

# OPTIMIZACIÓN DE LA DOSIS DE CARBOPLATINO UTILIZANDO UN MODELO FARMACOCINÉTICO-FARMACODINÁMICO

Rodríguez Lucena FJ<sup>2</sup>, Bonet Estruch E<sup>2</sup>, Porta Oltra B<sup>1,2</sup>, Monteiro JA<sup>2</sup>, Jiménez Torres NV<sup>1,2</sup>, Merino Sanjuán M<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia. <sup>2</sup>Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Universidad de Valencia. España.

## OBJETIVO

Optimizar la seguridad de la farmacoterapia a través de la aplicación de un modelo farmacocinético y farmacodinámico de carboplatino en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico avanzado.

## MÉTODO

**Tipo de estudio:** observacional, retrospectivo y analítico.

**Criterios de inclusión:** pacientes varones diagnosticados de cáncer de pulmón no microcítico avanzado (CPNM), sin tratamiento quimioterápico previo, que inician tratamiento con:

- Día 1: carboplatino (CbPt) para un área bajo la curva de concentración plasmática frente al tiempo (AUC) objetivo de 4 y 5 mg\*min/mL, para pacientes mayores de 70 años y menores de 65, respectivamente.
- Días 1 y 8: gemcitabina (1250 mg/m<sup>2</sup>), con una periodicidad de 21 días.

**Periodo:** enero 2006-noviembre 2007.

**Variables:** edad (años), peso (kg), superficie corporal (m<sup>2</sup>), dosis administrada (mg), nivel de plaquetas basales y tras el primer ciclo de tratamiento (x10<sup>9</sup>/L).

**Análisis farmacoestadístico:** Para cada paciente se obtuvo el aclaramiento individual de carboplatino (CICbPt), con la edad como variable predictora del mismo, mediante la aplicación de un modelo farmacocinético poblacional bicompartimental en el programa NONMEM v5.0. El CICbPt estimado se integró en el modelo farmacodinámico de Egorin (figura 1) para el cálculo de dosis individual (D) de CbPt en función de la toxicidad máxima aceptable, cuantificada mediante el porcentaje máximo de reducción de plaquetas. Se fijó como criterio de seguridad del tratamiento una reducción máxima del 25% de plaquetas (nadir de seguridad).

**Figura 1. Fórmula de Egorin modificada**

$$D \text{ (mg)} = [ 0,091 * \text{CICbPt (mL/min)} * 25\% ] + [ 86 * \text{SC (m}^2\text{)} ]$$

Para la validación del modelo farmacocinético-farmacodinámico se compararon las dosis estimadas con el modelo desarrollado y las dosis reales recibidas por el paciente, basadas en la fórmula de Calvert (estándar de práctica). Se aceptó una diferencia en la dosis real recibida de  $\pm 5\%$  respecto a la dosis estimada (banda de dosis).

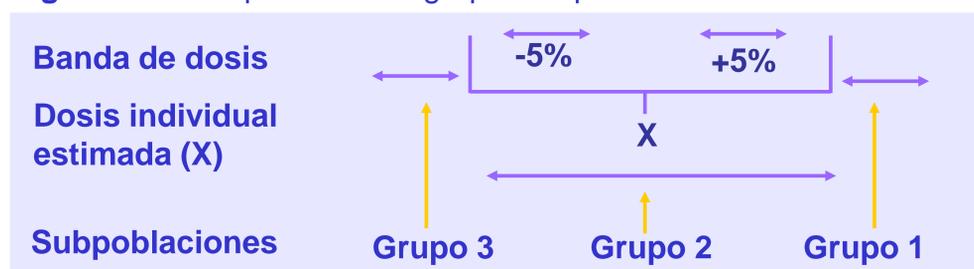
## RESULTADOS

Un total de 26 pacientes varones fueron incluidos en el estudio, con una media de edad de 68 años (mínimo: 44; máximo: 81 años).

Tras la validación del modelo farmacocinético-farmacodinámico se identificaron tres subpoblaciones (figura 2):

- Grupo 1: pacientes que han recibido una dosis superior a la dosis individual limitante de toxicidad
- Grupo 2: pacientes que han recibido una dosis equivalente a la dosis individual limitante de toxicidad
- Grupo 3: pacientes que han recibido una dosis inferior a la dosis individual limitante de toxicidad

**Figura 2. Descripción de los grupos de población**



Los resultados de la validación del modelo farmacocinético-farmacodinámico se representan en la tabla 1:

**Tabla 1. Validación del modelo farmacocinético-farmacodinámico**

Población	n/n total	Diferencia (%)	IC(95%)
Grupo 1	20/26	27,1	26,9 a 27,3
Grupo 2	4/26	-1,2	-1,4 a -1,1
Grupo 3	2/26	-19,1	-19,5 a -18,8

## CONCLUSIONES

El cálculo individualizado de la dosis de carboplatino con el modelo farmacocinético-farmacodinámico aplicado, evidencia que más del 75% de los pacientes reciben dosis superiores a las estimadas para una reducción del nadir de plaquetas hasta el 25% del valor basal del paciente. Este resultado debe ser validado prospectivamente para establecer su alcance en la mejora de la seguridad en el tratamiento quimioterápico en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico avanzado.

## BIBLIOGRAFÍA

Egorin MJ, Van Echo, DA, Tipping SJ, Olman EA, Whitacre MY, Thompson BW, and Aisner J. Pharmacokinetics and dosage reduction of c/s-diammine(1,1-cyclobutanedicarboxylato)platinum in patients with impaired renal function. *Cancer Res.*, 44: 5432-5438, 1984.