

Estudio Farmacocinético Poblacional de busulfan en régimen de acondicionamiento de trasplante alogénico de intensidad reducida en pacientes con neoplasias mieloides de alto riesgo

¹D Soy, ²A Clopés, ³E Moreno, ²C Muñoz, ³MA Mangues.

Servicios de Farmacia ¹Hospital Clínic Barcelona, ²Institut Català d'Oncologia, ³Hospital Santa Creu i Sant Pau, Barcelona.
E-mail: dsoy@clinic.ub.es

OBJETIVO:

Caracterizar la Farmacocinética Poblacional (Fcpop) de busulfan (BU) oral y las posibles variables que modifican su comportamiento farmacocinético en la población de pacientes de estudio.

MÉTODO:

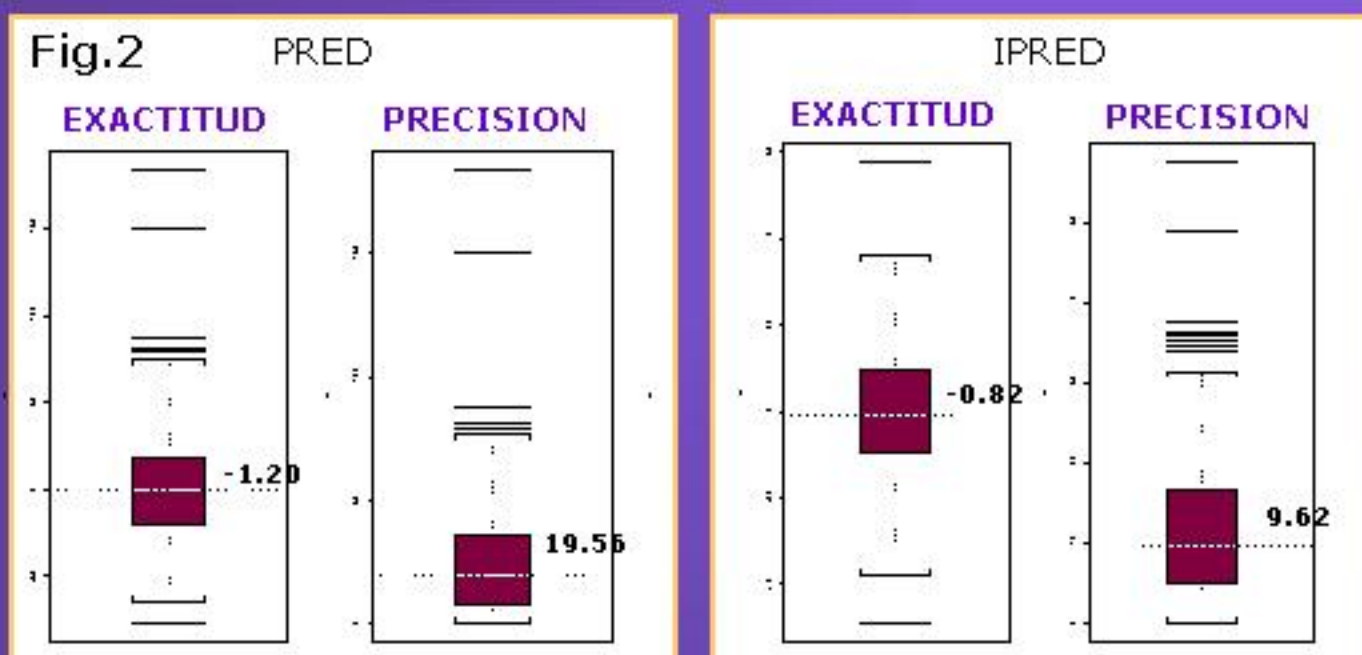
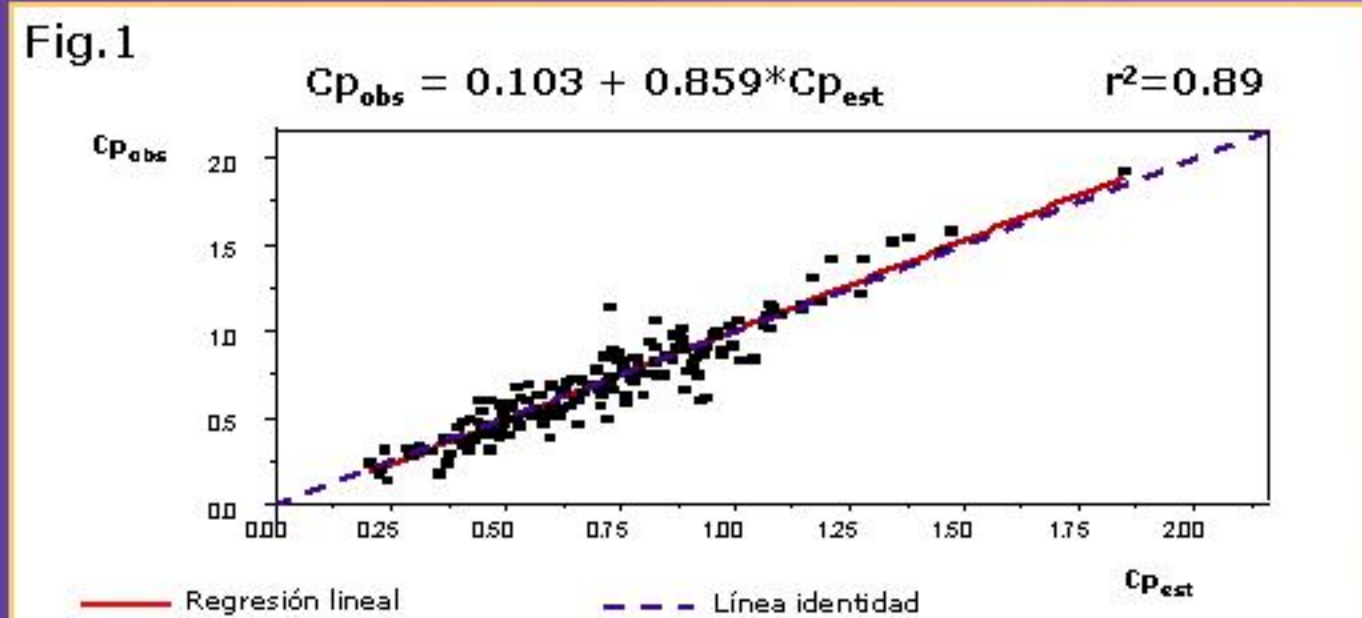
- Se incluyeron 31 pacientes tratados con BU y fludarabina como régimen de acondicionamiento de intensidad reducida. La dosis inicial prescrita de BU fue de 1 mg/kg/6h x 10 dosis.
- Se extrajeron muestras sanguíneas a los tiempos:
 - * **0.5, 1, 3, 4 y 6h** de la primera dosis de BU (estudio-completo).
 - * adicionalmente, se extrajeron conc. en dosis (OCC) posteriores **a distintos tiempos**.

El análisis de BU en plasma se realizó por HPLC, en el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.

- Variables por paciente (covariables): (i) demográficas: edad, sexo (Mujer/Hombre), peso, obesidad (IMC>30 kg/m²); (ii) bioquímicas: transaminasas hepáticas, bilirrubina, creatinina sérica.
- El análisis Fcpop se realizó con NONMEM-VI. Se modeló la variabilidad interindividual (IIV) asociada a los parámetros FC y la intra-individual o residual a las concentraciones de fármaco.
- Posteriormente, se validó el modelo en 16 pacientes nuevos. Se calcularon los índices de exactitud (error de predicción) y precisión (error de predicción absoluto) para las concentraciones predichas por el modelo (PRED) y las individuales predichas por el modelo (IPRED), y la correlación entre las concentraciones plasmáticas observadas (Cp_{obs}) y las concentraciones plasmáticas estimadas (Cp_{est} = IPRED).

RESULTADOS:

Tabla 1: conc (mg/L)	Datos Índice	Datos Validación
N (Mujer/Hombre)	31 (23/8)	16 (7/9)
Intervalo conc.	0.15-1.92	0.25 - 1.89
Núm. conc BU	168	65
Edad (años)	52.0 ± 12.1	56.5 ± 17.4
Peso (kg)	70.7 ± 15.3	74.8 ± 0.51
Obesos (%)	22.5	25



CONCLUSIÓN:

- Los parámetros FC hallados concuerdan con los descritos en estudios anteriores.
- El sexo, el peso y tiempo de tratamiento modifican significativamente los parámetros FC de BU.
- A partir de los resultados del modelo Fcpop, y mediante estimación bayesiana, es posible la individualización de los regímenes de dosificación de BU oral en pacientes sometidos a AtoTIR.

- El modelo Fcpop final fue un modelo monocompartimental con absorción y eliminación de primer orden, caracterizado por: aclaramiento plasmático (CL/F), volumen de distribución (V/F) y constante de absorción (Ka/F).

- Los datos permitieron la incorporación de IIV en CL/F y V/F (distribución log-normal) y de error residual (aditivo). Ka/F no pudo ser estimada y se fijó a datos de la literatura¹.

- El sexo, la ocasión y el peso total demostraron influir significativamente sobre el CL/F de BU. El V/F ha demostrado estar afectado por el peso total.

$$\text{CL/F (L/h)} = 6.34[0.32] + 3.9[0.52] * (\text{Peso}/70.7) + 0.393[0.23] * (\text{OCC}-1) - 2.51[0.40] * \text{Hombre}$$

$$\text{V/F (L)} = 49.9[0.05] * (\text{Peso}/70.7)$$

- IIV en CL/F y V/F mostró valores del 26,1% y 25,8%, respectivamente, y el error residual fue de 0.0145 mg/L.

- La recta de regresión entre las Cp_{obs} y las Cp_{est} es la que se muestra en la Fig.1. Los valores de exactitud y precisión para PRED fueron de -1,20% y 19,56%, en este orden. Para IPRED fueron de -0,82% y 9,62%, respectivamente (Fig. 2).