

ISSN electrónico: 2445-1355

DOI: <https://doi.org/10.14201/fj2024916371>

DESARROLLO Y EVALUACIÓN DE UN MODELO FARMACOCINÉTICO POBLACIONAL DE METOTREXATO

Development and Validation of a Population Pharmacokinetic Model of Methotrexate

Adrián SANTIAGO; Samuel Jonás PÉREZ; María José GARCÍA

Facultad de Farmacia. Universidad de Salamanca. Avda. Ldo. Méndez Nieto, s/n. 37007 Salamanca

*Correo-e: mjgarcia@usal.es

RESUMEN: La monitorización de fármacos es una estrategia basada en la determinación de las concentraciones plasmáticas de fármacos en fluidos biológicos para individualizar la posología de fármacos de estrecho margen terapéutico.

El metotrexato es un análogo del ácido fólico que se emplea a dosis altas en el tratamiento de diferentes tipos de leucemias, siendo un proceso complejo por la multitud de factores que afectan a su comportamiento.

Se ha evaluado un modelo farmacocinético poblacional de metotrexato en pacientes hematológicos desarrollado en el Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica de la Universidad de Salamanca.

El modelo muestra una elevada variabilidad interindividual en el aclaramiento y semivida de los pacientes evaluados, lo que justifica la necesidad de la monitorización de metotrexato para poder establecer las necesidades reales de dosificación. Por otro lado, muestra una variabilidad intraindividual significativamente inferior a la correspondiente a la variabilidad interindividual, lo que avala el uso de los parámetros farmacocinéticos estimados en ciclos previos para estimar las dosis en los siguientes ciclos con mayor fiabilidad.

Palabras clave: metotrexato; validación; modelo; poblacional; farmacocinética.

ABSTRACT: Therapeutic drug monitoring is a strategy based on the determination of drugs' plasma concentrations in biological fluids to individualize the dosage of drugs with a narrow therapeutic range.

Methotrexate is a folic acid analogue used in at high-dose treatments of different types of leukemia, being a complex process due to the multitude of factors that affect its behavior.

A population pharmacokinetic model of methotrexate in hematological patients developed in the Department of Pharmacy and Pharmaceutical Technology of the University of Salamanca has been evaluated.

The model shows a high interindividual variability in the clearance and half-life of the patients evaluated, which justifies the need for methotrexate monitoring to establish their real dosage needs. On the other hand, it shows an intra-individual variability significantly lower than that corresponding to the inter-individual variability, which supports the use of the pharmacokinetic parameters estimated in previous cycles to estimate the doses in the following cycles with greater reliability.

Keywords: methotrexate; validation; model; population; pharmacokinetics.

1. INTRODUCCIÓN

La monitorización de fármacos (*Therapeutic Drug Monitoring, TDM*) es una estrategia basada en la determinación de las concentraciones plasmáticas de fármacos en fluidos biológicos con el objetivo de individualizar la posología de fármacos de estrecho margen terapéutico (Lyashchenko y Cremers, 2021).

Cuando la capacidad predictiva de un modelo farmacocinético poblacional (PopPK) es lo suficientemente alta, puede ser utilizado *a priori* para estimar las concentraciones del fármaco. En caso contrario, se recurre al método bayesiano, empleando un pequeño número de datos de concentraciones séricas del paciente a distintos tiempos postperfusión, junto a datos poblacionales, para estimar con precisión el comportamiento cinético del fármaco (Rousseau y Marquet, 2002).

El metotrexato (MTX) es un análogo del ácido fólico que inhibe competitivamente la enzima dihidrofolato reductasa (DHFR), encargada de la biotransformación del ácido dihidrofólico (FH₂) en ácido tetrahidrofólico (FH₄). A partir de FH₄ se forman coenzimas en la síntesis de purinas y timidilato, por lo que bloquea la formación de estos compuestos (Aldaz y Schaiquevich, 2017).

Las concentraciones plasmáticas de MTX se consideran una variable subrogada de su respuesta y constituyen un buen valor predictivo de su toxicidad dosis-dependiente (Igalada *et al.*, 2016), destacando nefrotoxicidad, mielotoxicidad, mucositis, hepatotoxicidad y neurotoxicidad (Aldaz y Schaiquevich, 2017).

Se recurre a tratamientos con metotrexato a dosis altas (HD-MTX) en pacientes con leucemia linfoblástica aguda, linfoma no Hodgkin, osteosarcoma... (Aldaz y Schaiquevich, 2017); así como a dosis bajas en artritis (Maksimovic *et al.*, 2020), psoriasis (Puig, 2014), enfermedad de injerto contra huésped o rechazo corticorresistente. La TDM de MTX ha demostrado ser útil cuando se administran dosis superiores a 500 mg/m² (Maksimovic *et al.*, 2020).

El tratamiento con MTX es complejo debido a factores que afectan la evolución clínica del paciente, como el tipo y estadio del tumor; una elevada variabilidad en el comportamiento farmacocinético (Aldaz y Schaiquevich, 2017), esencialmente en el aclaramiento (CL_p) y la semivida plasmática ($t_{1/2}$) (Zhang *et al.*, 2022); proteínas implicadas en el metabolismo y el transporte de fármacos, como SLC19A1, receptor de folato, ABCB1, ABCC2... (Aldaz y Schaiquevich, 2017).

La dosis de MTX necesaria para alcanzar una determinada concentración plasmática en equilibrio (C_p^{ss}) está condicionada por su CL_p. Generalmente se administran 1-5 g/m² mediante perfusión intravenosa durante 24 horas, y un 10 % de la dosis en los primeros 30 minutos para alcanzar C_p^{ss} desde el inicio del tratamiento.

Los ciclos de quimioterapia con MTX requieren una hidratación y alcalinización de la orina 12 horas antes, durante y después de la perfusión intravenosa, debido a la escasa solubilidad del fármaco a pH ácido y su posible precipitación renal (Aldaz y Schaiquevich, 2017). La TDM de los niveles séricos de MTX es útil para prevenir esta toxicidad (Aumente *et al.*, 2006).

Posteriormente se realiza la perfusión de HD-MTX, acompañada de una terapia de rescate con leucovorina (LV, N⁵-formil-FH₄), cuya dosis y momento de administración está condicionada por los niveles séricos y la velocidad de eliminación de MTX. El rescate debe comenzar a las 36-42 horas postperfusión, administrando la mínima dosis posible de LV hasta alcanzar una $C_{p_{MTX}} \leq 0,2 \mu M$ (Pitman y Frei, 1997), y evitando la administración de dosis y periodos excesivos para no comprometer la eficacia del fármaco (Aldaz y Schaiquevich, 2017).

2. OBJETIVOS

- Implementación de un modelo farmacocinético poblacional de metotrexato, desarrollado en el Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Salamanca, en un software de farmacocinética clínica en desarrollo (WinPKS).
- Caracterización de los parámetros farmacocinéticos de metotrexato en un grupo de 37 pacientes monitorizados, utilizando algoritmos bayesianos.
- Evaluación de los errores de predicción entre las concentraciones observadas, las predichas poblacionales *a priori* y mediante la aplicación de algoritmos bayesianos, utilizando WinPKS.

- Evaluación de la variabilidad intraindividual e interindividual del aclaramiento plasmático, parámetro que evalúa la capacidad de eliminación de metotrexato.

3. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. *Búsqueda bibliográfica*

Se ha realizado una revisión de los PopPK de MTX en las bases de datos *Pubmed*, *Web of Science*, *Scielo* y *Scholar Google*, acotando la búsqueda a artículos científicos publicados en los últimos 25 años. Las palabras clave empleadas son *methotrexate*, *therapeutic drug monitoring*, *individualized dosing*, *validation*, *pharmacokinetics*, *population pharmacokinetics* y *personalized medicine*.

3.2. *Pacientes*

El estudio se ha realizado en 37 pacientes pediátricos hematológicos del Hospital Reina Sofía de Córdoba. La mayoría recibió de 3 a 6 ciclos con HD-MTX, obteniéndose información de múltiples concentraciones en cada paciente. El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité de Ética del hospital, incluyendo el consentimiento informado de los pacientes.

Las concentraciones plasmáticas de MTX se determinaron mediante inmunoensayo de polarización de fluorescencia (FPIA) [sistema TDxFLx, Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, EE. UU.]. El límite de sensibilidad fue 0,02 $\mu\text{mol/L}$, con una precisión interdía del 8,89 %, 3,75 % y 4,19 % a concentraciones de 0,07, 5 y 500 $\mu\text{mol/L}$, respectivamente.

El número medio de ciclos por paciente fue de 3,54 y el número medio de concentraciones por ciclo fue de 6,79. El 48,65 % de los pacientes recibieron al menos 3 ciclos.

3.3. *Modelo farmacocinético*

El modelo empleado en el estudio ha sido desarrollado en 293 pacientes hematológicos del Hospital Reina Sofía de Córdoba y tratados con HD-MTX (0,5-8 g/m^2 en perfusiones endovenosas de 4-24 h), en los que se han analizado 6 197 niveles plasmáticos de este fármaco, procedentes de 1 033 ciclos de tratamiento.

El análisis de los datos se ha realizado utilizando NONMEM® versión 7.5. El modelo final desarrollado es el siguiente:

$$\text{GFR (L/h)} = \text{CKDEPID}/97$$

$$\text{TVCL (L/h)} = 2,55 + 5,51 \cdot \text{GFR} \cdot (\text{TBW}/70)^{0,75}$$

$$\text{TVV1 (L)} = 32,6 \cdot (\text{TBW}/70)$$

$$\text{TVQ (L/h)} = 0,244 \cdot (\text{TBW}/70)^{0,75}$$

$$\text{TVV2 (L)} = 5,78 \cdot (\text{TBW}/70)$$

3.4. *Análisis farmacocinético*

El PopPK ha sido implementado en el software WinPKS, que permite estimar los parámetros farmacocinéticos de MTX utilizando únicamente el PopPK (método *a priori*); y mediante la aplicación de algoritmos bayesianos, que utilizan información del PopPK y procedente de las concentraciones plasmáticas de MTX obtenidas en cada paciente.

3.5. *Análisis estadístico*

El procesamiento de los datos se ha realizado con el programa Microsoft Excel® 2023. Se han estimado los errores de predicción al comparar los valores observados con los estimados utilizando los métodos *a priori* y bayesiano, según las siguientes ecuaciones:

$$E_a = C_{obs} - C_{pred}$$
$$E_r = ((C_{obs} - C_{pred}) / C_{obs}) \cdot 100$$
$$CV(\%) = (SD / \bar{X}) \cdot 100$$

4. RESULTADOS

La incorporación del PopPK, junto con las concentraciones plasmáticas de MTX en cada paciente, permite estimar sus parámetros farmacocinéticos mediante algoritmos bayesianos y, de acuerdo a ellos, predecir las concentraciones a cualquier tiempo y las dosis precisas para obtener valores diana de los mismos.

La Tabla 1 muestra las concentraciones plasmáticas medias de MTX observadas en cada paciente en el primer ciclo de quimioterapia, junto con las concentraciones estimadas aplicando el método *a priori* y el bayesiano, incluyendo los errores de estimación de ambas estrategias.

TABLA 1. Concentraciones plasmáticas medias de MTX observadas y predichas aplicando los parámetros farmacocinéticos del modelo poblacional a priori y los estimados con el método bayesiano, y los errores absolutos y relativos de las predicciones

PACIENTE	C_{obs} ($\mu\text{mol/L}$)	MODELO POBLACIONAL			MÉTODO BAYESIANO		
		C_{bayes} ($\mu\text{mol/L}$)	E_a ($\mu\text{mol/L}$)	E_r (%)	C_{bayes} ($\mu\text{mol/L}$)	E_a ($\mu\text{mol/L}$)	E_r (%)
Media	18,18	33,60	-15,43	183	19,91	-1,73	38
SD	32,12	60,77	41,58	316	35,99	14,81	34
CV(%)	1,77	1,81	-2,70	172	1,81	-8,54	88
Mín.	0,01	0,00	-355,03	1	0,00	-97,40	0
Máx.	181,15	485,41	120,53	3730	227,78	102,41	300

C_{obs} , concentración observada; C_{pob} concentración predicha con el modelo poblacional; C_{bayes} , concentración predicha con el método bayesiano; E_a , error absoluto; E_r , error relativo; SD, desviación estándar; CV, coeficiente de variación; Mín., valor mínimo; Máx., valor máximo.

5. DISCUSIÓN

Se han estimado los parámetros farmacocinéticos de los pacientes incluidos en el estudio utilizando algoritmos bayesianos basados en el PopPK, evaluado junto con las concentraciones plasmáticas de MTX observadas experimentalmente en cada uno de los pacientes.

Estos parámetros pueden utilizarse para determinar las dosis necesarias para alcanzar concentraciones seguras y eficaces. La capacidad predictiva de las concentraciones plasmáticas de MTX utilizando el método bayesiano es significativamente superior a la utilización *a priori* de los parámetros del PopPK, ya que permite reducir el valor del error relativo medio desde 183 % a 38 %, confirmando así la utilidad de este algoritmo para estimar los parámetros farmacocinéticos de este fármaco (Tabla 1).

La relación existente entre las concentraciones observadas en cada paciente, las predichas *a priori* y las estimadas con el método bayesiano en el primer ciclo de quimioterapia se muestra en la Figura 1.

Se pone de manifiesto gráficamente la mejor capacidad predictiva de las concentraciones de MTX cuando se recurre a la estimación de los parámetros farmacocinéticos mediante el método bayesiano respecto al método *a priori*, lo

cual se confirma con el aumento del coeficiente de correlación establecido entre concentraciones observadas y predichas aplicando ambas metodologías (0,8019 vs. 0,9398).

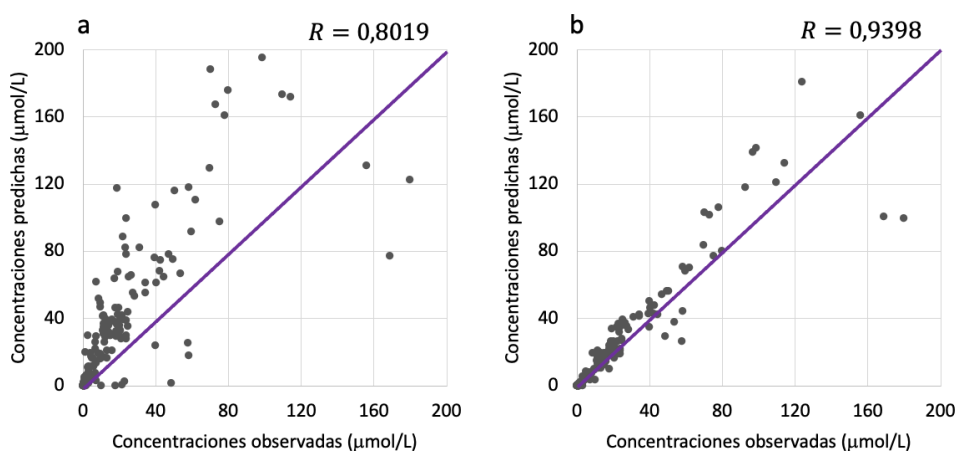


Figura 1. Correlación entre las concentraciones observadas frente a concentraciones predichas de MTX a partir de los parámetros farmacocinéticos obtenidos mediante (a) el modelo poblacional a priori y (b) el método bayesiano. La línea morada representa la línea de identidad de los datos.

La aplicación *a priori* del PopPK sobreestima las concentraciones observadas, indicando que el modelo por sí solo no predice adecuadamente las concentraciones y, por tanto, no podría ser aplicado con éxito en la individualización posológica.

Sin embargo, la aplicación de algoritmos bayesianos mejora significativamente la predicción, observándose una buena correlación entre las concentraciones observadas y las predichas en un margen de concentraciones inferiores a 80 mM. Para valores mayores se observa una sobrepredicción, aunque el número de datos para esta situación es insuficiente para establecer conclusiones.

Las concentraciones predichas por el método bayesiano se han obtenido a partir de los parámetros farmacocinéticos estimados con esta metodología.

Las variabilidades interindividuales de estos parámetros farmacocinéticos estimados en los pacientes evaluados presentaron valores del 45,48 % y el 37,5 % para CL_p y $t_{1/2}$ respectivamente, confirmando la elevada variación de estos parámetros de unos pacientes a otros. Este hecho justifica la necesidad de TDM de HD-MTX para establecer una dosis adecuada que garantice la eficacia y la seguridad del tratamiento.

Los resultados relativos a la variabilidad interindividual de CL_p y $t_{1/2}$ en los tres primeros ciclos de los pacientes del estudio se observan gráficamente en la

Figura 2. Los valores de CLp durante el primer ciclo oscilan entre 2,48 y 23,70 L/h; y, en concordancia con ello, los valores de $t_{1/2}$ oscilan entre 6,08 y 17,89.

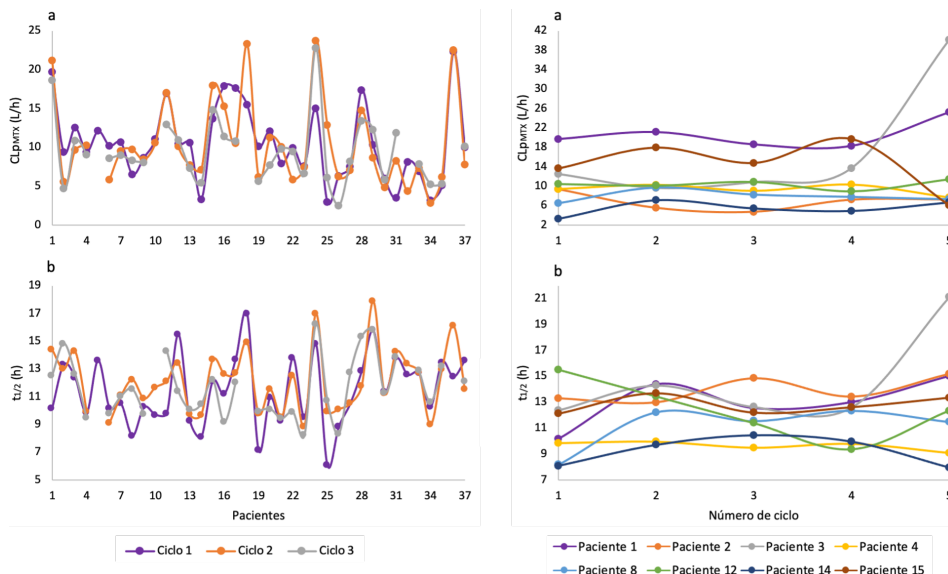


Figura 2. Variabilidad interindividual en los tres primeros ciclos de los 37 pacientes del estudio (izquierda) e intraindividual en los pacientes sometidos a 5 ciclos de quimioterapia con MTX (derecha) de los valores de (a) aclaramiento y (b) semivida plasmática.

Sin embargo, su valor se reduce significativamente cuando se evalúa su variabilidad intraindividual dentro del mismo paciente en los diferentes ciclos administrados, alcanzando valores del 21,88 % y el 13 % para CL_p y $t_{1/2}$ respectivamente (Figura 2).

Esta situación avala la importancia de estimar los parámetros farmacocinéticos individuales en los ciclos iniciales con el fin de predecir las dosis necesarias para alcanzar las concentraciones diana requeridas en los ciclos posteriores con mayor fiabilidad.

6. CONCLUSIONES

Se han evaluado los errores de predicción de las concentraciones predichas a partir de los parámetros farmacocinéticos poblacionales obtenidos *a priori* y mediante estimación bayesiana, observándose una reducción significativa cuando se utiliza esta segunda estrategia.

Se observa una elevada variabilidad interindividual en el aclaramiento de los pacientes evaluados ($CV = 45,48 \%$), lo que justifica la necesidad de la monitorización de metotrexato para poder establecer las necesidades reales de dosificación que garanticen la eficacia y la seguridad del tratamiento en cada paciente de forma individual.

La variabilidad intraindividual en el aclaramiento de metotrexato presenta un $CV = 21,88 \%$,

significativamente inferior al correspondiente a la variabilidad interindividual. Este resultado permite el uso de los parámetros farmacocinéticos estimados en el paciente en ciclos previos para estimar las dosis en los siguientes ciclos con mayor fiabilidad que cuando se utiliza un aclaramiento poblacional promedio, demostrando la utilidad de los métodos bayesianos en la monitorización de este fármaco de elevada toxicidad.

7. BIBLIOGRAFÍA

- Aldaz A, Schaiquevich P. Individualizing dosage regimens of antineoplastic agents. En: Jelliffe RW, Neely M, editores. Individualized Drug Therapy for Patients. San Diego, CA, EE. UU.: Elsevier; 2017. p. 281-306.
- Aumente D *et al.* Population pharmacokinetics of high-dose methotrexate in children with acute lymphoblastic leukaemia. *Clin Pharmacokinet.* 2006;45(12):1227-38.
- Igualada Quintanilla J, Romero Candel G, Tejada Cifuentes F. Metotrexato: toxicidad pulmonar, hepática y hematológica. *Rev Clin Med Fam.* 2016;9(3):159-66.
- Lyashchenko AK, Cremers S. On precision dosing of oral small molecule drugs in oncology. *Br J Clin Pharmacol.* 2021;87(2):263-70.
- Maksimovic, V. *et al.* Molecular mechanism of action and pharmacokinetic properties of methotrexate. *Mol Biol Rep.* 2020;47:4699-708.
- Pitman SW, Frei E. Weekly methotrexate-calcium leucovorin rescue: effect of alkalinization on nephrotoxicity, pharmacokinetics in the CNS and use in CNS non-Hodgkin's Lymphoma. *Cancer Treat Rep.* 1997;61(4):695-701.
- Puig L. Methotrexate: new therapeutic approaches. *Actas Dermosifiliogr.* 2014 jul.;105(6):583-89.
- Rousseau A, Marquet P. Application of pharmacokinetic modelling to the routine therapeutic drug monitoring of anticancer drugs. *Fundam Clin Pharmacol.* 2002;16(4):253-62.
- Zhang Y *et al.* A Systematic Review of Population Pharmacokinetic Models of Methotrexate. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2022;47(2):143-64.

