

DESARROLLO Y VALIDACIÓN DE UN MODELO FARMACOCINÉTICO POBLACIONAL DE 5-FLUOROURACILO PARA LA PERSONALIZACIÓN DE SU DOSIFICACIÓN EN PACIENTES CON CÁNCER



Valenzuela Jiménez B ¹, Duart Duart MJ ¹, Escudero Ortíz V ², Nalda Molina R ¹,
Rebollo Liceaga J ², Pérez Ruixo JJ ¹



(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: Desarrollar y validar internamente un modelo farmacocinético poblacional de 5-fluorouracilo y su capacidad predictiva mediante un algoritmo bayesiano.

INTRODUCCIÓN

La variabilidad interindividual en la farmacocinética de 5-fluorouracilo (5-FU) es elevada debido, principalmente, a la variabilidad en la actividad de la enzima metabolizadora dihidropirimidindehidrogenasa (DPD). La individualización de la pauta posológica de 5-FU en función de los resultados de la monitorización de los niveles plasmáticos del fármaco en sangre resulta en un aumento del número de respuestas objetivas y de la tasa de supervivencia y un descenso de la toxicidad [1].

MATERIALES y MÉTODOS

✓ **Diseño del estudio:** Se han seleccionado 29 pacientes oncológicos y subsidiarios de recibir tratamiento con 5-FU en perfusión intravenosa (duración: 24 - 120 h) a dosis comprendidas entre 575 y 2900 mg/m². Se obtuvieron muestras de plasma a las 0.5, 1, 1.5 y 2 horas después del inicio de la infusión del primer y segundo ciclo de quimioterapia, y se analizaron mediante HPLC según la técnica propuesta por Zúfia L et al. [2], adaptada a las condiciones del laboratorio.

✓ **Comparación de dos modelos predictivos:** Se ha tomado como referencia el modelo monocompartimental con eliminación de Michaelis-Menten desarrollado por Sanström M. et al [3], que se representa en la Figura 1 (Modelo A). En el Modelo B se ha considerado que el proceso de eliminación sigue una cinética de orden uno. Se han estimado los parámetros farmacocinéticos poblacionales: volumen de distribución (V_D), velocidad máxima de eliminación (V_{MAX}) y constante de Michaelis-Menten de eliminación (K_M) para el Modelo A y, volumen de distribución (V_D) y aclaramiento (Cl) para el Modelo B, a partir de las concentraciones plasmáticas de 5-FU obtenidas en el ciclo 1 y 2 en la población de estudio. El análisis farmacocinético se ha desarrollado con el software NONMEM V.

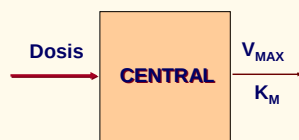


Figura 1. Modelo farmacocinético de disposición de 5-fluorouracilo (Modelo A)

✓ **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 farmacocinéticos 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 5-FU 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 A y del B. Estos parámetros se han utilizado para predecir las concentraciones plasmáticas de 5-FU durante el segundo ciclo de quimioterapia (predicción *a posteriori*).

CONCLUSIÓN: El algoritmo bayesiano del Modelo B predice con adecuada exactitud y precisión las concentraciones plasmáticas en el segundo ciclo de quimioterapia, por tanto es útil para la personalización de la dosificación de 5-fluorouracilo en pacientes oncológicos cuando se administra en perfusión intravenosa continua de larga duración.

Bibliografía:

1. Gamelin E et al. J Clin Oncol 2008; 13: 2099-2105.
2. Zúfia L et al. Ther Drug Monit 2003; 25: 221-228
3. Sandström M et al. Cancer Chemother Pharmacol. 2006; 58: 143-56.

RESULTADOS

Con el Modelo A se observa una tendencia sistemática a la sobreestimación con escasa precisión que mejora en el ciclo 2. Sin embargo, con el Modelo B la predicción de las concentraciones plasmáticas mejora en el primer ciclo.

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

Parámetro	Modelo A Estima (EER)	Modelo B Estima (EER)
V_D (L)	23.2 (2.2)	200 (22.9)
V_{MAX} (mg/h)	2199.36 (8.9)	---
K_M (mg/L)	21.2 (12.3)	---
Cl (L/h)	---	397 (9.7)

EER: Error estándar relativo (%)

En las siguientes figuras se 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.

