52.
10. Oellerich M, Armstrong VW, Kahan B, et al. Lake Louise consensus conference on cyclosporin monitoring in organ transplantation: report of the consensus panel. *Ther Drug Monit* 1995; 17: 642-54.
11. Friman S, Backman L. A New microemulsionm formulation of cyclosporin. Pharmacokinetic and clinical features. *Clin Pharmacokinet* 1996; 30: 181-93.a
12. Jiménez NV, Casabó VG, Sancho V. Manual de procedimientos para farmacocinética clínica. 1ª Edición, Valencia, AFAHPE, 1997. Capítulo VI.
13. Kovarik JM, Mueller EA, van Bree JB, Tetzhoff W. Reduced inter- and intraindividual variability in cyclosporin pharmacokinetics from microemulsion formulation. *J Pharma SCI* 1994; 83: 444-6.
14. Mueller EA, Kovarik JM, van Bree JB, Tetzhoff W, Grevel, Kutz K. Improved dose linearity of cyclosporin pharmacokinetics from a microemulsion formulation. *Pharm Res* 1994; 11: 301-4.
15. Charpiat B, Falconi I, Bréant V, Jelliffe RW, Sab JM, Ducerf C, et al. A population pharmacokinetic model of cyclosporine in the early post-operative phase in patients with liver transplants, and its predictive performance with bayesian fitting. *Ther Drug Monitor* 1998; 20: 158-164.
16. Porta B, Pérez-Ruixo JJ, Jiménez NV, Sancho A, Pallardó LM. Individualización posológica de ciclosporina en pacientes con trasplante renal: propuesta de un modelo farmacocinético de predicción. *Farm Hosp* 1998; 22: 181-7.
17. Sheiner LB, Rosenberg B, Marathe VV. Estimation of population characteristics of pharmacokinetic parameters from routine clinical data. *J Pharmacokinet Biopharm* 1977; 5: 445-79.
18. Van Lent-Evers NA, Mathôt RAA, Geus WP, Van Hout BA, Vinks AA. Impact of goal-oriented and model-based clinical pharmacokinetic dosing of aminoglycosides on clinical outcome: a cost-effectiveness analysis. *Ther Drug Monit* 1999; 21: 63-73.
19. Porta Oltra, B. Modelado farmacocinético de ciclosporina en pacientes con trasplante renal [Tesis Doctoral]. Universidad de Valencia, 2002.
20. Beal SL, Sheiner LB. NONMEM user's Guide. User's Basic Guide. Part I. NONMEM Project Group. University of California, San Francisco 1989.
21. Mandema JW, Verotta D, Sheiner LB. Building population pharmacokinetic-pharmacodynamic models: models for covariate effects. *J Pharmacokinet Biopharm* 1992; 20: 511-28.
22. Grevel J, Bradley K, Post BS, Kahan MD. Michaelis-Menten kinetics determine cyclosporine steady-state concentrations: a population analysis in kidney transplant patients. *Clin Pharmacol Ther* 1993b; 53: 651-60.
23. Porta B, Pérez-Ruixo JJ, Jiménez NV, Sancho A, Pallardó LM. Individualización posológica de CsA en pacientes con trasplante renal: propuesta de un modelo farmacocinético de predicción. *Farm Hosp* 1998; 22: 181-7.
24. Porta B, Pérez-Ruixo JJ, Galloso MA, Casabó VG, Jiménez NV. Estimación bayesiana de parámetros farmacocinéticos de ciclosporina en pacientes con trasplante renal. *Farm Hosp* 1999; 23: 343-50.
25. Vozeh S, Maitre PO, Stanski DR. Evaluation of population (NONMEM) pharmacokinetic parameter estimates. *J Pharmacokinet Biopharm* 1990; 18: 161-73.
26. Grevel J, Bradley K, Post BS, Kahan MD. Michaelis-Menten kinetics determine cyclosporine steady-state concentrations: a population analysis in kidney transplant patients. *Clin Pharmacol Ther* 1993; 53: 651-60.