

FARMACOCINÉTICA Y FARMACOGENÉTICA DE IRINOTECAN EN PACIENTES CON CÁNCER

Valenzuela Jiménez B¹, Nalda Molina R¹, González Manzano R², Martínez Navarro EM²,
Rebollo Liceaga J², Pérez Ruixo JJ¹

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



OBJETIVO: Validar internamente un modelo farmacocinético poblacional de irinotecan y sus metabolitos principales (SN38 y SN38G) y correlacionar el aclaramiento de SN38 a SN38G con los diferentes genotipos de los enzimas metabolizadores UGT1A1, UGT1A7 y UGT1A9.

1.- INTRODUCCIÓN

Irinotecan se metaboliza a su forma activa SN38 que, a su vez, es glucuronizado por los enzimas UGT1A1, 1A7 y 1A9. Polimorfismos genéticos en estos enzimas se relacionan con la variabilidad interindividual en la farmacocinética y toxicidad de irinotecan debido a las diferencias en las concentraciones plasmáticas de SN38 [1].

2.- PACIENTES y MÉTODOS

✓ **Diseño del estudio:** Se han seleccionado 11 pacientes oncológicos subsidiarios de recibir tratamiento con irinotecan en perfusión intravenosa de una hora de duración, a dosis comprendidas entre 100 y 150 mg/m². Se obtuvieron muestras plasmáticas a las 0.5, 1, 1.5, 2, 4, 6, 24 y 48 horas después del inicio de la infusión del primer ciclo de quimioterapia y se analizaron mediante HPLC según la técnica propuesta por Zufia L et al. [2], adaptada a las condiciones del laboratorio.

✓ **Genotipado de UGT1A1, 1A7 y 1A9:** Se han extraído 3 mL de sangre periférica de cada paciente en un tubo con EDTA. Tras la extracción de DNA genómico de las células blancas en sangre periférica, se ha realizado PCR con primers específicos de UGT1A1, UGT1A7 y UGT1A9. Los productos obtenidos se han purificado y, posteriormente, se ha realizado una secuenciación bidireccional de los mismos en un secuenciador automático ABI3130XL. Se han valorado los genotipos *1 y *28 de UGT1A1, los genotipos *1, *2 y *3 de UGT1A7 así como el genotipo del promotor de UGT1A9 -118(dT)₉ y 10 y sus variantes *1 y *3. Los pacientes que presentan un genotipo de UGT1A1 *1/*1, de UGT1A7 *1/*1 y de UGT1A9 -118(dT)_{9/10} se han clasificado como metabolizadores rápidos de SN38. El resto de genotipos se han clasificado como metabolizadores lentos.

✓ **Modelo farmacocinético:** Se ha tomado como referencia el modelo propuesto por Xie R et al. [3], que se representa en la Figura 1. Se ha realizado una validación interna del modelo, mediante el software NONMEM, utilizando la técnica de "posterior predictive check". Para ello, se ha calculado la media y el intervalo de predicción del 90% de las concentraciones plasmáticas del primer ciclo de quimioterapia y se ha comparado con las concentraciones plasmáticas experimentales obtenidas.

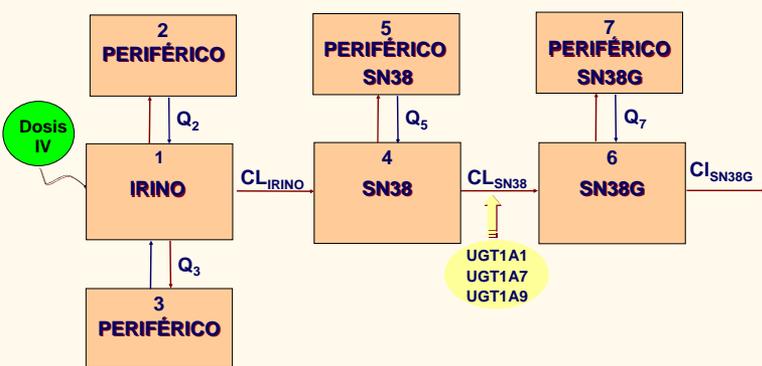


Figura 1. Modelo farmacocinético de irinotecan y metabolitos

3.- RESULTADOS

La Figura 2 muestra el "posterior predictive check" para irinotecan, SN38 y SN38G. Las concentraciones observadas experimentalmente se encuentran incluidas en los intervalos de predicción obtenidos tras las simulaciones, indicativo de que el modelo seleccionado es capaz de predecir las concentraciones observadas con elevada precisión.

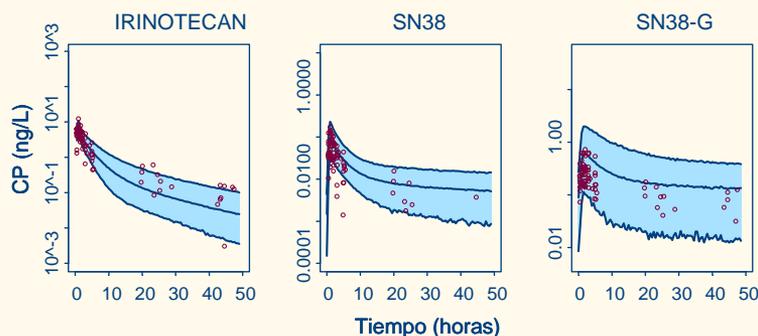


Figura 2. "Posterior predictive check" estratificado por las tres especies

La Tabla 1 muestra los parámetros farmacocinéticos individuales obtenidos con la opción POSTHOC de NONMEM para irinotecan, SN38 y SN38G, utilizando el modelo farmacocinético de la literatura.

Tabla 1. Parámetros farmacocinéticos individuales medios

IRINOTECAN		SN38		SN38G	
Parámetro	Media (CV%)	Parámetro	Media (CV%)	Parámetro	Media (CV%)
CL _{IRINO} (L)	35.8 (48.9)	CL _{SN38} (L)	617.8 (21.3)	CL _{SN38G} (L)	102.2 (30.8)
Q ₂ (L/h)	100.2 (69.5)	Q ₅ (L/h)	2428 (62.1)	Q ₇ (L/h)	27.1 (14.8)
Q ₃ (L/h)	18.1 (50.8)	V ₄ (L)	366.7 (49.3)	V ₆ (L)	37.0 (19.7)
V ₁ (L)	71.2 (22.3)	V ₅ (L)	88017 (40.8)	V ₇ (L)	48.8 (3.3)
V ₂ (L)	77.1 (18.7)				
V ₃ (L)	232.9 (84.4)				

El aclaramiento de SN38 a SN38G en los pacientes con genotipo metabolizador lento es menor que en los pacientes con genotipo metabolizador rápido (Figura 3). El porcentaje de reducción es del 12.5%. Sin embargo, el número de pacientes resulta ser insuficiente para alcanzar potencia estadística en la correlación.

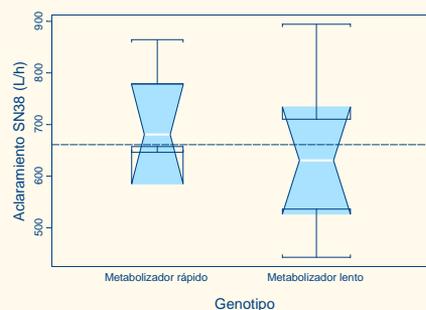


Figura 3. Boxplot del aclaramiento de SN38 en función del genotipo de UGT1A1, 1A7 y 1A9

CONCLUSIÓN: El modelo de la literatura es adecuado para describir las concentraciones plasmáticas de irinotecan y sus metabolitos durante el primer ciclo de quimioterapia en la población estudiada. Existe una tendencia tal que aquellos pacientes que presentan genotipo de metabolizador lento para dichos enzimas son aquellos en los que el valor del aclaramiento de SN38 a SN38G es menor. Este análisis interno de datos se extenderá en el futuro a nuevos pacientes que sean subsidiarios de recibir tratamiento con irinotecan.

Bibliografía:

- Ando Y et al. Cancer Res 2000; 60: 6921-6926.
- Zufia L et al. J Chromatogr 2001; 764: 141-159.
- Xie R et al. Clin Pharmacol Ther 2002; 72: 265-275