

preDose: evaluación externa de modelos nlme para uso en dosificación de precisión

Palabras clave: Farmacometría, Farmacocinética, Medicina de Precisión, Optimización de dosis.

Introducción

Muy pocos medicamentos logran ser eficaces y seguros en una población tras ser administrados en la misma dosis. La evolución temporal en la magnitud de los efectos farmacológicos se debe principalmente a las concentraciones de fármaco alcanzadas en diferentes tejidos y fluidos del cuerpo, las cuales varían tras la administración del medicamento como resultado del balance entre las velocidades de los procesos de ingreso, distribución y eliminación del fármaco en el organismo. La relación cuantitativa entre la dosis administrada y la variabilidad longitudinal en la exposición al fármaco y en la intensidad de los efectos provocados da una base racional para la optimización de los tratamientos medicamentosos. Sin embargo, su aplicación es desafiada por la variabilidad que existe a nivel intra e interindividual en los distintos procesos, aportada por características del fármaco, del paciente, de las condiciones de administración y del producto farmacéutico. En este contexto, la aplicación de modelos no lineales de efectos mixtos (nlme) para describir estos procesos y cuantificar distintos niveles de variabilidad en forma jerárquica ha impulsado el avance de los análisis farmacocinéticos (concentración versus tiempo) y farmacocinético/farmacodinámicos (efecto versus tiempo) con un enfoque poblacional, estableciendo un nuevo paradigma en el desarrollo de nuevos medicamentos al mejorar la calidad, eficiencia y costo-efectividad en la toma de decisiones (1).

Contar con herramientas computacionales que automaticen el proceso y sean amigables para su uso es clave para que el enfoque de dosificación individual sea aplicado en el ámbito asistencial. La aplicación de este enfoque en la práctica clínica para optimizar posologías a nivel individual tiene un gran potencial para maximizar las probabilidades de eficacia y seguridad farmacológica en cada paciente (2), mejorando la calidad de vida de los mismos y aportando beneficios directos para los prestadores de salud, no obstante se encuentra rezagada debido a las dificultades para desarrollar e implementar modelos nlme en el ámbito asistencial.

Biblioteca: preDose

Se desarrolla una biblioteca en R que permite automatizar la evaluación de un modelo nlme con parámetros reportados y un conjunto de datos.. La implementación de dichos modelos está soportada por el paquete *nlmixr2* (3), y para la creación de la biblioteca se utiliza *usethis* (4). El objetivo del trabajo es tener una primer versión de la *preDose* disponible en Diciembre de 2023, sin embargo actualmente se encuentra en fase preliminar de desarrollo.

Las funcionalidades incluyen:

- Incorporar modelos nlme y set de datos conteniendo información de observaciones y covariables mediante nlmixr.
- Estimar parámetros individuales mediante MAP utilizando observaciones incluidas.
- Realizar simulaciones para estimar métricas de capacidad predictiva *a priori* y *a posteriori* en forma automatizada mediante comparación con las observaciones incluidas.
- Generar diagnósticos gráficos de bondad de ajuste para las predicciones respecto a las observaciones disponibles.
- Comparar y seleccionar los modelos según el cumplimiento de especificaciones predeterminadas para las métricas de precisión y exactitud.

Dosificación de precisión informada por modelos (MIPD)

Los modelos nlme permiten generar intervalos de predicción *a priori* para la relación dosis-exposición-efecto en un paciente a partir de la distribución conjunta de parámetros del modelo y variables del paciente conocidas por afectar procesos farmacocinéticos y/o farmacodinámicos. Luego, es posible obtener parámetros individuales una vez que se cuenta con observaciones realizadas en el paciente (por ejemplo, niveles de fármaco en sangre), mediante estimación de probabilidad máxima *a posteriori* (MAP). Una de las principales dificultades para implementar este enfoque es contar con un modelo nlme que tenga adecuado rendimiento predictivo en la población de interés. Actualmente es posible encontrar múltiples modelos nlme reportados para un mismo fármaco, que al ser desarrollados en distintas condiciones y poblaciones presentan en general importantes diferencias en las predicciones para un mismo sujeto. La evaluación de la capacidad predictiva de dichos modelos es por lo tanto un paso esencial previo a su implementación en la población objetivo. Esta evaluación implica utilizar un set de datos externo para estimar la precisión y la exactitud de las predicciones del modelo tanto *a priori* como *a posteriori*. Se utilizan métricas como el error de predicción medio (MPE) para evaluar la exactitud y el error cuadrático medio (RMSE) para evaluar la precisión, así como métricas híbridas como el valor absoluto del error de predicción medio (MAPE) y el porcentaje de errores de predicción en valor absoluto por debajo de 20 % (F20) y 30 % (F30). También se utilizan diagnósticos gráficos de bondad de ajuste para determinar la capacidad predictiva sobre observaciones externas.

Referencias

- 1) Marshall S, Burghaus R, Cosson V, et al. Good Practices in Model-Informed Drug Discovery and Development Practice, Application, and Documentation. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol. 2016, Mar;5:93-122
- 2) Keizer RJ, ter Heine R, Frymoyer A, et al. Model-Informed Precision Dosing at the Bedside: Scientific Challenges and Opportunities. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol. 7:785–787.
- 3) Fidler M, Xiong Y, Schoemaker R, Wilkins J, Trame M, Hooijmaijers R, Post T, Wang W (2022). *nlmixr: Nonlinear Mixed Effects Models in Population Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*. R package version 2.0.7, <https://CRAN.R-project.org/package=nlmixr>.
- 4) Wickham H, Bryan J, Barrett M, Teucher A (2023). *_usethis: Automate Package and Project Setup_*. R package version 2.2.0,