

18 SELECCIÓN Y VALIDACIÓN DE UN MODELO FARMACOCINÉTICO POBLACIONAL DE PREDICCIÓN DE DOSIS DIARIA DE TACROLIMUS EN PACIENTES TRASPLANTADOS HEPÁTICOS AMBULATORIOS

congastro2025-18

Delgado-Rioseco N.¹, Jirón M.¹, Espinoza S.¹, Poniachik J.², Catalan L.², Urzua A.², Cattaneo M.² departamento de Ciencias y Tecnología Farmacéutica, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas, Universidad de Chile, Santiago, Chile. ²Unidad de Gastroenterología/Hepatología, Hospital Clínico Universidad de Chile, Santiago, Chile.

INTRODUCCIÓN: El trasplante hepático es la única alternativa en cirrosis, con una alta sobrevida y costo cercano a 50.000 USD en Chile. Optimizar la inmunosupresión reduce complicaciones y gastos. Tacrolimus, pilar terapéutico, presenta gran variabilidad farmacocinética y estrecho margen terapéutico. Los modelos farmacocinéticos poblacionales (popPK) permiten dosificación individualizada al identificar covariables que modifican la concentración plasmática, pero requieren validación local. **OBJETIVOS:** Seleccionar y validar modelos popPK de tacrolimus en trasplantados hepáticos ambulatorios, identificando el más robusto para aplicación clínica. **MÉTODOS:** Estudio retrospectivo en dos cohortes (2021-2023 y 2024). Se evaluaron 11 modelos popPK mediante bondad de ajuste, verificación predictiva visual y métricas de error predictivo (MPE, MAPE, F20, F30). El mejor modelo se aplicó en una nueva cohorte para comparar su utilidad frente a la práctica habitual. **RESULTADOS:** El modelo de Zhang 2012 cumplió criterios de validación, con exactitud aceptable (MPE -2,3%), precisión adecuada (MAPE 26,7%) y desempeño clínico (F20=44,4%; F30=65,3%). Las covariables hematocrito, proteínas totales y dosis diaria explicaron la capacidad predictiva. En la cohorte de validación no hubo diferencias entre concentraciones predichas y observadas ($p>0,05$). En la de evaluación, el modelo propuso reducción de dosis de 27,5% respecto al ajuste habitual, sin comprometer seguridad. **CONCLUSIÓN:** El modelo mostró aplicabilidad clínica, facilitando la dosificación personalizada de tacrolimus y optimizando recursos.

	Hombres	Mujeres	Total
Numero (%)	25 (61)	16 (39)	41 (100)
Edad (RIQ)	58 (53 – 63)	54 (47 – 63)	57 (52 – 63)
Trasplantes por años (%)			
2021	11	5	16 (39)
2022	12	8	20 (48.8)
2023	2	3	5 (12.2)
Etiología (%)			
Autoinmunes	4	7	11 (26.8)
Metabólicas y alcohol	19	8	27 (65.9)
Virales	0	2	2 (4.9)
Rechazo	1	0	1 (2.4)
Rechazo (%)			
Sin rechazo	19	10	29 (70.7)
Leve	2	3	5 (12.2)
Moderado	3	2	5 (12.2)
Grave	1	1	2 (4.9)

Tabla N°1: Caracterización de la muestra a estudiar, respecto a información general separada por sexo. Se presen el número de participantes, la edad, el número de trasplantes por año y motivo de trasplante, Etiología y Rechazo. Donde HCC es hepatocarcinoma.

Modelo	Predicción Vs observación	Gráfico de residuos	VPC observaciones	MPE%	MAPE	F2a	F3a
Haihong Bai 2024	R ² = 0,78	descendiente	35,6 % fuera de rango	-46,7%	56,4%	11,4%	15,9%
Xiao-qing Zhang 2012	R ² = 0,90	Alrededor de 0	12,1% fuera de rango	-2,34%	26,7%	44,4%	65,3%
Wai Johnn Sam 2006	R ² = 0,65	descendiente	86,8% fuera de rango	62,5%	89,9%	20,7%	25%
S.Vadcharavivad 2016	R ² = 0,80	descendiente	7,6% fuera de rango	11,1%	47,3%	23,8%	42,9%
Xiaojun Cai 2020	R ² = 0,87	Alrededor de 0	0% fuera de rango	59,4%	59,4%	27,2%	38,8%
Hamim Zahir 2005	R ² = 0,77	descendiente	94,6% fuera de rango	-8,66%	42%	24,3%	39,2%
Suein Choi 2022 (Renal)	R ² = 0,78	descendiente	10,1% fuera de rango	194%	196%	5%	8,4%
Suein Choi 2022 (Hepático)	R ² = 0,79	descendiente	34,5% fuera de rango	69,9%	81%	20,7%	32,8%
LiQin Zhu 2015	R ² = 0,77	descendiente	1,3% fuera de rango	10,1%	44%	34,7%	49,3%
Eunhee Ji 2018	R ² = 0,79	descendiente	71,4% fuera de rango	37,9%	58,4%	30,3%	34,5%
Yu-si CHEN 2017	R ² = 0,69	descendiente	32,2% fuera de rango	114%	121%	14,7%	22,7%

Tabla N°7: resumen de resultados obtenidos por análisis gráfico y error predictiv

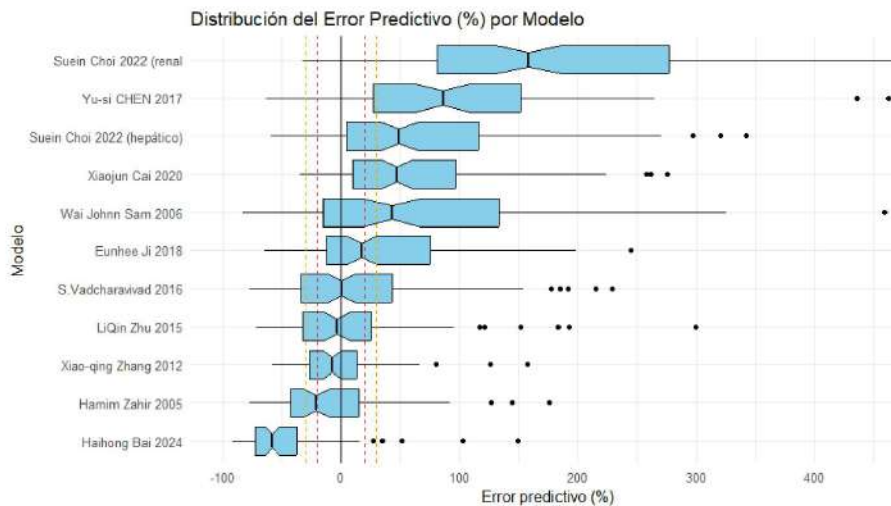


Gráfico N° 1: Resumen de las pruebas de error predictivo. La línea punteada roja representa el F₂₀, mientras que la línea punteada naranja representa el F₃₀. La línea negra corresponde al 0% de error, es decir, el punto en que la predicción y la observación son iguales.