

Predicción del retraso en la eliminación de metotrexato mediante métodos bayesianos

I. AQUERRETA GONZÁLEZ, A. ALDAZ PASTOR, V. MARTÍNEZ CALLEJO,
L. SIERRASESÚMAGA ARIZNAVARRETA¹, J. GIRÁLDEZ DEIRÓ

Servicio de Farmacia. ¹Departamento de Pediatría. Clínica Universitaria de Navarra. Pamplona

Resumen

Introducción: El objetivo de este estudio fue comprobar la capacidad de los métodos bayesianos para predecir adecuadamente la evolución temporal de las concentraciones plasmáticas de metotrexato (MTX) en los pacientes monitorizados en el departamento de Oncología Pediátrica.

Material y métodos: Como fase previa, se procedió a la estimación de los parámetros farmacocinéticos poblacionales del MTX a partir de los datos de 56 pacientes que recibieron 310 ciclos de tratamiento con MTX. Los parámetros farmacocinéticos del MTX fueron estimados mediante IT2B y NPEM. Se estimaron los tiempos óptimos de muestreo del MTX mediante D-optimalidad.

Resultados y conclusión: En dos pacientes, las concentraciones extraídas a las 0 y 10 horas detectaron pacientes con futuras concentraciones tóxicas a las 24 horas, lo que permitió tomar medidas preventivas y de intensa vigilancia en los pacientes. Las concentraciones reales extraídas a las 24 horas postinfusión coincidieron exactamente con las predichas por metodología bayesiana, validando esta sistemática de trabajo.

Palabras clave: Metotrexato. Bayesianos. Predicción. Toxicidad.

Summary

Introduction: The aim of this study was to analyse predictive performance of bayesian methods to predict methotrexate (MTX) plasma concentrations at determined times in patients of Pediatric Oncology Department.

Material and methods: Previously, population pharmacokinetic parameters of MTX were estimated in 56 patients who received 310 MTX courses. Population pharmacokinetic parameters

were estimated by IT2B and NPEM. Optimal sample times were estimated by D-optimal.

Results and conclusion: In two patients, plasma concentrations obtained at 0 and 10 hours after the end of the infusion detected future toxic concentrations at 24 hours. This fact led to adopt supportive measures and watch the patients intensively. Real plasma concentrations obtained 24 hours after the end of the infusion were exactly the same of those predicted by bayesian methods, what validates this methodology.

Key words: Methotrexate. Bayesian. Predictive Performance. Toxicity.

INTRODUCCIÓN

El metotrexato (MTX) a altas dosis es un antineoplásico útil en el tratamiento de diversos tumores pediátricos, como el osteosarcoma (1), la leucemia linfocítica aguda (LLA) (2) y el linfoma no Hodgkin (LNH) (3). La monitorización de las concentraciones plasmáticas de MTX es un método aceptado para identificar los pacientes con riesgo de presentar toxicidad (4). La monitorización clínica, la hidratación y la alcalinización de la orina, han reducido la mortalidad asociada a la administración del MTX de un 5-6% en 1997 a menos del 0,1% actualmente (5). La predicción mediante métodos bayesianos es una herramienta útil para predecir las concentraciones plasmáticas de MTX y poder adoptar las medidas de rescate y soporte adecuadas antes de que se produzcan los efectos tóxicos derivados de una exposición prolongada al MTX. Para la aplicación de los métodos bayesianos es necesaria la estimación de los parámetros farmacocinéticos poblacionales en la población a estudio.

El objetivo de este estudio fue comprobar la capacidad de los métodos bayesianos para predecir adecuadamente la evolución temporal de las concentraciones plasmáticas de metotrexato (MTX) en los pacientes monitorizados en

Recibido: 29-04-2001

Aceptado: 04-02-2002

Correspondencia: Irene Aquerreta. Servicio de Farmacia. Clínica Universitaria de Navarra. Pío XII, 36. 31008 Pamplona. e-mail: iaquerreta@unav.es

el departamento de Oncología Pediátrica, incorporándose a la estrategia de control de la administración de este citostático.

PACIENTES Y MÉTODOS

El estudio se llevo a cabo mediante revisión retrospectiva de las historias clínicas de los pacientes del Departamento de Pediatría que recibieron tratamiento con altas dosis de MTX (ADMTX) entre 1986 y 1993. El criterio para seleccionar estos pacientes fue la disponibilidad de datos clínicos en las historias de los pacientes.

Se recogieron las siguientes variables de las historias clínicas: edad, sexo, altura, peso actual, peso magro, superficie corporal, diagnóstico, subtipo tumoral, localización del tumor, presencia de metástasis a distancia, aclaramiento de creatinina estimado mediante la fórmula de Schwartz (6) (CLCr), creatinina sérica (Crs), volumen de hidratación, mínimo pH detectado en orina, retraso en la eliminación del MTX, definido como concentración plasmática de MTX 24 horas tras el fin de la infusión ($C_{p_{24h}}$) mayor o igual que 3,5 $\mu\text{mol/l}$ y/o la concentración plasmática de MTX 48 horas tras el fin de la infusión ($C_{p_{48h}}$) mayor o igual que 0,35 $\mu\text{mol/l}$. (7) y otros fármacos administrados concomitantemente con capacidad de interaccionar con el MTX (antieméticos, sulfametoxazol/trimetoprim, derivados de penicilina, aminoglucósidos, AINEs, cisplatino, carboplatino o vancomicina).

La dosis de MTX recibida fue de 6,36 (2,66) g/m^2 siendo respectivamente media y desviación estándar (DE), administrándose en infusión de 4 horas diluido en 500 ml de suero fisiológico. La hidratación de los pacientes se realizó con 3 $\text{l/m}^2/24$ horas de suero de dextrosa o levulosa al 5% incorporando en cada litro 300 mEq de bicarbonato sódico y 60 mEq de cloruro potásico. Esta fluidoterapia se inició al menos 12 horas antes de la administración del MTX y se mantuvo durante 3 días consecutivos. Desde el inicio de la administración de la fluidoterapia se realizaron controles seriados de pH y del volumen urinario. Una vez que el pH se mantiene en 7,5 en dos micciones sucesivas y el volumen de diuresis alcanza los 120 ml/h, se procede a la administración de la dosis de MTX. El rescate de leucovorín estándar administrado fue de 15 mg/m^2 cada 6 horas, comenzando 12 horas después del fin de la infusión del MTX.

Las concentraciones plasmáticas de MTX que se dispusieron para el estudio correspondieron mayoritariamente a los tiempos a los que se habían estimado las concentraciones con riesgo de presentar toxicidad en un estudio realizado previamente en nuestro Servicio de Farmacia (7). Las concentraciones plasmáticas consideradas con riesgo de presentar toxicidad fueron $C_{p_{24h}}$ mayor o igual que 3,5 $\mu\text{mol/l}$ y/o $C_{p_{48h}}$ mayor o igual que 0,35 $\mu\text{mol/l}$. Junto a la $C_{p_{24h}}$ y la $C_{p_{48h}}$ se dispuso en todos los ciclos de la concentración de MTX al final de la infusión.

Los parámetros farmacocinéticos poblacionales del

MTX se estimaron mediante métodos paramétricos (IT2B, *Iterative Two-stage Bayesian*) (8) y no paramétricos (NPEM, *Nonparametric Expectation Maximization*) (9) empleando el paquete de programas USC*PACK versión 10.7a (Universidad del Sur de California, Los Angeles, California, USA). El criterio para seleccionar el método más adecuado para estimar los parámetros farmacocinéticos poblacionales (IT2B o NPEM), fue el de máximo valor de la verosimilitud definida como la probabilidad de que los parámetros farmacocinéticos sean dado el modelo teórico planteado. El polinomio de error del ensayo fue determinado mediante el método de Jelliffe y Tahani (10). Este método consiste en determinar varias concentraciones representativas que cubran el rango de concentraciones empleadas en clínica, al menos por cuadruplicado y determinar la media y la DE de cada una de ellas. Las concentraciones plasmáticas de MTX determinadas fueron 0; 0,07; 0,4; 0,8; 5; 50 y 500 $\mu\text{mol/l}$. La relación entre las medias de las concentraciones y sus respectivas DE se ajustó a una ecuación polinómica, siendo la DE la variable independiente. Como criterios para seleccionar la ecuación representativa del modelo de error analítico, se consideraron el criterio de información de Akaike y la suma de cuadrados de los residuales.

Las concentraciones plasmáticas de MTX se ajustaron a un modelo bicompartimental. Los parámetros farmacocinéticos estimados fueron: constante de eliminación desde el compartimento central (k_{el}), constante de distribución del compartimento central al compartimento periférico (k_{cp}), constante de retorno del compartimento periférico al compartimento central (k_{pc}) y volumen de distribución del compartimento central por unidad de peso (V_c). El aclaramiento sistémico del MTX (CL) y el área bajo la curva concentración-tiempo (AUC) se estimaron mediante las ecuaciones 1 y 2 (11):

$$CL = k_{el} \times V_c \quad [1]$$

$$AUC = \frac{\text{Dosis de MTX}}{CL} \quad [2]$$

Mediante bayesiano *a posteriori*, se estimó la capacidad predictiva externa de estos parámetros en 30 ciclos de MTX pertenecientes a 30 pacientes del año 1999 (población de validación), analizando las diferencias entre las concentraciones plasmáticas de MTX obtenidas en la población de validación y las predichas por los parámetros farmacocinéticos poblacionales. Los criterios de valoración fueron R, coeficiente de correlación y R^2 , coeficiente de determinación de la recta concentraciones observadas frente a concentraciones predichas, error medio de predicción (EMP) y error cuadrático medio de

predicción (ECMP).

El presente trabajo se realizó de forma retrospectiva disponiéndose para el mismo de las concentraciones plasmáticas extraídas en tiempos condicionados por su importancia clínica, sin tener en cuenta si eran los más idóneos desde el punto de vista farmacocinético. Por este motivo, se planteó la posibilidad de analizar en base a la teoría de D-optimalidad cuáles eran los tiempos óptimos de muestreo y el número de concentraciones requeridas para caracterizar apropiadamente la evolución de las concentraciones de MTX en el tiempo. La teoría de D-optimalidad asume que el modelo farmacocinético es conocido. Partiendo de una estimación razonable de los parámetros farmacocinéticos esperados y del error del modelo, pueden determinarse los tiempos óptimos de muestreo para maximizar la precisión de la estimación del valor de los parámetros farmacocinéticos para cada sujeto individualmente (12). El programa empleado para ello fue el Sample Module del paquete de programas ADAPT II (13), versión 1997. En nuestro estudio se calcularon los tiempos de muestreo óptimos de extracción considerando que el MTX se ajusta a un modelo bicompartimental lineal y que los parámetros farmacocinéticos poblacionales k_{el} , V_s , k_{cp} y k_{pc} estimados en los 310 ciclos de tratamiento mediante NPEM se asumen como parámetros verdaderos del modelo. Se consideró la administración de una dosis estándar de 8,37 g (dosis media administrada en la población a estudio) en un tiempo de infusión de 4 horas.

En 3 ciclos de tratamiento correspondientes a dos pacientes diagnosticados de osteosarcoma de 13 y 12 años, se extrajeron las concentraciones plasmáticas de MTX en los dos primeros tiempos óptimos de muestreo. Para predecir las concentraciones plasmáticas con riesgo de presentar toxicidad en nuestro hospital ($C_{p_{24h}}$ o $C_{p_{48h}}$), se empleó un programa de predicción posológica basado en métodos bayesianos (Abbottbase Pharmacokinetic Systems, versión 1.10). Los parámetros farmacocinéticos introducidos en el programa como información poblacional fueron los parámetros farmacocinéticos de MTX estimados mediante NPEM.

RESULTADOS

En el estudio farmacocinético poblacional se incluyeron 56 pacientes oncológicos pediátricos entre 4 y 21 años que recibieron tratamiento con altas dosis de MTX (ADMTX) entre 1986 y 1993. Los diagnósticos de los pacientes fueron: 43 osteosarcoma (76,8%), 9 LNH (16,1%), 2 meduloblastoma (3,6%) y 2, otros tumores (3,6%). El número total de ciclos de MTX administrados fue de 310. Las variables antropométricas, clínicas y de tratamiento de los 56 pacientes (28 varones y 28 mujeres) incluidos en el estudio, aparecen descritas en la tabla I. Las concentraciones plasmáticas de MTX obtenidas se muestran en la tabla II. Los resultados del ajuste de los

Tabla I. Variables antropométricas y clínicas de los 56 pacientes incluidos en el estudio (310 ciclos de tratamiento)

Parámetro	Media	DE	Rango
Edad (años)	12,5	4,3	4-21
Peso actual (kg)	44,5	16,3	16-90
Talla (cm)	152,5	20,2	106-189
SC (m ²)	1,36	0,34	0,68-2,18
Crs (mg/dl)	0,63	0,18	0,30-1,10
CLCr (ml/min)	118,66	37,88	52,26-206,61
Dosis de MTX (g/m ²)	6,36	2,66	2,29-12,93
Dosis de leucovorín (mg/m ²)	177,20	71,14	94,46-2459,94
Vhidrat (ml/m ² /24 h)	2352,50	844	1355-4687,5
Mínimo pH urinario	7,5	0,5	5-8

SC: superficie corporal; Crs: creatinina sérica; CLCr: aclaramiento de creatinina estimado mediante la fórmula de Schwartz (6); Vhidrat: volumen de hidratación; DE: desviación estándar.

Tabla II. Concentraciones plasmáticas de MTX obtenidas en los 56 pacientes incluidos en el estudio (310 ciclos de tratamiento)

Concentración plasmática de MTX	Mediana	RIC	Rango
POST (μmol/L)	450	320	125-1725
Cp _{24h} (μmol/L)	0,85	1,09	0,04-32
Cp _{48h} (μmol/L)	0,14	0,14	0,008-6,67

POST: concentración plasmática de MTX al final de la infusión; Cp_{24h}: concentración plasmática de MTX a las 24 horas del fin de la infusión; Cp_{48h}: concentración plasmática de MTX a las 48 horas del fin de la infusión; RIC: rango intercuartil.

valores experimentales correspondientes a las concentraciones de MTX (C) frente a sus respectivas desviaciones estándar (DE), definieron al polinomio de segundo grado como el óptimo para representar dicha relación (R² de 0,99). El polinomio de error del ensayo obtenido se muestra en la ecuación 3:

$$DE (\mu\text{mol/L}) = 0,0000127 + 0,0836 C - 0,0000269 \quad [3]$$

Los parámetros farmacocinéticos poblacionales del MTX estimados mediante IT2B y NPEM se muestran en las tablas III y IV respectivamente. La función de densidad de los parámetros V_s y k_{el} estimada mediante NPEM se muestra en la figura 1. El valor de verosimilitud de los parámetros farmacocinéticos poblacionales estimados por IT2B fue de -1.772,86 mientras que el de los parámetros estimados por NPEM fue de -1.151,36. El análisis de la capacidad predictiva externa de los parámetros farmacocinéticos estimados, se llevó a cabo en una población de 30 pacientes (24 osteosarcoma, 5 LNH y 1 glioma) en los que se recogió un ciclo de tratamiento por paciente. Las características antropométricas y clínicas de la población de validación se muestran en la tabla V. La capacidad predictiva externa de los parámetros obtenidos por IT2B (R²=0,99; EMP=0,15 μmol/l), fue similar a la obte-

Tabla III. Parámetros farmacocinéticos poblacionales de MTX estimados por IT2B en los 310 ciclos de tratamiento (n=56)

Parámetro	Media	Mediana	DE
k_{el} (h^{-1})	0,283	0,293	0,0460
k_{cp} (h^{-1})	0,00222	0,00263	0,00134
k_{pc} (h^{-1})	0,0291	0,0379	0,0166
V_c (l/kg)	0,482	0,413	0,209

k_{el} , constante de eliminación desde el compartimento central; k_{cp} , constante de distribución del compartimento central al compartimento periférico; k_{pc} , constante de retorno del compartimento periférico al compartimento central; V_c , volumen de distribución del compartimento central por unidad de peso; DE: desviación estándar.

Tabla IV. Parámetros farmacocinéticos poblacionales de MTX estimados por NPEM en los 310 ciclos de tratamiento (n=56)

Parámetro	Media	Mediana	DE
k_{el} (h^{-1})	0,314	0,304	0,0732
k_{cp} (h^{-1})	0,00512	0,00373	0,00353
k_{pc} (h^{-1})	0,0536	0,0517	0,0307
V_c (l/kg)	0,483	0,408	0,264

k_{el} , constante de eliminación desde el compartimento central; k_{cp} , constante de distribución del compartimento central al compartimento periférico; k_{pc} , constante de retorno del compartimento periférico al compartimento central; V_c , volumen de distribución del compartimento central por unidad de peso; DE: desviación estándar.

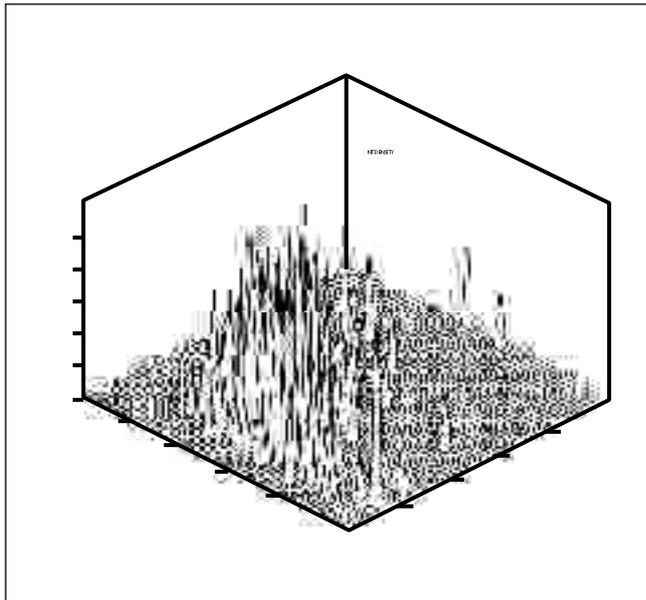


Fig. 1.- Función de densidad de los parámetros V_c y k_{el} estimada mediante NPEM (n = 6, 310 ciclos de tratamiento).

nida por los estimados por NPEM ($R^2=0,98$; EMP=-3.15 $\mu\text{mol/l}$). La representación gráfica de las concentraciones de MTX observadas en la población de validación frente a las predichas por los parámetros farmacocinéticos estimados por IT2B y NPEM se muestran en las figuras 2 y 3 respectivamente. Se seleccionaron los parámetros farma-

Tabla V. Variables antropométricas y clínicas de los 30 pacientes de la población de validación (30 ciclos de tratamiento)

Parámetro	Media	DE	Rango
Edad (años)	13,8	4,9	4-22
Peso actual (kg)	49,5	16,7	17,7-88
Talla (cm)	157,4	21,2	99-184
SC (m^2)	1,46	0,34	0,71-2,09
CrS (mg/dl)	0,68	0,15	0,4-1,10
CLCr (ml/min)	118,09	41,42	47,29-188,69
Dosis de MTX (g/m^2)	6,43	2,36	2,48-12,13

SC: superficie corporal; CrS: creatinina sérica; CLCr: aclaramiento de creatinina estimado mediante la fórmula de Schwartz (6); DE: desviación estándar; CV: coeficiente de variación.

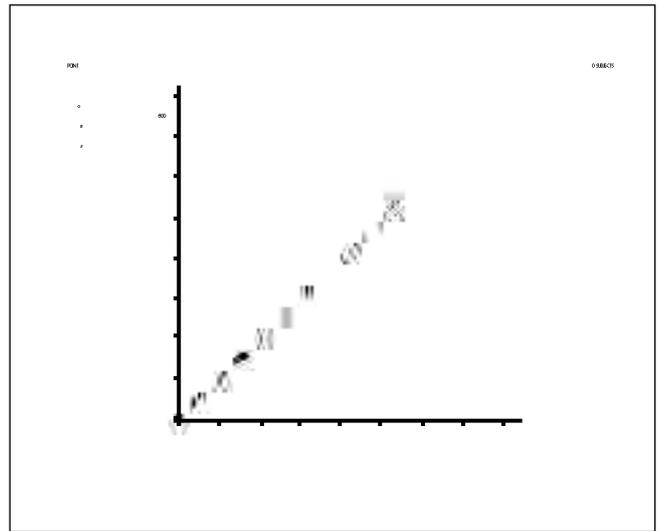


Fig. 2.- Representación gráfica de las concentraciones de MTX observadas en la población de validación frente a las predichas por los parámetros farmacocinéticos estimados por IT2B (n = 30).

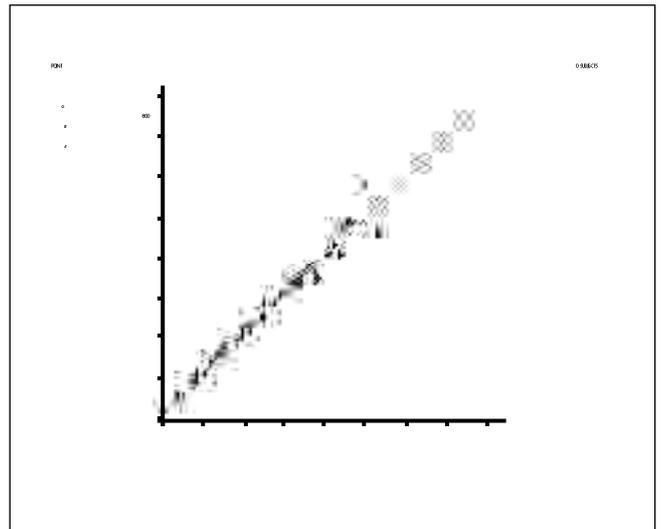


Fig. 3.- Representación gráfica de las concentraciones de MTX observadas en la población de validación frente a las predichas por los parámetros farmacocinéticos estimados por NPEM (n = 30).

cocinéticos estimados mediante NPEM por su mayor valor de la verosimilitud y su similar capacidad predictiva externa comparados con los parámetros estimados por IT2B.

Los tiempos óptimos de muestreo estimados mediante el programa ADAPT considerados desde el fin de la infusión fueron los siguientes: fin de la infusión; 9,68 horas; 24,19 horas y 47,57 horas. Para facilitar la extracción, los tiempos óptimos de muestreo seleccionados para su aplicación clínica posterior fueron el fin de la infusión, 10 horas, 24 horas y 48 horas tras el fin de la infusión del MTX, sin que esta aproximación supusiera una pérdida significativa de información.

En dos pacientes monitorizados en los tiempos óptimos de muestreo y que presentaron retraso en la eliminación del fármaco se extrajeron las concentraciones fin de infusión y 10 horas después de la infusión, ajustando posteriormente las concentraciones obtenidas a la información poblacional (parámetros farmacocinéticos estimados por NPEM) permitiendo predecir la $C_{p_{24h}}$. Las características antropométricas y clínicas de estos dos pacientes se muestran en la tabla VI y sus concentraciones plasmáticas en la tabla VII. El paciente 1 recibió una dosis de MTX de 12 g/m². La $C_{p_{24h}}$ predicha fue de 31,56 μmol/l, pero no se tomaron medidas de soporte adicionales hasta confirmar la $C_{p_{24h}}$ de 31,6 μmol/l, momento en el que se elevó la dosis de leucovorín administrada a 500 mg/m² administrados cada 6 horas y se comenzó la administración de carbón activo 20 g cada 2 horas. El paciente 2 recibió una dosis de MTX de 9,52 g/m². Ante la predic-

ción de la $C_{p_{24h}}$ de 18,3 μmol/l, se inició la administración de leucovorín a una dosis superior (50 mg/m² cada 6 horas). La $C_{p_{24h}}$ observada fue similar a la predicha (18,02 μmol/l) y se inició la administración de colestiramina 4 g cada 6 horas. Posteriormente se le administró un nuevo ciclo de tratamiento de MTX al paciente 1 a una dosis inferior (8 g/m²), obteniendo una concentración postinfusión de 916 μmol/l y una $C_{p_{10h}}$ de 140 μmol/L. La $C_{p_{24h}}$ predicha mediante bayesiano *a posteriori* fue de 12,5 μmol/l por lo que se iniciaron medidas de rescate desde este momento administrando colestiramina 4 g cada 6 horas. En este caso, la $C_{p_{24h}}$ observada fue ligeramente inferior a la predicha (10,14 μmol/l).

DISCUSIÓN

Ambos métodos (IT2B y NPEM) resultaron adecuados para estimar los parámetros farmacocinéticos del MTX, a pesar de que los tiempos a los que fueron extraídas las concentraciones plasmáticas no fueron los óptimos desde el punto de vista cinético, para caracterizar correctamente la evolución temporal de las concentraciones plasmáticas de MTX. Los tiempos a los que se extrajeron las concentraciones plasmáticas fueron aquéllos en los que se habían definido previamente las concentraciones de riesgo de presentar toxicidad (7). Los parámetros estimados por NPEM fueron seleccionados para su aplicación posterior como información poblacional mediante bayesianos, por presentar una mayor verosimilitud y una capacidad para predecir las concentraciones plasmáticas en la población de validación similar a la obtenida por los parámetros estimados mediante NPEM.

Los tiempos de muestreo estimados como óptimos en nuestro estudio por el método de D-optimalidad fueron 0, 10, 24 y 48 horas tras el fin de la infusión del MTX. Estos tiempos indican que en las primeras 24 horas tras el fin de la infusión de MTX es donde se extrae la mayor parte de la información de la distribución y eliminación del fármaco, y son necesarias al menos 3 muestras durante el primer día de monitorización. Este resultado es lógico, ya que en las primeras 24 horas tras la administración de la dosis de MTX el 90% de la dosis se elimina inalterada en orina (5).

La $C_{p_{24h}}$ igual o superior a 3,5 μmol/l es considerada en nuestro hospital como una de las concentraciones con riesgo de presentar retraso en la eliminación y por tanto toxicidad por MTX. En los dos ciclos monitorizados en los tiempos óptimos de muestreo y que presentaron retraso en la eliminación, se observó una óptima capacidad de los parámetros farmacocinéticos poblacionales estimados por NPEM para predecir mediante bayesiano *a posteriori* la $C_{p_{24h}}$, una vez conocidas la concentración de MTX al final de la infusión y la $C_{p_{10h}}$. En el tercer ciclo monitorizado (correspondiente al paciente 1) se tomaron medidas correctoras desde las 12 horas después del fin de la infusión, iniciando la administración de colestiramina. La posibilidad de predecir la $C_{p_{24h}}$ desde 10 horas después

Tabla VI. Características antropométricas y clínicas de los dos pacientes monitorizados en los tiempos óptimos de muestreo

Parámetro	Paciente 1	Paciente 2
Edad (años)	13	12
Peso actual (kg)	48,7	39
Talla (cm)	170	147
SC (m ²)	1,50	1,26
Crs (mg/dl)	0,8	0,7
CLCr (ml/min)	128,97	84,12

SC: superficie corporal; Crs: creatinina sérica; CLCr: aclaramiento de creatinina estimado mediante la fórmula de Schwartz (6).

Tabla VII. Concentraciones plasmáticas de MTX observadas y predichas mediante bayesiano *a posteriori* y parámetros farmacocinéticos estimados en los dos pacientes monitorizados en los tiempos óptimos de muestreo

Parámetro	Paciente 1	Paciente 2
Dosis de MTX (g/m ²)	12	9,52
Postinfusión (μmol/l)	1305	1544
$C_{p_{10h}}$ (μmol/l)	265,61	217,64
$C_{p_{24h}}$ predicha (μmol/l)	31,56	18,30
$C_{p_{24h}}$ observada (μmol/l)	31,60	18,02
CL (l/h/kg)	0,0644	0,0543
V_e (l/kg)	0,409	0,287

$C_{p_{10h}}$: concentración plasmática de MTX 10 horas después del fin de la infusión; $C_{p_{24h}}$: concentración plasmática de MTX 24 horas después del fin de la infusión.

del fin de la infusión con tanta exactitud, permite tomar las medidas adecuadas tempranamente, vigilar al paciente e informar al médico sobre la concentración que va a presentar el paciente. En el caso de que la $C_{p_{24h}}$ predicha sea mucho más elevada que la $C_{p_{24h}}$ considerada con riesgo de presentar toxicidad (en el caso de nuestro hospital, mayor de 3,5 $\mu\text{mol/l}$), pueden iniciarse las medidas de rescate adecuadas para prevenir la aparición de toxicidad, como aumentar la dosis de rescate de leucovorín administrada, administración de carbón activo (5) o de colesti-

ramina (14). En casos más graves podría plantearse la administración de la enzima carboxipeptidasa-G2 (15). Los parámetros farmacocinéticos estimados por NPEM incorporados a un programa basado en metodología bayesiana han demostrado una óptima capacidad para predecir la aparición de retraso en la eliminación del MTX, 14 horas antes de la concentración definida como con riesgo de presentar toxicidad en pacientes pertenecientes a la misma población (pacientes oncológicos entre 4 a 21 años).

Bibliografía

1. Delepine N, Delepine G, Bacci G, Rosen G, Desbois JC. Influence of methotrexate dose intensity on outcome of patients with high grade osteogenic osteosarcoma. Analysis of the literature. *Cancer* 1996; 78: 2127-35.
2. Evans WE, Crom WR, Abromowitch M, Dodge R, Look T, Bowman P, et al. Clinical pharmacodynamics of high-dose methotrexate in acute lymphocytic leukemia. Identification of a relation between concentration and effect. *New Eng J Med* 1986; 314: 471-7.
3. Shipp MA, Yong YB, Harrington DP. The m-BACOD combination chemotherapy regimen in large-cell lymphoma. Analysis of the completed trial and comparison with the M-BACOD regimen. *J Clin Oncol* 1990; 8: 84-93.
4. Moore MJ, Erlichman C. Therapeutic drug monitoring in oncology: Problems and potencial in antineoplastic therapy. *Clin Pharmacokinet* 1987; 13: 205-27.
5. Crom WR, Evans WE. Methotrexate. Evans WE, Schentag JJ, Jusko WJ, eds. *Applied pharmacokinetics. Principles of Therapeutic Drug Monitoring*. 3.a ed. Inc. Spokane WA; 1992. Capítulo 29, p. 1-42.
6. Schwartz GJ, Haycock GB, Edelman CM. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Pediatrics* 1976; 58: 259-63.
7. Aldaz A, Castro I, Inaraja MT, Idoate A, Giráldez J. Establecimiento de criterios de prevención de toxicidad para methotrexate a altas dosis. Presentado en el XXXIV Congreso de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. León, 1989.
8. Jelliffe RW, Schumitzky A, Van Guilder M. Making parametric population PK/PD models: the Iterative bayesian (IT2B) algorithm. Technical report. Los Angeles, California: Laboratory of Applied Pharmacokinetics, University of Southern California, 1999.
9. Jelliffe RW, Schumitzky A, Van Guilder M. Making nonparametric population PK/PD models: the NPEM algorithm. Technical report. Los Angeles, California: Laboratory of Applied Pharmacokinetics, University of Southern California, 1999.
10. Jelliffe RW, Tahani B. A library of serum drug assay error patterns, and some suggestions for improved modeling and simulation of pharmacokinetic behaviour. Technical report: 92-5. Los Angeles, California: Laboratory of Applied Pharmacokinetics, University of Southern California, 1992.
11. Relling MV, Fairclough D, Ayers D, Crom WR, Rodman JH, Pui CH, et al. Patient characteristics associated with high-risk methotrexate concentrations and toxicity. *J Clin Oncol* 1994; 12: 1667-72.
12. D'Argenio DZ. Optimal sampling times for pharmacokinetic experiments. *J Pharmacokinet Biopharm* 1981; 9: 739-56.
13. D'Argenio DZ, Schumitzky A. ADAPT II: A program for simulation, identification, and optimal experimental design. User manual. Biomedical Simulations Resource, University of Southern California, 1997.
14. Peris J, Gómez A, Real JV, Alós Almiñana M, Jiménez Torres NV. Utilización de colestiramina en pacientes oncológicos con riesgo de toxicidad por metotrexato. Comunicación presentada en el XXXIX Congreso de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Palma de Mallorca, 1994.
15. Widemann BC, Balis FM, Murphy RF, Sorensen JM, Montello MJ, O'Brien M, et al. Carboxypeptidase-G2, thymidine and leucovorin rescue in cancer patients with methotrexate-induced renal dysfunction. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2125-34.