



VNIVERSITAT
ID VALÈNCIA

INTRAPERITONEAL
CON HIPERTERMIA

OXALIPLATINO

FARMACOCINÈTICA Y
FARMACODINAMIA DE

CARLOS PÉREZ
RUIXO

2016



VNIVERSITAT
ID VALÈNCIA

FARMACOCINÈTICA Y FARMACODINAMIA DE OXALIPLATINO INTRAPERITONEAL CON HIPERTERMIA

*en pacientes con carcinomatosis peritoneal
sometidos a cirugía*



TESIS DOCTORAL
Carlos Pérez Ruixo
Valencia, 2016

UNIVERSIDAD DE VALENCIA
DOCTORADO EN BIOMEDICINA Y FARMACIA



VNIVERSITAT
DE VALÈNCIA

**FARMACOCINÈTICA Y FARMACODINAMIA DE OXALIPLATINO
INTRAPERITONEAL CON HIPERTERMIA EN PACIENTES CON
CARCINOMATOIS PERITONEAL SOMETIDOS A CIRUGÍA**

TESIS DOCTORAL

Carlos Pérez Ruixo

Directores:

José Esteban Peris Ribera

Belén Valenzuela Jiménez

Juan José Pérez Ruixo

Valencia, 2016



VNIVERSITAT D VALÈNCIA

FACULTAD DE FARMACIA DEPARTAMENTO DE FARMACIA Y TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA

Los que suscriben, **Dr. José Esteban Peris Ribera**, Profesor Titular del Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica de la Universidad de Valencia; **Dra. Belén Valenzuela Jiménez**, Directora de la Unidad de Farmacoterapia Personalizada de la Plataforma de Oncología del Hospital Quirón, Torrevieja; y **Dr. Juan José Pérez Ruixo**, Director Científico Senior del Departamento de Farmacología Clínica y Farmacometría de Janssen Pharmaceutica,

CERTIFICAN:

que la investigación incluida en esta Memoria para optar al Grado de Doctor, titulada:

FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA DE OXALIPLATINO INTRAPERITONEAL CON HIPERTERMIA EN PACIENTES CON CARCINOMATOSIS PERITONEAL SOMETIDOS A CIRUGÍA

ha sido realizada por **Carlos Pérez Ruixo**, en el Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica de la Universidad de Valencia, bajo su dirección y supervisión, reuniendo las condiciones necesarias para que pueda aspirar con este trabajo a la obtención del Grado de Doctor. Asimismo, corroboran que ninguna publicación incluida en esta memoria ha sido previamente presentada en otra Tesis Doctoral.

Concluido el trabajo experimental y bibliográfico, autorizamos la presentación de esta Tesis Doctoral para ser juzgada por el Tribunal correspondiente. Para que así conste, firman el presente certificado a 19 de Marzo de 2016.

Dr. José Esteban Peris Ribera

Dra. Belén Valenzuela Jiménez

Dr. Juan José Pérez Ruixo

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA DEL DOCTORANDO

Las publicaciones científicas generadas por **Carlos Pérez Ruixo** durante su doctorado y directamente asociadas a la presente Memoria de Tesis Doctoral de la Universidad de Valencia son las siguientes:

Vanesa Escudero-Ortiz, María José Duart-Duart, **Carlos Pérez Ruixo**, Juan José Pérez-Ruixo, Belén Valenzuela. *Estudio de estabilidad de oxaliplatino y doxorubicina para su administración intraperitoneal con hipertermia*. Farm Hosp. 2014; 38: 154-61.

Carlos Pérez Ruixo, Belén Valenzuela, José Esteban Peris, Pedro Bretcha-Boix, Vanesa Escudero-Ortiz, José Farré-Alegre, Juan José Pérez-Ruixo. *Population pharmacokinetics of hyperthermic intraperitoneal oxaliplatin in patients with peritoneal carcinomatosis after cytoreductive surgery*. Cancer Chemother Pharmacol. 2013; 71:693-704.

Carlos Pérez Ruixo, José Esteban Peris, Vanesa Escudero-Ortiz, Pedro Bretcha-Boix, José Farré-Alegre, Juan José Pérez-Ruixo, Belén Valenzuela. *Rate and extent of oxaliplatin absorption after hyperthermic intraperitoneal administration in peritoneal carcinomatosis patients*. Cancer Chemother Pharmacol. 2014; 73: 1009-20.

Carlos Pérez Ruixo, Belén Valenzuela, José Esteban Peris, Pedro Bretcha-Boix, Vanesa Escudero-Ortiz, José Farré-Alegre, Juan José Pérez-Ruixo. *Neutrophil dynamics in peritoneal carcinomatosis patients treated with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal oxaliplatin*. Clin Pharmacokinet. 2013; 52: 1111-25.

Carlos Pérez Ruixo, Belén Valenzuela, José Esteban Peris, Pedro Bretcha-Boix, Vanesa Escudero-Ortiz, José Farré-Alegre, Juan José Pérez-Ruixo. *Platelet dynamics in peritoneal carcinomatosis patients treated with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal oxaliplatin*. AAPS J. 2016;18: 239-50.

Otras publicaciones de **Carlos Pérez Ruixo**, relacionadas con la farmacocinética y farmacodinamia de agentes antineoplásicos, que han servido para completar su formación como doctorando son las siguientes:

Carlos Pérez Ruixo, Belén Valenzuela, Carlos Fernández Teruel, Mario González Sales, Bernardo Miguel-Lillo, Arturo Soto-Matos, Juan José Pérez-Ruixo. *Population pharmacokinetics of PM00104 (Zalypsis®) in cancer patients*. Cancer Chemother Pharmacol 2012; 69: 15-24.

Mario González-Sales, Belén Valenzuela, **Carlos Pérez Ruixo**, Carlos Fernández Teruel, Bernardo Miguel-Lillo, Arturo Soto-Matos, Juan José Pérez-Ruixo. *Population pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis of neutropenia in cancer patients receiving PM00104 (Zalypsis®)*. Clinical Pharmacokinetics 2012; 51: 751-64.

Belén Valenzuela, Mario González-Sales, Vanesa Escudero-Ortiz, Elena Martínez Navarro, **Carlos Pérez Ruixo**, Joseba Rebollo Liceaga, Ramón González Manzano, Juan José Pérez-Ruixo. *Influencia de UGT1A1, UGT1A7 y UGT1A9 en la farmacocinética de irinotecán, SN-38 y SN-38G*. Farm Hosp. 2013; 37: 111-27.

AYUDAS A LA INVESTIGACION DE FINANCIACIÓN PÚBLICA Y PRIVADA

La presente Tesis Doctoral ha sido financiada por las siguientes ayudas a la investigación de financiación pública y privada:

1. Ayudas a la investigación de financiación pública:

Proyecto GE-079/11 concedido por la Conselleria de Sanitat de la Generalitat Valenciana, el 30 de agosto de 2011, titulado "Caracterización de la relación entre la exposición a oxaliplatino intraperitoneal con hipertermia y su toxicidad hematológica y eficacia en pacientes con carcinomatosis peritoneal sometidos a cirugía".

2. Ayudas a la investigación de financiación privada:

Proyecto concedido por la Fundación TEDECA, el 01 de abril de 2012, titulado "Determinación de platinos en muestras biológicas de pacientes oncológicos".

AGRADECIMIENTOS

El largo camino recorrido para culminar este trabajo de investigación ha llegado a su fin. Ahora puedo pararme y mirar atrás, siento que todo el esfuerzo ha merecido la pena. La tesis no es sólo su escritura, sino la investigación, la gesta del proyecto en sí, el desarrollo de la idea, la formación científica y muchas cosas más. Enumerar a las personas que me ayudaron en esto sería interminable, ya que por suerte cuento con mucha gente que me ayuda, me ayudó y me seguirá ayudando en el apasionante mundo de la investigación. A todos ellos me debo porque me han apoyado en los momentos de trabajo, de fatiga, de dudas, de desánimo y, en definitiva, porque su ayuda incondicional ha hecho posible que una idea, una intención y una ilusión, hoy se haya convertido en una realidad.

En primer lugar muchas gracias a mis tres directores de tesis, puedo estar orgulloso de haber tenido unos excelentes directores:

Mi más sincero agradecimiento al Dr. Juan José Pérez Ruixo, quien además de guiarme con su valiosa experiencia y su sabio y oportuno consejo, ha sabido transmitirme la motivación necesaria en los momentos más difíciles. No puedo dejar pasar esta oportunidad sin decirle que gracias a él estoy donde estoy.

También quiero agradecer a la Dra. Belén Valenzuela Jiménez por la dirección de este trabajo, leyendo, opinando, corrigiendo, dando ánimo. Agradecerle todos los momentos que hemos pasado juntos, todas las conversaciones y los buenos momentos de amistad.

Agradecer al Dr. José Esteban Peris Ribera por haber compartido sus conocimientos de la ciencia conmigo. Gracias por sus atinadas correcciones de análisis y discusión siempre constructiva, por hacer que las cosas complicadas se vuelvan sencillas y por estar dispuesto en todo momento para atender mis dudas.

Gracias al hospital Quirón Torrevieja y a sus pacientes que han vivido la experiencia tal vez más impactante de sus vidas que es hablar, en primera persona, de una enfermedad tan grave como la carcinomatosis peritoneal. A todos ellos mi respeto y agradecimiento eterno.

Tampoco puedo olvidarme de mis padres, Juan Bautista y Carmen, que me han apoyado y comprendido en todo momento. En este periodo tan largo y difícil, han logrado que siguiera avanzando con optimismo hacia mi objetivo. A pesar que el destino haya querido que mi padre no haya podido ver la culminación de esta obra, sé que allá donde esté, estará muy orgulloso de esta tesis y de todo el sacrificio que se ha puesto en ella. Gracias por haberme inculcado desde pequeño los valores de la humildad y perseverancia, no se necesita nada más para que cualquier sueño acabe convirtiéndose en realidad.

A mis amigos y amigas, porque amigos de verdad se encuentran pocos. Gracias por todos los grandes momentos vividos juntos durante la escritura de la presente memoria. Gracias por escucharme, aguantarme y darme la fuerza necesaria para seguir adelante.

A todas mis compañeras del mundo de la oficina de farmacia, quisiera darles las gracias por los buenos momentos que hemos compartido y por mostrarme su interés y preocupación en conocer mi evolución con las publicaciones de esta tesis. Durante este tiempo trabajando codo con codo me llevo lo mejor de cada una de vosotras. Gracias por todo.

I would like to thank all the members of the department of Clinical Pharmacology and Pharmacometrics from Janssen Pharmaceutica, Beerse, Belgium. I would like to thank for their time and extreme patience, but also for their intellectual contributions to my development as a scientist.

Finalmente quisiera agradecer a todas y cada una de las personas que han vivido conmigo la realización de esta tesis doctoral, con sus altos y sus bajos y que no necesito nombrar porque, tanto ellas como yo, sabemos que, desde los más profundo de mi corazón, les agradezco el haberme brindado todo el apoyo, colaboración, ánimo y sobre todo cariño y amistad.

A todos, ¡Gracias!

Carlos Pérez Ruixo
Valencia, 19 de Marzo de 2016

A mis padres
A mi hermano
A Anna

"Tell me and I forget,
teach me and I may remember,
involve me and I learn."

Benjamin Franklin (1706-1790)

ABREVIATURAS / ABBREVIATIONS

ABREVIATURAS

ADN	Ácido desoxirribonucleico
AGE	Edad
ALB	Albúmina Sérica
α	Pendiente de la Relación Lineal entre E_{drug} y C_p
ALT	Alanina Aminotransferasa
AST	Aspartato Aminotransferasa
ARN	Ácido Ribonucleico
AUC	Área bajo la Curva Concentración Tiempo
$AUC_{0-tlast}$	AUC desde Tiempo 0 hasta el último Tiempo Experimental
$AUC_{0-\infty}$	AUC desde Tiempo 0 hasta Infinito
AUC_{PL}^N	$AUC_{0-tlast}$ Normalizado en Plasma
AUC_{PR}^N	$AUC_{0-tlast}$ Normalizado en Peritoneo
β	Exponente de la Potencia que Cuantifica E_{drug}
BSA	Superficie Corporal
CA	California
CC	Citorreducción Completa
C_e	Concentración en el Compartimento del Efecto
CI	Intervlo de Confianza
Circ	Compartimento Circulatorio
$Circ_0$	Recuento Absoluto de Neutrófilos antes de la Cirugía
Cl_a	Aclaramiento del Peritoneo a Plasma
Cl	Aclaramiento Plasmático
Cl/F	Aclaramiento Aparente Plasmático
Cl_p	Aclaramiento Intercompartimental
C_{max}	Concentración Máxima en Plasma
C_{maxPL}^N	Concentración Máxima Normalizada en Plasma
C_{maxPR}	Concentración Máxima en Peritoneo
C_{maxPR}^N	Concentración Máxima Normalizada en Peritoneo
C_p	Concentración Plasmática
CP	Carcinomatosis Peritoneal
CRCL	Aclaramiento de Creatinina
CRS	Cirugía Citorreductora
C_{tlast}	Concentración Observada en el Último Tiempo Experimental
CV	Coeficiente de Variación
CWRES	Residuales Condicionales Ponderados
γ	Feedback en el Proceso de Maduración
DE	Desviación Estandar
df	Grados de Libertad

Abreviaturas

dL	Decilitros
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
DUR	Duración de la Infusión Intravenosa
EC ₅₀	Concentración Asociada con la Mitad del Máximo Efecto del Fármaco
EE.UU	Estados Unidos de América
E _{Drug}	Efecto del Fármaco
e.g.	Por Ejemplo
E _{max}	Máximo Efecto del Fármaco
EPIC	Quimioterapia Intraperitoneal Postoperatoria Temprana
ε	Error Aleatorio Residual
η	Variabilidad Aleatoria Interindividual
F	Biodisponibilidad Absoluta
FOCE	Método de Estimación de Primer Orden Condicional
γ	Feedback en el Proceso de Proliferación
G-CSF	Factor Estimulante de Colonias Granulocitos
h	Horas
HIO	Quimioterapia Intraperitoneal con Oxaliplatino
HIPEC	Quimioterapia Intraperitoneal con Hipertermia
HPLC	Cromatografía Líquida de Alta Eficacia
HSP	Proteínas de Choque Térmico
IC	Intervalo de Confianza
ICP	Índice de Carcinomatosis Peritoneal
ICP-AES	Espectrometría de Emisión Atómica con Acoplamiento de Plasma
IM _{max}	Efecto Inhibitorio Máximo de Estrés Quirúrgico en MTT
IIV	Variabilidad entre Sujetos o Intraindividual
IU	Unidades Internacionales
IV	Intravenoso
k _a	Constante de Absorción de Primer Orden
k _{circ}	Constante de Degradación de Primer Orden de las Células Circulantes
kg	Kilogramos
k _m	Constante de Desaparición de Primer Orden del Efecto del Estrés Quirúrgico en la Maduración
k _p	Constante de Desaparición de Primer Orden del Efecto del Estrés Quirúrgico en la Proliferación
k _{prol}	Constante de Primer Orden en Proliferación de las Células Progenitoras
K _{prol} ⁰	Constante de Primer Orden en Proliferación de las Células Progenitoras antes de la Cirugía
k _s	Constante de Primer Orden en la Destrucción Aleatoria Plaquetas
k _t	Constante de Primer Orden en la Eliminación de las Plaquetas Transfundidas
k _{tr}	Constante de Primer Orden en la Transición
k _{vol}	Constante de Primer Orden en la Eliminación del Volumen de Distribución del Peritoneo
L	Litros

L/h	Litros por Hora
LDH	Lactato Deshidrogenasa
LRT	Test de Razón de Verosimilitud
Δ MVOF	Cambio de Función Mínimo Objetivo
m	Metro
m ²	Metros al Cuadrado
MD	Maryland
mg	Miligramo
μ g	Microgramo
μ L	Microlitro
min	Minuto
mL	Mililitro
mOsm	Miliosmol
MTD	Dosis Máxima Tolerable
MTT	Tiempo de Tránsito Medio desde la Médula Ósea a Circulación Periférica
MTT ₀	Tiempo de Tránsito Medio desde la Médula Ósea a Circulación Periférica antes de Cirugía
MVOF	Función Mínimo Objetivo
n	Tamaño Muestral
NCA	Análisis Farmacocinético No Compartmental
NONMEM	Modelo de Efectos Mixtos
NPC	Test Numérico Predictivo
NPDE	Error de Distribución Predictivo Normalizado
N _{PLT}	Compartimento secuencial de Plaquetas
p	Valor de Probabilidad
PC	Carcinomatosis Peritoneal
pcVPC	Test Numérico Predictivo, Normalizado por la Predicción
PD	Farmacodinamia
PK	Farmacocinética
PLT	Recuento de Plaquetas
PLT ₀	Recuento de Plaquetas antes de la Cirugía
PK/PD	Farmacocinética y Farmacodinamia
PRED	Predicción Poblacional
Prol	Compartimento Proliferativo
PS	Estado Funcional
PsN	Perl Speaks NONMEM
r ²	Coefficiente de Determinación
RAN	Recuento Absoluto de Neutrófilos
RNA	Ácido Ribonucleico
RSE	Error Estándar Relativo

Abreviaturas

SP_{max}	Efecto Estimulador Máximo del Estrés Quirúrgico en kprol
SPSC	Cirugía Paliativa Estándar y Quimioterapia
STUD	Estudio
σ^2	Varianza Aleatoria Residual
t	Tiempo
$t_{1/2\alpha}$	Semi Vida Biológica Inicial
$t_{1/2\beta}$	Semi Vida Biológica Terminal
t_{last}	Último Tiempo de Muestreo Experimental
TNF α	Factor de Necrosis Tumoral Alpha
TPO	Trombopoyetina
TRF	Cantidad de Plaquetas Transfundidas
TRF ₀	Cantidad de Plaquetas Transfundidas tras Bolus
t_s	Tiempo de Inicio de la Cirugía
ULN	Límite Superior de Normalidad
ϕ	Efecto de la Esplenectomía en k_s
V_a	Volumen de Distribución Peritoneal
V_c	Volumen de Distribución Central
V_c/F	Volumen Aparente de Distribución Central
V_i	Volumen de la Solución Portadora administrada en Peritoneo
V_p	Volumen de Distribución Periférico
VPC	Test Predictivo Visual
Vss	Volumen de Distribución en Estado Estacionario
ω^2	Variancia Aleatoria Interindividual
WA	Washington
χ^2	Test de Chi Cuadrado

ABBREVIATIONS

ADN	Deoxyribonucleic Acid
AGE	Age
ALB	Serum Albumin
α	Slope of the Linear Relationship between E_{drug} and C_p
ALT	Alanine Aminotransferase
ANC	Absolute Neutrophil Count
AST	Aspartate Aminotransferase
ARN	Ribonucleic Acid
AUC	Area Under the Concentration-Time Curve
$AUC_{0\text{-}t_{\text{last}}}$	AUC from time 0 to Last Experimental Time
$AUC_{0\text{-}\infty}$	AUC from time 0 to Infinity
$AUC_{\text{PL}}^{\text{N}}$	Normalized $AUC_{0\text{-}t_{\text{last}}}$ in Plasma
$AUC_{\text{PR}}^{\text{N}}$	Normalized $AUC_{0\text{-}t_{\text{last}}}$ in Peritoneum
β	Exponent of the Power Function Quantifying the E_{drug}
BSA	Body Surface Area
CA	California
CC	Complete Cytoreduction
C_e	Concentration in Effect Compartment
CI	Confidence Interval
Circ	Circulation Compartment
Circ_0	Baseline Value of the ANC in peripheral circulation
Cl_a	Peritoneum to Plasma Clearance
Cl	Oxaliplatin Plasma Clearance
Cl/F	Apparent Oxaliplatin Plasma Clearance
Cl_p	Intercompartmental Clearance
C_{max}	Maximum Concentration in Plasma
$C_{\text{maxPL}}^{\text{N}}$	Normalized Maximum Concentration in Plasma
C_{maxPR}	Maximum Concentration in Peritoneum
$C_{\text{maxPR}}^{\text{N}}$	Normalized Maximum Concentration in Peritoneum
C_p	Plasma Concentration
CP	Peritoneal Carcinomatosis
CRCL	Creatinine Clearance
CRS	Cytoreductive Surgery
$C_{t_{\text{last}}}$	Observed Concentration at the Last Sampling Time Point
CV	Coefficient of Variation
CWRES	Conditional Weighted Residuals
γ	Feedback Effect on the Maturation Process
df	Degrees of Freedom

Abbreviations

dL	Deciliter
DNA	Deoxyribonucleic Acid
DUR	Duration Intravenous Infusion
EC ₅₀	Drug Concentration Associated with Half-Maximal Drug Effect
E _{Drug}	Drug Effect
e.g.	For Example
E _{max}	Maximal Drug Effect
EPIC	Early Postoperative Intraperitoneal Chemotherapy
ε	Residual Error
η	Random Interindividual Variability
F	Absolute Bioavailability
FOCE	First-Order Conditional Estimation Method
γ	Feedback Effect on the Proliferation Process
G-CSF	Granulocyte Colony-Stimulating Factor
h	Hours
HIO	Hyperthermic Intraperitoneal Oxaliplatin
HIPEC	Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy
HPLC	High-Performance Liquid Chromatography
HSP	Heat Shock Protein
IC	Confidence Interval
ICP	Peritoneal Carcinomatosis Index
ICP-AES	Inductively Coupled Plasma Atomic Emission Spectrometry
IM _{max}	Maximum Inhibitory Effect of Surgical Stress on Mean Transition Time
IIV	Between Subject Variability or Interindividual Variability
IU	International Units
IV	Intravenous
k _a	First-Order Absorption Rate Constant
k _{circ}	First-Order Degradation Rate Constant of the Circulating Cells
kg	Kilograms
k _m	First-Order Disappearance Rate Constant of the Surgical Stress Effect on Maturation
k _p	First-Order Disappearance Rate Constant of the Surgical Stress Effect on Proliferation
k _{prol}	First-Order Proliferation Rate Constant of Progenitor Cells
K ⁰ _{prol}	First-Order Proliferation Rate Constant of Progenitor Cells before the Surgery
k _s	Platelet Random Destruction Rate Constant
k _t	First-Order Elimination Rate of Infused Platelets
k _{tr}	First-Order Transition Rate Constants
k _{vol}	First-Order Elimination Rate Constant of the Volume of Distribution in Peritoneum
L	Liter
L/h	Liter per Hour

LDH	Lactate Dehydrogenas
LRT	Likelihood Ratio Test
Δ MVOF	Change in the Minimum Value of the Objective Function
m	Meter
m ²	Squared Meter
MD	Maryland
mg	Miligram
μ g	Microgram
μ L	Microliter
min	Minute
mL	Mililiter
mOsm	Miliosmole
MTD	Maximum Tolerated Dose
MTT	Mean Transit Time from Bone Marrow to Peripheral Circulation
MTT ₀	Mean Transit Time from Bone Marrow to Peripheral Circulation Before Surgery
MVOF	Minimum Value of the Objective Function
n	Sample Size
NCA	Non-Compartmental Pharmacokinetic Analysis
NONMEM	Non-linear Mixed Effects Models
NPC	Numerical Predictive Check
NPDE	Normalized Prediction Distribution Error
N _{PLT}	Number of Compartments Representing the Platelet Sequential Aging
p	Probability Value
PC	Peritoneal Carcinomatosis
PCI	Peritoneal Carcinomatosis Index
pcVPC	TPrediction Corrected Visual Predictive Check
PD	Pharmacodynamic
PK	Pharmacokinetic
PLT	Platelet Counts
PLT ₀	Platelet Counts at Baseline
PK/PD	Pharmacokinetic and Pharmacodynamic
PRED	Population Model Prediction
Prol	Proliferation Compartment
PS	Performance Status
PsN	Perl Speaks NONMEM
r ²	Coefficient of Determination
RNA	Ribonucleic Acid
RSE	Relative Standard Error
SD	Standard Deviation

Abbreviations

SP_{\max}	Maximum Stimulatory Effect of Surgical Stress on k_{prol}
SPSC	Standard Palliative Surgery and Chemotherapy
STUD	Study
σ^2	Variance of Random Residual Variability
t	Time
$t_{1/2\alpha}$	Initial Disposition Half-Life
$t_{1/2\beta}$	Terminal Disposition Half-Life in a Two Compartment Model
t_{last}	Last Sampling Time Point
TNF α	Tumor Necrosis Factor Alpha
TPO	Thrombopoietin
TRF	Amount of Transfused Platelet in Circulation
TRF ₀	Amount of Transfused Platelets Administered Via Bolus
t_s	Time at the Start of the Surgery
ULN	Upper Limit of Normality
USA	United States of America
ϕ	Splenectomy Factor on k_s
V_a	Peritoneal Volume of Distribution
V_c	Central Volume of Distribution
V_c/F	Apparent Central Volume of Distribution
V_i	Volume of Carrier Solution Instilled in Peritoneum
V_p	Peripheral Volume of Distribution
VPC	Visual Predictive Check
V _{ss}	Volume of Distribution at Steady State
ω^2	Variance of Random Interindividual Variability
WA	Washington
χ^2	Chi-Square Test

ÍNDICE

ÍNDICE

1. RESUMEN/ABSTRACT	1
2. INTRODUCCIÓN	11
2.1. Carcinomatosis peritoneal	13
2.2. Tratamiento multidisciplinar	13
2.2.1. Técnica de citorreducción (CRS)	14
2.2.2. Quimioterapia intraperitoneal con hipertermia	15
2.2.3. Hipertermia	15
2.3. Agentes citostáticos y soluciones portadoras	16
2.4. Farmacocinética de oxaliplatino intraperitoneal con hipertermia (HIO)	16
2.5. Efectos secundarios y toxicidades	17
2.6. Modelización farmacocinética y farmacodinamia	18
2.7. Referencias	18
3. OBJETIVOS	23
4. ARTÍCULOS PUBLICADOS	27
4.1. Artículo I: Estudio de estabilidad de oxaliplatino y doxorubicina para su administración intraperitoneal con hipertermia	29
4.2. Artículo II: Population pharmacokinetics of hyperthermic intraperitoneal oxaliplatin in patients with peritoneal carcinomatosis after cytoreductive surgery	39
4.3. Artículo III: Rate and extent of oxaliplatin absorption after hyperthermic intraperitoneal administration in peritoneal carcinomatosis patients	53
4.4. Artículo IV: Neutrophil dynamics in peritoneal carcinomatosis patients treated with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal oxaliplatin	67
4.5. Artículo V: Platelet dynamics in peritoneal carcinomatosis patients treated with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal oxaliplatin	85
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	99
5.1. Estabilidad de Oxaliplatino	101
5.2. Farmacocinética de HIO	101
5.3. Dinámica de los neutrófilos tras CRS y HIO	103
5.4. Dinámica de las plaquetas tras CRS y HIO	105
5.5. Referencias	107
6. CONCLUSIONES/CONCLUSIONS	111
7. ANEXOS	117
7.1. Anexo I: Archivos NONMEM del modelo farmacocinético del Artículo III	119
7.2. Anexo II: Concentraciones de oxaliplatino en peritoneo	125
7.3. Anexo III: Concentraciones de oxaliplatino en plasma	133
7.4. Anexo IV: Archivos NONMEM del modelo farmacodinámico del Artículo IV	147
7.5. Anexo V: Dinámica de los neutrófilos	155
7.6. Anexo VI: Archivos NONMEM del modelo farmacodinámico del Artículo V	167
7.7. Anexo VII: Dinámica de las plaquetas	177
7.8. Anexo VIII: Informe del comité ético	189
7.9. Anexo IX: Certificado estancia internacional	191

1. RESUMEN / ABSTRACT

RESUMEN

La carcinomatosis peritoneal (CP) es la diseminación tumoral, localizada o masiva, que afecta a la serosa del peritoneo y sus órganos vecinos. Esta situación clínica compromete seriamente la vida de los pacientes y su incurabilidad se debe, fundamentalmente, a la ausencia de terapias eficaces y seguras para su tratamiento. Por tanto, existe la necesidad urgente de desarrollar estrategias terapéuticas que aumenten la supervivencia y mejoren la calidad de vida de pacientes con CP.

El estudio de la evolución natural de los tumores malignos con extensión peritoneal sugiere que el tumor permanece confinado en el abdomen durante un periodo de tiempo antes de desarrollar metástasis a distancia. Desde esta perspectiva, se han establecido las bases de un tratamiento multidisciplinar basado en la cirugía radical o citorreducción (CRS), cuyo objetivo es eliminar la enfermedad macroscópica mediante resecciones peritoneales, seguido de la administración de quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC), con el fin de erradicar el tumor microscópico residual que no puede ser eliminado mediante la cirugía. Esta estrategia terapéutica innovadora es potencialmente curativa durante la fase de enfermedad loco-regional.

La base científica que sustenta la utilización de HIPEC se fundamenta en estudios experimentales que demuestran que la actividad citotóxica de algunos fármacos antineoplásicos se puede incrementar con la administración intraperitoneal de dosis altas, en un medio hipertérmico, inmediatamente después de la CRS. El efecto sinérgico de quimioterapia y la hipertermia permite alcanzar la máxima actividad citotóxica en las células tumorales residuales antes de quedar atrapadas en las adherencias de fibrina postoperatoria. De hecho, varios estudios clínicos de Fase I/II en cáncer gástrico, mesotelioma, colorrectal o carcinoma de ovario han demostrado resultados prometedores cuando el tratamiento de la CP se realiza con CRS seguido de HIPEC. La eficacia de esta estrategia terapéutica también ha sido demostrada en un estudio de fase III en pacientes con cáncer colorrectal.

El fármaco ideal para HIPEC debe ser estable a temperaturas superiores a 37 °C, tener una elevada penetración intratumoral y actividad citotóxica que se potencie con la hipertermia, así como poseer una baja difusión hacia el espacio subperitoneal del endotelio capilar, de tal forma que se maximice la actividad citotóxica en peritoneo y se evite una excesiva absorción y exposición sistémica al fármaco. Así, se prefieren fármacos que se eliminen rápidamente del organismo y, por tanto, los compuestos hidrofílicos de elevado peso molecular y limitada permeabilidad a través

de la membrana peritoneal son preferibles a compuestos lipofílicos de bajo peso molecular y elevada permeabilidad. El oxaliplatino es un agente atractivo para su uso en HIPEC porque actúa en cualquier etapa de la replicación de células malignas, su citotoxicidad se ve aumentada significativamente por hipertermia y su penetración intratumoral es óptima. El tipo de solución portadora empleada para la administración intraperitoneal del antineoplásico y su tonicidad, modulan la presión osmótica y penetración de los agentes antineoplásicos dentro las células tumorales y epiteliales, circunstancia que determina su absorción peritoneal.

Uno de los objetivos de esta memoria ha sido determinar *in vitro* la estabilidad físico-química de oxaliplatino en las condiciones de hipertermia utilizadas *in vivo* durante el tratamiento de pacientes con CP tras CRS y la administración de oxaliplatino intraperitoneal con hipertermia (HIO). Además, se caracterizó la evolución temporal de las concentraciones de oxaliplatino en peritoneo y plasma, tras su administración intraperitoneal en distintas soluciones isotónicas. El análisis conjunto de las concentraciones plasmáticas de oxaliplatino tras su administración intraperitoneal e intravenosa (IV) permitió cuantificar la velocidad y la magnitud su absorción intraperitoneal, así como su distribución y eliminación.

El análisis farmacocinético poblacional se realizó con las concentraciones de oxaliplatino de un total de 107 pacientes. De ellos, 36 pacientes (33.7%) fueron tratados con CRS seguido por HIO diluido en icodextrina 4% (cohorte A), 21 pacientes (19.6%) fueron tratados con CRS seguido de HIO diluido en dextrosa al 5% (cohorte B) y 50 pacientes (46.7%) fueron tratados con oxaliplatino por vía IV en perfusión de 1.5 horas de duración (cohorte C). Para caracterizar la velocidad y la magnitud de la absorción se analizaron un total de 253 y 797 concentraciones de oxaliplatino total en peritoneo y plasma, respectivamente.

La evolución temporal de las concentraciones de oxaliplatino en peritoneo y plasma tras la administración de HIO se describió adecuadamente con un modelo de disposición bicompartimental lineal y absorción de primer orden desde el peritoneo al plasma. El volumen de distribución peritoneal disminuyó con el tiempo, probablemente debido a la absorción de solutos de la solución portadora. Esta reducción fue 1.76 veces más rápida cuando el HIO se administró en dextrosa al 5% que cuando se administró con icodextrina 4%. La biodisponibilidad absoluta de oxaliplatino tras HIO fue del 38%, independiente de la dosis y la solución portadora utilizada. Para duraciones de HIO de 0.5 horas, la constante de absorción oxaliplatino varió desde 0.84 a 0.96 h⁻¹ para

icodextrina 4% y de 0.86 a 1.09 h⁻¹ a la dextrosa 5%. Estos resultados demostraron que la absorción de oxaliplatino tras HIO es rápida e incompleta.

La aplasia medular subsiguiente a la administración de HIO, aumenta el riesgo de toxicidad hematológica. Esta toxicidad es el principal efecto adverso dosis-dependiente y, por tanto, existe un elevado interés por conocer la relación entre la dosis de oxaliplatino administrada y la incidencia, severidad y duración de la neutropenia y trombocitopenia secundarias a la administración de HIO. Con el fin de encontrar el equilibrio adecuado entre la actividad citotóxica y el riesgo de toxicidad hematológica, es importante lograr la máxima exposición de oxaliplatino en la cavidad peritoneal y limitar la magnitud de su exposición sistémica, que está condicionada por su biodisponibilidad. Por ello, se estudió la relación entre las concentraciones de oxaliplatino en plasma y la evolución temporal del recuento absoluto de neutrófilos (RAN) y plaquetas en pacientes con CP tras CRS con (o sin) HIO a partir de la extensión de un modelo semi-mecánico previamente desarrollado. El estudio de la dinámica de los RAN y de las plaquetas es de gran relevancia clínica, ya que permitirá explicar y predecir el grado de severidad y la duración de la toxicidad hematológica asociada al tratamiento con CRS y HIO, y hasta la fecha no se ha establecido ninguna relación entre la exposición de oxaliplatino intraperitoneal y la toxicidad hematológica observada tras CRS y HIO.

Un total de 1140 valores de RAN procedentes de 84 pacientes se incluyeron en el análisis. El modelo farmacocinético/farmacodinámico (PK/PD) desarrollado describió adecuadamente tanto el aumento transitorio de los RAN inducido por el estrés quirúrgico asociado a la CRS, como el efecto de mielosupresión causado por HIO sobre la médula ósea. Los parámetros que cuantifican el efecto de CRS sobre la granulopoesis son similares a los obtenidos al cuantificar el efecto del G-CSF en este sistema biológico. Así, el modelo desarrollado cuantificó un aumento máximo de 3.37 veces en la proliferación de células en la médula ósea, que paulatinamente fue atenuándose con una vida media de 10 días. El estrés quirúrgico también produjo una reducción inmediata del 68.4% en el tiempo medio de tránsito en médula ósea (MTT), efecto que desapareció siguiendo un proceso de primer orden, regido por una vida media de 28 días. La relación entre las concentraciones en plasma de oxaliplatino y su efecto neutropénico fue descrito por una función lineal, cuya constante de proporcionalidad fue 0.066 L/mg. Las simulaciones determinísticas de los RAN mostraron claramente que el HIO indujo una neutropenia reversible y de corta duración, y que los principales determinantes de la severidad y la duración de la neutropenia son la concentración inicial de HIO, la duración del tratamiento y, en menor medida,

la solución portadora. Para una concentración inicial de 1000 mg/L de HIO con una duración de 0.5 horas, diluido en icodextrina 4%, se observó aproximadamente un 20% de incidencia de neutropenia grado 4 de más de 5 días de duración. Por otro lado, para una dosis dada y una duración determinada de HIO, el riesgo de sufrir una neutropenia grado 4 de más de 5 días de duración fue 1.13 veces mayor si se empleaba dextrosa al 5%, en lugar de icodextrina 4%. Ahora bien, para una dosis determinada de HIO, independientemente de la solución portadora utilizada (dextrosa 5% o icodextrina 4%), aumentar la duración de HIO de 0.5 a 1 hora resulta en un aumento de 1.35 veces en el riesgo de sufrir neutropenia grado 4 de más de 5 días de duración. Los resultados de estas simulaciones enfatizan la importancia predominante de la dosis de HIO y de la duración del tratamiento y, corroboran el escaso impacto clínico que la solución portadora isotónica tiene sobre el efecto de la incidencia de neutropenia severa.

Un total de 1386 valores de recuentos de plaquetas obtenidos de 80 pacientes con CP sometidos a CRS y HIO se utilizaron para caracterizar el curso temporal de las plaquetas. La evolución temporal de las plaquetas mostró un perfil oscilatorio que consistió de una trombocitopenia transitoria observada inmediatamente después de la CRS y HIO, un fenómeno de rebote, caracterizado por una trombocitosis alcanzada alrededor del día 25 después de la CRS, y un posterior retorno a la valores fisiológicos de recuentos de plaquetas. La trombocitopenia inicial observada fue debida al efecto del HIO en la médula ósea y, potencialmente, puede conducir a eventos de sangrado durante los primeros días después de la CRS y HIO. Pocas horas después de la administración de HIO, las plaquetas comenzaron a descender y alcanzaron un nadir aproximadamente 7 días después de CRS. La caracterización del efecto del oxaliplatino sobre las plaquetas sugiere que su efecto trombocitopénico fue aproximadamente 13 veces más potente que el efecto neutropénico. Aproximadamente 7 días después del CRS, los valores de plaquetas comenzaron a aumentar debido a que el efecto de la CRS se hizo mayor que el efecto del HIO, esto provocó un incremento retrasado en los recuentos de plaquetas que condujo a una trombocitosis transitoria. El estrés quirúrgico indujo un aumento máximo de 2.09 veces en la tasa de proliferación de megacariocitos que se atenuó con una vida media de 8.42 días. Por otra parte, en aquellos pacientes esplenectomizados, la vida media de las plaquetas aumentó de 3.23 a 7.78 días.

Las simulaciones determinísticas revelaron que el HIO indujo una trombocitopenia reversible y de corta duración y que el principal determinante de la gravedad y la duración de la trombocitopenia son las concentraciones iniciales de HIO, la duración del tratamiento y la existencia de esplenectomía. Las simulaciones estocásticas también indicaron que es

posible reducir la incidencia de trombocitopenia y la gravedad mediante la reducción de la duración del tratamiento HIO sin tener que reducir las concentraciones de HIO empleadas. Por otra parte, la presencia de la esplenectomía y la concentración de HIO son los factores que determinan la incidencia de trombocitosis grado ≥ 3 mientras que la duración y la solución portadora, tienen un impacto menor sobre esta toxicidad. En consecuencia, los pacientes esplenectomizados tuvieron un riesgo ligeramente mayor de trombocitosis severa que aquellos que no fueron esplenectomizados. Si la concentración de HIO se incrementa de 0 a 500 mg/L, la incidencia de trombocitosis grado ≥ 3 sólo disminuirá un 4.0% en los pacientes esplenectomizados mientras que

esta reducción será del 9.6% en aquellos pacientes no esplenectomizados.

Los resultados obtenidos en esta Memoria muestran la repercusión clínica que posee la dosis de HIO administrada, la duración del tratamiento, la solución portadora y la esplenectomía sobre la incidencia de trombocitopenia y trombocitosis grave. La generalización de estos resultados cuantitativos debe hacerse con precaución, debido a la naturaleza semi-mecanística del modelo desarrollado, el ámbito de dosis evaluado, el número limitado de pacientes y las características específicas de este complejo tratamiento en los distintos centros hospitalarios.

ABSTRACT

Peritoneal carcinomatosis (PC) arises from widespread metastases of tumors in the peritoneal cavity and is generally considered to be an untreatable terminal disease. The incurability of this clinical situation is due to the absence of safe and effective therapies; therefore, the development of new treatments to manage this life-threatening condition could fulfill an unmet medical need.

The natural evolution of malignant tumors with peritoneal extension suggests that the tumor remains confined in the abdomen during a period of time before developing distant metastasis. This justifies a multimodal local approach based on radical surgery or cytoreduction (CRS), whose goal is to eliminate the macroscopic disease through peritoneal resections, followed by the administration of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC), in order to eradicate the microscopic residual tumor which cannot be removed by surgery. This innovative therapeutic strategy is potentially curative during the loco-regional disease phase.

The scientific rationale underpinning the use of HIPEC is based on experimental studies which show that the cytotoxic activity of some anticancer drugs can be enhanced with higher intraperitoneal doses along with hyperthermia, immediately after the CRS. This synergistic effect of chemotherapy and hyperthermia allows to reach a maximal cytotoxic activity on residual tumor cells before they get trapped in the postoperative fibrin adhesions. In fact, several Phase I/II clinical studies in gastric cancer, mesothelioma, colorectal, or ovarian carcinoma have shown promising results in treating macroscopic PC with CRS and hyperthermic intraperitoneal oxaliplatin (HIO). The effectiveness of this therapeutic strategy has also been demonstrated in a phase III study in patients with colorectal cancer.

The ideal drug for HIPEC should be stable at temperatures above 37 ° C, penetrate into the tumor, have a low diffusion into the subperitoneal space and capillary endothelial in order to avoid excessive drug systemic exposure, and have a temperature dependent cytotoxic activity. Therefore, drugs rapidly metabolized and/or excreted from the body should be preferred over others as they should decrease the systemic exposure and the risk of toxicity. Consequently, large hydrophilic compounds with limited permeability across an intact peritoneal membrane have been preferred to small lipophilic compounds. In this context, oxaliplatin is an attractive agent for HIPEC because it has the ability to act at any stage of malignant cell replication, its intratumoral penetration is optimal, and its cytotoxicity is

substantially improved by hyperthermia. On the other hand, the type and tonicity of the carrier solution used to administer oxaliplatin into the peritoneal cavity can modulate the osmotic pressure and penetration of the antineoplastic agents inside epithelial and tumor cells, circumstance which determines peritoneal absorption.

One of the objectives of this thesis was to evaluate the *in vitro* physicochemical stability of oxaliplatin when the *in vivo* hyperthermic intraperitoneal conditions are reproduced. Furthermore, oxaliplatin peritoneal and plasma pharmacokinetics was characterized after the intraperitoneal administration of two isotonic carrier solutions. The joint analysis of oxaliplatin plasma concentrations after intraperitoneal and intravenous (IV) administration enabled to quantify the rate and extent of the intraperitoneal absorption, as well as the oxaliplatin distribution and elimination.

A total of 107 patients were included in the population pharmacokinetic analysis. Of them, 36 patients (33.7%) were treated with CRS followed HIO diluted in icodextrin 4% (cohort A), 21 patients (19.6%) were treated with CRS followed by HIO diluted in dextrose 5% (cohort B) and 50 patients (46.7%) were treated with 1.5 hours duration of IV oxaliplatin (cohort C). A total of 253 and 797 oxaliplatin concentrations from peritoneum and plasma, respectively, were available to characterize the rate and extent of oxaliplatin absorption in PC treated with HIO after CRS.

An open two-compartment disposition model with first-order absorption from peritoneum to plasma managed to properly characterize the peritoneal and plasma time course of oxaliplatin concentrations when HIO was administered. The peritoneal volume of distribution decreased over time due to the net solute absorption from the carrier solution. This reduction was 1.76-fold faster when HIO was administered in dextrose 5%, relative to icodextrin 4%. Oxaliplatin absolute bioavailability was determined to be 38.0%, regardless of the dose and the carrier solution employed. For HIO durations of 0.5 hours, the rate of oxaliplatin absorption ranges from 0.84 to 0.96 h⁻¹ for icodextrin 4% and from 0.86 to 1.09 h⁻¹ for dextrose 5%. These results showed that oxaliplatin absorption is fast and incomplete.

The myelosuppressive effect produced in the bone marrow after HIO administration, increases the hematologic toxicity risk. This toxicity is the main dose-dependent adverse event, and consequently there is a high interest in learning the relationship between administered

oxaliplatin dose and the incidence, severity and duration of neutropenia and thrombocytopenia secondary to HIO administration. In order to find the right balance between the cytotoxic activity and the risk of hematologic toxicity, it is important to achieve maximum oxaliplatin exposure in the peritoneal cavity and limit the extent of systemic exposure which is conditioned by drug bioavailability. Thus, from an extension of a previously developed semi-mechanistic model, we studied the relationship between oxaliplatin plasma concentrations and the time-course of the absolute neutrophil counts and platelets counts in patients with PC after CRS with (or without) HIO.

The neutrophil and platelet dynamics studies are of great clinical relevance, since it will allow us to explain and predict the degree of severity and duration of the haematological toxicity associated with CRS and HIO. Up to date, any link between the intraperitoneal oxaliplatin exposure and the haematological toxicity observed after CRS and HIO has not been established yet.

A total of 1140 absolute neutrophil counts (ANC) values from 84 patients were included in the analysis. The neutrophil dynamics model proposed was able to successfully characterize the transient ANC increase induced by CRS and the myelosuppressive effect caused in the bone marrow by HIO. The parameters that quantify the effect of CRS on the granulopoiesis are similar to those obtained to quantify the effect of G-CSF in this biological system. Therefore, the model developed quantified a maximal 3.37-fold increase in the proliferative cell production rate in the bone marrow, which was attenuated with a half-life of 10 days. Immediately after the postoperative period, the surgical stress response also caused a maximal 68.4% reduction in MTT, which slowly disappeared with a half-life of 28 days. The relationship between plasma oxaliplatin concentrations and the neutropenic effect was described by a linear function, where the slope was estimated to be 0.066 L/mg. Deterministic simulations revealed that HIO induced a reversible and short-lasting neutropenia, which is largely dependent on the initial HIO concentration in the peritoneum, the treatment duration and, to a limited extent, the carrier solution. For example, an initial HIO concentration of 1000 mg/L administered during 0.5 hours, diluted in icodextrin 4% lead to an approximate 20% incidence of neutropenia grade 4 lasting more than 5 days. For a given HIO dose and duration, the risk of neutropenia grade 4 lasting more than 5 days was 1.13-fold higher when dextrose 5%, instead of icodextrin 4%, was used as the carrier solution. However, for a given HIO dose and carrier solution (dextrose 5% or

icodextrin 4%), extending the duration from 0.5 to 1 hour was associated with a 1.35-fold increase in the risk of neutropenia grade 4 lasting more than 5 days. These simulation results, emphasize the importance of the HIO dose and the duration of the treatment, and confirm the limited clinical impact that the carrier solution has on the incidence of severe neutropenia.

A total of 1386 platelet counts values were included in the analysis in order to describe the platelet dynamics in 80 PC patients treated with CRS and HIO. The time course of the platelet counts displayed a signature pattern which consisted of a transient thrombocytopenia observed immediately after the CRS and HIO, a rebound phenomena characterized by a transient thrombocytosis achieved around 25 days after the CRS, and a subsequent return to baseline of the platelet counts. The acute-immediate thrombocytopenia response caused by the myelosuppressive HIO effect in the bone marrow can potentially lead to bleeding events during the first days after the CRS and HIO. Few hours after the HIO administration, platelets began to descend and reached a nadir approximately 7 days after CRS. The oxaliplatin thrombocytopenic effect was 13-fold more potent than its neutropenic effect. Around 7 days after the CRS, the platelet counts start to increase because the CRS effect becomes larger than the HIO, which ultimately leads to a delayed increase in platelet counts and thrombocytosis. The surgical stress induced a maximal 2.09-fold increase the megakaryocyte proliferation rate which was attenuated with a half-life of 8.42 days. Moreover, those patients which underwent splenectomy had an increased platelet lifespan rising from 3.23 to 7.78 days.

Deterministic simulations revealed that the HIO induced a reversible and short-lasting thrombocytopenia, and that the main determinants of the thrombocytopenia severity and duration were the initial HIO concentration, the treatment duration, and the splenectomy procedure. The carrier solution effect was negligible when describing the thrombocytopenia severity and the duration caused by HIO. Stochastic simulations also indicated that it is possible to reduce the thrombocytopenia incidence and severity by using treatment regimens with shorter HIO durations, while the initial HIO concentration remains the same. On the other hand, HIO duration and the carrier solution have a minor impact on the incidence of thrombocytosis grade ≥ 3 ; the presence of splenectomy and the HIO concentration determine this toxicity. The splenectomized patients had a slightly higher risk of severe thrombocytosis than those who did not undergo splenectomy. If the HIO concentration is increased from

0 to 500 mg/L, the incidence of thrombocytosis grade ≥ 3 will decrease by 4.0% or 9.6% in splenectomized or nonsplenectomized patients, respectively.

In addition, the results in this thesis show the clinical repercussion that has the HIO concentration, the treatment duration and the carrier solution on the incidence of

hematological toxicity. However, generalization of these quantitative results should be done with caution, due to the semi-mechanistic nature of the models developed, the range of doses evaluated, the limited number of patients, and the specific characteristics of this complex treatment in different hospitals.

2. INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

2.1. Carcinomatosis Peritoneal

La carcinomatosis peritoneal (CP) es la diseminación tumoral, localizada o masiva, que afecta a la serosa del peritoneo y sus órganos vecinos (Figura 1). El término CP fue utilizado por primera vez por Simpson, en 1931, para describir la diseminación peritoneal de una neoplasia avanzada de ovario^[1].

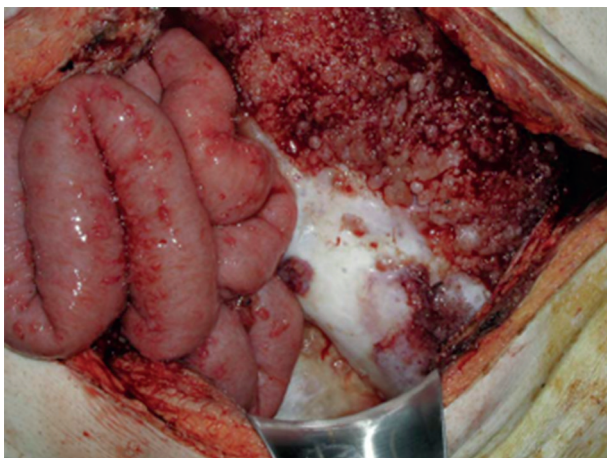


Figura 1. Carcinomatosis peritoneal en intestino delgado con numerosos implantes tumorales en el mesenterio.

Tradicionalmente, la CP se ha considerado como un estadio IV tumoral no diferenciable de otras localizaciones metastásicas. La CP suele manifestarse de forma muy diversa, desde escasos implantes milimétricos adyacentes al tumor primario, hasta la ocupación del abdomen y la pelvis por masas tumorales voluminosas^[2]. El tamaño y la extensión de la enfermedad peritoneal no influyen en la definición del término CP, aunque pueden condicionar su pronóstico. La mayoría de los pacientes con CP evolucionan hacia la obstrucción intestinal, la formación de ascitis, la caquexia tumoral o la combinación de todas ellas, que se asocia a un deterioro importante de la calidad de vida de los pacientes, justo antes de fallecer^[3].

La CP se puede originar en el mismo peritoneo (como en el caso del pseudomixoma o el mesotelioma) o proceder de cualquier tumor digestivo o ginecológico^[4]. La frecuencia en la presentación de la CP secundaria a otros tumores es muy variable y se relaciona con el origen y la histología del tumor primario, mientras que los tumores originados inicialmente en el peritoneo son poco frecuentes. Así, se calcula que en EE.UU se diagnostican anualmente unos 200 casos nuevos de mesoteliomas peritoneales malignos^[5] y un número de carcinomas serosos de la superficie peritoneal correspondiente al 12-20% de las neoplasias epiteliales de

ovario intervenidos quirúrgicamente^[6]. En el momento del diagnóstico del cáncer epitelial de ovario, la diseminación peritoneal está presente en el 70-75% de las pacientes^[7]. En Europa, se calcula que entre los más de 400.000 nuevos pacientes/año con cáncer colorrectal^[8], existe un 10% de casos con CP en el momento del diagnóstico del tumor primario, y el 10-35% de los pacientes presentan una recidiva exclusivamente peritoneal después del tratamiento del tumor colorrectal^[9]. En el cáncer gástrico, la CP suele ser frecuente, incluso en las fases iniciales de la enfermedad, manifestándose durante la cirugía en el 15-50% de los pacientes^[10]. Los sarcomas son tumores con una incidencia aproximada de 2-3 casos por cada 100.000 habitantes/año. De ellos, el 30% se localizan en la cavidad abdominal y el 5% originan sarcomatosis peritoneal^[11].

2.2. Tratamiento Multidisciplinar

El tratamiento habitual de la CP es de índole paliativo mediante el uso de quimioterapia sistémica asociada o no a cirugía^[12]. Estos tratamientos consiguen períodos de supervivencia limitados (inferiores a 6 meses) que varían según la localización, el tipo histológico, el grado de diferenciación celular y la extensión tumoral. Un estudio prospectivo y multicéntrico que incluyó pacientes con CP demostró que la mediana de supervivencia dependía del origen del tumor y del volumen de la enfermedad peritoneal, siendo la mediana de supervivencia de tan sólo 2.1, 3.1 y 5.2 meses para los pacientes con tumor de origen pancreático, gástrico y colorrectal, respectivamente^[13]. Este hecho justifica plenamente la necesidad urgente de desarrollar nuevas estrategias terapéuticas que aumenten la supervivencia de pacientes con CP^[14,15].

El estudio de la evolución natural de los tumores malignos con extensión peritoneal sugiere que el tumor permanece confinado en el abdomen (enfermedad loco-regional) durante un periodo de tiempo antes de desarrollar metástasis a distancia (enfermedad generalizada). Desde esta perspectiva, se han establecido las bases de un tratamiento multidisciplinar basado en la cirugía radical o citorreducción (CRS) cuyo objetivo es eliminar toda la enfermedad macroscópica mediante resecciones peritoneales, seguido quimioterapia hipertérmica intraperitoneal (HIPEC), con el fin de erradicar el tumor microscópico residual que no puede ser eliminado mediante la cirugía. Esta estrategia terapéutica innovadora es potencialmente curativa durante la fase de enfermedad loco-regional^[16].

La base científica que sustenta la utilización de HIPEC se fundamenta en estudios experimentales que demuestran que la actividad citotóxica de algunos fármacos antineoplásicos se puede incrementar con la administración intraperitoneal

de dosis altas, en un medio hipertérmico, inmediatamente después de la CRS. De esta forma, el efecto sinérgico de quimioterapia y la hipertermia [17] permite alcanzar la máxima actividad citotóxica en las células tumorales residuales antes de quedar atrapadas en las adherencias de fibrina postoperatoria [18].

Recientemente, un análisis retrospectivo en pacientes con CP operable de origen colorectal ha demostrado que la CRS seguida de HIPEC con oxaliplatino prolonga la supervivencia media de 24 a 63 meses y aumenta la tasa de supervivencia a los 5 años del 13% al 51% con respecto al tratamiento paliativo estándar [19]. También se han observado resultados prometedores en el tratamiento la CP cuando el origen de la enfermedad se desencadena por mesotelioma [20], cáncer de ovario [21], colon [22] o estómago [23]. La eficacia de CRS seguida de HIPEC también ha sido demostrada en ensayos clínicos en fases II [24,25,26] y III [27], así como en diversos meta-análisis [28,29,30,31].

Inicialmente, este tratamiento estuvo indicado en tipos muy determinados de CP, como el pseudomixoma peritoneal, mayoritariamente provocado por tumores apendiculares de bajo grado, y el mesotelioma peritoneal maligno. En los últimos años, las indicaciones de este tratamiento multidisciplinar se han ampliado a otras patologías malignas del peritoneo y es aplicado, cada vez más, en diversos centros oncológicos de Norteamérica y Europa. Esta extensión del uso del tratamiento multidisciplinar ha permitido avanzar en la definición y práctica de la CRS, el tipo y la duración del aplicación del HIPEC, la adecuación de las técnicas de hipertermia, la protocolización de los cuidados y controles postoperatorios y, muy especialmente, en la selección idónea de pacientes [32].

2.2.1. Técnica de Citorreducción

El pronóstico de los pacientes con CP sometidos al tratamiento multidisciplinar está relacionado directamente con la extensión de la enfermedad y la realización completa de la CRS quirúrgica [33]. El objetivo de la CRS es extirpar todo el tumor abdominal sin dejar ningún residuo tumoral macroscópico visible. La extensión y distribución de la enfermedad tumoral peritoneal debe ser establecida por completo antes de iniciar el proceso de CRS. La evaluación de la carga tumoral del paciente se realiza mediante el índice de carcinomatosis peritoneal (ICP), que mide la presencia de la enfermedad en 13 regiones diferentes abdominales en función de 4 categorías: LS 0, cuando no hay enfermedad visible; LS 1, ante tumor ≤ 0.5 cm; LS 2, con tumor ≤ 5 cm pero superior a 0.5 cm y LS 3 cuando el tamaño tumoral es > 5 cm. El sumatorio del tamaño tumoral en cada una de las regiones abdominopélvicas constituye el ICP, como se muestra en la Figura 2, donde 39 es la puntuación máxima obtenible (13 regiones \times 3).

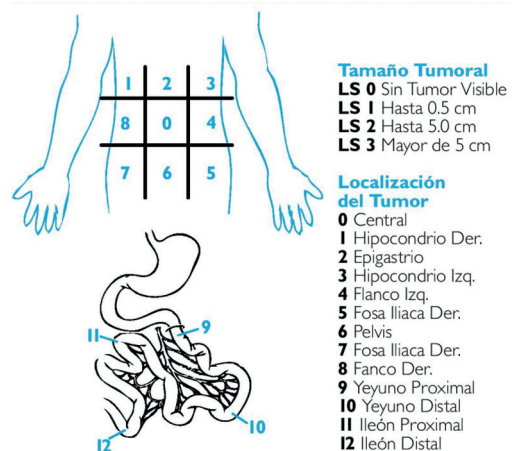


Figura 2. Índice de carcinomatosis peritoneal (ICP).

Con el objeto de realizar una CRS óptima, se debe realizar uno o más de los seis tipos diferentes de peritonectomía [34]. La elección del procedimiento depende de la distribución de los implantes tumorales dentro de la cavidad peritoneal y la localización del tumor primario.

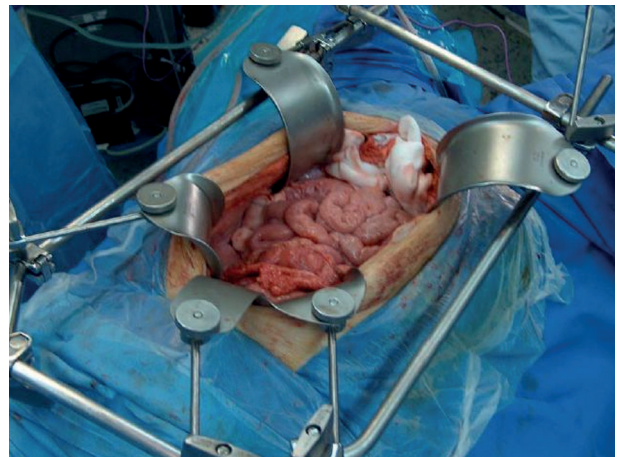


Figura 3. Exposición de la cavidad peritoneal.

La exposición de la cavidad abdominal se realiza con un retractor de Thompson (Thompson Surgical Instruments, Traverse City, MI, USA) representado en la Figura 3 y posteriormente para la CRS se utiliza una punta de bola de 3 mm con electro bisturí con un voltaje de 115 Vac (Figura 4).

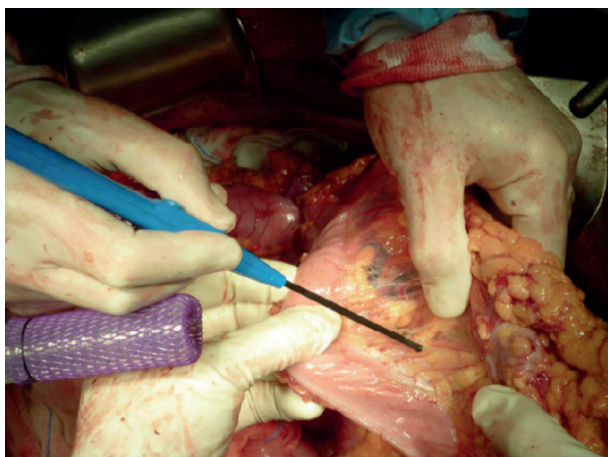


Figura 4. Técnica de citorreducción (CRS).

Al finalizar la cirugía se determina el índice CRS para valorar la eficacia de la resección que puede ser completa (CC0), en ausencia de enfermedad macroscópica residual; o parcial CC1, cuando tras la cirugía persisten implantes tumorales < 2.5 mm (límite del tamaño tumoral que se considera tratable mediante HIPEC); parcial CC2 cuando el residuo tumoral tras la CRS está entre 2.5 mm y 2.5 cm y, finalmente, parcial CC3 cuando el tumor residual presenta un tamaño > 2.5 cm tras la CRS o una confluencia de nódulos no resecados en cualquiera de las regiones abdominopélvicas antes enumeradas. Una CRS parcial CC2 o CC3 es considerada paliativa e incompleta y en ella no procede la administración de HIPEC, al ser ineficaz^[35]. El ICP y el CC son los principales factores pronósticos en este tipo de enfermedad,^[36] y condicionan la selección del tratamiento que recibe cada paciente^[36].

2.2.2. Quimioterapia Intraperitoneal con Hipertermia

Al finalizar la CRS se prepara la cavidad abdominal para el HIPEC. Así, se colocan cuatro catéteres eferentes, dos subdiafragmáticos, dos pélvicos y un catéter tipo Tenkhoff como línea de entrada para la administración del HIPEC. Los catéteres son suturados a la piel para evitar su posible movilización accidental durante el procedimiento. La temperatura se monitoriza con dos termómetros intraperitoneales y uno subdiafragmático. Se coloca un termómetro adicional para control de la temperatura a la entrada de la perfusión. La perfusión con hipertermia se hace durante 30-90 minutos con dos bombas de extracorpórea y un equipo de tubos y reservorio de cardiotorax. El flujo de la perfusión oscila entre 500 y 1000 mL/minuto y está compuesta por una solución portadora (entre 3 y 5 litros, o 2 L/m²) empleada para administrar la quimioterapia. El circuito pasa por el intercambiador de calor para conseguir una temperatura en el catéter de entrada de 43 °C (Figura 5).

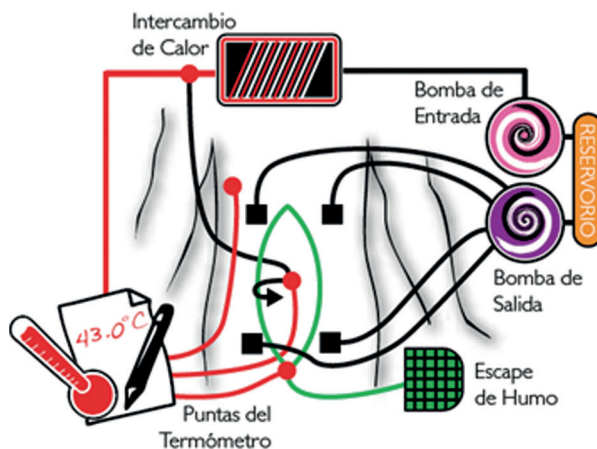


Figura 5. Diagrama del circuito de la quimioterapia intraperitoneal con hipertermia (HIPEC).

Antes de administrar el HIPEC, la piel del borde de la herida quirúrgica se fija al marco del retractor de Thompson y posteriormente se suspende el abdomen del retractor con dos suturas continuas a la piel de la incisión abdominal. A continuación, se recubre la cavidad abdominal con una membrana de plástico con un cierre en forma de campana, en cuyo interior se coloca un aspirador de humos que recogerá los vapores generados durante el HIPEC. Un orificio en el centro dicha cobertura permitirá al cirujano, equipado con guantes especiales, el acceso a la cavidad abdominal para mejorar la distribución de la solución HIPEC, y electrofulgurar posibles implantes tumorales durante el tiempo de perfusión (Figura 6). Dado que el acceso a la cavidad abdominal es muy fácil, se puede asegurar una distribución uniforme del calor y de la quimioterapia en toda la superficie peritoneal, y además controlar posibles hemorragias u obstrucciones de los catéteres. Durante todo el procedimiento debe haber un especial control y monitorización de las constantes del paciente, buscando mantener diuresis de unos 400 mL/h.

2.2.3. Hipertermia

La asociación del calor a la quimioterapia intraperitoneal potencia el efecto terapéutico regional de algunos fármacos y provoca un «*shock tóxico*» directo sobre las células tumorales. Algunos estudios realizados con animales demuestran que la quimiohipertermia ofrece un mayor beneficio terapéutico que la hipertermia o la quimioterapia intraperitoneal administradas aisladamente^[37].

La hipertermia *in vitro* provoca la destrucción de las células tumorales cuando se alcanzan temperaturas de 43 °C^[38]. El metabolismo celular aumenta con la temperatura hasta un punto en que aparecen daños irreversibles. El punto crítico de las células humanas es de 43.5 °C, mientras que *in vitro* la temperatura de 42.5 °C produce un gran efecto citotóxico

al actuar sobre la presión intersticial de los tejidos tumorales, que favorece la penetración de fármacos como el oxaliplatino, la mitomicina C, el cisplatino, y el irinotecán, o actúa directamente sobre la propia célula y su composición molecular. También se han descrito efectos de la hipertermia sobre el citoesqueleto celular, como cambios en la estabilidad y en la fluidez de la membrana celular, alteraciones en la forma celular, disminución de los mecanismos de transporte intercelular, alteraciones del potencial de membrana e inducción de apoptosis celular. También se producen alteraciones en la síntesis proteica, desnaturalización de las proteínas, e inducción de la síntesis de proteínas de choque térmico (heat shock proteins, HSP) que intervienen en la manifestación antigénica y en la inmunidad tumoral^[39]. Se han descrito efectos sobre los ácidos nucleicos, que disminuyen la síntesis de ARN/ADN, inhiben las enzimas reparadoras del ADN y altera la conformación de éste^[40,41]. Todos estos efectos en mayor o menor medida contribuyen a acelerar la muerte de células neoplásicas residuales.

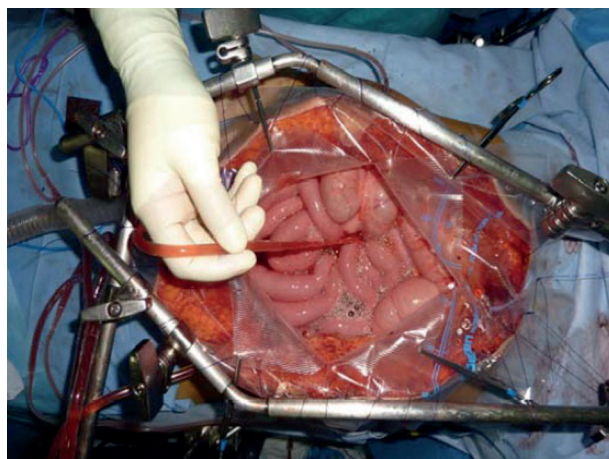


Figura 6. Administración de la quimioterapia intraperitoneal con hipertermia (HIPEC).

La hipertermia ha demostrado su eficacia clínica antitumoral, ya sea como mecanismo directo por la mayor termosensibilidad de las células tumorales o debido al efecto potenciador que ejerce sobre la quimioterapia. A nivel clínico, los mayores efectos tumoricidas de la hipertermia se consiguen entre 41 °C y 43 °C. La pérdida de un grado de temperatura significa dividir por 10 la eficacia y por encima de 43 °C puede aparecer toxicidad, expresada fundamentalmente por lesiones sobre la permeabilidad y la viabilidad del intestino delgado^[42].

2.3. Agentes Citostáticos y Soluciones Portadoras

El fármaco ideal para HIPEC debe ser estable a temperaturas superiores a 37 °C, tener una elevada penetración intratumoral y actividad citotóxica que se potencie con la hipertermia, así como poseer una baja difusión hacia el espacio subperitoneal del endotelio capilar, de tal forma que se maximice la actividad citotóxica en peritoneo y se evite una excesiva absorción y exposición sistémica al fármaco. Así, se prefieren fármacos que se eliminen rápidamente del organismo y, por tanto, los compuestos hidrofílicos de elevado peso molecular y limitada permeabilidad a través de la membrana peritoneal son preferibles a compuestos lipofílicos de bajo peso molecular y elevada permeabilidad^[43]. La actividad citotóxica de cisplatino^[44], mitomicina C^[45], carboplatino^[46], paclitaxel^[47], irinotecán^[48] y oxaliplatino^[49] se ve reforzada con la hipertermia y ha justificado su evaluación como agentes en HIPEC en diversos ensayos clínicos.

El tipo de la solución portadora y su tonicidad modulan la penetración de los agentes citostáticos dentro las células tumorales y su absorción peritoneal^[50]. Las soluciones hipotónicas constituidas por dextrosa disuelta en agua a una concentración comprendida entre 100 - 150 mOsm/L producen una alta incidencia (50%) de hemorragias peritoneales postoperatorias, además de producir trombocitopenias graves. Por ello, estas soluciones no se utilizan en la actualidad^[51]. Por otro lado, las soluciones hipertónicas como por ejemplo las disoluciones de cloruro sódico al 3% tampoco son adecuadas para HIPEC ya que el movimiento de los fluidos desde el espacio intersticial hacia el interior de la cavidad peritoneal diluye la concentración de fármaco y en consecuencia reduce la exposición del citostático empleado^[52,53]. Las soluciones isotónicas como el cloruro sódico al 0.9% o soluciones con dextrosa 5% son las más empleadas para HIPEC. Sin embargo, la absorción del soluto a través del peritoneo, hace difícil mantener el volumen del fluido intraperitoneal y, en consecuencia, puede limitar la duración HIPEC. Este fenómeno no sucede con las soluciones isotónicas de alto peso molecular, como icodextrina 4%, ya que son capaces de mantener durante más tiempo el volumen del líquido intraperitoneal, limitar la difusión de fármacos a través de la membrana peritoneal y, por tanto, ocasionar una mayor exposición del fármaco en la cavidad peritoneal. La elección de una determinada solución portadora podría condicionar la farmacocinética y, por ende, la farmacodinamia del antineoplásico empleado para HIPEC^[54].

2.4. Farmacocinética de Oxaliplatino Intraperitoneal con Hipertermia

El oxaliplatino, un derivado del platino de tercera generación, se une al ADN y forma enlaces cruzados, que inhiben

su replicación y transcripción, e induce la muerte celular. Este fármaco es activo frente a una gran variedad de tumores sólidos y se comercializa en EE.UU y Europa para el tratamiento del cáncer colorrectal. El oxaliplatino es un agente atractivo para su uso en HIPEC porque actúa en cualquier etapa de la replicación de células malignas [55], su citotoxicidad se ve aumentada significativamente por hipertermia [56,57] y su penetración intratumoral es óptima [58]. Tras su administración intravenosa, el oxaliplatino aumenta el riesgo de toxicidad hematológica y neuropatía periférica de forma dosis-dependiente. Con el fin de encontrar el equilibrio adecuado entre la actividad citotóxica y el riesgo de toxicidad, es importante lograr la máxima exposición de oxaliplatino en la cavidad peritoneal y limitar la magnitud de su exposición sistémica, que está condicionada por su biodisponibilidad [59]. En este sentido, diversos ensayos clínicos Fase I evidencian que la dosis máxima tolerada de oxaliplatino intraperitoneal en condiciones hipertérmicas (HIO) es de 200 a 460 mg/m² administrados durante 0.5 a 2 horas [60,61,62]. A dosis de 460 mg/m² de oxaliplatino se obtiene una concentración máxima (C_{max}) 25 veces más alta en peritoneo (330 µg/mL) que en plasma (13.2 µg/mL) [60,63], que se traduce en una mayor exposición del tumor al oxaliplatino y, potencialmente, en un tratamiento más eficaz para la CP que su administración intravenosa. La farmacocinética de oxaliplatino en pacientes con CP es lineal y tiempo independiente, tanto en plasma como en peritoneo. Las concentraciones peritoneales de oxaliplatino disminuyen de forma exponencial con una vida media de 30 a 40 minutos [58,64,65]. En plasma, las concentraciones de oxaliplatino aumentan paulatinamente hasta alcanzar la C_{max} poco después del final de la infusión intraperitoneal. El valor medio de la constante aparente de velocidad de absorción (k_a) del oxaliplatino de peritoneo al plasma es de 1.4 h⁻¹ [58,64,65]. Después del tratamiento con HIO, las concentraciones plasmáticas de oxaliplatino descienden de manera biexponencial, de forma similar a lo que sucede tras una administración intravenosa, con un aclaramiento plasmático aparente del oxaliplatino (Cl/F) que varía sustancialmente entre los distintos estudios publicados (intervalo: 1.61-3.71 Lxh⁻¹) [62,64]. Esta variación refleja diferencias entre los estudios en relación al analito (platino ultrafiltrado o platino total), técnica analítica para la detección de platino en plasma (espectroscopía de absorción atómica, cromatografía líquida, o de espectrometría de emisión atómica acoplada a plasma), y la solución portadora de oxaliplatino empleada para su administración intraperitoneal [50].

Aunque la evolución temporal de las concentraciones plasmáticas tras HIO ha sido bien descrita por un modelo lineal bicompartimental con absorción de primer orden desde el peritoneo al plasma [62], la biodisponibilidad absoluta del oxaliplatino tras su administración intraperitoneal no se ha determinado todavía. Por otro lado, las diferentes soluciones

portadoras utilizadas para administrar oxaliplatino en la cavidad peritoneal podrían afectar a la velocidad de absorción del oxaliplatino y/o su magnitud. Los solutos de las soluciones isotónicas portadoras de oxaliplatino (por ejemplo, dextrosa 5%) pueden cruzar la barrera permeable peritoneal y disminuir el volumen de distribución de oxaliplatino en el peritoneo. Este hecho resultaría en un aumento de las concentraciones de oxaliplatino en peritoneo que podría afectar directamente a la biodisponibilidad de oxaliplatino al favorecer su absorción. La icodextrina, un polímero de glucosa α-1-4-enlazada de 12.000 a 20.000 D, diluida al 4%, es una solución isotónica de elevado peso molecular ampliamente utilizada para la diálisis peritoneal que también ha sido empleada como solución portadora para HIO [54,66,67]. En las soluciones isotónicas de solutos de alto peso molecular, como la icodextrina, los solutos no son absorbidos con la misma facilidad que los solutos de bajo peso molecular y, por tanto, se considera que estas soluciones modifican en menor medida el volumen de fluido intraperitoneal y la biodisponibilidad del oxaliplatino, sin incrementar su toxicidad. En la actualidad, la asociación directa entre los cambios del volumen de distribución de oxaliplatino en el peritoneo debidas a la solución portadora empleada y la biodisponibilidad de oxaliplatino no ha sido confirmada en la literatura biomédica.

2.5. Efectos Secundarios y Toxicidades

La morbilidad y mortalidad asociadas con CRS seguida de HIPEC son elevadas. Se han publicado tasas de morbilidad y mortalidad muy diversas, con cifras del 0-43% de morbilidad y del 0-20% de mortalidad [68]. La mayoría de los efectos secundarios tras CRS están relacionados con el propio procedimiento quirúrgico. Las complicaciones más comunes tras CRS son las hemorragias postoperatorias, la formación de coágulos de sangre, la dehiscencia de la anastomosis, la perforación intestinal, las complicaciones de la herida e infecciones. La combinación de CRS con HIO aumenta el riesgo de las complicaciones quirúrgicas y de toxicidades asociadas al oxaliplatino. Estas toxicidades incluyen toxicidad hematológica (neutropenia y trombocitopenia), nefrotoxicidad, neuropatía periférica, náuseas y vómitos.

La toxicidad hematológica ocasionada por la aplasia medular es un claro resultado de la aplicación del HIO. Esta toxicidad es el principal efecto adverso que limita su dosis y, por tanto, existe un elevado interés por conocer la relación entre la dosis de oxaliplatino administrada y la incidencia, severidad y duración de la neutropenia y trombocitopenia, reacciones adversas más frecuentes asociadas al oxaliplatino [60,61,64]. Stewart et al. [61] establecieron que el grado de toxicidad hematológica está relacionado con la biodisponibilidad de oxaliplatino a las dosis de 250 mg/m²

administrados durante 2 horas. Valenzuela et al. ^[62] concluyeron que una exposición de oxaliplatino intraperitoneal de 65 mg×L/h está asociada con una incidencia de neutropenia grado 4 de un 20%, que justificaría la administración profiláctica de factores estimulantes de colonias de granulocitos (G-CSF). La comprensión de la dinámica de los neutrófilos es de gran relevancia clínica ya que permitirá explicar y predecir el grado y la duración de la toxicidad hematológica asociada al tratamiento con CRS y HIO.

Hasta la fecha no se ha establecido ninguna relación entre la exposición de oxaliplatino intraperitoneal y la gravedad y duración de la trombocitopenia ocasionada. Tras la cirugía, las plaquetas desempeñan un papel fundamental en el control de la hemostasia. Después de HIO, los recuentos de plaquetas disminuyen debido al efecto mielosupresor del oxaliplatino sobre la médula ósea y, por tanto, aumentan los riesgos de hemorragia, transfusiones de plaquetas, duración de la hospitalización y la mortalidad postquirúrgica. También se han observado casos de trombocitosis transitorias tras la administración de HIO, especialmente en aquellos pacientes sometidos a esplenectomías. Se postula que este fenómeno podría tratarse de un mecanismo de defensa natural para asegurar una adecuada formación de coágulos con la única finalidad de prevenir cualquier hemorragia postquirúrgica. La comprensión de la secuencia y la magnitud de estos procesos fisiopatológicos pueden ser críticos para definir la dosis óptima de oxaliplatino, ya que estas trombocitosis transitorias podrían compensar parcialmente la trombocitopenia inducida por HIO.

2.6. Modelización Farmacocinética y Farmacodinamia

La modelización farmacocinética y farmacodinámica de la neutropenia y trombocitopenia inducida por fármacos antineoplásicos se ha incrementado notablemente en los últimos años ^[69,70]. La aplicación de estos modelos para explicar y predecir el grado y la duración de la toxicidad hematológica después de HIO es de particular valor clínico en pacientes con CP. Uno de los modelos de granulopoiesis más utilizado hasta la fecha es el modelo propuesto por Friberg et al. ^[71], que inicialmente se aplicó con éxito a la caracterización de la neutropenia inducida por distintos agentes antineoplásicos, incluidos entre ellos el HIO ^[62]. Este modelo ha sido propuesto como herramienta para la personalización farmacoterapéutica con el objetivo de minimizar el riesgo de neutropenia severa en pacientes oncológicos ^[72]. En estos modelo semi-mecanísticos existen dos tipos de parámetros: los relacionados con la fisiología de los neutrófilos respecto a su producción, maduración, regulación y eliminación, que se denominan parámetros relacionados con del sistema, y los parámetros que cuantifican la actividad citotóxica del fármaco en la médula ósea, que se denominan parámetros dependientes del fármaco. Esta diferenciación de

los parámetros del modelo supone una mejora, tanto para la caracterización de los mecanismos subyacentes de citotoxicidad, como para la comparación de la actividad neutropénica entre los distintos fármacos administrados a dosis diferentes en varios esquemas de dosificación. De esta forma es posible seleccionar pautas posológicas que comprendan la máxima cantidad de dosis con una toxicidad aceptable. Este mismo modelo estructural se ha extendido para describir la trombocitopenia asociada al tratamiento con indisulam ^[73] y trastuzumab emtansine ^[74]. Posteriormente, Quartino et al. han extendido el modelo de Friberg para aumentar la capacidad predictiva de la severidad y duración de la neutropenia ^[75]. Sin embargo, el modelo propuesto no contempla el efecto neutrofílico inducido por el estrés quirúrgico de los pacientes con CP, lo cual es particularmente importante para poder establecer y predecir el grado de severidad y duración de la neutropenia y trombocitopenia ^[76].

2.7. Referencias

1. Simpson JA. Implantation peritoneal carcinomatosis of ovarian origin. *Am J Pathol.* 1931; 7: 423-43.
2. Gilly FN, Cotte E, Brigand C, et al. Quantitative prognostic indices in peritoneal carcinomatosis. *Eur J Surg Oncol.* 2006; 32: 597-601.
3. Brücher BL, Piso P, Verwaal V, et al. Peritoneal carcinomatosis: cytoreductive surgery and HIPEC-overview and basics. *Cancer Invest.* 2012; 30: 209-24.
4. Spiliotis JD. Peritoneal carcinomatosis cytoreductive surgery and HIPEC: a ray of hope for cure. *Hepatogastroenterology.* 2010; 57: 1173-7.
5. Price B, Ware A. Time trend of mesothelioma incidence in the United States and projection of future cases: an update based on SEER data for 1973 through 2005. *Crit Rev Toxicol.* 2009; 39: 576-88.
6. Barrios P, Dexeus D, Camacho L, Losa F, Ramos I, Bachs E. Secondary ovarian tumors: pseudomyxoma peritonei and primary peritoneal carcinoma. *J Gyn Oncol.* 2004; 9: 168-88
7. Jemal A, Murray T, Ward E, et al. Cancer statistics, 2005. *CA Cancer J Clin.* 2005; 55: 10-30.
8. Ait Ouakrim D, Pizot C, Boniol M, et al. Trends in colorectal cancer mortality in Europe: retrospective analysis of the WHO mortality database. *BMJ.* 2015; 351: 4970.
9. Elias D, Goéré D, Di Pietrantonio D, et al. Results of systematic second-look surgery in patients at high risk of developing colorectal peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg.* 2008; 247: 445-50.
10. Sugarbaker PH, Yonemura Y. Clinical pathway for the management of resectable gastric cancer with

- peritoneal seeding: best palliation with a ray of hope for cure. *Oncology*. 2000; 58: 96-107.
- 11.: Bryan ML, Fitzgerald NC, Levine EA, et al. Cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in sarcomatosis from gastrointestinal stromal tumor. *Am Surg*. 2014; 80: 890-5.
 - 12.: Ung L, Chua TC, Morris DL. Cure for peritoneal metastases? An evidence-based review. *ANZ J Surg*. 2013; 83: 821-6.
 - 13.: Sadeghi B, Arvieux C, Glehen O, et al. Peritoneal carcinosis from gynecologic malignancies: results of the EVOCAPE 1 multicentric prospective study. *Cancer*. 2000; 88: 358-63.
 - 14.: Terzi C, Arslan NC, Canda AE. Peritoneal carcinomatosis of gastrointestinal tumors: Where are we now? *World J Gastroenterol*. 2014; 20: 14371-80.
 - 15.: Ceelen WP. Current management of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. *Minerva Chir*. 2013; 68: 77-86.
 - 16.: Sugarbaker PH. Management of peritoneal carcinomatosis. *Acta Med Austriaca*. 1989; 16: 57-60.
 - 17.: Brücher BL, Piso P, Verwaal V, et al. Peritoneal carcinomatosis: cytoreductive surgery and HIPEC-overview and basics. *Cancer Invest*. 2012; 30: 209-24.
 - 18.: Elias DM, Ouellet JF. Intraperitoneal chemo-hyperthermia: rationale, technique, indications, and results. *Surg Oncol Clin N Am*. 2001; 10: 915-33.
 - 19.: Elias D, Lefevre JH, Chevalier J, et al. Complete cytoreductive surgery plus intraperitoneal chemohyperthermia with oxaliplatin for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *J Clin Oncol*. 2009; 27: 681-5.
 - 20.: Baratti D, Kusamura S, Cabras AD, et al. Diffuse malignant peritoneal mesothelioma: long-term survival with complete cytoreductive surgery followed by hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). *Eur J Cancer*. 2013; 49: 3140-8.
 - 21.: Mulier S, Claes JP, Dierieck V, et al. Survival benefit of adding Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) at the different time-points of treatment of ovarian cancer: review of evidence. *Curr Pharm Des*. 2012; 18: 3793-803.
 - 22.: Mirnezami R, Mehta AM, Chandrakumaran K, et al. Cytoreductive surgery in combination with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improves survival in patients with colorectal peritoneal metastases compared with systemic chemotherapy alone. *Br J Cancer*. 2014; 111: 1500-8.
 - 23.: Ströhlein MA, Bulian DR, Heiss MM. Clinical efficacy of cytoreductive surgery and hyperthermic chemotherapy in peritoneal carcinomatosis from gastric cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2011; 11: 1505-8.
 - 24.: Hompes D, D'Hoore A, Van Cutsem E, et al. The treatment of peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer with complete cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal peroperative chemotherapy (HIPEC) with oxaliplatin: a Belgian multicentre prospective phase II clinical study. *Ann Surg Oncol*. 2012; 19: 2186-94.
 - 25.: Pomel C, Ferron G, Lorimier G, et al. Hyperthermic intra-peritoneal chemotherapy using oxaliplatin as consolidation therapy for advanced epithelial ovarian carcinoma. Results of a phase II prospective multicentre trial. CHIPOVAC study. *Eur J Surg Oncol*. 2010; 36: 589-93.
 - 26.: Verwaal VJ, van Ruth S, de Bree E, et al. Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2003; 21: 3737-43.
 - 27.: Yang XJ, Huang CQ, Suo T, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improves survival of patients with peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: final results of a phase III randomized clinical trial. *Ann Surg Oncol*. 2011; 18: 1575-81.
 - 28.: Cao C, Yan TD, Black D, et al. A systematic review and meta-analysis of cytoreductive surgery with perioperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *Ann Surg Oncol*. 2009; 16: 2152-65.
 - 29.: de Cuba EM, Kwakman R, Knol DL, et al. Cytoreductive surgery and HIPEC for peritoneal metastases combined with curative treatment of colorectal liver metastases: Systematic review of all literature and meta-analysis of observational studies. *Cancer Treat Rev*. 2013; 39: 321-7.
 - 30.: Coccolini F, Cotte E, Glehen O, et al. Intraperitoneal chemotherapy in advanced gastric cancer. Meta-analysis of randomized trials. *Eur J Surg Oncol*. 2014; 40: 12-26.
 - 31.: Helm JH, Miura JT, Glenn JA, et al. Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Malignant Peritoneal Mesothelioma: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg Oncol*. 2015; 22: 1686-93.
 - 32.: Glockzin G, Schlitt HJ, Piso P. Peritoneal carcinomatosis: patients selection, perioperative complications and quality of life related to cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *World J Surg Oncol*. 2009; 7:5.

33. Jacquet P, Sugarbaker PH. Clinical research methodologies in diagnosis and staging of patients with peritoneal carcinomatosis. *Cancer Treat Res.* 1996; 82: 359-74.
34. Esquivel J. FACS cytoreductive surgery for peritoneal malignancies development of standards of care for the community. *Surg Oncol Clin N Am* 2007; 16: 653-66.
35. Coccolini F, Gheza F, Lotti M, et al. Peritoneal carcinomatosis. *World J Gastroenterol.* 2013; 19: 6979-94.
36. Sugarbaker PH. Successful management of microscopic residual disease in large bowel cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1999; 43: S15-25.
37. Koga S, Hamazoe R, Maeta M, et al. Treatment of implanted peritoneal cancer in rats by continuous hyperthermic peritoneal perfusion in combination with an anticancer drug. *Cancer Res.* 1984; 44: 1840-2.
38. Dudar TE, Jain RK. Differential response of normal and tumor microcirculation to hyperthermia. *Cancer Res.* 1984; 44: 605-12.
39. Fuller KJ, Issels RD, Slosman DO, et al. Cancer and the heat shock response. *Eur J Cancer.* 1994; 30: 1884-91.
40. Hildebrandt B, Wust P, Ahlers O, et al. The cellular and molecular basis of hyperthermia. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2002; 43:33-56.
41. Issels RD. Hyperthermia adds to chemotherapy. *Eur J Cancer.* 2008; 44: 2546-54.
42. Elias D, Detroz B, Debaene B, et al. Treatment of peritoneal carcinomatosis by intraperitoneal chemohyperthermia: reliable and unreliable concepts. *Hepatogastroenterology.* 1994; 41: 207-13.
43. Dedrick RL, Flessner MF. Pharmacokinetic problems in peritoneal drug administration: tissue penetration and surface exposure. *J Natl Cancer Inst.* 1997; 89: 480-7.
44. Cho HK, Lush RM, Bartlett DL, et al. Pharmacokinetics of cisplatin administered by continuous hyperthermic peritoneal perfusion to patients with peritoneal carcinomatosis. *J Clin Pharmacol.* 1999; 39: 1-8.
45. Fujimoto S, Takahashi M, Mutou T, et al. Survival time and prevention of side effects of intraperitoneal hyperthermic perfusion with mitomycin C combined with surgery for patients with advanced gastric cancer. *Cancer Treat Res.* 1996; 81: 169-76.
46. Steller MA, Egorin MJ, Trimble EL, et al. A pilot phase I trial of continuous hyperthermic peritoneal perfusion with high-dose carboplatin as primary treatment of patients with small-volume residual ovarian cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1999; 43:106-14.
47. de Bree E, Rosing H, Filis D, et al. Cytoreductive surgery and intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with paclitaxel: a clinical and pharmacokinetic study. *Ann Surg Oncol.* 2008; 15: 1183-92.
48. Elias D, Goere D, Blot F, et al. Optimization of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with oxaliplatin plus irinotecan at 43 degrees C after complete cytoreductive surgery: mortality and morbidity in 106 consecutive patients. *Ann Surg Oncol.* 2007; 14: 1818-24.
49. Elias D, Pocard M, Goere D. HIPEC with oxaliplatin in the treatment of peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *Cancer Treat Res.* 2007; 134: 303-18.
50. Mohamed F, Sugarbaker PH. Carrier solutions for intraperitoneal chemotherapy. *Surg Oncol Clin N Am.* 2003; 12: 813-24.
51. Elias D, El Otmany A, Bonnay M, et al. Human pharmacokinetic study of heated intraperitoneal oxaliplatin in increasingly hypotonic solutions after complete resection of peritoneal carcinomatosis. *Oncology.* 2002; 63: 346-52.
52. Litterst CL, Torres JJ, Arnold S, et al. Adsorption of antineoplastic drugs following large-volume ip administration to rats. *Cancer Treat Rep.* 1982; 66: 147-55.
53. Pestieau SR, Schnake KJ, Stuart OA, Sugarbaker PH. Impact of carrier solutions on pharmacokinetics of intraperitoneal chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2001; 47: 269-76.
54. Kusamura S, Dominique E, Baratti D, et al. Drugs, carrier solutions and temperature in hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *J Surg Oncol.* 2008; 98: 247-52.
55. Alcindor T, Beauger N. Oxaliplatin: a review in the era of molecularly targeted therapy. *Curr Oncol.* 2011; 18: 18-25.
56. Urano M, Ling CC. Thermal enhancement of melphalan and oxaliplatin cytotoxicity in vitro. *Int J Hyperthermia.* 2002; 18: 307-15.
57. Atallah D, Marsaud V, Radanyi C, et al. Thermal enhancement of oxaliplatin-induced inhibition of cell proliferation and cell cycle progression in human carcinoma cell lines. *Int J Hyperthermia.* 2004; 20: 405-19.
58. Elias D, Bonnay M, Puizillou JM, et al. Heated intraoperative intraperitoneal oxaliplatin after complete resection of peritoneal carcinomatosis: pharmacokinetics and tissue distribution. *Ann Oncol.* 2002; 13: 267-72.
59. Culy CR, Clemett D, Wiseman LR. Oxaliplatin. A review of its pharmacological properties and clinical efficacy in metastatic colorectal cancer and its potential in other malignancies. *Drugs.* 2000; 60: 895-924.

60. Elias D, Raynard B, Bonnay M, Pocard M. Heated intraoperative intraperitoneal oxaliplatin alone and in combination with intraperitoneal irinotecan: Pharmacologic studies. *Eur J Surg Oncol*. 2006; 32: 607-13.
61. Stewart JH, Shen P, Russell G, et al. A phase I trial of oxaliplatin for intraperitoneal hyperthermic chemoperfusion for the treatment of peritoneal surface dissemination from colorectal and appendiceal cancers. *Ann Surg Oncol*. 2008; 15: 2137-45.
62. Valenzuela B, Nalda-Molina R, Bretcha-Boix P, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis of hyperthermic intraperitoneal oxaliplatin-induced neutropenia in subjects with peritoneal carcinomatosis. *AAPS J*. 2011; 13: 72-82.
63. Elias D, Sideris L. Pharmacokinetics of heated intraoperative intraperitoneal oxaliplatin after complete resection of peritoneal carcinomatosis. *Surg Oncol Clin N Am*. 2003; 12: 755-69.
64. Ferron G, Dattez S, Gladiéff L, et al. Pharmacokinetics of heated intraperitoneal oxaliplatin. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2008; 62: 679-83.
65. Mahteme H, Wallin I, Glimelius B, et al. Systemic exposure of the parent drug oxaliplatin during hyperthermic intraperitoneal perfusion. *Eur J Clin Pharmacol*. 2008; 64: 907-11.
66. Hosie K, Gilbert JA, Kerr D, et al. Fluid dynamics in man of an intraperitoneal drug delivery solution: 4% icodextrin. *Drug Deliv*. 2001; 8: 9-12.
67. De Smet L, Ceelen W, Remon JP, et al. Optimization of drug delivery systems for intraperitoneal therapy to extend the residence time of the chemotherapeutic agent. *Scientific World Journal*. 2013; 2013: 720858.
68. Esquivel J, Vidal-Jove J, Steves MA, et al. Morbidity and mortality of cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy. *Surgery*. 1993; 113: 631-6.
69. Karlsson MO, Anehall T, Friberg LE, et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic modelling in oncological drug development. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2005; 96: 206-11.
70. Testart-Paillet D, Girard P, You B, et al. Contribution of modelling chemotherapy-induced hematological toxicity for clinical practice. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2007; 63: 1-11.
71. Friberg LE, Henningsson A, Maas H, Nguyen L, Karlsson MO. Model of chemotherapy-induced myelosuppression with parameter consistency across drugs. *J Clin Oncol*. 2002; 20: 4713-21.
72. Wallin JE, Friberg LE, Karlsson MO. Model-based neutrophil-guided dose adaptation in chemotherapy: evaluation of predicted outcome with different types and amounts of information. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2010; 106: 234-42.
73. Zandvliet AS, Schellens JH, Dittrich C, et al. Population pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis to support treatment optimization of combination chemotherapy with indisulam and carboplatin. *Br J Clin Pharmacol*. 2008; 66: 485-97.
74. Bender BC, Schaedeli-Stark F, Koch R, et al. A population pharmacokinetic/pharmacodynamic model of thrombocytopenia characterizing the effect of trastuzumab emtansine (T-DM1) on platelet counts in patients with HER2-positive metastatic breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2012; 70: 591-601.
75. Quartino AL, Friberg LF, Karlsson MO. A simultaneous analysis of the time-course of leukocytes and neutrophils following docetaxel administration using a semi-mechanistic myelosuppression model. *Invest New Drugs*. 2012; 30: 833-45.
76. Tabuchi Y, Shinka S, Ishida H. The effects of anesthesia and surgery on count and function of neutrophils. *J Anesth*. 1989; 3:123-31.

3. OBJETIVOS

OBJETIVOS

El objetivo global de esta memoria de Tesis Doctoral es establecer la relación exposición-respuesta correspondiente a la administración de HIO en pacientes oncológicos con CP tras CRS. Para ello, se han abordado los siguientes objetivos específicos:

Establecer in vitro la estabilidad físico-química del oxaliplatino en las condiciones de hipertermia utilizadas in vivo durante el tratamiento de pacientes con CP tras CRS.

Cuantificar la absorción, distribución y eliminación de oxaliplatino tras su administración intraperitoneal con hipertermia en distintas soluciones isotónicas y evaluar el efecto de las características de los pacientes y el tipo de solución isotónica en la farmacocinética de oxaliplatino en pacientes con CP tras CRS.

Determinar la evolución temporal del recuento absoluto de neutrófilos y plaquetas en pacientes con CP tras CRS y administración de HIO y evaluar el efecto de las características de los pacientes y la cirugía sobre la neutropenia, trombocitopenia y trombocitosis observada.

Evaluar el impacto de la duración de la duración del HIO y el tipo de solución isotónica portadora sobre la incidencia y severidad de la neutropenia y trombocitopenia en pacientes con CP tras CRS.

4. ARTÍCULOS PUBLICADOS

4.1. ARTÍCULO I

Estudio de Estabilidad de Oxaliplatino y Doxorrubicina para su Administración Intraperitoneal con Hipertermia

Vanesa Escudero-Ortiz, María José Duart-Duart, Carlos Pérez-Ruixo, Juan José Pérez-Ruixo y Belén Valenzuela

Farmacia Hospitalaria

ISSN: 1130-6343

Volumen: 38

Número: 3

Farm Hosp (2014) 38: 154-61

DOI: 10.7399/fh.2014.38.3.1170



4.2. ARTÍCULO II

Population Pharmacokinetics of Hyperthermic Intraperitoneal Oxaliplatin in Patients with Peritoneal Carcinomatosis after Cytoreductive Surgery

Carlos Pérez-Ruixo, Belén Valenzuela, José Esteban Peris, Pedro Bretcha-Boix, Vanesa Escudero-Ortiz, José Farré-Alegre and Juan José Pérez-Ruixo.

Cancer Chemotherapy and

Pharmacology

ISSN: 0344-5704

Volumen: 71

Número: 3

Cancer Chemother Pharmacol (2013)

71: 693-704

DOI: 10.1007/s00280-012-2060-2

Impact Factor: 2.571



4.3. ARTÍCULO III

Rate and Extent of Oxaliplatin Absorption after Hyperthermic Intraperitoneal Administration in Peritoneal Carcinomatosis Patients

Carlos Pérez-Ruixo, José Esteban Peris, Vanesa Escudero-Ortiz, Pedro Bretcha-Boix, José Farré-Alegre, Juan José Pérez-Ruixo and Belén Valenzuela

Cancer Chemotherapy and

Pharmacology

ISSN: 0344-5704

Volumen: 73

Número: 5

Cancer Chemother Pharmacol (2014)

73:1009-20

DOI: 310.1007/s00280-014-2436-6

Impact Factor: 2.769



4.4. ARTÍCULO IV

Neutrophil Dynamics in Peritoneal Carcinomatosis Patients Treated with Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Oxaliplatin

Carlos Pérez-Ruixo, Belén Valenzuela, José Esteban Peris, Pedro Bretcha-Boix, Vanesa Escudero-Ortiz, José Farré-Alegre and Juan José Pérez Ruixo

Clinical Pharmacokinetics

ISSN: 0312- 5963

Volumen: 52

Número: 12

Clin Pharmacokinet (2013) 52: 1111-25

DOI: 10.1007/s40262-013-0092-3

Impact Factor: 5.486



4.5. ARTÍCULO V

Platelet Dynamics in Peritoneal Carcinomatosis Patients Treated with Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Oxaliplatin

Carlos Pérez-Ruixo, Belén Valenzuela, José Esteban Peris, Pedro Bretcha-Boix, Vanesa Escudero-Ortiz, José Farré-Alegre and Juan José Pérez Ruixo

**Journal of the American Association
of Pharmaceutical Scientists**

ISSN: 1550-7416

Volumen: 18

Número: 1

AAPS (2016) 18: 239-50

DOI: 10.1208/s12248-015-9839-0

Impact Factor: 3.799



5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1. Estabilidad de Oxaliplatino

En la actualidad, la información disponible sobre la estabilidad físico-química de oxaliplatino no contempla el supuesto de su administración por vía intraperitoneal con hipertermia. Por tanto, el primer objetivo de esta Memoria de Tesis Doctoral ha sido establecer, *in vitro*, la estabilidad físico-química del oxaliplatino en las condiciones de hipertermia utilizadas durante el tratamiento de pacientes con CP tras CRS.

El estudio, presentado en el Artículo I, permitió evaluar la estabilidad físico-química de una disolución de 200 mg/L de oxaliplatino en glucosa al 5% con o sin la combinación de 15 mg/L de doxorubicina, a 49 °C durante 120 minutos. Además, con objeto de evaluar la estabilidad de las muestras de plasma extraídas de pacientes con CP tratados con CRS y HIO, y congeladas hasta la posterior valoración de oxaliplatino, se investigó el efecto que dos ciclos de congelación-descongelación posteriores a la hipertermia tiene sobre la estabilidad de oxaliplatino.

Los resultados presentados en el Artículo I evidencian que no se detectó la presencia de ninguna partícula o precipitado en las soluciones de oxaliplatino (con o sin doxorubicina) tras permanecer dos horas en condiciones de hipertermia, ni tras dos ciclos de congelación-descongelación. No se observó desprendimiento de gases, ni cambio de coloración en ninguna de las muestras de las soluciones de oxaliplatino evaluadas.

En todos los ensayos realizados, el porcentaje de concentración remanente de platino total (en presencia y ausencia de doxorubicina) se encontró entre el 90% y el 110%, tal como exige la Farmacopea Americana 23 NF1819^[1]. Por tanto, el porcentaje de concentración remanente de oxaliplatino no se modificó de forma significativa durante 2 horas desde la preparación de la solución, ni estuvo afectado por los dos ciclos de congelación-descongelación o la presencia de doxorubicina. Estos resultados son similares a los encontrados por Elías et al., quienes establecieron que oxaliplatino es estable en solución de glucosa al 5%, a 46 °C, durante al menos 4 horas^[2].

5.2. Farmacocinética de HIO

El segundo objetivo de esta Memoria de Tesis Doctoral fue caracterizar la evolución temporal de las concentraciones de oxaliplatino en peritoneo y plasma, tras su administración intraperitoneal en solución isotónica hipertérmica a pacientes con CP tras CRS. Además, el análisis conjunto de los datos de HIO y los datos de oxaliplatino en plasma tras su administración IV, permitió cuantificar la velocidad y la magnitud de la absorción intraperitoneal, la distribución

y la eliminación de oxaliplatino. También se evaluaron los efectos de las características de los pacientes y el tipo de solución isotónica en la farmacocinética de oxaliplatino en la población del estudio.

El análisis farmacocinético poblacional se realizó sobre los datos de un total de 107 pacientes. De ellos, 36 pacientes (33.7%) fueron tratados con CRS seguido por HIO diluido en icodextrina 4% (cohorte A), 21 pacientes (19.6%) fueron tratados con CRS seguido de HIO diluido en dextrosa al 5% (cohorte B) y 50 pacientes (46.7%) fueron tratados con oxaliplatino por vía IV en perfusión de 1.5 horas de duración (cohorte C). La estadística descriptiva de las características basales de los pacientes estratificados por cohorte (Tabla I, Artículo III) evidencia la similitud de las cohortes de pacientes analizadas y justifica el análisis conjunto de los datos.

Para caracterizar la velocidad y la magnitud de la absorción se analizaron un total de 253 y 797 concentraciones de oxaliplatino total en peritoneo y plasma, respectivamente. Aunque la concentración libre de oxaliplatino es farmacológicamente activa, la ausencia de proteínas en el espacio intraperitoneal y la alta correlación existente entre la concentración en plasma de oxaliplatino libre y total ($r^2=0.98$)^[3] justifica la utilización de las concentraciones totales de oxaliplatino en el análisis farmacocinético poblacional.

Después de la administración IV de oxaliplatino en los pacientes de la cohorte C, la media y desviación estándar (DE) de la concentración máxima (C_{max}) en plasma fue 3.79 (1.07) $mg \times L^{-1}$. Las concentraciones plasmáticas de oxaliplatino descendieron de manera biexponencial y, por tanto, el modelo bicompartimental, con eliminación lineal desde el compartimento central, resultó adecuado para describir la disposición de oxaliplatino en plasma (Artículos II y III). El volumen de distribución en estado estacionario (V_{ss}), 44.7 L, fue similar al valor 44.5 L observado en otro estudio^[4]. El aclaramiento del oxaliplatino, 1.03 $L \times h^{-1}$, estuvo comprendido entre el rango valores publicados con anterioridad (0.80-1.13 $L \times h^{-1}$)^[5,6]. Las semividas de disposición inicial ($t_{1/2\alpha}$) y terminal ($t_{1/2\beta}$) fueron de 0.23 y 30.8 horas, respectivamente. Estos valores son ligeramente inferiores a otros publicados previamente (0.46 y 39.4 horas, respectivamente) tras la administración de oxaliplatino con taxanos. Esta ligera diferencia puede ser debida a que los taxanos prolongan el tiempo de residencia de oxaliplatino en la circulación sistémica^[7]. La variabilidad inter-individual (IIV) en los parámetros farmacocinéticos fue muy similar a valores previamente publicados^[8]. En consonancia con otras publicaciones, no se encontró ninguna relación entre los parámetros farmacocinéticos que caracterizan la disposición de oxaliplatino y las covariables edad, superficie corporal,

sexo, metástasis hepáticas, índice de carcinomatosis peritoneal (ICP) y citorreducción completa (CC)^[9,10]. Tampoco se encontró ningún efecto entre el aclaramiento de creatinina (CL_{Cr}) y el aclaramiento de oxaliplatino en pacientes con función renal moderada (CL_{Cr} > 45 mL×min⁻¹). Estos resultados son semejantes a los obtenidos en otros estudios y concuerdan con lo descrito en la ficha técnica del fármaco, donde se indica que la dosis inicial de oxaliplatino tan sólo debe reducirse en aquellos pacientes con insuficiencia renal grave (CL_{Cr} < 30 mL×min⁻¹), para los que se espera una reducción del 21% en el aclaramiento de oxaliplatino, no siendo necesario realizar ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal moderada^[8,11].

Estos resultados permiten utilizar la Cohorte C como referencia para estimar la velocidad y la magnitud de absorción de oxaliplatino tras su administración intraperitoneal. Después de la administración HIO, la media (DE) del C_{max} en peritoneo fue de 174 (40) para la cohorte A y 267 (66) mg×L⁻¹ para la cohorte B (Tabla I, Artículo III). Estas diferencias se deben, en parte, a las diferencias en la dosis y el volumen inicial de la solución intraperitoneal entre las cohortes A y B. En las cohortes A y B, las concentraciones peritoneales de oxaliplatino mostraron una rápida disminución exponencial en función del tiempo, que justificó la utilización de la cinética de primer orden para describir, tanto la desaparición de oxaliplatino en peritoneo, como su absorción desde el peritoneo al plasma. La media (DE) del C_{max} en plasma tras la administración HIO fue de 5.58 (1.79) y 6.14 (2.15) mg×L⁻¹ para las cohortes A y B, respectivamente. Estos valores fueron ligeramente menores a la C_{max} alcanzada en plasma tras la administración de la dosis aprobada en la ficha técnica (130 mg×m⁻² en perfusión IV de 1.5 horas de duración),^[5] y sugieren que la absorción de HIO es incompleta. Por otra parte, los resultados del análisis no compartimental (Tabla II, Artículo II) muestran que la C_{max} en peritoneo fue unas 33 veces superior al C_{max} en plasma. Estos resultados son similares a los observados por Elías et al^[13], y revelan una alta exposición intraperitoneal de oxaliplatino y una baja biodisponibilidad.

Las estimaciones de los parámetros farmacocinéticos del modelo poblacional bicompartimental que simultáneamente caracteriza la farmacocinética de oxaliplatino en el peritoneo y plasma tras la administración de HIO e IV, además de los resultados del bootstrap no paramétrico (Tabla II, Artículo III) y del VPC (Figura 2, Artículo III), evidencian que el modelo farmacocinético desarrollado es apropiado para describir la evolución temporal de las concentraciones de oxaliplatino en peritoneo y plasma y su variabilidad asociada, tanto en pacientes con tumores sólidos como en pacientes con CP después de ser sometidos a CRS y tratados con HIO.

El modelo farmacocinético poblacional desarrollado asumió que el volumen administrado de la solución portadora en la cavidad peritoneal durante HIO disminuía según un proceso

de primer orden, regido por una constante de primer orden, k_{vol} , cuya estimación fue 0.37 h⁻¹. Asimismo, el tipo de solución portadora utilizada (dextrosa 5% o icodextrina 4%) se asoció con diferencias en k_{vol} , de tal forma que para la cohorte tratada con dextrosa 5%, k_{vol} fue 1.76 veces mayor (IC95%: 1.06 - 2.82, $p = 0.040$) que para el grupo de tratado con icodextrina 4% (Figura 3A, Artículo III). Cuando se administró icodextrina 4% con una duración de HIO de 0.5 y 2 horas, el volumen de la solución portadora tuvo una reducción del 15% y 48%, respectivamente. Sin embargo, cuando se administró dextrosa 5% con una duración de HIO de 0.5 y 2 horas, la reducción del volumen de la solución portadora fue del 25% y 58%, respectivamente. Este fenómeno es probablemente debido a la absorción neta de la dextrosa, ya que la barrera peritoneal permite la difusión de solutos de bajo peso molecular, tales como dextrosa, a través de poros acuosos de radio ≈ 45 Å. En este contexto, las soluciones isotónicas de compuestos con elevado peso molecular, tales como icodextrina, son capaces de mantener el volumen de líquido intraperitoneal durante más tiempo, debido a que su difusión sólo se produce a través de los poros más grandes y no inducen una ultrafiltración osmótica^[12,13,14].

Dado que el volumen de distribución en la cavidad peritoneal cambia en función del tiempo de acuerdo a un proceso lineal caracterizado por una vida media de 2.10 horas para los pacientes tratados con icodextrina 4% y de 1.19 horas para los pacientes tratados con dextrosa 5%, la velocidad de eliminación de oxaliplatino intraperitoneal es tiempo dependiente. Al comienzo de la administración HIO, la constante de velocidad de desaparición de oxaliplatino intraperitoneal se estimó en 0.84 y 0.86 h⁻¹ para icodextrina 4% y dextrosa 5%, respectivamente. Cuando la duración del HIO fue de 0.5 a 2 horas, la desaparición de oxaliplatino en peritoneo aumentó entre un 33% y 217% en los pacientes que reciben dextrosa al 5%. Sin embargo, en los pacientes que recibieron icodextrina 4%, este aumento fue menor y estuvo comprendido entre el 17% y 93%, respectivamente. La desaparición de oxaliplatino intraperitoneal se asume que es equivalente a la absorción de oxaliplatino desde el peritoneo al plasma y, en consecuencia, la velocidad de desaparición del oxaliplatino en peritoneo estimada en este análisis es consistente con la velocidad de absorción aparente de oxaliplatino descrita en otros estudios HIO^[15,16,17].

Los cambios del volumen intraperitoneal en función del tiempo se traducen en cambios en las concentraciones peritoneales de oxaliplatino, que inicialmente son superiores cuando se emplea dextrosa al 5% que cuando se utiliza icodextrina 4%. No obstante, después de una duración de HIO de 0.5 horas, las concentraciones peritoneales se reducen un 24% para la icodextrina 4% y un 17% para la dextrosa 5%. Al cabo de 1.5 horas de HIO, las concentraciones de oxaliplatino entre ambas soluciones portadoras alcanzaron el mismo valor (59 mg×L⁻¹) y, posteriormente, la concentración peritoneal de oxaliplatino fue más elevada al

utilizar icodextrina 4% que al utilizar dextrosa al 5%. Así, después de 2 horas de HIO, la concentración de oxaliplatino intraperitoneal fue $26 \text{ mg} \times \text{L}^{-1}$ con icodextrina 4%, que es aproximadamente un 30% más alta que la concentración peritoneal de oxaliplatino alcanzada con dextrosa al 5% (Figura 3B, Artículo III).

Estos resultados son una consecuencia directa de los cambios en la velocidad de absorción de oxaliplatino debidos a los cambios en el volumen de solución portadora administrada. En este contexto, la evolución temporal del porcentaje de la dosis de oxaliplatino administrada que es eliminada del peritoneo (o absorbida del peritoneo al plasma) en función de la duración del HIO y la solución portadora (Figura 3C, Artículo III) muestra que, para una duración de 0.5 horas, el porcentaje de oxaliplatino que desapareció del peritoneo fue del 34% y 36% para icodextrina 4% y dextrosa 5%, respectivamente; mientras que después de 2 horas de HIO, el porcentaje de oxaliplatino que desapareció del peritoneo fue del 90% y 95% para icodextrina 4% y dextrosa al 5%, respectivamente. Por lo tanto, a medida que la duración HIO se prolonga, e independientemente de la solución portadora utilizada, el porcentaje de oxaliplatino que desaparece del peritoneo tiende asintóticamente al 100%. Por otro lado, el porcentaje de dosis de oxaliplatino absorbido del peritoneo tiende asintóticamente a la estimación de la biodisponibilidad absoluta del oxaliplatino, 38% (IC95%: 29.9% a 43.9%). Las elevadas concentraciones alcanzadas en la cavidad abdominal con HIO facilitan la penetración del oxaliplatino en el tejido peritoneal que, a su vez, facilita la unión covalente del oxaliplatino al tumor y a las células normales^[2], y presumiblemente sea uno de los determinantes de la absorción incompleta de oxaliplatino observada, dada su estabilidad físico-química^[18,19].

Los perfiles de concentraciones plasmáticas de oxaliplatino en función del tiempo para duraciones de HIO de 0.5 y 2 horas en función de la solución portadora (Figura 3D, Artículo III) sugieren que si se utiliza icodextrina 4% y se extiende la duración del HIO de 0.5 a 2 horas, habrá un aumento del 25% para la C_{max} y un aumento del $AUC_{0-\infty}$ del 251%. En cambio, si se utiliza dextrosa 5%, habrá un aumento del 29% para la C_{max} y un aumento del $AUC_{0-\infty}$ del 253% al extender la duración del HIO de 0.5 a 2 horas.

La magnitud de la absorción de oxaliplatino determinada en el análisis presentado en esta Memoria es equivalente a la biodisponibilidad absoluta correspondiente a HIO. Es importante resaltar que, como consecuencia de que no toda la dosis de oxaliplatino administrada está disponible en el peritoneo para su absorción durante un tiempo infinito, la estimación de la biodisponibilidad absoluta a partir de la relación entre el AUC plasmático obtenido tras HIO e IV debe ser evitada, especialmente para duraciones cortas de HIPEC. De hecho, las simulaciones determinísticas confirman que, para una dosis dada, la relación entre el AUC plasmático

obtenido tras una duración de 0.5 horas de HIO y una administración IV es de 0.135 y 0.142 para icodextrina 4% y dextrosa 5%, respectivamente. Mientras que la misma relación para una duración de 2 horas de HIO es de 0.339 y 0.359 para icodextrina 4% y dextrosa 5%, respectivamente. Estos resultados, sugieren que la pequeña diferencia observada en la exposición de oxaliplatino entre ambas soluciones portadoras no es, posiblemente, clínicamente relevante. No obstante, se deben desarrollar estudios adicionales con el fin de confirmar o refutar este hallazgo^[10,14,20].

El diseño del estudio farmacocinético poblacional permitió caracterizar la biodisponibilidad y la velocidad de absorción del HIO en pacientes con CP tratados con CRS por primera vez. El diseño estándar cruzado, ampliamente utilizado en estudios de biodisponibilidad, no podía ser utilizado en este caso porque el procedimiento de HIPEC sólo permite la administración de una sola la dosis en pacientes con cáncer y, en consecuencia, se seleccionó un diseño de estudio paralelo. La similitud de las características basales de los pacientes a través de las tres cohortes analizadas, y la ausencia de cualquier asociación significativa entre las características basales del paciente y los parámetros farmacocinéticos del oxaliplatino justifica la comparabilidad de los parámetros farmacocinéticos en las tres cohortes evaluadas, y disminuye el riesgo de enmascarar posibles diferencias en la biodisponibilidad entre las soluciones isotónicas evaluadas, debido a la ausencia de aleatorización.

5.3. Dinámica de los Neutrófilos tras CRS y HIO

En el Artículo IV de esta Memoria se estudió la relación entre la farmacocinética de oxaliplatino y la evolución temporal del recuento absoluto de neutrófilos (RAN) en pacientes con CP tras CRS con (o sin) HIO a partir de la extensión de un modelo semi-mecanístico previamente desarrollado^[9,21].

Se incluyeron un total de 1140 valores de RAN en el análisis. La media y el coeficiente de variación (CV%) de los valores de RAN antes de CRS, fue de 3.88×10^9 células/L (53.1%), y aumentó sustancialmente a 8.80×10^9 células/L (55.6%) a las 24 horas después de la CRS. Este incremento de 2.27 veces fue consistente con los valores obtenidos en otros estudios, en los que se investigó la movilización aguda de neutrófilos desde la reserva de la médula ósea. Después de este aumento, los valores de RAN comenzaron a disminuir hasta alcanzar el nadir, 6.15×10^9 células/L (57.2%). Unos 15 días después de la CRS, los valores de RAN repuntaron hasta 10.7×10^9 células/L (55.3%), y volvieron al estado basal aproximadamente 40 días después de CRS.

En circunstancias normales, los neutrófilos siguen un proceso de maduración desde la médula ósea hasta el sistema circulatorio. El tiempo de maduración post-mitótico (MTT) en estado basal, se estimó en 144 horas, valor muy similar a los valores fisiológicos estimados en voluntarios sanos^[22]

y en pacientes con cáncer que recibieron distintos agentes antineoplásicos [21,23,24]. No obstante, el estrés quirúrgico inducido por CRS produce un profundo proceso inflamatorio sistémico, que se asocia con una respuesta neutrofílica inmediatamente después de la cirugía [25,26]. La respuesta al estrés quirúrgico se ha asociado con la liberación de múltiples mediadores inflamatorios como leucotrienos B4, componente del complemento C5a, la interleucina-8, factor α de necrosis tumoral (TNF α) [25,27,28]. Estos mediadores estimulan la mitosis de las células precursoras proliferativas y disminuyen el tiempo de maduración de dichas células precursoras, que se traduce en una liberación acelerada de las células precursoras al torrente circulatorio. El modelo original propuesto por Friberg et al. [21] no fue capaz de describir adecuadamente este fenómeno y, por tanto, se realizaron una serie de modificaciones en el modelo (Figura 1, Artículo IV) con el fin de caracterizar la neutrofilia inducida por el estrés quirúrgico. Así, la incorporación del efecto del estrés quirúrgico en los parámetros k_{prol} (Δ MOFV = -399.24) y MTT (Δ MOFV = -395.15) y la inclusión de dos parámetros adicionales, k_p (Δ MOFV = -194.90) y k_m (Δ MOFV = -355.81), que regulaban la desaparición del efecto del estrés quirúrgico sobre la proliferación y maduración de las células precursoras, respectivamente, se tradujo en una mejora del ajuste del modelo a los datos experimentales. Por el contrario, no se obtuvo ninguna mejora en el ajuste tras la inclusión de compartimentos de tránsito adicionales, ni tras considerar un efecto de retroalimentación de los RAN sobre el MTT .

El modelo PK/PD desarrollado fue capaz de describir adecuadamente tanto el aumento transitorio de los RAN inducido por el estrés quirúrgico asociado a la CRS, como el efecto de mielosupresión causado por HIO sobre la médula ósea. Los parámetros que cuantifican el efecto de CRS sobre la granulopoiesis son similares a los obtenidos al cuantificar el efecto del G-CSF en este sistema biológico. Así, el modelo desarrollado cuantificó un aumento máximo de 3.37 veces en la proliferación de células en la médula ósea, que paulatinamente fue atenuándose con una vida media de 10 días. El estrés quirúrgico también produjo una reducción inmediata del 68.4% en el MTT , efecto que desapareció siguiendo un proceso de primer orden, regido por una vida media de 28 días. La reducción en el MTT conlleva un aumento de los neutrófilos inmaduros (o en banda) en la circulación sistémica [25,29,30], que podría traducirse en una pérdida de su funcionalidad y, por tanto, aumentar la incidencia de infecciones oportunistas [31,32]. No obstante, van Dijk et al. [33] no encontraron ningún cambio en la función fagocítica de neutrófilos después de cirugía, e incluso Mollit et al. [34] evidenciaron una mejora en la función fagocítica después de someter niños sanos a cirugía. Estos resultados sugieren que es necesario llevar a cabo más estudios en pacientes con CP tratados con CRS y HIO para evaluar la funcionalidad de los neutrófilos y su asociación con la defensa inmune. La atenuación del efecto asociado al estrés quirúrgico sobre

la proliferación de células precursoras fue más rápido que la desaparición de dicho efecto en el tiempo de maduración de las células precursoras. Esta situación genera un consumo de las células proliferativas, que se asocia con un perfil oscilatorio en el transcurso temporal de los RAN (Figuras 4 y 6, Artículo IV).

Con respecto a los parámetros del modelo farmacodinámico, la estimación de *Circo* antes de CRS fue de 3.58×10^9 células/L (41.2%), que se encuentra dentro de los límites fisiológicos de los RAN. Valenzuela et al. [9] documentaron un valor más elevado en este parámetro, 7.05×10^9 células/L (42.3%), que refleja claramente que los RAN obtenidos tras la CRS, no son comparables con el valor de *Circo* obtenido antes de CRS [9]. El valor estimado en el coeficiente de retroalimentación de los neutrófilos (γ) fue de 0.155, también muy similar a los valores obtenidos previamente para otros antineoplásicos, como irinotecán (0.132) o docetaxel (0.161) [21]. Por otro lado, se estimó una vida media de neutrófilos de 7.8 horas, que fue muy similar a los valores publicados en la literatura, que oscilan desde 6.7 a 10 horas [22,35,36]. Esto sugiere que la CRS con o sin HIO no aumenta el tiempo de residencia de los neutrófilos en la circulación sistémica. Tanto la variabilidad interindividual en los parámetros farmacodinámicos como la variabilidad residual de los RAN fueron de magnitud moderada a elevada, y son coherentes con los valores descritos en la literatura para otros fármacos [21,37].

La relación entre las concentraciones en plasma de oxaliplatino y su efecto neutropénico fue descrito por una función lineal, cuya constante de proporcionalidad fue 0.066 L/mg. Este valor es similar al valor publicado para carboplatino, tras tener en cuenta las diferencias en la unión a las proteínas plasmáticas y el peso molecular entre carboplatino y oxaliplatino [38]. Sin embargo, Valenzuela et al. [9] evidenciaron una relación superior, 0.182 L/mg, probablemente porque su modelo estructural no contemplaba la neutrofilia inicial inducida por CRS. No se obtuvo ninguna mejora adicional del modelo tras la adición de un compartimento de efecto, o al asumir el efecto del oxaliplatino como función de potencial, en lugar de utilizar una función lineal de las concentraciones en plasma. Los modelos de E_{max} o sigmoide E_{max} que cuantificaban el efecto de oxaliplatino en médula ósea no convergieron con éxito, probablemente porque cuando se obtuvieron las concentraciones plasmáticas más elevadas en los pacientes con CP tras CRS todavía no se había alcanzado el E_{max} como demuestra la baja incidencia de neutropenia severa observada. Las estimaciones de los parámetros del modelo final, junto con los resultados del análisis de bootstrap no paramétrico se presentan en la Tabla III del Artículo IV).

En el análisis gráfico exploratorio no se observó ninguna correlación estadísticamente significativa entre la edad, BSA, sexo, proteínas totales y solución portadora, y los

parámetros del modelo. Por tanto, no se incluyó ninguna de estas covariables en el modelo. No obstante, el efecto que tiene la solución portadora sobre el volumen de distribución del oxaliplatino en el peritoneo^[10,14] se traduce en un cambio en la evolución temporal de los RAN y la incidencia de neutropenia. Así, las simulaciones determinísticas de los RAN (Paneles A y B, Figura 6, Artículo IV) muestran claramente que el HIO indujo una neutropenia reversible y de corta duración, y que los principales determinantes de la severidad y la duración de la neutropenia son la concentración inicial de HIO, la duración del tratamiento y, en menor medida, la solución portadora. Como consecuencia del efecto lineal entre la concentración de fármaco y el efecto farmacológico observado, se espera que, por cada aumento de 400 mg/L en la concentración inicial de HIO, se produzca una disminución aproximada de 28.4% en los RAN, para duraciones de HIO de 0.5 horas e independientemente de la solución portadora utilizada. Por otro lado, si la duración de HIO se extiende a 1 hora, esta misma disminución sería del 22.8%, independientemente de la solución portadora.

La relación entre la concentración inicial de HIO y la incidencia de neutropenia severa, estratificada por duración del tratamiento y solución portadora (Paneles C y D, Figura 6, Artículo IV), sugiere que la administración de HIO con una concentración inicial de 1000 mg/L y una duración de 0.5 horas, diluido en icodextrina 4%, produce aproximadamente un 20% de incidencia de neutropenia grado 4 de más de 5 días de duración. Si la duración del tratamiento se amplía a 1 hora, la concentración inicial de HIO debe reducirse en un 25% (a 750 mg/L) para lograr una incidencia de neutropenia severa similar. Por otra parte, si en lugar de usar icodextrina 4% como la solución portadora, se emplea dextrosa 5%, las concentraciones iniciales de HIO deberían reducirse entre un 10 y un 12% para duraciones de tratamiento comprendidas entre 0.5 y 1 hora, respectivamente, con el fin de obtener una incidencia similar a la obtenido con la solución de icodextrina 4%. La icodextrina 4% es capaz de mantener el volumen de líquido intraperitoneal durante más tiempo, reducir la cantidad de oxaliplatino absorbido y, por tanto, disminuir la incidencia y la gravedad de la neutropenia con respecto a la dextrosa 5%^[12,13,39,40]. En realidad, para una dosis dada y una duración determinada de HIO, el riesgo de sufrir una neutropenia grado 4 de más de 5 días de duración fue 1.13 veces mayor si se empleaba dextrosa al 5%, en lugar de icodextrina 4%. Ahora bien, para una dosis determinada de HIO, independientemente de la solución portadora utilizada (dextrosa 5% o icodextrina 4%), aumentar la duración de HIO de 0.5 a 1 hora resulta en un aumento de 1.35 veces en el riesgo de sufrir neutropenia grado 4 de más de 5 días de duración. Los resultados de estas simulaciones enfatizan la importancia predominante de la dosis de HIO y de la duración del tratamiento y, corroboran el escaso impacto clínico

que la solución portadora isotónica tiene sobre el efecto de la incidencia de neutropenia severa^[20].

5.4. Dinámica de las Plaquetas tras CRS y HIO

En el Artículo V de esta Memoria de Tesis Doctoral se estudió la relación entre la farmacocinética de oxaliplatino y la evolución temporal de las plaquetas en pacientes con CP después de CRS, con o sin HIO, a partir de la extensión de un modelo semi-mecánico previamente desarrollado por Harker et al.^[41]. También se evaluaron las relaciones entre las covariables de los pacientes y los parámetros del modelo, y se exploró la dosis máxima tolerable de HIO en pacientes con CP después de CRS. Se incluyeron en el análisis un total de 1386 valores de recuentos de plaquetas. El curso temporal mostró un perfil oscilatorio. La media y el coeficiente de variación (CV%) de las plaquetas antes de CRS fue 269×10^9 células/L (43.2%). Alrededor de 7 días después de la CRS, las plaquetas disminuyeron hasta el nadir de 148×10^9 células/L (58.9%). A partir de ese momento, los recuentos de plaquetas aumentaron hasta 391×10^9 células/L (53.2%) aproximadamente 25 días después de la CRS. La concentración máxima de plaquetas en pacientes sometidos a esplenectomía (37.5%), 440×10^9 células/L (51.1%), fue significativamente mayor que en pacientes sin esplenectomía (62.5%), 338×10^9 células/L (55.3%) ($p = 0.032$). Finalmente, las plaquetas volvieron a valores fisiológicos aproximadamente 50 días después de CRS.

El modelo original propuesto por Harker et al.^[41] no fue capaz de describir adecuadamente el efecto del estrés quirúrgico y, por tanto, se realizaron una serie de modificaciones en el modelo (Figura 1, Artículo V) con el fin de caracterizar la dinámica de las plaquetas inducida por el estrés quirúrgico y la administración de HIO. La inclusión del efecto del estrés quirúrgico, de manera tiempo independiente, en el parámetro k_{prol} proporcionó una disminución de la función mínima objetiva ($\Delta MOFV = -183.76$). La respuesta al estrés quirúrgico está asociada con la liberación de múltiples mediadores inflamatorios, que estimulan adicionales divisiones celulares en el compartimento proliferativo^[25,27,28]. Durante la resolución de la inflamación postoperatoria, los mediadores inflamatorios que iniciaron dicha respuesta en la médula ósea, son eliminados o inactivados^[42]. Este proceso se caracterizó modelando la desaparición del efecto del estrés quirúrgico en el compartimento proliferativo a través de un proceso de primer orden, cuantificado por k_p ($\Delta MOFV = -131.98$). Se logró una mejora adicional del modelo tras incorporar el efecto de las transfusiones de plaquetas ($\Delta MOFV = -48.66$). Estas mejoras permitieron reducir un 21.5% la variabilidad residual.

El efecto del estrés quirúrgico en k_s también fue explorado, pero no dio lugar a ninguna mejora en el ajuste de los datos experimentales. Por otra parte, los intentos de simplificar el modelo asumiendo k_{tr} igual a k_s , condujeron a un aumento tanto en la MOFV (44.24), como en la

variabilidad interindividual de los parámetros del modelo (rango: 4.3% - 14%) y la variabilidad residual (> 5%).

La trombocitopenia inicial observada es debida al efecto del HIO en la médula ósea y puede potencialmente conducir a eventos de sangrado durante los primeros días después de la CRS y HIO. Pocas horas después de la administración de HIO, las plaquetas comenzaron a descender y alcanzaron un nadir aproximadamente 7 días después de CRS, similar a lo descrito por Canda et al.^[43]. El oxaliplatino suprime la función de la médula ósea por un efecto directo de carácter apoptótico sobre los progenitores megacariocíticos^[44]. La relación entre la concentración plasmática de oxaliplatino y la supresión de la función de la médula ósea se cuantificó a través de una función potencial, $\alpha \times C_p^{\beta}$ (Tabla 1 del Artículo V). La inclusión de un compartimiento del efecto, o modelar el efecto del oxaliplatino como una función lineal, en lugar de potencial, de las concentraciones plasmáticas, no mejoraron el ajuste de los datos experimentales. Los modelos de E_{max} y E_{max} sigmoide no convergieron con éxito, probablemente, porque el efecto máximo farmacológico no se alcanza dentro del rango de concentraciones plasmáticas de oxaliplatino evaluadas, tal y como demuestra la relativa baja incidencia de trombocitopenia grave observada en la muestra de pacientes estudiada. La caracterización del efecto del oxaliplatino sobre la dinámica de la plaquetas sugiere que su efecto trombocitopénico es aproximadamente 13 veces más potente que su efecto neutropénico.^[20,45]

El análisis gráfico exploratorio no encontró ninguna asociación estadísticamente significativa entre las covariables analizadas (edad, BSA, sexo, proteínas totales, y solución portadora) y los parámetros del modelo. Los datos de la literatura sugieren que la esplenectomía se asocia con un aumento en las plaquetas, que está comprendido entre 1.3 y 2.6 veces en relación al número de plaquetas previo a la intervención quirúrgica.^[46,47], tal y como se observa en los pacientes evaluados en esta Memoria. Así, la presencia de esplenectomía se relacionó con el parámetro k_s (Δ MOFV = -6.39, df = 1, p = 0.011), de tal forma que la esplenectomía aumenta la vida media de las plaquetas de 3.23 a 7.78 días. La estimación de la vida media de las plaquetas en pacientes no esplenectomizados es más baja que los valores previamente publicados, (6 - 9 días en ausencia de cirugía)^[38,48] probablemente debido al aumento en la destrucción y consumo de plaquetas asociado al tratamiento quirúrgico. No obstante, en pacientes esplenectomizados, la concentración de plaquetas en el nadir es más alta y se alcanza con posterioridad. Del mismo modo, la concentración de plaquetas durante la trombocitosis es más elevada y se alcanza más tarde en pacientes esplenectomizados. Estos resultados son consistentes con el papel fisiológico del bazo como órgano que regula la senescencia y la eliminación aleatoria de las plaquetas en la circulación sistémica. Las estimaciones de los parámetros del modelo final y los resultados del bootstrap no paramétrico se presentan en la Tabla I del Artículo V. Los cuatro métodos complementarios

utilizados para evaluar la capacidad predictiva del modelo, mostraron que la precisión de las estimaciones de los parámetros suministradas por NONMEM eran aceptables y que el modelo desarrollado era adecuado para describir la trombocitosis y trombocitopenia causadas por CRS y HIO, respectivamente, así como la dinámica de las plaquetas y su variabilidad asociada en pacientes con o sin esplenectomía (Figura 3 y 4, Artículo V).

Las simulaciones deterministas revelaron que el HIO indujo una trombocitopenia reversible y de corta duración y que el principal determinante de la gravedad y la duración de la trombocitopenia son las concentraciones iniciales de HIO, la duración del tratamiento y la existencia de esplenectomía (Figura 5, Artículo V). Así, los valores del nadir de plaquetas en pacientes no esplenectomizados con una duración de HIO de 0.5 horas y unas concentraciones iniciales de HIO de 100, 200 y 400 mg/L en dextrosa al 5% fueron 156, 99.9 y 55.4 $\times 10^9$ células/L, respectivamente. Cuando la duración del tratamiento se amplió a 1 hora, estos valores se redujeron a 122, 26.9 y 8.24 $\times 10^9$ células/L, respectivamente. No obstante, las correspondientes concentraciones de plaquetas en el nadir en pacientes esplenectomizados fueron 192, 137 y 84.7 $\times 10^9$ células/L para una duración de 0.5 horas, y 159, 44.7 y 14.7 $\times 10^9$ células/L, para una duración de 1 hora. Por tanto, el aumento de la concentración inicial HIO y/o ampliar la duración del tratamiento, conduce a una mayor fluctuación en la dinámica de las plaquetas y, en consecuencia, aumenta la probabilidad de sufrir una trombocitopenia grave. Como consecuencia de la no linealidad del efecto del trombocitopénico del oxaliplatino, diez días después de la CRS se producirá un descenso en las plaquetas de 32.5% y 80.4% por cada aumento de 100 mg/L, para duraciones de HIO de 0.5 y 1 hora respectivamente, independientemente de la solución portadora.

Las simulaciones estocásticas también indicaron que es posible reducir la incidencia de trombocitopenia y la gravedad mediante la reducción de la duración del tratamiento HIO sin tener que reducir las concentraciones de HIO empleadas. La administración de HIO en dextrosa al 5%, con una duración de 0.5 horas, a concentraciones de 270 mg/L se asocia con una incidencia de trombocitopenia grado ≥ 3 en aproximadamente el 33% de los pacientes no esplenectomizados. Por otro lado, esta incidencia de trombocitopenia severa se alcanza a concentraciones iniciales de HIO de 320 mg/L en aquellos pacientes esplenectomizados (Paneles A y B de la Figura 6, Artículo V). Si la duración del tratamiento se amplía a 1 hora, la concentración inicial de HIO se debe reducir en un 60% para alcanzar la misma incidencia de trombocitopenia grado ≥ 3 , independientemente de la presencia o ausencia de esplenectomía. Si en lugar de utilizar dextrosa 5% como solución portadora, se emplea icodextrina 4%, las concentraciones iniciales de HIO podrían aumentarse entre un 10% o 12% para una duración de tratamiento 0.5 o 1 hora, respectivamente, con el fin de

obtener una incidencia similar a la obtenida con dextrosa al 5%, independientemente de la presencia o ausencia de la esplenectomía.

Dos mecanismos diferentes pueden explicar el rebote posterior al nadir de plaquetas. El mecanismo en la retroalimentación sobre k_{prol} representa la respuesta fisiológica a una disminución aguda en la concentración de plaquetas^[49]. El descenso en el número de plaquetas ocasiona una disminución del número de receptores c-MPL, que se traduce en un aumento de TPO, el cual estimula la proliferación y diferenciación de megacariocitos, y ocasiona una trombocitosis postoperatoria^[50,51]. La magnitud de este mecanismo de retroalimentación (0.621) es superior a los valores publicados en la literatura para otros agentes contra el cáncer cuyo rango oscila entre 0.135 y 0.233,^[38,52] si bien esta comparación simple no tiene en cuenta las diferencias en los modelos estructurales, en la población de pacientes y en el tratamiento quirúrgico. La CRS también aumenta k_{prol} debido a que el estrés quirúrgico se asocia con la liberación de múltiples mediadores inflamatorios, como los leucotrienos, el componente del complemento C5a, la interleucina-16, TNF α , y G-CSF, que intensifican la proliferación de los precursores celulares^[53,54]. Estas citocinas fueron capaces de aumentar 2.09 veces la tasa de proliferación de megacariocitos y, este valor es muy próximo al valor publicado Drayer et al. (3.1 - 5.2 veces) a partir de un estudio *in vitro*^[55]. Tanto el mecanismo de retroalimentación como el estrés quirúrgico contribuyen a aumentar la producción de plaquetas, que se hizo evidente tras 7 días después de CRS. Es entonces cuando las plaquetas comienzan a aumentar debido a que el efecto del CRS es mayor que el efecto del HIO en el parámetro k_{prol} , y esto conduce a una trombocitosis transitoria que alcanza su máximo alrededor de 25 días después de CRS. Posteriormente, los recuentos de plaquetas volvieron a valores basales alrededor del día 50 después del inicio del CRS, tal y como cabría esperar de la vida media de las plaquetas.

La presencia de esplenectomía, la concentración inicial de oxaliplatino en el peritoneo y, en menor medida, la duración de HIO y la composición de la solución portadora, son los determinantes de la trombocitosis grado ≥ 3 (Paneles C y D de la Figura 6, Artículo V). Los pacientes sometidos a esplenectomía poseían un riesgo ligeramente mayor de sufrir trombocitosis severas que los pacientes no esplenectomizados. Así, tomando como referencia una duración de HIO en dextrosa al 5% de 0.5 horas, la diferencia absoluta en la incidencia de trombocitosis grado ≥ 3 debida a la esplenectomía estuvo comprendida entre 2.0% y 10.1% en el ámbito de concentraciones de HIO evaluadas. Si la concentración de HIO se incrementa de 0 a 500 mg/L, la incidencia de trombocitosis grado ≥ 3 debería descender un 4% en pacientes esplenectomizados y un 9.6% en pacientes no esplenectomizados. Los resultados de este ejercicio de simulación mostraron la repercusión clínica que posee la dosis de HIO administrada, la duración del tratamiento, la solución portadora y

la esplenectomía sobre la incidencia de trombocitopenia y trombocitosis grave. La generalización de estos resultados cuantitativos debe hacerse con precaución, debido a la naturaleza semi-mecanística del modelo desarrollado, el ámbito de dosis evaluado, el número limitado de pacientes y las características específicas de este complejo tratamiento en los distintos centros hospitalarios.

5.5. Referencias

1. Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology. ICH Topic Q2 (R1). CPMP/ICH/381/95 ICH-Q2(R1). Available at: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q2_R1/Step4/Q2_R1_Guideline.pdf. Accessed November 23, 2015.
2. Elias D, Bonnay M, Puizillou JM, Antoun S, Demirdjian S, El OA et al. Heated intra-operative intraperitoneal oxaliplatin after complete resection of peritoneal carcinomatosis: pharmacokinetics and tissue distribution. *Ann Oncol.* 2002; 13: 267-72.
3. Brouwers EE, Huitema AD, Beijnen JH, et al. Long-term platinum retention after treatment with cisplatin and oxaliplatin. *BMC Clin Pharmacol.* 2008; 8:7.
4. Bekaii-Saab TS, Liu J, Chan KK, et al. A phase I and pharmacokinetic study of weekly oxaliplatin followed by paclitaxel in patients with solid tumors. *Clin Cancer Res.* 2008; 14: 3434-40.
5. Graham MA, Gamelin E, Misset JL, et al. Clinical pharmacokinetics of oxaliplatin. *Proc Am Assoc Cancer Res.* 1998; 39:159.
6. Allen J, Graham MA, Firth J, et al. Biotransformation and pharmacokinetic analysis of oxaliplatin in patients with advanced gastrointestinal cancer. *Proc Am Assoc Cancer Res.* 1998; 39:15.
7. Schuette W, Blankenburg T, Guschall W, et al. Multicenter randomized trial for stage IIIB/IV non-small cell lung cancer using every-3-week versus weekly paclitaxel/carboplatin. *Clin Lung Cancer.* 2006; 7: 338-43.
8. Massari C, Brienza S, Rotarski M, et al. Pharmacokinetics of oxaliplatin in patients with normal versus impaired renal function. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2000; 45: 157-64.
9. Valenzuela B, Nalda-Molina R, Bretcha-Boix P, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis of hyperthermic intraperitoneal oxaliplatin-induced neutropenia in subjects with peritoneal carcinomatosis. *AAPS J.* 2011; 13: 72-82.
10. Pérez-Ruixo C, Valenzuela B, Peris JE, et al. Population pharmacokinetics of hyperthermic intra-peritoneal oxaliplatin in patients with peritoneal carcinomatosis after cytoreductive surgery. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2013; 71: 693-704.

11. Takimoto CH, Remick SC, Sharma S, et al. Dose-escalating and pharmacological study of oxaliplatin in adult cancer patients with impaired renal function: a National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group Study. *J Clin Oncol.* 2003; 21: 2664-72.
12. Rippe B, Stelin G. Simulation of peritoneal solute transport during continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD). Application of two-pore formalism. *Kidney Int.* 1989; 35: 1234-44.
13. Rippe B, Davies S. Permeability of peritoneal and glomerular capillaries: What are the differences according to the pore theory? *Perit Dial Int.* 2011; 31: 249-58.
14. Pérez-Ruixo C, Peris JE, Escudero-Ortiz V, et al. Rate and extent of oxaliplatin absorption after hyperthermic intraperitoneal administration in peritoneal carcinomatosis patients. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2014; 73: 1009-20.
15. Elias D, Raynard B, Bonnay M, et al. Heated intra-operative intraperitoneal oxaliplatin alone and in combination with intraperitoneal irinotecan: Pharmacologic studies. *Eur J Surg Oncol.* 2006; 32: 607-13.
16. Stewart JH 4th, Shen P, Russell G, et al. A phase I trial of oxaliplatin for intraperitoneal hyperthermic chemo-perfusion for the treatment of peritoneal surface dissemination from colorectal and appendiceal cancers. *Ann Surg Oncol.* 2008; 15: 2137-45.
17. Ferron G, Datté S, Gladieff L, et al. Pharmacokinetics of heated intraperitoneal oxaliplatin. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2008; 62: 679-83.
18. Elias D, Lefevre JH, Chevalier J, et al. Complete cytoreductive surgery plus intraperitoneal chemo-hyperthermia with oxaliplatin for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *J Clin Oncol.* 2009; 27: 681-5.
19. Escudero-Ortiz V, Duarte-Duarte MJ, Pérez-Ruixo C, et al. Stability study of oxaliplatin and doxorubicin for intraperitoneal administration with hyperthermia. *Farm Hosp.* 2014; 38: 154-61.
20. Pérez-Ruixo C, Valenzuela B, Peris JE, et al. Neutrophil dynamics in peritoneal carcinomatosis patients treated with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal oxaliplatin. *Clin Pharmacokinet.* 2013; 52: 1111-25.
21. Friberg LE, Henningson A, Maas H, Nguyen L, Karlsson MO. Model of chemotherapy-induced myelosuppression with parameter consistency across drugs. *J Clin Oncol.* 2002; 20: 4713-21.
22. Dancey JT, Deubelbeiss KA, Harker LA, et al. Neutrophil kinetics in man. *J Clin Invest.* 1976; 58: 705-15.
23. Gonzalez-Sales M, Valenzuela B, Pérez-Ruixo C, et al. Population pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis of neutropenia in cancer patients receiving PM00104 (Zalypsis®). *Clin Pharmacokinet.* 2012; 51: 751-64.
24. Ramon-Lopez A, Nalda-Molina R, Valenzuela B, et al. Semimechanistic model for neutropenia after high dose of chemotherapy in breast cancer patients. *Pharm Res.* 2009; 26: 1952-62.
25. Tabuchi Y, Shinka S, Ishida H. The effects of anesthesia and surgery on count and function of neutrophils. *J Anesth.* 1989; 3: 123-31.
26. Kim C, Sakamoto A. Differences in the leukocyte response to incision during upper abdominal surgery with epidural versus general anesthesia. *J Nippon Med Sch.* 2006; 73: 4-9.
27. Price TH, Chatta GS, Dale DC. Effect of recombinant granulocyte colony-stimulating factor on neutrophil kinetics in normal young and elderly humans. *Blood.* 1996; 88: 335-40.
28. Vieira SM, Lemos HP, Grespan R, et al. A crucial role for TNFalpha in mediating neutrophil influx induced by endogenously generated or exogenous chemokines, KC/CXCL1 and LIX/CXCL5. *Br J Pharmacol.* 2009; 158: 779-89.
29. Fliedner TM, Cronkite EP, Killmann SA, et al. Granulocytopoiesis. II. Emergence and pattern of labeling of neutrophils granulocytes in humans. *Blood.* 1964; 24: 683-700.
30. Gwak MS, Choi SJ, Kim JA, et al. Effects of gender on white blood cell populations and neutrophil lymphocyte ratio following gastrectomy in patients with stomach cancer. *J Korean Med Sci.* 2007; 22: S104-8.
31. Solomkin JS, Bauman MP, Nelson RD, et al. Neutrophils dysfunction during the course of intra-abdominal infection. *Ann Surg.* 1981; 194: 9-17.
32. Duignan JP, Collins PB, Johnson AH, Bouchier-Hayes D. The association of impaired neutrophil chemotaxis with postoperative surgical sepsis. *Br J Surg.* 1986; 73: 238-40.
33. van Dijk WC, Verbrugh HA, van Rijswijk RE, et al. Neutrophil function, serum opsonic activity, and delayed hypersensitivity in surgical patients. *Surgery.* 1982; 92: 21-9.
34. Mollitt DL, Steele RW, Marmer DJ, et al. Surgically induced immunologic alterations in the child. *J Pediatr Surg.* 1984; 19: 818-22.
35. Cartwright GE, Athens JW, Wintrobe MM. The kinetics of granulopoiesis in normal man. *Blood.* 1964; 24: 780-803.

36. Walker RI, Willemze R. Neutrophil kinetics and the regulation of granulopoiesis. *Rev Infect Dis.* 1980; 2: 282-92.
37. Hing J, Perez-Ruixo JJ, Stuyckens K, Soto-Matos A, Lopez-Lazaro L, Zannikos P. Mechanism-based pharmacokinetic-pharmacodynamic meta-analysis of trabectedin (ET-743, Yondelis) induced neutropenia. *Clin Pharmacol Ther.* 2008; 83: 130-43.
38. Schmitt A, Gladiéff L, Laffont CM, et al. Factors for hematopoietic toxicity of carboplatin: refining the targeting of carboplatin systemic exposure. *J Clin Oncol.* 2010; 28: 4568-74.
39. Mohamed F, Sugarbaker PH. Carrier solutions for intraperitoneal chemotherapy. *Surg Oncol Clin N Am.* 2003; 12: 813-24.
40. Pestieau SR, Schnake KJ, Stuart OA, et al. Impact of carrier solutions on pharmacokinetics of intraperitoneal chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2001; 47: 269-76.
41. Harker LA, Roskos LK, Marzec UM, et al. Effects of megakaryocyte growth and development factor on platelet production, platelet life span, and platelet function in healthy human volunteers. *Blood.* 2000; 95: 2514-22.
42. Desborough JP. The stress response to trauma and surgery. *Br J Anaesth.* 2000; 85: 109-17.
43. Canda AE, Sokmen S, Terzi C, et al. Complications and toxicities after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg Oncol.* 2013; 20: 1082-7.
44. Jardim DL, Rodrigues CA, Novis YA, et al. Oxaliplatin-related thrombocytopenia. *Ann Oncol.* 2012; 23: 1937-42.
45. Pérez-Ruixo C, Valenzuela B, Peris JE, et al. Platelet dynamics in peritoneal carcinomatosis patients treated with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal oxaliplatin. *AAPS J.* 18: 239-50.
46. Bidus MA, Krivak TC, Howard R, et al. Hematologic changes after splenectomy for cytoreduction: implications for predicting infection and effects on chemotherapy. *Int J Gynecol Cancer.* 2006; 16: 1957-62.
47. Oida T, Kano H, Mimatsu K, et al. Thrombocytosis following splenectomy: with or without additional organ resection. *Hepatogastroenterology.* 2012; 59: 1033-5.
48. Wang YM, Krzyzanski W, Doshi S, et al. Pharmacodynamic mediated drug disposition (PDMDD) and precursor pool lifespan model for single dose of romiplostim in healthy subjects. *AAPS J.* 2010; 12: 729-40.
49. Kaushansky K. Determinants of platelet number and regulation of thrombopoiesis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2009; 147-152.
50. Folman CC, Ooms M, Kuenen BB, et al. The role of thrombopoietin in post-operative thrombocytosis. *Br J Haematol.* 2001; 114: 126-33.
51. Warkentin TE. Thrombocytopenia caused by platelet destruction, hypersplenism, or hemodilution. In: Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, et al. editors. *Hematology: basic principles and practice.* 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2013. p. 1895-912.
52. Bender BC, Schaedeli-Stark F, Koch R, et al. A population pharmacokinetic/pharmacodynamic model of thrombocytopenia characterizing the effect of trastuzumab emtansine (T-DM1) on platelet counts in patients with HER2-positive metastatic breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2012; 70: 591-601.
53. Bruno E, Cooper RJ, Briddell RA, et al. Further examination of the effects of recombinant cytokines on the proliferation of human megakaryocyte progenitor cells. *Blood.* 1991; 77: 2339-46.
54. Kaser A, Brandacher G, Steurer W, et al. Interleukin-6 stimulates thrombopoiesis through thrombopoietin: role in inflammatory thrombocytosis. *Blood.* 2001; 98: 2720-5.
55. Drayer AL, Sibinga CT, Blom NR, et al. The in vitro effects of cytokines on expansion and migration of megakaryocyte progenitors. *Br J Haematol.* 2000; 109: 776-84.

6. CONCLUSIONES / CONCLUSIONS

CONCLUSIONES

1. Las disoluciones de oxaliplatino de 200 mg/L en dextrosa al 5%, en envases de vidrio topacio, son estables durante al menos 2 horas a una temperatura de 49° C. El oxaliplatino es estable dos semanas después de la hipertermia y tras ser sometido a dos ciclos de congelación - descongelación.
2. La evolución temporal de las concentraciones de oxaliplatino en peritoneo y plasma tras la administración de HIO se describe adecuadamente con un modelo bicompartimental con absorción de primer orden desde el peritoneo al plasma. El volumen de distribución peritoneal disminuyó con el tiempo, probablemente debido a la absorción de solutos de la solución portadora. Esta reducción fue 1.76 veces más rápida cuando el HIO se administró en dextrosa al 5% que cuando se administró con icodextrina 4%. La biodisponibilidad absoluta de oxaliplatino tras HIO fue del 38% (IC 95%: 29.9 % a 43.9 %), independiente de la dosis y la solución portadora utilizada. Estos resultados demostraron que la absorción de oxaliplatino tras HIO es rápida e incompleta y el efecto de la solución portadora en la velocidad de absorción es de escasa relevancia clínica.
3. El modelo de granulopoiesis propuesto es capaz de describir adecuadamente tanto el aumento transitorio de los RAN inducido por el estrés quirúrgico asociado a la CRS, como el efecto de mielosupresión causado por HIO sobre la médula ósea. El estrés quirúrgico causa un aumento máximo de 3.37 veces la proliferación de células en la médula ósea, que paulatinamente se atenua, con una vida media de 10 días. El estrés quirúrgico también produjo una reducción inmediata del 68.4% en el MTT, efecto que desapareció exponencialmente, con una vida media de 28 días. La constante de proporcionalidad entre las concentraciones en plasma de oxaliplatino y su efecto neutropénico fue 0.066 L/mg.
4. El modelo de trombopoyesis propuesto es capaz de describir tanto la trombocitopenia inicial debida al efecto del HIO en la médula ósea y como la trombocitosis diferida consecuencia del aumento de TPO endógena asociado a la trombocitopenia inicial. El estrés quirúrgico aumentó hasta 2.09 veces la proliferación de megacariocitos, efecto que se atenuó con una semivida de 8.42 días. La esplenectomía aumentó la vida media de las plaquetas de 3.23 a 7.78 días. El efecto trombocitopénico de oxaliplatino es, aproximadamente, 13 veces más potente que su efecto neutropénico.
5. Las simulaciones revelaron que el principal determinante de la gravedad y la duración de la toxicidad hematológica son las concentraciones iniciales de HIO y la duración del tratamiento. Además, es posible utilizar dosis más altas o duraciones de tratamiento más amplias para tratar a los pacientes con CP sin aumentar sustancialmente el riesgo de sufrir toxicidades hematológicas severas.

CONCLUSIONS

1. Oxaliplatin solutions of 200 mg/L diluted in 5% dextrose and contained in amber vials are stable for at least 2 hours at a temperature of 49° C. Oxaliplatin is stable two weeks after hyperthermia and after undergoing two cycles of freezing - thawing.
2. An open two-compartment disposition model with first-order absorption from peritoneum to plasma managed to properly characterize the peritoneal and plasma time course of oxaliplatin concentrations when HIO was administered. The peritoneal volume of distribution decreased over time due to the net solute absorption from the carrier solution. This reduction was 1.76-fold faster when HIO was administered in dextrose 5 %, relative to icodextrin 4 %. Oxaliplatin absolute bioavailability was determined to be 38.0 % (95% CI: 29.9 % to 43.9 %), regardless of the dose and the carrier solution employed. These results showed that oxaliplatin absorption is fast and incomplete, and that the impact of the carrier solution in the rate of oxaliplatin absorption is not clinically relevant.
3. The neutrophil dynamics model proposed was able to successfully characterize the transient ANC increase induced by CRS and the myelosuppressive effect caused in the bone marrow by HIO. The surgical stress response caused a maximal 3.37-fold increase in the proliferative cell production rate in the bone marrow, which was attenuated with a half-life of 10 days. Immediately after the postoperative period, the surgical stress response also caused a maximal 68.4 % reduction in MTT, which slowly disappeared with a half-life of 28 days. The relationship between plasma oxaliplatin concentrations and the neutropenic effect was described by a linear function, where the slope was estimated to be 0.066 L/mg.
4. The platelet dynamics model adequately describes the acute immediate thrombocytopenia response caused by the myelosuppressive HIO effect in the bone marrow, as well as the subsequent thrombocytosis response due to an endogenous TPO increase associated with the initial thrombocytopenia. The surgical stress induced a maximal 2.09-fold increase the megakaryocyte proliferation rate which was attenuated with a half-life of 8.42 days. The splenectomy procedure increased platelet lifespan from 3.23 to 7.78 days. The oxaliplatin thrombocytopenic effect was 13-fold more potent than its neutropenic effect.
5. Simulations revealed that the main determinants of the severity and duration of the hematological toxicity were the initial HIO concentrations and the treatment duration. Furthermore, higher doses or longer treatment durations could be used to treat PC patients without substantially increasing the risk of suffering severe hematologic toxicities.

7. ANEXOS

7.1. ANEXO I - ARCHIVOS NONMEM DEL MODELO PK DEL ARTÍCULO III

A) ARCHIVO CONTROL NONMEM

```

$PROB    TWO COMPARTMENT MODEL WITH ABSORPTION COMPARTMENT

$INPUT   ID NHC AMT RATE DOSE DUR VOL TIME CMT EVID CPLA=DROP CPOX=DROP
         DV BSA SEX LP CYCL CLCR=DROP CLC CR=DROP MDRD=DROP MDR2
         TALL=DROP PCI=DROP AGE=DROP STUD NEW

$DATA    datapk.csv IGNORE=#

$SUB     ADVAN9 TOL=9

$MODEL   COMP=(PERIT)
         COMP=(CENTRAL)
         COMP=(PERIP)
         COMP=(VOLUME)

$PK      KVOL = THETA(1) * (THETA(2)**LP) * EXP(ETA(1))
         CLA  = THETA(3) * EXP(ETA(2))
         BIO  = THETA(4)
         LBIO = LOG(BIO/(1-BIO))+ETA(3)
         FRAC = EXP(LBIO)/(1+EXP(LBIO))

         CL   = THETA(8)           * EXP(ETA(4))
         V2   = THETA(5)           * EXP(ETA(5))
         Q2   = THETA(6)           * EXP(ETA(6))
         V3   = THETA(7)           * EXP(ETA(7))
         K20  = CL/V2
         K23  = Q2/V2
         K32  = Q2/V3

$ERROR   CALLFL = 0
         CPER  = A(1)/(A(4)+0.001)
         CPLA  = A(2)/(V2 +0.001)
         IPRE  = LOG(CPER)
         IF (CMT.EQ.2) IPRE = LOG(CPLA)
         Y     = IPRE + EPS(1)
         IWRES = DV -IPRE
         AA1   = A(1)
         AA2   = A(2)
         AA4   = A(4)
    
```


\$DES

DADT(1) = - CLA*(A(1)/(A(4)+0.001))

DADT(2) = CLA*(A(1)/(A(4)+0.001))*FRAC + K32*A(3) - K23*A(2) - K20*A(2)

DADT(3) = - K32*A(3) + K23*A(2)

DADT(4) = - KVOL*A(4)

\$THETA

(0,1.09,10) ;KVOL ICODEXTRIN
(0,1.5) ;RATIO KVOL DEXTROSE
(0,3.87,10) ;CLA
(0.001,0.3,0.999) ;FPO
(0,10,50) ;V2
(0,25.7,100) ;Q2
(0,32.8,100) ;V3
(0,1.05,5) ;CL

\$OMEGA

0.03 ;KVOL
0.04 ;CLA
0.15 ;BIO
0.18 ;CL
0.2 ;Q2
0.08 ;V3

120

\$\$SIGMA 0.03

\$EST METHOD=1 SIG=3 POSTHOC NOABORT MAXEVAL=9999 PRINT=10

\$COV PRINT=E

B) ARCHIVO SALIDA NONMEM

1NONLINEAR MIXED EFFECTS MODEL PROGRAM (NONMEM) VERSION 7.1.2 ORIGINALLY DEVELOPED BY STUART BEAL, LEWIS SHEINER, AND ALISON BOECKMANN CURRENT DEVELOPERS ARE ROBERT BAUER, ICON DEVELOPMENT SOLUTIONS, AND ALISON BOECKMANN. IMPLEMENTATION, EFFICIENCY, AND STANDARDIZATION PERFORMED BY NOUS INFOSYSTEMS.

PROBLEM NO.: 1
TWO COMPARTMENT MODEL WITH ABSORPTION COMPARTMENT
NO. OF DATA RECS IN DATA SET: 1271
NO. OF DATA ITEMS IN DATA SET: 20
TOT. NO. OF OBS RECS: 1050
TOT. NO. OF INDIVIDUALS: 107

GENERAL NONLINEAR KINETICS MODEL WITH EQUILIBRIUM COMPARTMENTS (ADVAN9)
METH: First Order Conditional Estimation

MONITORING OF SEARCH:

0ITERATION NO.: 0 OBJECTIVE VALUE: -1796.04084496014
NO. OF FUNC. EVALS.:11
CUMULATIVE NO. OF FUNC. EVALS.: 11

PARAMETER:

1.0000E-01	1.0000E-01	1.0000E-01	1.0000E-01	1.0000E-01
1.0000E-01	1.0000E-01	1.0000E-01	1.0000E-01	1.0000E-01
1.0000E-01	1.0000E-01	1.0000E-01	1.0000E-01	1.0000E-01
1.0000E-01				

GRADIENT:

3.3933E+02	1.4913E+02	-1.6732E+02	1.1005E+02	-5.0805E+01
-5.1903E-01	-5.8920E+01	-1.7096E+01	-4.6187E+01	-5.4037E+01
-1.4449E+01	-1.4050E+01	2.3502E+01	1.3794E+01	-2.0530E+01
-2.0650E+02				

0ITERATION NO.: 10 OBJECTIVE VALUE: -1926.00135670852
NO. OF FUNC. EVALS.:12
CUMULATIVE NO. OF FUNC. EVALS.: 132

PARAMETER:

-6.4335E-01	3.6885E-01	5.4886E-02	2.0200E-01	2.1044E-01
1.0611E-02	1.4052E-01	1.4880E-01	1.4685E+00	1.0891E-01
3.2786E-01	2.2227E-01	-5.6497E-01	-7.8959E-02	4.0580E-01
9.2766E-02				

GRADIENT:

3.8295E+01 2.1477E+01 1.2474E+00 1.5587E+00 -2.1027E+01
 -5.8431E+00 4.4733E+00 1.7019E+01 1.1314E+01 -6.1110E+00
 9.0566E+00 -1.0187E+00 6.2630E+00 -3.2336E-01 8.0185E+00
 -6.4362E+01

0ITERATION NO.: 20 OBJECTIVE VALUE: -1939.51527781303
 NO. OF FUNC. EVALS.:12
 CUMULATIVE NO. OF FUNC. EVALS.: 258

PARAMETER:

-1.0469E+00 2.1747E-01 -1.2822E-01 3.7860E-01 2.0972E-01
 2.5299E-02 1.3958E-01 7.1679E-02 1.3368E+00 3.0465E-01
 2.5146E-01 1.9142E-01 -9.9660E-01 -5.9720E-03 3.8279E-01
 1.2517E-01

GRADIENT:

3.1812E+00 1.7870E-01 -4.5681E+00 3.5098E-01 4.0012E+00
 5.8917E-01 -9.7727E-01 -4.1816E+00 -2.3725E+00 -1.1120E+00
 -2.8574E+00 -5.8371E+00 8.3958E-01 2.1282E+00 6.0478E+00
 1.0592E+01

0ITERATION NO.: 30 OBJECTIVE VALUE: -1940.52690634298
 NO. OF FUNC. EVALS.:23
 CUMULATIVE NO. OF FUNC. EVALS.: 399

PARAMETER:

-1.1759E+00 2.6686E-01 -1.5688E-01 4.2901E-01 1.9696E-01
 3.8879E-02 1.4962E-01 7.9241E-02 1.4565E+00 2.8573E-01
 3.3946E-01 2.6116E-01 -2.0154E+00 1.0374E-02 3.5982E-01
 1.2181E-01

GRADIENT:

-6.8824E-02 2.2547E-01 -4.6520E-01 -1.1887E+00 -1.4947E-01
 -7.6137E-03 8.1588E-02 4.1759E-02 -6.2883E-03 -1.5518E-01
 -5.6539E-02 3.0162E-02 2.2129E-02 -8.5397E-02 -8.7061E-03
 1.8763E-01

0ITERATION NO.: 40 OBJECTIVE VALUE: -1940.53771722418
 NO. OF FUNC. EVALS.:21
 CUMULATIVE NO. OF FUNC. EVALS.: 610

PARAMETER:

-1.1836E+00 2.6045E-01 -1.6151E-01 4.4080E-01 1.9851E-01
 4.0570E-02 1.5077E-01 8.0810E-02 1.4628E+00 2.8714E-01
 3.4625E-01 2.6327E-01 -2.5267E+00 1.2381E-02 3.6250E-01

GRADIENT:

-4.2618E-04 4.1399E-03 -9.6109E-03 -1.1197E-02 2.1561E-02
 3.2061E-02 -9.0710E-03 -9.3165E-04 -1.5446E-03 2.4065E-04
 1.8047E-03 -7.0474E-04 6.3552E-04 -1.2830E-02 -5.4059E-03

0 ITERATION NO.: 42 OBJECTIVE VALUE: -1940.53771895813

NO. OF FUNC. EVALS.: 18

CUMULATIVE NO. OF FUNC. EVALS.: 649

PARAMETER:

-1.1836E+00 2.6045E-01 -1.6151E-01 4.4080E-01 1.9851E-01
 4.0567E-02 1.5077E-01 8.0808E-02 1.4628E+00 2.8714E-01
 3.4626E-01 2.6328E-01 -2.5294E+00 1.2399E-02 3.6250E-01

GRADIENT:

1.0341E-03 3.9532E-03 -1.9704E-02 -1.7128E-02 1.6565E-03
 -1.1565E-03 -3.1698E-03 3.0646E-03 -5.7511E-04 -1.5739E-03
 3.9626E-03 2.1953E-03 5.7034E-05 1.0284E-03 -8.8537E-03

Elapsed estimation time in seconds: 3494.13

#TERM:

0 MINIMIZATION SUCCESSFUL

NO. OF FUNCTION EVALUATIONS USED: 649

NO. OF SIG. DIGITS IN FINAL EST.: 3.0

MINIMUM VALUE OF OBJECTIVE FUNCTION -1940.535

ETABAR IS THE ARITHMETIC MEAN OF THE ETA-ESTIMATES,
 AND THE P-VALUE IS GIVEN FOR THE NULL HYPOTHESIS THAT THE TRUE MEAN
 IS 0.

ETABAR: 6.5278E-02 1.5574E-02 -2.5458E-02 1.6762E-02 -3.5092E-04
 2.8480E-03 3.3453E-03

SE: 3.4502E-02 1.2633E-02 2.7951E-02 3.2494E-02 2.4791E-04
 2.6993E-02 2.9264E-02

P VAL.: 5.8486E-02 2.1766E-01 3.6239E-01 6.0597E-01 1.5692E-01
 9.1597E-01 9.0899E-01

ETAshrink(%): 4.7014E+01 4.5558E+01 4.1368E+01 3.2393E+01
 9.2012E+01 3.1527E+01 1.7298E+01

EPSshrink(%): 1.3856E+01

FINAL PARAMETER ESTIMATES

THETA - VECTOR OF FIXED EFFECTS PARAMETERS

TH1	TH2	TH3	TH4	TH5	TH6	TH7
3.28E-01	1.76E+00	3.27E+00	3.76E-01	1.08E+01	2.46E+01	3.39E+01

TH8
1.03E+00

OMEGA - COV MATRIX FOR RANDOM EFFECTS - ETAS

	ETA1	ETA2	ETA3	ETA4	ETA5	ETA6
ETA1	4.58E-01					
ETA2	0.00E+00	5.82E-02				
ETA3	0.00E+00	0.00E+00	2.45E-01			
ETA4	0.00E+00	0.00E+00	0.00E+00	2.50E-01		
ETA5	0.00E+00	0.00E+00	0.00E+00	0.00E+00	1.04E-03	
ETA6	0.00E+00	0.00E+00	0.00E+00	0.00E+00	0.00E+00	1.68E-01

SIGMA - COV MATRIX FOR RANDOM EFFECTS - EPSILONS

EPS1 3.13E-02

STANDARD ERROR OF ESTIMATE

THETA - VECTOR OF FIXED EFFECTS PARAMETERS

TH 1	TH 2	TH 3	TH 4	TH 5	TH 6	TH 7
1.03E-01	1.89E-01	2.32E-01	2.84E-02	7.83E-01	1.29E+00	1.64E+00

TH 8
8.80E-02

OMEGA - COV MATRIX FOR RANDOM EFFECTS - ETAS

	ETA1	ETA2	ETA3	ETA4	ETA5	ETA6
ETA1	1.19E-01					
ETA2	0.00E+00	2.55E-02				
ETA3	0.00E+00	0.00E+00	7.33E-02			
ETA4	0.00E+00	0.00E+00	0.00E+00	1.08E-01		
ETA5	0.00E+00	0.00E+00	0.00E+00	0.00E+00	2.19E-01	
ETA6	0.00E+00	0.00E+00	0.00E+00	0.00E+00	0.00E+00	3.76E-01

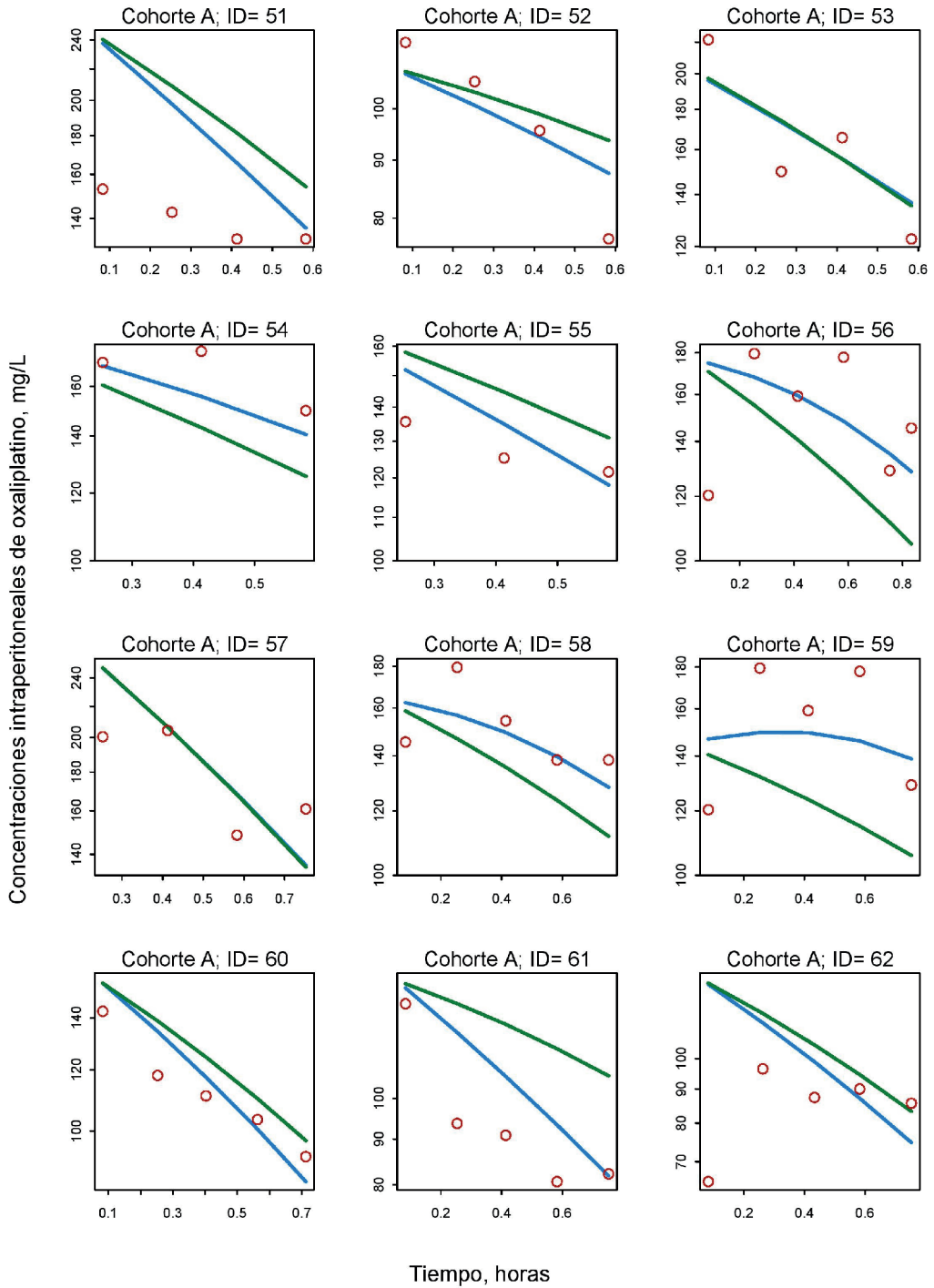
SIGMA - COV MATRIX FOR RANDOM EFFECTS - EPSILONS

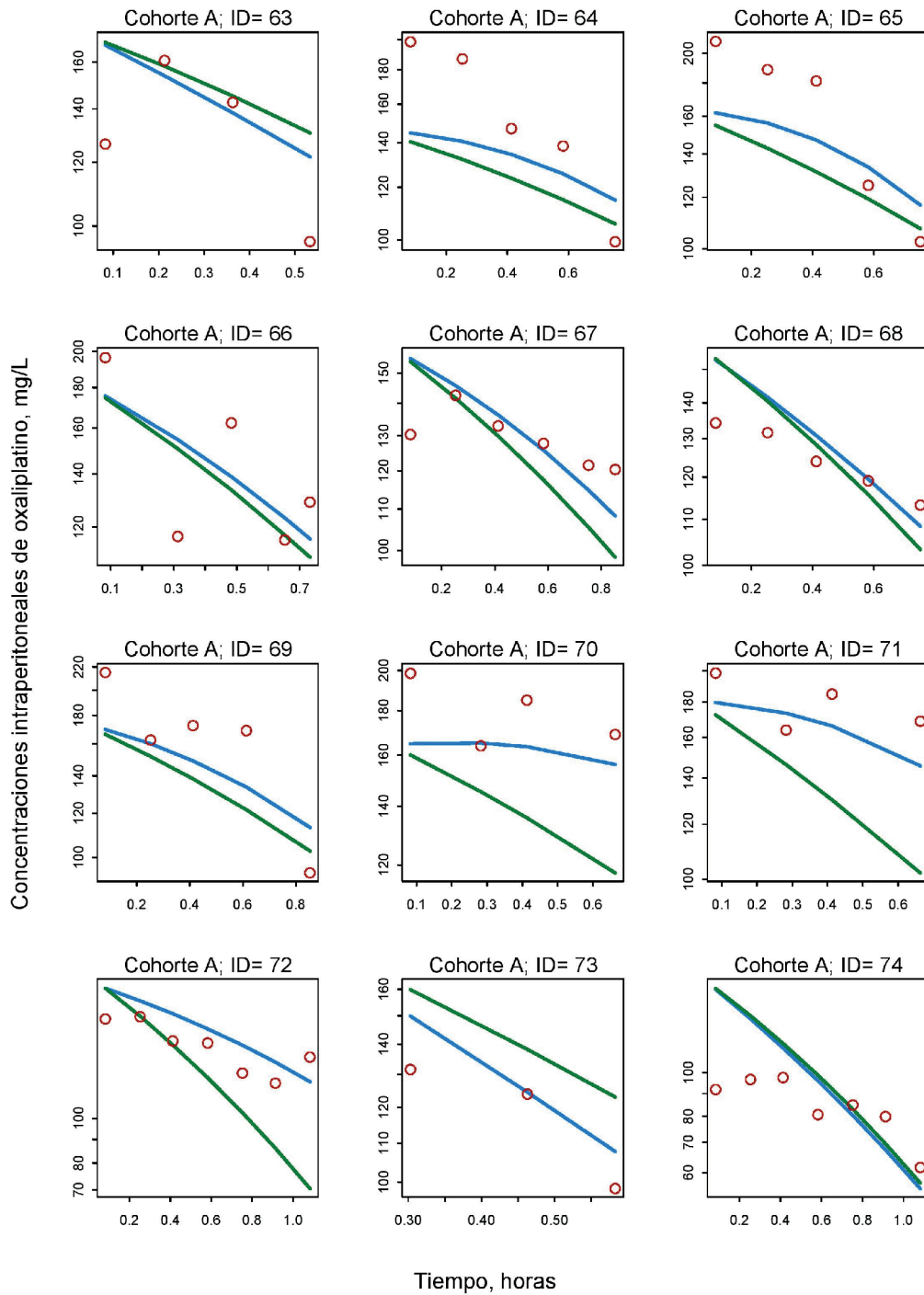
EPS1 5.35E-03

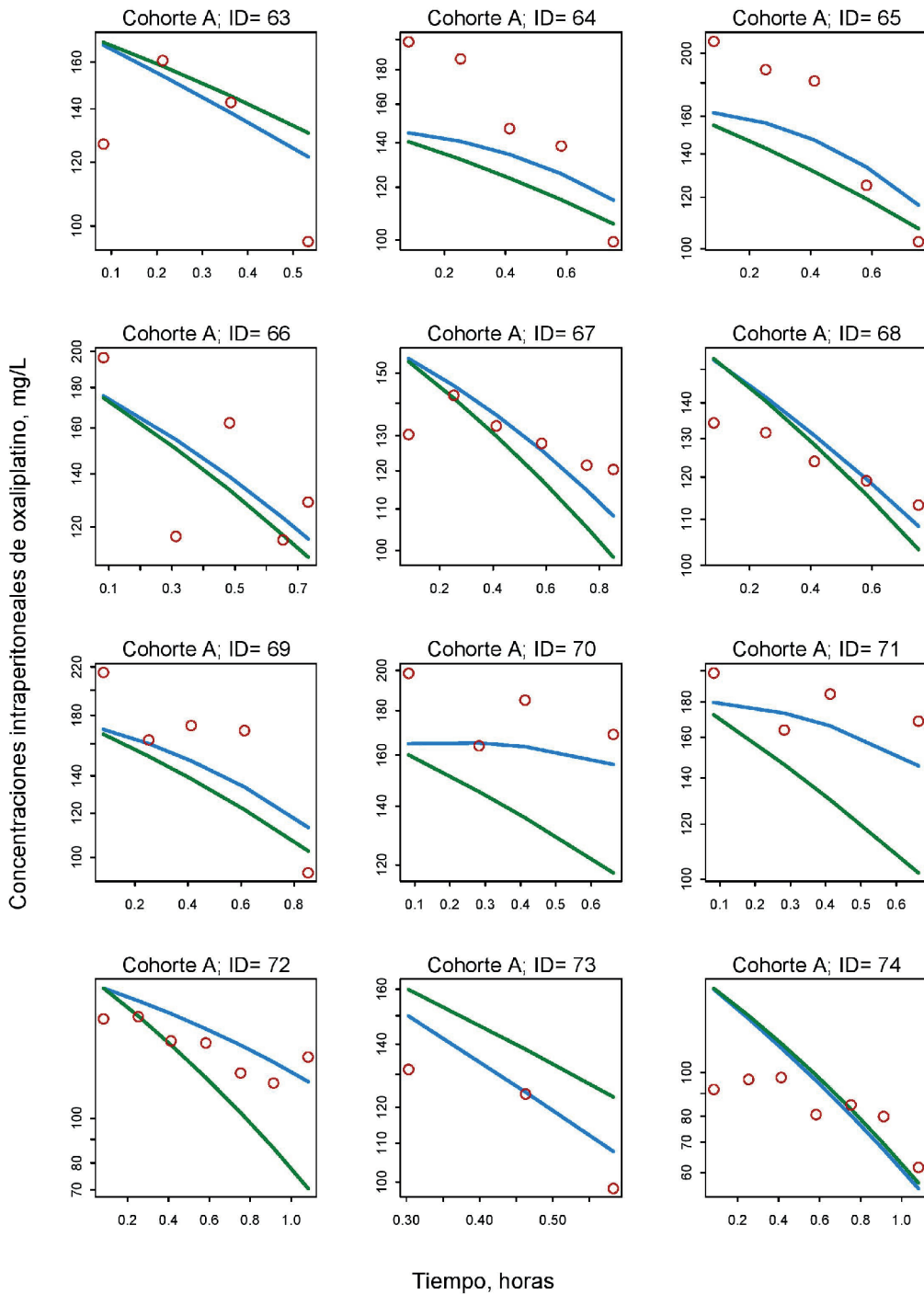
7.2. ANEXO II - CONCENTRACIONES DE OXALIPLATINO EN PERITONEO

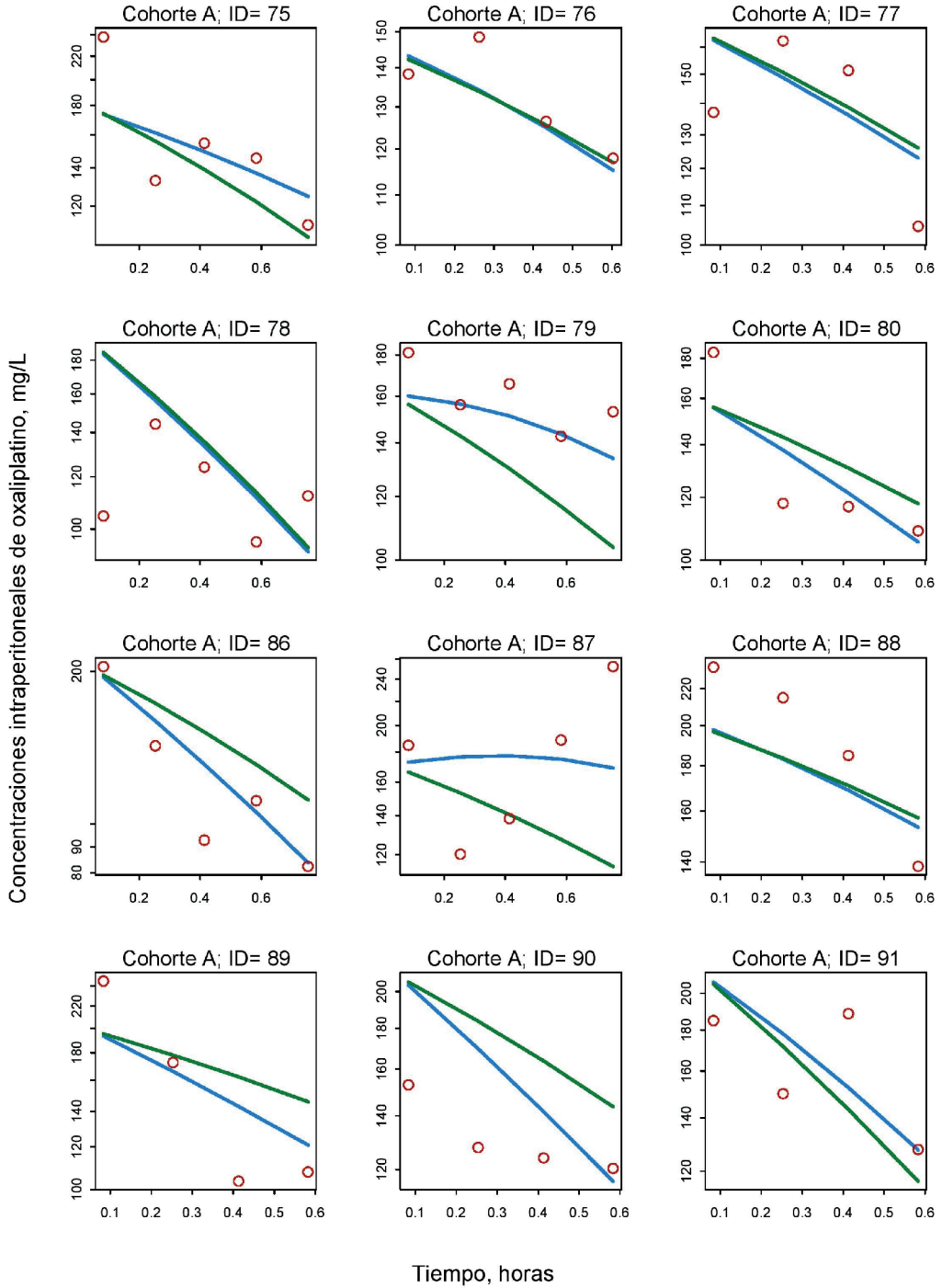
A) CONCENTRACIONES DE OXALIPLATINO EN PERITONEO TRAS SU ADMINISTRACIÓN INTRAPERITONEAL CON HIPERtermIA DILUIDO EN ICODextrINA 4% (COHORTE A)

A continuación se muestran los perfiles individuales de las concentraciones de oxaliplatino observados para cada tiempo. En las figuras se representan las concentraciones de oxaliplatino (círculos rojos), la predicción individual (línea azul) y la predicción poblacional (línea verde) del modelo farmacocinético final del Artículo III.



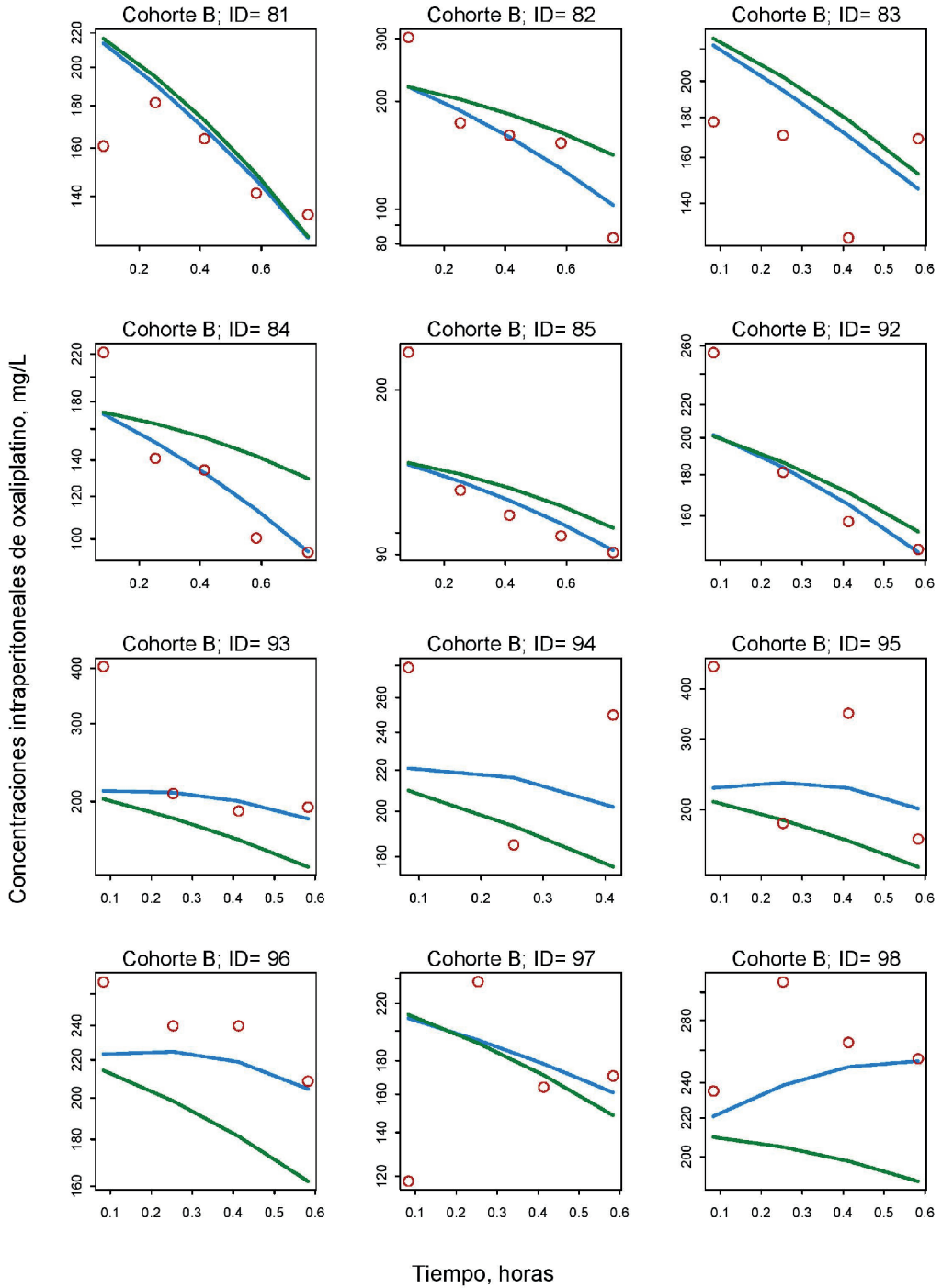


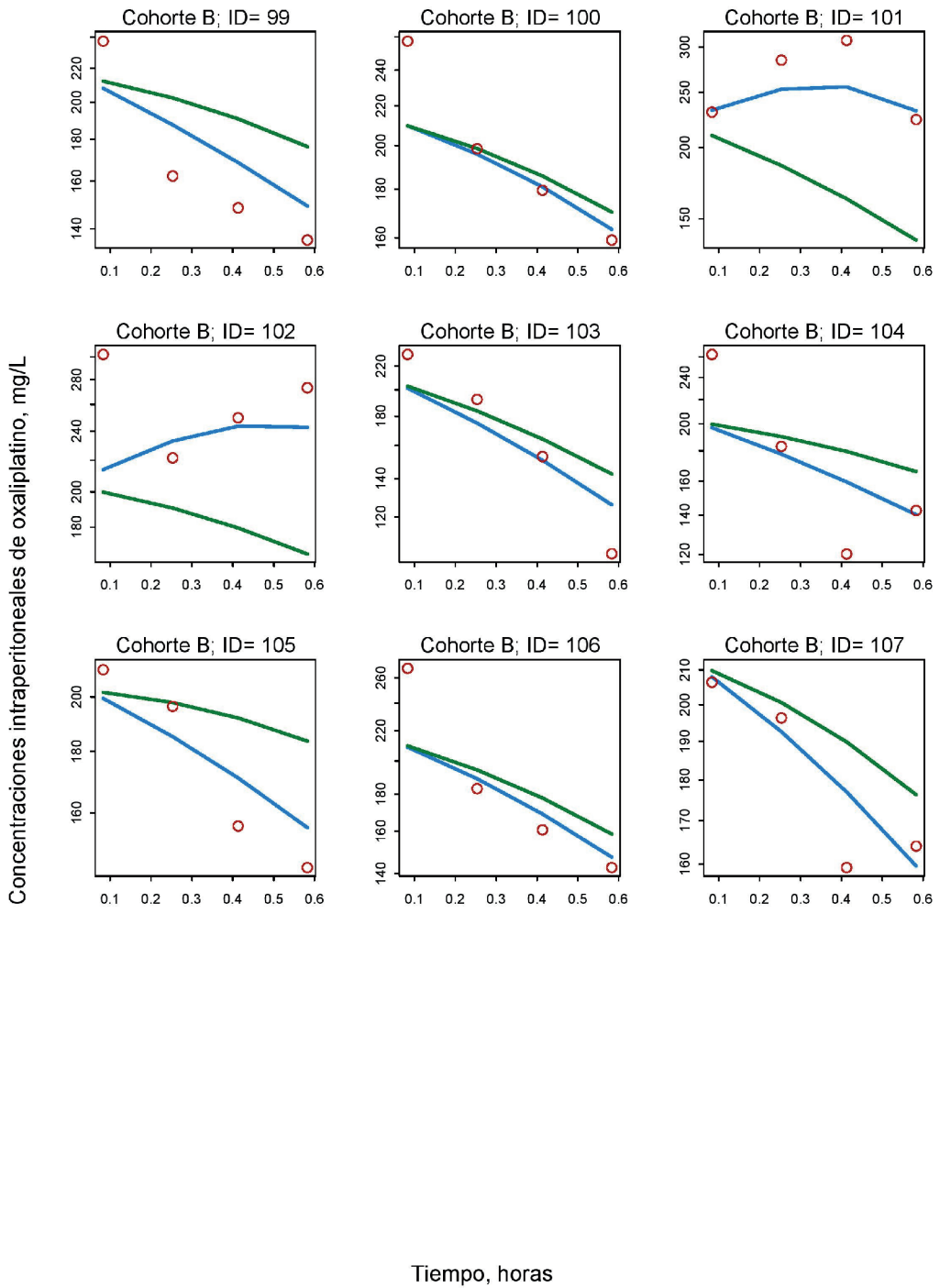




B) CONCENTRACIONES DE OXALIPLATINO EN PERITONEO TRAS SU ADMINISTRACIÓN INTRAPERITONEAL CON HIPERtermIA DILUIDO EN DEXTROSA% (COHORTE B)

A continuación se muestran los perfiles individuales de las concentraciones de oxaliplatino observados para cada tiempo. En las figuras se representan las concentraciones de oxaliplatino (círculos rojos), la predicción individual (línea azul) y la predicción poblacional (línea verde) del modelo farmacocinético final del Artículo III.

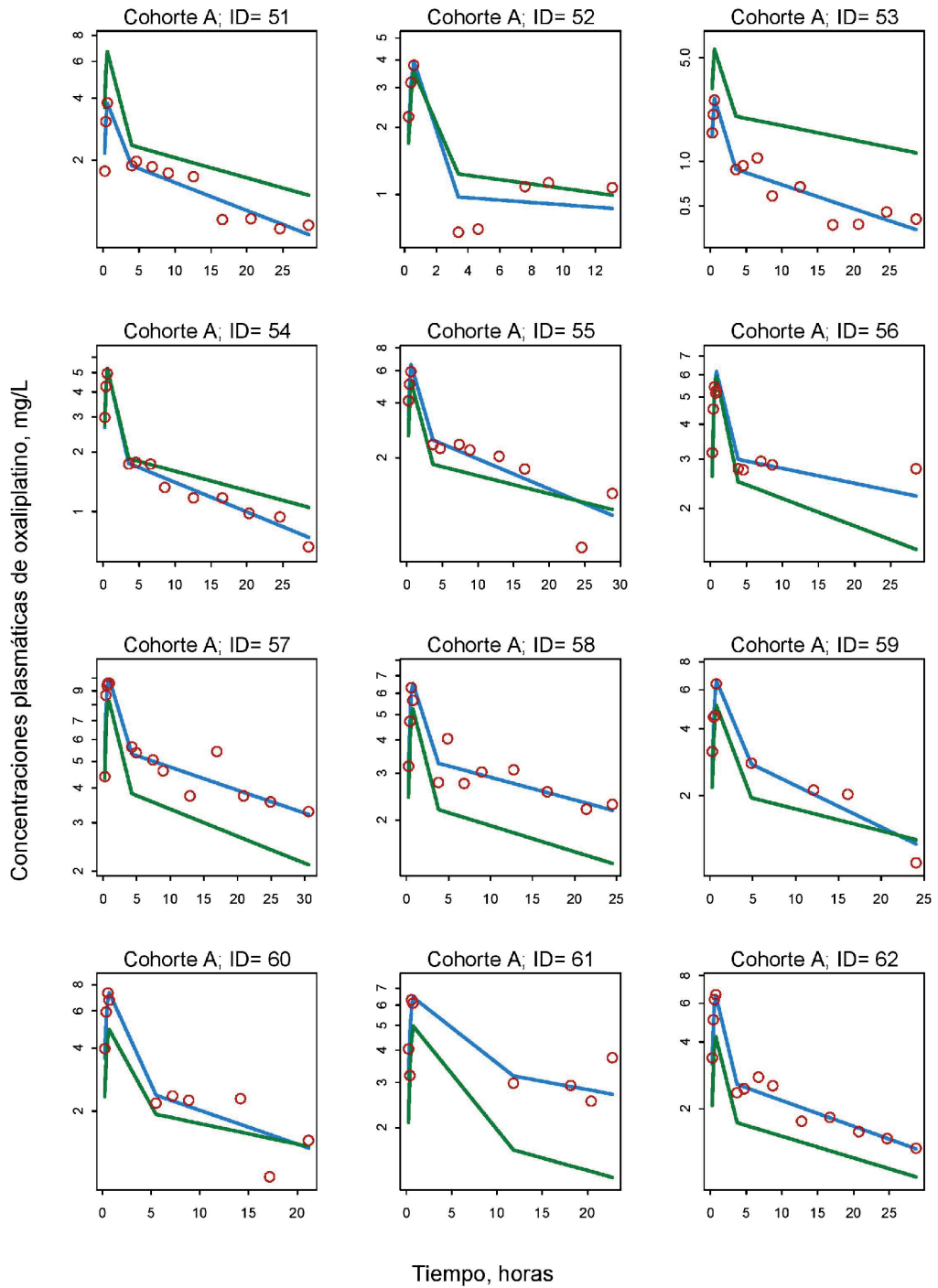


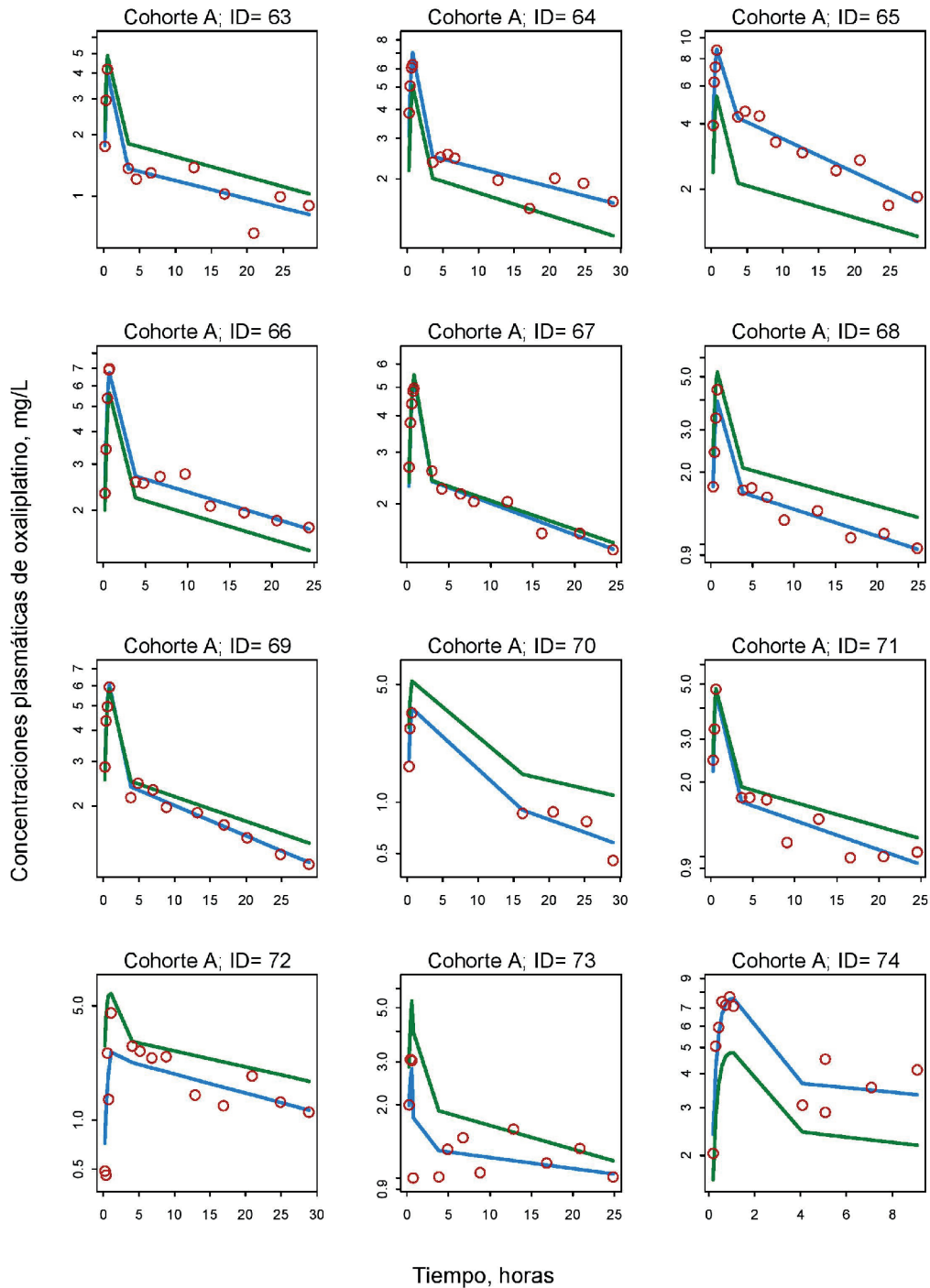


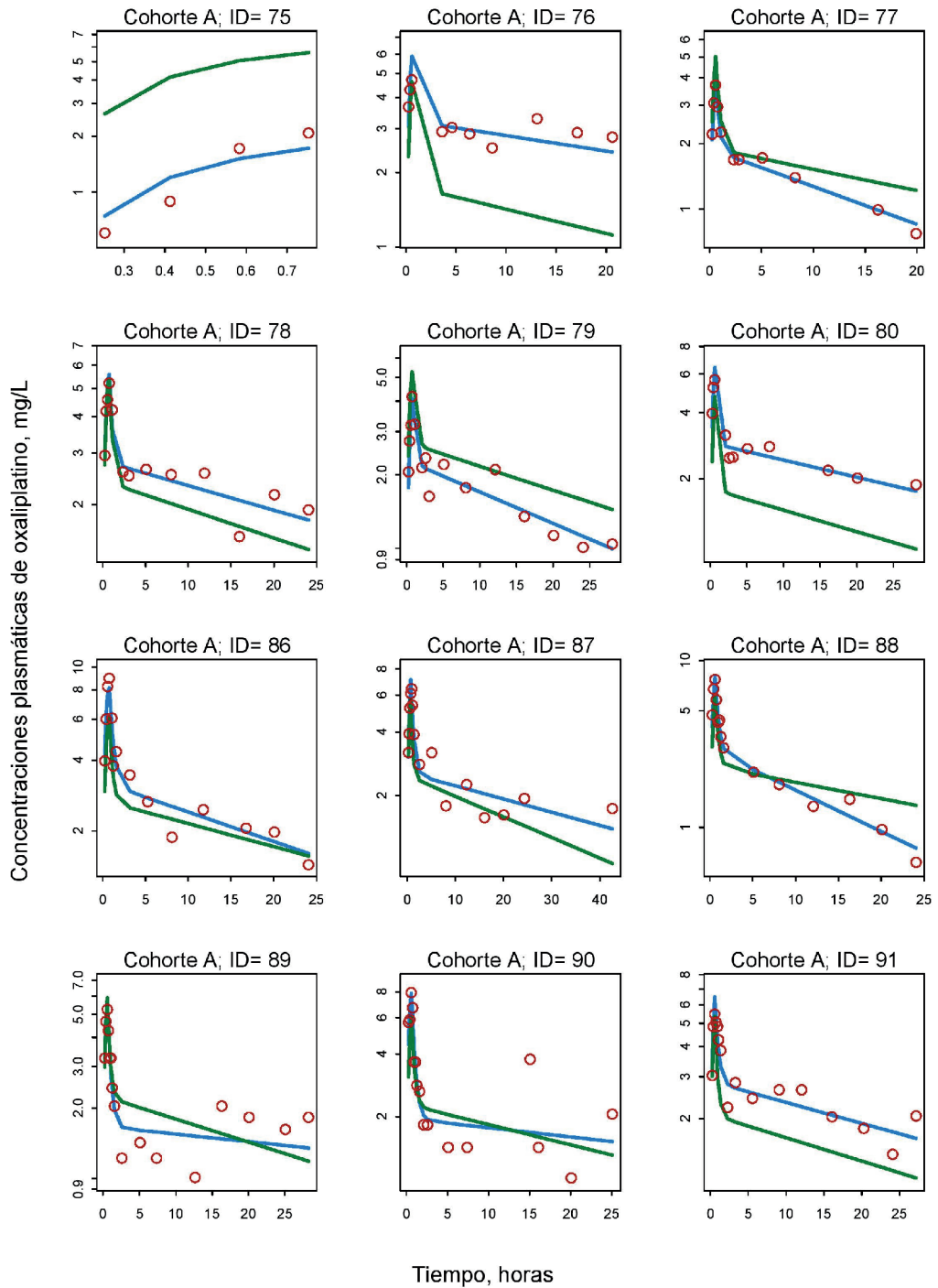
7.3. ANEXO III - CONCENTRACIONES DE OXALIPLATINO EN PLASMA

A. CONCENTRACIONES DE OXALIPLATINO EN PLASMA TRAS SU ADMINISTRACIÓN INTRAPERITONEAL CON HIPERTERMIA DILUIDO EN ICODEXTRINA 4% (COHORTE A)

A continuación se muestran los perfiles individuales de las concentraciones de oxaliplatino observados para cada tiempo. En las figuras se representan las concentraciones de oxaliplatino (círculos rojos), la predicción individual (línea azul) y la predicción poblacional (línea verde) del modelo farmacocinético final del Artículo III.

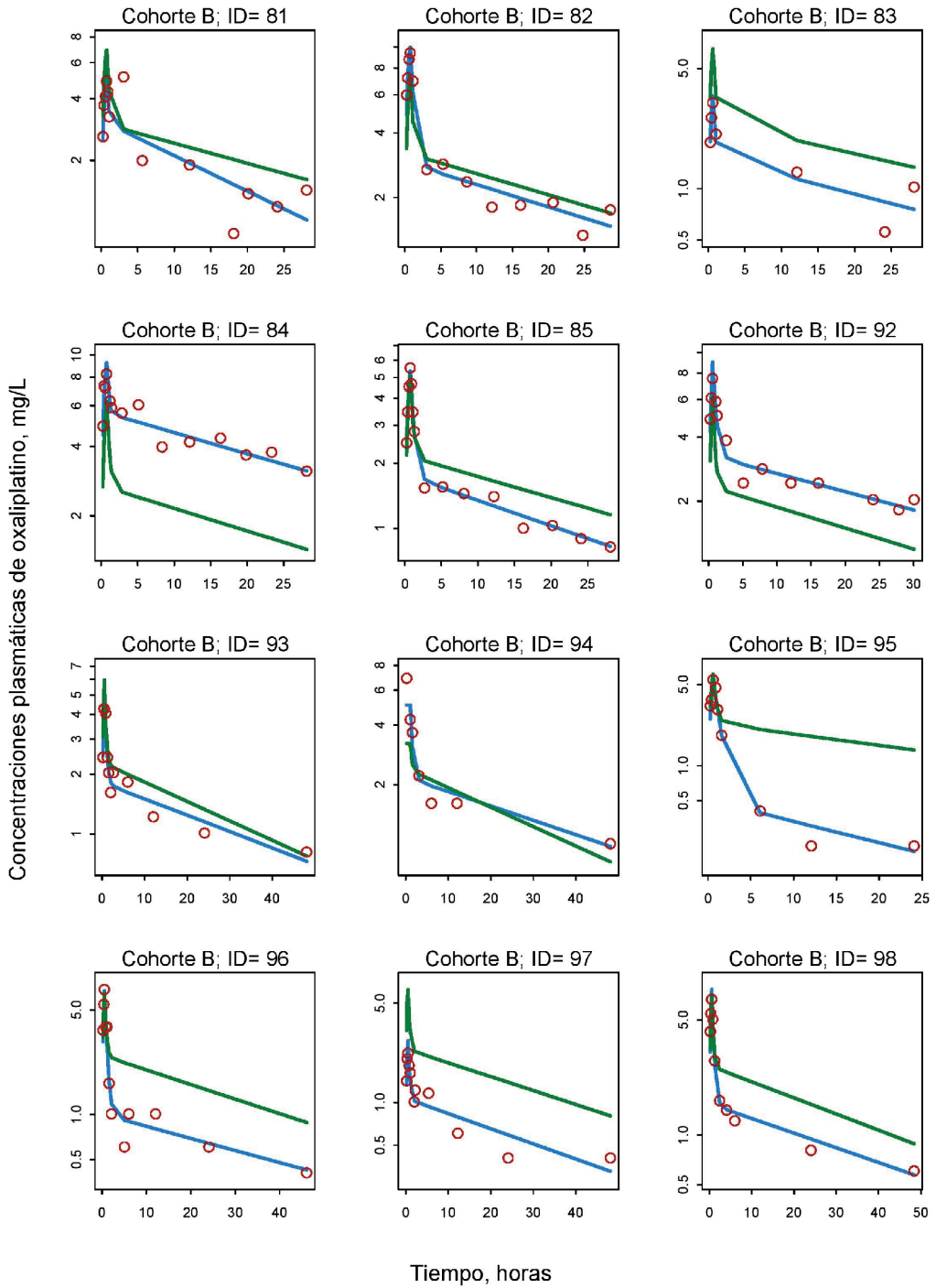


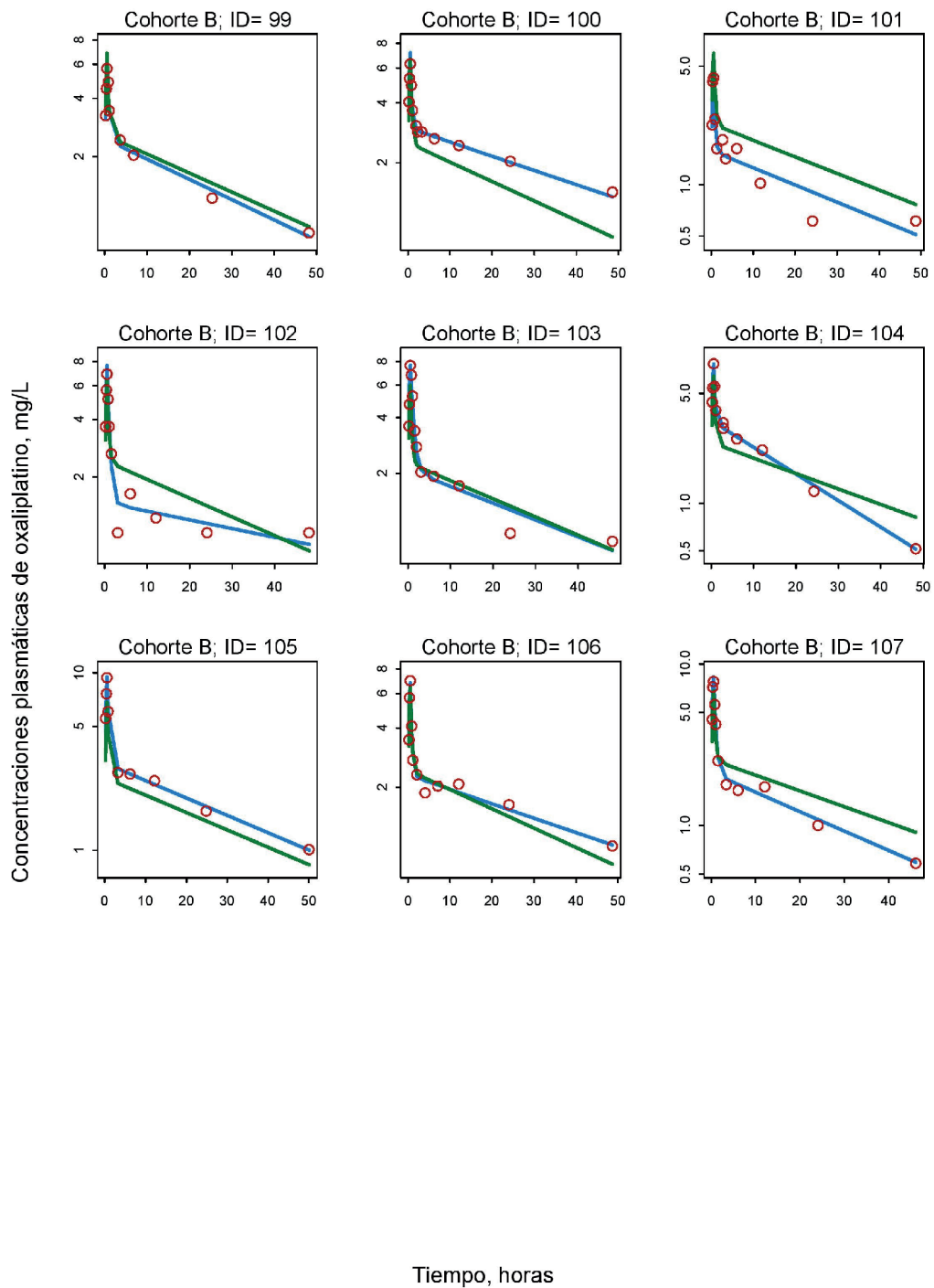




B. CONCENTRACIONES DE OXALIPLATINO EN PLASMA TRAS SU ADMINISTRACIÓN INTRAPERITONEAL CON HIPERtermIA DILUIDO EN DEXTROSA% (COHORTE B)

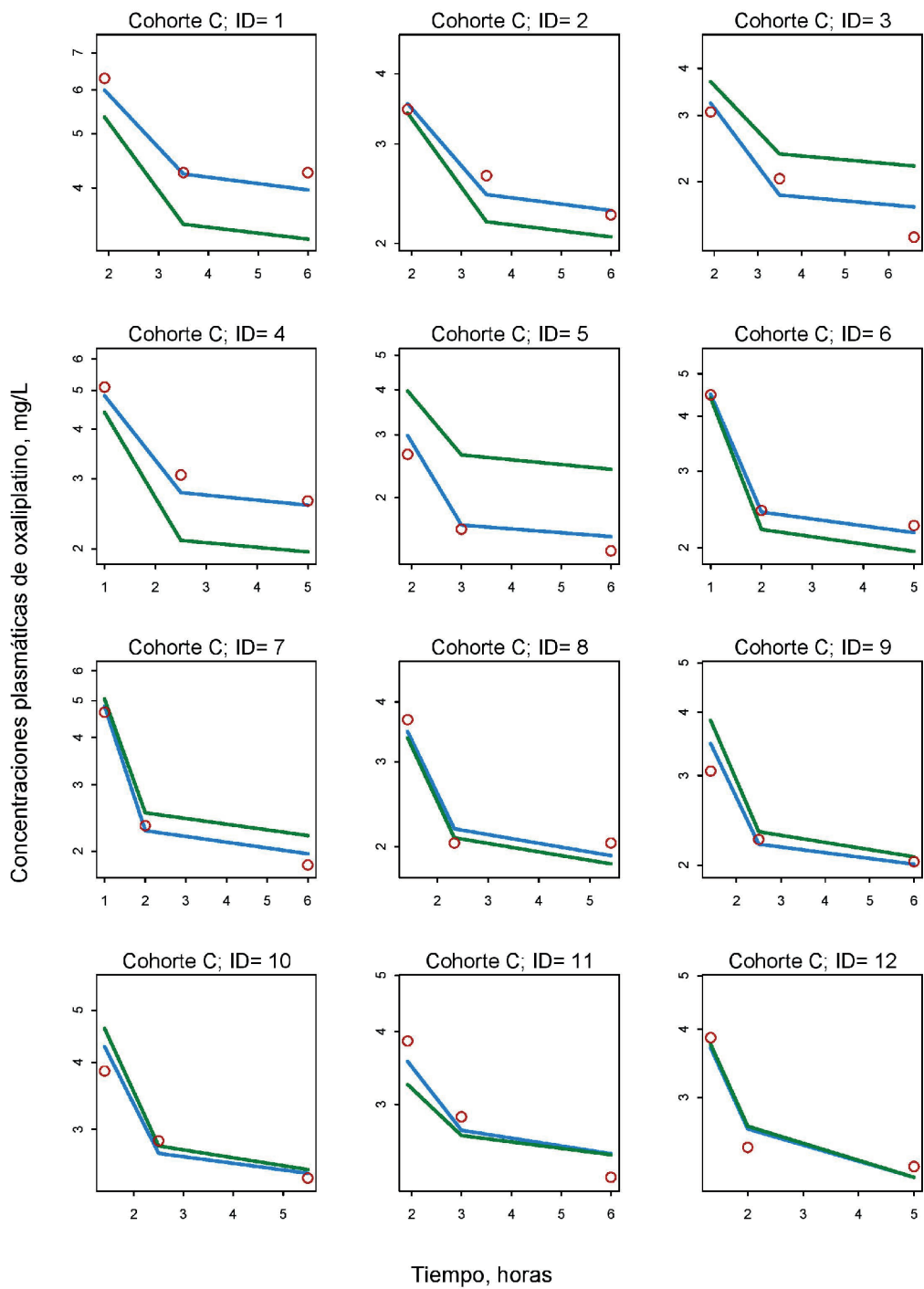
A continuación se muestran los perfiles individuales de las concentraciones de oxaliplatino observados para cada tiempo. En las figuras se representan las concentraciones de oxaliplatino (círculos rojos), la predicción individual (línea azul) y la predicción poblacional (línea verde) del modelo farmacocinético final del Artículo III.

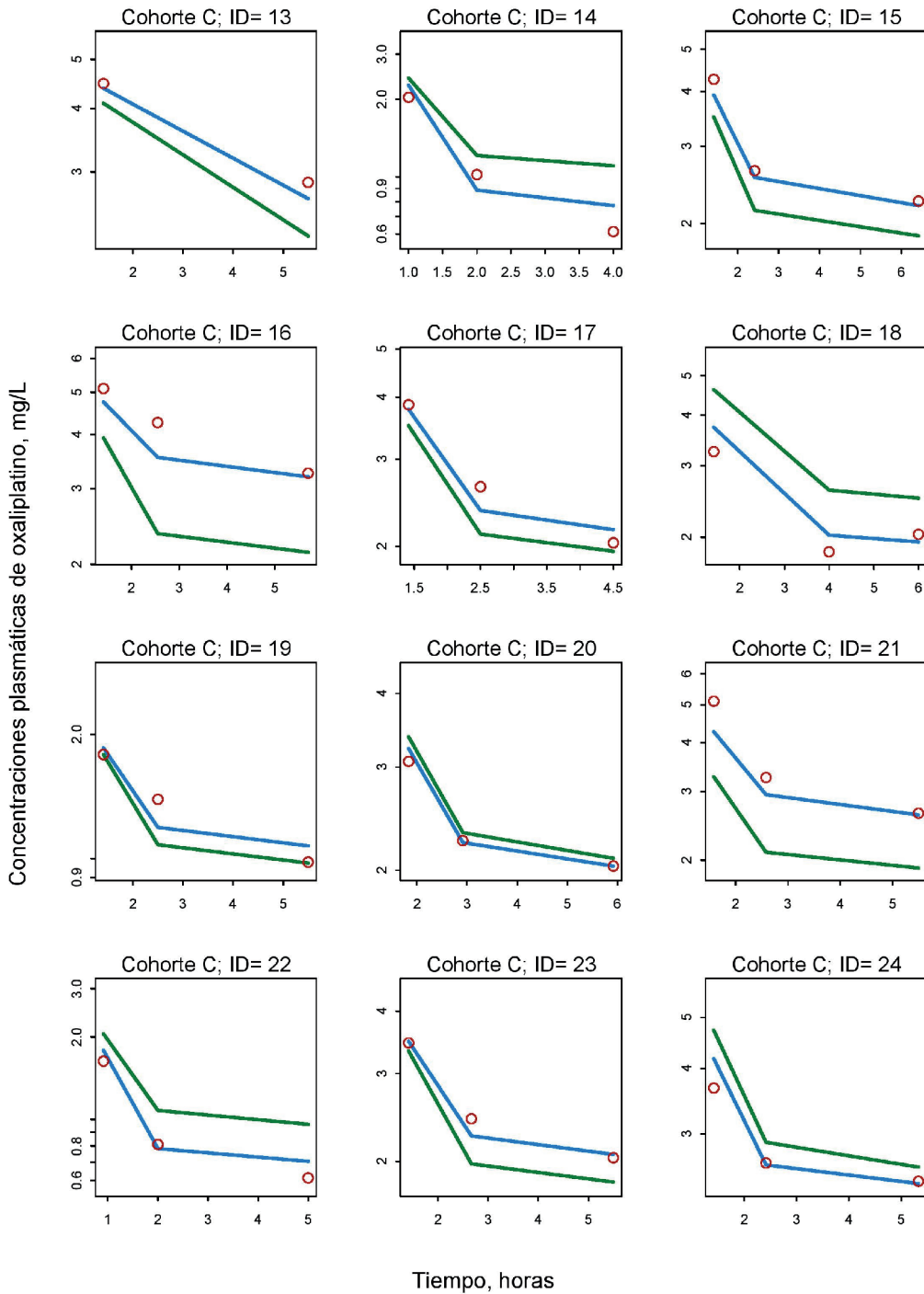


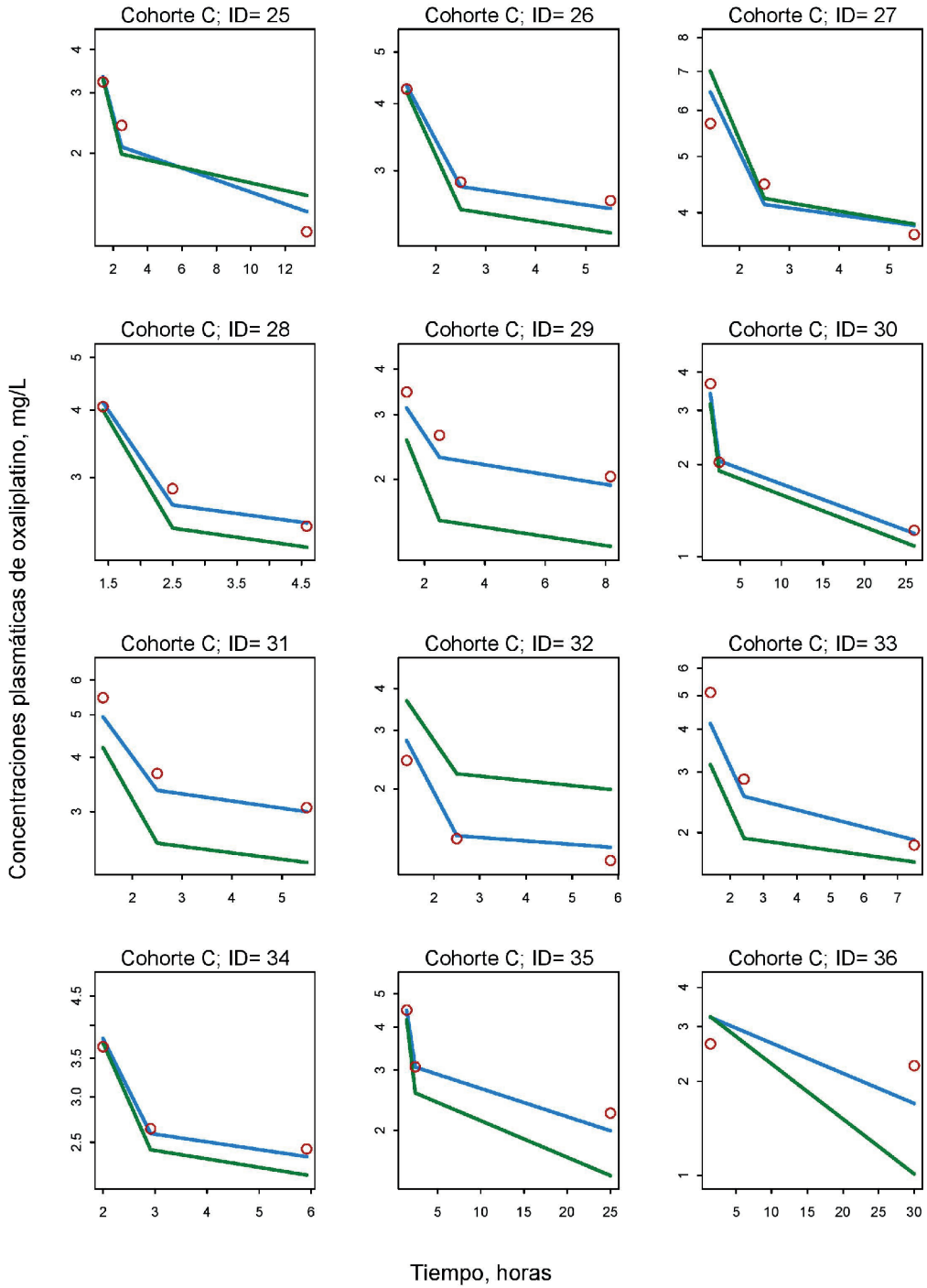


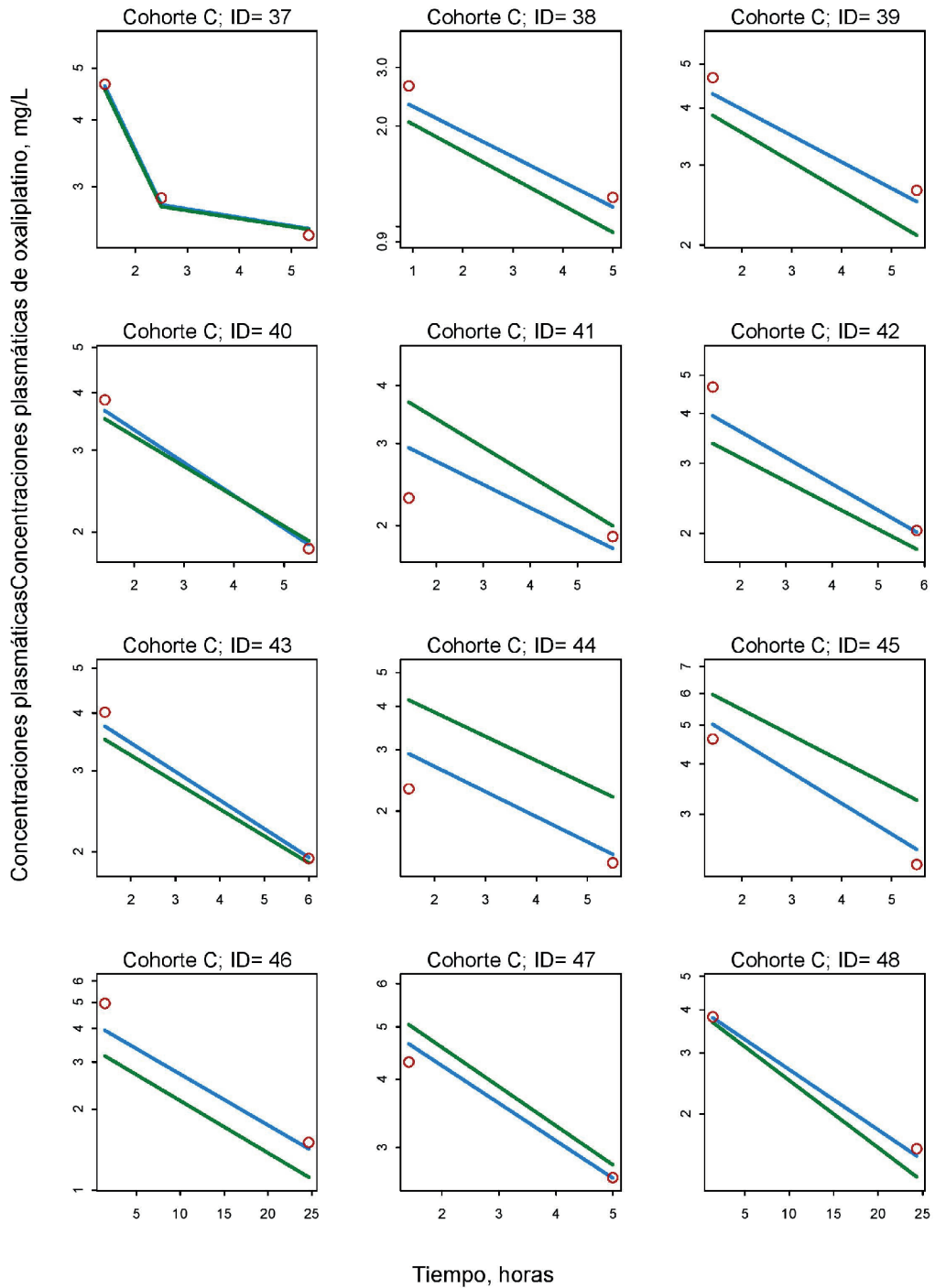
C) CONCENTRACIONES DE OXALIPLATINO EN PLASMA TRAS SU ADMINISTRACIÓN VIA INTRAVENOSA (COHORTE C)

A continuación se muestran los perfiles individuales de las concentraciones de oxaliplatino observados para cada tiempo. En las figuras se representan las concentraciones de oxaliplatino (círculos rojos), la predicción individual (línea azul) y la predicción poblacional (línea verde) del modelo farmacocinético final del Artículo III.

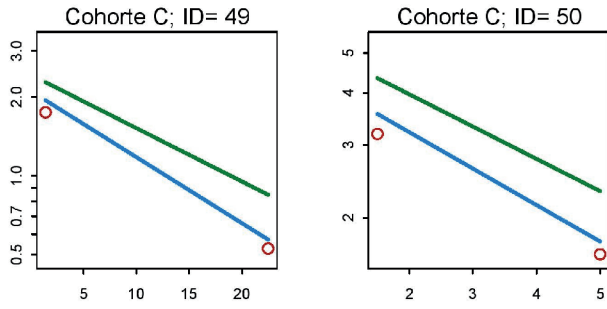








Concentraciones plasmáticas de oxaliplatino, mg/L



Tiempo, horas

7.4. ANEXO IV - ARCHIVOS NONMEM DEL MODELO PK/PD DEL ARTÍCULO IV**A) ARCHIVO CONTROL NONMEM**

```

$PROB  NEUTROPHIL DYNAMICS MODEL

$DATA  datapkpd.csv IGNORE=#

$INPUT ID TIM TIME AMT RAT CMT NEUT DV=LNNE EVID DUR VOL DOSE ANC ET1 ET2
       ET3 ET4 ET5 BSA SEX LP HIO

$SUB   ADVAN13 TRANS1 TOL=12

$MODEL
      COMP = (DEPOT)           ;#1 PERITONEUM
      COMP = (CENTRAL)        ;#2 CENTRAL
      COMP = (PERIP)          ;#3 PERIPHERCI
      COMP = (STEM)           ;#4 STEM CELLS
      COMP = (TRANSIT1)       ;#5 DELAY1
      COMP = (TRANSIT2)       ;#6 DELAY2
      COMP = (TRANSIT3)       ;#7 DELAY3
      COMP = (CIRC)           ;#8 CIRCULATION
      COMP = (SURGERY)        ;#9 SURGERY EFFECT
      COMP = (SURGERY2)       ;#10 SURGERY EFFECT

$PK

;-----PK MODEL PARAMETERS
      V1  = 2.02 * VOL * EXP(-0.152*LP) * EXP(ET1)
      CL  = 4.19 * EXP(ET2)
      CLP = 3.48 * EXP(ET3)
      V2  = 40.5 * EXP(ET4)
      Q2  = 73.3
      V3  = 118 * EXP(ET5)
      K12 = CL/V1
      K20 = CLP/V2
      K23 = Q2/V2
      K32 = Q2/V3

;-----PD MODEL PARAMETERS-----
      MTT  = THETA(1)*EXP(ETA(1))
      ALPHA = 0
      IF(HIO.EQ.1) ALPHA = THETA(2)*EXP(ETA(2))
      POW  = THETA(3)
      F9   = THETA(4)

```

```

BASE    = THETA(5)*EXP(ETA(3))
F10     = THETA(6)
KOUT    = THETA(7)
KOU2    = THETA(8)*EXP(ETA(4))
KTR     = 4/MTT
KCIRC   = THETA(9)*EXP(ETA(5))

```

;-----INITIAL CONDITIONS-----

```

A_0(4)  = KCIRC*BASE/KTR      ;#4  PROL
A_0(5)  = KCIRC*BASE/KTR      ;#5  TRANSIT1
A_0(6)  = KCIRC*BASE/KTR      ;#6  TRANSIT2
A_0(7)  = KCIRC*BASE/KTR      ;#7  TRANSIT3
A_0(8)  = BASE                ;#8  CIRC
A_0(9)  = 0                   ;#9  SURGERY EFFECT MATURATION
A_0(10) = 0                   ;#10 SURGERY EFFECT PROLIFERATION

```

```

$DES
DADT(1) = -K12*A(1)
DADT(2) = K12*A(1) + K32*A(3) - K23*A(2) - K20*A(2)
DADT(3) = -K32*A(3) + K23*A(2)
CP       = A(2)/V2
DRUG     = ALPHA*CP
FDB      = (BASE/A(8))**POW
MTTR     = MTT*(1-A(9))
KTRS     = 4/MTTR
KTRP     = KTR*(1+A(10))
DADT(4) = -KTRS*A(4) + KTRP*A(4)*(1-DRUG)*FDB ;#4  PROL
DADT(5) = -KTRS*A(5) + KTRS*A(4) ;#5  TRANSIT=1
DADT(6) = -KTRS*A(6) + KTRS*A(5) ;#6  TRANSIT=2
DADT(7) = -KTRS*A(7) + KTRS*A(6) ;#7  TRANSIT=3
DADT(8) = -KCIRC*A(8) + KTRS*A(7) ;#8  CIRCULATION
DADT(9) = -KOUT*A(9) ;#9  SURGERY EFFECT MATURATION
DADT(10) = -KOU2*A(10) ;#10 SURGERY EFFECT
        PROLIFERATION

```

```

$ERROR IPRE = LOG(A(8)+0.00001)
DE       = THETA(10)
Y        = IPRE + DE*EPS(1)
IRES    = DV - IPRE

```

```

$THETA (90,148,250) ;MTT
        (0,0.066,0.5) ;ALPHA
        (0.05,0.154,0.3) ;POW
        (0.5,0.684,1.0) ;F9
        (2.5,3.54,5) ;BASE
        (0,2.38,10) ;F10

```

```
(0,0.002,0.1)      ;KOUT
(0,0.003,0.1)      ;KOU2
(0.01,0.092,0.25) ;KCIRC
(0,0.328,0.5)      ;DE
```

```
$OMEGA BLOCK(2)
```

```
0.472              ; IIV.MTT
0.653  2.10        ; IIV.ALPHA

$OMEGA  0.168       ; IIV.BASE
        0.123       ; IIV.KOUT
        1.201       ; IIV.KCIRC
```

```
$SIGMA  1 FIX
```

```
$EST METHOD=1 POSTHOC SIGL=12 NSIG=4 NOABORT MAXEVAL=9999 PRINT=5
```

```
$COV PRINT=E
```

B) ARCHIVO SALIDA NONMEM

1NONLINEAR MIXED EFFECTS MODEL PROGRAM (NONMEM) VERSION 7.2.0
 ORIGINALLY DEVELOPED BY STUART BEAL, LEWIS SHEINER, AND ALISON
 BOECKMANN CURRENT DEVELOPERS ARE ROBERT BAUER, ICON DEVELOPMENT
 SOLUTIONS, AND ALISON BOECKMANN. IMPLEMENTATION, EFFICIENCY, AND
 STANDARDIZATION PERFORMED BY NOUS INFOSYSTEMS.

PROBLEM NO.: 1
 NEUTROPHIL DYNAMICS MODEL
 NO. OF DATA RECS IN DATA SET: 1458
 NO. OF DATA ITEMS IN DATA SET: 23
 TOT. NO. OF OBS RECS: 1140
 TOT. NO. OF INDIVIDUALS: 84
 GENERAL NONLINEAR KINETICS MODEL USING LSODA (ADVAN13)
 #METH: First Order Conditional Estimation

MONITORING OF SEARCH:

0ITERATION NO.: 0 OBJECTIVE VALUE: -699.061748134092
 NO. OF FUNC. EVALS.: 12
 CUMULATIVE NO. OF FUNC. EVALS.: 12

NPARAMETR: 1.4800E+02 6.6000E-02 1.5400E-01 6.8400E-01 3.5400E+00
 2.3800E+00 2.0000E-03 3.0000E-03 9.2000E-02 3.2800E-01
 4.7200E-01 6.5300E-01 2.1000E+00 1.6800E-01 1.2300E-01
 1.2010E+00

PARAMETER: 1.0000E-01 1.0000E-01 1.0000E-01 1.0000E-01 1.0000E-01
 1.0000E-01 1.0000E-01 1.0000E-01 1.0000E-01 1.0000E-01
 1.0000E-01 1.0000E-01 1.0000E-01 1.0000E-01 1.0000E-01
 1.0000E-01

GRADIENT: -3.3380E+00 8.4528E+00 -4.1385E+01 2.5621E+00 2.5678E+00
 1.0542E+02 1.4802E+02 -1.9044E+02 -2.6958E+00 8.2458E+00
 -1.2677E+01 2.4842E+01 2.4501E+01 -8.8354E+00 4.8404E+01
 7.8254E+00

0ITERATION NO.: 5 OBJECTIVE VALUE: -755.772576238753
 NO. OF FUNC. EVALS.: 15
 CUMULATIVE NO. OF FUNC. EVALS.: 84

NPARAMETR: 1.4774E+02 6.3631E-02 1.6396E-01 6.7129E-01 3.5352E+00
 2.2540E+00 1.9923E-03 3.4593E-03 9.3000E-02 3.2534E-01
 4.8740E-01 7.2693E-01 1.9542E+00 1.8468E-01 4.8634E-02

1.0997E+00

PARAMETER: 9.3031E-02 5.7999E-02 2.6218E-01 -1.1007E-02 9.2028E-02
 2.9227E-02 9.6079E-02 2.4720E-01 1.1847E-01 7.6482E-02
 1.1605E-01 1.0955E-01 -5.9347E-02 1.4732E-01 -3.6393E-01
 5.5956E-02

GRADIENT: 5.5196E+00 -1.8772E+00 1.6707E+01 9.5617E+01 -4.2208E+00
 2.1060E+02 -9.2626E+01 7.8333E+01 1.0627E+00 -1.1087E+01
 -7.2719E+00 2.3739E+01 -1.5826E+01 5.8482E+00 3.6633E+01
 2.3188E+00

0ITERATION NO.: 10 OBJECTIVE VALUE: -763.820153719314

NO. OF FUNC. EVALS.: 13

CUMULATIVE NO. OF FUNC. EVALS.: 149

NPARAMETR: 1.4351E+02 7.2242E-02 1.4435E-01 6.8274E-01 3.5605E+00
 2.3176E+00 1.8421E-03 3.3062E-03 8.1876E-02 3.2322E-01
 5.5683E-01 7.0115E-01 1.8178E+00 1.8849E-01 1.9993E-02
 1.0820E+00

PARAMETER: -2.3612E-02 2.0486E-01 -6.1461E-02 8.9130E-02 1.3366E-01
 6.5260E-02 1.6149E-02 2.0036E-01 -9.3875E-02 5.7952E-02
 1.8264E-01 9.8857E-02 -2.3384E-02 1.5754E-01 -8.0840E-01
 4.7840E-02

GRADIENT: 2.8728E+00 1.8239E+00 1.4073E+01 9.5249E+01 -2.8847E+00
 -1.9338E+02 -9.1075E+01 8.7052E+01 3.1134E-01 -1.3821E+01
 -2.7610E+00 3.6749E+01 -8.3905E+00 1.1732E+01 -7.6831E+00
 -4.8978E+00

0ITERATION NO.: 15 OBJECTIVE VALUE: -766.907529512314

NO. OF FUNC. EVALS.: 13

CUMULATIVE NO. OF FUNC. EVALS.: 215

NPARAMETR: 1.4069E+02 6.8458E-02 1.4810E-01 6.8501E-01 3.5778E+00
 2.3650E+00 1.9140E-03 3.3792E-03 8.4805E-02 3.2592E-01
 4.3993E-01 5.7657E-01 1.6620E+00 1.7130E-01 2.1101E-02
 9.8979E-01

PARAMETER: -1.0380E-01 1.4224E-01 1.9619E-03 1.0869E-01 1.6199E-01
 9.1702E-02 5.5178E-02 2.2295E-01 -3.6366E-02 8.1640E-02
 6.4818E-02 9.1458E-02 -3.8936E-02 1.0973E-01 -7.8143E-01
 3.2940E-03

GRADIENT: 1.2639E+00 -8.7870E-01 8.5307E-01 3.3312E+01 1.7520E-01

5.3657E+01 -9.0021E+00 -3.8473E+00 2.8073E-01 -6.3954E+00
 1.3897E+01 1.8902E+01 -9.3803E+00 9.9469E-01 -4.8708E+00
 -6.0199E+00

0ITERATION NO.: 20 OBJECTIVE VALUE: -768.564329745201
 NO. OF FUNC. EVALS.: 17
 CUMULATIVE NO. OF FUNC. EVALS.: 294

NPARAMETR: 1.4301E+02 6.4477E-02 1.5412E-01 6.8438E-01 3.5592E+00
 2.3744E+00 1.9723E-03 3.4464E-03 8.7896E-02 3.2674E-01
 5.0529E-01 6.0113E-01 1.8324E+00 1.6991E-01 2.3559E-02
 1.0877E+00

PARAMETER: -3.7830E-02 7.3148E-02 1.0201E-01 1.0323E-01 1.3150E-01
 9.6932E-02 8.5785E-02 2.4333E-01 2.3003E-02 8.8831E-02
 1.3408E-01 8.8973E-02 6.5682E-02 1.0566E-01 -7.2634E-01
 5.0467E-02

GRADIENT: 9.2777E-02 -3.1022E-01 5.4766E-01 3.5755E+00 9.5704E-02
 5.9275E+00 -3.0643E+00 2.3071E+00 5.5704E-02 2.7340E-02
 -4.9564E-01 -8.7490E-01 -4.5759E-01 -2.1730E-02 -3.4527E-01
 8.6963E-02

0ITERATION NO.: 25 OBJECTIVE VALUE: -768.578699327952
 NO. OF FUNC. EVALS.: 27
 CUMULATIVE NO. OF FUNC. EVALS.: 378

NPARAMETR: 1.4343E+02 6.6044E-02 1.5428E-01 6.8358E-01 3.5565E+00
 2.3697E+00 1.9834E-03 3.4581E-03 8.8472E-02 3.2680E-01
 5.0525E-01 6.0109E-01 1.8211E+00 1.6970E-01 2.3827E-02
 1.0893E+00

PARAMETER: -2.6014E-02 1.0076E-01 1.0468E-01 9.6402E-02 1.2706E-01
 9.4305E-02 9.1498E-02 2.4683E-01 3.3930E-02 8.9358E-02
 1.3404E-01 8.8970E-02 6.0618E-02 1.0503E-01 -7.2069E-01
 5.1196E-02

GRADIENT: 5.4450E-03 -2.4293E-02 -1.9876E-02 -3.4370E-02 -1.2304E-02
 -5.8957E-01 -2.7081E-01 -7.0040E-01 9.3024E-03 4.0510E-02
 5.6712E-02 -5.8593E-02 1.5898E-02 3.4938E-02 7.7134E-03
 2.8767E-02

0ITERATION NO.: 30 OBJECTIVE VALUE: -768.581681667347
 NO. OF FUNC. EVALS.: 23
 CUMULATIVE NO. OF FUNC. EVALS.: 496

NPARAMETR: 1.4373E+02 6.6145E-02 1.5468E-01 6.8391E-01 3.5557E+00
 2.3737E+00 1.9926E-03 3.4722E-03 8.8374E-02 3.2677E-01
 5.0183E-01 5.9804E-01 1.8186E+00 1.6962E-01 2.3878E-02
 1.0877E+00

PARAMETER: -1.7392E-02 1.0253E-01 1.1125E-01 9.9267E-02 1.2575E-01
 9.6530E-02 9.6198E-02 2.5106E-01 3.2083E-02 8.9091E-02
 1.3064E-01 8.8820E-02 6.0588E-02 1.0481E-01 -7.1960E-01
 5.0450E-02

GRADIENT: -3.0612E-03 -2.7792E-03 5.2775E-03 -1.3944E-02 -8.8001E-03
 2.6198E-03 -1.9717E-02 2.3326E-02 -5.5038E-03 -4.6461E-03
 -6.4177E-03 3.2685E-02 -1.0685E-03 2.2603E-03 2.5856E-03
 5.9674E-04

0ITERATION NO.: 32 OBJECTIVE VALUE: -768.581685749874
 NO. OF FUNC. EVALS.: 38
 CUMULATIVE NO. OF FUNC. EVALS.: 557

NPARAMETR: 1.4374E+02 6.6145E-02 1.5468E-01 6.8392E-01 3.5557E+00
 2.3737E+00 1.9926E-03 3.4722E-03 8.8376E-02 3.2677E-01
 5.0187E-01 5.9805E-01 1.8186E+00 1.6962E-01 2.3878E-02
 1.0877E+00

PARAMETER: -1.7301E-02 1.0253E-01 1.1121E-01 9.9270E-02 1.2582E-01
 9.6523E-02 9.6204E-02 2.5106E-01 3.2130E-02 8.9095E-02
 1.3068E-01 8.8817E-02 6.0625E-02 1.0481E-01 -7.1962E-01
 5.0445E-02

GRADIENT: -3.9803E-01 5.4057E-01 -5.3732E-02 4.6796E-02 -3.5152E-01
 2.7154E-01 4.4023E-01 6.7806E-02 4.3491E-01 -3.3205E-01
 4.1082E-01 3.8563E-01 -2.4022E-01 -7.0593E-01 -1.0883E-01
 -8.1441E-01

Elapsed estimation time in seconds: 19566.57

OMINIMIZATION SUCCESSFUL
 HOWEVER, PROBLEMS OCCURRED WITH THE MINIMIZATION.
 REGARD THE RESULTS OF THE ESTIMATION STEP CAREFULLY, AND ACCEPT THEM ONLY
 AFTER CHECKING THAT THE COVARIANCE STEP PRODUCES REASONABLE OUTPUT.
 NO. OF FUNCTION EVALUATIONS USED: 557
 NO. OF SIG. DIGITS IN FINAL EST.: 4.2

MINIMUM VALUE OF OBJECTIVE FUNCTION -768.582

ETABAR IS THE ARITHMETIC MEAN OF THE ETA-ESTIMATES,

AND THE P-VALUE IS GIVEN FOR THE NULL HYPOTHESIS THAT THE TRUE MEAN IS 0.

ETABAR: -5.9961E-02 2.0644E-01 2.4011E-02 1.6487E-03 -1.3058E01
 SE: 5.9323E-02 1.0583E-01 4.1794E-02 1.3545E-02 8.3303E-02
 P VAL.: 3.1213E-01 5.1102E-02 5.6563E-01 9.0312E-01 1.1699E-01

ETAshrink(%): 2.2792E+01 2.7641E+01 6.4347E+00 1.9177E+01 2.6354E+01
 EPSshrink(%): 1.2294E+01

FINAL PARAMETER ESTIMATE

THETA - VECTOR OF FIXED EFFECTS PARAMETERS *****

TH 1 TH 2 TH 3 TH 4 TH 5 TH 6 TH 7
 1.44E+02 6.61E-02 1.55E-01 6.84E-01 3.56E+00 2.37E+00 1.99E-03

TH 8 TH 9 TH 10
 3.47E-03 8.84E-02 3.27E-01

OMEGA - COV MATRIX FOR RANDOM EFFECTS - ETAS *****

	ETA1	ETA2	ETA3	ETA4	ETA5
ETA1	5.02E-01				
ETA2	5.98E-01	1.82E+00			
ETA3	0.00E+00	0.00E+00	1.70E-01		
ETA4	0.00E+00	0.00E+00	0.00E+00	2.39E-02	
ETA5	0.00E+00	0.00E+00	0.00E+00	0.00E+00	1.09E+00

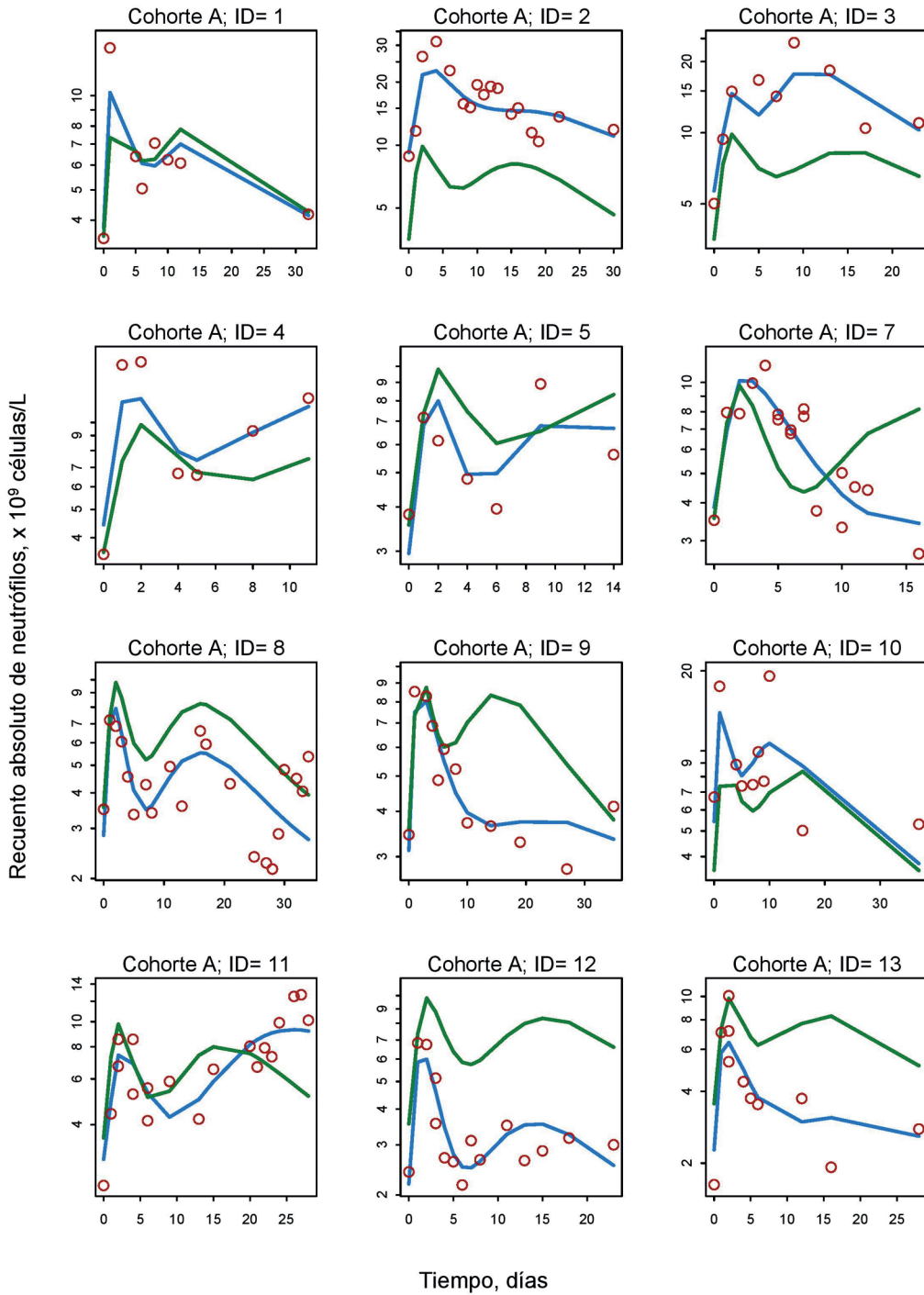
SIGMA - COV MATRIX FOR RANDOM EFFECTS - EPSILONS *****

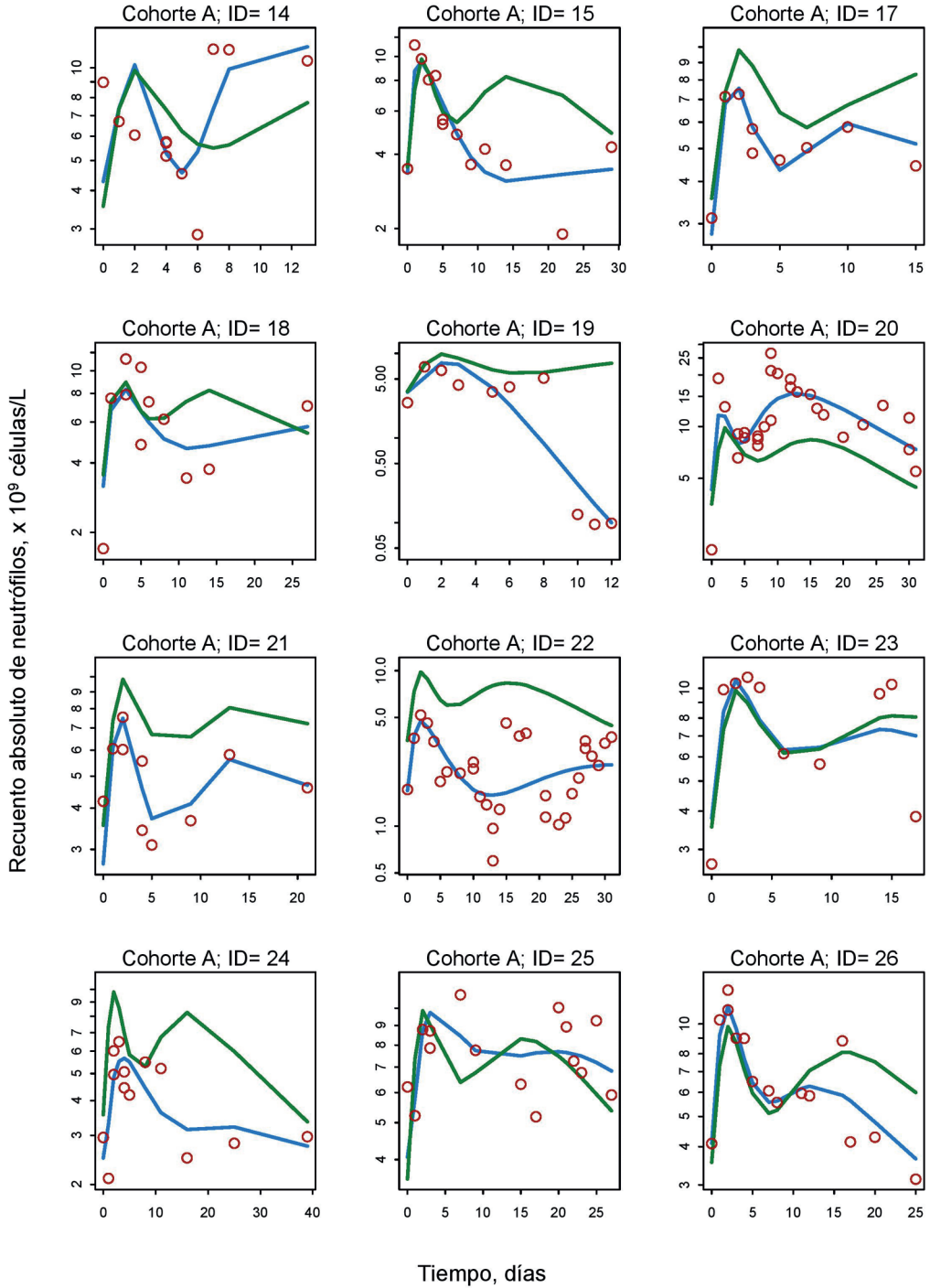
EPS1 1.00E+00

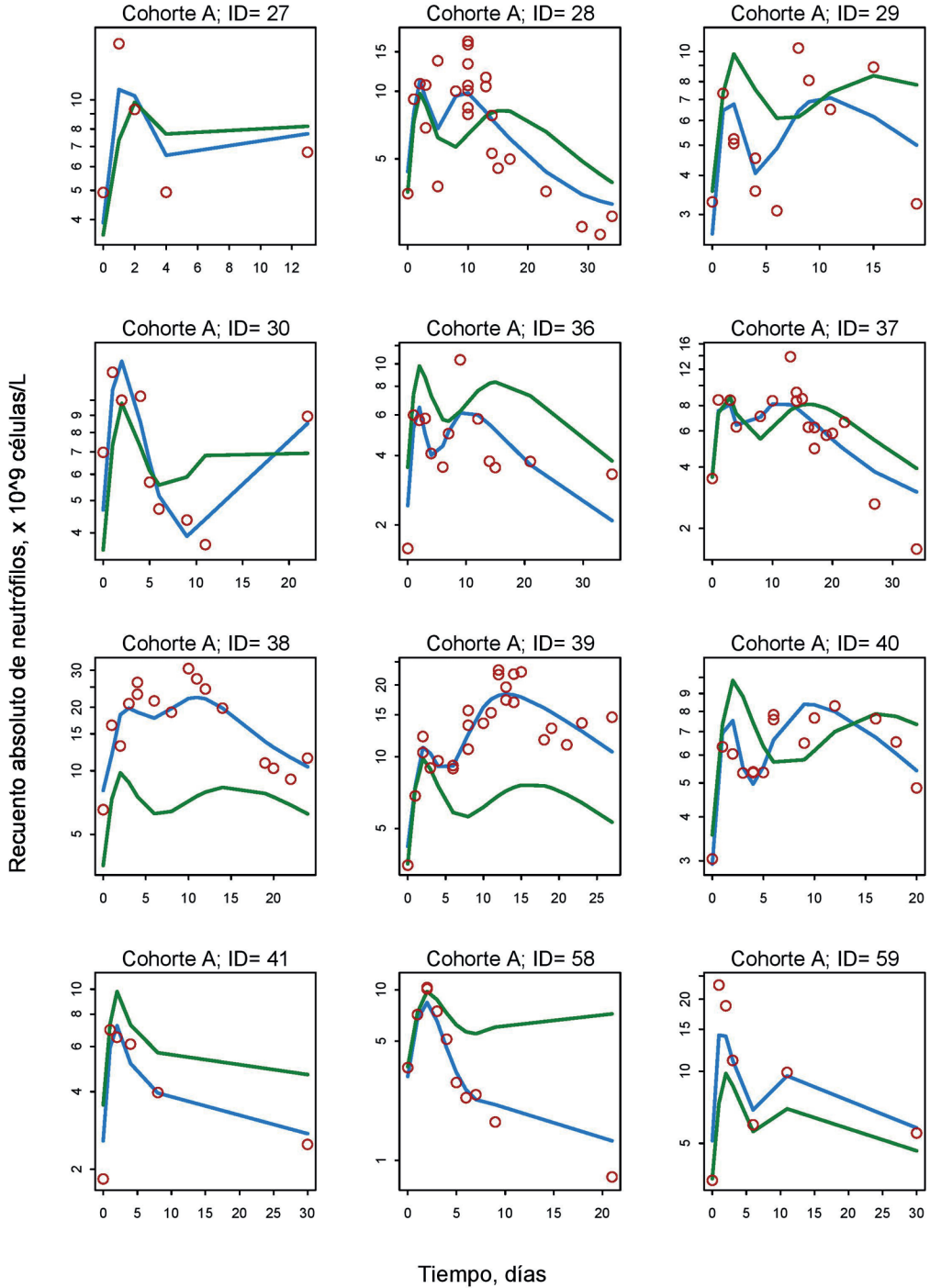
7.5. ANEXO V - DINÁMICA DE LOS NEUTRÓFILOS

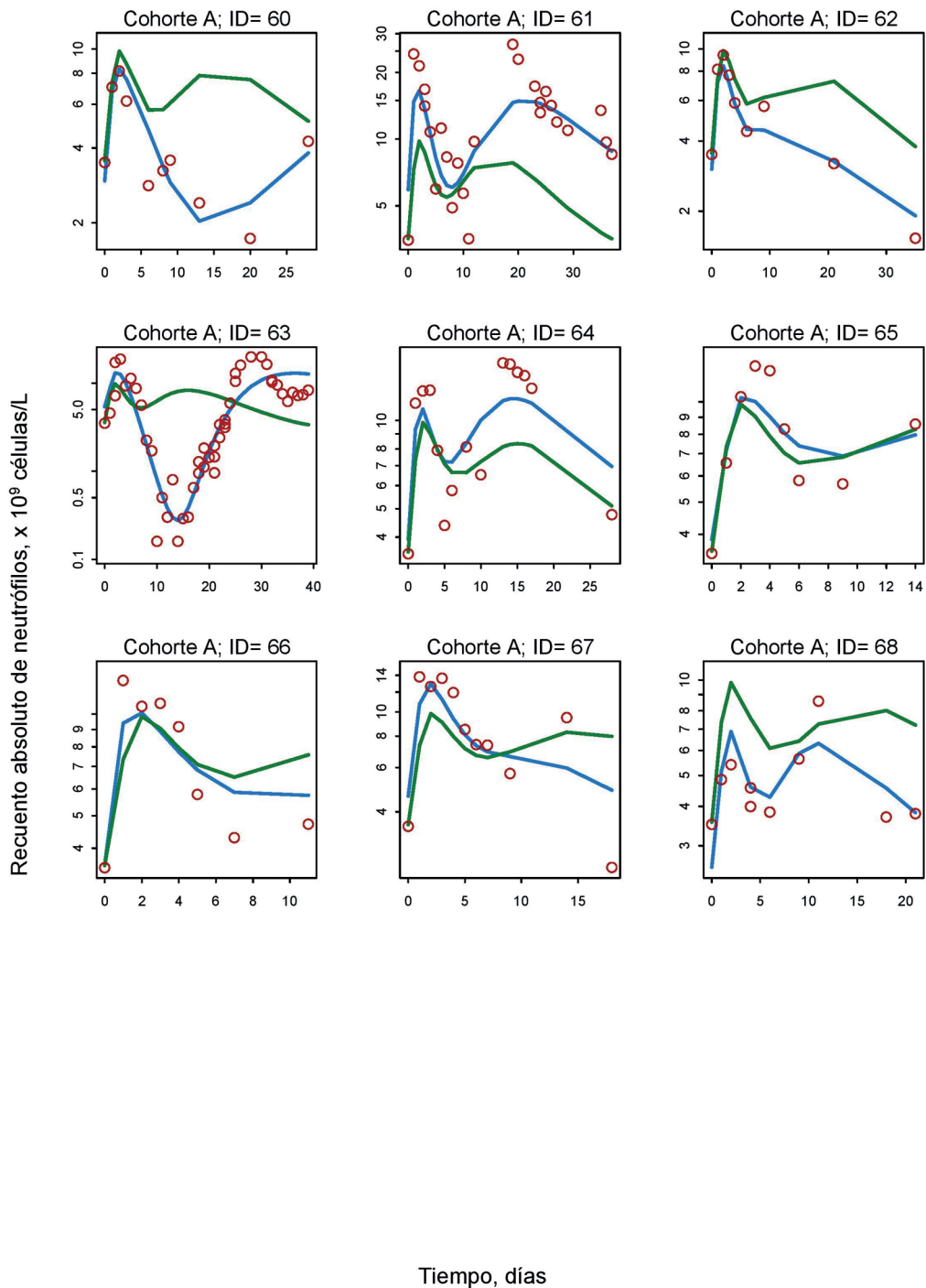
A) DINÁMICA DE LOS NEUTRÓFILOS EN PACIENTES TRATADOS CON CRS Y HIO DILUIDO EN ICODEXTRINA 4%

A continuación se muestran los perfiles individuales de los recuentos absolutos de neutrófilos observados para cada tiempo. En las figuras se representan el recuentos absolutos de neutrófilos observados (círculos rojos), la predicción individual (línea azul) y la predicción poblacional (línea verde) del modelo farmacodinámico del Artículo IV.



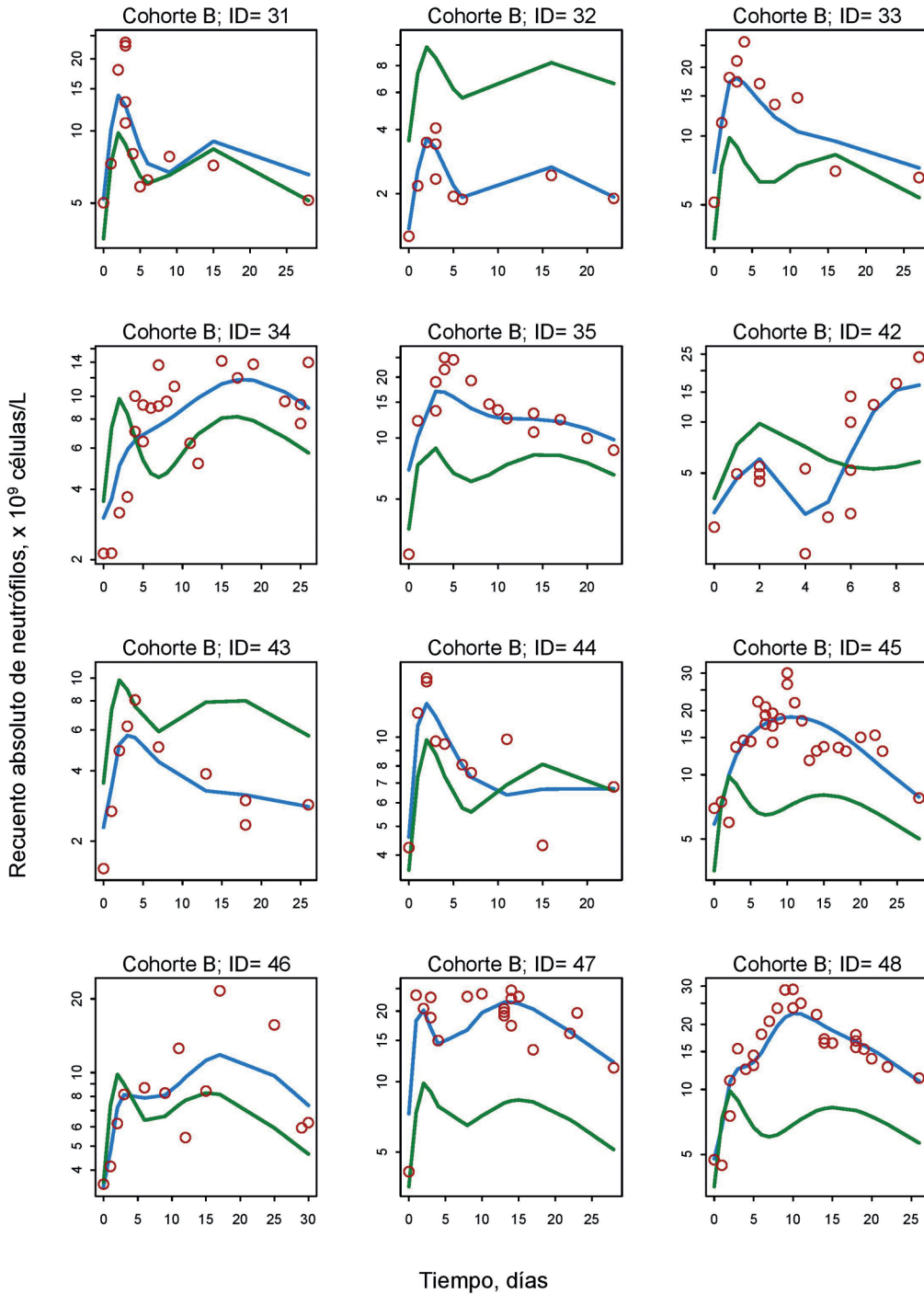


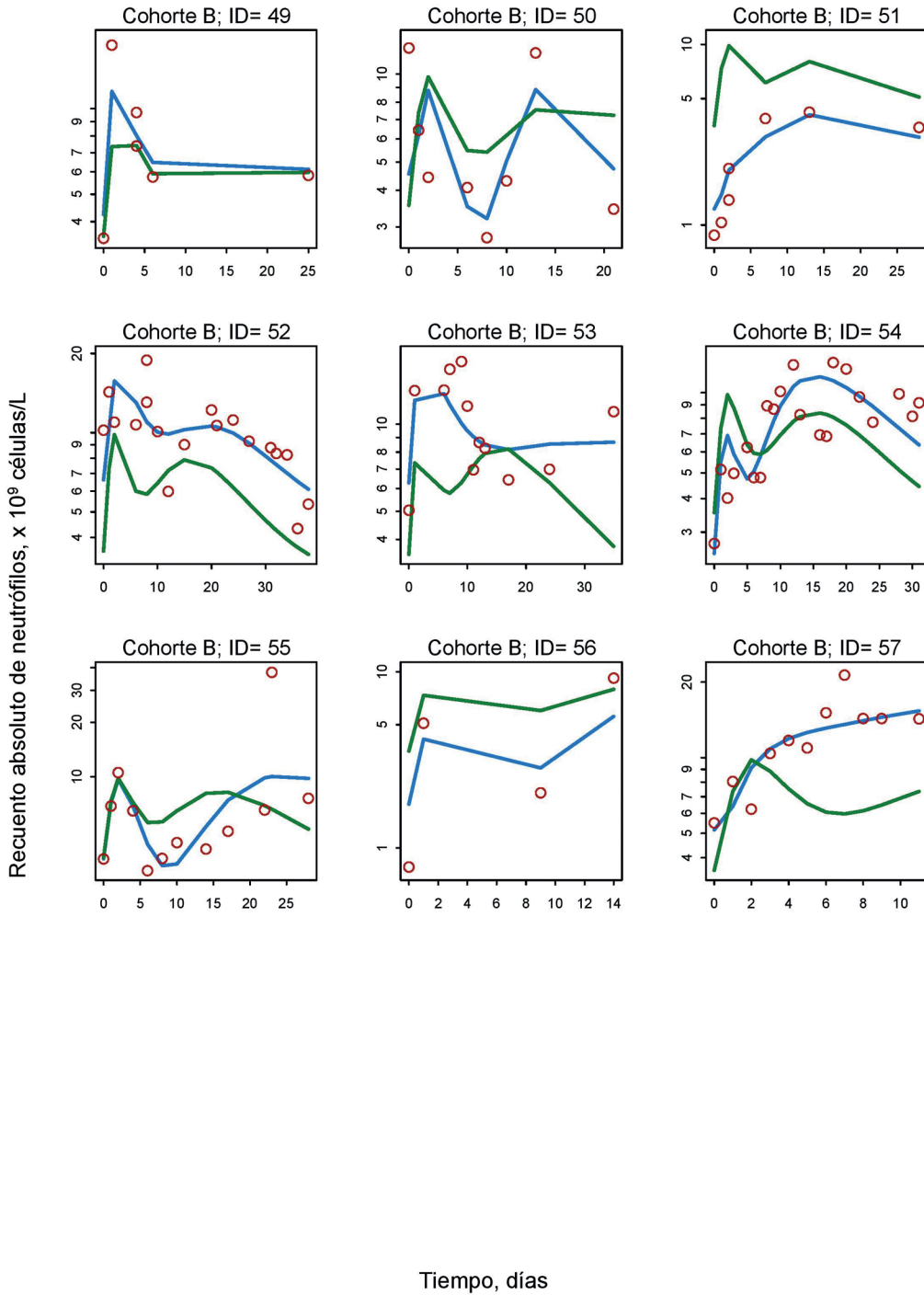




B) DINÁMICA DE LOS NEUTRÓFILOS EN PACIENTES TRATADOS CON CRS Y HIO DILUIDO EN DEXTROSA 5% (COHORTE B)

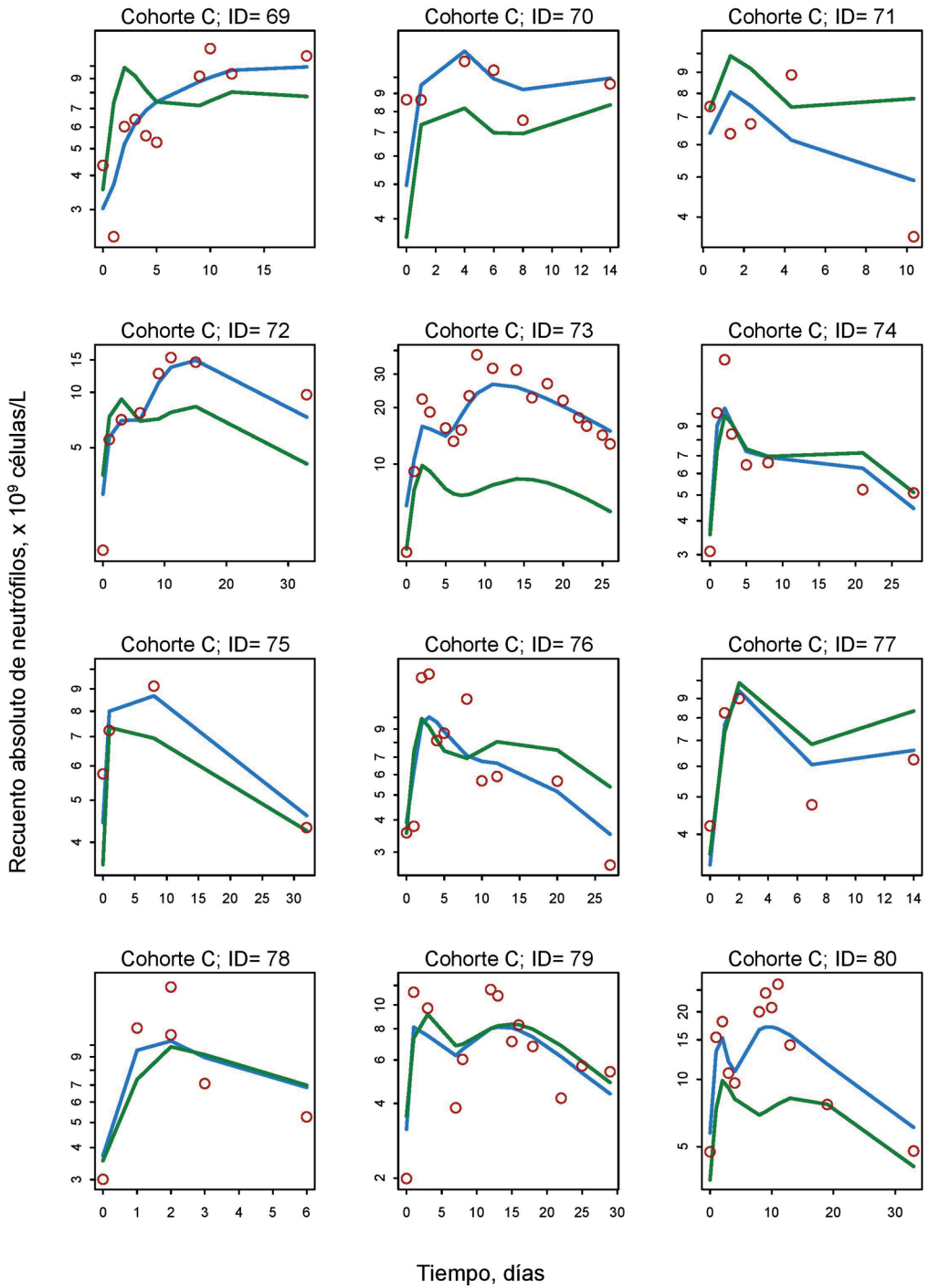
A continuación se muestran los perfiles individuales de los recuentos absolutos de neutrófilos observados para cada tiempo. En las figuras se representan el recuentos absolutos de neutrófilos observados (círculos rojos), la predicción individual (línea azul) y la predicción poblacional (línea verde) del modelo farmacodinámico del Artículo IV.

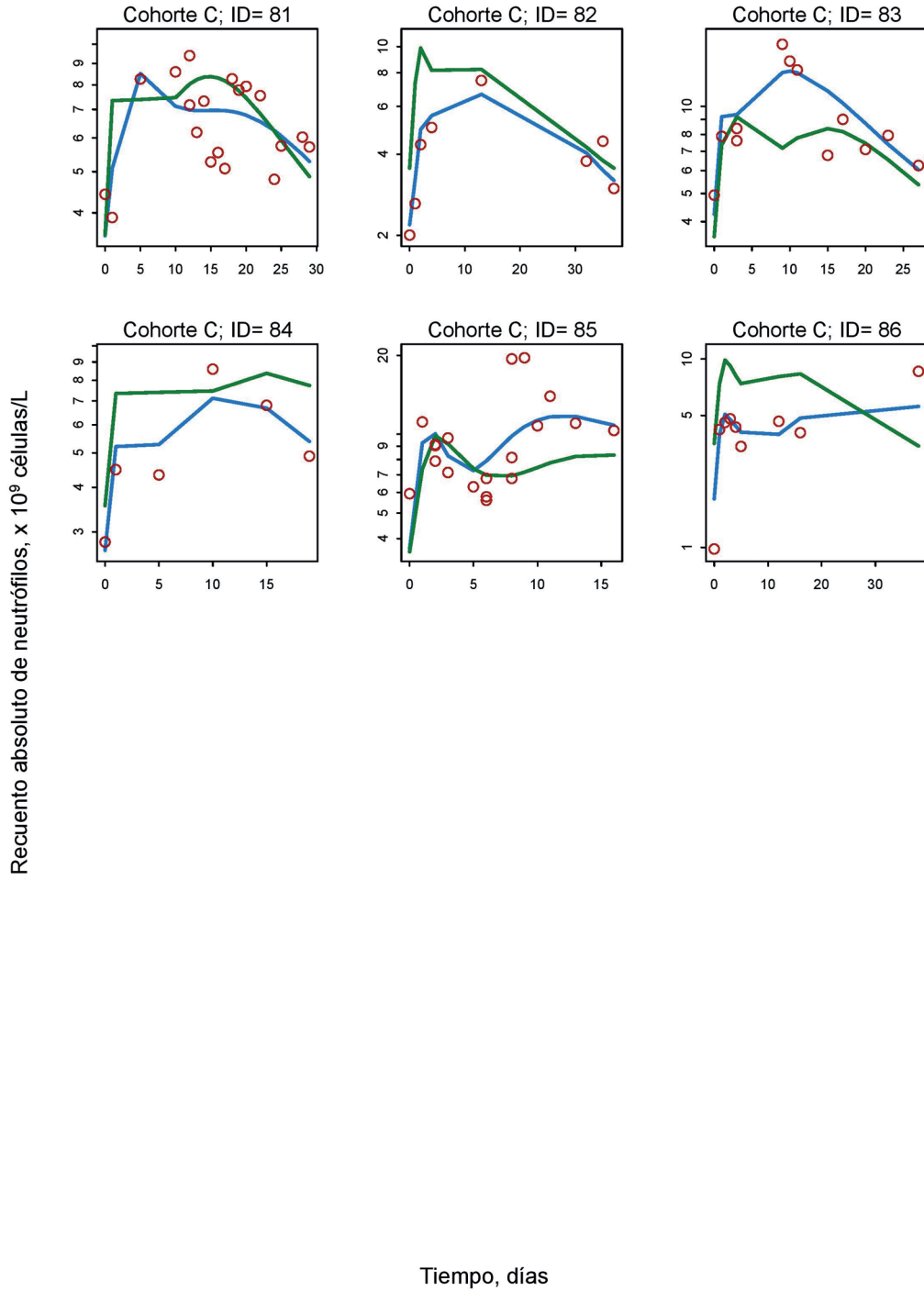




C) DINÁMICA DE LOS NEUTRÓFILOS EN PACIENTES TRATADOS ÚNICAMENTE CON CRS (COHORTE C)

A continuación se muestran los perfiles individuales de los recuentos absolutos de neutrófilos observados para cada tiempo. En las figuras se representan el recuentos absolutos de neutrófilos observados (círculos rojos), la predicción individual (línea azul) y la predicción poblacional (línea verde) del modelo farmacodinámico del Artículo IV.





7.6. ANEXO IV - ARCHIVOS NONMEM DEL MODELO PK/PD DEL ARTÍCULO V

A) ARCHIVO CONTROL NONMEM

```
$PROB PLATELET DYNAMICS MODEL

$DATA Dataplatelets.csv IGNORE=#

$INPUT ID TIM TIME AMT CMT PLAQ DV=LNPL EVID DOSE VOL DUR ET1 ET2 ET3 ET4
        ET5 AGE SEX BSA ESPL LP HIO

$SUB ADVAN13 TRANS1 TOL=9

$MODEL
  COMP = (DEPOT)           ;#1 ABS
  COMP = (CENTRAL)        ;#2 CENTRAL
  COMP = (PERIP)          ;#3 PERIP

  COMP = (SENS)           ;#4 PROL
  COMP = (CIRC2)           ;#5 CIRC2
  COMP = (CIRC3)           ;#6 CIRC3
  COMP = (CIRC4)           ;#7 CIRC4
  COMP = (CIRC1)           ;#8 CIRC1
  COMP = (TRANS)           ;#9 TRANS
  COMP = (PROLEFF)         ;#10 PROL_EFF
  COMP = (MATUEFF)         ;#11 MATU_EFF
  COMP = (ELIM)            ;#12 ELIM_EFF
  COMP = (CIRC5)           ;#13 CIRC5

$PK

;-----PK MODEL PARAMETERS

V1 = 2.02 * VOL * EXP(-0.152*LP) * EXP(ET1)
CL = 4.19 * EXP(ET2)
CLP = 3.48 * EXP(ET3)
V2 = 40.5 * EXP(ET4)
Q2 = 73.3
V3 = 118 * EXP(ET5)

K12 = CL/V1
K20 = CLP/V2
K23 = Q2/V2
K32 = Q2/V3
```


;-----PD MODEL PARAMETERS-----

```

BASE    = THETA (4) *EXP (ETA (3))
KTR     = THETA (1) *EXP (ETA (1))
KSO     = THETA (13) * (THETA (16)**ESPL) *EXP (ETA (8))
ALPHA   = 0
IF (HIO.EQ.1) ALPHA = THETA (2) *EXP (ETA (2))
BETA    = THETA (14)
POW     = THETA (3)
F9      = THETA (5)
F10     = THETA (6)
F11     = THETA (7)
F12     = THETA (12)
KOUT    = THETA (8) *EXP (ETA (4))
KOUP    = THETA (9) *EXP (ETA (5))
KOUM    = THETA (10) *EXP (ETA (6))
KOUE    = THETA (11) *EXP (ETA (7))
SHED    = 4000
NLP     = 5
    
```

;-----INITIAL CONDITIONS-----

```

A_0 (4)  = (KTR+KSO) *BASE / (KTR*SHED*NLP) ;#4  PROL
A_0 (5)  = BASE /NLP ;#5  CIRC2
A_0 (6)  = BASE /NLP ;#6  CIRC3
A_0 (7)  = BASE /NLP ;#7  CIRC4
A_0 (8)  = BASE /NLP ;#8  CIRC1
A_0 (9)  = 0 ;#9  TRANS
A_0 (10) = 0 ;#10 PROLIFERATION EFFECT
A_0 (11) = 0 ;#11 MATURATION EFFECT
A_0 (12) = 0 ;#12 ELIMINATION EFFECT
A_0 (13) = BASE /NLP ;#13 CIRC5
    
```

```

$DES
DADT (1) = -K12*A (1)
DADT (2) = K12*A (1) + K32*A (3) - K23*A (2) - K20*A (2)
DADT (3) = - K32*A (3) + K23*A (2)
PLT      = A (5)+A (6)+A (7)+A (8)+A (13)+A (9)
CP       = A (2) /V2
DRUG     = (ALPHA*CP+0.0001)**BETA
FDB      = (BASE/PLT)**POW
KTRP     = KTR* (1+A (10))
KTRM     = KTR* (1+A (11))
KS       = KSO* (1+A (12))
DADT (4) = - KTRM*A (4) + KTRP*A (4) * (1-DRUG) *FDB
DADT (8) = - (KTRM + KS) *A (8) + KTRM*SHED*A (4)
DADT (5) = - (KTRM + KS) *A (5) + KTRM*A (8)
DADT (6) = - (KTRM + KS) *A (6) + KTRM*A (5)
    
```

```

DADT(7) = - (KTRM + KS)*A(7) + KTRM*A(6)
DADT(13) = - (KTRM + KS)*A(13) + KTRM*A(7)
DADT(9) = - KOUT*A(9)
DADT(10) = - KOUP*A(10)
DADT(11) = - KOUM*A(11)
DADT(12) = - KOUE*A(12)

```

```

$ERROR IPRE = LOG(A(5)+A(6)+A(7)+A(8)+A(13)+A(9)+0.00001)
DE = THETA(15)
Y = IPRE + DE*EPS(1)
IRES = DV - IPRE

```

```

$THETA (0,0.007) ;KTR
(0,0.881) ;ALPHA
(0,0.621) ;POW
(100,237) ;BASE
(100,255) ;TRANS
(0,1.09) ;PROL_EFF
0 FIX ;MATU_EFF
(0,0.104) ;KOUT
(0,0.003) ;KOUP
0 FIX ;KOUM
0 FIX ;KOUE
0 FIX ;ELIM_EFF
(0,0.009) ;KSO
(0,2.63) ;BETA
(0,0.255) ;DE
(0,0.475) ;SPL EFFECT IN KSO

```

```

$OMEGA 0.222 ;IIV KTR
0.324 ;IIV ALPHA
0.108 ;IIV BASE
0.394 ;IIV KOUT
0.733 ;IIV KOUP
0 FIX ;IIV KOUM
0 FIX ;IIV KOUE
0.635 ;IIV KSO

```

```

$SIGMA 1 FIX

```

```

$EST METHOD=1 POSTHOC SIGL=9 NSIG=3 NOABORT MAXEVAL=9999 PRINT=5
MSFO=INTER.SSC

```

```

$COV PRINT=E

```

B) ARCHIVO SALIDA NONMEM

1NONLINEAR MIXED EFFECTS MODEL PROGRAM (NONMEM) VERSION 7.2.0
 ORIGINALLY DEVELOPED BY STUART BEAL, LEWIS SHEINER, AND ALISON
 BOECKMANN CURRENT DEVELOPERS ARE ROBERT BAUER, ICON DEVELOPMENT
 SOLUTIONS, AND ALISON BOECKMANN. IMPLEMENTATION, EFFICIENCY, AND
 STANDARDIZATION PERFORMED BY NOUS INFOSYSTEMS.

PROBLEM NO.: 1
 PLATELET DYNAMICS MODEL
 NO. OF DATA RECS IN DATA SET: 1386
 NO. OF DATA ITEMS IN DATA SET: 23
 TOT. NO. OF OBS RECS: 993
 TOT. NO. OF INDIVIDUALS: 80
 GENERAL NONLINEAR KINETICS MODEL USING LSODA (ADVAN13)
 #METH: First Order Conditional Estimation

MONITORING OF SEARCH:

0ITERATION NO.: 0 OBJECTIVE VALUE: -1044.83547293343
 NO. OF FUNC. EVALS.: 14
 CUMULATIVE NO. OF FUNC. EVALS.: 14

NPARAMETR: 9.5900E-03 8.9100E-01 5.1200E-01 2.3700E+02 2.2800E+02
 6.9800E-01 1.0200E-01 2.9000E-03 5.5000E-03 2.6300E+00
 2.5400E-01 5.7000E-01 2.1500E-01 3.0100E-01 1.0700E-01
 4.3600E-01 1.1200E+00 7.1200E-01

PARAMETER: 1.0000E-01 1.0000E-01 1.0000E-01 1.0000E-01 1.0000E-01
 1.0000E-01 1.0000E-01 1.0000E-01 1.0000E-01 1.0000E-01
 1.0000E-01 1.0000E-01 1.0000E-01 1.0000E-01 1.0000E-01
 1.0000E-01 1.0000E-01 1.0000E-01

GRADIENT: -1.0730E+01 -3.0788E+00 2.1628E+01 2.0364E+01 -2.2747E-01
 -4.0071E+01 3.4609E-01 1.2408E+01 -4.1247E+01 -1.8379E+00
 -3.3094E+01 -1.3030E+01 3.0219E-01 2.9058E+00 -6.5267E-01
 1.4354E-01 -3.7882E+00 -2.2762E+01

0ITERATION NO.: 5 OBJECTIVE VALUE: -1052.50498784182
 NO. OF FUNC. EVALS.: 15
 CUMULATIVE NO. OF FUNC. EVALS.: 91

NPARAMETR: 9.1984E-03 8.5727E-01 5.0490E-01 2.3260E+02 2.2858E+02
 7.8100E-01 1.0140E-01 2.7709E-03 8.4460E-03 2.6263E+00
 2.5524E-01 6.3311E-01 1.9811E-01 2.8445E-01 1.1036E-01
 4.3369E-01 9.9744E-01 9.3393E-01

170

PARAMETER: 5.8306E-02 6.1413E-02 8.6031E-02 6.7378E-02 1.0451E-01
 2.1236E-01 9.4086E-02 5.4452E-02 5.2894E-01 9.8585E-02
 1.0486E-01 2.0501E-01 5.9090E-02 7.1731E-02 1.1545E-01
 9.7345E-02 4.2054E-02 2.3566E-01

GRADIENT: 9.8275E+00 -4.1019E-02 -1.5678E+00 -1.2200E+01 -2.7383E-01
 7.4523E+00 1.7605E-01 -9.1643E+00 1.2703E+01 -4.9468E+00
 3.0421E+00 9.1373E+00 -5.3913E+00 -4.1309E+00 8.8798E-01
 1.3530E-01 1.7939E+00 1.3957E+01

0ITERATION NO.: 10 OBJECTIVE VALUE: -1054.45872751859
 NO. OF FUNC. EVALS.: 15
 CUMULATIVE NO. OF FUNC. EVALS.: 169

NPARAMETR: 7.6572E-03 8.5951E-01 5.8112E-01 2.3666E+02 2.3184E+02
 1.0137E+00 1.0024E-01 3.3993E-03 1.0220E-02 2.5916E+00
 2.5529E-01 4.9087E-01 2.1311E-01 3.5659E-01 1.0920E-01
 4.2081E-01 7.0153E-01 7.6332E-01

PARAMETER: -1.2508E-01 6.4021E-02 2.2663E-01 9.7486E-02 1.2958E-01
 4.7316E-01 8.2574E-02 2.5887E-01 7.1965E-01 8.5303E-02
 1.0505E-01 -4.9459E-02 9.5595E-02 1.8473E-01 1.1020E-01
 8.2271E-02 -1.3391E-01 1.3480E-01

GRADIENT: 1.7129E+01 5.9077E+00 8.9745E+00 -8.8020E+00 -2.7376E-01
 4.6901E+00 5.7723E-02 -2.7429E+00 1.9908E+01 5.5295E+00
 -1.9503E+00 6.5879E+00 2.6082E+00 6.6164E+00 -7.9830E-02
 3.5976E-02 -3.2551E+00 9.0755E+00

0ITERATION NO.: 15 OBJECTIVE VALUE: -1055.83532457425
 NO. OF FUNC. EVALS.: 16
 CUMULATIVE NO. OF FUNC. EVALS.: 248

NPARAMETR: 7.8770E-03 8.5348E-01 5.5520E-01 2.3677E+02 2.4574E+02
 1.0102E+00 1.0885E-01 3.7198E-03 9.3812E-03 2.5428E+00
 2.5623E-01 4.8746E-01 2.0503E-01 3.4337E-01 1.0573E-01
 3.8408E-01 6.4643E-01 7.3456E-01

PARAMETER: -9.6772E-02 5.6974E-02 1.8101E-01 9.8285E-02 2.2978E-01
 4.6966E-01 1.6500E-01 3.4895E-01 6.3396E-01 6.6296E-02
 1.0875E-01 -5.6425E-02 7.6250E-02 1.6585E-01 9.4010E-02
 3.6609E-02 -1.7481E-01 1.1560E-01

GRADIENT: 1.0728E+01 -2.3024E+00 9.3123E+00 -5.5262E+00 -4.4674E-01
 2.1208E+00 1.2442E+00 3.5796E+00 8.0033E+00 -5.6257E-01
 8.3819E+00 2.3433E+00 1.7116E+00 2.1849E+00 -3.0549E+00
 -5.7200E-01 -3.2516E+00 5.5918E+00

Anexo VI - Archivos NONMEM del Modelo PK/PD del Artículo V

0ITERATION NO.: 20 OBJECTIVE VALUE: -1056.74649079583
 NO. OF FUNC. EVALS.: 15
 CUMULATIVE NO. OF FUNC. EVALS.: 325

NPARAMETR: 7.1031E-03 8.7970E-01 6.2401E-01 2.3738E+02 2.4733E+02
 1.0914E+00 1.0656E-01 3.4064E-03 8.7344E-03 2.5860E+00
 2.5527E-01 4.8243E-01 2.2153E-01 3.2980E-01 1.0825E-01
 4.0235E-01 7.3271E-01 6.4148E-01

PARAMETER: -2.0020E-01 8.7239E-02 2.9784E-01 1.0276E-01 2.4063E-01
 5.4699E-01 1.4374E-01 2.6095E-01 5.6252E-01 8.3111E-02
 1.0500E-01 -6.6804E-02 1.1496E-01 1.4569E-01 1.0580E-01
 5.9834E-02 -1.1217E-01 4.7848E-02

GRADIENT: 1.1452E+00 -6.7887E-01 2.3019E+00 7.0886E-01 -2.7530E-01
 -5.3928E-01 7.4746E-01 -1.3268E-01 -7.6142E-01 -1.3757E+00
 -3.3546E-01 2.1260E-01 -3.2582E-01 1.8755E-01 -1.1490E-01
 -5.3049E-02 -7.1226E-01 4.8343E-01

0ITERATION NO.: 25 OBJECTIVE VALUE: -1056.78894429293
 NO. OF FUNC. EVALS.: 15
 CUMULATIVE NO. OF FUNC. EVALS.: 402

NPARAMETR: 7.0820E-03 8.7567E-01 6.2269E-01 2.3732E+02 2.5395E+02
 1.0954E+00 1.0391E-01 3.4235E-03 8.8688E-03 2.6316E+00
 2.5523E-01 4.7404E-01 2.2204E-01 3.2422E-01 1.0830E-01
 3.9610E-01 7.3775E-01 6.3419E-01

PARAMETER: -2.0316E-01 8.2645E-02 2.9573E-01 1.0230E-01 2.8458E-01
 5.5062E-01 1.1855E-01 2.6595E-01 5.7779E-01 1.0062E-01
 1.0482E-01 -8.4349E-02 1.1610E-01 1.3715E-01 1.0604E-01
 5.2008E-02 -1.0874E-01 4.2136E-02

GRADIENT: 3.8812E-01 -1.6198E+00 4.3746E-01 8.4168E-02 -7.9235E-03
 4.6955E-01 2.7153E-02 -2.1877E-01 1.8849E-01 -3.0154E-01
 2.5805E-01 -4.2123E-02 -2.1380E-02 -3.2402E-02 -1.7134E-01
 3.5936E-02 9.6029E-02 8.7373E-02

0ITERATION NO.: 30 OBJECTIVE VALUE: -1056.78992469624
 NO. OF FUNC. EVALS.: 60
 CUMULATIVE NO. OF FUNC. EVALS.: 542 RESET HESSIAN, TYPE I

NPARAMETR: 7.0901E-03 8.7582E-01 6.2127E-01 2.3743E+02 2.5479E+02
 1.0939E+00 1.0389E-01 3.4337E-03 8.8610E-03 2.6269E+00
 2.5521E-01 4.7529E-01 2.2171E-01 3.2458E-01 1.0842E-01
 3.9396E-01 7.3307E-01 6.3395E-01

PARAMETER: -2.0202E-01 8.2819E-02 2.9344E-01 1.0314E-01 2.9002E-01
 5.4931E-01 1.1836E-01 2.6893E-01 5.7691E-01 9.8808E-02
 1.0477E-01 -8.1705E-02 1.1537E-01 1.3771E-01 1.0659E-01
 4.9304E-02 -1.1192E-01 4.1946E-02

GRADIENT: 9.4163E-02 -1.1108E+00 3.2732E-01 2.4465E-01 8.0629E-03
 2.9083E-02 1.1453E-02 -1.0787E-02 1.1339E-01 -2.1128E-01
 -2.9214E-02 -3.7408E-02 -7.1610E-02 -6.0354E-02 -2.4701E-02
 1.2034E-02 -8.0829E-02 -1.5725E-02

0ITERATION NO.: 35 OBJECTIVE VALUE: -1056.79255739644

NO. OF FUNC. EVALS.: 15

CUMULATIVE NO. OF FUNC. EVALS.: 620

NPARAMETR: 7.0991E-03 8.7854E-01 6.2098E-01 2.3738E+02 2.5479E+02
 1.0935E+00 1.0389E-01 3.4267E-03 8.8579E-03 2.6273E+00
 2.5523E-01 4.7534E-01 2.2172E-01 3.2450E-01 1.0843E-01
 3.9393E-01 7.3300E-01 6.3550E-01

PARAMETER: -2.0075E-01 8.5918E-02 2.9297E-01 1.0281E-01 2.9005E-01
 5.4889E-01 1.1832E-01 2.6688E-01 5.7656E-01 9.8989E-02
 1.0482E-01 -8.1607E-02 1.1540E-01 1.3759E-01 1.0662E-01
 4.9270E-02 -1.1197E-01 4.3169E-02

GRADIENT: 1.8943E-01 7.3693E-01 -1.3514E-01 -3.9981E-01 4.8675E-03
 1.4292E-01 -1.1849E-02 2.1223E-01 5.7230E-02 4.5087E-01
 -3.1362E-01 3.3903E-02 1.5833E-01 5.0085E-01 -2.5811E-02
 1.1564E-02 -4.6968E-02 1.2322E-01

0ITERATION NO.: 40 OBJECTIVE VALUE: -1056.79280245759

NO. OF FUNC. EVALS.: 25

CUMULATIVE NO. OF FUNC. EVALS.: 773

NPARAMETR: 7.0927E-03 8.7856E-01 6.2094E-01 2.3740E+02 2.5479E+02
 1.0926E+00 1.0388E-01 3.4260E-03 8.8582E-03 2.6274E+00
 2.5524E-01 4.7534E-01 2.2169E-01 3.2445E-01 1.0845E-01
 3.9408E-01 7.3304E-01 6.3531E-01

PARAMETER: -2.0166E-01 8.5942E-02 2.9292E-01 1.0289E-01 2.9003E-01
 5.4809E-01 1.1828E-01 2.6668E-01 5.7660E-01 9.9020E-02
 1.0489E-01 -8.1607E-02 1.1533E-01 1.3751E-01 1.0672E-01
 4.9454E-02 -1.1194E-01 4.3015E-02

GRADIENT: -2.5788E-02 -7.5947E-01 2.1881E-01 1.6261E-01 1.7022E-03
 -1.1603E-01 -2.5866E-02 -1.3850E-01 -6.8371E-02 -1.8706E-01
 -8.3684E-02 -2.6345E-03 7.4729E-02 3.6781E-01 -1.7941E-02
 1.4451E-02 -8.2328E-02 1.1311E-01

OITERATION NO.: 45 OBJECTIVE VALUE: -1056.79334001681
 NO. OF FUNC. EVALS.: 15
 CUMULATIVE NO. OF FUNC. EVALS.: 882

NPARAMETR: 7.0926E-03 8.8120E-01 6.2093E-01 2.3735E+02 2.5474E+02
 1.0926E+00 1.0388E-01 3.4260E-03 8.8580E-03 2.6274E+00
 2.5525E-01 4.7479E-01 2.2169E-01 3.2444E-01 1.0845E-01
 3.9408E-01 7.3304E-01 6.3530E-01

PARAMETER: -2.0166E-01 8.8938E-02 2.9289E-01 1.0255E-01 2.8969E-01
 5.4810E-01 1.1828E-01 2.6669E-01 5.7658E-01 9.9017E-02
 1.0489E-01 -8.2755E-02 1.1533E-01 1.3750E-01 1.0672E-01
 4.9456E-02 -1.1194E-01 4.3013E-02

GRADIENT: 2.3884E-03 3.0396E-01 -7.0952E-02 -3.9889E-01 3.8844E-03
 -3.0083E-02 -1.9196E-02 -1.2816E-01 2.2040E-01 3.1347E-01
 -5.1909E-01 -1.0844E-02 2.2118E-01 8.3002E-01 -4.3737E-02
 1.3066E-02 8.9519E-03 1.2051E-01

OITERATION NO.: 47 OBJECTIVE VALUE: -1056.79334001681
 NO. OF FUNC. EVALS.: 43
 CUMULATIVE NO. OF FUNC. EVALS.: 958

NPARAMETR: 7.0926E-03 8.8120E-01 6.2093E-01 2.3735E+02 2.5474E+02
 1.0926E+00 1.0388E-01 3.4260E-03 8.8580E-03 2.6274E+00
 2.5525E-01 4.7479E-01 2.2169E-01 3.2444E-01 1.0845E-01
 3.9408E-01 7.3304E-01 6.3530E-01

PARAMETER: -2.0166E-01 8.8938E-02 2.9289E-01 1.0255E-01 2.8969E-01
 5.4810E-01 1.1828E-01 2.6669E-01 5.7658E-01 9.9017E-02
 1.0489E-01 -8.2755E-02 1.1533E-01 1.3750E-01 1.0672E-01
 4.9456E-02 -1.1194E-01 4.3013E-02

GRADIENT: 1.3335E-01 1.0030E+00 5.2097E-02 -1.8859E-01 -4.8700E-02
 -1.7450E-01 7.8834E-02 -3.6016E-01 -1.8437E-01 1.5580E-01
 -6.0880E-01 1.4843E-01 3.9425E-01 6.3171E-01 9.7551E-01
 2.1982E-01 3.6006E-01 3.0922E-01

Elapsed estimation time in seconds: 40366.59

#TERM:

OMINIMIZATION SUCCESSFUL

HOWEVER, PROBLEMS OCCURRED WITH THE MINIMIZATION.

REGARD THE RESULTS OF THE ESTIMATION STEP CAREFULLY, AND ACCEPT

THEM ONLY AFTER CHECKING THAT THE COVARIANCE STEP PRODUCES

REASONABLE OUTPUT.

NO. OF FUNCTION EVALUATIONS USED: 958
 NO. OF SIG. DIGITS IN FINAL EST.: 3.1
 MINIMUM VALUE OF OBJECTIVE FUNCTION: -1056.793

ETABAR IS THE ARITHMETIC MEAN OF THE ETA-ESTIMATES,
 AND THE P-VALUE IS GIVEN FOR THE NULL HYPOTHESIS THAT THE TRUE
 MEAN IS 0.

ETABAR: 4.9141E-02 8.2621E-02 1.4459E-02 -3.7117E-03
 2.6362E-02 0.0000E+00 0.0000E+00 4.1191E-02
 SE: 4.3733E-02 3.7774E-02 3.3007E-02 1.5762E-02
 6.3027E-02 0.0000E+00 0.0000E+00 6.5564E-02
 P VAL.: 2.6115E-01 2.8725E-02 6.6135E-01 8.1384E-01
 6.7576E-01 1.0000E+00 1.0000E+00 5.2983E-01

ETAshrink(%): 1.6400E+01 4.0310E+01 9.7861E+00 7.7400E+01
 3.3742E+01 1.0000E+02 1.0000E+02 2.5963E+01
 EPSshrink(%): 1.2515E+01

FINAL PARAMETER ESTIMATE

THETA - VECTOR OF FIXED EFFECTS PARAMETERS *****

TH 1	TH 2	TH 3	TH 4	TH 5	TH 6	TH 7
7.09E-03	8.81E-01	6.21E-01	2.37E+02	2.55E+02	1.09E+00	0.00E+00
TH 8	TH 9	TH10	TH11	TH12	TH13	TH14
1.04E-01	3.43E-03	0.00E+00	0.00E+00	0.00E+00	8.86E-03	2.63E+00
TH15	TH16					
2.55E-01	4.75E-01					

OMEGA - COV MATRIX FOR RANDOM EFFECTS - ETAS *****

	ETA1	ETA2	ETA3	ETA4	ETA5	ETA6	ETA8
ETA1	2.22E-01						
ETA2	0.00E+00	3.24E-01					
ETA3	0.00E+00	0.00E+00	1.08E-01				
ETA4	0.00E+00	0.00E+00	0.00E+00	3.94E-01			
ETA5	0.00E+00	0.00E+00	0.00E+00	0.00E+00	7.33E-01		
ETA6	0.00E+00	0.00E+00	0.00E+00	0.00E+00	0.00E+00	0.00E+00	
ETA8	0.00E+00	0.00E+00	0.00E+00	0.00E+00	0.00E+00	0.00E+00	6.35E-01

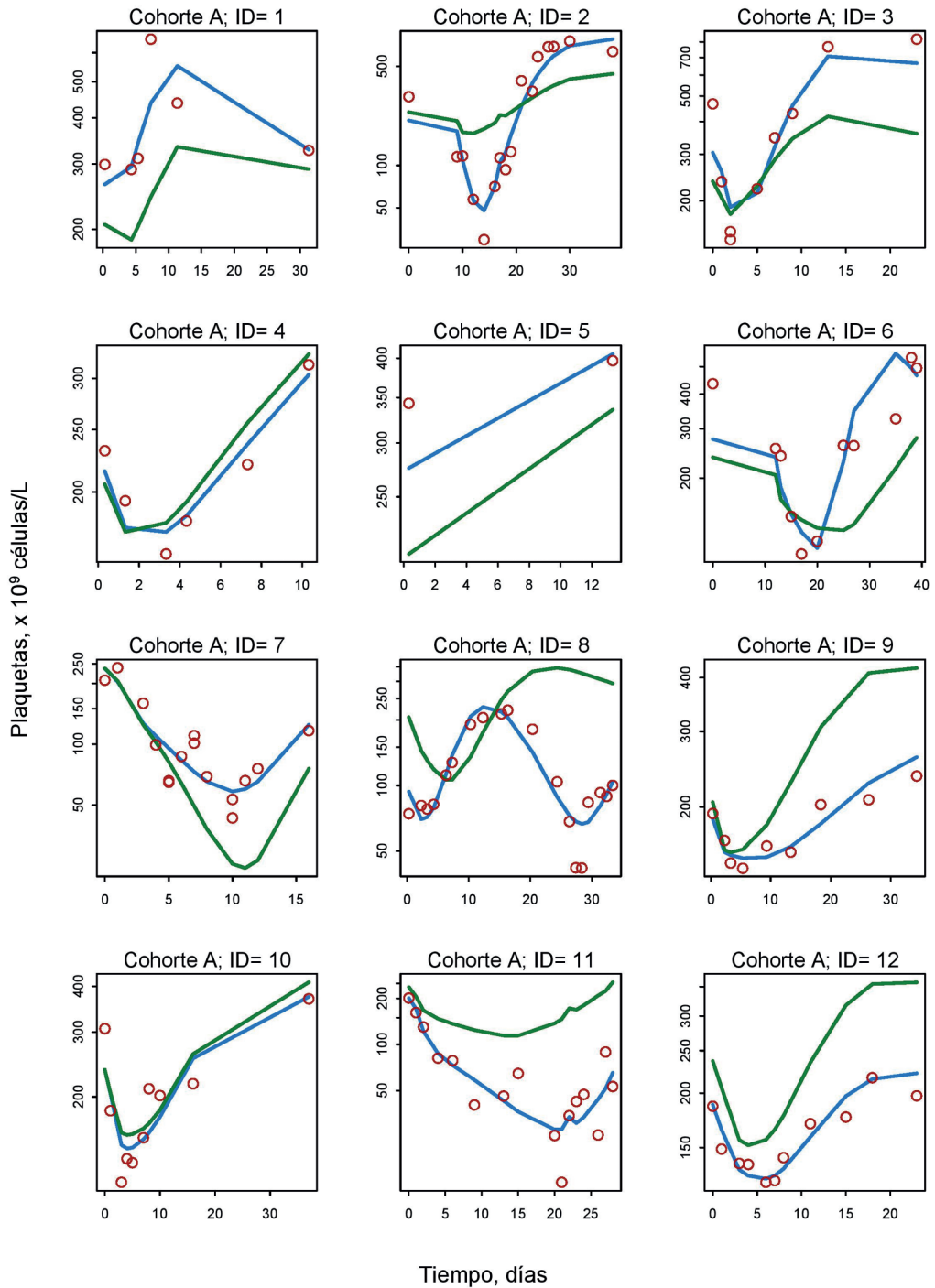
SIGMA - COV MATRIX FOR RANDOM EFFECTS - EPSILONS *****

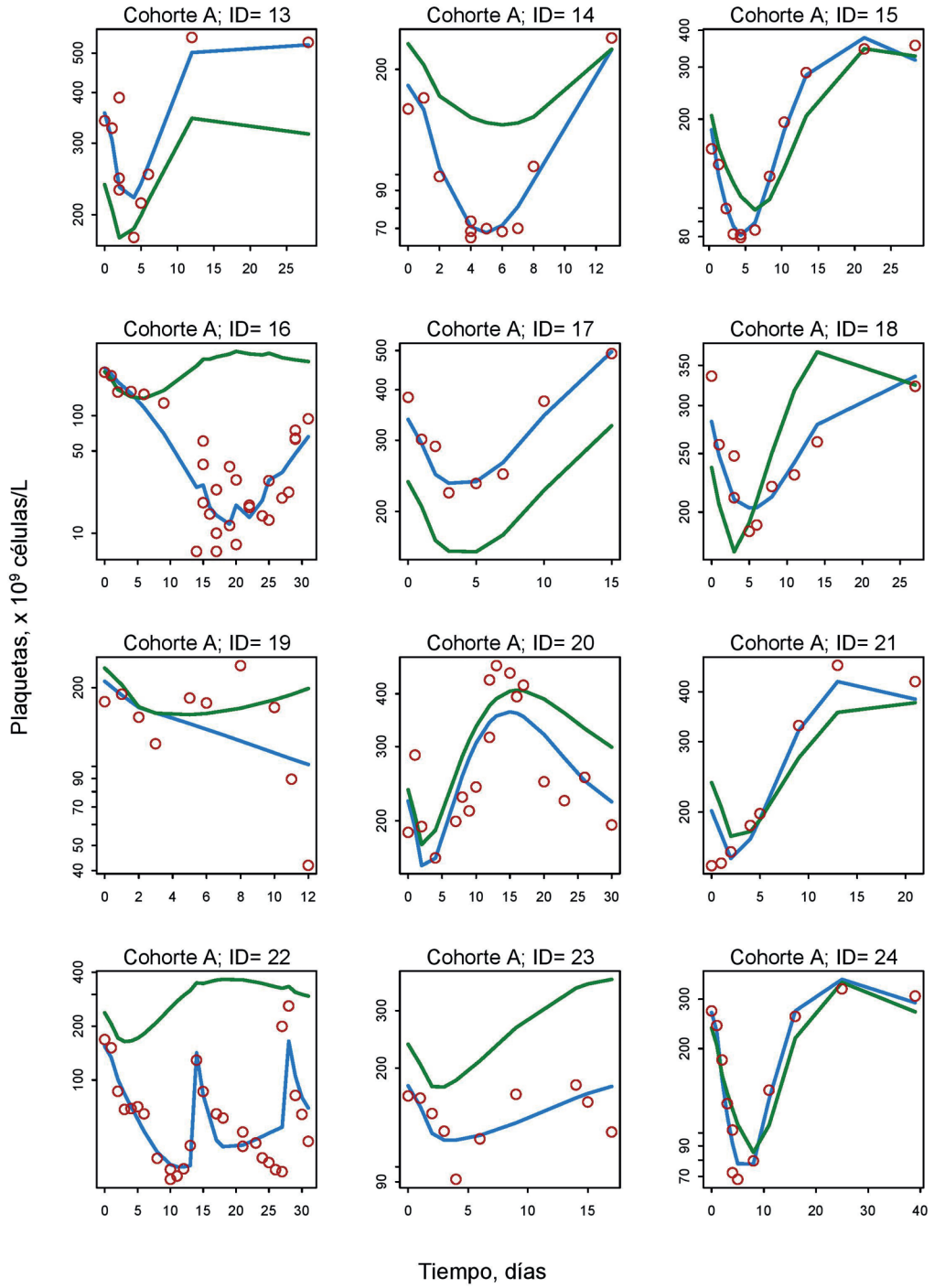
EPS1 1.00E+00

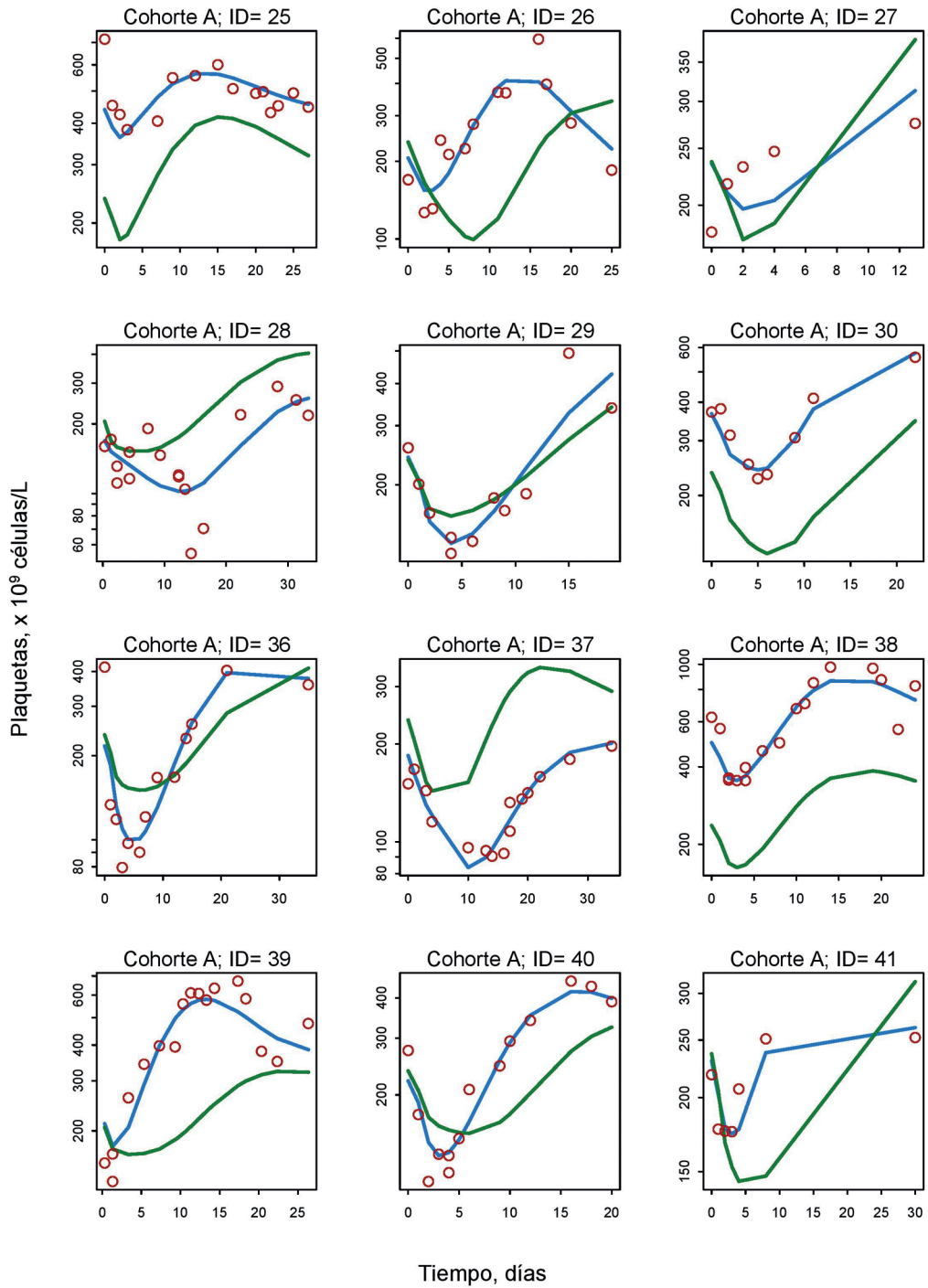
7.7. ANEXO VII - DINÁMICA DE LAS PLAQUETAS

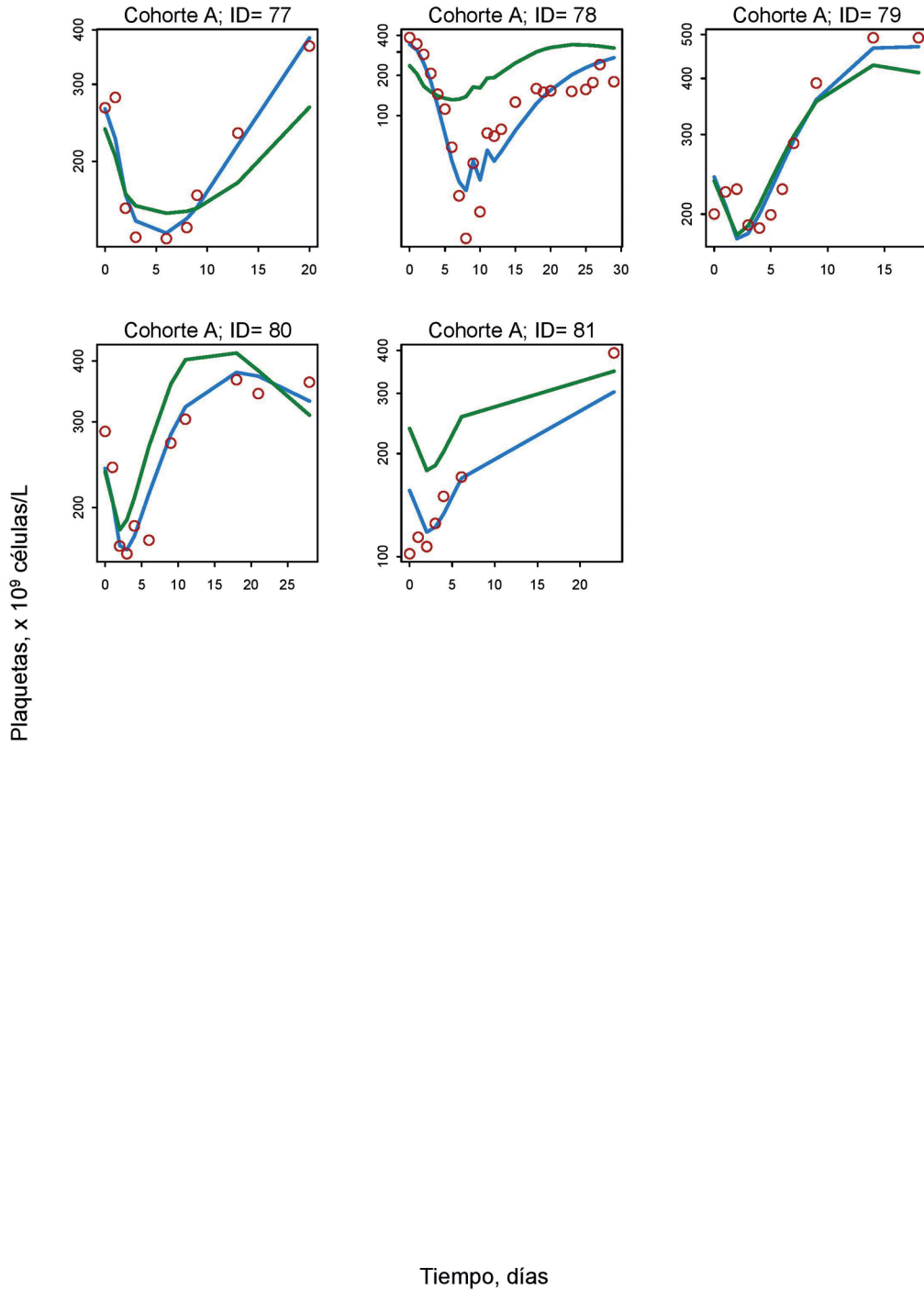
A) DINÁMICA DE LAS PLAQUETAS EN PACIENTES TRATADOS CON CRS Y HIO DILUIDO EN ICODEXTRINA 4% (COHORTE A)

A continuación se muestran los perfiles individuales de las plaquetas observadas para cada tiempo. En las figuras se representan los valores de plaquetas observados (círculos rojos), la predicción individual (línea azul) y la predicción poblacional (línea verde) del modelo farmacodinámico del Artículo V.



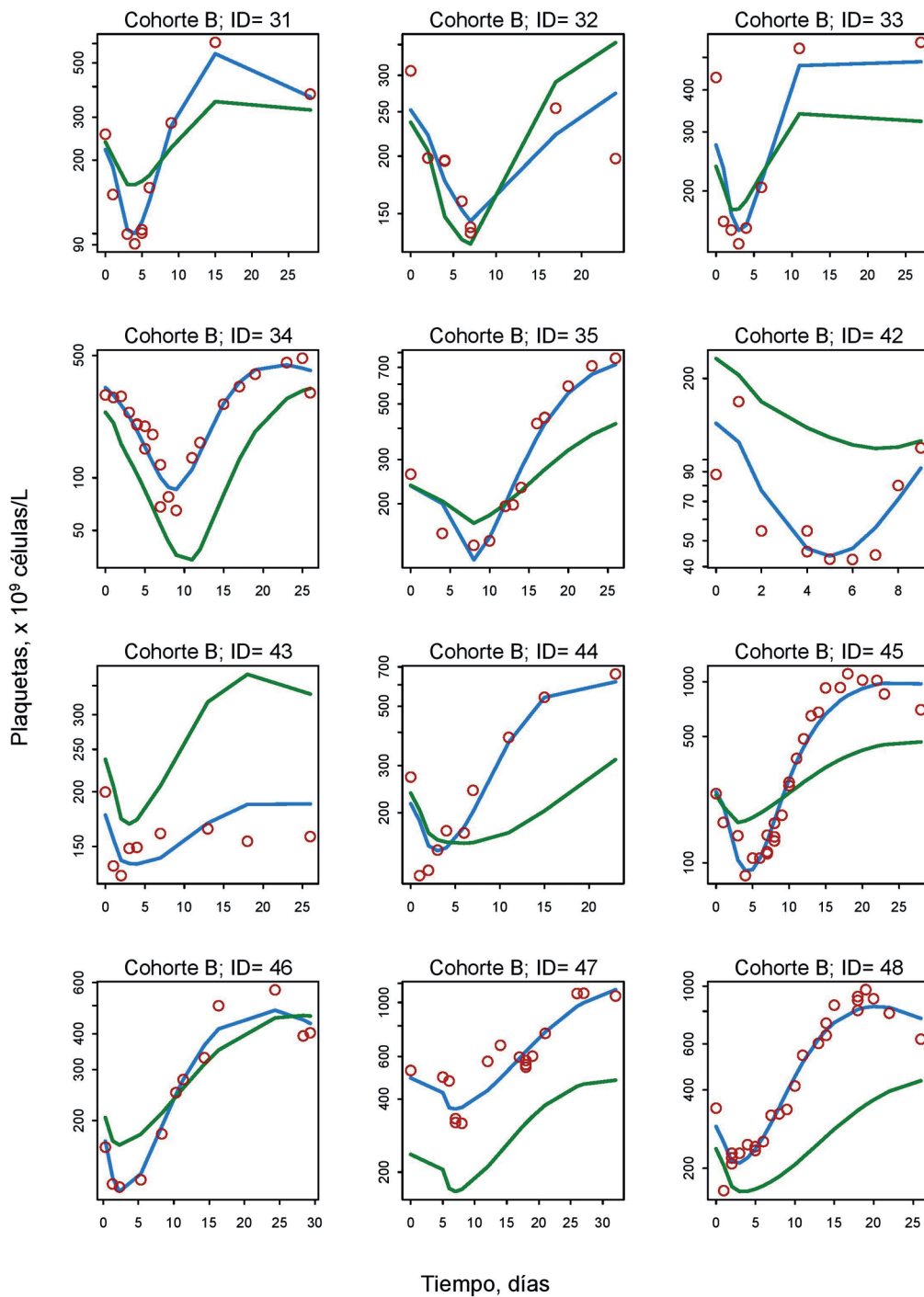


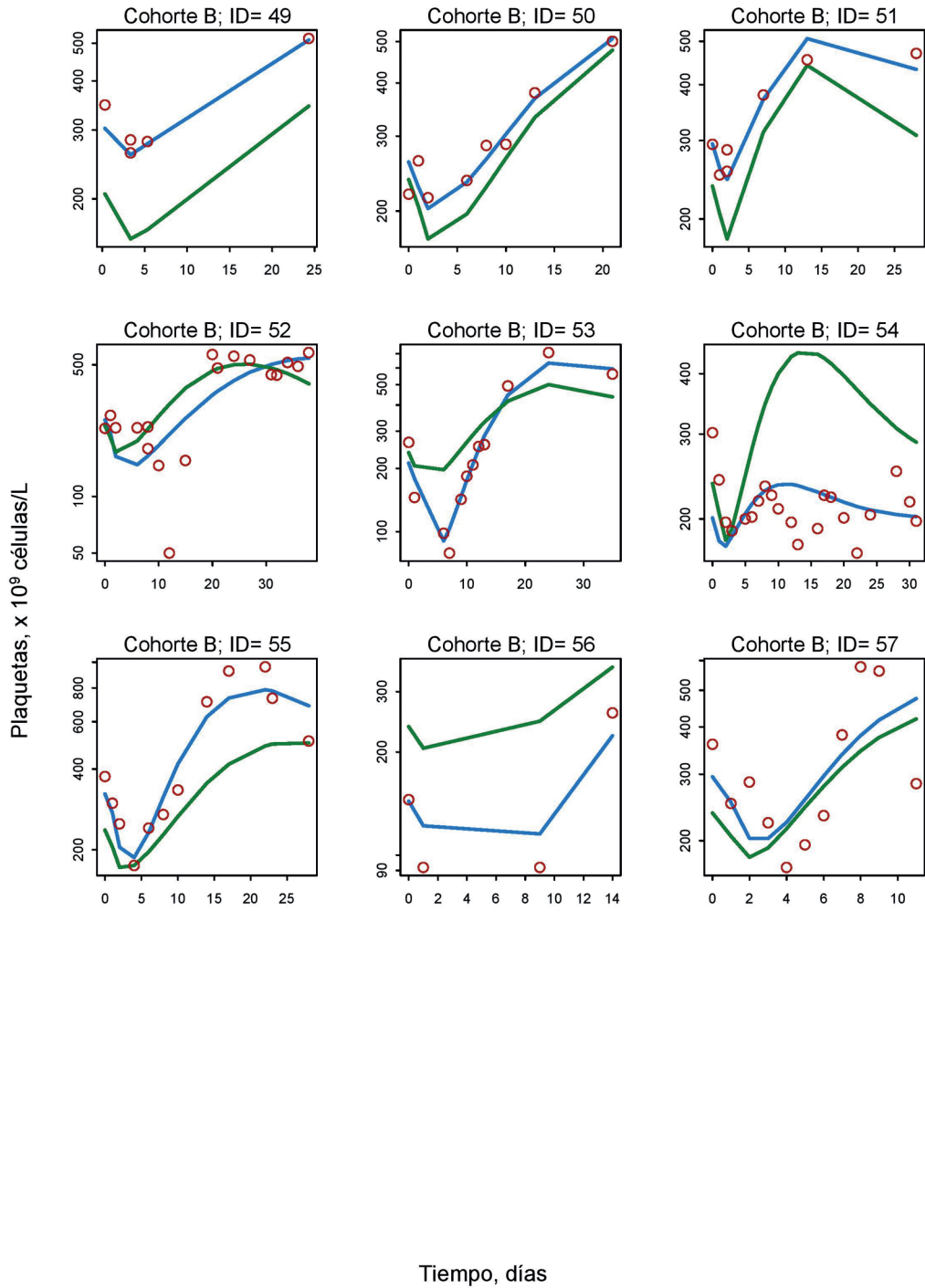




B) DINÁMICA DE LAS PLAQUETAS EN PACIENTES TRATADOS CON CRS Y HIO DILUIDO EN DEXTROSA 5% (COHORTE B)

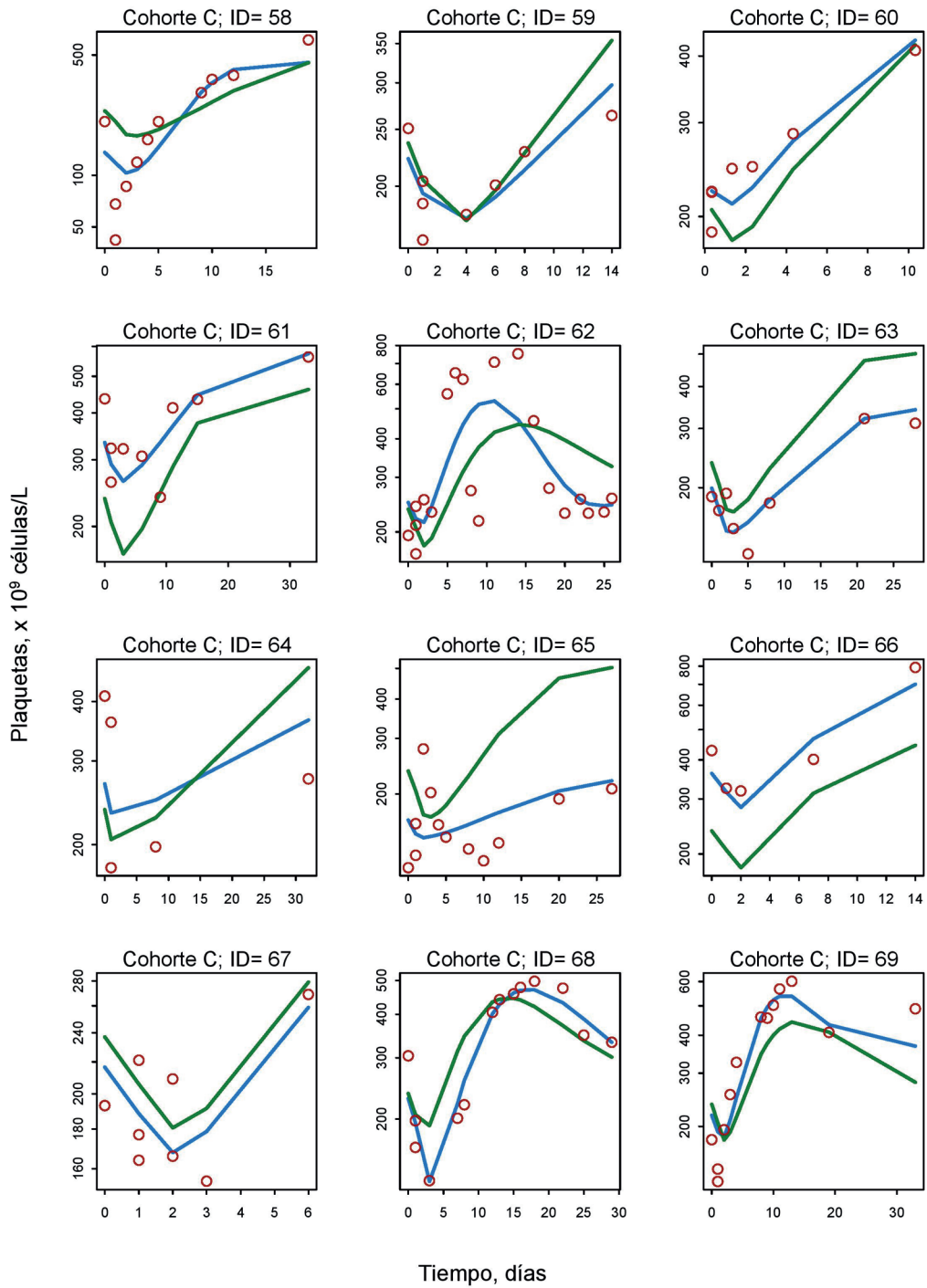
A continuación se muestran los perfiles individuales de las plaquetas observadas para cada tiempo. En las figuras se representan los valores de plaquetas observados (círculos rojos), la predicción individual (línea azul) y la predicción poblacional (línea verde) del modelo farmacodinámico del Artículo V.

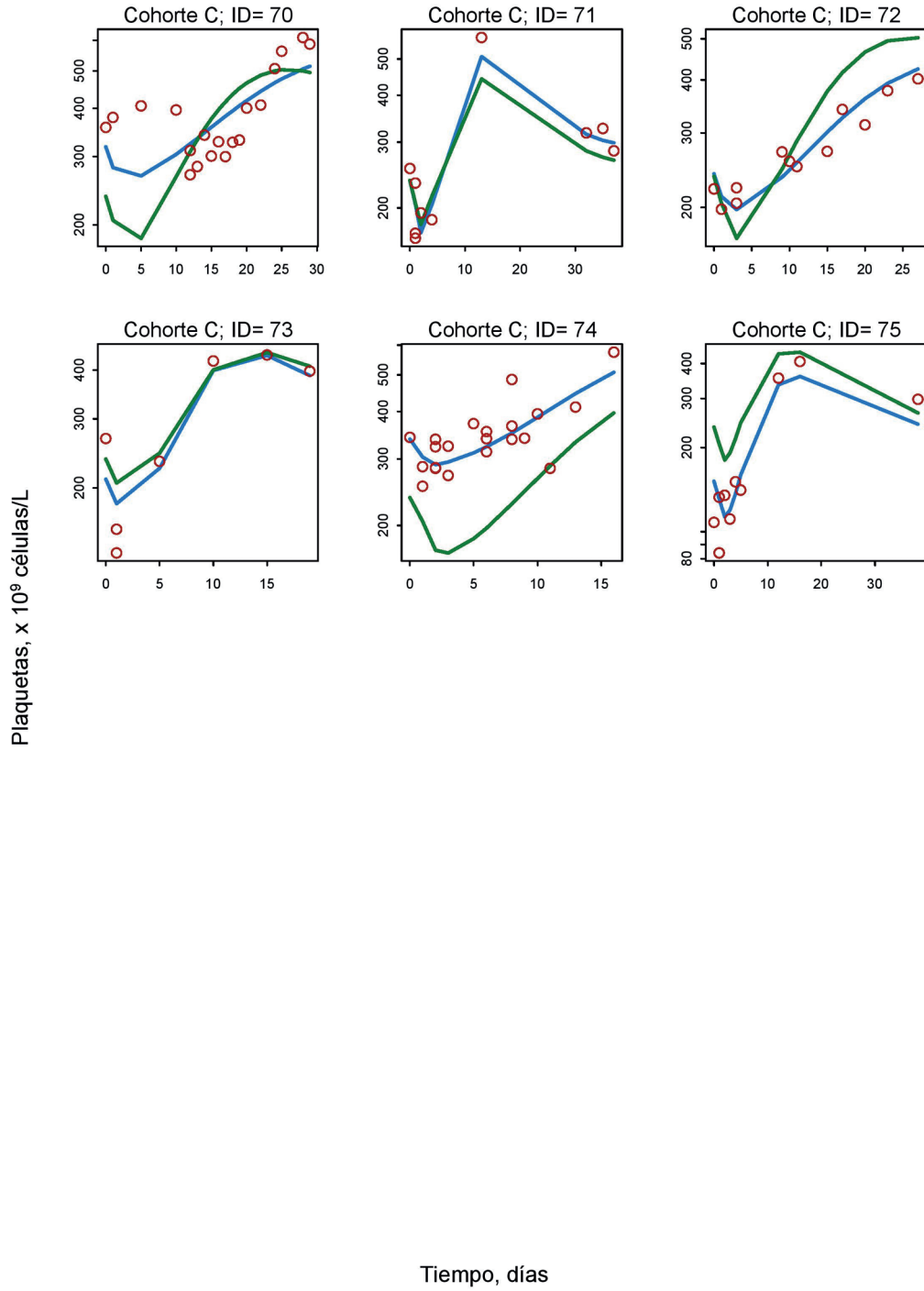




C) DINÁMICA DE LAS PLAQUETAS EN PACIENTES TRATADOS ÚNICAMENTE CON CRS (COHORTE C)

A continuación se muestran los perfiles individuales de las plaquetas observadas para cada tiempo. En las figuras se representan los valores de plaquetas observados (círculos rojos), la predicción individual (línea azul) y la predicción poblacional (línea verde) del modelo farmacodinámico del Artículo V.





7.8. ANEXO VIII - INFORME DEL COMITÉ ÉTICO



HOSPITAL QUIRON TORREVIEJA INSTITUTIONAL REVIEW BOARD

July 11, 2012

Belén Valenzuela, Pharm D
Oncology Platform
Hospital Quirón Torrevieja

Re: Description of relation between exposition to hipertermic intraperitoneal oxaliplatin and its haematology toxicity and efficacy in patients with peritoneal carcinomatosis through surgery.

Dear Mrs. Valenzuela:

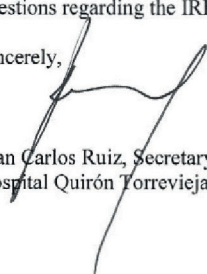
On July 11, 2012, the Hospital Quirón Torrevieja Institutional Review Board (IRB) reviewed the research proposal entitled, "Description of relation between exposition to hipertermic intraperitoneal oxaliplatin and its haematology toxicity and efficacy in patients with peritoneal carcinomatosis through surgery." This program is designed to identify the relation between the treatment with hipertermic intraperitoneal oxaliplatin through surgery and the haematology toxicity and efficacy.

The contingencies have been addressed and the IRB **approves** the protocol. Work on this project may begin. This approval is for a period of one year from the date of this letter and will require continuation approval if the research project extends beyond **July 11, 2013**.

If you make any changes to the protocol during the period of this approval, you must submit a revised protocol to the Hospital Quirón Torrevieja IRB for approval before implementing the changes. Furthermore, if the results of the research are used to prepare papers for publication or oral presentations at professional conferences, manuscripts or abstracts must be submitted to the Hospital Quirón Torrevieja IRB for pre-publication approval.

We appreciate your interest in providing the benefits of health research. If you have any questions regarding the IRB's decision, please contact me at 966925774.

Sincerely,


Juan Carlos Ruiz, Secretary IRB
Hospital Quirón Torrevieja IRB

7.9. ANEXO IX - CERTIFICADO DE ESTANCIA INTERNACIONAL

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse, Belgium



Beerse, 22/12/2015

Certificate of employment

UNDERSIGNED HEREBY DECLARES THAT:

Perez Ruixo Carlos
NN85412224996

Was employed with : JANSSEN PHARMACEUTICA NV
TURNHOUTSEWEG 30
2340 BEERSE

as of August 1th, 2015 till 31st of October,2015 , as a full time white collar worker, in the function of SCIENTIST.

Marlyn Smits

HR Service Center
014/60.27.36

Janssen Pharmaceutica
Naamloze Vennootschap
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse

Marlyn SMITS
HR Service Center

