

USO DE UNA APLICACIÓN INFORMÁTICA PARA EVALUAR LA DOSIFICACIÓN DE CISPLATINO EN QUIMIOTERAPIA ANTINEOPLÁSICA

USING COMPUTER SOFTWARE TO ASSESS THE DOSE OF CISPLATIN IN CANCER CHEMOTHERAPY

Arnulfo Tarón Dunoyer¹, Roger Caraballo Marimón², Julián Javier Martínez Zambrano³

RESUMEN

Se realizó un estudio prospectivo, descriptivo con 20 pacientes adultos diagnosticados con cáncer, tratados con cisplatino, con el objetivo de evaluar la dosificación, utilizando el software PK Curve, el cual permitió estimar: tiempo de vida media, concentración plasmática máxima y área bajo la curva. Los promedios + desviación estándar obtenidos, se describen a continuación: edad 50,75 ± 13,2 años, peso 69,45 ± 18,2 kg, área de superficie corporal 1,76 ± 0,224 m², dosis 89,95 mg/m², creatinina en plasma 0,93 ± 0,2 mg/dL, nitrógeno ureico 12,23 + 2,65 mg/dL, concentración máxima 11,35 + 6,02 µM, la cual estuvo por encima de los 10 µM, concentración a la que el cisplatino empieza a generar muerte en células control de estudios *in vitro*. Los valores de AUC calculados arrojaron valores de 13912,53 ± 7385,7 ng*h/mL, mientras el volumen de distribución fue 19,42 + 2,46 L y un aclaramiento de 6,56 + 0,83 L/h. No se evidenció adecuada correlación entre el área de superficie corporal y el peso corporal, parámetros más utilizados para establecer dosis.

Palabras clave: Cisplatino, Dosis, Concentración máxima, Área de superficie corporal, Volumen de distribución.

ABSTRACT

A prospective, descriptive study was conducted with 20 adult patients diagnosed with cancer, treated with cisplatin, in order to assess the dosage, using the PK Curve software, which allowed estimation: half-life, maximum plasma concentration and area under the curve. The averages obtained together with the standard deviation, as described below: 13.2 years old + 50.75, 69.45 ± 18.2 kg weight, body surface area 1.76 m² ± 0.224, 89.95 mg dose/m², plasma creatinine 0.93 ± 0.2 mg/dL, BUN 12.23 + 2.65 mg/dL, 11.35 + 6.02 maximum concentration µM, which was above 10 µM, the concentration at which cisplatin starts generating control cell death in *in vitro* studies. AUC values returned values calculated 13912.58 ± 7385.7 ng * h/mL, while the volume of distribution was 19.42 + 2.46 L and clearance of 6.56 + 0.83 L/h. Adequate correlation between body surface area and body weight, showed no parameters used to establish dose.

Keywords: Cisplatin, Dose, Maximum concentration, Body surface area, Volume of distribution.

Recibido: Octubre 5 de 2014

Aceptado: Noviembre 8 de 2014

1. Químico Farmacéutico, Magíster en Biotecnología. Profesor Titular del Departamento de Ciencias de los Alimentos de la Facultad de Ingenierías, Universidad de Cartagena. Campus Piedra de Bolívar.
2. Químico Farmacéutico, Magíster en Farmacología. Profesor Asociado del Departamento de Farmacia de la Facultad de Ciencias Farmacéuticas. Universidad de Cartagena. Campus Universitario Zaragoza. Subgerente de Apoyo terapéutico y diagnóstico. Hospital Universitario del Caribe.
3. Químico Farmacéutico, Magíster en Farmacología. Profesor Asociado del Departamento de Farmacia de la Facultad de Ciencias Farmacéuticas. Universidad de Cartagena. Campus Universitario Zaragoza. Tel. 6698278-6699771. Cartagena de Indias, Colombia. julianx123@hotmail.com, jmartinez1@unicartagena.edu.co

INTRODUCCIÓN

En el periodo de 2000-2006, la incidencia estimada de cáncer en Colombia fue 70.887 nuevos casos, 32.316 hombres y 38.571 mujeres (1), la OMS estima que esta enfermedad va en aumento a lo largo y ancho del planeta, lo que conlleva a mayor uso de quimioterapia. Uno de los fármacos más usados para su tratamiento neoplásico es el cisplatino (2-3), compuesto de coordinación con estructura planar, también llamado cis-diaminodicloroplatino II (4), ligeramente soluble en agua (2,54 g/L a 25°C), estable a temperatura ambiente con peso molecular de 301,1 g/mol, densidad de 3,74 g/mL y punto de fusión de 270 °C. Desde 1960, se convirtió en una molécula de interés, debido a su actividad anticancerígena, manifestada en una variedad de tumores en ovario, testículos; tumores sólidos de cabeza y cuello. Para finales de 1970 había ganado un sitio importante como sustancia activa para el tratamiento oncológico, siendo el primer compuesto de platino aprobado por la FDA en 1978 (5).

Su mecanismo de acción se enfoca en la inhibición de la síntesis de ADN, produciendo enlaces cruzados dentro y entre sus cadenas, impidiendo además en menor grado la síntesis de ARN y proteínas. Las aplicaciones oncológicas del cisplatino son comparables con las de los agentes alquilantes, aunque es un fármaco estructuralmente diferente a estos últimos, su mecanismo de acción se relaciona a este grupo. Presenta una descomplejación de los átomos de cloro que actúan como ligandos del metal, lo cual genera dos posiciones de coordinación libres que son ocupadas por restos de guanina. Esta coordinación de guanina tiene lugar por la posición N7 (5).

En la actualidad, es uno de los antineoplásicos más usados en el tratamiento de diversos tipos de cáncer de órganos sólidos como: cuello, pulmón, testículos, ovario, mama, vejiga. A pesar de su amplio uso, también presenta múltiples problemas de toxicidad como: ototoxicidad, gastro-toxicidad, mielosupresión, reacciones alérgicas y la principal limitante para establecer la dosis es la nefrotoxicidad (6). Teniendo en cuenta que el cisplatino representa una de las moléculas más usadas para el tratamiento del cáncer, sus efectos tóxicos especialmente el daño renal (7), deben ser minimizados. Una alternativa para impactar en esta problemática es el abordaje terapéutico con una adecuada dosificación; basándose en las individualidades de cada paciente como el volumen de distribución y la tasa de aclaramiento en función del área de superficie corporal, al momento de establecer la dosis; si bien es cierto, verificar las concentraciones plasmáticas alcanzadas con las dosis administradas, resulta costoso y dispendioso; las herramientas informáticas desarrolladas con modelos fármaco-cinéticos pueden ser de gran apoyo para estimar las concentraciones óptimas en cada individuo, porque se basan en estos parámetros. En la actualidad, se cuenta con software de fácil acceso como el PK Curve, una aplicación que puede ser manejada desde un teléfono inteligente, que permite conocer la concentración plasmática máxima, el tiempo de vida media y el área bajo la curva, cuando se tienen ciertos parámetros del paciente y el fármaco.

Con base en que el uso de cisplatino en altas dosis puede generar mayores problemas de toxicidad, resulta pertinente poder contar con estimaciones de la concentración máxima a alcanzar, posterior a la administración de un tratamiento farmacológico, con el fin de evaluar posibles riesgos y establecer

correcciones, sobre la individualidad de cada paciente.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio prospectivo, de tipo descriptivo en el cual se recopiló información de 20 pacientes atendidos en una unidad oncológica de la ciudad de Cartagena de Indias, mayores de edad, diagnosticados con cáncer, tratados con cisplatino; previo consentimiento informado de los mismos. A partir de las historias clínicas, se obtuvieron los datos correspondientes a edad, peso, talla, área de superficie corporal, dosis de cisplatino, creatinina en plasma, nitrógeno ureico, farmacoterapia adicional y tipos de cáncer a tratar. Para la evaluación de dosificación, se utilizó la aplicación informática PK Curve, en el modo de administración intravenosa por infusión y el modelo mono-compartmental, lo que permitió realizar la estimación del tiempo de vida media ($t_{1/2}$), la concentración plasmática máxima (C_{max}) y el área bajo la curva (AUC), partiendo de la dosis administrada a cada paciente y el tiempo de infusión; las constantes de volumen de distribución (11 L/m^2) y aclaramiento (62 mL/min/m^2) fueron calculadas en función del área de superficie corporal, teniendo en cuenta los valores repostados para este fármaco (8). Los resultados fueron analizados utilizando estadística descriptiva y regresión lineal, reportando los promedios \pm desviación estándar.

RESULTADOS

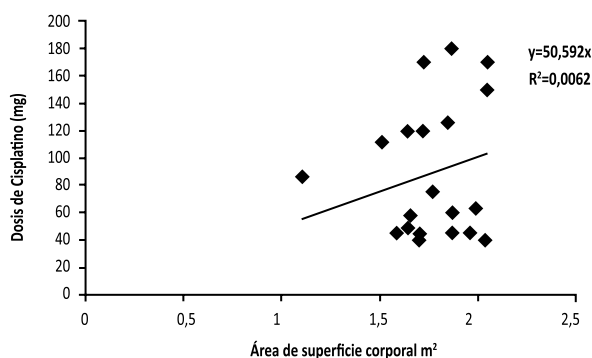
Se analizó información de 20 pacientes, 50 % de sexo femenino y 50 % de sexo masculino, las patologías tratadas fueron: cáncer de cabeza y cuello (n=2), cáncer de cérvix (n=3), carcinoma de pulmón

(n=4), tumor de laringe (n=5), sarcoma de paladar (n=3), cáncer de mama (n=2), linfoma no Hodking (n=1), el cisplatino fue administrado en terapia combinada con otros antineoplásicos entre los que se encontraban: gencitabina (15 %), etopóxido (10 %), campecitabina (15 %), 5-fluorouracilo (30 %), según el tipo de tumor primario a tratar.

La edad promedio de los pacientes fue $50,75 \pm 13,2$ años, con un rango de 25 a 79, de estos la mayoría están entre 47-68 años (65 %). En cuanto al peso, se determinó un promedio de $69,45 \pm 18,2$ kg, con un rango de 25-100 kg, con estaturas entre 1,52 y 1,85 m y promedio de $1,66 \pm 0,0737$ m. El área de superficie corporal promedio por paciente fue de $1,76 \pm 0,224 \text{ m}^2$ con un rango entre 1,1 y $2,05 \text{ m}^2$. La dosis media recibida por paciente fue de $89,95 \text{ mg/m}^2$ con rango entre 40 y 180 mg/m^2 , con una duración de infusión de 2 horas, ningún paciente presentó valores alterados de creatinina en plasma, cuyo promedio fue de $0,93 \pm 0,2 \text{ mg/dL}$, con rango de 0,6 a $1,2 \text{ mg/dL}$, ni de nitrógeno ureico, el cual osciló entre 7,06 a $17,08 \text{ mg/dL}$, con promedio de $12,23 + 2,65 \text{ mg/dL}$.

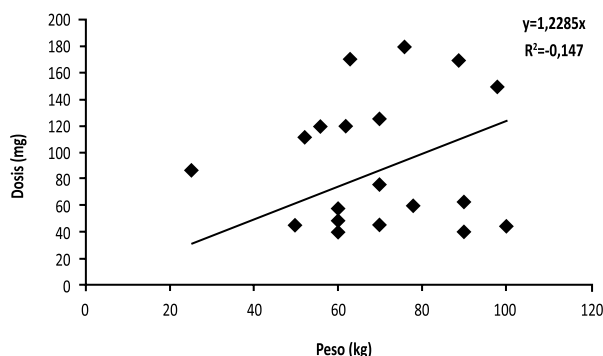
Respecto a la posible correlación entre el área de superficie corporal y la dosis de cisplatino, se encontró que no existe dicha correlación $R^2 = 0,0062$.

Gráfica 1. Correlación entre el área de superficie corporal y la dosis



La correlación entre el peso corporal y la dosis, fue negativa con valores R^2 no significativos.

Gráfica 2. Correlación entre el peso y la dosis



En cuanto a los parámetros fármaco-cinéticos, la C_{max} osciló entre 4,3 y 21,57 μM , con promedio de $11,35 \pm 6,02 \mu\text{M}$. Los valores de AUC calculados se encontraron entre 5277,04 y 26438,57 $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{mL}$ para un promedio de $13912,53 \pm 7385,7 \text{ng}\cdot\text{h}/\text{mL}$, mientras que el volumen de distribución se mantuvo entre 12,1 y 22,5 L, para una media de $19,42 \pm 2,46 \text{L}$, con un aclaramiento oscilando entre 4,09 y 762 L/h, cuyo promedio fue de $6,56 \pm 0,83 \text{L}/\text{h}$.

DISCUSIÓN

Al comparar los rangos de edades con otros estudios similares, como es el caso de Wang y cols en 2013, quienes reportaron en un estudio realizado en pacientes con linfoma de células del manto edades entre 40 y 84 años con un promedio de 68 (9), mientras que Fassnacht y colaboradores en 2012, reportaron rangos entre 18,8 y 76,2 con promedio de 50,95 en otro trabajo en pacientes con carcinoma adrenocortical (10). Se puede evidenciar cierta similitud en los rangos de edades de los pacientes. Es importante tener en cuenta la edad de estos pacientes, ya que de esta depende la variabilidad del comportamiento en el tratamiento, por lo que resulta un factor determinante en el funcionamiento

normal de los órganos, debido a la disminución de las funciones, propias del envejecimiento; en ese sentido, al aumentar la edad de los pacientes son más propensos de presentar alteraciones sistémicas que pueden agravar con la toxicidad del tratamiento.

A pesar de reportar en las historias clínicas que la dosificación se realiza con base en el área de superficie corporal, no se refleja una linealidad en las dosis recibidas por cada paciente, ya que en teoría, al aumentar el área de superficie, debería aumentar la dosis. Sin embargo en este grupo de pacientes analizados, no se realizaron ajustes por déficit en la función renal, ya que los valores de BUN y creatinina plasmática se encontraban dentro de los valores normales, se puede inferir que la dosificación no tiene relación con el peso o el área de superficie corporal.

Las dosis obtenidas difieren de lo reportado por Tewari y cols en 2014, quienes encontraron promedios de dosis de cisplatino de $50 \text{mg}/\text{m}^2$ para cáncer cervical (11); mientras que Fassnacht y colaboradores mostraron dosis de $40 \text{mg}/\text{m}^2$ para tratar adrenocarcinoma cortical; lo que a simple vista evidencia el uso de altas dosis en este estudio, sin superar los $100 \text{mg}/\text{m}^2$ que corresponde al techo posológico para este fármaco (10,12). En cuanto a la C_{max} . Estimada, se encuentra por encima de los $10 \mu\text{M}$, valores de concentración en los que empieza a generarse la muerte en células control en estudios *in vitro* (13), situación que resulta de cuidado, teniendo en cuenta que este fármaco puede provocar daño renal. Lo anterior permite evidenciar que la dosificación, no tiene una adecuada correlación lineal con ninguno de las dos variables (área de superficie corporal y peso corporal) que son los parámetros más utilizados para establecer dosis indivi-

duales, lo que puede estar poniendo en evidencia manejos inadecuados en cuanto a dosificación.

CONCLUSIÓN

El uso de fármacos cito-tóxicos como el cisplatino en el tratamiento del cáncer, puede generar efectos negativos en los pacientes, por lo que es fundamental realizar una adecuada dosificación para disminuir los riesgos, sobre todo a nivel renal. El uso de los parámetros antropométricos permite hacer estimaciones más cercanas a sus necesidades, pero empleando herramientas informáticas de predicción, pueden establecerse límites adecuados a la hora de implementar una dosis. Queda de manifiesto que la dosificación calculada para este estudio, no presentó correlación adecuada con el peso, ni el área de superficie corporal, lo que arrojó promedio de concentraciones por encima de los valores de concentración tóxica de acuerdo con lo estimado a nivel *in vitro*. La aplicación PK Curve, resulta ser una herramienta práctica, económica y de fácil acceso para predicción de parámetros de gran importancia al momento de considerar un régimen de dosificación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Murillo R, Piñeros M, Wiesner C, Rivera D, Bernal L, Aguilera J, et al. Instituto Nacional de Cancerología. Plan Decenal para el Control del Cáncer en Colombia, 2012-2021 [página de internet]. 2012 Feb. [citado 2014 Agost 20]. [aprox. 3 p.]. Disponible en: http://www.cancer.gov.co/documentos/Plandecenalpara-el-control-del-cancer/PlanDecenal_Control-Cancer_2012-2021.pdf
2. Wang X, Grunz-Borgmann E, Parrish A. Loss of α (E)-Catenin Potentiates Cisplatin-Induced Nephrotoxicity via Increasing Apoptosis in Renal Tubular Epithelial Cells. *Toxicological Sciences*. 2014; 141:254-62.
3. Stephen D, Svetlana A, Dorothea T, Jeffrey B, Souk P, Carson L. Persistence of Cisplatin-Induced Mutagenicity in Hematopoietic Stem Cells: Implications for Secondary Cancer Risk Following Chemotherapy. *Toxicological Sciences*. 2014; 140:307-14.
4. The chemicalbookdatabase. [homepage on the Internet]. [updated 2014 Aug 23; cited 2014 Agost 12]. Available: http://www.chemicalbook.com/ProductIndex_EN.aspx
5. Shaloam Dasari, Paul Bernard Tchoun wou Review. Cisplatin in cancer therapy: Molecular mechanisms of action. *European Journal of Pharmacology*. 2014; 740:364-78.
6. Ozkok A and Edelstein C. Pathophysiology of Cisplatin-Induced Acute Kidney Injury, Review. *BioMed Research International*; 2014.
7. Liub H, Zhanga Y, Hana Y, Zhaoa S, Wang L, Zhanga Z, et al. Characterization and cytotoxicity studies of DPPC:M2+novel deliverysystem for cisplatin thermosensitivity liposome with improving loading efficiency. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2015; 131:12-20.
8. Drugbank. [homepage on the Internet]. Available: <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00515>
9. Wang MC, Rule S, Martin P, Goy A, Auer R, Kahl BS, et al. Targeting BTK with Ibrutinib in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2013; 369:507-16.
10. Fassnacht M, Terzolo M, Allolio B, Baudin E, Haak H, Berruti A, et al. Combination Chemotherapy in Advanced Adrenocortical Carcinoma. *N Engl J Med*. 2012; 366:2189-97.

11. Tewari KS, Sill MW, Long HJ, Penson RT, Huang H, Ramondetta LM, et al. Improved Survival with Bevacizumab in Advanced Cervical Cancer; 2014.
12. GlobalRhp. [homepage on the Internet]. Available: <http://www.globalrhp.com/cisplatin.htm>
13. Clarisse M, Allan P, Teresa F, Guy N, Brock C, William H. Sodium Arsenite \pm Hyperthermia Sensitizes p53-Expressing Human Ovarian Cancer Cells to Cisplatin by Modulating Platinum-DNA Damage Responses. *Toxicological Sciences*. 2012; 127(1):139-49.