

VALIDACIÓN DEL MODELO FARMACOCINÉTICO POBLACIONAL DE PACLITAXEL PARA LA PERSONALIZACIÓN DE SU DOSIFICACIÓN EN PACIENTES CON CÁNCER



Nalda Molina R¹, Duart Duart MJ¹, Escudero Ortíz V², Valenzuela Jiménez B¹, Sureda González M², Pérez Ruixo JJ¹



(1) Área de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Departamento de Ingeniería, Facultad de Farmacia, Universidad Miguel Hernández.
(2) Plataforma de Oncología, USP Hospital San Jaime, Torrevieja, Alicante.

OBJETIVO: Evaluar la capacidad predictiva del modelo farmacocinético poblacional de paclitaxel para la personalización de su dosificación en pacientes oncológicos.

INTRODUCCIÓN

La elevada variabilidad interindividual en la farmacocinética de paclitaxel justifica la monitorización de los niveles plasmáticos del fármaco en sangre con objeto de ajustar la dosificación en cada paciente de forma personalizada [1].

MATERIALES y MÉTODOS

✓ **Diseño del estudio:** Se seleccionaron 25 pacientes oncológicos que recibieron paclitaxel intravenoso (duración perfusión: 1h - 24 h, dosis: 45 - 160 mg/m²). Se obtuvieron muestras plasmáticas a los 55 minutos, 1,5, 4 y 6 horas del inicio de la perfusión del primer y segundo ciclo de quimioterapia. Las muestras plasmáticas se analizaron mediante HPLC acoplada a detección ultravioleta [2].

✓ **Comparación de dos modelos predictivos:** Se ha tomado como modelo de referencia (Modelo A) el desarrollado por Joerger M et al. [3] (Figura 1) y se ha realizado la estimación de los parámetros farmacocinéticos: volumen central (V_c), volumen periférico profundo (V₃), velocidad máxima de eliminación (V_{MAX}), velocidad máxima de distribución (V_{MAX}'), constante de Michelis-Menten de distribución (K_M'), constante de velocidad de retorno del compartimento 2 (k₂₁) y aclaramiento intercompartimental (Q₁₃) a partir de las concentraciones plasmáticas de paclitaxel en la población de estudio (Modelo B). Posteriormente, se ha evaluado si covariables como superficie corporal, edad, sexo, bilirrubina y albúmina modificaban significativamente algún parámetro cinético. El análisis farmacocinético se ha desarrollado con el software NONMEM V.

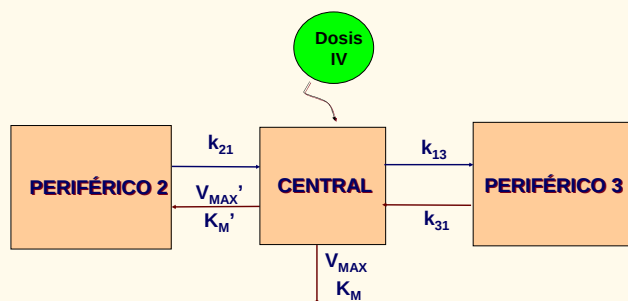


Figura 1. Modelo farmacocinético de disposición de paclitaxel

✓ **Selección del modelo farmacocinético para la individualización posológica:** la selección del modelo se ha realizado en base a los siguientes criterios:

a) "Posterior predictive check": se ha calculado la media y el intervalo de predicción del 90% de las concentraciones plasmáticas del primer ciclo de quimioterapia con ambos modelos poblacionales, y se han comparado con las concentraciones plasmáticas experimentales obtenidas.

b) Exactitud y precisión: se ha estudiado la capacidad predictiva de las concentraciones plasmáticas de paclitaxel en términos de exactitud y precisión para cada modelo durante el primer ciclo de quimioterapia (predicción *a priori*), y se han estimado los parámetros farmacocinéticos individuales del modelo de Joerger et al. del fármaco. Estos parámetros se han utilizado para predecir las concentraciones plasmáticas de paclitaxel durante el segundo ciclo de quimioterapia (predicción *a posteriori*).

RESULTADOS

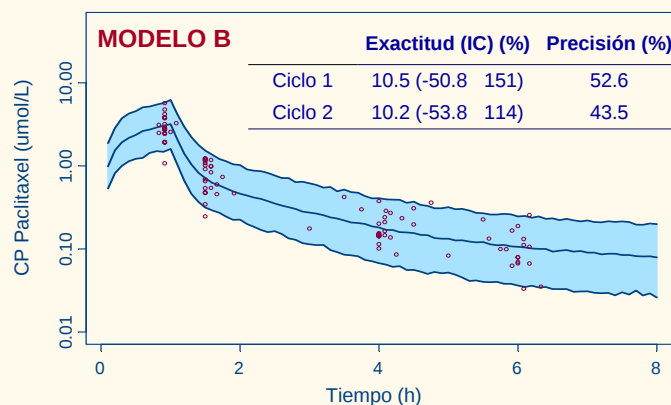
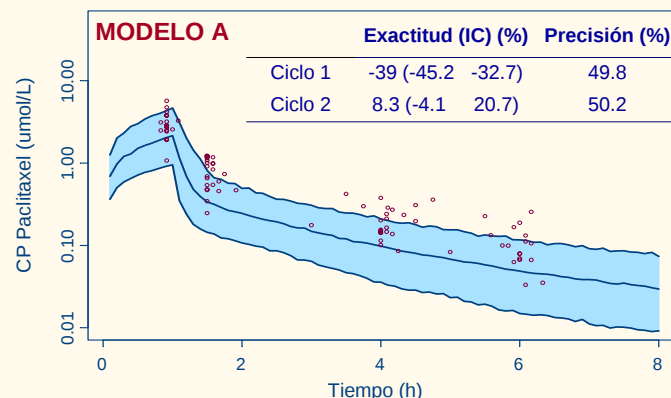
Los parámetros farmacocinéticos de ambos modelos fueron similares, salvo K_M' y V₃ lo que justificaría la selección del Modelo B. No se encontró asociación entre los parámetros farmacocinéticos y las covariables estudiadas.

Tabla 1. Parámetros farmacocinéticos: Modelo A vs. Modelo B.

Parámetro	Modelo A Estima (EER)	Modelo B Estima (EER)
V _c (L)	12.8 (3.02)	12.0 (23.8)
V ₃ (L)	252 (4.68)	571 (72.5)
V _{MAX} (μmol/h)	37.4 (7.49)	19.1 (234.6)
K _M (μmol/L)	0.53 (10.4)	0.319 (338.6)
V _{MAX} ' (μmol/h)	169 (5.60)	194 (134)
K _M ' (μmol/L)	0.83 (11.9)	3.36 (217.6)
k ₂₁ (h ⁻¹)	1.15 (6.10)	1.2 (28.8)
Q ₁₃ (L/h)	20.1 (4.34)	34 (48.2)

EER: Error estándar relativo (%)

Las siguientes figuras muestran los resultados del "Posterior predictive check" en el primer ciclo de quimioterapia y la capacidad predictiva de ambos modelos en base a la exactitud y precisión.



La precisión alcanzada con el Modelo B durante el segundo ciclo de quimioterapia justifica la optimización de los tiempos de toma de muestras durante los primeros ciclos de quimioterapia y/o la monitorización de las concentraciones plasmáticas durante, al menos, el tercer ciclo de quimioterapia.

CONCLUSIÓN: El algoritmo bayesiano basado en el Modelo B presenta suficiente exactitud y precisión para la personalización de la dosificación de paclitaxel en pacientes oncológicos.

Bibliografía:

1. Jonge ME et al. Clin Cancer Res. 2004; 10: 2237-44
2. Garg MB Ackland SP. J Chromatography 2000; 748: 383-8.
3. Joerger M et al. Clin Cancer Res. 2006; 1;12: 2150-7