



Universitat de València

Programa de Doctorat en Biomedicina i Farmàcia

Facultad de Farmàcia

Tesis Doctoral de Marina Sáez Belló

“Personalización del tratamiento antineoplásico con
capecitabina en pacientes con carcinoma colorrectal”

Dirigida por:

Dra. Mónica Climente Martí

Dra. M^a Ángeles López Montenegro Soria

Dra. Matilde Merino Sanjuán



VNIVERSITAT
E VALÈNCIA



Facultad de
Farmacia

Departament de Farmàcia i Tecnologia Farmacèutica i Parasitologia

Facultat de Farmàcia

Universitat de València

Servici de Farmàcia

Hospital Universitari Dr. Peset de València

Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública

Programa de Doctorat en Biomedicina i Farmàcia

“Personalización del tratamiento antineoplásico con capecitabina en pacientes con carcinoma colorrectal”

Memoria para optar al grado de
Doctor realizada por
Marina Sáez Belló

Directoras:

Dra. Mónica Climente Martí

Dra. M^a Ángeles López Montenegro Soria

Dra. Matilde Merino Sanjuán

Valencia, 31 de Octubre de 2019



VNIVERSITAT
E VALÈNCIA



Facultad de
Farmacia

La Dra. Mónica Climente Martí, Jefe del Servicio de Farmacia del Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia, Doctora en Farmacia y profesora asociada del Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica y Parasitología, la Dra. M^a Ángeles López Montenegro, Doctora en Farmacia y farmacéutica adjunta del Hospital Lluís Alcanyís de Xàtiva y Dra. Matilde Merino Sanjuán, Catedrática del Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica y Parasitología de la Universidad de Valencia,

CERTIFICAN:

que la memoria presentada por la licenciada Marina Sáez Belló, titulada: “Personalización del tratamiento antineoplásico con capecitabina en pacientes con carcinoma colorrectal” para obtener el grado de Doctor, ha sido realizado en la Universitat de València en el Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica y Parasitología y en el Hospital Universitario Doctor Peset, bajo nuestra dirección y asesoramiento.

Concluido el trabajo experimental y bibliográfico, autorizamos la presentación de la Tesis, para que sea juzgado por el tribunal correspondiente.

Lo que firmamos en Valencia, a 31 de Octubre de 2019

Dra. Climente Martí Dra. López-Montenegro Soria Dra. Merino Sanjuán

Este proyecto ha sido subvencionado por la Fundació per al Foment de la Investigació Sanitària i Biomèdica de la Comunitat Valenciana, en su II Convocatoria de Ayudas para el Fomento de la Actividad Investigadora (código UGP-15-218).



GENERALITAT
VALENCIANA



Fundación para el Fomento de la
Investigación Sanitaria y Biomédica
de la Comunitat Valenciana

“Sorprenderse, extrañarse, es comenzar a entender”

J. Ortega y Gasset

Agradecimientos

Agradecer a todo el equipo del Servicio de Oncología Médica, así como al personal de Hospital de Día, su inestimable colaboración.

A los pacientes, por su generosidad en momentos tan difíciles de la vida. Sin vosotros nada podría haber sido posible.

A mis directoras, Matilde, Mónica y María Ángeles. Sois ejemplos de excelentes profesionales y sobretodo de excelentes personas, siempre comprometidas, siempre disponibles, siempre dando luz donde yo sólo veía sombras; siempre apoyándome y cuidándome durante estos últimos difíciles meses... Siempre me sentiré afortunada y agradecida por todo lo que me habéis enseñado. Eternamente gracias.

A Don Víctor, del que espero que desde donde esté, pueda sentirse orgulloso de la realización de este trabajo.

A M^a Amparo, por su inestimable colaboración en el proyecto.

A Víctor, por su ayuda y su paciencia, en las repetidas situaciones en las que le pregunté: “Y eso que significa...?”.

A Diego, a Almudena y al equipo del Servicio de Farmacia del Hospital 9 de Octubre y de Dermatología del Hospital Peset, por su apoyo y comprensión durante todo este tiempo.

A mis amigos alicantinos, Belén, Paco, Leandro, Miguel, Gema, Viky y Helena y también a los valencianos, Elena, Àngels, Zuri, pelirrojita y Moyi, porque siempre creísteis en mi y me apoyasteis por más difícil que fuera el camino, y a Pau, siempre capaz de sacarnos una sonrisa y hacernos la vida más feliz. Gracias a todos de corazón.

A mis hermanos, Merry, Vanesa y Pablo, ellas mis ejemplos de esfuerzo y lucha en la búsqueda de un futuro mejor para su familia, y Pablo en la búsqueda de la consecución de sus sueños. Es una grandísima suerte teneros. Os quiero.

A Carlos, Marta, Jimena y Carmen. Haberos visto crecer es un regalo que nos da la vida. Espero me perdonéis todo el tiempo que me perdí, pero todo mi corazón siempre estuvo con vosotros.

A papá, siempre orgulloso de mi, y a mamá, ejemplo de esfuerzo, entrega y amor a sus hijos. Siempre, todo lo que consiga en la vida, será gracias a ti. Infinitamente, te querré siempre can.

A David, que siempre me lo dio todo, a cambio a veces de nada y a veces a cambio de todo. Tu atención, tu apoyo y sobretodo tu amor, me hacen cada día más feliz. Sólo puedo darte gracias, sentirme afortunada de estar a tu lado y decirte que cada día te quiero más, mientras sueño con una larga vida junto a ti.

Esto lo escribo camino a Ninh Binh (Vietnam) a 21/08/19, paraíso en la tierra. Lluve y el cielo está cubierto de nubes, pero mi mente se evade momentáneamente para acordarme de todos vosotros y escribir estas palabras de agradecimiento.

Durante el desarrollo de este trabajo en muchos momentos las tareas pendientes no me dejaron ver el cielo, lleno de sueños e ilusiones. Lucharé por cumplirlos al menos tanto como lo luchado por sacar adelante este trabajo, tratando de disfrutar más del camino.

A mamá,

Índice de contenidos

Capítulo 1. Introducción y objetivos.

Capítulo 2. Antecedentes bibliográficos.

2.1. Cáncer colorrectal.

- 2.1.1. Epidemiología.
- 2.1.2. Etiología.
- 2.1.3. Anatomía e histología del intestino grueso.
- 2.1.4. Anatomía patológica del cáncer colorrectal.
 - 2.1.4.1. Subtipos moleculares del cáncer colorrectal.
- 2.1.5. Diagnóstico del cáncer colorrectal.
 - 2.1.5.1. Síntomas clínicos.
 - 2.1.5.2. Exploraciones.
- 2.1.6. Clasificación y estadios.
- 2.1.7. Tratamiento.
- 2.1.8. Evaluación de la respuesta a quimioterapia.

2.2. Capecitabina: características generales.

- 2.2.1. Origen y síntesis.
- 2.2.2. Propiedades físico-químicas.
- 2.2.3. Propiedades farmacológicas.
 - 2.2.3.1. Mecanismo de intercambio celular.
 - 2.2.3.2. Mecanismo de acción.
 - 2.2.3.3. Mecanismos de resistencia.
- 2.2.4. Efectividad y aplicaciones terapéuticas.
 - 2.2.4.1. Efectividad de capecitabina respecto de 5-fluorouracilo.
 - 2.2.4.2. Aplicaciones terapéuticas.
- 2.2.5. Dosificación.
 - 2.2.5.1. Posología recomendada.
 - 2.2.5.2. Ajustes posológicos.
- 2.2.6. Interacciones farmacológicas y no farmacológicas.
- 2.2.7. Características farmacocinéticas.
 - 2.2.7.1. Absorción.
 - 2.2.7.2. Distribución.

- 2.2.7.3. Biotransformación.
- 2.2.7.4. Eliminación.
- 2.2.8. Seguridad.
- 2.2.8.1. Alteraciones dermatológicas.
- 2.2.8.2. Alteraciones gastrointestinales.
- 2.2.8.3. Alteraciones hepáticas.
- 2.2.8.4. Astenia.
- 2.2.8.5. Insuficiencia renal.
- 2.2.8.6. Cardiotoxicidad y tromboembolismo.
- 2.2.8.7. Encefalopatía.
- 2.2.8.8. Alteraciones hematológicas.

2.3. Personalización del tratamiento antineoplásico.

- 2.3.1. Relación entre la dotación genética y la respuesta a los fármacos.
- 2.3.2. Personalización del tratamiento de fluoropirimidinas.
 - 2.3.2.1. Modelos farmacocinéticos de fluoropirimidinas.
 - 2.3.2.2. Modelos farmacodinámicos de fluoropirimidinas.
 - 2.3.2.3. Farmacogenética de las fluoropirimidinas.
 - 2.3.2.4. Individualización posológica de fluoropirimidinas.
- 2.3.3. Modelado farmacocinético – farmacodinámico.
 - 2.3.3.1. Modelos farmacocinéticos.
 - 2.3.3.2. Modelos farmacodinámicos.
 - 2.3.3.3. Modelos farmacocinéticos – farmacodinámicos.
 - 2.3.3.3.1. Modelo de neutropenia.
 - 2.3.3.4. Estimación de parámetros farmacocinéticos – farmacodinámicos.
 - 2.3.3.4.1. Manejo de datos por debajo del límite de cuantificación de la técnica analítica.
 - 2.3.3.4.2. Estimación de parámetros individuales.
 - 2.3.3.4.3. Estimación de parámetros poblacionales.
 - 2.3.3.5. Evaluación y validación del modelo.
 - 2.3.3.5.1. Criterios numéricos.
 - 2.3.3.5.2. Criterios gráficos.
 - 2.3.3.6. ϵ -shrinkage.

Capítulo 3. Material y métodos.

3.1. Diseño del estudio, pacientes y tratamiento.

- 3.1.1. Diseño del estudio.
- 3.1.2. Criterios de selección de pacientes.
- 3.1.3. Aspectos éticos y protección de los sujetos participantes.
- 3.1.4. Procedimientos del estudio.
- 3.1.5. Fuentes de información.
- 3.1.6. Tamaño muestral.
- 3.1.7. Tratamiento.

3.2. Variables estudiadas.

- 3.2.1. Demográficas y antropométricas.
- 3.2.2. Relacionadas con la patología.
- 3.2.3. Biométricas.
- 3.2.4. Relacionadas con el tratamiento.
- 3.2.5. Genéticas.
 - 3.2.5.1. Ley de Hardy-Weinberg.
- 3.2.6. Efectividad del tratamiento.
- 3.2.7. Seguridad del tratamiento.

3.3. Toma de muestras y técnicas analíticas.

- 3.3.1. Determinación de los SNPs.
 - 3.3.1.1. Toma de muestras.
 - 3.3.1.2. Técnica analítica.
 - 3.3.1.2.1. Extracción del ADN en sangre total.
 - 3.3.1.2.2. Genotipado.
- 3.3.2. Determinación de las concentraciones plasmáticas de capecitabina y sus metabolitos.
 - 3.3.2.1. Toma de muestras.
 - 3.3.2.2. Técnica analítica.
 - 3.3.2.2.1. Soluciones madre y patrones.
 - 3.3.2.2.2. Condiciones cromatográficas.
 - 3.3.2.2.3. Validación del método analítico.
 - 3.3.2.2.4. Pretratamiento de muestras.

3.4. Modelo farmacocinético y farmacodinámico poblacional.

- 3.4.1. Desarrollo del modelo.
 - 3.4.1.1. Análisis exploratorio.
 - 3.4.1.2. Modelo estructural.
- 3.4.2. Modelo farmacoestadístico.
 - 3.4.2.1. Modelo de variabilidad interindividual.
 - 3.4.2.2. Modelo de variabilidad residual.
- 3.4.3. Estimaciones iniciales de los parámetros.
- 3.4.4. Modelo de covariables.
 - 3.4.4.1. Fase de inclusión secuencial de covariables.
 - 3.4.4.2. Fase de exclusión secuencial de covariables.
- 3.4.5. Criterios de selección del modelo.
- 3.4.6. Evaluación y validación del modelo.
 - 3.4.6.1. Criterios numéricos.
 - 3.4.6.2. Criterios gráficos.
 - 3.4.6.3. Validación interna.
- 3.4.7. Aplicativos informáticos.

3.5. Simulaciones.

3.6. Personalización del tratamiento con capecitabina.

3.7. Análisis estadístico.

- 3.7.1. Ajuste de una variable cuantitativa a una distribución.
- 3.7.2. Prueba de homogeneidad de varianzas.
- 3.7.3. Prueba de comparación entre dos medias.
- 3.7.4. Análisis de la varianza.
- 3.7.5. Pruebas de comparación múltiple.
- 3.7.6. Pruebas de comparación entre dos proporciones.
- 3.7.7. Análisis de regresión.
- 3.7.8. Análisis de supervivencia.
- 3.7.9. Correlaciones entre la seguridad y variables biométricas y clínicas que pudieran sesgar la valoración de la aparición de efectos adversos.

Capítulo 4. Resultados.

4.1. Pacientes.

4.1.1. Potencia estadística del estudio.

4.2. Variables estudiadas.

4.2.1. Demográficas y antropométricas.

4.2.2. Relacionadas con la patología.

4.2.3. Biométricas.

4.2.4. Relacionadas con el tratamiento.

4.2.5. Genéticas.

4.2.6. Efectividad del tratamiento.

4.2.7. Seguridad del tratamiento.

4.2.7.1. Valoración de la seguridad del tratamiento en la población completa.

4.2.7.2. Relación entre variables y seguridad del tratamiento.

4.3. Técnica analítica.

4.4. Modelo farmacocinético y farmacodinámico poblacional.

4.4.1. Modelo farmacocinético poblacional.

4.4.1.1. Análisis exploratorio.

4.4.1.2. Desarrollo y evaluación del modelo farmacocinético estructural.

4.4.1.3. Selección de covariables, obtención, evaluación y validación del modelo farmacocinético final.

4.4.1.3.1. Relación entre las covariables y los parámetros farmacocinéticos y/o las variabilidades interindividuales.

4.4.1.3.2. Inclusión y exclusión secuencial de covariables.

4.4.1.4. Simulaciones en base al modelo farmacocinético.

4.4.2. Modelo farmacodinámico poblacional.

4.4.2.1. Análisis exploratorio.

4.4.2.1.1. Efectividad del tratamiento.

4.4.2.1.2. Seguridad del tratamiento.

4.4.2.2. Desarrollo y evaluación del modelo farmacodinámico estructural de neutropenia.

4.4.2.3. Selección de covariables, obtención, evaluación y validación del modelo farmacodinámico final de neutropenia.

4.4.2.3.1. Inclusión secuencial y posterior exclusión de covariables.

4.4.2.4. Simulaciones a partir del modelo farmacodinámico.

4.5. Propuesta de personalización del tratamiento con capecitabina.

4.5.1. Selección de un intervalo de capecitabina.

4.5.2. Individualización posológica.

Capítulo 5. Discusión.

5.1. Pacientes.

5.1.1. Potencia estadística del estudio.

5.2. Variables estudiadas.

5.2.1. Demográficas y antropométricas.

5.2.2. Relacionadas con la patología.

5.2.3. Biométricas.

5.2.4. Variables relacionadas con el tratamiento.

5.2.5. Genéticas.

5.2.6. Efectividad del tratamiento.

5.2.7. Seguridad del tratamiento.

5.2.7.1. Valoración de la seguridad del tratamiento en la población completa.

5.3. Toma de muestras y técnicas analíticas.

5.4. Modelo farmacocinético y farmacodinámico poblacional.

Capítulo 6. Conclusiones.

Anexos

Anexo 1. Hoja de Información para estudios genéticos y farmacocinéticos

Anexo 2. Consentimiento del paciente para estudios genéticos y farmacocinéticos.

Anexo 3. Cuaderno de recogida de datos.

Anexo 4. Petición de extracción.

Anexo 5. Grado de toxicidad según la clasificación CTAE v4.03.

Anexo 6. Dosis de capecitabina ($\text{mg}/\text{m}^2/\text{día}$) y oxaliplatino (mg/m^2) recibidas por los pacientes incluidos en cada uno de los ciclos.

Anexo 7. Individuos y número de determinaciones por debajo del límite de cuantificación de cada uno de los compuestos estudiados, así como el sumatorio de los mismos por individuo.

Índice de figuras y tablas

Bibliografía

Abreviaturas

Abreviatura	Significado
AJCC	<i>American Joint Comission on Cancer</i>
Alag	perido de latencia
anti-VEGF	factor de crecimiento del endotelio vascular
AUC	área bajo la curva de concentración plasmática
BIC	criterio de información bayesiano
C ₅₀	concentración del fármaco que provoca la mitad del efecto máximo o potencia
cADN	copia de la cadena de ácido desoxirribonucleico
CEA	antígeno carcinoembrionario
CCHNP	cáncer colorrectal hereditario no polipósico
CeGen	Unidad de Genotipado Humano
CIMP	fenotipo de islas CpG de alta metilación
CIN	inestabilidad cromosómica
C _{máx}	concentración máxima
CMS	subtipos moleculares del cáncer colorrectal
CTAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
CTLA-4	antígeno 4 del linfocito T citotóxico
CL	aclaramiento
CL ₀	aclaramiento de capecitabina de forma inalterada
CL ₂	aclaramiento de capecitabina a 5'-DFUR
CL ₃	aclaramiento de 5'-DFUR a 5-FU
CL ₄	aclaramiento de 5-FU.
Corr	correlación
Cr	creatinina
CPE	concentración promedio estimada
CT	concentración teórica
CV	coeficiente de variación.
CYP	citocromo
DHP	dihidropirimidinas
DLC	debajo del límite de detección
dMMR	defectos en la reparación de bases del ADN mal apareadas

DPD	dihidropirimidina deshidrogenasa
dTTP	desoxitimidina trifosfato
dUMP	fluorodesoxiuridina
dUTP	desoxiuridina trifosfato
E	especificidad
E _o	efecto farmacológico basal
EA	error absoluto
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EE	error estándar
EGFR	receptor del factor de crecimiento anti-epidérmico
E _{máx}	efecto máximo
ER	error relativo
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
FACT-F	<i>Functional Assessment of Cancer Therapy –Fatigue Scale</i>
FBAL	α-fluro-β-alanina
FDA	<i>United States Food and Drug Administration</i>
FdUDP	difosfato de fluorodesoxiuridina
FdUMP	monofosfato de fluorodesoxiuridina
FdUTP	trifosfato de fluorodesoxiuridina
FMO	función mínima objetivo
FUDP	difosfato de floxuridina
FUdR	fluorodesoxiuridina
FUH ₂	dihidro-5-fluorouracilo
FUMP	monofosfato de floxuridina
FUPA	ácido 5-fluoro-ureido-propiónico
FUR	floxuridina
FUTP	trifosfato de floxuridina
G-CSF	factores estimulantes de granulocitos
hCNT	transportadores de nucleósidos dependientes de concentración
hENT	transportadores de nucleósidos de equilibrio humano
hOat2	transportador de aniones orgánico humano 2
HPLC	cromatografía líquida de alta resolución

HR	hazard ratio
IARC	Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer
ICH	<i>International Conference on Harmonisation</i>
ICI	<i>immune checkpoint inhibitors</i>
IC95%	intervalo de confianza al 95%
INR	ratio normalizado internacional
IPRED	valores individuales predichos
IR	insuficiencia renal
IWRES	residuales individuales ponderados
Ka	constante de velocidad de absorción de capecitabina
Kprol:	constante de velocidad de proliferación
Ktr	constantes de velocidad a lo largo de compartimentos de tránsito
LC	límite de cuantificación
LD	límite de detección
MAF	frecuencia del alelo menos común
MALDI-TOF	<i>Matrix-Assisted Laser Desorption / Ionization Time-of-Flight Mass Spectrometry</i>
MSI-H	elevada inestabilidad de microsatélites
MTT	media del tiempo de tránsito
M	mutado
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NONMEM	<i>Nonlinear Mixed Effects Modelling</i>
NPDE	errores normalizados predichos
OBS	valores observados
OMS	Organización Mundial de la Salud
OR	odds ratio
PAF	poliposis adenomatosa familiar
PCR	reacción en cadena de la polimerasa
PD-1	receptor de muerte celular programada
PET	tomografía por emisión de positrones
PharmGKB	<i>Pharmacogenetics and Pharmacogenomics Knowledge Database</i>
PI	patrones internos

pKA	constante de disociación
PKPD	farmacocinético - farmacodinámico
PRED	valores poblacionales predichos
Prol	compartimento que representa las células madre proliferativas
PRPP	5-fosforribosil-1-pirofosfato
R	coeficiente de correlación
RAN	recuento absoluto de neutrófilos
RC	respuesta completa
RECIST	<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>
RIQ	rangos intercuartílicos
RMN	resonancia magnética nuclear
ROC	curva de características operativas del receptor
RP	respuesta parcial
RSE	error estándar relativo
S	sensibilidad
SCNA	alteraciones somáticas del número de copias
SG	supervivencia global
SLE	supervivencia libre de enfermedad
SLP	supervivencia libre de progresión
SNP	polimorfismo de nucleótido único
$t_{1/2}$	semivida de eliminación
TAC	tomografía computerizada
TAE	solución tris acetato EDTA
$T_{máx}$	tiempo necesario para alcanzar la concentración plasmática máxima
TNF β	factor de necrosis tumoral β
Transit	compartimentos de tránsito con células maduras en tránsito
TTP	timidina trifosfato
TVCL	valor típico poblacional del aclaramiento
UICC	Unión Internacional Contra el Cáncer
UFPE	Unidad de Atención Farmacéutica a Pacientes Externos del Servicio de Farmacia
ULN	encima del límite de la normalidad

UV-Vis	detección ultravioleta-visible
Vd	volumen de distribución
Vd ₃	volumen de distribución de 5'-DFUR
Vd ₄	volumen de distribución de 5-FU
VII	variabilidad interindividual
VIP	<i>The Very Important Pharmacogenes</i>
VNRT	variación en el número de repeticiones en tándem
VPN	valor predictivo negativo
VPP	valor predictivo positivo
VR	variabilidad residual
ZNF721	zinc finger protein 721
W	salvaje
w OXAL	capecitabina en combinación con oxaliplatino
w/ OXAL	capecitabina en monoterapia
γ	mecanismo de retroalimentación positiva a partir de los niveles de células circulantes periféricas
5-BU	5-bromouracilo
5-DFCR	5'-desoxi-5-fluorocitidina
5'-DFUR	5'-desoxi-5-fluorouridina
5-FU	5-fluorouracilo

Capítulo 1. Introducción y objetivos

Introducción

El cáncer es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en el mundo. Según el Centro Nacional de Epidemiología del Instituto de Salud Carlos III, el cáncer colorrectal es el segundo tumor responsable del mayor número de fallecimientos en la población general (15.449 muertes) tras el cáncer de pulmón¹, siendo su abordaje terapéutico una de las prioridades en nuestro sistema sanitario.

El tratamiento del cáncer colorrectal depende del estadio de la enfermedad y del estado del paciente. En los estadios localizados siempre que sea posible se debe practicar de inicio una cirugía radical tumoral. Las fluoropirimidinas son el pilar fundamental del tratamiento farmacológico, entre ellas las más utilizadas en nuestro ámbito son el 5-fluorouracilo (5-FU), administrado por vía parenteral, y su profármaco capecitabina, que se administra por vía oral. Para ejercer su actividad citotóxica la capecitabina se metaboliza a 5-FU, que a su vez debe sufrir sucesivas conversiones enzimáticas. Así, la capecitabina administrada por vía oral es un fármaco ampliamente utilizado, ya que los ensayos clínicos han demostrado resultados equivalentes a 5-FU en términos de eficacia², con una mejora en la tolerancia y en la comodidad de administración.

Aprobada por la Agencia Europea del Medicamento en febrero de 2001, según la ficha técnica emitida por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios³ y las guías clínicas de referencia en práctica clínica^{4,5,6}, capecitabina se utiliza en el tratamiento del cáncer colorrectal en las indicaciones de adyuvancia en cáncer de colon, neoadyuvancia y adyuvancia en cáncer de recto y en enfermedad avanzada o metastásica, en monoterapia o en combinación con oxaliplatino, irinotecán, bevacizumab y/o radioterapia.

La dosis inicial recomendada de capecitabina está comprendida entre 850 y 1.250 mg/m²/12h/v.o. durante 14 días, seguidos de un periodo de descanso de 7 días. En el caso de que se asocie con radioterapia, la dosis inicial recomendada de capecitabina es de 825 mg/m²/12h/v.o. durante 5 días, seguidos de un periodo de descanso de 2 días, durante 5 semanas consecutivas.

Capecitabina se caracteriza por presentar un estrecho índice terapéutico y una amplia variabilidad interindividual en términos de respuesta clínica, lo que se traduce en que, a pesar de que en la práctica clínica diaria las dosis prescritas se ajustan a protocolos, la exposición sistémica al fármaco puede variar considerablemente de unos pacientes a otros, comprometiendo la efectividad y la seguridad del tratamiento, dado que entre el 10 y el 40%

de los pacientes pueden desarrollar toxicidad. Las reacciones adversas (RAMs) más frecuentemente notificadas y/o clínicamente relevantes son la eritrodisestesia palmo-plantar, las alteraciones gastrointestinales, las alteraciones hepáticas, la astenia, el empeoramiento de la insuficiencia renal, la cardiotoxicidad y el tromboembolismo, la encefalopatía y las alteraciones hematológicas³.

A pesar de ello, en la práctica clínica diaria no existen procedimientos normalizados para la individualización de su posología en base a la monitorización farmacocinética de sus niveles plasmáticos. Por ello, la caracterización del perfil farmacocinético de capecitabina en pacientes con carcinoma colorrectal podría aportar conocimiento y constituir la base de la personalización del tratamiento con capecitabina en estos pacientes, ya que la monitorización farmacocinética de las concentraciones plasmáticas ha representado un avance importante en la optimización de regímenes de dosificación de los tratamientos farmacológicos^{7,8,9}.

En este sentido, varios autores han desarrollado modelos farmacocinéticos poblacionales de capecitabina cuyo objetivo ha sido disponer de herramientas que ayuden a seleccionar la dosis de este profármaco en los pacientes oncológicos en función de sus concentraciones plasmáticas^{10,11,12}.

Hasta el momento, los autores que han profundizado en este tema han demostrado que los parámetros farmacocinéticos del profármaco y sus metabolitos presentan una elevada variabilidad interindividual. Sin embargo, ninguno de ellos ha incluido en los modelos desarrollados el resultado de la determinación de polimorfismos genéticos entre las covariables analizadas. Este aspecto es de especial relevancia si se tiene en cuenta que parte de la variabilidad encontrada en los parámetros farmacocinéticos podría estar relacionada con la presencia de polimorfismos de nucleótido único (SNP) en los genes que codifican los transportadores de membrana codificados por la familia de los genes ABC, que participan en la absorción, la distribución y la eliminación de fluropirimidinas¹³.

Además, algunas de estas variantes genéticas también se relacionan con interrupciones prematuras de tratamiento, reducciones de dosis y/o retrasos de ciclo, así como con un aumento en la incidencia de toxicidad causada por capecitabina¹⁴.

Sin embargo, los modelos farmacocinéticos poblacionales de forma aislada no consiguen dar explicación en toda su magnitud a las complejas correlaciones existentes entre la exposición del organismo al fármaco, resultado de la magnitud de los parámetros farmacocinéticos individuales, y la respuesta farmacológica; razón por la que se tiende a integrar ambas

fuentes de información, la farmacocinética y la farmacodinámica, y desarrollar los modelos farmacocinético-farmacodinámico (PKPD), ya que a partir de ellos es posible explicar con mayor precisión las causas de variabilidad en la respuesta a los tratamientos farmacoterapéuticos.

La contribución a la comprensión y mejora de muchos problemas relacionados con la individualización de las pautas de administración de fármacos proporcionada, hasta el momento, por los conocimientos derivados del modelado PKPD es evidente; sin embargo, la experiencia práctica disponible demuestra que todavía no es suficiente. Por ello, en esta Memoria además de profundizar en el comportamiento farmacocinético de la capecitabina y sus metabolitos se ha profundizado en el desarrollo de modelos farmacodinámicos (de efectividad y de seguridad), tratando de integrar y relacionar la información relacionada con el fármaco y la relacionada enfermedad con la única finalidad de generar conocimiento que facilite la toma de decisiones en la utilización de este medicamento.

Para ello, se ha utilizado el modelo farmacodinámico de neutropenia publicado por Frieberg et al¹⁵, que elaborado a partir de la información suministrada en los primeros ciclos de tratamiento, constituye una herramienta de ayuda para seleccionar las dosis de los citostáticos en los ciclos sucesivos a través de implementación de métodos bayesianos¹⁶.

Estos modelos resultan especialmente útiles en los pacientes en tratamiento con fármacos antineoplásicos, en los que tanto las neutropenias grado 4 como las neutropenias febriles son motivo con frecuencia de interrupciones prematuras de tratamiento, reducciones de dosis y/o retrasos de ciclo, que pueden comprometer los resultados de efectividad del tratamiento a largo plazo¹⁷, dado que se evidencian correlaciones entre reducciones de la intensidad de dosis con la supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia global (SG)^{18,19}.

Por los motivos anteriormente expuestos, el estudio realizado en esta Memoria de Tesis Doctoral se ha centrado en conocer la influencia de los SNP de la familia de los genes ABC sobre los parámetros farmacocinéticos de capecitabina y sus metabolitos, así como en desarrollar un modelo farmacodinámico poblacional de neutropenia tras la administración de capecitabina por vía oral, ya que la información procedente de ambas vertientes, la farmacocinética y la farmacodinámica, permitirá, sin duda, mejorar la personalización y optimización de la posología del tratamiento antineoplásico con capecitabina en pacientes con carcinoma colorrectal.

Objetivos

Desarrollar y validar un modelo farmacocinético – farmacodinámico poblacional de capecitabina que proporcione información útil en la personalización del tratamiento con capecitabina en pacientes con carcinoma colorrectal.

Para la consecución del objetivo principal de esta Tesis, se han desarrollado los siguientes objetivos secundarios:

- Desarrollar y validar un modelo farmacocinético poblacional de capecitabina y sus metabolitos en pacientes diagnosticados de carcinoma colorrectal tratados con capecitabina que permita identificar y evaluar el impacto de las variables demográficas, antropométricas, biométricas, relacionadas con el tratamiento o genéticas que se comporten como covariables predictoras de los parámetros farmacocinéticos del profármaco y/o de sus metabolitos.
- Desarrollar y validar un modelo farmacocinético - farmacodinámico poblacional de capecitabina y sus metabolitos en pacientes diagnosticados de carcinoma colorrectal tratados con capecitabina que permita conocer los factores de riesgo asociados a la efectividad y a la seguridad del tratamiento con este profármaco.

Capítulo 2. Antecedentes bibliográficos

2.1. Cáncer colorrectal.

2.1.1. Epidemiología.

El cáncer es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en el mundo, siendo su abordaje terapéutico una de las prioridades en nuestro sistema sanitario. El número total de nuevos casos de cáncer en España en 2018 fue de 227.234, siendo el cáncer colorrectal el más frecuentemente diagnosticado (44.937 casos)¹.

Según el Centro Nacional de Epidemiología del Instituto de Salud Carlos III, los tumores son la causa más frecuente de muerte entre los varones (65.014 fallecimientos) y la segunda en mujeres (41.020 fallecimientos), siendo el cáncer colorrectal el segundo tumor responsable del mayor número de fallecimientos en la población general (15.449 muertes) tras el cáncer de pulmón.

La supervivencia de estos pacientes se relaciona con la extensión de la enfermedad, presentando una tasa de supervivencia global a los 5 años del 67% en nuestro entorno sanitario (mama 93,6%, linfoma no Hodking tipo B 68%, mieloma múltiple 62% y pulmón 28%)²⁰.

2.1.2. Etiología.

Estudios genéticos, experimentales y epidemiológicos sugieren que el cáncer colorrectal es el resultado de complejas interacciones entre factores ambientales (sobre todo dietéticos) y susceptibilidad genética heredada.

Así, en los países desarrollados, se ha visto que la dieta rica en frutas y vegetales (fibra, vitaminas, antioxidantes, ácido fólico, selenio) y pobre en carne roja y grasa podría reducir la incidencia del cáncer colorrectal, siendo recomendable, asimismo, realizar ejercicio regularmente, evitar el sobrepeso y el uso de tabaco y alcohol²¹.

Respecto a los síndromes genéticos que predisponen al desarrollo del cáncer colorrectal se pueden dividir en dos grandes grupos: los síndromes polipósicos, y dentro de ellos la poliposis adenomatosa familiar (PAF) como la enfermedad más importante, y el cáncer colorrectal hereditario no polipósico (CCHNP), cuyo representante principal es el síndrome de Lynch²².

Asimismo, las enfermedades inflamatorias del intestino grueso, como la colitis ulcerosa y, en menor grado, la enfermedad de Crohn, son factores de riesgo adicionales²³.

Aunque los factores genéticos hereditarios son los que incrementan de manera notable el riesgo de desarrollar cáncer colorrectal, la mayoría de estos tumores (75%) son esporádicos, es decir, no tienen su origen en factores hereditarios. Estudios de biología molecular han

demostrado que aproximadamente el 85% son debidos a los acontecimientos que causan inestabilidad cromosómica (CIN)²⁴ y el 15% restante debidos a inestabilidad de microsatélite (MSI, también conocida como error de replicación)²⁵. A nivel molecular, Fearnhead et al, describen mutaciones genéticas que se asocian con la progresión del pólipo displásico a carcinoma colorrectal invasivo: ADN hipometilado, mutación k-ras en el cromosoma 12p, pérdida DCC en el cromosoma 18q, pérdida p53 en el cromosoma 17p, etc.

2.1.3. Anatomía e histología del intestino grueso.

Los segmentos anatómicos del intestino grueso se muestran en la figura 2.1. Empieza en la válvula ileocecal y termina en el canal anal. La característica más relevante de la superficie peritoneal del colon son sus tenias, tres concentraciones de musculatura longitudinal en forma de estrechas bandas que arrugan la superficie del colon en aústras. En el área rectosigmoidea las tenias se adhieren para proporcionar una delgada capa muscular al recto. En el área anal la capa muscular circular se transforma en el esfínter anal. Otras características de la superficie peritoneal son los apéndices epiploicos y el epiplón mayor y parte del colon transverso.

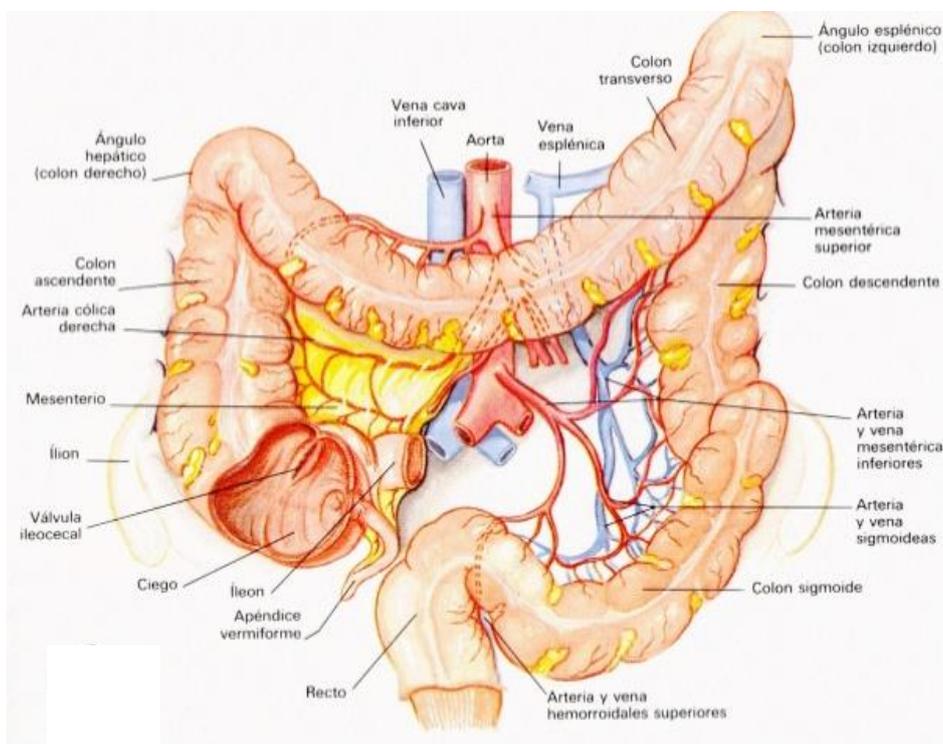


Figura 2.1. Anatomía macroscópica del intestino grueso²⁶.

El colon ascendente y descendente, así como los ángulos hepáticos y esplénico, son similares al recto, en cuanto a que son estructuras relativamente inmóviles donde falta mesenterio y donde casi siempre falta también una peritoneal (serosa) en las superficies posteriores y laterales. En contraste, el colon transversal y el sigma están libremente suspendidos en el mesenterio y, por tanto, son móviles excepto en los segmentos distales y proximales. El recto puede ser dividido, a su vez, en tres secciones mediante las válvulas de Houston superior, media e inferior. Por debajo de la válvula media el recto se expande en la ampolla rectal, a unos 10-12 cm del margen anal.

La histología del intestino grueso refleja directamente su principal función de eliminación de detritos. La pared del colon está constituida por mucosa, submucosa, muscular y serosa (figura 2.2); en el recto no existe serosa, pero una capa gruesa lo adhiere a la capa muscular. La capa interna del colon es lisa, ya que no hay pliegues ni vellosidades como en el intestino delgado. Glándulas tubulares, rectas y largas se extienden hacia dentro desde la superficie y a través del espesor de la mucosa. Estas glándulas son las criptas de Lieberkuhn.

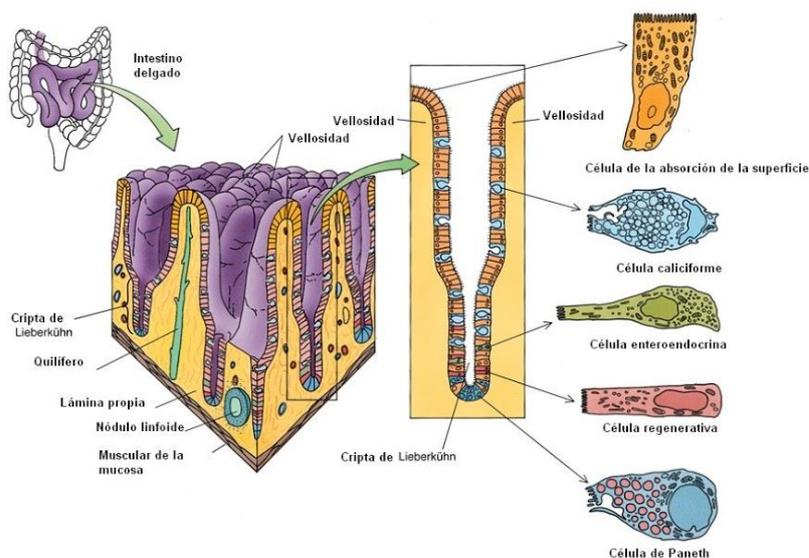


Figura 2.2. Anatomía microscópica del intestino grueso²⁶.

El epitelio superficial está compuesto principalmente por células absorbentes columnares que poseen un borde estriado. Las células de Goblet se hallan esparcidas entre las células absorbentes columnares de la superficie, pero son mucho más numerosas en el interior de la pared de las glándulas. Las células de la base de las criptas aparecen más indiferenciadas y con múltiples mitosis. Están constantemente dividiéndose para empujar nuevas células a la

superficie con el fin de sustituir a las que se están descamando continuamente en la superficie.

La lámina propia se extiende entre las glándulas; es muy delicada, ya que los túbulos se hallan muy juntos. La muscularis mucosa consiste en una capa interna circular y en una externa longitudinal de músculo liso, y la base de las criptas de Lieberkuhn se halla casi en la muscularis mucosa. La submucosa está compuesta por tejido conectivo poco ordenado. Es la capa más resistente de la pared del intestino. La muscular propia se halla ordenada en dos capas: una interna circular y una externa longitudinal^{27,28}.

2.1.4. Anatomía patológica del cáncer colorrectal.

Los tumores epiteliales malignos del intestino grueso se pueden dividir en cuatro tipos histológicos principales: *adenocarcinoma*, *adenoescamoso*, *carcinomas microcíticos* y *medulares*.

Del 90 al 95% de los tumores malignos colorrectales son de tipo *adenocarcinoma*, en alguna de sus variantes. Muchos tumores son productores de mucina, que puede ser secretada (*adenocarcinoma mucinoso*, del 11 al 17% de los carcinomas colorrectales) o permanecer dentro de las células tumorales (*adenoma de células en anillo de sello*, del 1 al 2% de los carcinomas colorrectales). La variedad de *adenocarcinoma de células en anillo* tiene peor pronóstico que los demás *adenocarcinomas*²⁶.

La relación entre la localización del tumor y el pronóstico también está siendo ampliamente estudiada. En un meta-análisis que recoge los resultados de 15 estudios donde se considera el valor pronóstico de la localización del tumor, se concluye que los tumores localizados en el colon izquierdo (ángulo esplénico) se asocian con una mejor supervivencia global frente a los de colon derecho (ángulo hepático) (HR 1,14; IC95% 1,06; 1,22; p<0,001)²⁹.

El informe del patólogo debe contener, al menos, la descripción macroscópica de la pieza extirpada, el diagnóstico microscópico y las características histológicas (grado de diferenciación, invasión vascular, linfática y perineural), la penetración en la pared y la afectación ganglionar (número de ganglios extirpados y número de ganglios linfáticos afectados)²⁶.

2.1.4.1. Subtipos moleculares del cáncer colorrectal.

La expresión génica está íntimamente relacionada con el fenotipo celular, la evolución tumoral y la respuesta al tratamiento del cáncer colorrectal, está siendo utilizada para

identificar subtipos biológicamente homogéneos de la enfermedad. Esta clasificación molecular de consenso permite identificar cuatro subtipos moleculares (CMS 1-4), que como recoge la tabla 2.1, muestran diferencias biológicamente significativas, que actualmente suponen la mejor representación de la heterogeneidad de la expresión génica.

Tabla 2.1. Subtipos moleculares del cáncer colorrectal²⁹⁻³².

Subtipos moleculares	CMS1 (MSI inmune)	CMS2 (canónico)	CMS3 (metabólico)	CMS4 (mesenquimal)
Mutaciones descritas en la histología	MSI CIMP alto Hipermutaciones	SCNA alto	MSI mixta SCNA bajo CIMP bajo	SCNA alto
Mutaciones con implicaciones terapéuticas	BRAF		KRAS	
Alteraciones inmunológicas y metabólicas	Infiltración / activación inmune	Activación WNT Activación MYC	Desregulación metabólica	Infiltración del estroma Activación del TNF β Angiogénesis
Resultados clínicos	Peor supervivencia tras recaída			Peor SLP Y SG

CMS: subtipos moleculares del cáncer colorrectal; MSI: inestabilidad de microsatélites; CIMP: fenotipo de islas CpG de alta metilación; SCNA: alteraciones somáticas del número de copias; TNF β : factor de necrosis tumoral β ; SLP: supervivencia libre de progresión; SG: supervivencia global.

Sin embargo, un mayor refinamiento en la clasificación de la enfermedad, con subgrupos intra-CMS y una mejor caracterización de muestras con fenotipos mixtos, es probable que surja en el futuro³³.

2.1.5. Diagnóstico del cáncer colorrectal.

2.1.5.1. Síntomas clínicos.

El diagnóstico del cáncer colorrectal se establece a partir del estudio de un paciente con síntomas propios del cáncer, como hallazgo casual al realizar un estudio por otra sintomatología no relacionada, o a partir de los hallazgos de un programa de cribado. En la Comunidad Valenciana se ha establecido un programa de prevención de cáncer colorrectal que va dirigido a hombres y mujeres de entre 50 y 69 años sin sintomatología previa y consiste en la realización de un test de sangre oculta en heces. Posteriormente, si el test de sangre oculta en heces es positivo, se realiza una colonoscopia para conocer el origen del sangrado³⁴.

Los síntomas clínicos del cáncer colorrectal incluyen:

- Molestias en el abdomen, incluidos dolores frecuentes por gases, hinchazón, sensación de saciedad y cólicos debido a obstrucción intestinal (44%).
- Cambio de ritmo intestinal, diarrea, estreñimiento o sensación de tenesmo (43%).
- Sangrado mezclado con las heces: oscura o roja intensa (40%).
- Astenia o cansancio constantes (20%).
- Anemia por déficit de hierro sin causa aparente (11%).
- Pérdida de peso sin causa aparente (6%).
- Heces acintadas o más líquidas de lo normal (recto).

2.1.5.2. Exploraciones.

El estudio inicial en el manejo del cáncer de colon debe incluir:

- Examen físico: examen rectal para detectar tumoración o sangre, adenopatías periféricas, hepatomegalia, masa abdominal.
- Colonoscopia completa con biopsia; permite localizar lesiones en todo el colon, realizar biopsias, detectar tumores sincrónicos y extirpar pólipos. En los casos de colonoscopia incompleta debe intentarse al menos una sigmoidoscopia flexible y enema baritado doble contraste. Antes o después de la cirugía es conveniente revisar endoscópicamente todo el colon.
- Colonoscopia virtual con tomografía computerizada (TAC) helicoidal o resonancia magnética nuclear (RMN), para la detección de tumores primarios o pólipos mayores de 1 cm, cuando no se puede realizar la exploración con el colonoscopio.
- Análisis sanguíneo completo: hemograma, estudio función hepática y renal y antígeno carcinoembrionario (CEA).
- Pruebas moleculares: receptor del factor de crecimiento anti-epidérmico (EGFR), KRAS y NRAS codones 12, 13 del exón 2; 59, 61 del exón 3; y 117 y 146 del exón 4 (RAS “expandido” o “extendido”) y BRAF p.V600³⁵.
- Radiografía de tórax postero-anterior y lateral.
- TAC abdominal y pélvico (sobre todo en los tumores de colon obstructivos o invasivos grandes). La ecografía y la RMN hepáticas pueden caracterizar lesiones dudosas. En tumores de recto debe practicarse también TAC torácico.
- Ecografía endoanal y/o RMN de recto permiten conocer la invasión tumoral de la pared y del mesorrecto, así como la afectación ganglionar.

- Tomografía por emisión de positrones (PET) - TAC: no aporta ventajas respecto al TAC en el estudio rutinario preoperatorio. Puede ser de utilidad cuando existe una elevación progresiva del CEA sin detectarse metástasis con otras técnicas²⁶.

EL CEA es el marcador tumoral más útil en esta enfermedad. Unos niveles preoperatorios normales o bajos no garantizan la no existencia de un tumor localizado; sin embargo, cuando son superiores a 10 ng/dl se asocian con un 90% de probabilidad de recidiva, incluso si los niveles vuelven a la normalidad tras la resección completa de la lesión primaria. Elevaciones posteriores suelen ser indicador de enfermedad recurrente. La monitorización de los niveles de CEA proporciona una medida indirecta de la respuesta al tratamiento, aunque esta puede ser controvertida. El CEA es un test inespecífico que puede también elevarse en ciertas enfermedades benignas, e incluso otros tipos de cáncer, por ejemplo de páncreas, pulmón o mama³⁶.

2.1.6. Clasificación y estadios.

La clasificación en estadios del cáncer colorrectal obedece a la necesidad de identificar los grupos de pacientes con un alto riesgo de recaída tras la resección quirúrgica.

La estadificación se basa en la historia natural del tumor y en el valor pronóstico de la extensión tumoral. Tras el diagnóstico, en los casos en los que es posible se indica un tratamiento quirúrgico. La extirpación del tumor y de las vías de drenaje linfático y la exploración quirúrgica permiten al mismo tiempo completar el diagnóstico de extensión y el tratamiento inicial adecuado.

En los tumores de recto localizados con afectación ganglionar suele iniciarse el tratamiento con quimio-radioterapia, previas a la extirpación quirúrgica.

Los criterios de clasificación post-quirúrgica dependen del estudio anatómo-patológico de la resección completa del cáncer de colon o de recto. La American Joint Commission on Cancer (AJCC) y la Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC) han establecido un sistema de clasificación denominado TNM, detallado en la tabla 2.2, basado en:

- Tumor primario (T).
- Afectación ganglionar nodal (N).
- Metástasis a distancia (M).

Tabla 2.2. Sistema de clasificación TNM: AJCC (8ª edición, 2017)³⁷.

Estadio TNM	Descripción patológica
Estadio 0: Tis No Mo	Carcinoma <i>in situ</i> : células tumorales que no atraviesan la membrana basal. No afecta a la submucosa.
Estadio I: T1-T2 No Mo	T1: tumor invade submucosa. T2: tumor invade muscularis propia
Estadio II A: T3 No Mo	T3: tumor atraviesa hasta la subserosa, tejido perirectal o pericólico sin afectar el peritoneo.
Estadio II B: T4a No Mo	T4a: tumor perfora el peritoneo visceral.
Estadio II C: T4b No Mo	T4b: invade o está adherido a otros órganos o estructuras con comprobación histológica.
Estadio III A: T1-2 N1 / N1c Mo T1 N2a Mo	N1: afectación de 1 a 3 ganglios. N1a: afectación de 1 ganglio. N1b: afectación de 2-3 ganglios. N1c: depósitos tumorales satélites en la subserosa, mesenterio o tejidos sin peritoneo pericolicos o perirectales, pero sin afectación ganglionar regional.
Estadio III B: T3 – T4a N1 / N1c Mo T2 - T3 N2a Mo T1 – T2 N2b Mo	N2: afectación de más de 3 ganglios. N2a: afectación entre 4-6 ganglios. N2b: afectación de más de 7 ganglios.
Estadio III C: T4a N2a Mo T3 – T4a N2b Mo T4b N1 / N2 Mo	
Estadio IV A: cualquier T, N, M1a	M1a: una sola localización metastásica u órgano (hígado, pulmón, adenopatías no regionales, etc).
Estadio IV B: cualquier T, N, M1b	M1b: múltiples localizaciones u órganos metastásicas o peritoneo.

En la figura 2.3 se muestra una visión transversal de la sección del intestino grueso; se indican las capas sucesivas desde la luz hasta la cavidad peritoneal, lo que corresponde al T progresivo. Así, en un estadio II T3 (B2), el tumor invade a través de la muscularis propia hasta la subserosa, pero no por la serosa al peritoneo visceral. Las metástasis pueden afectar los ganglios linfáticos regionales o extenderse por el torrente sanguíneo a órganos distantes, como hígado, pulmón, hueso y cerebro²⁶.

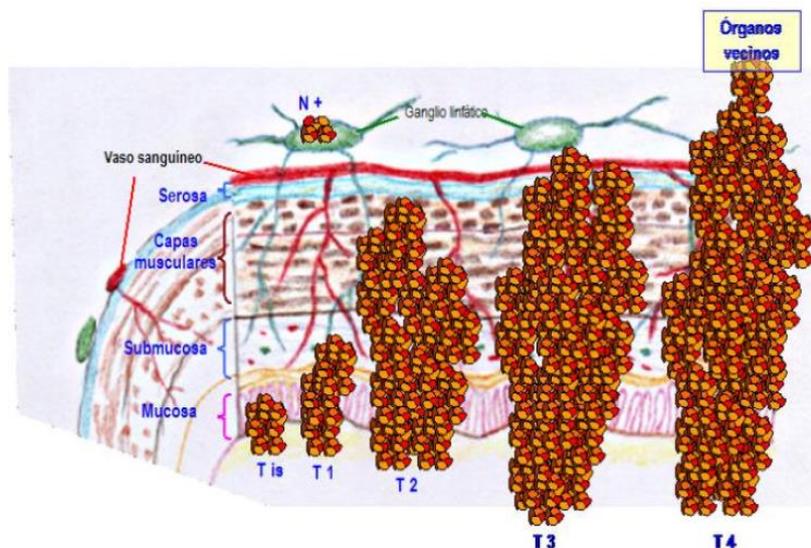


Figura 2.3. Estadios del cáncer colorrectal en visión transversal de la sección del intestino grueso²⁶.

2.1.7. Tratamiento.

El tratamiento del cáncer colorrectal depende del estadio de la enfermedad y del estado del paciente. A efectos prácticos se debe distinguir el tratamiento del cáncer de colon del de recto.

En el cáncer de colon en estadio localizado (I, II, III), siempre que sea posible se debe practicar de inicio una cirugía radical tumoral³⁸.

Tras esta cirugía se establece la clasificación definitiva de la extensión tumoral. En los casos indicados se establece un tratamiento adyuvante con quimioterapia después de la cirugía. Si existen metástasis puede plantearse un tratamiento con quimioterapia de inicio y valorar posteriormente la resección de las metástasis. La radioterapia no tiene una indicación clara en este tumor, ya que la tolerancia del hígado y de los intestinos a la radioterapia es limitada y conduce a secuelas importantes.

En los tumores de recto, puede considerarse un tratamiento neoadyuvante quimio-radioterápico previo a la cirugía radical. Además, la quimioterapia puede utilizarse como adyuvante tras la cirugía o la enfermedad avanzada. La radioterapia está indicada casi siempre previa a la cirugía o bien posterior a la cirugía de los tumores de recto para prevenir recidivas²⁶.

Respecto al tratamiento antineoplásico del cáncer colorrectal, en estadios III la combinación de fluoropirimidinas con oxaliplatino (FOLFOX, XELOX)³⁹⁻⁴¹ ha resultado ser la mejor opción

terapéutica adyuvante, y en estadios avanzados existen varias opciones que incluyen combinaciones de fluoropirimidinas con irinotecan (FOLFIRI, IFL)^{42,43} o fluoropirimidinas con oxaliplatino (FOLFOX, XELOX)^{44,45} asociados a fármacos anti-EGFR (cetuximab o panitumumab)⁴⁶⁻⁴⁹ o a fármacos contra el factor de crecimiento del endotelio vascular (anti-VEGF) como bevacizumab^{50,51} o como aflibercept⁵².

En pacientes con enfermedad metastásica previamente tratados con quimioterapia basada en fluoropirimidinas junto con oxaliplatino y/o irinotecán, anti-VEGF o anti-EGFR, o en aquellos a los que no se les considera candidatos, existe la posibilidad de tratamientos vía oral con regorafenib⁵³ o trifluridina/tipiracilo⁵⁴.

El tratamiento con *immune checkpoint inhibitors* (ICI), especialmente los anticuerpos monoclonales dirigidos contra el receptor de muerte celular programada (PD-1), como pembrolizumab y nivolumab, y contra el antígeno 4 del linfocito T citotóxico (CTLA-4), como ipilimumab, han mejorado la supervivencia en pacientes con enfermedad metastásica con elevada inestabilidad de microsatélites (MSI-H) o con defectos en la reparación de bases del ADN mal apareadas (dMMR)⁵⁵. En este contexto, la United States Food and Drug Administration (FDA) ha acelerado la aprobación de pembrolizumab y nivolumab, así como la combinación de nivolumab con ipilimumab para el tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal con MSI-H y dMMR, refractarios a tratamiento convencional, habiendo demostrado una supervivencia global de 12 meses⁵⁶.

Son necesarios estudios adicionales que pongan en evidencia la eficacia y seguridad de los ICI en combinación con otras terapias en neoadyuvancia, adyuvancia y primera línea de tratamiento metastásico, así como el estudio de biomarcadores de respuesta, que permitan optimizar la utilización de estas nuevas dianas terapéuticas.

En la tabla 2.3. se resumen los principales esquemas farmacoterapéuticos empleados en práctica clínica en función de la patología, el estadio y la indicación según las guías de National Comprehensive Cancer Network (NCCN) para colon⁵ y recto⁴.

Tabla 2.3. Patología, estadio e indicación de los diferentes esquemas farmacoterapéuticos empleados en práctica clínica según las guías de NCCN para colon⁵ y recto⁴.

Patología	Estadio	Indicación	Esquema
COLON			
	I-III	Ayuvancia	FOLFOX / XELOX (preferiblemente) Capecitabina / 5-FU
RECTO			
	III	Neoadyuvancia	Capecitabina / 5-FU radioterapia (preferiblemente) FOLFOX / XELOX Capecitabina
	I-III	Adyuvancia	FOLFOX / XELOX (preferiblemente) Capecitabina / 5-FU
COLORRECTAL			
	IV	Primera línea	FOLFOX / XELOX ± bevacizumab FOLFOX ± cetuximab / panitumumab* FOLFIRI ± bevacizumab FOLFIRI + cetuximab / panitumumab* FOLFOXIRI ± bevacizumab Capecitabina / 5-FU ± bevacizumab ✓ Pacientes no candidatos a terapia intensiva: Cetuximab / panitumumab* (nivel de evidencia IIB) Nivolumab o pembrolizumab** Nivolumab + ipilimumab** (nivel de evidencia IIB)
		Segunda línea	✓ Si terapia previa con oxaliplatino: FOLFIRI ± bevacizumab (preferiblemente) o ziv-aflibercept o ramucirumab FOLFIRI + cetuximab / panitumumab*** Nivolumab ± ipilimumab o pembrolizumab** ✓ Si terapia previa con irinotecán: FOLFOX / XELOX ± bevacizumab FOLFOX + cetuximab / panitumumab*** Nivolumab ± ipilimumab o pembrolizumab**
		Tercera y sucesivas líneas	Regorafenib Trifluridina/tipiracilo

FOLFOX: fluorouracilo y oxaliplatino; XELOX: capecitabina y oxaliplatino; FOLFIRI: fluorouracilo y irinotecan; FOLFOXIRI: fluorouracilo, oxaliplatino e irinotecan. *En KRAS, NRAS, BRAF no mutados y tumores del lado izquierdo. **Sólo si elevada inestabilidad de microsatélites (MSI-H) o defectos en la reparación de bases del AND mal apareadas (dMMR). ***En KRAS, NRAS, BRAF no mutados.

2.1.8. Evaluación de la respuesta a quimioterapia.

La respuesta objetiva a la quimioterapia se mide en base a los criterios RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) publicados en 2009 tras su revisión. Estos criterios, descritos en la tabla 2.4, establecieron la definición de lesiones medibles y no medibles, lesiones diana y no diana (utilizando siempre una medida unidimensional) y modificaron los criterios de respuesta al tratamiento empleados hasta entonces (criterios Organización Mundial de la Salud (OMS) y RECIST 1.0).

Tabla 2.4. Criterios RECIST 1.1⁵⁷.

Criterio	Recist 1.1.
Definición de “lesión medible”	Tamaño mínimo: 10 mm en TC.
Método de medida	Diámetro mayor.
Adenopatías	Eje corto: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Lesiones diana: >15mm. ✓ Lesiones no diana: 10-15mm. ✓ No patológicas: <10mm.
Número de lesiones diana	Máximo 5 lesiones en total. Máximo 2 lesiones por órgano.
Nuevas lesiones	Proporciona criterios de actuación cuando aparece una nueva lesión.
Pruebas de imagen	TAC, RMN, PET

RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; TAC: tomografía computerizada; RMN: resonancia magnética nuclear; PET: tomografía por emisión de positrones.

Los tipos de respuesta que un paciente puede presentar tras tratamiento son: respuesta completa (RC), respuesta parcial (RP), enfermedad que avanza (EA) o progresión y enfermedad estable (EE). En las situaciones en las que se dispone de tiempos de supervivencia y estados de paciente (muerte, recaída, progresión, etc.) también pueden estimarse, entre otros, los siguientes conceptos a modo de evaluación de respuesta al tratamiento⁵⁸:

- Supervivencia global (SG) (*overall survival*): tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento hasta el fallecimiento producido por cualquier causa, siendo universalmente aceptada como medida directa del beneficio del tratamiento. Es la variable más fiable, precisa y fácil de medir.
- Supervivencia libre de enfermedad (SLE) (*disease free survival o event free survival*): tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento hasta la recaída de la enfermedad o el fallecimiento producido por cualquier causa.
- Supervivencia libre de progresión (SLP) (*progression free survival*): tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento hasta evidenciar progresión tumoral o fallecimiento, lo que suceda primero.
- Tiempo hasta la progresión (*time to progression*): tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento hasta evidenciar progresión tumoral, sin incluir los fallecimientos.
- Tasa de respuesta objetiva (*objective response rate*): proporción de pacientes con reducción del tamaño tumoral respecto de una cantidad predefinida durante un periodo de tiempo.
- RC (*complete response*): no detectar evidencias de procesos tumorales.

2.2. Capecitabina: características generales.

Las fluoropirimidinas son el pilar fundamental en el tratamiento del carcinoma colorrectal, entre ellas las más utilizadas en nuestro ámbito son el 5-FU, fármaco administrado por vía parenteral, y su profármaco capecitabina, que se administra por vía oral. Así, la capecitabina administrada por vía oral es un fármaco ampliamente utilizado, en ocasiones en combinación con oxaliplatino, irinotecán o radioterapia, ya que los ensayos clínicos han demostrado resultados equivalentes a 5-FU², con una mejora en la tolerancia y la comodidad de administración. Sin embargo, un estudio recientemente publicado en el que se realiza el cuestionario de calidad de vida EORTC QLQ-C30 al inicio del tratamiento y a las 12 semanas en pacientes tratados con 5-FU y oxaliplatino, esquema que recibe el nombre de FOLFOX, y con capecitabina y oxaliplatino, esquema que recibe el nombre de XELOX, revela que los pacientes en tratamiento con XELOX se encontraron emocionalmente peor⁵⁹. Ambas presentan actividad antitumoral frente a varios tipos de tumores sólidos, como las neoplasias gástricas y de mama, en los que se emplean en monoterapia o en combinación con otros antineoplásicos.

2.2.1. Origen y síntesis.

El 5-FU es un antimetabolito que fue sintetizado por Heidelberger en 1957 al añadir un residuo fluorado a una molécula de uracilo⁶⁰. Un desafío en la terapia con 5-FU ha sido el diseño de métodos de administración que permitan una exposición mantenida de las células malignas a concentraciones terapéuticas del agente antineoplásico, sin comprometer el confort y la seguridad del paciente. 5-FU no puede administrarse vía oral debido a su elevada variabilidad en su absorción gastrointestinal y su rápida degradación⁶¹ por lo que la administración intravenosa es la vía de elección.

Desde hace algunas décadas se han venido investigando diversos análogos del 5-FU (tegafur, UFT, S1, doxifluridina, etiniluracilo y capecitabina)^{62,63} con el fin de mejorar su índice terapéutico y la aceptación del tratamiento por parte del enfermo.

La capecitabina (N4-pentiloxicarbonil-5'-deoxi-5-fluocitidina) es el primer carbamato de fluoropirimidina diseñado para la administración por vía oral. Gracias a esta estructura de carbamato en su molécula, tras su administración oral se absorbe en el intestino con rapidez como molécula intacta, impidiendo la liberación de 5-FU directamente en el tubo digestivo; esto reduce potencialmente el riesgo de experimentar los efectos tóxicos digestivos

observados tras la administración oral de otras fluoropirimidinas que liberan directamente el 5-FU en el intestino⁶⁴.

2.2.2. Propiedades físico-químicas.

La estructura química de la capecitabina (número CAS 154361-50-9) se muestra en la figura 2.4. Se presenta en forma de polvo no higroscópico cristalino con un peso molecular de 359D y un punto de fusión de 120°C. El coeficiente de reparto en n-octanol / tampón pH 7,4 es de 4,5 y su constante de disociación (pKa) es de 8,8. Capecitabina es estable en su forma sólida pero relativamente inestable en soluciones ácidas⁶⁵.

Las presentaciones comerciales disponibles son comprimidos recubiertos con película en dosis de 150, 300 y 500 mg, comercializados por los laboratorios Roche Registration Limited (propietario de la patente hasta 2012), Accord Healthcare Limited, Zaphyr Pharmaceuticals Ireland Limited, Cipla (EU) Limited, Laboratorios Normon S.A., Kern Parma S.L. y Aurovitas Spain S.A.U.

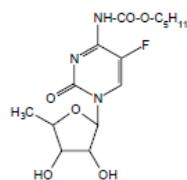


Figura 2.4. Estructura química de capecitabina⁶⁵.

2.2.3. Propiedades farmacológicas.

Tras la administración de capecitabina, y tras su activación a 5-FU, el fármaco sigue dos vías diferentes de metabolismo (figura 2.5). Una vía catabólica, responsable de la inactivación y eliminación de más del 80% del fármaco administrado, y una vía anabólica, que lo transforma intracelularmente en diversos nucleótidos activos y que es la responsable de su toxicidad en las células sanas y tumorales. La cantidad de 5-FU disponible para incorporarse en la vía anabólica depende del grado de catabolismo, sugiriendo esto, por tanto, que el conocimiento detallado del equilibrio entre anabolismo y catabolismo es esencial para comprender los efectos biológicos de la capecitabina.

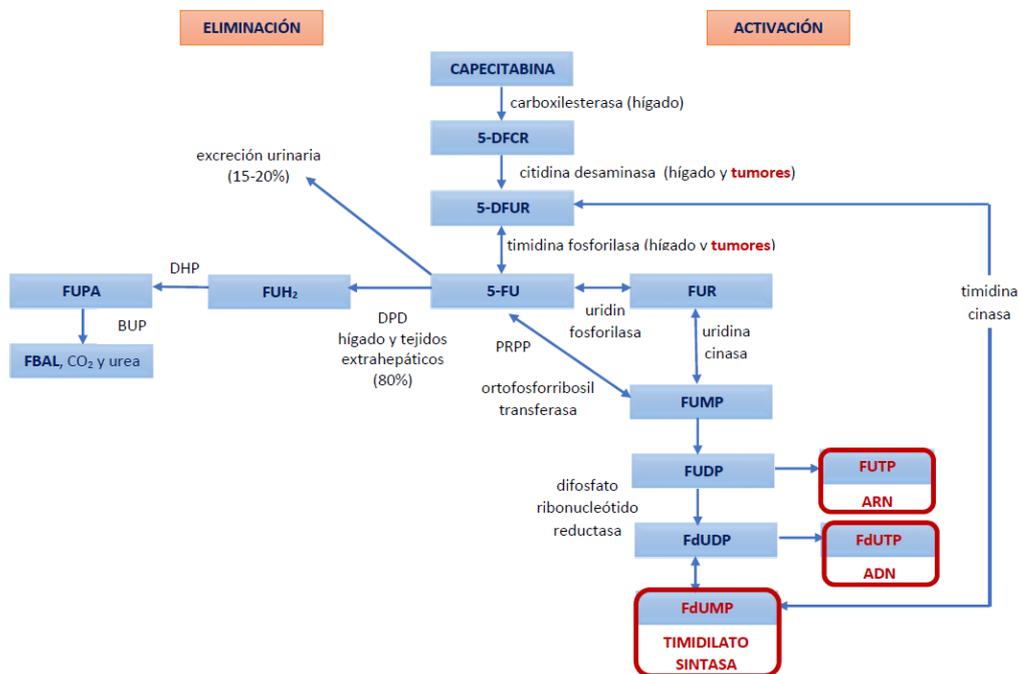


Figura 2.5. Vías de activación y eliminación de capecitabina.

5-DFCR: 5`-desoxi-5-fluorocitidina; 5`-DFUR: 5`-desoxi-5-fluorouridina o bien FUDR: fluorodesoxiuridina; 5-FU: 5-fluorouracilo; DPD: dihidropirimidina deshidrogenasa; FUH₂: dihidro-5-fluorouracilo; DHP: dihidropirimidinas; FUPA: ácido 5-fluoro-ureido-propiónico; FBAL: α-fluro-β-alanina; FUR: floxuridina; FUMP: monofosfato de floxuridina; FUDP: difosfato de floxuridina, FUTP: trifosfato de floxuridina; PRPP: 5-fosforribosil-1-pirofosfato; FdUMP: monofosfato de fluorodesoxiuridina; FdUDP: difosfato de fluorodesoxiuridina; FdUTP: trifosfato de fluorodesoxiuridina.

2.2.3.1. Mecanismo de intercambio celular.

Tanto capecitabina, como 5-FU, como el propio uracilo entran en las células por un proceso de transporte activo saturable. Sin embargo, las concentraciones necesarias para alcanzar la saturación del mecanismo son muy elevadas, de manera que el transporte al interior de la célula se produce mediante una cinética de primer orden, tanto a concentraciones fisiológicas como farmacológicas. Así mismo, a concentraciones celulares bajas, el transporte intracelular nunca es el factor limitativo del metabolismo intracelular de ambas pirimidinas⁶⁶. Es necesario disponer también de sistemas transportadores que permitan intercambiar compuestos con el exterior celular. Para 5-FU, los sistemas transportadores de nucleósidos, como los transportadores de nucleósidos de equilibrio humano (hENT) así como los transportadores de nucleósidos dependientes de concentración (hCNT), particularmente hENT1, desempeñan funciones importantes en la captación e internalización celular de nucleósidos y análogos de nucleósidos. En el caso del 5-FU, **hENT1** puede proporcionar un

canal bilateral, mientras que otros transportadores funcionan como una bomba dependiente de energía, como el transportador de aniones orgánico humano 2 (**hOat2**, SLC22A7 y SLC29A1)⁶⁷ o los miembros de la superfamilia de transportadores codificados por el gen ABC. La glicoproteína P, que está codificada por el gen 1 de resistencia a múltiples fármacos (ABCB1, MDR1) y es el transportador ABC con resistencia farmacológica más común, no participa en la resistencia al 5-FU⁶⁸, pero la expresión de la proteína 5 de resistencia a múltiples fármacos (MRP5, ABCC5)⁶⁹⁻⁷¹ y MRP8 (ABCC11) se correlacionan con la sensibilidad celular al 5-FU, así como las proteínas codificadas en los genes ABCC2, ABCC3, ABCC4 y ABCG2, no correlacionadas hasta el momento, pero participantes en los intercambios de nucleótidos y nucleósidos en el hepatocito.

2.2.3.2. Mecanismo de acción.

Para ejercer su actividad citotóxica la capecitabina es metabolizada a 5-FU, que a su vez debe sufrir sucesivas conversiones enzimáticas hasta la forma de nucleótido (ribosilación y fosforilación). Se sabe de varios mecanismos para la formación de monofosfato de fluorouridina (FUMP) en células animales. El 5-FU puede ser transformado a fluorouridina (FUR) por la uridínfosforilasa, para seguir hasta FUMP por la uridincinasa o reaccionar directamente con el 5-fosforribosil-1-pirofosfato (PRPP), en una reacción catalizada por la ortofosforribosil transferasa hasta formar igualmente el FUMP.

A partir de este punto, dos nucleótidos “activos” pueden formarse: trifosfato de fluorouridina (FUTP), que se incorpora en el ARN, inhibiendo su procesamiento y función, y el monofosfato de fluorodesoxiuridina (FdUMP), que se une a la timidilato sintetasa e inhibe la formación de desoxitimidina trifosfato (dTTP), uno de los cuatro precursores necesarios para la síntesis de ADN. Esta última transformación se debe a la reducción del nucleótido difosfato por la enzima difosfato de ribonucleótido reductasa hasta el nivel de desoxinucleótido con la formación final de FdUMP, potente inhibidor de la síntesis de timidilato.

La interacción de FdUMP con la timidilato sintasa en la presencia del cofactor 5,10-metilentetrahidrofolato, conduce a la formación de un complejo ternario de enlaces covalentes; dicho complejo inhibidor se asemeja al estado de transición que se forma durante la reacción enzimática normal cuando se transforma la fluorodesoxiuridina (dUMP) en timidilato. El complejo fisiológico evoluciona hasta la síntesis de timidilato por transferencia del grupo metileno y dos átomos de hidrógeno tomados del folato para formar dUMP, pero

esta reacción es bloqueada por el complejo inhibitorio, por la mayor estabilidad del enlace de flúor y carbono en FdUMP; de ello resulta una inhibición sostenida de la enzima y, por último, la depleción de la timidina trifosfato (TTP). El complejo ternario formado entre FdUMP-timidilato sintetasa-N^{5,10} metilen tetrahidrofolato es lentamente disociable, con una semivida de 6 horas en células intactas. El cofactor folato es absolutamente necesario para la formación del complejo; la depleción intracelular severa de folatos reducidos puede comprometer la formación del complejo en cultivos celulares in vitro. Algunos tumores parecen tener un déficit de folatos reducidos, en éstos parece ser más efectivo el 5-FU cuando se combina con el ácido folínico.

La tercera diana de las fluoropirimidinas es el ADN. En las células tratadas, se incorpora tanto FdUTP como desoxiuridina trifosfato (dUTP) en el ADN en lugar del dTTP fisiológico agotado, por la inhibición de la timidilato sintasa. Al parecer, la incorporación de estos compuestos inhiben la elongación de las cadenas de ADN⁷².

2.2.3.3. Mecanismos de resistencia.

La resistencia puede desarrollarse en cualquiera de las diferentes fases de actuación del fármaco, desde la entrada en la célula hasta la interacción en el centro catalítico de la enzima “diana”. Sin embargo, aunque teóricamente es posible que se produzca una alteración en los sistemas de transporte de capecitabina que impidan su entrada en las células, este mecanismo no se ha puesto de manifiesto por el momento en los estudios publicados⁷³.

Puesto que las formas activas de capecitabina son nucleótidos, los mecanismos celulares responsables del desarrollo de resistencias se deben, fundamentalmente, a la depleción de enzimas claves en su activación o bien a un incremento en los niveles de la enzima “diana”, la timidilato sintasa. Estos mecanismos descritos de forma detallada son los siguientes:

- Pérdida o disminución de la actividad de las enzimas necesarias para la activación de las fluoropirimidinas: uridina cinasa, timidina cinasa y/o fosforribosil transferasa.
- Insuficiente cantidad intracelular de fosforribosil pirofosfato (PRPP).
- Alteración de la enzima “diana” (timidilato sintetasa) con afinidad disminuida por el 5-FdUMP respecto a la enzima normal, lo que le permite discriminar mejor entre ambos sustratos.
- Sobreexpresión genética de la timidilato sintetasa.
- Niveles insuficientes de folatos reducidos (CH₂ FH₄) en las células tumorales.
- Poliglutamación defectuosa en niveles intracelulares bajos de CH₂ FH₄ glu.

Excepto los niveles insuficientes de folato intracelular, no se sabe cuál de los demás mecanismos (si los hay) conlleva resistencia clínica a la capecitabina y sus derivados. Investigaciones han demostrado que el nivel de timidilato sintetasa es controlado estrictamente por un mecanismo de retroalimentación autorreguladora, por el cual la proteína timidilato sintetasa interactúa con su propio ARN mensajero y controla su eficiencia de traducción; este mecanismo permite la modulación rápida del nivel de timidilato sintetasa necesario para la división celular y también puede ser un medio importante por el cual las células cancerosas se vuelvan rápidamente insensibles a los efectos de las fluoropirimidinas⁷³.

2.2.4. Efectividad y aplicaciones terapéuticas.

2.2.4.1. Efectividad de capecitabina respecto de 5-fluorouracilo.

✓ Adyuvancia en cáncer de colon.

Según los resultados del estudio X-ACT, que evaluó la utilización de **capecitabina** respecto a **5-FU** en monoterapia como tratamiento adyuvante en el cáncer de colon estadio III⁷⁴, capecitabina demostró tras 5 años de seguimiento una SG del 71,4% y una SLE del 60,8% de la población estudiada.

Resultados similares los descritos en el estudio NO16968⁷⁵, que comparó el esquema **XELOX** frente a monoterapia con **5-FU** en la misma indicación y línea de tratamiento, siendo sus resultados en términos de SG del 86% a los 3 años, del 80% a los 4 años y del 77% a los 5 años. En términos de SLE los resultados fueron del 71% a los 3 años, del 69% a los 4 años y del 67% a los 5 años.

Respecto al esquema **XELOX**, en un ensayo clínico fase 3 se comparó **XELOX** con **FOLFOX** en 408 pacientes con estadio III o estadio II de alto riesgo, y no se encontraron diferencias estadísticamente significativas a 3 años en términos de SLE y SG⁷⁶.

En cuanto a **capecitabina** en monoterapia como terapia adyuvante ha demostrado en pacientes con estadio III ser al menos equivalente a los bolos de 5-FU/folínico (régimen Clínica Mayo) en lo que respecta a SLE y SG, con HR respectivas de 0,87 (IC95% 0,75 - 1; p>0,001) y 0,84 (IC95% 0,69 - 1,01; p=0,07) en el estudio X-ACT². Después de una mediana de seguimiento de 6,9 años, las equivalencias en términos de SLE y SG se mantienen en los diferentes subgrupos, incluidos aquellos pacientes mayores de 70 años⁷⁴.

✓ **Neoadyuvancia en cáncer de recto.**

Según un estudio realizado en pacientes con neoplasias de recto en estadios localmente avanzados (II – III) tratados con neoadyuvancia con **capecitabina y radioterapia** la SG a los 5 años fue del 75,5% y la SLE a los 3 años del 75,2%⁷⁷. En un estudio fase 3 randomizado en 401 pacientes que recibieron regímenes basados en quimioradioterapia con **capecitabina** o **5-FU**, tanto antes como después de la intervención, mostraron que capecitabina fue no inferior a 5-FU en términos de SG a los 5 años (capecitabina 75,7% vs 5-FU 66,6%; p=0,004). Además, en este mismo estudio se demostró una mejoría significativa en SLP a los 3 años (75,2% vs 66,6%; p=0,034)⁷⁷.

✓ **Cáncer colorrectal avanzado o metastásico.**

En un estudio fase 3 realizado en 2.034 pacientes se comparó **XELOX** y **FOLFOX**, mostrando una SLP de 8 vs 8,5 meses, respectivamente, considerando por tanto al régimen XELOX no inferior a FOLFOX en primera línea de tratamiento de la enfermedad metastásica^{78,79}. Del mismo modo, meta-análisis de ensayos randomizados les atribuyeron a ambos esquemas similares beneficios en el tratamiento de la enfermedad metastásica^{80,81}.

En cuanto a capecitabina en monoterapia, dos estudios aleatorizados han comparado, en primera línea, capecitabina frente a 5-FU/folínico en bolo^{82,83}. En el análisis conjunto de los datos de los 1.207 pacientes incluidos en estos 2 estudios, se observó una tasa de respuesta mayor con capecitabina que con 5-FU/folínico (25,7% vs 16,7%, p=0,0002), pero sin diferencias en la mediana del tiempo a la progresión ni en la SG. El perfil de seguridad fue más favorable para capecitabina, con excepción de la eritrodisestesia palmo-plantar⁸⁴.

En un meta-análisis realizado en pacientes con estadios metastásicos en tratamiento con **XELOX** reportan una SG de entre 11,9 y 19,9 meses y de SLP de entre 4,7 y 8,9 meses⁸⁰.

2.2.4.2. Aplicaciones terapéuticas.

Aprobada por la Agencia Europea del Medicamento en febrero de 2001, según la ficha técnica emitida por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y las guías clínicas de referencia en práctica clínica, capecitabina se utiliza en el tratamiento del cáncer colorrectal en las siguientes indicaciones:

✓ **Adyuvancia en cáncer de colon.**

XELOX⁸⁵ o capecitabina en monoterapia² entre otras, son las opciones de tratamiento en pacientes sometidos a cirugía en estadios II con elevada probabilidad de recurrencias (lesiones T4, obstrucción y/o perforación intestinal) o estadio III.

En particular, en estadios II no se ha demostrado que la adición de oxaliplatino se traduzca en una mejora de la supervivencia, así como en el subgrupo de pacientes mayores de 70 años, en los que el esquema de elección serían las fluoropirimidinas en monoterapia⁸⁶. No obstante, según la NCCN, XELOX es el régimen preferente en estadios III independientemente del riesgo, siendo capecitabina en monoterapia considerado como tratamiento alternativo cuando oxaliplatino e irinotecán estén contraindicados o no hayan resultado efectivos⁵.

El meta-análisis japonés de los datos individuales obtenidos en 3 estudios randomizados realizados por la Japanese Foundation for Multidisciplinary Treatment for Cancer incluyó un total de 5.233 pacientes con estadios I, II y III de cáncer de colon y de recto. Se observó que el tratamiento adyuvante con fluoropirimidinas orales durante 12 meses, frente a observación tras resección quirúrgica, reducía el riesgo de muerte en un 11% y el riesgo de recidiva o muerte en un 15%⁸⁷.

Por otra parte, respecto a la duración del tratamiento en pacientes con estadios III de bajo riesgo, 3 meses de tratamiento con XELOX no son inferiores a 6 meses respecto a SLP, mientras que en los estadios III de alto riesgo no se ha demostrado esta no inferioridad⁸⁸.

✓ **Neoadyuvancia en cáncer de recto.**

La asociación de **capecitabina o infusiones de 5-FU con pulsos largos de radioterapia** son los regímenes de tratamiento de elección en pacientes candidatos a recibir tratamiento neoadyuvante (estadios T3 y T4)⁴, con evidencia I,A según las recomendaciones de la European Society for Medical Oncology (ESMO)⁸⁹.

✓ **Adyuvancia en cáncer de recto.**

Algunos estudios han evaluado el papel de la quimioterapia adyuvante en pacientes con carcinoma rectal y su papel no está bien definido^{90,91}. Un metanálisis de 4 estudios randomizados (1196 pacientes) concluye que la terapia adyuvante basada en fluoropirimidinas tras cirugía no mejora la SG, la SLP o la tasa de recurrencias a distancia en pacientes con estadio II o III⁹².

En el caso de que se empleara, el régimen escogido dependería del estadio inicial, siendo FOLFOX o XELOX las opciones preferentes para los pacientes de más alto riesgo, y 5-FU/folínico o capecitabina como alternativas en algunos casos, como los respondedores a la neoadyuvancia⁴.

✓ **Cáncer colorrectal avanzado o metastásico.**

El esquema XELOX se sitúa en las guías clínicas como uno de los regímenes preferentes de terapia inicial para la enfermedad metastásica, junto con otros esquemas como son: FOLFOX, FOLFIRI (fluorouracilo e irinotecán), 5-FU/folínico o FOLFOXIRI (fluorouracilo, oxaliplatino e irinotecán)^{5,6}. En pacientes no susceptibles a ser sometidos a terapias iniciales agresivas las guías recomiendan infusiones de 5-FU/folínico o capecitabina con o sin bevacizumab asociado⁵. Aquellos pacientes sin mejoría de su estado funcional tras esta terapia menos intensiva deben recibir tratamiento paliativo, mientras que aquellos que presenten mejorías funcionales deben de ser tratados con una de las opciones de tratamiento preferentes previamente especificadas⁵.

Por otra parte, el estudio AVEX evaluó el beneficio de la asociación de bevacizumab a capecitabina, así 280 pacientes mayores de 70 años fueron randomizados a recibir capecitabina con o sin bevacizumab, obteniendo como resultado principal que la adición de bevacizumab suponía un incremento de la SLP (9,1 vs 5,1 meses; HR 0,53 IC95% 0,41 – 0,69; p=0,001)⁹³.

2.2.5. Dosificación.

2.2.5.1. Posología recomendada.

Los diferentes esquemas farmacoterapéuticos según indicación en cáncer colorrectal se recogen en la tabla 2.5.

✓ **Monoterapia.**

La dosis inicial recomendada de capecitabina cuando se administra en monoterapia está comprendida entre 1.250 y 850 mg/m² administrados dos veces al día (por la mañana y la noche; equivalente a una dosis diaria total comprendida entre 2.500 y 1.700 mg/m²) durante 14 días, seguidos de un periodo de descanso de 7 días.

✓ **Tratamiento en combinación.**

La dosis inicial recomendada de capecitabina cuando se administra en combinación con platinos debe reducirse a 1000 mg/m² administrados dos veces al día (por la mañana y la noche; equivalente a una dosis diaria total de entre 2.000 mg/m²) durante 14 días, seguidos de un periodo de descanso de 7 días.

En el caso de que la asociación se realice con radioterapia, la dosis inicial recomendada de capecitabina debe reducirse a 825 mg/m² cuando se administra dos veces al día (por la mañana y la noche; equivalente a una dosis diaria total de 1.650 mg/m²) durante 5 días, seguidos de un periodo de descanso de 2 días, durante 5 semanas consecutivas. De este modo, el paciente recibe el agente quimioterápico todos los días que acude a las sesiones de radioterapia^{4,5}.

Tabla 2.5. Esquemas farmacoterapéuticos según indicación en cáncer colorrectal.

Adyuvancia en cáncer de colon				
Esquema	XELOX		Capecitabina	
Dosificación	Oxaliplatino 130mg/m ² /iv día 1 Capecitabina 1000 mg/m ² /12h/vo 14 días cada 3 semanas x 24 semanas		Capecitabina 1000 - 1250 mg/m ² /12h/vo 14 días cada 3 semanas x 24 semanas	
Bibliografía	41, 85		2	
Neoadyuvancia en cáncer de recto				
Esquema	Capecitabina + radioterapia			
Dosificación	Capecitabina 825 mg/m ² /12h/vo 5 días/semana + radioterapia 5 semanas			
Bibliografía	77			
Adyuvancia en cáncer de recto				
Esquema	XELOX		Capecitabina	
Dosificación	Oxaliplatino 130mg/m ² /iv día 1 Capecitabina 1000 mg/m ² /12h/vo 14 días cada 3 semanas x 24 semanas		Capecitabina 1000 - 1250 mg/m ² /12h/vo 14 días cada 3 semanas x 24 semanas	
Bibliografía	41, 75		2	
Cáncer de colorrectal avanzado o metastásico				
Esquema	XELOX	XELOX + bevacizumab	Capecitabina	Capecitabina + bevacizumab
Dosificación	Oxaliplatino 130mg/m ² /iv día 1 Capecitabina 1000 mg/m ² /12h/vo 14 días cada 3 semanas	Bevacizumab 7,5mg/kg/iv día 1 Oxaliplatino 130mg/m ² /iv día 1 Capecitabina 1000 mg/m ² /12h/vo 14 días cada 3 semanas	Capecitabina 850 - 1250 mg/m ² /12h/vo 14 días cada 3 semanas	Bevacizumab 7,5mg/kg/iv día 1 Capecitabina 850 - 1250 mg/m ² /12h/vo 14 días cada 3 semanas
Bibliografía	79			93

2.2.5.2. Ajustes posológicos.

La toxicidad debida a la administración de capecitabina se puede controlar mediante tratamiento sintomático y/o modificación de la dosis (interrupción del tratamiento o reducción de la dosis) según lo establecido en ficha técnica³. Una vez que se reduzca la dosis, no deberá incrementarse en ningún momento posterior. Para aquellas toxicidades que el médico considere que es poco probable que empeoren o lleguen a ser amenazantes para la vida, como por ej., alopecia, alteraciones del gusto o lesiones ungueales, se podrá continuar el tratamiento con la misma dosis, sin reducción o interrupción del mismo. Se debe informar a los pacientes en tratamiento con capecitabina sobre la necesidad de interrumpir inmediatamente el tratamiento en caso de que se presente toxicidad moderada o grave.

Las dosis de capecitabina no administradas debido a toxicidad no serán sustituidas. A continuación, en la tabla 2.6 se incluyen las modificaciones posológicas recomendadas en función de la toxicidad.

Tabla 2.6. Pauta de reducción de dosis de capecitabina según lo establecido en ficha técnica.

Grados de toxicidad*	Cambios de dosis dentro de un ciclo de tratamiento	Ajuste de dosis para el próximo ciclo / dosis (% de dosis inicial)
Grado 1	Mantener el nivel de dosis	Mantener el nivel de dosis
Grado 2		
1ª aparición	Interrumpir hasta que remita a grado 0 – 1	100%
2ª aparición		75%
3ª aparición		50%
4ª aparición	Interrumpir el tratamiento de forma permanente	No procede
Grado 3		
1ª aparición	Interrumpir hasta que remita a grado 0 – 1	75%
2ª aparición		50%
3ª aparición	Interrumpir el tratamiento de forma permanente	No procede
Grado 4		
1ª aparición	Interrumpir el tratamiento de forma permanente o si el médico considera que es más beneficioso para el paciente continuar, interrumpir hasta que remita a grado 0 - 1	50%
2ª aparición	Interrumpir el tratamiento de forma permanente	No procede

*Según los Criterios Terminológicos Comunes para Reacciones Adversas (CTCAE) del Programa de Evaluación de la Terapia del Cáncer del US Nacional Cancer Institute, versión 4.0.

✓ **Ajuste de dosis por toxicidad hematológica.**

Los pacientes con recuento basal de neutrófilos inferior a $1,5 \times 10^9$ /L y/o recuento de trombocitos inferior a 100×10^9 /L no deberían ser tratados con capecitabina. Si alguna prueba de laboratorio no prevista es realizada durante un ciclo de tratamiento y se observa que el RAN cae por debajo de $1,0 \times 10^9$ /L o que el recuento de plaquetas cae por debajo de 75×10^9 /L, se debe interrumpir el tratamiento con capecitabina.

✓ **Ajuste de dosis por insuficiencia renal.**

Capecitabina está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina basal calculado por Cockcroft y Gault por debajo de 30 ml/min). La incidencia de las reacciones adversas de grado 3 o 4 en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina basal de 30-50 ml/min) está aumentada con respecto a la población general.

En pacientes con insuficiencia renal basal moderada se recomienda administrar una dosis reducida que consistirá en un 75% de la dosis inicial de 1250 mg/m².

En pacientes con insuficiencia renal basal leve (aclaramiento de creatinina basal de 51-80 ml/min) no se precisa ajuste de la dosis inicial. Se recomienda realizar una cuidadosa monitorización e interrumpir rápidamente el tratamiento si el paciente desarrolla una reacción adversa de grado 2, 3 o 4 durante el tratamiento, especificándose en la tabla 2.6, el posterior ajuste de dosis necesario. Si durante el tratamiento el aclaramiento de creatinina calculado disminuye por debajo de 30 ml/min, se debe interrumpir el tratamiento con capecitabina.

El análisis de los datos de seguridad realizado en pacientes con insuficiencia renal basal tratados con capecitabina en monoterapia (cáncer colorrectal) mostró un incremento en la incidencia de las reacciones adversas grado 3 y 4 relacionadas con el tratamiento si se compara con los pacientes con función renal normal (36% en pacientes sin insuficiencia renal n=268, versus 41% en leves n=257 y 54% en moderados n=59, respectivamente).

Los pacientes con función renal **moderadamente** alterada mostraron mayores reducciones de dosis (44%) vs 33% y 32% en pacientes sin insuficiencia renal o insuficiencia **leve** así como un incremento en los abandonos prematuros del tratamiento (21% de retiradas durante los primeros dos ciclos) vs el 5% y 8% de los pacientes sin insuficiencia renal o insuficiencia leve^{3,94,95}.

✓ **Ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada.**

Durante el tratamiento con capecitabina en monoterapia no es necesario ajustar la dosis inicial. Sin embargo, las reacciones adversas de grado 3 o 4 relacionadas con el tratamiento fueron más frecuentes en pacientes de edad igual o superior a 60 años si se compara con los pacientes más jóvenes³.

2.2.6. Interacciones farmacológicas y no farmacológicas.

Una interacción farmacológica es la influencia que un fármaco ejerce sobre otro cuando se administran juntos, de modo que experimenta un cambio cualitativo o cuantitativo en sus efectos, derivados de modificaciones farmacocinéticas o farmacodinámicas. Las interacciones que más preocupan, porque complican la evolución clínica del paciente, son aquellas cuyas consecuencias resultan perjudiciales por variar la exposición al fármaco, bien porque ésta se vea aumentada originando efectos adversos, o bien porque se vea disminuida ocasionando una respuesta terapéutica insuficiente⁹⁶. Las consecuencias clínicas pueden ser desde irrelevantes a fatales.

En la tabla 2.7 se describen algunos ejemplos de interacciones farmacológicas para capecitabina, desglosadas en aquellas que afectan a la cinética y a la dinámica del medicamento.

Tabla 2.7. Interacciones farmacológicas de capecitabina.

Interacciones farmacodinámicas				
Fármacos	Mecanismo	Información relevante en la (post) autorización del fármaco	Importancia y orientación terapéutica	Bibliografía
Ácido fólico	Desconocido	Aumento de la toxicidad de capecitabina (fallecimientos por enterocolitis, diarrea y deshidratación en ancianos).	La dosis máxima tolerada de capecitabina en monoterapia empleando el régimen intermitente es de 3g/m ² /día, mientras que es de sólo 2g/m ² /día cuando capecitabina se combina con fólico (30mg/12h/oral).	3,97
Interferón α-2a		Aumento de la toxicidad de capecitabina.	La dosis máxima tolerada de capecitabina es de 3g/m ² /día mientras que es de sólo 2g/m ² /día cuando capecitabina se combina con interferón (3 MUI/m ² /día)	
Alopurinol		Pueden disminuir la efectividad del 5-FU	Evitar la administración concomitante	
Interacciones farmacocinéticas				
Warfarina	Inhibición del CYP P450 2C9	Alteración de los parámetros de coagulación y/o sangrado. Tras una dosis única de 20 mg de warfarina, su AUC aumentó un 57% y el valor de INR en un 91%.	Aquellos pacientes que tomen anticoagulantes derivados de cumarina concomitante con capecitabina deben monitorizarse de forma regular. Valorar el empleo de heparinas de bajo peso molecular u otros antiepilépticos junto a capecitabina. No se han descrito interacciones con otros anticoagulantes orales, pero la novedad terapéutica que éstos suponen no hace recomendable su empleo.	98 – 102
Fenitoína	Inhibición del CYP P450 2C9	Síntomas de intoxicación por fenitoína.	Aquellos pacientes que tomen fenitoína, concomitante con capecitabina deben monitorizarse de forma regular.	3
Hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio	El cambio en el pH causa posiblemente un retardo y aumento de la disolución de capecitabina.	Pequeño aumento de las concentraciones plasmáticas de capecitabina y de 5-DFCR.	No modificar tratamientos farmacológicos que contemplen capecitabina y sales de magnesio.	103
Brivudina	Inhibición de la dihidropirimidina dehidrogenasa	Toxicidad potencialmente fatal por fluoropirimidina. Brivudina no debe administrarse junto con capecitabina.	Debe existir al menos un periodo de espera de 4 semanas entre el fin del tratamiento con brivudina y el comienzo de la terapia con capecitabina. El tratamiento con brivudina puede ser iniciado 24 horas después de la última dosis de capecitabina.	104

CYP: citocromo; AUC: área bajo la curva de concentración plasmática; INR: ratio normalizado internacional.

Entre las interacciones no farmacológicas, destacar las interacciones con alimentos y las que presentan los pacientes con insuficiencias hepáticas debidas a metástasis hepáticas.

✓ **Interacción con alimentos.**

En todos los ensayos clínicos, se les dio instrucción a los pacientes para tomar capecitabina dentro de los 30 minutos posteriores a la ingesta de una comida. Como los datos actuales de seguridad y eficacia están basados en la administración del fármaco con alimentos, se recomienda administrar capecitabina con alimentos. La administración con los alimentos reduce la velocidad de absorción de capecitabina, pero sólo modifica mínimamente el valor de área bajo la curva de concentración plasmática de 5'-DFUR ($AUC_{5'-DFUR}$) y del AUC_{5-FU} .

✓ **Pacientes con insuficiencia hepática debida a metástasis hepáticas.**

Según un estudio farmacocinético realizado en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada causada por metástasis hepáticas, la biodisponibilidad de capecitabina y la exposición a 5-FU puede aumentar si se compara con la obtenida en pacientes sin insuficiencia hepática¹⁰⁵.

2.2.7. Características farmacocinéticas.

2.2.7.1. Absorción.

Tras la administración oral, capecitabina atraviesa la mucosa intestinal de forma inalterada y se absorbe de forma rápida y completa, sin modificaciones en el tracto gastrointestinal, transformándose después de atravesar la mucosa intestinal, a través de las reacciones metabólicas indicadas en la figura 2.5^{103,105-107}.

Tal y como muestra la figura 2.6, tras la administración oral de capecitabina se produce un aumento en la concentración plasmática media de capecitabina y de sus metabolitos, tanto en plasma (A), como en tejido intersticial maligno (B) y benigno (C), respectivamente¹⁰⁸.

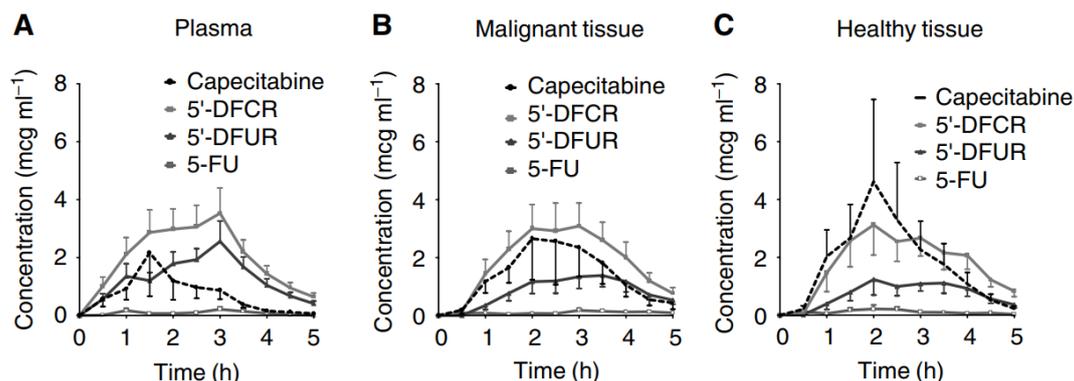


Figura 2.6. Perfiles de concentración - tiempo de capecitabina y sus metabolitos en plasma (A), tejido intersticial maligno (B) y benigno (C) obtenidos después de la administración por vía oral de una dosis única de capecitabina de 1250 mg/m² 108.

Los parámetros farmacocinéticos de capecitabina y de sus diferentes metabolitos se han obtenido a partir de varios estudios. Algunos de ellos se detallan en la tabla 2.8^{103,105-107}. Tal y como se refleja en ella, dos horas después de la administración oral de capecitabina, se alcanzaron diferencias en términos de concentración máxima ($C_{m\acute{a}x}$) entre los diferentes estudios de hasta 1,3 mg/l para capecitabina y de 2,7 mg/l para 5'-DFUR, siendo estas diferencias muy inferiores en el caso de 5-FU (0,1 mg/l). El tiempo necesario para alcanzar la concentración plasmática máxima ($T_{m\acute{a}x}$) para los diferentes compuestos estudiados fue prácticamente idéntico (2,0 horas), pero con amplios intervalos de confianza (de 0,3 hasta 6,6 horas). El AUC_{∞} de capecitabina tomó valores de entre 5,5 a 7,3 mg·h/l, con variabilidades de hasta el 48%. El AUC_{∞} de 5-FU osciló entre 0,698 y 0,461 mg·h/l, con variabilidades de hasta el 73%. La baja exposición sistémica de 5-FU en relación a la descrita con la administración intravenosa de este mismo compuesto, puede explicar, al menos parcialmente, el menor riesgo de mielosupresión observada tras la administración de capecitabina en monoterapia⁶⁵.

Tabla 2.8. Parámetros farmacocinéticos de capecitabina y sus metabolitos obtenidos tras la administración de una dosis única del profármaco en los estudios indicados.

N	Dosis	Capecitabina	5'-DFCR	5'-DFUR	5-FU	FUH ₂	FBAL	Bibliografía
C_{máx} (mg/l)^a								
11	1255 mg/m ²	2,68 (62%)	3,71 (45%)	6,28 (37%)	0,31 (50%)	1,12 (40%)	5,67 (26%)	107
12	1250 mg/m ²	3,49 (52%)	2,81 (82%)	7,35 (45%)	0,29 (89%)	ND	6,68 (22%)	106
14	1255 mg/m ²	3,96 (71%)	5,02 (53%)	4,64 (54%)	0,22 (61%)	1,06 (26%)	6,23 (41%)	103
25	2000mg ^b	3,96 (74%)	4,71 (74%)	5,73 (33%)	0,23 (45%)	ND	4,48 (30%)	105
T_{máx} (h)^c								
11	1255 mg/m ²	2,0 (0,5-2)	2,0 (1-4)	2,0 (1-4)	2,0 (2-4)	2,0 (2-4)	3,0 (2-5)	107
12	1250 mg/m ²	2,0 (0,5-3)	2,0 (0,5-4)	2,0 (0,5-4)	2,0 (0,5-4)	ND	3,5 (2-5,1)	106
14	1255 mg/m ²	2,0 (0,5-3)	2,0 (0,6-4)	2,0 (1-5)	2,0 (1-3)	3,0 (1-6,6)	3,6 (2-6,6)	103
25	2000mg ^b	2,0 (0,3-3)	2,0 (0,5-4,1)	2,0 (0,5-4,1)	2,0 (0,5-4,1)	ND	3,0 (2-4,3)	105
AUC_∞ (mg • h/L)^a								
11	1255 mg/m ²	5,96 (27%)	9,42 (35%)	14,4 (16%)	0,698 (33%)	4,11 (34%)	31,4 (30%)	107
12	1250 mg/m ²	5,48 (37%)	6,51 (77%)	16,0 (38%)	0,620 (73%)	ND	38,8 (31%)	106
14	1255 mg/m ²	7,25 (48%)	14,1 (30%)	11,7 (25%)	0,526 (29%)	4,04 (32%)	51,1 (43%)	103
25	2000mg ^b	5,62 (44%)	10,1 (62%)	12,1 (23%)	0,461 (32%)	ND	22,9 (34%)	105
t_{1/2} (h)^d								
11	1255 mg/m ²	0,89 (69%)	0,84 (12%)	0,75 (22%)	0,84 (25%)	1,25 (15%)	2,55 (19%)	107
12	1250 mg/m ²	0,55 (45%)	0,77 (23%)	0,67 (24%)	1,15 (124%)	ND	4,19 (11%)	106
14	1255 mg/m ²	0,73 (81%)	0,95 (40%)	0,94 (46%)	0,98 (46%)	1,26 (36%)	11,5 (43%)	103
25	2000mg ^b	0,58 (57%)	0,81 (33%)	0,69 (25%)	0,75 (29%)	ND	2,71 (18%)	105

^aMedia geométrica (CV%). ^bCorresponde a una dosis de 1250 mg/m² para un paciente con una superficie corporal de 1,6 m². ^cMedia (rango). ^dMedia aritmética (CV%). 5'-DFCR = 5'-desoxi-5-fluorocitidina, 5'-DFUR= 5'-desoxi-5-fluorouridina, FBAL = α-fluoro-β-alanina, FUH₂ = dihidro-5-fluorouracilo, N: número de pacientes incluidos en el estudio, C_{máx}: concentración máxima, T_{máx}: tiempo al que se alcanza la concentración máxima, AUC_∞: área media bajo la curva de concentración plasmática hasta infinito, t_{1/2}: semivida de eliminación, ND: no determinado.

2.2.7.2. Distribución.

La unión de capecitabina a proteínas plasmáticas es relativamente baja (54%) e independiente de la concentración plasmática. Se une principalmente a la albúmina plasmática (35%). La unión a proteínas plasmáticas también es baja para los metabolitos 5'-DFCR (10%), 5'-DFUR (60%) y fluorouracilo (10%)⁹⁹. Sólo los valores de unión a proteínas plasmáticas superiores al 90% se consideran clínicamente relevantes, mientras que, si la unión es inferior al 20%, esta se considera escasa o inexistente.

2.2.7.3. Biotransformación.

En primer lugar, la capecitabina es metabolizada por la carboxiesterasa hepática en 5'-DFCR, que se transforma después en 5'-DFUR por la citidina desaminasa, localizada

fundamentalmente en el hígado y en los tejidos tumorales. Después, la activación catalítica de 5'-DFUR tiene lugar mediante la timidina fosforilasa. Posteriormente el 5-FU se cataboliza por el enzima dihidropirimidin dehidrogenasa (DPD) a dihidro-5-fluorouracil (FUH₂) el cual es mucho menos tóxico. La dihidropirimidinas rompe el anillo de pirimidina y produce el ácido 5-fluoro-ureidopropiónico (FUPA). Finalmente, la β-ureido-propionasa transforma el FUPA a α-fluoro-β-alanina (FBAL) la cual es eliminada por la orina, tal y como se representa en la figura 2.5^{3,65}.

2.2.7.4. Eliminación.

La semivida de eliminación ($T_{1/2}$) de capecitabina, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU y FBAL es de 0,85; 1,11; 0,66; 0,76 y 3,23 horas respectivamente. Los metabolitos de la capecitabina se eliminan fundamentalmente por excreción urinaria. Los metabolitos de la capecitabina se eliminan fundamentalmente por excreción urinaria. El 95,5% de la dosis administrada de capecitabina se recoge en orina. El principal metabolito excretado en la orina es FBAL, representando un 57% de la dosis administrada. La excreción fecal es mínima (2,6%)³.

2.2.8. Seguridad.

Los efectos adversos relacionados con el tratamiento con capecitabina más frecuentemente notificadas y/o clínicamente relevantes son: eritrodisestesia palmo-plantar, alteraciones gastrointestinales (diarrea, estreñimiento, estomatitis, náuseas y vómitos, dispepsia y anorexia), alteraciones hepáticas, astenia, aumento de la insuficiencia renal en aquellos pacientes con una función renal previa comprometida, cardiotoxicidad y tromboembolismo, encefalopatía y alteraciones hematológicas.

2.2.8.1. Alteraciones dermatológicas.

La eritrodisestesia palmo-plantar también es conocida como síndrome mano-pie o eritema acral inducido por quimioterapia.

Para la dosis de capecitabina de 1250 mg/m² administrada dos veces al día en los días 1 al 14 del ciclo de 21 días, se observó que en los ensayos con capecitabina en monoterapia (como tratamiento adyuvante en cáncer de colon², colorrectal metastásico⁸² y mama¹⁰⁹) la frecuencia de la eritrodisestesia palmo-plantar de todos los grados fue del 53% al 60%.

En un meta-análisis de 14 ensayos clínicos con datos de más de 4.700 pacientes tratados con capecitabina en monoterapia o capecitabina en combinación con diferentes regímenes de

quimioterapia en múltiples indicaciones (cáncer de colon, colorrectal, gástrico y mama) se observó que la eritrodisestesia palmo-plantar (todos los grados) se produjo en 2.066 pacientes (43%) después de un tiempo medio de 239 días tras el inicio del tratamiento con capecitabina (IC del 95%: 201 – 288)³.

En dicho meta-análisis, las siguientes covariables se asociaron con un incremento estadísticamente significativas en el riesgo de desarrollar eritrodisestesia palmo-plantar: dosis inicial de capecitabina (gramos), intensidad de la dosis relativa en las primeras seis semanas, duración del tratamiento (semanas), edad (incrementos de 10 años), sexo femenino, y buen estado general según el *performace* status de la Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) (0 frente ≥ 1).

En cuanto al manejo de la eritrodisestesia palmo-plantar no existen recomendaciones establecidas, siendo el principal objetivo el control de la sintomatología. En casos leves (grado 1) se han empleado corticoides tópicos de alta potencia, anestésicos tópicos, queratolíticos y cura húmeda de las úlceras para prevenir infecciones, mientras que en casos moderados-severos (grado 2 - 3) se debe plantear reducir dosis de tratamiento quimioterápico o incluso indicar la suspensión del mismo.

En ficha técnica se describen también otros trastornos de la piel y del tejido subcutáneo como son: fotosensibilidad, *rash* (macular), alopecia, eritema, sequedad de la piel, descamación cutánea, prurito, dermatitis, alteración de la pigmentación y alteración ungueal, que aparecen de forma frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) en los pacientes tratados con capecitabina³.

A fin de prevenir estas alteraciones dermatológicas debe recomendarse a los pacientes: mantenerse en lugares frescos, remojar pies y manos con agua fría, no usar agua muy caliente para ducharse, lavarse las manos o los platos, utilizar ropa ancha y calzado cómodo, no hacer ejercicios intensos, evitar el sol directo y utilizar fotoprotección.

2.2.8.2. Alteraciones gastrointestinales.

Las alteraciones gastrointestinales pueden incluir: diarrea, estreñimiento, estomatitis, náuseas y vómitos, dispepsia y anorexia.

La **diarrea** (con o sin calambres abdominales) es el más frecuente (50%) y peligroso efecto secundario asociado a la capecitabina. Se cree que la conversión intestinal de capecitabina a 5'-DFCR, por la isoenzima intestinal carboxilesterasa, es responsable de este efecto, sin embargo, el mecanismo exacto no es bien conocido¹¹⁰.

El dolor abdominal puede preceder a la aparición de diarrea y los pacientes mayores de 80 años son particularmente susceptibles a estos síntomas, por lo que se recomienda la monitorización cercana¹¹¹.

Los resultados de un meta-análisis de 14 ensayos clínicos con datos de más de 4.700 pacientes mostraron que las siguientes covariables se asociaban con un aumento en el riesgo de desarrollar diarrea: dosis inicial de capecitabina (gramos), duración del tratamiento (semanas), edad (incrementos de 10 años), y el sexo femenino³.

Se debe monitorizar cuidadosamente a los pacientes con diarrea severa y administrarles fluidos y reposición de electrolitos, si llegaran a deshidratarse, pudiéndose administrar antidiarreicos como la loperamida, que no solo reduce la diarrea a través de sus propiedades anticolinérgicas sino también al inhibir la hidrólisis intestinal de capecitabina, reduciendo secuencialmente las concentraciones locales de 5'-DFCR¹¹⁰.

Los pacientes deben recibir consejos dietéticos, a fin de afrontar en su domicilio la presencia de diarreas no complicadas (grado 1 - 2) a lo largo del tratamiento, entre los que se incluyan: suprimir los alimentos con lactosa, la fibra vegetal, las grasas, los embutidos, los guisos y fritos, así como los alimentos muy especiados; tomar escasas cantidades de alimentos repetidas veces a lo largo del día (arroz, zanahoria, plátanos o sémola), ingerir de 2 a 3 litros de líquidos que contengan electrolitos e introducir progresivamente, una vez mejorada la tolerancia, pollo o pescado hervido y pan tostado.

El **estreñimiento**, aunque raro, puede ser manejado aumentando la ingesta de líquidos, vegetales y frutas. Todos los pacientes tratados con capecitabina deben ser alentados para beber más de dos litros de agua al día³.

La **estomatitis**, efecto adverso no específico de capecitabina, no es frecuente. El grado 1 puede controlarse con el uso de colutorios con bicarbonato de sodio, evitando de forma profiláctica las comidas picantes y las frutas ácidas. En el grado 2 será necesario el uso de antisépticos orales, como la clorhexidina, y en los grados 3 - 4 la utilización de antifúngicos.

Las **náuseas** y los **vómitos** que aparecen de forma muy frecuente ($\geq 1/10$) pueden ser tratadas con un corticosteroide de dosis baja o metoclopramida.

La **dispepsia** se puede controlar mediante el uso de antiácidos o anti-H₂¹¹², distintos de la cimetidina, dado que se especula que interfiere con la administración de capecitabina, aunque no hay datos específicos disponibles. Los antiácidos deben administrarse 2 horas antes o 2 horas después de la administración de capecitabina, para evitar posibles interferencias en su absorción.

La **anorexia** es poco común, pero podría ser controlada recomendando a los pacientes que coman con frecuencia, raciones pequeñas, sabrosas, refrigeradas con bebidas carbonatadas, e incluso comidas picantes, cuando no haya estomatitis.

2.2.8.3. Alteraciones hepáticas.

Según ficha técnica la aparición de alteraciones hepáticas en pacientes en tratamiento con capecitabina se considera como una reacción adversa frecuente, con una incidencia entre $\geq 1/100$ y $< 1/10^3$. En un metanálisis realizado en pacientes con estadios **metastásicos** en tratamiento con XELOX el 3% (10/307) de los pacientes tratados presentaron hiperbilirrubinemia grados 3 ó 4⁸⁰.

Se debe interrumpir la administración de capecitabina en caso de que se presenten aumentos relacionados con el tratamiento de la bilirrubina >3 por encima del límite de la normalidad (ULN) o de las aminotransferasas hepáticas (ALT, AST) de $>2,5$ x ULN. El tratamiento con capecitabina en monoterapia se podrá reanudar si la bilirrubina desciende hasta $\leq 3,0$ x ULN o las aminotransferasas hepáticas disminuyen hasta $\leq 2,5$ x ULN³.

2.2.8.4. Astenia.

La astenia en pacientes con procesos neoplásicos se caracteriza por una sensación de cansancio severo que no mejora con el descanso y que deteriora significativamente la calidad de vida de los pacientes que la presentan¹¹³. La prevalencia de este síntoma puede alcanzar al 90% en los pacientes sometidos a radioterapia y/o quimioterapia^{114,115}.

En un estudio publicado por Sá et al en 2015 se valora la astenia a través del cuestionario *Functional Assessment of Cancer Therapy –Fatigue Scale (FACT-F)*. Los resultados de dicho estudio demuestran que la fatiga no aumentó durante los primeros cuatro ciclos de quimioterapia con el régimen CAPOX en pacientes con cáncer colorrectal¹¹⁶.

Sin embargo, la ficha técnica del medicamento atribuye a capecitabina una incidencia de astenia de un 10% de la población³, en base a un análisis combinado de los datos de seguridad de los tres principales ensayos clínicos que incluyeron a más de 1.900 pacientes (estudios M66001, SO14695, y SO14796).

2.2.8.5. Insuficiencia renal.

El análisis de los datos de seguridad realizado en pacientes con insuficiencia renal basal tratados con capecitabina en monoterapia en cáncer colorrectal mostró un incremento en la

incidencia de las reacciones adversas grados 3 y 4 relacionadas con el tratamiento frente a los pacientes con función renal normal (36% en pacientes sin insuficiencia renal (n=268), 41% con insuficiencia renal leve (n=257) y 54% con insuficiencia renal moderada (n=59), respectivamente). Los pacientes con función renal moderadamente alterada mostraron un aumento en las reducciones de dosis (44% frente a un 33% en pacientes sin insuficiencia renal y un 32% en insuficiencia leve), así como un incremento en los abandonos prematuros del tratamiento (21% de retiradas durante los primeros dos ciclos frente a un 5% en pacientes sin insuficiencia renal y un 8% en insuficiencia leve)³.

2.2.8.6. Cardiotoxicidad y tromboembolismo.

Las **complicaciones cardiovasculares** más temidas de 5-FU y capecitabina están relacionados con la toxicidad cardíaca. En un análisis combinado de los datos de seguridad de 7 ensayos clínicos que incluyeron a 949 pacientes (2 ensayos fase 3 y 5 ensayos fase 2 en cáncer colorrectal metastásico y cáncer de mama metastásico) se asociaron al uso de capecitabina en monoterapia las siguientes reacciones adversas con una incidencia menor al 0,1%: cardiomiopatía, insuficiencia cardíaca, muerte súbita, y extrasístoles ventriculares³. Sin embargo, en la literatura, la incidencia de la cardiotoxicidad oscila entre un 1,2 y un 18%. Algunos autores sugieren que esta incidencia puede ser incluso mayor, dada la aparición de desviaciones reversibles en el segmento ST en el electrocardiograma^{117,118}.

Mientras que los efectos generalmente son reversibles después de la interrupción del fármaco, se han reportado casos de resultados fatales, siendo la tasa de mortalidad global reportada de entre un 2,2 y un 13,3% de los pacientes tratados con 5-FU o capecitabina¹¹⁰. En un análisis retrospectivo realizado en pacientes tratados con agentes quimioterápicos con indicación en cáncer mama y colorrectal metastásico, la incidencia de toxicidad con capecitabina fue comparable a la descrita con 5-FU¹¹⁹.

La vía de administración, la intensidad de dosis y el esquema de administración parecen influir en la aparición de la cardiotoxicidad. En el estudio de Jensen et al¹¹⁰ y en el de Kosmas et al¹²⁰ se registró una mayor incidencia de síntomas en los pacientes con **infusiones continuas** de 5-FU (24 horas) en relación a las administraciones rápidas (<3 horas). Dado que la farmacocinética de la capecitabina trata de imitar esa infusión continua de 5-FU, no resulta sorprendente que la frecuencia de aparición de sintomatología cardíaca sea similar a la reportada con las infusiones de 24 horas de 5-FU¹²⁰.

Los esquemas farmacoterapéuticos con mayor intensidad de dosis de 5-FU (bolo de 400 mg/m² en 2 horas seguido de una perfusión de 2.400 mg/m² en 46 horas) se asocian con una **aparición temprana** de la sintomatología, mientras que con capecitabina la **duración de los síntomas** parece ser superior a la que se presenta en los pacientes tratados con 5-FU¹⁰.

Hemos de destacar que la angina o la isquemia inducida por fluoropirimidinas no se debe a la trombosis de la arteria coronaria, sino que está más probablemente relacionada con el vasoespasmo arterial y/o la toxicidad directa sobre el miocardio de los metabolitos de 5-FU. La fisiopatología que justifique que las fluoropirimidinas pueden causar este tipo de eventos adversos sigue siendo incierta. Datos in vitro sugieren que 5-FU contribuye a generar un ambiente protrombótico a través del agotamiento de la proteína C y el aumento de trombina, además de generar un daño celular endotelial directo promoviendo la formación de trombos¹²¹.

2.2.8.7. Encefalopatía.

En base al análisis combinado de los datos de seguridad de 7 ensayos clínicos descritos anteriormente se asoció la encefalopatía al uso de capecitabina en monoterapia la encefalopatía con una incidencia menor al 0,1%³.

2.2.8.8. Alteraciones hematológicas.

En el tratamiento con capecitabina en **monoterapia** la anemia y la neutropenia son descritos como reacciones adversas frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), mientras que las restantes son descritas como poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), graves y/o potencialmente mortales (grado 3 - 4): neutropenia febril, pancitopenia, granulocitopenia, trombocitopenia, leucopenia, anemia hemolítica y aumento del ratio normalizado internacional (INR).

En el tratamiento en **combinación** con oxaliplatino, irinotecán o bevacizumab, algunas de estas incidencias difieren de las observadas con capecitabina en monoterapia: neutropenia, leucopenia, anemia, fiebre neutropénica y trombocitopenia descritas como muy frecuentes ($\geq 1/10$) y depresión de la médula ósea y neutropenia febril descritas como frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)³. Por este motivo, en los análisis de toxicidad por capecitabina, es necesario realizar un análisis combinado que tenga en cuenta el resto de fármacos administrados de forma concomitante.

2.3. Personalización del tratamiento antineoplásico.

El **objetivo de la farmacoterapia** es administrar un fármaco adecuado a un paciente en concreto, a la dosis apropiada para producir la máxima efectividad y la mínima toxicidad. En este contexto se tiende a la medicina personalizada que se basa en emplear el perfil **genético** de un individuo para tomar la mejor decisión terapéutica, al facilitar predicciones en un paciente sobre la probabilidad de beneficio o de riesgo de sufrir efectos adversos graves tras la instauración de un tratamiento. Los fármacos generalmente se estudian en una población concreta, reportándose su respuesta promedio. Las decisiones referentes al tratamiento que se fundamentan en la medicina basada en la evidencia utilizan estos resultados promedio; sin embargo, en la medicina personalizada, las decisiones referentes al tratamiento se toman en base a la integración de las características del fármaco, tanto farmacocinéticas como farmacodinámicas, y las características del paciente relacionadas con su perfil genético y su situación clínica del paciente¹²².

Disponer de nuevos medicamentos es un reto permanente en investigación clínica. Tratar a los pacientes con la medicación actualmente disponible, de manera efectiva y segura, es otro reto de la práctica asistencial que puede y debe facilitarse con el desarrollo de la medicina personalizada fundamentada en la disponibilidad de **modelos PKPD**, clínicamente validados, que integren asimismo las características genéticas del paciente.

Es aquí, en este espacio del tratamiento de los pacientes donde la farmacia clínica y la farmacología clínica se conjugan para describir e interpretar la farmacoterapia de manera cuantitativa y alcanzar así su máxima utilidad clínica, especialmente con fármacos de estrecho índice terapéutico y/o alto riesgo en su manejo. Este ámbito de la ciencia actualmente se denomina **farmacometría**^{123,124}.

En este contexto, la farmacometría se define como la ciencia que cuantifica el fármaco, la enfermedad y la información procedente de los ensayos clínicos o de la práctica clínica, a fin de contribuir al desarrollo eficiente de nuevos fármacos, ayudar en la toma de decisiones regulatorias^{125,126} y en el uso racional del medicamento^{125,127,128}. El desarrollo de estos modelos se basa en principios de farmacología, fisiología y fisiopatología, a fin de realizar un análisis cuantitativo de la interacción entre fármaco y paciente.

El modelado y la simulación, de base matemática, son las principales técnicas empleadas en el análisis farmacométrico, siendo ambas aproximaciones estadísticas, que tratan de simplificar y describir sistemas complejos en investigación. Los modelos más comunes son los modelos PKPD, estos últimos son los que describen la relación entre la dosis de fármaco

y/o la concentración plasmática y la respuesta del organismo, entendida como eficacia o toxicidad.

Las aproximaciones poblacionales PKPD permiten identificar y cuantificar potenciales fuentes de variabilidad en la población diana. Además, el enfoque poblacional no sólo puede hacer uso de datos ricos, sino también de muestras con datos más escasos, que suelen ser habituales en fases tardías del desarrollo de los ensayos clínicos o en la práctica clínica diaria. Este tipo de modelos no sólo caracterizan la cinética y la dinámica del medicamento, sino que también incorporan el análisis de covariables, como las características del paciente, incluidas las características genéticas, el resultado de pruebas de imagen o de laboratorio y el estado de enfermedad con el objetivo final de seleccionar para cada paciente el tratamiento que le proporcione mayor beneficio clínico. Es aquí donde la caracterización genética alcanza especial relevancia sobretodo en fármacos antineoplásicos, ya que la información actual disponible sobre la farmacocinética y la farmacodinámica de estos fármacos no es suficiente para explicar los cambios en su concentración plasmática y en su respuesta tras administrar dosis semejantes por lo que se ha establecido que la variabilidad en la respuesta cinética y clínica puede estar asociada a una causa genética. En consecuencia, actualmente, los términos respuesta farmacocinética y respuesta farmacodinámica deben combinarse con las relaciones entre toxicidad de los antineoplásicos, respuesta clínica y polimorfismo de los enzimas, de los transportadores y de los receptores implicados en la disposición de estos fármacos, ya que de esta forma será posible aproximarse a la personalización de los tratamientos en los pacientes.

En el tratamiento del cáncer, la **respuesta** a los agentes quimioterápicos se rige por la combinación de las características del tumor, así como del metabolismo específico de cada paciente. Así, está bien establecido, que la **genética** del tumor es diferente para cada paciente, dando lugar a una **heterogeneidad** en la determinación tanto del pronóstico como de la efectividad a los distintos tratamientos.

A su vez, se observa que, a pesar de utilizar los mismos criterios de dosificación en pacientes aparentemente similares, se produce una **elevada variabilidad interindividual** en la respuesta al tratamiento. Dicha variabilidad puede estar mediada por factores ambientales (tabaco, alcohol, dieta), fisiológicos (edad, sexo, etnia), patológicos o por interacciones con otros fármacos, características farmacocinéticas, entre otros. Sin embargo, actualmente se ha atribuido gran parte de esta variabilidad a las diferencias en la dotación genética de los individuos.

Como consecuencia de dichos factores, a igualdad de dosis de un fármaco, se encuentran pacientes que no responden al tratamiento, mientras que otros presentan una mayor incidencia de aparición de **efectos adversos**. Debido a su gravedad, en el caso de los agentes citostáticos, estos estudios son particularmente importantes en el tratamiento del cáncer. De hecho, la toxicidad inducida por quimioterapia se ha asociado en algunos estudios con una tasa de mortalidad de hasta el 13,7%¹²⁹. Si además de la gravedad de los efectos adversos se considera el alto **coste** de los nuevos agentes quimioterápicos, se pone de manifiesto la prioridad de ser más preciso tanto en la selección del régimen de tratamiento administrado, como en la individualización posológica del mismo, a fin de que los pacientes tratados alcancen la máxima efectividad con la mínima incidencia de efectos adversos.

En este entorno surge la **farmacogenética** que es la ciencia que permite identificar las bases genéticas que condicionan las diferencias interindividuales en la respuesta a los fármacos. Friederich Vogel en 1959, definió por primera vez el término farmacogenética como “*variación hereditaria de importancia clínica en la respuesta a los fármacos*”. Ese mismo año, Vogel junto con Motulsky sentaron las bases teóricas de esa nueva disciplina, basándose en la observación de diferencias interindividuales en la actividad de enzimas metabolizadoras de fármacos que explicaban efectos secundarios a los mismos y a su vez variaban en diversas poblaciones humanas. Poco tiempo después en 1962, Werner Kalow sentó las bases de la farmacogenética como ciencia con su monografía “*Pharmacogenetics: Heredity and Response to Drugs*”.

Tras la secuenciación completa del Genoma Humano, en 2003, se produjo una gran revolución en el campo de la genómica ya que se desarrollaron nuevas tecnologías de genotipado y análisis de expresión de genes relacionados con la respuesta a los fármacos.

La *International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use* (ICH) define farmacogenómica como la disciplina que estudia las variaciones en las características del ADN y ARN en relación con la respuesta a fármacos y farmacogenética como un apartado dentro de la farmacogenómica que estudia las variaciones concretas en la secuencia del ADN en relación con la respuesta a los fármacos¹³⁰. En el momento actual la farmacogenética está considerada como uno de los pilares de la medicina personalizada, al permitir en una población específica relacionar aspectos genéticos con la buena o mala respuesta del paciente a un determinado tratamiento.

Los procesos que acontecen desde la molécula de ADN hasta la síntesis de proteínas son la transcripción y la traducción. La transcripción genera una molécula de ARN a partir del ADN

que posteriormente sufrirá traducción en los ribosomas, proceso por el cual se genera una proteína. Muchos genes se encuentran constituidos por regiones codificantes (exones) interrumpidas por regiones no codificantes (intrones) que son eliminadas en el procesamiento del ARN (*splicing*). La secuencia de bases presente en el ARN determina la secuencia de aminoácidos de la proteína por medio del código genético (figura 2.7).

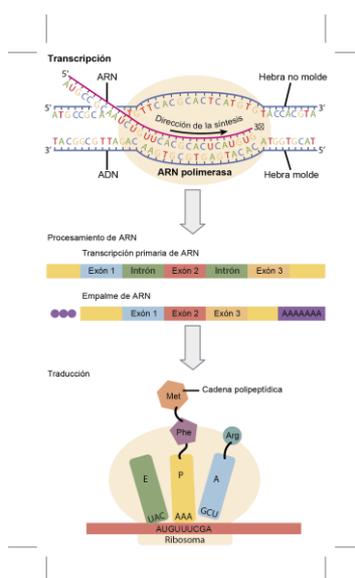


Figura 2.7. Proceso de síntesis de proteínas¹³¹.

Una mutación genética se define como cualquier alteración de la secuencia normal de un gen, que puede ser patológica o no. Estas variaciones pueden ser de diferentes tipos:

- Mutación de sentido erróneo (*missense mutation*): sustitución de una base (nucleótido) en la secuencia de ADN que da lugar a la traducción de un aminoácido diferente en esa posición.
- Mutación de cambio de marco de lectura (*frameshift mutation*): la lectura de cada triplete de bases del ADN por medio del ARN mensajero es responsable de la traducción en un aminoácido. Esta mutación implica la inserción (añadir a la secuencia) o deleción (suprimir de la secuencia) de un número de bases (nucleótidos) que no es múltiplo de tres y por lo tanto, altera el marco de lectura de tripletes; normalmente se crea un codón de terminación (parada) prematuro, cuyo resultado es un producto proteico truncado.
- Mutación sin cambio de marco de lectura (*in – frame mutation*): mutación que no produce un cambio en el marco de lectura de tripletes cuando se produce la

transcripción de ADN a ARN mensajero. Estas mutaciones darán lugar a una proteína anormal en cuanto al contenido de aminoácidos. No todas las mutaciones de este tipo son patogénicas.

- Mutación sin sentido (*nonsense mutation*): mutaciones que altera un triplete convirtiéndolo en uno de terminación (señal de parada) prematura del proceso de traducción.

Las variaciones genéticas más estudiadas son los polimorfismos genéticos. Hay varios tipos de polimorfismos que tienen consecuencias de gravedad variable, la forma más común es el polimorfismo de nucleótido único (SNP), que consiste en la variación de un solo nucleótido. Existen dos tipos distintos de sustituciones:

- Transiciones: se intercambia una base púrica por una base púrica o una base pirimidínica por una base pirimidínica.
- Transversiones: se intercambia una base púrica por una base pirimidínica o una base pirimidínica por una base púrica.

Los SNPs están presentes en la mayoría de los genes, representando el 90% de la variabilidad genética, la frecuencia de aparición en la población es mayor al 1% y es diferente en las poblaciones.

Los SNPs no siempre provocan consecuencias funcionales en la proteína, depende de su localización. Si el SNP se localiza en una región intrónica no se espera que desencadene alteraciones funcionales, pero si el SNP se localiza en una región exónica puede tener consecuencias si se modifica el aminoácido codificado. Los SNPs que se producen en las regiones promotoras o reguladoras del gen pueden influir en la expresión de la proteína. La consecuencia más grave que se deriva de un SNP es la formación de un codón de paro, que produce una proteína truncada y normalmente anómala o no funcional.

Cada vez es más frecuente la investigación de combinaciones de SNPs o haplotipos, es decir a veces existen alelos de un cromosoma, o parte de ellos, que están próximos y que tienden a heredarse conjuntamente, esto provoca que se combinen varios SNPs formando haplotipos, esta combinación puede explicar el hecho de que a menudo se estudien SNPs que no tienen efectos clínicos por separado pero si en asociación.

Otro factor a tener en cuenta, y que determina la función de una proteína, es su plegamiento, que viene determinado por la secuencia de sus aminoácidos. Varios codones son sinónimos si codifican el mismo aminoácido, lo que no afecta a la proteína resultante, salvo en un caso publicado por Zhang et al¹³².

Este grupo ha observado que durante la traducción en el túnel del ribosoma, dos codones que codifican el mismo aminoácido resultan en dos plegamientos diferentes para dos proteínas idénticas al 98%, que adquieren dos funciones muy diferentes entre sí. Las proteínas β -actina y γ -actina se diferencian sólo en sus aminoácidos terminales, una diferencia tan pequeña que no puede explicar que sus funciones sean tan diferentes. La diferencia está en su plegamiento. Zhang et al. creen que otro motivo pueda ser que uno de los codones se traduzca más rápido que el otro¹³³.

2.3.1. Relación entre la dotación genética y la respuesta a los fármacos.

La relación entre la dotación genética y la respuesta a los fármacos se produce por la interacción con los procesos PKPD. La formación de una proteína truncada que participe en uno de estos procesos puede provocar una alteración en la respuesta a los fármacos.

Los genes asociados con la seguridad o efectividad terapéutica pueden clasificarse en tres categorías¹³⁴:

- Genes que codifican las proteínas implicadas en los procesos farmacodinámicos. Codifican las dianas moleculares implicadas en el mecanismo de acción y efecto de los fármacos en el lugar de acción.
- Genes que codifican las proteínas transportadoras de fármacos.
- Genes que codifican las proteínas implicadas en los procesos farmacocinéticos, relacionados con la absorción, distribución, metabolismo o excreción de fármacos donde participan las enzimas metabólicas fase 1 y fase 2.

Los estudios farmacogenéticos pretenden correlacionar la efectividad y la toxicidad de los medicamentos en función de diversas variaciones en el genoma del paciente, incluyendo tanto la expresión de genes y los SNPs sin tener en cuenta el genoma del tumor. El objetivo último es **optimizar las distintas opciones de tratamiento según el perfil genético** del paciente para obtener la máxima efectividad y la mínima toxicidad.

El análisis de los SNPs podría proporcionar una información crítica sobre la selección de un régimen farmacoterapéutico específico así como de la realización de individualizaciones posológicas, lo que podría contribuir a mejorar las tasas de respuesta y la incidencia y severidad de efectos adversos. Es importante entender que para cada fármaco, están implicadas varias vías metabólicas que pueden interactuar entre sí y que la respuesta a los fármacos también puede depender del tipo de combinación de medicamentos recibidos, el número de la línea de tratamiento, el sexo, la raza y/o la edad del paciente. Por esto, los

estudios farmacogenéticos en ocasiones conducen a resultados confusos y contradictorios que obligan a tener cautela en la interpretación de los resultados y exige validaciones posteriores en estudios clínicos prospectivos¹³⁵.

✓ **Genes de la familia ABC.**

Los transportadores de membrana desempeñan un papel relevante en la absorción, la distribución y la eliminación de los fármacos. Existen varios subtipos de transportadores relacionados con los fármacos, entre los que destaca la familia de los transportadores ABC. Entre los 48 genes que forman la familia de los transportadores ABC, la mayoría de los estudios se han centrado sobre el ABCB1 (también llamado glicoproteína P, MDR1 o P_{gly}) y sobre el ABCG2 (también llamado BCRP, MXR o ABCP). Los genes de esta familia, incluidos ABCB1 y ABCG2, codifican proteínas transmembrana cuya actividad normal consiste en expulsar el fármaco de la célula mediante un mecanismo de transporte activo dependiente de ATP, usando la energía generada para transportar diferentes moléculas a través de la membrana. En la figura 2.8 se esquematiza dicha función.

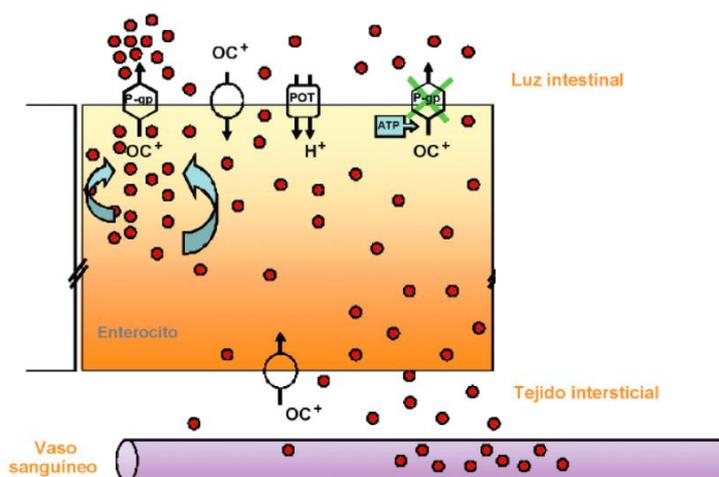


Figura 2.8. Función de la familia de los transportadores ABC¹³¹.

La secuenciación de varios de estos transportadores ABC muestra la existencia de un gran número de los SNPs y las variantes alélicas generadas de forma natural, las cuales parece que alteran la funcionalidad proteica *in vivo*¹³.

✓ **Gen ABCB1.**

El gen ABCB1 (ATP-binding cassette, sub-family B (MDR/TAP), member 1) fue el primero de su familia en ser identificado y caracterizado por su habilidad de dotar a las células cancerígenas de resistencia a un gran número de fármacos, desarrollándose así la resistencia a la quimioterapia. ABCB1 es capaz de transportar sustratos hidrofóbicos de diferentes clases, entre los que se encuentran diversos antineoplásicos¹³⁶.

La glicoproteína P es una proteína transportadora de membrana de 170 kD, codificada en el gen ABCB1, compuesta por más de 1.200 aminoácidos. Esta proteína presenta una concentración elevada en la barrera hematoencefálica jugando un papel importante en el transporte de sustancias tóxicas fuera del cerebro. También se expresa en diferentes tipos de células secretoras renales, hepáticas, intestinales y de la glándula adrenal¹³⁷.

La expresión de ABCB1 en la parte apical de las células epiteliales intestinales del tracto gastrointestinal inferior (yeyuno, íleo y colon) disminuye la absorción y la biodisponibilidad oral de una gran cantidad de fármacos. Hasta la fecha se han identificado alrededor de 100 SNPs en el gen ABCB1 que presentan una frecuencia mayor al 5% en población caucásica¹³⁸.

Numerosas variantes alélicas de ABCB1 se relacionan con una funcionalidad alterada. En este sentido, las tres variantes exónicas más estudiadas son rs1128503, rs2032582 y rs1045642. Muchos de estos SNPs se encuentran en desequilibrio de ligamiento (*linkage disequilibrium*), por lo que la aparición de uno de ellos determina la aparición del otro, es decir, se coexpresan juntos. Así pues, la combinación de estos SNPs, también llamada haplotipo, podría dar una mayor información del fenotipo real¹³⁸.

Los posibles efectos de estos polimorfismos sobre la farmacocinética de diferentes fármacos es actualmente objeto de gran controversia. En este sentido el SNP rs1045642, el cual se relaciona con una baja expresión duodenal de ABCB1 para el alelo homocigoto TT, se ha relacionado con concentraciones plasmáticas elevadas de digoxina tras su administración oral¹³⁹. Del mismo modo, mientras que el AUC de la digoxina oral es mayor en aquellos sujetos homocigotos TT, no se ha encontrado diferencias en el AUC cuando la digoxina es administrada vía intravenosa, por lo que el efecto de la variante rs1045642 con genotipo TT del ABCB1 sobre la digoxina se ve restringido a nivel intestinal¹⁴⁰. Sin embargo, aunque existe un gran número de trabajos que demuestran *in vivo* el efecto de la variante rs1045642 con genotipo TT sobre el incremento en la concentración plasmática de digoxina no se han establecido hasta el momento protocolos de dosificación, por lo que la determinación de las

concentraciones plasmáticas sigue siendo hoy día el método de elección en el ajuste de dosis de digoxina.

Por otra parte, otros estudios han mostrado la influencia de los SNPs rs1128503 y rs2032582 sobre la farmacología de la morfina. En este caso dichos polimorfismos se han correlacionado con una alta incidencia de efectos adversos a nivel central, como confusión y alucinaciones¹⁴¹. Sin embargo, el genotipo de ABCB1 no se ha correlacionado con el requerimiento de dosis de morfina ni con las concentraciones plasmáticas de morfina o sus metabolitos, dificultando así, aún más, el entendimiento del papel de ABCB1 en la disposición de los fármacos.

Así pues, el papel del ABCB1 en la eliminación de fármacos puede ser dependiente del fármaco o del grupo étnico del individuo, pudiendo afectar potencialmente al aclaramiento total o a la distribución tisular. En el caso del efecto de las variantes alélicas de ABCB1 sobre la farmacocinética de antineoplásicos existen algunos estudios que muestran una reducción del aclaramiento de docetaxel en portadores del alelo rs1128503¹⁴², mientras que otros estudios desmienten estos resultados¹⁴³.

En el caso de irinotecan existen numerosos estudios que apuntan a un efecto de las variantes alélicas deficientes de ABCB1 sobre la disminución de su aclaramiento. Sin embargo, todavía es pronto para establecer ningún tipo de pauta de dosificación al respecto¹⁴⁴.

Es posible que el estudio de los haplotipos de ABCB1 pueda proporcionarnos en un futuro próximo una mayor información. En este sentido, trabajos recientes indican que el estudio de los haplotipos de ABCB1 es superior al estudio individual de cada uno de sus SNPs para predecir la farmacocinética de digoxina¹⁴⁵, ciclosporina¹⁴⁶ y fexofenadina¹⁴⁷.

Sin embargo, al igual que con el análisis individual de SNPs, también se han observado un gran número de resultados de limitada evidencia científica cuando se analizan los haplotipos de ABCB1, principalmente debido al bajo número de sujetos participantes en los estudios.

En cuanto a la **nomenclatura** de los haplotipos de ABCB1, estudios relativamente recientes han definido 33 posibles haplotipos basados en la secuenciación de 247 muestras de ADN de diversa etnicidad (tabla 2.9).

Tabla 2.9. Haplotipos mayoritarios del gen ABCB1¹³⁸.

Nomenclatura	SNPs exónicos (contaje según posición nucleotídica del cADN)				SNPs intrónicos (posición relativa al exón más cercano)				
	61	1236	2677	3435	5.1 ^a	10.1 ^b	13.1 ^c	14.2 ^d	20.2 ^e
ABCB1*1	A	C	G	C	G	A	C	A	G
ABCB1*2	A	C	G	T		A	C	A	G
ABCB1*13	A	T	T	T	G	G	T	G	G
ABCB1*15	A	T	T	C	G	G	T	G	G
ABCB1*11	A	T	G	C		G	T	G	G
ABCB1*14	G	T	T	T	G	G	T	G	G
ABCB1*12	A	T	G	T	G	G	T	G	G
ABCB1*24	A	C	A	C	G	A	C	A	G
ABCB1*26	A	C	G	C	T	A	C	A	A
ABCB1*21	A	T	G	C	T	A	T	G	G

^aIntrón 4, posición -25 bases del exón 5. ^bIntrón 9, posición -44 bases del exón 10. ^cIntrón 13, posición +24 bases del exón 13. ^dIntrón 14, posición +38 bases del exón 14. ^eIntrón 20, posición +24 bases del exón 20.

SNP: polimorfismo de nucleótido único; cADN: copia de la cadena de ácido desoxirribonucleico.

Entre estas combinaciones, las más frecuentes corresponden al haplotipo ABCB1*1 que se corresponde con los alelos de referencia y el haplotipo ABCB1*13 que contiene tres de los alelos mutados más comunes como son rs1128503, rs2032582 y rs1045642. En este sentido, se puede observar como el análisis del haplotipo TTT (rs1128503, rs2032582 y rs1045642) se ha correlacionado mejor con el aclaramiento disminuido de irinotecan¹³⁸, así como el genotipo GG del rs2032582 y el haplotipo rs2032582 G - rs1045642 C puede relacionarse con una mejor respuesta a la terapia antineoplásica¹³⁹.

Dado el gran número de discrepancias que existen en la literatura acerca del efecto de las variantes genéticas de ABCB1 sobre la farmacocinética de distintos fármacos, es esencial no considerar por separado el efecto de las proteínas transportadoras y de los enzimas metabolizadores de fármacos. Así por ejemplo, digoxina y ciclosporina son ambos transportados por ABCB1, sin embargo solo ciclosporina es metabolizada por CYP3A4.

En el caso de ciclosporina la falta de funcionalidad de ABCB1 por causa genética puede ser compensada por la actividad inducible de CYP3A4. En este sentido, todo hace pensar que solo el estudio conjunto de haplotipos de ABCB1 junto con otras variables tanto genéticas como ambientales podrá dar resultados fiables y reproducibles sobre la farmacocinética clínica.

ABCB1 se encuentra entre los genes del proyecto *The Very Important Pharmacogenes* (VIP) de PharmGKB (Pharmacogenetics and Pharmacogenomics Knowledge Database, www.pharmgkb.org), grupo científico que ha facilitado la organización y el acceso a toda la

información científica disponible en este campo y que establece consorcios para coordinar la investigación y la práctica clínica.

✓ **Gen ABCG2.**

La subfamilia ABCG está formada por moléculas que forman homo- o heterodímeros para crear la forma activa del transportador. El gen ABCG2 codifica una proteína de 655 aminoácidos también conocida como MXR, BCRP o ABCP, la cual presenta una región de unión a diferentes moléculas y otra región transmembrana. Al igual que otros transportadores ABC, la proteína ABCG2 media el transporte unidireccional de diferentes sustratos desde el citoplasma hacia el exterior celular. Entre las sustancias transportadas por ABCG2 se encuentran un largo número de fármacos hidrofóbicos. Al igual que ABCB1, ABCG2 se encuentra expresado en la membrana apical de numerosos órganos como el hígado, riñón, intestino y cerebro, siendo uno de sus principales papeles la detoxificación y la absorción de diversas sustancias, impidiendo así su acumulación en el organismo. La expresión de ABCG2 se induce durante la lactancia en las glándulas mamarias permitiendo la secreción de nutrientes como es el caso de la riboflavina¹⁴⁰.

En cuanto a las variantes genéticas de ABCG2, recientes estudios muestran que los sujetos portadores de la variante alélica Q141K de actividad disminuida, presenta un riesgo elevado de sufrir diarrea inducida por gefitinib¹⁴¹, así como una farmacocinética alterada de 9-aminocamptotecina, diflomotecan, irinotecan, rosuvastatina, sulfasalazina y topotecan¹⁴². Sin embargo, también existen datos contradictorios al respecto para los fármacos doxorubicina, imatinib y nelfinavir entre otros¹⁴².

Al igual que sucede con ABCB1, la mayoría de estudios centrados en la farmacogenética de ABCG2, incluyen un número pequeño de participantes en relación con las frecuencias alélicas estudiadas. Si a esto se suman los numerosos factores ambientales y fisiológicos como factores de confusión es difícil extraer conclusiones claras. Es por ello que la farmacogenética de ABCG2 se encuentra todavía en fases incipientes.

Otros muchos transportadores ABC se han relacionado con otro tipo de respuestas a fármacos. Así, por ejemplo, mutaciones en la zona promotora 5'UTR del gen ABCC2 (posición -24C>T) se han relacionado en diversos estudios con la disfunción tubular renal inducida por tenofovir, mientras que otras variantes génicas ABCB1 y ABCC4 no mostraron ningún efecto^{143,144}.

2.3.2. Personalización del tratamiento de fluoropirimidinas.

En los siguientes apartados se describe la información farmacocinética, farmacodinámica y genética relacionada con las fluoropirimidinas que, de forma integrada, constituye la base científica sobre la que debería fundamentarse la personalización del tratamiento con fluoropirimidinas. Además, se realiza una revisión sobre el valor añadido de la monitorización farmacocinética en la individualización posológica de estos medicamentos.

2.3.2.1. Modelos farmacocinéticos de fluoropirimidinas.

El 5-FU se caracteriza por presentar un estrecho índice terapéutico y una elevada variabilidad inter e intraindividual^{148,149}, a pesar de ello en la práctica clínica habitual no existen procedimientos normalizados para la individualización de su posología en base a la monitorización farmacocinética de sus niveles plasmáticos.

En este sentido, varios autores han desarrollado modelos farmacocinéticos poblacionales con el objetivo de disponer de herramientas que permitan seleccionar la dosis de fluoropirimidinas en los pacientes oncológicos en función de sus concentraciones plasmáticas^{12,150}, entre ellos Porta-Oltra et al¹⁴⁹ y Climente-Martí et al¹⁴⁸ desarrollaron para el 5-FU un modelo con dos compartimentos en 40 pacientes (120 muestras) con adenocarcinoma colorrectal no metastásico, tratados con 5-FU a dosis de 450 mg/m²/semana, o metastásicos, tratados con 5-FU a dosis de 425 mg/m²/5 días cada 4 semanas, en tratamiento concomitante con levamisol o ácido folínico, respectivamente. En este modelo no se incluyó ninguna covariable.

También se ha publicado un modelo farmacocinético de capecitabina y sus metabolitos (capecitabina, 5-DFCR, 5'-DFUR y 5-FU, con transformación secuencial modelada de forma lineal) desarrollado en 40 pacientes (1426 muestras) con carcinoma colorrectal metastásico en segunda o tercera línea de tratamiento, tratados con capecitabina a dosis de 1400, 1700, 2000 ó 2300 mg/m²/día en tratamiento concomitante con irinotecán o irofulven. En este modelo se incluyó la bilirrubina como covariable que afecta a la eliminación directa de capecitabina y a la transformación de 5'-DFUR en 5-FU¹⁰. En la misma línea Oyaga et al¹¹ desarrollaron un modelo farmacocinético de capecitabina y sus metabolitos, con transformación secuencial modelada de forma lineal, en 7 pacientes (227 muestras), con el que se obtuvieron resultados poblacionales similares a los obtenidos por Urien et al¹⁰, pero con elevadas variabilidades interindividuales en los parámetros cinéticos.

2.3.2.2. Modelos farmacodinámicos de fluoropirimidinas.

En el contexto de la utilización de fármacos antineoplásicos el desarrollo de los modelos farmacodinámicos, en muchas ocasiones, está dirigido a obtener relaciones entre los parámetros farmacocinéticos de los fármacos estudiados y los parámetros de respuesta, efectividad o toxicidad, que permitan, en último término, definir un intervalo terapéutico para el fármaco de estudio.

La relación entre los parámetros farmacocinéticos del 5-FU y la **efectividad** del tratamiento con este fármaco se evidenció por primera vez en el trabajo publicado por Hillcoat et al¹⁵¹, en pacientes con carcinoma gastrointestinal tratados con 5-FU, administrado en forma de perfusión continua de 5 días de duración, en los que observaron que los pacientes que tuvieron una RP o estabilización de la enfermedad mostraban valores mayores de AUC_{5-FU} que los pacientes que se comportaron como no respondedores.

También Milano et al¹⁵², demostraron en un estudio realizado con 155 pacientes con cáncer de cabeza y cuello tratados con 5-FU (1000mg/m²/día x 5 días en perfusión continua) la relación estadísticamente significativa entre la respuesta terapéutica y el AUC. Además, identificaron el valor límite de AUC_{5-FU} de 29 mg·h/L para predecir la SG.

Sin embargo, Thyss et al en un estudio realizado con un número reducido de pacientes con carcinomas de cabeza y cuello, tratados con cisplatino y 5-FU, administrado en forma de perfusión continua de 5 días de duración, no encontraron una asociación estadísticamente significativa entre los parámetros de exposición al fármaco y la respuesta tumoral, pero sí demostraron relaciones entre la elevación del AUC_{5-FU} por encima de 30 mg·h/L y la frecuencia de la aparición de la neutropenia y mucositis¹⁵³.

La relación entre los parámetros farmacocinéticos del 5-FU y la **seguridad** del tratamiento con este fármaco ha sido evidenciada en multitud de publicaciones, entre ellas Gamelin et al¹⁵⁴ en 1996 buscaron relaciones entre parámetros farmacocinéticos individuales de 5-FU y la eficacia y la seguridad del tratamiento en 43 pacientes que recibían una dosis inicial semanal de 1000 mg/m² en una infusión de 8 horas, que se aumentaba hasta 2000 mg/m² o hasta aparición de toxicidad.

Con este esquema, se confirmó la elevada variabilidad interindividual en el comportamiento farmacocinético del 5-FU y la relación estadísticamente significativa entre concentraciones plasmáticas y eficacia y toxicidad del tratamiento, poniendo de manifiesto que la toxicidad aguda estaba relacionada no con la dosis administrada sino con la obtención de concentraciones plasmáticas de 5-FU superiores a 3.000 µg/l a las 4 y 8 horas del inicio de la

perfusión intravenosa, que se corresponde con un valor de AUC_{5-FU} de 24 mg·h/L, muy próximo a los previamente reportados con diferentes esquemas de dosificación, mientras que eran necesarios niveles superiores a 2.000 µg/l para obtener respuestas objetivas.

El mismo autor¹⁵⁵ también observó correlación entre los niveles plasmáticos de 5-FU y toxicidad cardíaca en un estudio realizado en 103 pacientes tratados con cisplatino y 5-FU (1000mg/m²/día x 4 días en perfusión continua). La toxicidad cardíaca siempre se presentó cuando los niveles plasmáticos de 5-FU fueron superiores a 450 ng/ml, sin relacionarse con la administración de cisplatino.

Además del intervalo terapéutico para el 5-FU propuesto en términos de AUC, también se han planteado objetivos terapéuticos en términos de **concentración plasmática** de 5-FU. En un estudio realizado por Au et al¹⁵⁶ en pacientes tratados con 5-FU, administrado en forma de perfusión continua de 5 días de duración, observaron que concentraciones plasmáticas de dicho fármaco en estado estacionario por encima de 1,5 µM se asociaban con leucopenia en 19 de 21 casos. En pacientes con cáncer de cabeza y cuello tratados con cisplatino y 5-FU, administrado en forma de perfusión continua de 5 días de duración.

En un estudio llevado a cabo por Trump et al¹⁵⁷, con diferentes dosis de 5-FU, administrado en forma de perfusión continua de 72 horas de duración, se demostró que el riesgo de mucositis y el grado de leucopenia estaban relacionados con las concentraciones plasmáticas en el estado estacionario de 5-FU, proponiendo, además, una expresión matemática para estimar su incidencia. Otros autores¹⁵⁸ han utilizado métodos de regresión logística para expresar el riesgo de toxicidad clínica, hematológica o no hematológica grado > 1, en función del AUC_{5-FU} obtenido tras la administración del tratamiento farmacoterapéutico seleccionado.

Schneider et al¹⁵⁹ han estudiado la farmacocinética de 5-FU en 39 pacientes con cáncer de cabeza y cuello tratados con 5-FU (500mg/m²/día x 5 días en perfusión continua) y cisplatino. Además de poner de nuevo de manifiesto la elevada variabilidad interindividual en las concentraciones plasmáticas (media 1,01 µM/l; ámbito desde 0,16 a 2,09) observaron relación entre las concentraciones plasmáticas y el grado de toxicidad hematológica y gastrointestinal que presentaron los pacientes, identificando además que la toxicidad de grado 4 estaba siempre relacionada con concentraciones de 5-FU superiores a 1,01 µM/l entre 9 y 105 horas tras el inicio de la perfusión intravenosa. Del mismo modo observaron que los pacientes que no respondieron al tratamiento tenían concentraciones plasmáticas de 5-FU y de folatos significativamente más bajas que los pacientes con RC o RP.

2.3.2.3. Farmacogenética de las fluoropirimidinas.

A continuación, se detallan alguno de los genes de reconocida importancia en la dosificación de las fluoropirimidinas, como la DPD, que se relacionan con la efectividad del tratamiento, como la timidilato sintasa, o bien con la efectividad y/o la seguridad del tratamiento, como los transportadores de membrana codificados por genes de la familia ABC.

✓ **Dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD).**

La enzima DPD transforma el 80% de la dosis administrada de 5-FU en formas inactivas y presenta una variabilidad interindividual muy elevada¹⁶⁰. La presencia de polimorfismos genéticos en el gen DPD provoca un descenso en la actividad de la enzima DPD y una reducción del metabolismo del fármaco con el consecuente incremento de sus efectos tóxicos¹⁶¹.

Milano et al en una muestra de 53 pacientes que recibieron esquemas farmacoterapéuticos basados en 5-FU, observaron que entre un 3 y un 5% de la población presentaba deficiencias parciales a nivel de esta enzima y un 0,1% deficiencias totales, provocando toxicidades inducidas por el tratamiento, con manifestaciones clínicas que van desde un aumento de la incidencia de la neurotoxicidad hasta el fallecimiento, habiéndose reportado dos *exitus*¹⁶².

Del mismo modo, en dos estudios prospectivos se evidenció que los pacientes con actividad baja de la enzima DPD en las células mononucleares periféricas presentaban más efectos adversos relacionados con el 5-FU que los pacientes con actividad normal del enzima DPD^{163,164}.

El polimorfismo más estudiado es el DPD*2A (rs3918290) que presenta una frecuencia de aparición muy baja en la población caucásica, en torno al 0,01%. No obstante, se asocia a relevantes consecuencias clínicas. Así, en un estudio realizado por Maring et al se observó que los pacientes con genotipo heterocigoto para DPD*2A presentaban un aclaramiento de 5-FU 2,5 veces inferior y un AUC_{5-FU} 2,5 veces superior respecto a los pacientes con genotipo salvaje¹⁶⁵.

Del mismo modo, los polimorfismos DYP*13 (rs 55886062) y rs67376798 a pesar de ser relativamente raros provocan una baja actividad enzimática que incrementa la toxicidad por 5-FU. En este sentido, Amstutz et al publicaron en 2017 la última actualización de una guía para la individualización de las dosis iniciales de fluoropirimidinas en función de la presencia de estos polimorfismos en los pacientes. Según esta guía los pacientes con genotipo salvaje para rs3918290, rs55886062, rs67376798 y rs7501718, se consideran con actividad enzimática

normal, por ello deben iniciar tratamiento con dosis plenas de fluoropirimidinas. Los pacientes con genotipo heterocigoto mutado para cualquiera de estos cuatro polimorfismos se consideran con actividad enzimática intermedia y se recomienda iniciar tratamiento con el 25 - 50% de la dosis, mientras que los pacientes con genotipo homocigoto mutado se consideran con actividad enzimática deficiente, por ello estaría contraindicada la administración de fluoropirimidinas y se recomienda otra alternativa terapéutica¹⁶⁶.

Otras variantes estudiadas *5 (rs1801159), *6 (rs1801160) y *9A (rs1801265) presentan mayor frecuencia de aparición en la población caucásica, 11,5-30%, 0,7-9% y 2,9-13,7%, respectivamente; no obstante, hasta la fecha no se han relacionado con la exposición a fluoropirimidinas.

Por otra parte, aproximadamente entre un 33-66% de pacientes con toxicidad severa tras el tratamiento con el 5-FU presentan un fenotipo normal de la enzima DPD por ello es importante determinar otros factores relacionados con la toxicidad por fluoropirimidinas.

En la práctica asistencial en nuestro entorno clínico, son escasos los centros en los que está disponible la determinación de estos polimorfismos, siendo rs3918290, rs55886062, rs67376798 y rs7501718 los que suelen determinarse con mayor frecuencia, cuando la situación clínica del paciente lo requiere. Sin embargo, la ficha técnica del medicamento en nuestro país recientemente ha incorporado la contraindicación de tratamiento con capecitabina en aquellos pacientes con ausencia completa de actividad de la DPD, por presentar un mayor riesgo de reacciones adversas graves e incluso potencialmente mortales³. En este contexto, la FDA^{167,168} ya ha reconocido la necesidad de determinar los polimorfismos de la DPD en pacientes candidatos a recibir tratamiento con 5-FU, siendo las fluoropirimidinas el pilar fundamental en el tratamiento del carcinoma colorrectal^{4,5}. Ahora bien, la baja frecuencia de alelos relacionados con la toxicidad y la aparición relativamente frecuente de efectos adversos graves para capecitabina indican que otros factores, además de la presencia de los polimorfismos de la DPD, están involucrados en el riesgo de presentar toxicidad al tratamiento con capecitabina.

✓ **Timidilato sintasa.**

La timidilato sintasa es una enzima dimérica citosólica que cataliza la metilación de dUMP a timidina, nucleótido necesario para la síntesis de ADN. Polimorfismos en el gen que codifica la timidilato sintasa han demostrado influir en la respuesta al tratamiento con fluoropirimidinas. En la región promotora de la timidilato sintasa se han descrito diversos polimorfismos, aunque dos de ellos son los más frecuentes. El primero consiste en un número variable de repeticiones, normalmente 2 (2R) ó 3 (3R), aunque se han descrito hasta 9 (9R), de una secuencia de 28 pares de bases; este polimorfismo se conoce como rs34743033 o variación en el número de repeticiones en tándem (VNRT). Se ha visto que a medida que aumenta el número de repeticiones, aumentan tanto los niveles de ARN mensajero, como de proteína¹⁶⁹⁻¹⁷¹. Estudios clínicos han demostrado que la variante 2R/2R se asocia con menores niveles de expresión de timidilato sintasa y por lo tanto con una tasa de respuesta objetiva significativamente menor (36 – 75% vs 8 – 40%; $p < 0,5$), del mismo modo menor SLE (10 vs 8 meses; $p = 0,015$) y menor SG (21,9 – 29 vs 23,8; $p < 0,05$) en pacientes tratados con un solo régimen de fluoropirimidinas¹⁷¹⁻¹⁷⁵, o en asociación con oxaliplatino^{176,177} o irinotecan¹⁷⁸. Esta variante también está asociada con un mayor riesgo de efectos secundarios graves (43 vs 3%; $p < 0,01$)¹⁷⁹.

Otros estudios contradicen la correlación, siendo la variante 3R la que mayor tasa de respuesta tumoral¹⁸⁰, SLE y SG presentaba^{175,181}. Estos resultados pueden explicarse por la presencia del SNP G>C en el nucleótido 12 de la segunda repetición de los alelos 3R^{182,183}.

El segundo polimorfismo consiste en una delección de 6 pb en la posición 1494 de la región 3' no traducida (3'-URT, del inglés *untranslated región*) de este mismo gen (rs34489327); esta región modula la regulación del gen a nivel postranscripcional a través del control de la estabilidad del ARN mensajero¹⁸⁴. Sin embargo, la influencia de este polimorfismo no está del todo clara; el genotipo +6/+6 se ha relacionado con una peor SLE en un estudio en pacientes tratados con el régimen de primera línea FOLFIRI¹⁸⁵, pero con una mejor tasa de respuesta objetiva en los pacientes tratados en primera línea con fluoropirimidinas orales¹⁸⁶ y una mejor SLE en los pacientes tratados con quimioterapia basada en oxaliplatino¹⁸⁷.

✓ **Genes de la familia ABC.**

Los transportadores de membrana codificados por el gen ABC desempeñan un papel relevante en la absorción, la distribución y la eliminación de los fármacos, existiendo gran número de SNPs que parecen alterar la funcionalidad proteica *in vivo*¹³.

Varios estudios han evaluado la asociación entre la presencia de polimorfismos en la familia de los transportadores ABC y la efectividad y la seguridad del tratamiento con capecitabina en pacientes con carcinoma colorrectal. En las tablas 2.10 y 2.11 se resumen los hallazgos más representativos de los estudios realizados.

Tabla 2.10. Principales estudios farmacogenéticos del gen ABC y capecitabina en pacientes con carcinoma colorrectal en términos de respuesta farmacológica.

Gen	Polimorfismo	n	Resultados	Bibliografía
ABCB1	rs17160359	89	Se identificaron cinco SNP que distinguen el fenotipo "no respondedor" del fenotipo "respondedor" a través de una regresión logística multivariante.	193
ABCB1	rs1045642 rs1128503 rs2032582	150	El alelo T se asocia con una reducción de la supervivencia (HR 1,99; IC95% 1,07; 3,70) y con una menor respuesta al tratamiento (OR 0,32; IC95% 0,11; 0,91) en pacientes tratados con irinotecan / 5-FU.	189

HR: hazard ratio; IC95%: intervalo de confianza al 95%; OR: odds ratio.

Tabla 2.11. Principales estudios farmacogenéticos del gen ABC y capecitabina en pacientes con carcinoma colorrectal en términos de seguridad.

Gen	Polimorfismo	n	Resultados	Bibliografía
ABCB1	rs1128503	74	El genotipo TT se asocia con una disminución del riesgo de neutropenia grado ≥2 (p=0,045), pero no con la eritrodiseptesia palmo-plantar (p=0,199), ni con la presencia de diarrea (p=1) en pacientes tratados con capecitabina una vez excluidos los individuos que recibieron irinotecán.	188
	rs1045642		El genotipo TT NO se asocia con una disminución del riesgo de neutropenia (p=0,191) o diarrea (p=0,567) en pacientes tratados con capecitabina. En el tratamiento combinado se obtuvo una disminución del riesgo de la eritrodiseptesia palmo-plantar (p=0,033), que no se mantuvo al eliminar a los pacientes en tratamiento concomitante con irinotecan (p=0,066).	
	rs2032582	El genotipo TT NO se asocia con una disminución del riesgo de neutropenia (p=0,083) o diarrea (p=0,373) en pacientes tratados con capecitabina. En el tratamiento combinado se obtuvo una disminución del riesgo de la eritrodiseptesia palmo-plantar (p=0,048), que no se mantuvo al eliminar a los pacientes en tratamiento concomitante con otros antineoplásicos.		
	rs1045642 rs1128503 rs2032582	239	El haplotipo formado por la presencia del alelo C de rs1128503, el alelo G del rs2032582 y el alelo C del rs1045642 se asocian con retrasos intercielos, reducciones de dosis y/o suspensiones (p=0,002), diarrea grado ≥2 (p=0,018) y toxicidad general (p=0,001).	
ABCB1	rs1045642	150	El alelo T se asocia con un incremento de las toxicidades grado 3-4, reducciones de dosis ≥20%, retrasos o discontinuaciones de tratamiento (OR 2,38; IC95% 0,73-7,71; p=0,098) en pacientes tratados con irinotecan / 5-FU.	189
	rs1128503		El alelo T se asocia con un incremento de las toxicidades grado 3-4, reducciones de dosis ≥20%, retrasos o discontinuaciones de tratamiento (OR 1,72; IC95% 0,68-4,36; p=0,401) en pacientes tratados con irinotecan / 5-FU.	
	rs2032582		El alelo T se asocia con un incremento de las toxicidades grado 3-4, reducciones de dosis ≥20%, retrasos o discontinuaciones de tratamiento (OR 1,54; IC95% 0,60-3,91; p=0,693) en pacientes tratados con irinotecan / 5-FU.	
ABCC1	rs2074087	144	El alelo C se asocia con una reducción del riesgo de neurotoxicidad (OR 0,43; IC95% 0,22-0,86; p=0,0881) en pacientes tratados con FOLFOX.	190
	rs35587		El alelo C se asocia con una reducción del riesgo de neurotoxicidad (OR 0,47; IC95% 0,23-0,96; p=0,1049) en pacientes tratados con FOLFOX.	
	rs35587		El alelo C se asocia con una reducción del riesgo de neutropenia (OR 0,54; IC95% 0,31-0,96; p=0,1273) en pacientes tratados con FOLFOX.	
ABCC2	rs3740066		El alelo T se asocia con un aumento del riesgo de neurotoxicidad (OR 2,99; IC95% 1,16-7,70; p=0,0958) en pacientes tratados con FOLFOX.	
	rs4148396		El alelo T se asocia con un aumento del riesgo de neurotoxicidad (OR 4,69; IC95% 1,60-13,74; p=0,0747) en pacientes tratados con FOLFOX.	
	rs717620		El alelo T se asocia con un aumento del riesgo de neurotoxicidad (OR 14,39; IC95% 1,63-127,02; p=0,0881) en pacientes tratados con FOLFOX.	
	rs1885301		El alelo A se asocia con un aumento del riesgo de neurotoxicidad (OR 3,06; IC95% 1,35-6,92; p=0,0747) en pacientes tratados con FOLFOX.	
	rs2273697		El alelo A se asocia con una reducción del riesgo de neurotoxicidad (OR 0,44; IC95% 0,20-0,98; p=0,1049) en pacientes tratados con FOLFOX.	
	rs717620		El alelo T se asocia con un aumento del riesgo de neutropenia (OR 1,81; IC95% 1,01-3,26; p=0,1273) en pacientes tratados con FOLFOX.	
ABCC2	rs2622604		El alelo T se asocia con un aumento del riesgo de neurotoxicidad (OR 3,61; IC95% 1,01-12,88; p=0,1049) en pacientes tratados con FOLFOX.	
ABCC1	rs4148350	1.012	El alelo T se asocia con un aumento del riesgo de presentar neutropenia grado ≥4 o profunda (<100/μl) (p=0,04) en pacientes tratados con 5-FU/ciclofosfamida/epirubicina.	191
ABCC11	rs17822931 rs8056100	514	No se observó asociación significativa para este SNP solo o en combinación con las variantes de riesgo DPD.	192
	rs17822471		El alelo A se asocia con un aumento del riesgo de presentar leucopenia grado ≥2 en pacientes portadores de variantes de DPD de riesgo (OR 71; IC95% 2,5-2004,8; p=0,013). Por el contrario, en pacientes sin variantes de riesgo, no se observó asociación con leucopenia (OR 0,95; IC95% 0,34-2,6) o toxicidad general relacionada con las fluoropirimidina (OR 1,02; IC95% 0,5-2,1).	

OR: odds ratio; IC95%: intervalo de confianza al 95%; DPD: dihidropirimidina deshidrogenasa.

El SNP rs17160359 que está implicado en el modelo multivariado que se ha asociado con la respuesta al fármaco en pacientes con cáncer colorrectal publicado por Wang et al¹⁹³, reside en la región promotora y el alelo T del SNP crea un sitio de unión de un factor de transcripción llamado HMGA1 que se expresa en muy bajo nivel en tejidos humanos adultos, pero altamente expresado en diversos tumores¹⁹⁴.

Aunque el 5-FU no es sustrato de la proteína MDR1, hay algunas pruebas, aunque controvertidas, de que algunos SNPs del gen ABCB1 pueden estar asociados con el riesgo de presentar cáncer colorrectal^{195,196}.

En resumen según la evidencia científica disponible, se observa que la presencia del haplotipo formado por la presencia del alelo C de rs1128503, el alelo G del rs2032582 y el alelo C del rs1045642, todos ellos polimorfismos codificados en el gen ABCB1, se asocian con retrasos interciclos, reducciones de dosis y/o suspensiones ($p=0,002$), diarrea grado ≥ 2 ($p=0,018$) y toxicidad general ($p=0,001$).

Así mismo, la presencia del alelo T en los polimorfismos rs3740066, rs4148396, rs717620 y rs1885301, todos ellos codificados en el gen ABCC2, así como la presencia de ese mismo alelo en el polimorfismo rs2622604, codificado en el gen ABCG2, se asocian con un aumento del riesgo de neurotoxicidad.

Y por último, la presencia del alelo T en el polimorfismo rs717620, codificado en el gen ABCC2, la presencia del alelo T en el polimorfismo rs4148350, codificado en el gen ABCC1, así como la presencia del alelo A en el polimorfismo rs17822471, codificado en el gen ABCC11, se asocia con un aumento del riesgo de presentar neutropenia y leucopenia, respectivamente.

Como se ha puesto de manifiesto, los transportadores de membrana codificados por el gen ABC desempeñan un papel relevante en los procesos de absorción, distribución y eliminación, lo cual repercute en la toxicidad presentada por los pacientes en tratamiento con fluoropirimidinas.

2.3.2.4. Individualización posológica de fluoropirimidinas.

La respuesta clínica a capecitabina muestra una amplia variabilidad interindividual por lo que la caracterización de su perfil PKPD en los pacientes puede ser interesante en la práctica clínica, con el fin tanto de prevenir la aparición de toxicidad como de optimizar su efectividad. Para fármacos con un índice terapéutico muy estrecho, como es el caso de las fluoropirimidinas, esta estrategia es particularmente importante. De hecho, el incremento en

la eficacia con una mínima incidencia de efectos adversos constituye el objetivo fundamental de la terapia oncológica¹⁹⁷.

Multitud de publicaciones^{197,198,199,200} reconocen que existe evidencia suficiente como para realizar monitorización farmacocinética de 5-FU en la práctica clínica diaria²⁰¹, estableciendo que el intervalo terapéutico para que el 5-FU sea efectivo y seguro debe proporcionar un AUC_{5-FU} comprendido entre 20 y 30 $mg \cdot h/L$ ^{197,198,199,200}.

Varios autores han puesto de manifiesto las ventajas que aporta la **monitorización farmacocinética** en la individualización posológica del 5-FU respecto con la dosificación realizada en base a la superficie corporal del paciente. Entre ellos, Yoshida et al publicaron resultados similares en pacientes con carcinoma colorrectal tratados con 5-FU administrado en perfusión continua, reportando que los pacientes que alcanzaron valores de $AUC_{5-FU (0-72h)}$ por encima de 13 $mg \cdot h/L$ presentaron mayor incidencia de toxicidad²⁰².

Capitain et al realizaron un estudio en pacientes con carcinoma colorrectal metastásico en tratamiento con FOLFOX6 con una dosis inicial de 2.500 mg/m^2 y compararon la eficacia y la seguridad del tratamiento en base al método utilizado para realizar las individualizaciones posológicas, ya que en unos pacientes se realizó en base a la **monitorización farmacocinética** de 5-FU (n=118) y en otros en base a la **superficie corporal** del paciente (n=39)²⁰³. En este estudio, las dosis fueron individualizadas en base a un intervalo terapéutico para el 5-FU seleccionado en términos de $AUC_{5-FU (0-8h)}$ de entre **20 y 25 $mg \cdot h/L$** , siendo valores superiores a 25 $mg \cdot h/L$ causantes de excesiva toxicidad. Estos hallazgos estaban en concordancia con los obtenidos en estudios previos^{152,159,162,204,205}.

A los 3 meses de seguimiento, según Capitain et al, en el grupo de pacientes en los que se **monitorizaron** las concentraciones plasmáticas, la dosis de 5-FU se incrementó un 10% en 75 pacientes (63,55%) y en un 20% en 42 pacientes (36%), mientras que se redujo en un 10% en 22 pacientes (18,64%) y en un 20% en 14 pacientes (12%). En el grupo de pacientes dosificado en base a la **superficie corporal**, la dosis de 5-FU se redujo un 15±4% en 4 pacientes (10,26%).

La tasa de respuesta objetiva fue de 69,7% en el brazo que se realizó el ajuste de dosis a través de monitorización farmacocinética, y la mediana de SG y de SLP fue de 28 y 16 meses, respectivamente. En los pacientes dosificados por superficie corporal, la tasa de respuesta objetiva fue del 46%, y la SG y la SLP fueron de 22 y 10 meses, respectivamente. Las toxicidades de grado 3- 4 fueron: diarrea (1,7%), mucositis (0,8%) y neutropenia (18%) en el grupo monitorizado; siendo del 12%, 15% y 25%, respectivamente, en el grupo de pacientes en los que la selección de dosis estuvo guiada por la superficie corporal²⁰³.

Wilhelm et al en un estudio realizado sin grupo control en condiciones de práctica clínica diaria tomaron como valores de referencia de AUC_{5-FU} el intervalo 20 - 30 mg·h/L²⁰⁶. En dicho estudio, la incidencia de reacciones adversas grados 3 – 4 relacionadas con la administración de 5-FU fue menor que en las referencias en las que se utiliza la superficie corporal como criterio de dosificación: diarrea en un 4,6%, mucositis en un 0,2% y neutropenia en un 1,9% en el grupo dosificado a partir de la **monitorización farmacocinética**²⁰⁶ frente a diarrea en un 12%, mucositis en un 15% y neutropenia en un 25% en el grupo de pacientes en los que la dosificación se realizó en base a la **superficie corporal**²⁰³; Santini et al²⁰⁷ estudiaron las ventajas del establecimiento de una **monitorización sistemática** de las concentraciones plasmáticas de 5-FU en pacientes tratados con cisplatino y 5-FU en cáncer de cabeza y cuello, observando que tanto el valor del AUC_{5-FU} total como el valor del AUC_{5-FU} a mitad de ciclo, que se utilizó para individualizar las dosis subsiguientes, eran buenos predictores de la toxicidad que desarrollaron los pacientes. A pesar de haber recibido las dosis en el 40% de los ciclos, la tasa de respuesta en los pacientes con posología guiada por la monitorización farmacocinética fue significativamente mayor que en los pacientes que recibieron las dosis estándar calculadas por superficie corporal (47% versus 31% de respuestas completas). Además, la incidencia de toxicidad se redujo significativamente del 20 al 12%.

Fety et al²⁰⁸ han demostrado igualmente la utilidad de la monitorización plasmática del 5-FU en pacientes con cáncer de cabeza y cuello tratados con 5-FU, puesto que comparando un grupo de pacientes tratados con dosis estándar, ajustadas a la superficie corporal del paciente, con otro grupo al que se individualizó la dosis basándose en el AUC_{5-FU} a mitad de un ciclo de 5 días, las RCs se incrementaron de forma estadísticamente significativa en el grupo monitorizado, al mismo tiempo que se redujo la toxicidad hematológica.

Sin embargo, los estudios realizados con capecitabina son más limitados y no ha llegado a establecerse el ámbito de valores de AUC o de concentración plasmática que proporcionan el mayor beneficio terapéutico.

Gieschke et al analizaron la relación entre la exposición sistémica a los metabolitos de la capecitabina y la eficacia y seguridad del tratamiento en 481 pacientes con carcinoma colorrectal metastásico. Los datos procedieron de dos estudios aleatorizados fase 3²⁰⁹. La exposición sistémica basada en las concentraciones plasmáticas de capecitabina y sus metabolitos (5'-DFUR, 5-FU y FBAL), se determinó en las ventanas de tiempo de 0,5–1,5 horas, 1,5–3 horas y 3–5 horas después de la administración de capecitabina (1250 mg/m²) en el primer día de los ciclos 2 y 4, respectivamente, observándose una asociación positiva entre

el AUC_{FBAL} y la diarrea grado 3 - 4 ($p = 0,035$), y entre la $C_{m\acute{a}x}$ de 5'-DFUR y supervivencia ($HR = 0,938$; $p = 0,0048$). Sin embargo, la asociación entre el AUC_{FBAL} y la diarrea no fue significativa al analizar los dos estudios fase 3 por separado²⁰⁹. FBAL es uno de los principales metabolitos del 5-FU, por lo que es posible que el AUC_{FBAL} simplemente refleje el alcance de la exposición sistémica al 5-FU.

Hubo una amplia superposición en la exposición sistémica al fármaco entre los pacientes, independientemente de la aparición de eventos adversos de grado 3 - 4 relacionados con el tratamiento o la respuesta al tratamiento, lo que impidió obtener relaciones concluyentes entre la exposición sistémica a los metabolitos de la capecitabina y los parámetros de seguridad y eficacia²⁰⁹.

Nakamura et al evaluaron también la farmacocinética y la farmacodinámica de capecitabina en 34 pacientes con carcinoma colorrectal metastásico²¹⁰. En este estudio se administró una dosis de capecitabina de 2.000 mg/m²/día desde el día 1 hasta el día 14 dos veces al día cada 3 semanas con o sin oxaliplatino y/o bevacizumab. Las muestras de sangre se recogieron 1 y 2 horas tras la administración del ciclo 1 día 8. En este caso, se observaron correlaciones significativas entre los valores de AUC de capecitabina y sus metabolitos (índice de correlación de Spearman: 0,82).

En relación a la toxicidad, no se encontraron relaciones entre la eritrodisestesia palmo-plantar y la concentración de capecitabina o el AUC de los metabolitos. Sin embargo, se observó una correlación significativa entre el 5-FU (tanto en términos de AUC como de concentraciones plasmáticas) y la aparición de toxicidad gastrointestinal (Wilcoxon $p = 0,0205$; curva de características operativas del receptor (ROC) con sensibilidad = 0,80; especificidad = 0,70).

Por todo ello, según la publicación de Lee et al²¹¹, la exposición sistémica de capecitabina y sus metabolitos en plasma parecen ser escasamente predictivos de la efectividad y la seguridad del tratamiento.

Debido a la cascada de biotransformaciones a las que capecitabina debe someterse para convertirse en su metabolito activo 5-FU, parece lógico que existan discrepancias entre los niveles de capecitabina y/o sus metabolitos en plasma y los efectos del fármaco en las células diana²¹². Se ha demostrado que timidina fosforilasa y uridina fosforilasa, enzimas que catalizan el paso final de bioactivación de capecitabina, se ubican en mayor proporción en los tejidos tumorales que en el tejido sano, por lo que existe una activación preferente de 5-FU en los tejidos tumorales, con menor exposición sistémica del resto de los tejidos, haciendo

difícil la asociación directa de concentraciones plasmáticas, a concentraciones intratumorales y efecto antimetabólico. Lee et al llegan a indicar que las concentraciones de 5-FU en plasma tras la administración de capecitabina son un reflejo indirecto de la verdadera exposición de los tejidos a 5-FU²¹.

Por último, indicar que la utilidad clínica de la monitorización farmacocinética del 5-FU, avalada por el elevado número de referencias bibliográficas que correlacionan sus concentraciones plasmáticas, o su exposición en términos de AUC, con la efectividad y la toxicidad del tratamiento de este fármaco administrado en perfusión intravenosa a velocidad constante, podría extrapolarse y aplicarse en la práctica clínica tras la administración de capecitabina por vía oral. Si, además, se suman los resultados proporcionados por los estudios farmacogenéticos de 5-FU o de su profármaco oral, capecitabina, será posible personalizar el tratamiento del carcinoma colorrectal con fluoropirimidinas.

2.3.3. Modelado farmacocinético – farmacodinámico.

2.3.3.1. Modelos farmacocinéticos.

En muchas ocasiones el análisis cinético de los fármacos se aborda con el tratamiento compartimental a pesar de las dificultades inherentes a este tipo de aproximación. Entre las dificultades de este tratamiento, podría destacarse la dificultad de selección de un único modelo para todos los individuos del ensayo. Estas limitaciones, entre otras causas, llevaron en la década de los 70 (1970-1980) a Sheiner et al²³ a considerar una nueva aproximación de análisis de datos en farmacocinética, que más tarde se denominó farmacocinética poblacional y se caracterizó por incorporar al tratamiento cinético fundamentos estadísticos. Sheiner y Beal²⁴ demostraron que con esta aproximación era posible estimar los parámetros farmacocinéticos de un fármaco en una población a partir de 2-3 muestras por paciente. Y no solo eso, también que la utilización conjunta de las concentraciones plasmáticas obtenidas de un paciente y la información disponible sobre los parámetros farmacocinéticos del fármaco en una población similar al paciente en estudio permitía la obtención de los parámetros farmacocinéticos individuales del paciente. Esta propuesta, basada en el teorema de Bayes, permitió la consolidación de la farmacocinética clínica como parte integral del proceso farmacoterapéutico. De hecho, hasta el momento, la optimización posológica basada en la aproximación bayesiana, parece ser la más robusta de todas las propuestas.

El análisis compartimental se fundamenta en agrupar, por afinidad, diferentes zonas anatomofisiológicas del organismo, considerando así que este dividido en un número

limitado de compartimentos, a los que accede y de los que sale determinada cantidad de fármaco por unidad de tiempo.

El análisis compartimental se concreta en el establecimiento y el uso de los modelos farmacocinéticos, es decir representaciones gráficas susceptibles de tratamiento matemático, que suponen, en cualquier unidad de tiempo, una cantidad de fármaco (Q) en el volumen característico del compartimento (V), y una velocidad de salida (dQ/dt) regida por su constante de velocidad correspondiente, según el proceso se ajuste a una cinética de orden uno, de orden cero o de orden mixto.

El número de compartimentos en los que puede dividirse un organismo es infinito. Sin embargo, en el análisis compartimental se tiende a reducir el número de compartimentos con objeto de simplificar la interpretación de los procesos de absorción, distribución y eliminación de los medicamentos

El modelo monocompartmental considera al organismo como un único compartimento en el que fármaco administrado se distribuye de forma homogénea. Este modelo se representa en la ecuación 2.1 para un fármaco administrado a través de un bolo intravenoso.

$$dA / dt = - K_e \cdot A \quad \text{Ecuación 2.1.}$$

En la que dA / dt representa la variación de la cantidad de fármaco en función del tiempo, K_e constante de velocidad del proceso y A la cantidad de fármaco remanente en el organismo.

De las premisas que se asumen en el modelo monocompartmental, el hecho de considerar un equilibrio instantáneo de concentraciones entre la sangre, los órganos y los tejidos no es un reflejo de la realidad, ya que para la mayoría de fármacos este equilibrio tarda un tiempo en alcanzarse. Por este motivo, se precisa utilizar modelos farmacocinéticos más complejos para explicar este desfase temporal. En el modelo bicompartimental se considera la existencia de dos compartimentos intercomunicados: uno de rápido acceso para el fármaco denominado compartimento central y otro denominado compartimento periférico al cual el fármaco tarda un tiempo en acceder. Este modelo se representa en la ecuación 2.2 para el compartimento central y en la ecuación 2.3 para el compartimento periférico para un fármaco administrado a través de un bolo intravenoso.

$$dA_c / dt = - K_{12} \cdot A_c - K_{10} \cdot A_c + K_{21} \cdot A_p \quad \text{Ecuación 2.2.}$$

$$dA_p / dt = K_{12} \cdot A_c - K_{21} \cdot A_p \quad \text{Ecuación 2.3.}$$

En la que dA_c / dt y dA_p / dt representan la variación de la cantidad de fármaco en función del tiempo en el compartimento central y periférico respectivamente, K_{12} , K_{10} y K_{21} las constantes

de velocidad del proceso y A_c y A_p las cantidades de fármaco remanente en el cada uno de los compartimentos²¹⁵.

2.3.3.2. Modelos farmacodinámicos.

En general, los modelos farmacodinámicos asumen que el fármaco se une a los receptores situados en biofase de forma reversible. Además, cuando el proceso de distribución del fármaco a biofase es relativamente rápido comparado con el resto de procesos distributivos, el equilibrio entre las concentraciones de fármaco en el compartimento central y en la biofase se alcanza rápidamente. Por tanto, la concentración del fármaco en el compartimento central puede considerarse como un buen indicador de la concentración del fármaco en biofase. Existen varias ecuaciones matemáticas o modelos farmacodinámicos capaces de relacionar la intensidad del efecto con la concentración, según se trate de una respuesta continua o discreta.

A continuación, se describen los cuatro modelos más frecuentemente utilizados para respuestas continuas.

✓ **Modelo lineal.**

El modelo farmacodinámico empírico más simple es el que asume la existencia de una proporcionalidad directa entre la concentración del fármaco en el compartimento central y la respuesta que permite cuantificar el efecto farmacológico. Este modelo lineal representado en la ecuación 2.4 posee dos parámetros: el valor basal de la variable utilizada para cuantificar el efecto farmacológico basal, E_0 , y la pendiente de la recta que relaciona la concentración del fármaco con la magnitud del efecto farmacológico, m , cuyo valor representa el incremento del efecto farmacológico producido cuando la concentración del fármaco se incrementa en una unidad.

$$E = E_0 + m \cdot C$$

Ecuación 2.4.

Cuando el signo de la pendiente m es positivo, el incremento de la concentración del fármaco provoca un aumento del efecto farmacológico. Cuando el signo de la pendiente es negativo el incremento de la concentración provoca una disminución del efecto medido.

El modelo lineal puede considerarse un caso particular de los modelos de efecto máximo (E_{max}) y E_{max} sigmoideo, ya que cuando estos modelos resultan de aplicación, el modelo lineal satisface la relación concentración-respuesta en el ámbito de valores correspondientes a concentraciones bajas.

✓ **Modelo log-lineal.**

En algunas ocasiones, la representación gráfica entre el efecto farmacológico y la concentración plasmática del fármaco presenta una relación lineal respecto al logaritmo neperiano de la concentración. Al modelo farmacodinámico empírico así obtenido se denomina modelo log-lineal y se representa en la ecuación 2.5.

$$E = E_0 + m \cdot \ln C \quad \text{Ecuación 2.5.}$$

En la que E_0 representa el efecto que se produce cuando la concentración de fármaco vale una unidad y m representa el incremento del valor del efecto cuando se incrementa en una unidad el valor de logaritmo neperiano de la concentración del fármaco. Cuando el efecto disminuye al aumentar la concentración plasmática el modelo se modifica en cuanto al signo de la pendiente que en este caso será negativa. Este modelo tiene como inconveniente que, estrictamente, no considera la existencia de un efecto basal; además, dado que la concentración se maneja en escala logarítmica no resulta práctico en los casos en los que la respuesta es muy reducida o muy elevada.

Este modelo log-lineal puede considerarse un caso particular de modelos más complejos como los modelos de E_{max} y E_{max} sigmoideo. Cuando estos modelos resultan de aplicación, el modelo log-lineal satisface la relación concentración - respuesta en el ámbito de valores comprendidos entre el 20 y 80 por ciento de la respuesta máxima.

✓ **Modelo de efecto máximo (E_{max}).**

El modelo de E_{max} se fundamenta en la interacción entre un fármaco (F), y su receptor (R). Este proceso está regido por la ley de acción de masas llegando a un equilibrio reversible en el que coexiste fármaco libre, receptor no ocupado y receptores ocupados por fármaco (FR) (ecuación 2.6), en la mayoría de los casos. La intensidad del efecto (E) es proporcional al número de receptores ocupados por el fármaco²¹⁶.



En esta ecuación K_{int} es la constante que cuantifica la capacidad del complejo FR para inducir un efecto farmacológico, K_A es la constante de asociación en el equilibrio con unidades de concentración inversa, que depende de la afinidad que presente el fármaco por el receptor y puede expresarse mediante la ecuación 2.7.

$$K = \frac{[RF]}{[F] \cdot [R]} = \frac{[RF]}{[F] \cdot ([R]_{tot} - [RF])} \quad \text{Ecuación 2.7.}$$

En esta ecuación $[R]_{tot}$ es la concentración total de receptores en la biofase; $[RF]$ es la concentración de receptores ocupados; $[R]$ es la concentración de receptores libres, no ocupados por fármaco y $[F]$ es la concentración de fármaco que permanece libre.

La imposibilidad de estimar $[R]_{tot}$ con absoluta certeza implica que se debe considerar el producto $K_{int} \cdot [R]_{tot}$ de forma conjunta como el máximo efecto farmacológico posible, E_{max} . De esta forma, si la concentración de fármaco libre no unida al receptor $[F]$ se representa por C_p y K_D se representa por C_{50} , la ecuación 2.8 es la forma en la que tradicionalmente se ha expresado el modelo de E_{max} .

$$E = \frac{E_{max} \cdot C_p}{C_{50} + C_p} \quad \text{Ecuación 2.8.}$$

En dicha expresión, C_{50} representa la concentración del fármaco que provoca la mitad del efecto máximo, también denominada *potencia*, y E_{max} es el efecto máximo, también denominado *eficacia intrínseca*.

Según el modelo de E_{max} expuesto en la ecuación 2.8, se considera que si la concentración de fármaco es cero no existe efecto farmacológico. Sin embargo, existen numerosas variables biológicas cuyo valor, en ausencia de fármaco, no es nulo. Este hecho justifica la necesidad de incorporar al modelo de E_{max} una constante que cuantifique el efecto basal existente en el organismo cuando el fármaco está ausente, como se expone en la ecuación 2.9. Este parámetro habitualmente se denomina E_0 . Cuando se alcanzan concentraciones suficientemente elevadas, el efecto máximo realmente observado, será la suma del efecto basal, E_0 , y del efecto máximo producido por el fármaco, E_{max} .

$$E = E_0 + \frac{E_{max} \cdot C}{C_{50} + C} \quad \text{Ecuación 2.9.}$$

✓ **Modelo de efecto máximo sigmoideo.**

Una de las asunciones del modelo de E_{max} que condiciona su aplicabilidad es la independencia de los receptores o ausencia de cooperatividad. En algunos casos, es posible que la interacción fármaco - receptor esté regulada por un proceso de cooperatividad, de manera que la ecuación 2.9 que representa el modelo de E_{max} se transforma en la ecuación 2.10, en la que n es el denominado coeficiente de Hill, que representa una medida de la cooperatividad y el modelo se denomina E_{max} sigmoideo. No obstante, el coeficiente de Hill tiene un sentido totalmente empírico y es simplemente una medida de la sigmoidicidad de la relación concentración-efecto²¹⁷.

$$E = E_0 + \frac{E_{\max} \cdot C^n}{C_{50}^n + C^n} \quad \text{Ecuación 2.10.}$$

2.3.3.3. Modelos farmacocinéticos – farmacodinámicos.

Las concentraciones del fármaco en biofase están determinadas por su localización anatómica, el flujo sanguíneo a la zona y la permeabilidad tisular del fármaco en la misma. La importancia de estas características sobre los modelos farmacocinéticos y farmacodinámicos se traslada a los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción proporcionando perfiles diversos de la evolución temporal de las concentraciones del fármaco en el organismo. La concentración plasmática de un fármaco está en equilibrio con la de su biofase siendo por ello un buen indicador de la situación. Por el contrario, cuando el proceso de distribución del fármaco a biofase es relativamente lento, no es posible utilizar las concentraciones plasmáticas como predictor de las concentraciones de fármaco en biofase. En este caso, se recurre a los modelos de efecto indirecto o a los modelos de compartimento del efecto porque de esa forma se resuelve el problema del retraso en la consecución del equilibrio de distribución²¹⁸.

Un modelo PKPD consiste en combinar o enlazar un modelo farmacocinético que describe la evolución temporal de las concentraciones plasmáticas y un modelo farmacodinámico que relaciona la intensidad del efecto con la concentración en biofase¹²⁴. Estos modelos PKPD permiten describir y caracterizar la evolución de la intensidad del efecto con el tiempo.

✓ Modelos de efecto directo.

Cuando la biofase de un fármaco se encuentra en el seno del compartimento central o sanguíneo, o el equilibrio de distribución entre el plasma o compartimento central y la biofase es muy rápido, la concentración plasmática de fármaco puede considerarse representativa de la concentración en biofase. En estos casos la concentración plasmática es la responsable de la intensidad del efecto y representa la concentración para describir al modelo farmacodinámico.

De este modo se puede utilizar la ecuación que describe la evolución temporal de la concentración de fármaco en plasma de acuerdo con el modelo farmacocinético seleccionado para el fármaco y uno de los modelos farmacodinámicos, enlazarlos y seleccionar la combinación que mejor satisfaga los datos experimentales efecto - tiempo²¹⁹.

✓ **Modelos de compartimento efecto.**

Cuando el proceso de distribución del fármaco a biofase es relativamente lento, no es posible utilizar las concentraciones plasmáticas como predictor de efecto. En este caso, se recurre al modelo del compartimento del efecto porque resuelve el problema del retraso en la consecución del equilibrio de distribución, manejando la concentración estimada en el compartimento en el que puede considerarse que radica la biofase.

El proceso de distribución de los fármacos es el determinante de sus concentraciones en biofase y puede ocasionar un desequilibrio entre las concentraciones plasmáticas y en biofase que genera una falta de correlación entre la concentración en plasma y el efecto farmacológico observado. Sin embargo, el desequilibrio existente entre plasma y biofase no es sólo atribuible a la cinética del proceso de distribución, puesto que puede ser debido otros factores como son la no linealidad a nivel de unión a proteínas plasmáticas o cualquier otro componente del plasma, las interacciones fármaco – receptor aparentemente irreversibles, la transducción lenta de la señal, la presencia de metabolitos activos que actúen como agonistas o antagonistas del fármaco original, las diferentes características farmacocinéticas o farmacodinámicas de dos enantiómeros administrados como mezcla racémica, la presencia de fenómenos de tolerancia, e incluso cualquier combinación de los mecanismos anteriores. En cualquier caso, la representación gráfica del efecto farmacológico en función de la concentración plasmática del fármaco origina un ciclo de histéresis en sentido contrario al movimiento de las agujas del reloj (figura 2.9)^{215,220}.

Para llevar a cabo el análisis PKPD cuando existe un desequilibrio entre plasma y biofase se han propuesto diversas alternativas como son el diseño de estudios experimentales PKPD en situación de estado de equilibrio estacionario. De este modo midiendo el efecto después de que se haya alcanzado el equilibrio de distribución entre plasma y biofase, puede considerarse que las concentraciones plasmáticas son representativas de la concentración en biofase. Sin embargo, los inconvenientes implícitos a estas alternativas han limitado su utilización práctica.

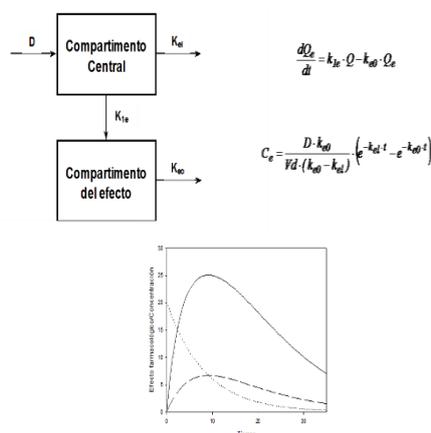


Figura 2.9. Modelo de compartimento efecto²²⁰. En la parte superior de la figura aparece la representación gráfica del modelo de compartimento efecto como diagrama de cajas, junto con sus correspondientes ecuaciones diferenciales; mientras que en la parte inferior se representa una figura que describe la evolución de las concentraciones plasmáticas y del efecto farmacológico frente al tiempo, mostrando el ciclo de histéresis entre ambas.

✓ **Modelos de efectos indirectos.**

El desequilibrio existente entre la medida del efecto farmacológico y la concentración del fármaco no siempre es un problema de retraso en el equilibrio de distribución. Algunos fármacos no modifican directamente la respuesta medida, sino que alteran un sistema biológico o factor responsable de la modificación de esta respuesta que, incluso puede depender de una cascada de reacciones o de distintos procesos de transducción, el fármaco ejerce su acción de forma indirecta. En estos casos se requiere el uso de modelos de efectos indirectos^{215,221}.

Los modelos de efectos indirectos presentan originalmente un compartimento en el cual se mide la respuesta, inhibiéndose o estimulándose la entrada o producción de la respuesta, o bien la salida o pérdida de la misma, dependiendo del mecanismo de acción del fármaco, tal y como se representa en la figura 2.10²²².

Por otra parte, a menudo aparecen en la bibliografía estudios que determinan el comportamiento cinético y dinámico de algunos fármacos con aparente desequilibrio entre plasma y biofase en un ámbito de dosis reducido, sin determinar el comportamiento del modelo utilizado frente a valores de dosis extremas. Los modelos del compartimento del efecto desarrollados de esta forma pueden poseer importantes problemas en la predicción

del efecto farmacológico cuando se extrapola a ámbitos de concentración plasmática diferentes a los utilizados en su desarrollo.

Este aspecto es crucial por cuanto que los modelos PKPD, en general, y en el modelo del compartimento del efecto, en particular, van a utilizarse como modelos predictivos de regímenes posológicos. Además, son escasos los modelos PKPD que han sido validados prospectivamente.

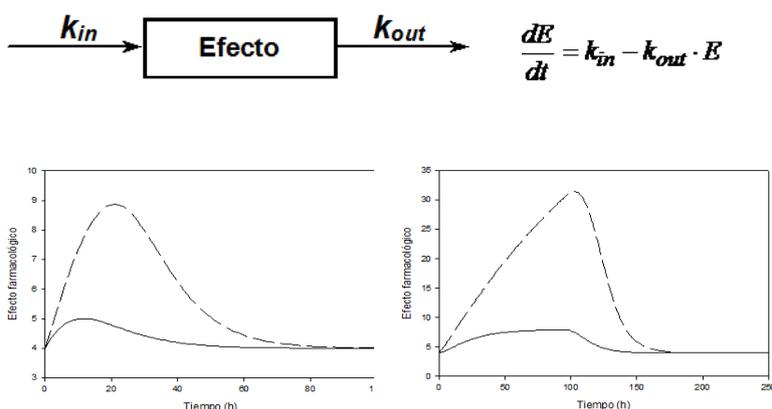


Figura 2.10. Modelo de efectos indirectos²²². En la parte superior de la figura aparece la representación gráfica del modelo de compartimento efecto como diagrama de cajas, junto con sus correspondientes ecuaciones diferenciales; mientras que en la parte inferior se representa una figura que describe la evolución del efecto farmacológico frente al tiempo.

2.3.3.3.1. Modelo de neutropenia.

La neutropenia inducida por quimioterapia es uno de los efectos adversos más frecuentes en pacientes tratados con fármacos citostáticos, en ocasiones resulta ser un factor limitante de dosis¹⁷. La presencia de neutropenia, en términos de RAN inferiores a $1,5 \times 10^9/L$, incrementan la susceptibilidad del paciente a presentar infecciones, siendo las de grado 4 ($< 0,5 \times 10^9/L$), consideradas como potencialmente mortales o incapacitantes. Estas también pueden dar lugar a neutropenias febriles, asociadas con elevadas morbi - mortalidades, y a un mayor coste de los tratamientos, incluyendo prolongación de las estancias hospitalarias²²³. Tanto las neutropenias grado 4 como las neutropenias febriles son motivo con frecuencia de discontinuaciones prematuras de tratamiento, reducciones de dosis y/o retrasos que pueden comprometer los resultados de efectividad del tratamiento a largo plazo¹⁷, dado que se evidencian correlaciones entre reducciones de la intensidad de dosis con la SLP y la SG en

pacientes con carcinoma de mama^{18,19}. Las reducciones de dosis son especialmente discutibles en los casos en los que el tratamiento se administra con intención curativa, como es el caso de los esquemas empleados en adyuvancia, como la utilización del esquema XELOX en carcinoma colorrectal. Incluso, se describen relaciones entre la mielosupresión y el beneficio en términos de SG esperado, como en el trabajo publicado por Wang et al²²⁴. En un estudio realizado en pacientes con diagnóstico de cáncer gástrico avanzado en tratamiento con XELOX (oxaliplatino 130 mg/m² + capecitabina 2000mg/m²/día) durante 4 ciclos y esperanza de vida superior a 4 meses, se mostró cierta relación entre la aparición temprana vs tardía de neutropenias en relación a la efectividad del tratamiento.

En este estudio sólo se permitió la utilización de factores estimulantes de granulocitos (G-CSF) en neutropenias grado 4, con dosis reducidas al 20% de ambos agentes citostáticos en el caso de que se presentaran neutropenias grado 3 y retrasos interciclo en pacientes con neutropenias grado 4 o neutropenias febriles (hasta que el RAN superara los $1,5 \times 10^9/L$). Bajo estas condiciones de dosificación, se demostró que la aparición temprana de neutropenia inducida por quimioterapia, en relación a la de aparición tardía, fue un potencial biomarcador pronóstico en pacientes con cáncer gástrico avanzado que recibieran primera línea de tratamiento con XELOX, puesto que aquellos con neutropenias de aparición temprana presentaron mayor SLP (HR 0,574; IC95% 0,453; 0,729; $p < 0,001$), así como mayor SG (HR 0,607; IC95% 0,478; 0,77; $p < 0,001$)²²⁴.

El riesgo de desarrollar una neutropenia febril se reduce con la administración de G-CSF y antibióticos^{225,226,227}. En la práctica clínica diaria el uso de tratamientos profilácticos está condicionada por las indicaciones de los G-CSF, la elevada incidencia de resistencias a antibióticos de amplio espectro y los elevados costes de los tratamientos. En este contexto, las guías clínicas ayudan a identificar a aquellos pacientes que pueden beneficiarse especialmente de estos tratamientos profilácticos^{228,229,230}.

El desarrollo de modelo PKPD de neutropenia elaborados a partir de los primeros ciclos de tratamiento son herramientas que ayudan a guiar la **selección de las dosis** que deberían ser administradas en ciclos sucesivos a través de implementación de métodos bayesianos, como los descritos por Wallin et al, en pacientes tratados con etopósido²³¹.

2.3.3.4. Estimación de parámetros farmacocinéticos – farmacodinámicos.

2.3.3.4.1. Manejo de datos por debajo del límite de cuantificación de la técnica analítica.

Un problema frecuente en el análisis farmacocinético es la detección de gran número de determinaciones cuyo valor se encuentra por debajo del límite de detección (DLC). El abordaje de los datos por DLC es complejo y ampliamente discutido en multitud de publicaciones.

En la publicación de Beal et al²³² se evaluaron siete métodos diferentes para manejar las observaciones por DLC, incluyendo los métodos de máxima verosimilitud incorporados en NONMEM[®] versión 7.3 (*Nonlinear Mixed Effects Modelling*; ICON, EE.UU): 1) descartando las observaciones por DLC y aplicando mínimos cuadrados extendidos a las restantes observaciones (M1); 2) descartando las observaciones por DLC y aplicando el método de máxima verosimilitud condicional a las observaciones restantes (M2); 3) maximizando la probabilidad de que todos los datos traten la observación por DLC como censurada (M3); 4) como M3, pero condicionando la probabilidad de los datos a ser mayores que cero (M4); 5) reemplazado las observaciones por DLC por la mitad del valor del límite de cuantificación y aplicando la estimación de mínimos cuadrados extendidos a las restantes observaciones (M5); 6) reemplazado la primera observación por DLC por la mitad del valor del límite de cuantificación y descartando el resto como en M1 (M6); 7) reemplazado la primera observación por DLC por cero y descartando el resto como en M1 (M7). Las simulaciones se realizaron a partir de un único individuo al que se le administraba un fármaco de administración en bolus distribuido en un compartimento.

Respecto al M2, el autor destaca que puede tener alguna ventaja estadística, pero ésta puede ser insignificante respecto a utilizar el M1, especialmente cuando la frecuencia de las determinaciones por DLC es baja.

Respecto al M5, en algunos textos se plantea su utilización como estándar, asumiendo que la distancia entre la última concentración observada y la pérdida es pequeña, en relación a la semivida plasmática del fármaco, corrigiendo el error residual por un término constante que equivale a un cuarto del límite de cuantificación, por el cual se asume que los valores que se encuentran alrededor de la mitad del límite de detección se distribuyen de forma normal²³³. Sin embargo, Duval y Karlsson probaron este método en su análisis y demostraron que no mejoró las estimaciones de los parámetros del modelo²³⁴.

Respecto al M6, se indica que puede ser útil, mejorando la estimación de los parámetros poblacionales típicos, pero empeorando la varianza; no recomendando la utilización del M7 en

el manejo de datos poblacionales²³². Sin embargo, Bergstrand et al, se demostraron que M6 introducía mayor sesgo en las estimaciones de parámetros que M1 en un modelo de un compartimento²³⁵.

En otra comparativa de diferentes procedimientos para el manejo de los resultados por DLC, Annh et al²³⁶ se compararon los siguientes métodos en un modelo bicompartimental con un proceso de absorción de orden uno, con error residual modelado como proporcional como en nuestro caso. Para esta situación el rendimiento fue mejor para M3 seguido de M2 y M1. M3 y M4 dieron como resultado estimaciones similares en los análisis sin log-transformación de los resultados. Así pues, Annh et al concluyen, que censurar los datos por DLC proporciona las estimaciones más exactas y precisas en relación al resto de estrategias en el escenario planteado.

Sin embargo, ninguno de estos métodos está exento de limitaciones. Bergstrand et al²³⁵ se proponen investigar el impacto de diferentes métodos de manejo de las determinaciones por DLC a través de *visual predictive checks*. Tal y como se refleja en la figura 2.11, en su escenario este abordaje resulta en faltas de especificación, no calculándose ni representándose gráficamente la mediana en el quinto intervalo, y simulándose el intervalo de confianza por debajo de límite de cuantificación.

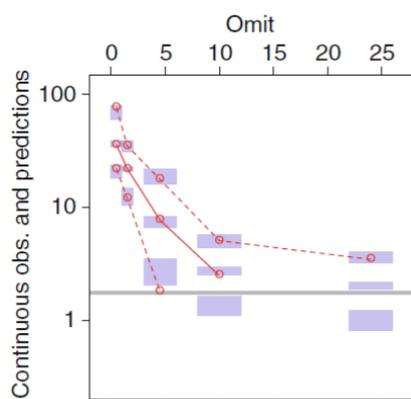


Figura 2.11. *Visual predictive check* con los datos por debajo del límite de cuantificación eliminados del análisis²³⁵.

2.3.3.4.2. Estimación de parámetros individuales.

La determinación de los parámetros farmacocinéticos y/o farmacodinámicos de un paciente sólo es posible obteniendo y analizando sus concentraciones plasmáticas y/o valorando su

respuesta al tratamiento. Actualmente, estas concentraciones se determinan de un modo rápido y sencillo mediante la aplicación de las nuevas técnicas analíticas de alta exactitud, precisión y sensibilidad, entre ellas técnicas de enzimoimmunoanálisis u otras, algo más laboriosas, como la cromatografía líquida de alta presión. Esto ha posibilitado el desarrollo de diversos modelos farmacocinéticos y/o PKPD que se han orientado hacia la individualización del régimen de dosificación a partir de datos de concentraciones plasmáticas de cada paciente, utilizando sencillas ecuaciones. Para ello se han aplicado diferentes técnicas matemáticas, en el ajuste del modelo definido, a los datos individuales del paciente²⁰⁹.

✓ **Regresión lineal.**

La regresión lineal es una técnica estadística que nos permite analizar la relación entre dos o más variables. En la regresión lineal interviene una variable dependiente “Y” (resultado o criterio; que en nuestro caso será la concentración o la respuesta al tratamiento) y una o más variables independientes “X” (predictores, factores de riesgo; en nuestro caso el tiempo). Esta técnica expresa la relación entre la variable independiente (tiempo) y la dependiente (concentración / respuesta) mediante una función matemática con dos objetivos básicos: describir la relación entre la concentración y/o la respuesta con el tiempo y predecirlas a distintos tiempos.

El análisis de regresión, consiste en ajustar una serie de datos experimentales (nube de puntos) a una ecuación regida por unos parámetros, con el fin de predecir los valores que tomará la variable dependiente (concentración / variable respuesta) en función de la independiente (tiempo)²¹⁵. En el caso de los estudios farmacocinéticos, suele disponerse de las variables concentración y tiempo. Se trata, entonces, de encontrar una serie de parámetros que incluidos en una ecuación relacionen dichas variables, de tal forma que pueda conocerse el comportamiento del medicamento en el organismo. Cuando las variables se pueden relacionar mediante la ecuación de una recta se habla de regresión lineal.

Como método de cálculo en farmacocinética, la regresión lineal ha sido ampliamente utilizada, debido a la facilidad para linearizar las ecuaciones farmacocinéticas mediante transformaciones logarítmicas (ej. cinética de eliminación de primer orden).

En cualquier caso, y dado que los puntos experimentales no estarán perfectamente alineados, es preciso seleccionar la recta a la que mejor se ajustan los puntos y para ello, en primer lugar, se debe elegir un criterio de ajuste y, a continuación, elegir la recta que mejor

cumpla dicho criterio. Se ha estudiado que el mejor criterio de ajuste es el que minimiza la diferencia cuadrática entre la concentración experimental medida y la concentración calculada por la ecuación de la recta. Por tanto, se trata de encontrar una ecuación matemática regida por unos parámetros farmacocinéticos (función objetivo), que minimice la diferencia cuadrática entre la concentración experimental medida y la concentración calculada por dicha función, tal y como muestra la ecuación 2.11, donde y_i sería el valor experimental de la variable dependiente, en nuestro caso la concentración, y $f(x_i)$ su valor predicho a partir de la ecuación lineal seleccionada.

$$SS = \sum_{i=1}^n [y_i - f(x_i)]^2 \quad \text{Ecuación 2.11.}$$

Esta función objetivo puede expresarse también incluyendo un factor de ponderación (W_i) para cada uno de los pares de datos, debido a que no todos los datos experimentales tienen el mismo grado de fiabilidad, ni están afectados del error de igual forma, ello está relacionado con la varianza de los datos experimentales.

Por otra parte, los parámetros obtenidos mediante este método presentan una capacidad predictiva limitada a un periodo concreto y corto de tiempo, ya que sólo utiliza la información experimental correspondiente a un determinado intervalo posológico, descartando otros datos experimentales (previos o posteriores) disponibles. Este método tampoco tiene en cuenta la información poblacional que puede existir del comportamiento cinético del fármaco en cuestión. No obstante, este método resulta de gran utilidad en la mayoría de los casos que se presentan en monitorización farmacocinética, así como en aquellas situaciones en que no se dispone de recursos informáticos.

✓ **Regresión no lineal.**

En la actualidad se emplean con más frecuencia las técnicas de regresión no lineal, cuya diferencia fundamental es que no requieren la linearización de la ecuación o transformación de las variables originales²¹⁵. En este caso, se utiliza la ecuación correspondiente al modelo sin transformar, y el ajuste de los datos se realiza, al igual que en la regresión lineal, por mínimos cuadrados. En este caso si se tiene en cuenta el distinto grado de incertidumbre o error que poseen los datos experimentales, y se determina su mayor o menor influencia en el ajuste. Para cada parámetro se calcula la incertidumbre.

En este método, se tiene en cuenta toda la información (datos concentración-tiempo primordialmente) disponible del paciente, aún cuando esta proceda de distintos intervalos

de dosificación. Requiere, a diferencia de la regresión lineal, del empleo de ordenadores y *software* específicos para su implementación.

Para el ajuste de las funciones, se utilizan algoritmos de tipo iterativo, que partiendo de un valor inicial de los parámetros (estimadas iniciales), se van modificando hasta encontrar aquellos valores que hagan mínimo el valor de la suma de cuadrados.

Pueden utilizarse algoritmos de búsqueda directa, que consiguen una buena estimación, aunque las estimadas iniciales estén muy alejadas de las reales, o bien algoritmos de gradiente, más precisos, pero más sensibles a errores en los valores de las estimadas iniciales. Estos últimos además, proporcionan información sobre la fiabilidad de los parámetros estimados, al incorporar errores de estimación.

Las técnicas de regresión no lineal permiten usar ecuaciones más complejas, utilizar toda la información disponible a lo largo del tiempo, e introducir variables clínicas relacionadas con los parámetros (ej. peso, aclaramiento de creatinina, polimorfismos genéticos, etc.), con lo que su capacidad predictiva es mayor.

La estimación de los parámetros sólo considera la información experimental obtenida en el paciente, su principal inconveniente es que requiere un número mínimo de datos superior al número de parámetros a estimar.

En la práctica clínica, el número de datos disponibles suele ser insuficiente para caracterizar correctamente los parámetros mediante este método de regresión; sin embargo, también ignora el conocimiento que se pueda tener del comportamiento poblacional del fármaco empleado.

✓ **Estimación bayesiana.**

Para solventar este problema, se recurre habitualmente al método bayesiano. Este método se fundamenta en la teoría bayesiana, que establece que, la probabilidad posterior de una hipótesis depende de la probabilidad previa de dicha hipótesis y de la incorporación de nueva información.

El objetivo del método bayesiano es el de individualizar los parámetros y la posología de un fármaco, utilizando, conjuntamente, datos de concentración plasmática y/o respuesta frente al tiempo con parámetros de población. El comportamiento poblacional del fármaco, en poblaciones de características similares a la del paciente monitorizado, constituye la probabilidad previa de la hipótesis, que se combina con la información adicional aportada en el paciente monitorizado²¹⁵. En la práctica, el método bayesiano permite estimar de forma

individualizada los parámetros mediante regresión no lineal minimizando una función objetivo o función de suma de cuadrados de residuales en base a la ecuación 2.12:

$$SS = \sum_{i=1}^n \frac{(C_{t,i} - f(t,P))^2}{\sigma^2} + \sum_{j=1}^n \frac{(P - P_j)^2}{\sigma_p^2}$$

Ecuación 2.12.

siendo $C_{t,i}$ la concentración sérica del fármaco a tiempo t ; $f(t, P)$ la función matemática que define el comportamiento farmacocinético del principio activo, σ^2 la varianza de la concentración sérica del fármaco, P_j el parámetro farmacocinético poblacional, P el parámetro farmacocinético en el paciente individual y σ_p^2 la varianza del parámetro farmacocinético poblacional.

Por parámetros de población se entiende el conjunto de información que permite predecir el comportamiento de un fármaco y su variabilidad en una determinada población de pacientes. En la práctica, la aplicación del método bayesiano a un paciente individual debe cumplir necesariamente dos condiciones: que el modelo de población utilizado esté previamente validado para su utilización clínica y que las concentraciones séricas y/o la respuesta al fármaco en el paciente monitorizado se encuentren dentro de la distribución de probabilidad en la población de referencia.

La única limitación de este método radica en la necesidad de conocer la distribución poblacional, *a priori*, de los parámetros de nuestro modelo, así como las condiciones en las que esas distribuciones fueron obtenidas, pudiendo de esta forma tener una idea de calidad de esos valores poblacionales. Otro inconveniente es, al igual que ocurría con los métodos de regresión no lineal, el requerimiento de aplicativos informáticos y ordenador que pueda realizar todo el proceso de cálculo y almacén de datos.

Tanto en estudios retrospectivos como en simulaciones realizadas por ordenador, se ha observado un mayor poder de predicción del método bayesiano, en comparación con otros métodos no bayesianos incluyendo los métodos de regresión lineal y no lineal.

La utilización sistemática en la práctica clínica del método bayesiano, en la individualización posológica ha incrementado sensiblemente el interés por el desarrollo y validación de modelos en subpoblaciones específicas de pacientes que puedan ser posteriormente utilizados en la rutina clínica.

2.3.3.4.3. Estimación de parámetros poblacionales.

La farmacometría clásica, conceptualmente, estudia el comportamiento cinético y dinámico de los fármacos en el individuo como tal, prestando escasa atención a la variabilidad de los parámetros en la población. Su objetivo se centra en el individuo con la finalidad de obtener la máxima información sobre la disposición y efecto del fármaco.

La incorporación a la farmacometría clínica de los métodos de ajuste bayesianos para la monitorización de niveles plasmáticos y, la cada vez mayor necesidad de individualizar la terapia de fármacos con estrecho ámbito terapéutico, en distintos grupos poblacionales (distinta edad, peso, función renal, etc.), indujo a interesarse no sólo en la tendencia central de la respuesta en los individuos de la población sino también en la variabilidad intra e interindividual de sus datos tratando además de identificar las fuentes de las que provenía esa variabilidad observada²³⁷.

A mayor conocimiento, cualitativo y cuantitativo, de los factores que la modifican, mayor explicación de la variabilidad encontrada en la respuesta cinética y dinámica se tendrá. Surge así la farmacometría poblacional, cuyo objetivo es determinar el comportamiento cinético y dinámico medio de los medicamentos en poblaciones de pacientes, y cuantificar su variabilidad, inter e intraindividual, en función de una serie de parámetros de efecto fijo y otros de efecto aleatorio, que permitan alcanzar la individualización posológica con un mayor conocimiento de los factores que explican la variabilidad en la respuesta cinética y dinámica. En líneas generales los objetivos de disponer de los parámetros PKPD poblacionales son:

- Caracterizar el comportamiento medio del fármaco en la población considerada.
- Identificar los factores que condicionan su farmacometría.
- Cuantificar la variabilidad inter e intraindividual.
- Proporcionar al análisis bayesiano datos poblacionales para un mejor ajustado individual de los regímenes posológicos, tanto *a priori* como *a posteriori*.

En los últimos años, han surgido varios programas que permiten desarrollar modelos PKPD poblacionales mediante el **método no lineal de efectos mixtos**, como NONMEM® versión 7.3 (“Nonlinear Mixed Effects Modelling”; ICON, EE.UU)²³⁸, o como Monolix® versión Suite-2018R1 (Lixoft, France), en un entorno de usuario mucho más amable, ampliamente utilizado para la construcción de modelos cuando se dispone de un número limitado de muestras por paciente²³⁹.

Mediante el método **no lineal de efectos mixtos**, los datos disponibles, procedentes de todos los individuos incluidos en el estudio, se analizan simultáneamente, estimándose los

parámetros poblacionales medios, la relación entre los parámetros y las covariables, la variabilidad interindividual y el error residual en una única etapa. La principal ventaja de este método, es que permite el análisis de datos dispersos y de datos provenientes de individuos con un número distinto de muestras por individuo, diseños no balanceados, etc. de forma simultánea, pero preservando su individualidad, y sin que ello suponga un sesgo en las estimas de los parámetros poblacionales²⁴⁰.

Las ecuaciones poblacionales, dependientes del modelo y de las características del tratamiento recibido, permiten en la práctica clínica, el cálculo de los parámetros en el individuo (aclaramiento, volumen de distribución, semivida biológica, efecto, etc.) mediante métodos de estimación bayesiana, lo que a su vez permite predecir las concentraciones plasmáticas que se alcanzarían con una pauta de dosificación determinada, y en función de estos resultados y de las características farmacodinámicas, programar o individualizar la posología.

Los estudios sobre disposición de fármacos, en amplios grupos de población, informan de la variabilidad de los parámetros con mayor rigor que los procedentes de las fases 2 y 3 de los ensayos clínicos. Si el grupo de estudio es homogéneo, en cuanto a las características que influyen en la disposición del fármaco, para cada parámetro se obtiene un valor que tipifica al grupo. Este valor representativo, independientemente del método seguido para su estimación, se denomina valor típico poblacional del parámetro (media).

De igual manera, es importante conocer la magnitud de la diferencia entre el parámetro individual y el valor típico poblacional. Además, la medida de dispersión interindividual de los parámetros (desviación estándar) cuantifica la variabilidad poblacional de los parámetros estudiados.

La farmacometría poblacional trabaja, habitualmente, con datos procedentes de estudios observacionales, por lo que requiere inicialmente, no despreciar ningún paciente. Su estudio se aplica a grupos heterogéneos de individuos, que presenten un amplio intervalo de valores de aquellas características (peso, edad, función renal, etc.) que, probablemente, influyen en la disposición del fármaco administrado con fines terapéuticos. De este modo, se podrán establecer relaciones entre las características del paciente individual y las distribuciones de los parámetros poblacionales. Las relaciones establecidas pueden ser cuantitativas categóricas, como es, por ejemplo, la relación de la presencia o no de insuficiencia hepática, sobre el aclaramiento de un fármaco, o cuantitativas continuas, como sería la relación entre el valor del aclaramiento de creatinina y el aclaramiento renal del fármaco.

Es importante considerar la reducción en el valor de la variabilidad del parámetro asociada con la relación predefinida. Típicamente, esta variabilidad será más pequeña en magnitud que la variabilidad **interindividual** del parámetro cuando no se tienen en cuenta las características del paciente. Cuando estas relaciones se utilizan para predecir respuestas del paciente, la reducción en la variabilidad interindividual se traducirá en mejores predicciones. De la misma importancia que la variabilidad interindividual es el conocimiento de la variabilidad **intraindividual** de un determinado parámetro. Para cuantificar estas variaciones se utiliza la varianza intraindividual de los parámetros poblacionales.

Por tanto, el objetivo de un modelo poblacional es describir el comportamiento de un fármaco dado en la población diana. Para ello determinará^{213,241,242}:

- **Valores típicos** de los parámetros poblacionales.
- **Variabilidad inter e intraindividual** asociada a dichos parámetros.
- **Variabilidad residual** asociada a concentraciones experimentales y a la evaluación de la respuesta.
- Identificará y evaluará la magnitud de la influencia de determinadas **covariables** (demográficas, fisiopatológicas, terapéuticas, etc.) sobre el valor de los parámetros. Una covariable se define como, aquella característica de un individuo que puede afectar al comportamiento del fármaco por medio de un cambio en sus parámetros.

Para ello, el modelo poblacional o farmacoestadístico está constituido por²³³:

1) Un modelo **estructural**: está a su vez constituido por un modelo **farmacocinético o farmacodinámico** y un modelo de **regresión**.

El modelo **farmacocinético** suele ser un modelo farmacocinético convencional, habitualmente compartimental, y proporciona estimas de los parámetros farmacocinéticos de la población.

El modelo **farmacodinámico** suele ser un modelo lineal, log-lineal, de efecto máximo o de efecto máximo sigmoideo, si la respuesta es continua, o una regresión logística, si la respuesta es discreta.

El modelo de **regresión** correlaciona los parámetros del modelo (aclaramiento, volumen de distribución, efecto, etc.) con covariables continuas (edad, peso, aclaramiento de creatinina, etc.) y/o categóricas (sexo, diagnóstico, hábitos, etc.). Un ejemplo es el que se ilustra en la ecuación 2.13, en la que el típico valor individual del parámetro se correlaciona con el aclaramiento de creatinina mediante una ecuación lineal.

$$TVP = \theta_1 + \theta_2 \text{ClCr}$$

Ecuación 2.13.

Los parámetros del modelo **estructural** se conocen como parámetros de efectos **fijos**, porque se pueden medir y controlar, y cuantifican la influencia de estos efectos fijos sobre la variable dependiente (concentración sérica de fármaco).

2) Un modelo **estadístico** o **de varianza**: proporciona estimas de la variabilidad:

- Variabilidad **interindividual** (VII, η , figura 2.12): representa la diferencia entre el parámetro individual y el parámetro poblacional.

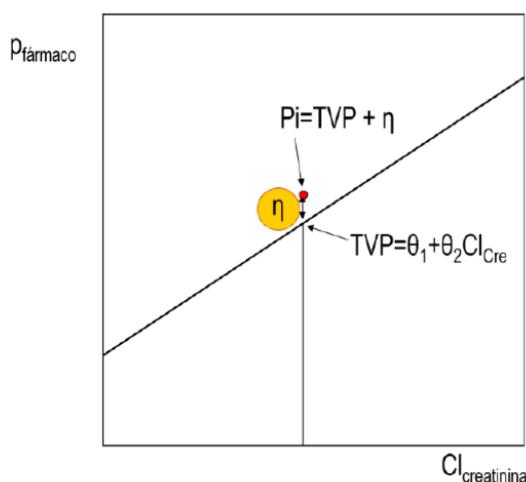


Figura 2.12. Representación gráfica que permitiría observar la variabilidad interindividual de un parámetro farmacocinético en función del aclaramiento de creatinina²⁴³.

El modelado de la VII de los parámetros medios poblaciones puede calcularse de acuerdo con un modelo aditivo (ecuación 2.14), proporcional (ecuación 2.15) y exponencial (ecuación 2.16).

$$\theta_i = \theta + \eta_i \quad \text{Ecuación 2.14.}$$

$$\theta_i = \theta \cdot (1 + \eta_i) \quad \text{Ecuación 2.15.}$$

$$\theta_i = \theta + e^{\eta_i} \quad \text{Ecuación 2.16.}$$

La magnitud de la VII puede expresarse en términos de coeficiente de variación (CV) porcentual, cuyo cálculo depende del modelo de VII seleccionado. En el caso del modelo proporcional y exponencial el CV porcentual se calcula mediante la ecuación 2.17.

$$CV (\%) = \sqrt{\omega^2} \cdot 100 \quad \text{Ecuación 2.17.}$$

ω^2 representa la varianza del parámetro poblacional seleccionado. Las varianzas $\omega^2_{1,\dots,m}$ (siendo m el número de parámetros del modelo con variabilidad interindividual asociada) se obtienen a partir de la matriz de varianza-covarianza Ω calculada, y corresponden a los elementos diagonales de dicha matriz.

- Variabilidad **residual** o **intraindividual** (VR, ϵ , figura 2.13): cuantifica las desviaciones entre las concentraciones predichas por el modelo y las concentraciones o las respuestas observadas en el individuo, que no pueden explicarse mediante el modelo poblacional propuesto. Este parámetro incluye la variabilidad intraindividual, el error analítico, el error de especificación del modelo y errores en el tiempo de muestreo²⁴⁴.

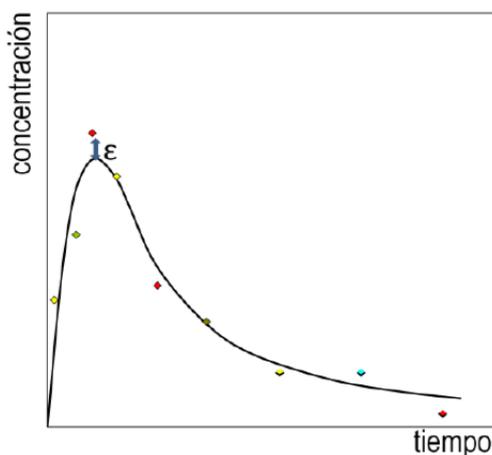


Figura 2.13. Representación gráfica de las concentraciones plasmáticas observadas frente al tiempo de toma de muestra. La línea continua representa las concentraciones poblacionales predichas, y la diferencia entre el valor experimental de la concentración plasmática y la poblacional predicha por el modelo es representativa de la variabilidad residual²⁴³.

El modelado de la VR de los parámetros medios poblaciones puede calcularse a través de un modelo aditivo (ecuación 2.18), proporcional (ecuación 2.19), exponencial (ecuación 2.20), aditivo – proporcional (ecuación 2.21), aditivo – exponencial (ecuación 2.22) o proporcional – exponencial (ecuación 2.23).

$$y_j = f(x_i, \theta) + \epsilon_i \quad \text{Ecuación 2.18.}$$

$$y_j = f(x_i, \theta) \cdot (1 + \epsilon_i) \quad \text{Ecuación 2.19.}$$

$$y_j = f(x_i, \theta) \cdot e^{\epsilon_i} \quad \text{Ecuación 2.20.}$$

$$y_j = f(x_i, \theta) \cdot (1 + \epsilon_1) + \epsilon_2 \quad \text{Ecuación 2.21.}$$

$$y_j = f(x_i, \theta) \cdot e^{\epsilon_1} + \epsilon_2 \quad \text{Ecuación 2.22.}$$

$$y_j = f(x_i, \theta) \cdot (1 + \epsilon_1) \cdot e^{\epsilon_2} \quad \text{Ecuación 2.23.}$$

La magnitud de la VR puede expresarse en términos de CV porcentual, cuyo cálculo se realiza mediante la ecuación 2.24.

$$CV (\%) = \sqrt{\sigma^2} \cdot 100 \quad \text{Ecuación 2.24.}$$

σ^2 representa la varianza del parámetro poblacional seleccionado. Las varianzas $\sigma^2_{1,\dots,z}$, (siendo z el número de variables dependientes posibles en el modelo) se obtienen a partir de la matriz de varianza-covarianza Σ calculada, y corresponden a los elementos diagonales de dicha matriz.

Los parámetros del modelo de **varianza** son denominados habitualmente parámetros de efectos **aleatorios**, pues no se pueden controlar. En el caso de VII, se trata de parámetros de **efectos aleatorios interindividuales**, y en el de la VR se denominan parámetros de **efectos aleatorios residuales**²⁴⁴.

En los modelos **homocedásticos**, el conjunto de **efectos aleatorios interindividuales** tiene una distribución aleatoria simétricamente distribuida alrededor de cero y con una varianza igual a ω_p^2 , de manera que ω_p^2 representa la VII asociada al parámetro.

Para la VR también se asume, en los modelos **homocedásticos**, que el conjunto de **efectos aleatorios residuales** tiene una distribución aleatoria simétricamente distribuida alrededor de cero y con una varianza igual a σ^2 , de manera que σ^2 representa la VR asociada al parámetro.

En los modelos **heterocedásticos** se considera que $\eta_{p,i}$ aumenta proporcionalmente con el valor del parámetro farmacocinético.

✓ **Análisis de covariables.**

Una vez establecido el modelo estructural básico, a fin de analizar las relaciones entre parámetros y covariables, siempre que éstas sean fisiológicamente plausibles, así como de explicar parte de la variabilidad, se realiza un análisis de covariables. En los análisis farmacométricos, una covariable se define como cualquier variable que tome un valor específico para un individuo concreto y que sea capaz de influir en los parámetros del medicamento.

Este proceso consiste en una exploración orientativa gráfica inicial y en un modelo de inclusión y exclusión por pasos, que se realiza de forma manual en Monolix[®] y de forma automatizada a través de un scm en Nonmem[®]. En el proceso de inclusión de covariables se utiliza la diferencia en el valor de la función mínima objetivo (FMO)^{245,246}. Este se basa en asumir que la introducción de una covariable con influencia en el parámetro estudiado mejora el modelo de regresión, lo que se traduce en una reducción en el valor de la FMO y en la variabilidad interindividual del parámetro.

Las covariantes se dividen en continuas y categóricas.

Las covariables **categorías** pueden introducirse en el modelo a través de funciones lineales, exponenciales o potenciales, según se describe a continuación.

$$\theta = \theta_1 + \theta_2 \cdot \text{Covariable} \quad \text{Ecuación 2.25.}$$

donde θ representa el valor del parámetro poblacional, θ_1 representa el valor del parámetro cuando la covariable toma valor cero y θ_2 representa el cambio del valor del parámetro cuando la covariable cambia en una unidad.

$$\theta = \theta_1 \cdot e^{\theta_2 \cdot \text{Covariable}} \quad \text{Ecuación 2.26.}$$

donde θ representa el valor del parámetro poblacional, θ_1 representa el valor del parámetro cuando la covariable toma valor cero y θ_2 representa el cambio del logaritmo neperiano del valor del parámetro cuando la covariable cambia en una unidad.

$$\theta = \theta_1 \cdot \text{Cov}^{\theta_2} \quad \text{Ecuación 2.27.}$$

donde θ representa el valor del parámetro poblacional, θ_1 representa el valor del parámetro cuando la covariable toma valor uno y θ_2 representa el cambio del logaritmo neperiano del valor del parámetro cuando el logaritmo neperiano de la covariable cambia en una unidad.

Del mismo modo, las covariables **continuas** pueden introducirse en el modelo a través de funciones lineales, exponenciales o potenciales, según se describe a continuación.

$$\theta = \theta_1 + \theta_2 \cdot (\text{Covariable} - \text{Covariable}_{\text{mediana}}) \quad \text{Ecuación 2.28.}$$

$$\theta = \theta_1 \cdot \exp(\theta_2 \cdot (\text{Covariable} - \text{Covariable}_{\text{mediana}})) \quad \text{Ecuación 2.29.}$$

$$\theta = \theta_1 \cdot (\text{Covariable} - \text{Covariable}_{\text{mediana}})^{\theta_2} \quad \text{Ecuación 2.30.}$$

donde θ_1 representa el valor del parámetro cuando la covariable toma el valor de su mediana.

2.3.3.5. Evaluación y validación del modelo.

Una vez construido el modelo final, antes de su utilización práctica, se procede a la evaluación del modelo, con el objetivo de caracterizar la bondad de ajuste y con ello la utilidad de los parámetros de efecto fijo y de efecto aleatorio en la predicción de las concentraciones del fármaco objeto de estudio y/o de la respuesta al fármaco. Esta evaluación se realiza de acuerdo con las recomendaciones de la guía de la Agencia Europea del Medicamento²⁴⁷.

2.3.3.5.1. Criterios numéricos.

La selección entre modelos anidados (modelos que difieren en un solo parámetro entre ellos) se efectúa en base a la reducción del valor de la **FMO**, de acuerdo con el test de razón de máxima verosimilitud. La diferencia entre los valores de función objetiva ($\Delta\text{FMO} = -2\log\text{likelihood} (-2\text{LL})$) entre dos modelos anidados sigue una distribución de chi-cuadrado con

un grado de libertad. El nivel de significación adoptado fue $p < 0,005$, equivalente a una reducción del valor de la FMO=-7,879. Dicha función da cuenta de la diferencia entre los valores de concentración observados y predichos para un grupo de individuos, permitiendo describir la bondad del ajuste de un modelo dado a los datos experimentales, y asumiendo que el modelo es correcto, determina la máxima probabilidad de predecir los datos observados (función de máxima verosimilitud). Asimismo, permite discriminar entre los distintos modelos ajustados a los mismos datos para la selección del modelo óptimo. Puesto que, de hecho, la función objetiva es igual a menos dos veces el valor del logaritmo de la función de máxima verosimilitud ($-2\log\text{likelihood}$, $-2LL$), cuanto menor sea su valor, mayor probabilidad de que el modelo describa adecuadamente los datos observados.

El cambio que se produce en esta función por la adición de una nueva covariable, se utiliza para evaluar su significación estadística, ya que ésta, se encuentra asintóticamente distribuida como chi-cuadrado con tantos grados de libertad como diferencia en el número de parámetros entre los dos modelos^{213,238}. El **criterio de información bayesiano** (BIC o criterio de Schwarz), que adicionalmente pondera el número de parámetros incluidos, puede utilizarse también para comparar modelos no anidados, como es el caso del desarrollo del modelo estructural^{245,246}.

2.3.3.5.2. Criterios gráficos.

La evaluación predictiva a través de *visual predictive check* consiste en realizar múltiples simulaciones a partir del modelo seleccionado y de las distribuciones de referencia que reúnen las mismas características que los datos experimentales, con el fin de evaluar gráficamente si son capaces de reproducir la tendencia central y la variabilidad de los datos observados, comparando con sus respectivos percentiles.

Cuando existe elevada variabilidad, también puede emplearse una evaluación predictiva corregida *prediction corrected visual predictive check*. De este modo se normalizan los valores de las observaciones individuales predichas comparadas con el valor predicho medio²⁴⁸.

Por último, la evaluación predictiva numérica *numerical predictive check* que se utiliza para calcular las fracciones de observaciones fuera del intervalo de predicción definido y las compara con los valores esperados.

2.3.3.6. ϵ -shrinkage.

La medida de ϵ -shrinkage se utiliza para cuantificar la información que proporciona el gráfico de valores individuales predichos (IPRED) vs valores observados (OBS). Este toma valores cercanos a 1 cuando los datos son insuficientes como para estimar con precisión los parámetros individuales. Cuando esto sucede, los parámetros individuales se “encogen” hacia el centro de la distribución de la población y no representan correctamente la variabilidad interindividual. En los gráficos de bondad de ajuste ofrecidos por Monolix[®], se utilizan muestras de la distribución condicional de los parámetros individuales (que representan la incerteza del valor de cada parámetro individual), que permiten obtener gráficos de confianza, incluso cuando el shrinkage está presente²⁴⁹.

En resumen, las fluoropirimidinas son el pilar fundamental del tratamiento farmacológico del carcinoma colorrectal, entre ellas, una de las más utilizadas en nuestro ámbito es la capecitabina de administración por vía oral, que ha demostrado resultados equivalentes a 5-FU en términos de efectividad, con una mejor tolerancia y comodidad de administración.

Sin embargo, capecitabina se caracteriza por presentar un estrecho índice terapéutico y una amplia variabilidad interindividual en términos de respuesta clínica, lo que se traduce en que, a pesar de que en la práctica clínica diaria las dosis prescritas se ajustan a protocolos, la exposición sistémica al fármaco puede variar considerablemente de unos pacientes a otros, comprometiendo la efectividad y la seguridad del tratamiento, dado que entre el 10 y el 40% de los puedan desarrollar toxicidad. A pesar de ello, en la práctica clínica diaria no existen procedimientos normalizados para la individualización de su posología en base a la monitorización farmacocinética de sus niveles plasmáticos. Por ello, la caracterización del perfil PKPD de capecitabina resulta una herramienta fundamental para la personalización del tratamiento con capecitabina en pacientes con carcinoma colorrectal.

Parte de esta variabilidad podría relacionarse con la presencia de SNPs en los genes que codifican los transportadores de membrana codificados por la familia de los genes ABC, que participan en la absorción, la distribución y la eliminación de fluoropirimidinas. La implicación de los SNPs del gen ABC en estos procesos no ha sido evaluada hasta la actualidad.

Por otra parte, en esta población de pacientes en tratamiento con fármacos antineoplásicos, tanto las neutropenias grado 4 como las neutropenias febriles son motivo con frecuencia de discontinuaciones prematuras de tratamiento, pudiendo comprometer la efectividad del

tratamiento a largo plazo. En este contexto, el desarrollo de modelos farmacodinámicos de neutropenia, son herramientas que permiten la individualización del tratamiento.

Por este motivo, el estudio de la influencia de los SNPs de la familia de los genes ABC sobre los parámetros farmacocinéticos permitirá desarrollar un modelo farmacocinético poblacional, que junto con el desarrollo de un modelo farmacodinámico poblacional de neutropenia, permitirá personalizar y optimizar la posología del tratamiento antineoplásico con capecitabina en pacientes con carcinoma colorrectal, reduciendo el riesgo de aparición de neutropenia.

Capítulo 3. Material y métodos

3.1. Diseño del estudio, pacientes y tratamiento.

3.1.1. Diseño del estudio.

Estudio observacional analítico postautorización de seguimiento prospectivo, en el que se incluyeron pacientes diagnosticados de cáncer colorrectal estadios I - IV que recibieron tratamiento con capecitabina en el Hospital Universitario Dr. Peset (Departamento de Salud Valencia Doctor Peset) durante el periodo comprendido entre febrero del año 2015 y agosto del año 2016.

3.1.2. Criterios de selección de pacientes.

Los criterios de selección de pacientes se describen en la tabla 3.1 (criterios de inclusión) y tabla 3.2 (criterios de exclusión).

Tabla 3.1. Criterios de inclusión de pacientes en el estudio.

Criterios de inclusión:
- Pacientes mayores de 18 años diagnosticados de cáncer colorrectal estadios I – IV histológicamente confirmado.
- Tratamiento quimioterápico en primera línea con esquemas XELOX, Beva_XELOX y capecitabina en monoterapia, asociados o no a radioterapia concomitante, pautado por un oncólogo médico.
- Aceptación de forma voluntaria para participar en el estudio y firma del consentimiento informado de acuerdo con el protocolo del estudio autorizado por el Comité Ético de Investigación Clínica.

Tabla 3.2. Criterios de exclusión de pacientes en el estudio.

Criterios de exclusión:
- Pacientes que inicien el primer ciclo de capecitabina en monoterapia con dosis reducidas (reducciones $\geq 50\%$).
- Pacientes que no acepten participar en el estudio o bien no firmen el consentimiento informado.
- Pacientes que según juicio del facultativo, vayan a presentar problemas para participar o cumplir el protocolo de tratamiento.

Los pacientes que cumplan los criterios de inclusión y ninguno de los criterios de exclusión se incluyeron en el estudio de forma consecutiva, en el mismo orden en el que se les prescribió el tratamiento con capecitabina.

3.1.3. Aspectos éticos y protección de los sujetos participantes.

El presente estudio cumplió con la Declaración de Helsinki y sus revisiones posteriores. Todos los pacientes participantes fueron informados debidamente (anexo 1), y cumplimentaron y firmaron por duplicado el consentimiento informado (anexo 2). Los investigadores asignaron

un código de identificación a cada uno de sus pacientes para así mantener la confidencialidad de los datos de acuerdo con la normativa vigente (Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de derechos digitales). El estudio fue clasificado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (código: MSB-CAP-2015-01) como un estudio postautorización de seguimiento prospectivo y fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Dr. Peset en mayo del año 2014 (código: 53/14).

3.1.4. Procedimientos del estudio.

La prescripción del esquema de tratamiento (XELOX, Beva_XELOX o capecitabina en monoterapia, asociados o no a radioterapia concomitante) se realizó en el Servicio de Oncología Médica, según práctica clínica habitual.

La dispensación de capecitabina, tras la validación farmacéutica de la prescripción, se realizó en la Unidad de Atención Farmacéutica a Pacientes Externos del Servicio de Farmacia (UFPE), según la resolución (17 noviembre de 2009) del Director - Gerente de la Agencia Valenciana de Salud por el que se incluyen determinados medicamentos en la Dispensación Hospitalaria²⁵⁰. En la fase de validación, se identificaron los pacientes que cumplían los criterios de inclusión y ninguno de los de exclusión, proponiéndoles su participación en el estudio y proporcionándoles la hoja de información al paciente (anexo 1). Aquellos pacientes que otorgaron su consentimiento a través de la firma del consentimiento informado (anexo 2), fueron citados una semana más tarde en Hospital de Día, donde se procedió a la realización de las extracciones de sangre para cuantificar en ellas la concentración plasmática de capecitabina y sus metabolitos (5'-DFUR y 5-FU), así como los correspondientes polimorfismos genéticos.

En cada uno de los ciclos de tratamiento sucesivos se realizó, según práctica clínica habitual, la validación del tratamiento, la entrevista clínica con el paciente y la dispensación de capecitabina, realizando además el seguimiento clínico indicado en el protocolo del estudio.

3.1.5. Fuentes de información.

Las variables relacionadas con el paciente y su seguimiento clínico (cuestionarios 1 y 2) se recogieron de la historia clínica informatizada (Orion Clinic® v.11 EVERIS BPO S.L.U) y de la entrevista clínica con el paciente durante la consulta farmacoterapéutica en la UFPE (Servicio Farmacia) (cuestionario 3).

Las variables relacionadas con el tratamiento (cuestionarios 1 y 2) se recogieron de la historia farmacoterapéutica informatizada (Farmis-Oncofarm® v.3.14 Informática Médico Farmacéutica S.L.). Todas las variables se registraron en el Cuaderno de Recogida de Datos (anexo 3), siendo los diferentes formularios cumplimentados por el investigador.

3.1.6. Tamaño muestral.

El número anual de pacientes en tratamiento con capecitabina con indicación en carcinoma colorrectal en el centro en el que se desarrolló el estudio se sitúa en torno a 90 pacientes.

A la hora de diseñar una investigación, es importante determinar si dicho estudio alcanzará una precisión suficiente, para lo que suele calcularse el tamaño muestral necesario para una potencia del 80 – 90%.

No existe un tamaño muestral óptimo para el desarrollo de un modelo farmacogenético, farmacocinético y farmacodinámico, proponiéndose una muestra mínima de 45 pacientes, calculándose la potencia estadística ($1 - \beta$) del estudio a partir de la frecuencia del SNP de mayor relevancia clínica en términos de exposición a 5-FU, según el análisis de covariables realizado en el desarrollo del modelo cinético. Para el cálculo de la potencia de una proporción en una cohorte respecto de un valor de referencia se utilizó el test de Wald para una $\alpha = 0,05$, realizada en el programa STATA v.13.0 con el comando “power”²⁵¹.

3.1.7. Tratamiento.

Los pacientes incluidos en el estudio recibieron tratamiento con los esquemas XELOX, Beva_XELOX o capecitabina (en su presentación de Xeloda® 500mg comprimidos recubiertos con película, Laboratorios Roche Registration Limited) en monoterapia, asociados o no a radioterapia concomitante, en ciclos de 21 días (o de 5 días durante 5 semanas en los esquemas con radioterapia concomitante), según prescripción habitual del servicio de Oncología Médica.

El esquema XELOX²⁵² está formado por la asociación de oxaliplatino (130mg/m² día 1, cada 21 días) en perfusión intravenosa de 2 horas de duración y capecitabina vía oral (1000mg/m² cada 12 horas durante 14 días seguidos de un periodo de descanso de 7 días). Además se asocia una pauta antiemética con ondansetrón o granisetrón ambos junto con dexametasona por presentar un riesgo emetógeno bajo (10 – 30%) para capecitabina y moderado (30 – 90%) para oxaliplatino según la NCCN, versión 4.2018.

El esquema Beva_XELOX²⁵³ está formado por la asociación de oxaliplatino, (130mg/m² día 1, cada 21 días) en perfusión intravenosa de 2 horas de duración con bevacizumab (7,5 mg/kg día 1, cada 21 días) en perfusión intravenosa de 1 hora de duración y capecitabina vía oral (1000mg/m² cada 12 horas durante 14 días seguidos de un periodo de descanso de 7 días). Además se asocia una pauta antiemética con ondansetrón o granisetron ambos junto con dexametasona por presentar un riesgo emetógeno mínimo para bevacizumab (<10%), bajo (10 – 30%) para capecitabina y moderado (30 – 90%) para oxaliplatino según la NCCN, versión 4.2018.

En el tratamiento en monoterapia con capecitabina² la dosis inicial recomendada es de 1.250 mg/m² cada 12 horas durante 14 días, seguidos de un periodo de descanso de 7 días. En el caso de los tratamientos concomitantes con radioterapia la dosis inicial de capecitabina es de 825 mg/m²/12h los días de radioterapia⁷⁷.

3.2. Variables estudiadas.

El seguimiento clínico de los pacientes se realizó durante todo el periodo de tratamiento con capecitabina. En aquellos pacientes en los que la duración del tratamiento con capecitabina se indicó hasta progresión de enfermedad, el seguimiento se realizó durante los primeros 8 ciclos de tratamiento.

3.2.1. Demográficas y antropométricas.

Las variables demográficas recogidas fueron: sexo, fecha de nacimiento, etnia (caucásica, africana, hispana y pacífica).

Las variables antropométricas recogidas fueron: peso (kg), talla (cm), superficie corporal (m²) e índice de masa corporal (kg/m²) al inicio del tratamiento.

3.2.2. Relacionadas con la patología.

Las variables relacionadas con la patología fueron: histología (adenocarcinoma, adenoescamoso, microcítico o medular), localización (colon izquierdo o descendente, colon derecho o ascendente o recto) y estadio según clasificación TNM AJCC (8ª edición, 2017).

3.2.3. Biométricas.

Para la valoración de la función renal, se recogieron valores de creatinina sérica (mg/dl) y se calculó el filtrado glomerular con la fórmula de Cockcroft – Gault (ml/min), clasificando a los

pacientes en función de su estadio de enfermedad renal crónica en: grado 1 con filtrado glomerular superior a 90 ml/min/1,73m², grado 2 entre 89 y 60 ml/min/1,73m², grado 3 entre 59 y 30 ml/min/1,73m², grado 4 entre 29 y 15 ml/min/1,73m² y grado 5 inferior a 15 ml/min/1,73m². De igual modo, también se valoró la función hepática, recogiendo valores de bilirrubina (mg/dl), ALT (UI/L) y AST(UI/L) y se calculó el grado de insuficiencia hepática según Child-Pugh (clases A, B o C).

3.2.4. Relacionadas con el tratamiento.

Las variables relacionadas con el tratamiento recogidas fueron: indicación (neoadyuvancia, adyuvancia y metastásico o avanzado), esquema farmacoterapéutico (XELOX, Beva_XELOX, capecitabina con radioterapia o capecitabina en monoterapia), resección quirúrgica (sí / no), número de pacientes en tratamiento concomitante con oxaliplatino y bevacizumab, así como las dosis de todos los agentes quimioterápicos administrados (capecitabina en mg/m²/día, oxaliplatino en mg/m² y bevacizumab en mg/kg), número de pacientes con dosis reducidas de capecitabina, oxaliplatino y/o bevacizumab desde el inicio del tratamiento o bien, a lo largo del mismo, así como reducciones de dosis, suspensiones temporales o finalizaciones precoces de tratamiento con capecitabina, oxaliplatino y/o bevacizumab, así como los motivos por los que se produjeron.

La presentación de capecitabina disponible en el hospital durante el periodo del estudio fue Xeloda[®] comprimidos recubiertos con película 500mg, por lo que la dosis prescrita se redondeó a la presentación disponible, calculándose la dosis finalmente administrada en mg/m²/día³. En el caso de que existieran modificaciones de la superficie corporal del paciente a lo largo del tratamiento, las dosis de los agentes citostáticos se recalcularon de acuerdo a dicha modificación para actualizar la prescripción médica.

Respecto al cumplimiento del tratamiento con relación a la prescripción original, se recogió el número de pacientes que recibieron el 100% de los ciclos prescritos al inicio del tratamiento, así como aquellos que finalizaron el tratamiento de forma precoz, y los motivos de su finalización.

3.2.5. Genéticas.

A través de la plataforma <http://www.genenames.org/cgi-bin/genefamilies/>, consultada el 2 de febrero de 2017, se buscaron todos los SNPs del transportador ATP binding cassette (subfamilias de la A a la G). No se consideraron los genes ABCA11P, ABCA17P y ABCC13 ya que

se trata de pseudogenes, con secuencias hipervariables aún desconocidas, que dan lugar a multitud de transcritos no proteicos. Sin embargo, si se consideró el fragmento que codifica a la proteína ZNF721 (zinc finger protein 721), que se entrecruza y combina con ABCA11P. De entre ellos a través de la consulta en Pubmed®²⁵⁴ se seleccionaron para el estudio aquellos SNPs con una frecuencia del alelo menos común (MAF) $\geq 0,2$ (tabla 3.3).

Tabla 3.3. SNPs seleccionados, gen en el que se ubican, nuevo codón generado, frecuencia del alelo menos común (MAF) y significado clínico recogido en Pubmed®²⁵⁴.

	Gen	SNP	Nuevo codón	MAF	Significado clínico (Pubmed)
1	ABCA12	rs10198064	Sinónimo	C=0,2794/1399	Benigno
2	ABCB5	rs10254317	Sinónimo	G=0,4040/2023	-
3	CFTR	rs1042077	Sinónimo	G=0,4792/2400	-
4	ABCA12	rs10498027	Sinónimo	A=0,3500/1753	Significado incierto
5	ABCA10	rs11077414	Sinónimo	A=0,4639/2323	-
6	ABCB6	rs1109866	Sinónimo	C=0,2620/1312	-
7	ABCC5	rs1132776	Sinónimo	A=0,3235/1620	-
8	ABCA10	rs11657804	Sin sentido	C=0,2616/1310	-
9	ABCB4	rs1202283	Sinónimo	A=0,3478/1742	Benigno
10	ABCA5	rs12449649	Sinónimo	G=0,3794/1900	-
11	ABCA10	rs12941264	Sinónimo	C=0,4016/2011	-
12	ABCA13	rs13233225	Sinónimo	T=0,2165/1084	-
13	ABCA13	rs1358066	Sinónimo	G=0,4247/2127	-
14	ABCD3	rs16946	Sinónimo	A=0,2800/1402	Benigno
15	ABCA12	rs17501837	Sinónimo	T=0,2234/1119	Benigno
16	ABCC4	rs1751034	Sinónimo	C=0,2057/1030	Respuesta farmacológica
17	ABCA13	rs17548783	Sinónimo	C=0,4627/2317	-
18	ABCA8	rs185585618	Sinónimo	G=0,2424/1214	-
19	ABCA13	rs1880738	Sin sentido	T=0,4065/2036	-
20	ABCA1	rs2066714	Sin sentido	C=0,3568/1787	Benigno
21	ABCB4	rs2109505	Sinónimo	A=0,2614/1309	Probablemente benigno
22	ABCC10	rs2125739	Sin sentido	C=0,2001/1002	-

23	TAP2 (ABCB)	rs2228397	Sinónimo	A=0,2442/1223	-
24	ABCA1	rs2230808	Sin sentido	T=0,4617/2312	-
25	ABCA2	rs2271862	Sinónimo	G=0,3127/1566	-
26	ABCC4	rs2274405	Sinónimo	T=0,3740/1873	-
27	ABCC4	rs2274406	Sinónimo	T=0,4818/2413	-
28	ABCB11	rs2287622	Sin sentido	A=0,4113/2060	Benigno
29	ABCD4	rs2301345	Sinónimo		Benigno
30	ABCB5	rs2301641	Sin sentido	G=0,2626/1315 G=0,3638/1822	-
31	ABCA6	rs2302134	Sin sentido	C=0,4599/2303	-
32	ABCA9	rs2302291	Sinónimo	C=0,4069/2038	-
33	ABCA9	rs2302294	Sin sentido	G=0,4133/2070	-
34	ABCA9	rs2302387	Sin sentido	A=0,2524/1264	-
35	ABCB8	rs2303926	Sinónimo	A=0,3005/1505	-
36	TAP2 (ABCB)	rs241441	Sinónimo	C=0,2991/1498	Benigno
37	TAP2 (ABCB)	rs241449	Sinónimo	A=0,3005/1505	Benigno
38	ABCC1	rs246221	Sinónimo	C=0,4247/2127	-
39	ABCA1	rs2853579	Sinónimo	T=0,3391/1698	Benigno
40	ABCB5	rs2893006	Sinónimo	T=0,2194/1099	-
41	ABCA4	rs3112831	Sin sentido	C=0,2208/1106	-
42	ABCA12	rs34351934	Sinónimo	G=0,2071/1037	Benigno
43	ABCC1	rs35587	Sinónimo	C=0,4229/2118	-
44	ABCB10	rs3738187	Sinónimo	A=0,3025/1515	-
45	ABCC2	rs3740066	Sinónimo	T=0,2881/1443	Benigno
46	ABCD4	rs3742801	Sin sentido	T=0,2704/1354	Benigno
47	ABCA7	rs3745842	Sin sentido	A=0,3906/1956	-
48	ABCC5	rs3749442	Sinónimo	A=0,2490/1247	-
49	ABCA7	rs3752234	Sinónimo	A=0,4211/2109	-
50	ABCA7	rs3752237	Sinónimo	A=0,3047/1526	-
51	ABCA7	rs3752240	Sinónimo	G=0,2891/1448	-
52	ABCA7	rs3752243	Sinónimo	A=0,4639/2323	-
53	ABCA7	rs3764645	Sin sentido	G=0,3996/2001	-

54	ABCA7	rs3764652	Sinónimo	T=0,3794/1900	-
55	ABCA7	rs4147914	Sinónimo	A=0,2406/1205	-
56	ABCA7	rs4147930	Sinónimo	G=0,3936/1971	-
57	ABCA7	rs4147934	Sin sentido	G=0,3950/1978	-
58	ABCD4	rs4148077	Sin sentido	T=0,2704/1354	-
59	ABCD4	rs4148078	Sinónimo	T=0,2630/1317	Benigno
60	ABCG8	rs4148211	Sin sentido	G=0,4347/2177	Benigno
61	ABCG8	rs4148217	Sin sentido	A=0,2157/1080	Benigno
62	ABCA2	rs4880189	Sinónimo	A=0,2334/1169	-
63	ABCA13	rs4917152	Sin sentido	G=0,2308/1156	-
64	ABCA13	rs4917153	Sin sentido	G=0,2306/1155	-
65	ABCA6	rs4968839	Sin sentido	C=0,4449/2228	-
66	ABCA10	rs4968849	Sin sentido	A=0,2887/1446	-
67	ABCB11	rs497692	Sinónimo	C=0,4968/2488	Benigno
68	ABCA5	rs557491	Sin sentido	C=0,4974/2491	-
69	ABCB5	rs62453384	Sin sentido	T=0,2322/1163	-
70	ABCB5	rs6461515	Sin sentido	G=0,2432/1218	-
71	ABCF2	rs6464133	Sinónimo	A=0,2610/1307	-
72	ABCA13	rs6583546	Sinónimo	C=0,2310/1157	-
73	ABCG5	rs6720173	Sin sentido	C=0,2400/1202	Benigno
74	ABCF2	rs6949587	Sinónimo	A=0,4193/2100	-
75	ABCA2	rs7048567	Sinónimo	A=0,2800/1402	-
76	ABCB8 ASIC3	rs71712832	Pequeña delección	Delección = 0,3173/1589	-
77	ABCC12	rs7193955	Sin sentido	G=0,4087/2047	-
78	ABCA6	rs7212506	Sin sentido	C=0,2522/1263	-
79	ABCF1	rs72545970	Sinónimo	A=0,2859/1432	-
80	ABCC5	rs7636910	Sinónimo	C=0,3343/1674	-
81	ABCA7	rs881768	Sinónimo	G=0,4421/2214	-
82	ABCA6	rs9282553	Sin sentido	G=0,2077/1040	-
83	ABCC5	rs939336	Sinónimo	A=0,3083/1544	-
84	ABCA10	rs9909216	Sin sentido	G=0,4193/2100	-

De los 84 SNPs seleccionados se describieron sus frecuencias alélicas (esperadas, observadas y su diferencia) y se realizó el test de χ^2 para equilibrio de Hardy-Weinberg.

3.2.5.1. Ley de Hardy-Weinberg.

En genética de poblaciones, el principio de Hardy-Weinberg establece que la composición genética de una población se encuentra en equilibrio, a menos que se introduzcan influencias perturbadoras. Este equilibrio genético ofrece una línea para medir el cambio entre generaciones, ya que la herencia mendeliana, por sí misma, no engendra cambio evolutivo.

El desequilibrio puede ser el resultado de un error de genotipificación, más típicamente la confusión de los heterocigotos y homocigotos y, en este contexto, las pruebas de Hardy-Weinberg pueden ayudar a detectar errores de genotipado. Por otro lado, el desequilibrio podría indicar asociación con la enfermedad.

Como requisito indispensable previo al análisis de asociación, se comprobó que todos los SNPs estuvieran en equilibrio de Hardy – Weinberg. Para ello, se compararon las frecuencias genotípicas observadas con las esperadas según las frecuencias alélicas recogidas en la bibliografía, mediante el test χ^2 implementado STATA v13.0. Así se considera que existe equilibrio de Hardy - Weinberg cuando el estadístico es menor que una χ^2 con un grado de libertad, a un nivel de significación de $\alpha = 0,05$, ya que la hipótesis nula dice que la población se mantiene en equilibrio de Hardy – Weinberg²⁵⁵.

En el estudio primario, en el caso de que se observara una desviación del equilibrio se debería revisar el método de genotipificación, pues en ocasiones se producen sesgos al interpretar los resultados, por ser más fácil de detectar un genotipo que otro. Otras posibilidades son que los individuos no sean independientes (p. ej., por consanguinidad) o que se dé una selección de un alelo (p. ej., por estar asociado con la longevidad).

Tampoco se debe de dejar de tener en cuenta que cuando se emplea un nivel de significación del 5%, por azar puede observarse falta de ajuste al nivel esperado, aunque la condición de transmisión de alelos con independencia sea correcta en la población del estudio.

Teóricamente si la razón por la que se produce el desequilibrio puede ser identificada, sería posible realizar una corrección para llegar al equilibrio. Aunque el desequilibrio de Hardy - Weinberg no necesariamente podría invalidar los resultados de un estudio de asociación, la incapacidad para determinar la razón del desequilibrio requiere un enfoque cauteloso a estos estudios^{256,257}.

3.2.6. Efectividad del tratamiento.

La SG y la SLP se seleccionaron para evaluar la efectividad de los tratamientos en la población estudiada. Este mismo análisis también se realizó para el subgrupo de población en tratamiento adyuvante.

Los pacientes que dejaron de acudir a las consultas de seguimiento del Servicio de Oncología durante más de dos visitas sucesivas, sin motivo reflejado en la historia clínica electrónica, fueron excluidos del análisis de efectividad.

3.2.7. Seguridad del tratamiento.

La seguridad del tratamiento se describió en términos de incidencia y gravedad de los efectos adversos según clasificación de la *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTAE) versión 4.03 (anexo 5): astenia, mucositis, náuseas y vómitos, diarrea, eritrodisestesia palmo-plantar, trastornos del sistema nervioso (parestesia, neuropatía periférica sensitiva, disgeusia, cefalea, temblor, neuralgia, hipoestesia), anemia, neutropenia, plaquetopenia e hiperbilirrubinemia.

3.3. Toma de muestras y técnicas analíticas.

3.3.1. Determinación de los SNPs.

3.3.1.1. Toma de muestras.

La toma de muestras sanguíneas para el estudio genético fue realizada por el personal de enfermería de Hospital de Día el séptimo día tras el inicio del primer ciclo de tratamiento con capecitabina. Para ello se extrajo una muestra de 5ml de sangre por paciente en tubo con heparina de litio, que fue congelada a -20°C hasta el momento del análisis.

Toda la información referente a la extracción de muestras sanguíneas fue recogida en la petición de extracción (anexo 4).

3.3.1.2. Técnica analítica.

3.3.1.2.1. Extracción del ADN en sangre total.

Las muestras refrigeradas se transportaron al laboratorio de farmacogenética de la Fundación de Investigación del Hospital General Universitario de Valencia donde se realizó la extracción del ADN en sangre total.

Utilizando el kit comercial QIAamp ADN Blood Mini Kit (Werfen SA, España), se extrajo el ADN a partir de los leucocitos presentes en sangre periférica, por medio de la lisis celular y la

captura del ADN en la malla de una columna. Por medio de diversos lavados, y posterior elución en agua desionizada estéril se obtuvo el ADN. El método de extracción se detalla en la figura 3.1.



1. En un tubo eppendorf colocar 20 μ l de proteinasa K.
2. Añadir 200 μ l de la muestra.
3. Añadir 200 μ l del buffer de lisis ASL.
4. Digerir 10 min a 56 °C.
5. Añadir 200 μ l de etanol absoluto y vortear.
6. Pasar el contenido a una columna sin tocar el borde.
7. Centrifugar 1 min a 8.000 rpm.
8. Eliminar el eluido y pasar la columna a otro tubo limpio.
9. Añadir 500 μ l del buffer AW1, y centrifugar 1 min a 8.000 rpm.
10. Eliminar el eluido.
11. Añadir 500 μ l del buffer AW2, y centrifugar 3 min a 14.000 rpm.
12. Eliminar el eluido.
13. Pasar la columna a un tubo eppendorf limpio y añadir 200 μ l de buffer AE.
14. Dejar reposar unos 5 min y centrifugar 1 min a 8.000 rpm.
15. Medir la cantidad de ADN.

Figura 3.1. Método de extracción de ADN a partir de sangre periférica con el kit QIAamp ADN Blood Mini¹³¹.

El contenido de ADN en las muestras se cuantificó mediante un nanoespectrofotómetro de ácidos nucleicos realizando capturas a 230nm, 260nm, y 280nm. Los criterios de calidad de la muestra de ADN se centraron en la pureza (ratio 260/280 \geq 1,5) y en la integridad.

La pureza se determinó mediante la absorbancia, se obtuvieron bandas de ADN únicas para todas las muestras con una absorbancia mayor a 1,5. La integridad del ADN se analizó mediante gel de agarosa, para ello se preparó un gel de agarosa al 1% en solución tris acetato EDTA (TAE), tal como especifica la figura 3.2.

1. En un tubo erlenmeyer se preparó una solución de agarosa 1% p/v utilizando como vehículo solución Tris acetato EDTA (TAE 1x) (1gr de agarosa + 125 ml de buffer). El buffer TAE 1x se obtuvo de una solución stock TAE 50x, que se preparó con 242

g de Tris base, 57,1 ml de ácido acético glacial, 100 ml de EDTA 0,5 M y H₂O hasta llegar a 1 litro.

2. Para que la solución de agarosa en buffer se mantuviera en estado líquido la mezcla se calentó en un horno microondas hasta llevarla a ebullición. A continuación, se agregó el bromuro de etidio, cuyo mecanismo de acción consiste en intercalarse en el ADN y distorsionar la doble hélice, lo que permitió visualizar las bandas de ADN una vez finalizada la migración en un transiluminador ultravioleta.
3. La solución en estado líquido se volcó en el molde en el que se disponía el peine, que permitió dar la forma de los pocillos, y se utilizó cuando la solidificación del gel fue completa. Seguidamente, se retiró el peine y se sacó la cinta de los bordes para que estuviesen en contacto con el buffer. Se colocó el gel en la cuba de electroforesis, y se le agregó suficiente cantidad de TAE 1x para cubrir completamente el gel.

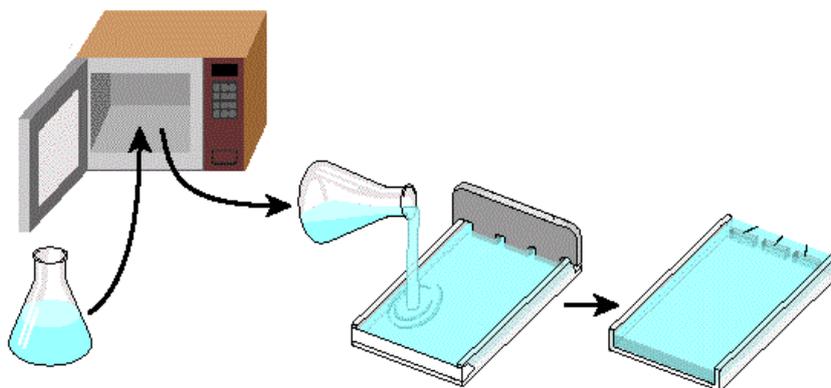


Figura 3.2. Método de preparación del gel de agarosa al 1% en solución tris acetato EDTA (TAE)¹³¹.

3.3.1.2.2. Genotipado.

El genotipado de la muestra se llevó a cabo en la Unidad de Genotipado Humano (CeGen) del Centro Nacional de Genotipado, mediante el método MassARRAY Sequenom[®], que se basa en la tecnología iPLEX para MALDI-TOF (Matrix-Assisted Laser Desorption / Ionization Time-of-Flight Mass Spectrometry).

Sequenom[®] es una plataforma de genotipado de alto rendimiento técnico que permite el análisis de cientos de SNPs en gran cantidad de muestras en un tiempo mínimo. Esta

versatilidad se basa en su capacidad de “multiplexación” de las reacciones (capacidad de realizar la amplificación de varios fragmentos en una única reacción), el uso de placas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de 384 pocillos (para lo cual es imprescindible el uso de robots dispensadores) y la precisión de su sistema de análisis basado en espectrometría de masas (MALDI-TOF).

Sequenom® utiliza dos reacciones: una de amplificación de los fragmentos que contienen uno o varios de los SNPs de interés, y otra de extensión de una sola base a partir de una sonda. Debido a esto, los diseños de Sequenom® para cada SNP, consisten en un fragmento con la base a tipar y unos 100 pares de bases a cada lado. Un *software* especial chequeará los posibles cebadores de PCR y las posibles sondas necesarias para genotipar el SNP, y por ello es necesario indicar su posición mediante corchetes ([]) y cuál es el cambio o cambios posibles para el mismo mediante una barra (/) (por ejemplo: [A/T]). Las inserciones y deleciones se indicarán utilizando el guion alto (por ejemplo: [A/-] para una deleción y [-/A] para una inserción). De esta forma el programa identificará cuál es la región a amplificar y cuáles son las posibilidades de extensión de la sonda, calculando así mismo las masas en función de la base que se extienda. Para este análisis se deben introducir todos los fragmentos de todos los SNPs, ya que el *software* deberá realizar las combinaciones posibles para crear ensayos o “plexes”, es decir aquellos fragmentos que se pueden amplificar en la misma reacción de PCR (*multiplex*) y obtener el menor número de ensayos que contengan el mayor número de SNPs. La química utilizada, llamada iPlex permite conseguir “plexes” de más de 29 fragmentos por reacción (técnicas anteriores permitían únicamente llegar a 12). Uno de los procesos más importante para el desarrollo de un chip basado en Sequenom® es el desarrollo de los diseños. Hay que tener en cuenta que se pretende genotipar un alto número de SNPs de diferentes genes y con características muy distintas.

Tras el análisis de los ensayos propuestos, el *software* descarta aquellos SNPs que no se pueden genotipar debido a las características de las regiones contiguas (bien sea por la presencia de otros SNPs, o bien por la naturaleza de la secuencia que puede dificultar o incluso impedir la correcta unión de la sonda).

La comparación de los resultados se realizó mediante un programa propio de la plataforma Sequenom® llamado Typer Analyzer, que se muestra en la figura 3.3.

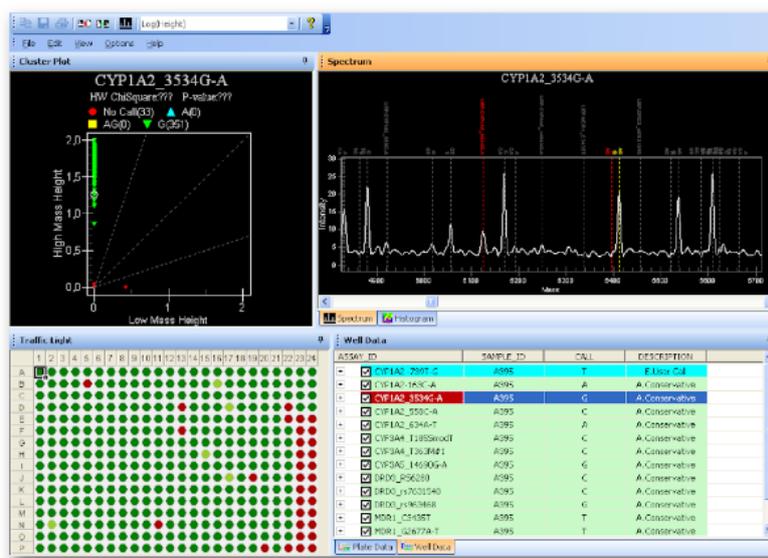


Figura 3.3. Captura de pantalla de la interfaz del programa de análisis Typer Analyzer²⁵⁸. En el cuadrante superior izquierdo se muestran los cluster (en este caso los individuos son homocigotos), en el superior derecho el electroferograma, en el inferior izquierdo los pocillos del ensayo (384 pocillos) y en el inferior derecho todos los genotipos analizados para una determinada muestra.

3.3.2. Determinación de las concentraciones plasmáticas de capecitabina y sus metabolitos.

3.3.2.1. Toma de muestras.

Para realizar el análisis farmacocinético de capecitabina y sus metabolitos se extrajeron 3 muestras de 5ml de sangre por paciente en un tubo con heparina de litio en los siguientes tiempos: 1h (1ª muestra), 2h (2ª muestra) y 3h (3ª muestra) tras la administración de capecitabina el séptimo día del primer ciclo de tratamiento.

La información completa referente a la extracción de muestras sanguíneas fue recogida en la petición de extracción (anexo 4).

Los tiempos de extracción de las muestras se seleccionaron de modo que pudieran proporcionar información sobre las fases de absorción (primera muestra) y disposición (segunda y tercera) de capecitabina y sus metabolitos.

3.3.2.2. Técnica analítica.

La determinación de las concentraciones plasmáticas de capecitabina, 5'-DFUR y 5-FU en las muestras de sangre obtenidas de los pacientes, se realizó mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) con detección ultravioleta-visible (UV-Vis), según la técnica analítica previamente publicada por Zufía et al²⁵⁹.

3.3.2.2.1. Soluciones madre y patrones.

A partir de las sustancias puras, capecitabina, 5'-DFUR y 5-FU (Sigma-Aldrich Chemical S.A., España), se prepararon disoluciones madre y disoluciones stock, tal y como se describe a continuación.

- Disolución madre de capecitabina (1 mg/ml): se pesaron con exactitud 2 mg de capecitabina utilizando una microbalanza analítica SC2 (Sartorius Mechatronics, S.A., España) en un vaso de precipitados de 50 ml de capacidad, y se disolvieron en 1,5 ml de metanol en el baño de ultrasonidos. Se trasvasaron a un matraz aforado de 2ml, y se enrasó con metanol. Se conservó la disolución a 4°C durante 7 días²⁶⁰.
- Disolución madre de 5'-DFUR (1 mg/ml): se pesaron con exactitud 2 mg de 5'-DFUR en un vaso de precipitados de 50 ml, y se disolvieron en 1,5 ml de metanol en el baño de ultrasonidos. Se trasvasaron a un matraz aforado 2ml y se enrasó con metanol. Se conservó la disolución a 4°C durante 7 días.
- Disolución madre de 5-FU (1 mg/ml): se pesaron con exactitud 2 mg de 5-FU en un vaso de precipitados de 50 ml, y se disolvieron en 1,5 ml de agua desionizada en el baño de ultrasonidos. Se trasvasaron a un matraz aforado de 2 ml y se enrasó con agua desionizada. Se conservó la disolución a 4°C durante 7 días.
- De capecitabina, 5'-DFUR y 5-FU, se prepararon las siguientes disoluciones:
- Disolución stock I (100 µg/ml): se pipetearon 100 µl de disolución madre y se diluyeron con 900 µl de agua.
- Disolución stock II (10 µg/ml): se pipetearon 60 µl de disolución stock I y se diluyeron con 540 µl de agua.
- Disolución stock III (1 µg/ml): se pipetearon 10 µl de disolución stock II y se diluyeron con 90 µl de agua.

Así mismo, a partir de las sustancias puras, tegafur y 5-bromouracilo (5-BU) (Sigma-Aldrich Chemical S.A., España), se prepararon disoluciones madre y stock, tal y como se describe a continuación.

- Disolución madre de 5-BU (1 mg/ml): se pesaron con exactitud 2 mg de 5-BU en un vaso de precipitados de 50 ml, y se disolvieron en 1,5 ml de agua desionizada en el baño de ultrasonidos. Se trasvasaron a un matraz aforado de 2 ml y se enrasó con agua desionizada. Se conservó la disolución a 4°C durante 7 días.
- Disolución stock de 5-BU (100 µg/ml): se pipetearon 70 µl de disolución madre y se diluyeron con 630 µl de metanol.
- Disolución madre de tegafur (0,2 mg/ml): se pesaron con exactitud 0,4 mg de tegafur en un vaso de precipitados de 50 ml, y se disolvieron en 1,5 ml de metanol en el baño de ultrasonidos. Se trasvasaron a un matraz aforado de 2 ml y se enrasó con metanol. Se conservó la disolución a 4°C durante 7 días.
- Disolución stock de tegafur (150 µg/ml): se pipetearon 525 µl de disolución madre y se añadieron 175 µl de metanol.
- Para construir las rectas de calibración de capecitabina, 5'-DFUR y 5-FU, se prepararon patrones en plasma humano “blanco” (libre de otros fármacos o sustancias que pudieran interferir) obtenido de donantes, tal y como se muestra en la tabla 3.4.

Tabla 3.4. Patrones de capecitabina, 5'-DFUR y 5-FU preparados en plasma humano “blanco”.

Referencia patrón	Concentración de fármaco (µg/ml)	Volumen de fármaco (µl)	Volumen de plasma (µl)
1	0,01	10 stock III	990
2	0,025	25 stock III	975
3	0,5	50 stock II	950
4	1	100 stock II	900
5	3	300 stock II	700
6	5	50 stock I	950
7	7	70 stock I	930
8	10	100 stock I	900
9	20	200 stock I	800

3.3.2.2.2. Condiciones cromatográficas.

El sistema cromatográfico empleado fue un cromatógrafo líquido de alta resolución con detección UV-Vis (serie 1100, Agilent technologies, Madrid, España).

Los datos fueron adquiridos y procesados con el software de gestión de cromatografía HP Chem Station de Hewlett-Packard (Santa Clara, CA, EE. UU.).

La fase estacionaria consiste en una columna analítica Kromasil®, la cual está formada por partículas de sílice de 5 µm de tamaño con radicales octadecílicos (C₁₈) unidos químicamente

y empaquetados en una columna de acero inoxidable de 150 mm de longitud y 4,6 mm de diámetro interno (150 x 4,6 mm).

Previo al inicio de cada sesión de trabajo, se acondicionó el sistema cromatográfico durante un mínimo de 10 minutos utilizando agua a un flujo de 0,7 ml/min y a continuación eluyendo fase móvil (40% agua / 30% ácido fórmico 1%) al mismo flujo.

Una vez estabilizado el sistema, se inyectaron patrones y muestras para llevar a cabo el desarrollo cromatográfico en las siguientes condiciones:

- Volumen inyección: 20µL.
- Temperatura: 30°C.
- Flujo: 0,7 mL/min.
- Longitud de onda: 266 nm (5'-DFUR, 5-FU, 5-BU y tegafur) y 310 nm (capecitabina).
- La composición de la fase móvil en función del tiempo de elución para cada muestra inyectada en el cromatógrafo se detalla en la tabla 3.5.

Tabla 3.5. Composición de la fase móvil en función del tiempo de elución para cada muestra inyectada en el cromatógrafo.

Tiempo (min)	Metanol (%)	Agua (%)	Ácido fórmico 1% (%)
0	30	40	30
4	30	40	30
20	70	20	10
25	0	90	10

En estas condiciones, los tiempos de retención de los diferentes compuestos de estudio fueron: capecitabina 20,8 min, 5'-DFUR 4,3 min y 5-FU 3,7 min; mientras que para los patrones internos fueron: 5-BU 3,5 min y tegafur 5 min.

De cada uno de los cromatogramas se midió el área del pico cromatográfico de capecitabina, 5'-DFUR y 5-FU así como de los patrones internos (PI). Para poder relacionar el área del pico con su concentración se construyó una recta de calibrado (área del compuesto / área del PI vs concentración del compuesto) a partir de las disoluciones patrón en plasma de compuesto, que contenían una concentración conocida y constante de PI. El PI para capecitabina fue tegafur, y para 5'-DFUR y 5-FU fue 5-BU.

3.3.2.2.3. Validación del método analítico.

El método cromatográfico se validó siguiendo las recomendaciones de la *International Conference on Harmonisation (ICH)* en términos de linealidad, precisión (intra e interdía), exactitud, límite de detección y cuantificación, especificidad, intervalo y solidez²⁶¹.

✓ Linealidad.

La linealidad de un procedimiento analítico se define como su capacidad (dentro de un intervalo) para obtener resultados que sean directamente proporcionales (o por medio de ecuaciones matemáticas) a la concentración (cantidad) de analito en la muestra²⁶². En este estudio, la linealidad se evaluó mediante la elaboración de rectas de calibrado, las cuales relacionan la respuesta (relación de áreas de picos cromatográficos del fármaco / PI en el eje de ordenadas (y)) con la concentración de las disoluciones patrón del compuesto en el eje de abscisas (x), según muestra la ecuación 3.1.

$$y=m*x + b$$

Ecuación 3.1.

Para cada compuesto (capecitabina, 5'-DFUR y 5-FU) se analizaron las disoluciones patrón por triplicado y se construyó una recta de calibrado independiente a partir del valor medio de concentración de cada disolución patrón, tomando como criterio de referencia un valor de coeficiente de correlación (r) mayor o igual a 0,98²⁶³.

✓ Precisión y exactitud.

La **precisión** de un procedimiento analítico expresa la concordancia (o el grado de dispersión) entre una serie de medidas obtenidas a partir de múltiples determinaciones de la misma muestra homogénea, en unas condiciones determinadas. El objetivo de su estudio es conocer la variabilidad del método de ensayo, debida a errores aleatorios inherentes al mismo. La precisión puede considerarse en dos niveles: intra e interdía.

Con el fin de determinar la precisión **intradía** del método analítico empleado, se analizaron 4 disoluciones patrón de cada compuesto de los niveles de concentración 0,010, 1, 5 y 10 µg/mL por triplicado, de forma no consecutiva a lo largo de una jornada de trabajo.

Con el fin de determinar la precisión **interdía** del método analítico empleado, se analizaron 4 disoluciones patrón de cada compuesto de los niveles de concentración 0,010, 1, 5 y 10 µg/mL durante tres días²⁶⁰.

La precisión intra e interdía se expresa como CV de la concentración de compuesto, y se adopta como criterio de aceptación que sea menor o igual a un 10 ± 2,5%²⁶³.

La **exactitud** de un procedimiento analítico expresa la cercanía de acuerdo entre el valor que se acepta como verdadero o de referencia y el valor encontrado.

Con el fin de determinar la exactitud del método analítico empleado, se analizaron 4 disoluciones patrón de cada compuesto de los niveles de concentración 0,010, 1, 5 y 10 µg/mL. La exactitud (ecuación 3.2) se expresa como la diferencia entre la concentración determinada y la teórica en tanto por cien, y se adopta como criterio de aceptación que sea menor o igual al 15 %²⁶³.

$$E = (X - C_T)/C_T * 100 \quad \text{Ecuación 3.2.}$$

siendo X la concentración de compuesto determinada experimentalmente y C_T la concentración teórica de compuesto a cada nivel de concentración.

✓ **Límites de detección y cuantificación.**

Se entiende por **límite de detección** (LD) la mínima concentración o cantidad de analito presente en la muestra que se puede detectar, aunque no necesariamente cuantificar, bajo las condiciones experimentales descritas; y por **límite de cuantificación** (LC) la mínima concentración o cantidad de analito en la muestra que se puede cuantificar, bajo dichas condiciones experimentales, con una adecuada precisión y exactitud.

El LD se calculó como:

$$LD = 3 * \sigma / a \quad \text{Ecuación 3.3.}$$

El LC se calculó como:

$$LC = 10 * \sigma / a \quad \text{Ecuación 3.4.}$$

siendo “σ” la desviación estándar de los residuales y “a” la pendiente de la recta de calibrado.

✓ **Especificidad.**

La especificidad es la capacidad de identificar inequívocamente el analito en presencia de componentes que se puede esperar que estén presentes en las muestras (impurezas, degradantes, matriz, etc.). Esta definición engloba a los siguientes procedimientos: **identificación, pruebas de pureza y de potencia**. En este caso se empleó plasma humano de donantes como “blanco”.

✓ **Intervalo.**

El intervalo de un procedimiento analítico es el ámbito de concentraciones para el que se ha demostrado que dicho procedimiento tiene un nivel adecuado de exactitud, precisión y linealidad. Las concentraciones seleccionadas en este estudio cubrieron el intervalo de concentraciones plasmáticas esperadas después de la administración a los pacientes de una dosis estándar de capecitabina de 1.250 mg/m² ²⁵⁹.

✓ **Solidez.**

La solidez de un procedimiento analítico es una medida de su capacidad para no verse afectado por pequeñas, pero deliberadas variaciones en sus parámetros. Proporciona indicación de su fiabilidad durante el uso normal. A fin de evitar dichas variaciones se establecieron una serie de parámetros de idoneidad del sistema cromatográfico, descritos en el apartado “3.3.2.2.2. Condiciones cromatográficas”.

3.3.2.2.4. Pretratamiento de muestras.

Tanto las muestras de sangre de los pacientes como las disoluciones patrón para construir las diferentes rectas de calibración fueron pretratados de la misma forma. Las muestras de sangre (5ml) extraídas del paciente fueron almacenadas en tubos con heparina de litio, y posteriormente centrifugadas en una Ultracentrífuga Biofuge Stratos (Heraeus Instruments, Germany) a 3500 rpm durante 5 minutos a temperatura ambiente, separándose a continuación el plasma de los elementos formes de la sangre. En los casos en los que el análisis no se realizó de forma inmediata tras la obtención de la muestra, el plasma se conservó en un tubo de plástico correctamente identificado a -20°C (congelador Radiber S.A., España).

Según los datos publicados por Piórkowska²⁶⁰, la estabilidad de capecitabina determinada en plasma humano a concentraciones de 0,15 µg/ml y 8,00 µg/ml es de 4 horas a temperatura ambiente y de 21 días a temperaturas inferiores o iguales a -14°C.

Según los datos publicados por Buchner²⁶⁴, la estabilidad de 5'-DFUR determinada en plasma humano a concentraciones de 0,16 µg/ml y 5,00 µg/ml es de 7 días a temperaturas inferiores o iguales a -80°C.

Según los datos publicados por Ackland²⁶⁵, la estabilidad de 5-FU determinada en plasma humano a concentraciones de 0,5 µM y 2,00 µM es de 7 días a temperaturas inferiores o iguales a -20°C.

Debido a las diferentes estabilidades de capecitabina y sus metabolitos, los procesamientos de las muestras se realizaron en las primeras 24 horas tras la obtención de las mismas. En el momento de la realización del análisis, cada muestra fue descongelada a temperatura ambiente y correctamente homogenizada en el vórtex (Falc Instruments S.R.L., Italia).

Las fases del pretratamiento de las muestras fueron las siguientes:

✓ **Precipitación de proteínas.**

En un tubo de plástico se añadió: 1 ml de muestra de plasma, 50 µl de disolución de 5-BU (100 µg/ml), 50 µl de disolución de tegafur (150 µg/ml) y 50 µl de ácido ortofosfórico al 5%. La mezcla se vorteoó durante 10 segundos. A continuación, se añadieron 1,5 ml de metanol, siendo el resultado de nuevo vorteoado durante 5 segundos, para seguidamente dejarlo reposar durante 20 minutos. Por último, la muestra fue centrifugada a 3500 rpm durante 10 minutos a temperatura ambiente, para separar los componentes orgánicos de los inorgánicos, recogándose el sobrenadante.

✓ **Extracción en fase sólida.**

En primer lugar, se acondicionaron los cartuchos de extracción Discovery® DSC-CN SPE Products (Sigma-Aldrich Chemical S.A., España). Para ello, se colocó cada cartucho dentro de un tubo de borosilicato limpio y seco y se adicionaron 2 ml de metanol, centrifugando a 3500 rpm durante 1 minuto a temperatura ambiente. Se desechó la fracción eluida y se realizó de nuevo el mismo procedimiento añadiendo 2 ml de agua y desechando de nuevo la fracción eluida.

Para la carga y elución de la muestra, se añadió el sobrenadante de la fase de precipitación de proteínas al cartucho, centrifugando durante 1 minuto a temperatura ambiente y desechando la fracción eluida. Por último, se adicionó 1 ml de metanol y se recogió la fracción eluida en un tubo de borosilicato.

✓ **Preconcentración de analitos.**

El tubo de borosilicato con la fracción eluida se colocó en el multievaporador Síntesis 1 (Heidolph Instruments, Germany), y se procedió a la evaporación de la muestra a 37°C con ayuda de vacío hasta sequedad. El residuo seco obtenido se reconstituyó con 100 µL de fase móvil (40% agua / 30% ácido fórmico 1%), se centrifugó a 3500 rpm durante 2 minutos y el sobrenadante se almacenó en tubos de HPLC para el análisis cromatográfico.

3.4. Modelo farmacocinético y farmacodinámico poblacional.

A continuación se detallan los pasos a partir de los cuales se realizó el análisis PKPD poblacional de capecitabina en pacientes con carcinoma colorrectal: desarrollo del modelo, incluyendo el análisis exploratorio y el planteamiento del modelo estructural, el modelo farmacoestadístico, incluyendo la VII y VR, las estimas iniciales utilizadas, el modelo de covariables implementado, así como la evaluación y la validación del modelo final.

3.4.1. Desarrollo del modelo.

3.4.1.1. Análisis exploratorio.

Antes de iniciar el proceso de **modelización farmacocinética**, se efectuó un análisis exploratorio de los datos disponibles de concentraciones plasmáticas vs tiempo, recogiendo además el número de muestras extraídas, así como el número de determinaciones por analito. Este análisis consistió en representar gráficamente los valores de las concentraciones plasmáticas de los analitos frente a los tiempos de toma de muestras, con el objetivo de detectar los posibles valores *outlier* y los valores de concentración fuera del ámbito de concentraciones cubierto por las rectas de calibrado.

A continuación, se estudiaron las determinaciones de los analitos por DLC de la técnica analítica, tanto el número de determinaciones como el número de pacientes que presentaron dichos valores, cuantificando finalmente el número de determinaciones por DLC por compuesto evaluado y por paciente.

Para el manejo de dichos valores se evaluaron los siete métodos presentados en la publicación de Beal et al de 2001²³², con el objetivo de seleccionar aquel que describiera mejor los datos experimentales en términos de precisión y estabilidad. Dicha evaluación se realizó a través de exploraciones visuales y numéricas predictivas (*prediction-corrected visual predictive checks* y *numerical predictive checks*).

Con el fin de conocer la tendencia central y la dispersión de los datos, las concentraciones plasmáticas de los diferentes analitos se describieron a través de medias e intervalos de confianza (IC95%) en el caso de que siguieran una distribución normal, siendo previamente confirmado este supuesto a través del test de normalidad de Shapiro-Wilk, y a través de los valores de las medianas y rangos intercuartílicos (RIQ) en el caso de que siguieran distribuciones no normales, incorporando el CV en cualquier caso.

La exploración gráfica de las concentraciones plasmáticas vs tiempo se realizó mediante gráficos realizados con los valores de todos los pacientes superpuestos, tanto en escala normal como en escala logarítmica de la concentración plasmática.

El análisis exploratorio previo a la **modelización farmacodinámica**, se efectuó utilizando las variables seleccionadas para evaluar la efectividad (SG y SLP), únicamente en el subgrupo de población que recibió tratamiento adyuvante, y la seguridad del tratamiento, en toda la población, desglosando los resultados en función de las covariables seleccionadas en el modelado farmacocinético.

En el caso particular del modelo farmacodinámico de neutropenia, el análisis exploratorio consistió en calcular el número de determinaciones de neutrófilos por paciente, así como los valores de tendencia central y de dispersión del RAN en cada ciclo de tratamiento, realizando también un análisis gráfico de los datos disponibles de neutrófilos vs tiempo.

3.4.1.2. Modelo estructural.

Para el desarrollo del modelo **farmacocinético estructural**, se realizó una aproximación compartimental, empleando un planteamiento de metabolismo secuencial, con un modelo monocompartimental concatenado para capecitabina y sus dos metabolitos (5DFUR y 5FU), a través de la utilización de macroconstantes: constante de absorción (Ka), aclaramiento (Cl) y volumen de distribución (Vd) de los compuestos estudiados.

El modelado se inició con el análisis del modelo más sencillo, es decir, por el modelo monocompartimental de capecitabina con administración extravasal (ADVAN₂ TRANS₂), estimando los parámetros Cl y Vd. Se estudió la eliminación directa de los diferentes compuestos, la absorción y eliminación modelados de forma lineal y no lineal, así como el retraso de la absorción incluyendo periodo de latencia o compartimentos de tránsito.

Para el desarrollo del modelo **farmacodinámico estructural** de neutropenia se utilizaron las directrices indicadas en la publicación de Frieberg et al¹⁵ aplicable para todos los citostáticos aun disponiendo de muestreos dispersos.

Los datos procedentes de estudios realizados con docetaxel, paclitaxel y etopósido se utilizaron para desarrollar el modelo de neutropenia estructural final (figura 3.4), que consiste en un compartimento que representa las células madre proliferativas (*Prol*), tres compartimentos de tránsito con células maduras en tránsito (*Transit*) y un compartimento periférico con las células circulantes (*E*). De este modo, a través de una cadena de maduración a lo largo de compartimentos de tránsito con sus correspondientes constantes de velocidad

(K_{tr}), se predice el retraso entre la administración del fármaco y el efecto neutropénico observado. La generación de nuevas células *Prol* depende de la cantidad de células en dicho compartimiento, que se multiplican regidas con una constante de velocidad de proliferación (K_{prol}), que determina la velocidad de división celular y un mecanismo de retroalimentación positiva a partir de los niveles de células circulantes periféricas (E_o / E) $^\gamma$. Este último término, tiene en cuenta que la tasa de proliferación puede verse afectada por factores de crecimiento endógenos, citoquinas²⁶⁶, neutrófilos en circulación y factores estimulantes de colonias de granulocitos²⁶⁷.

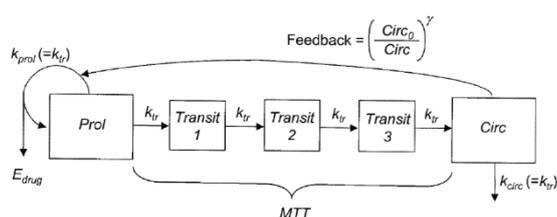


Figura 3.4. Estructura del modelo farmacocinético-farmacodinámico que describe la mielosupresión inducida por quimioterapia descrita por Friberg et al¹⁵.

Para construir el modelo de neutropenia los autores consideraron que la concentración de fármaco en el compartimiento central reduce la tasa de proliferación de neutrófilos o induce la pérdida de células mediante la función E_{Drug} , que puede obedecer a un modelo farmacodinámico lineal (ecuación 2.4) o a un modelo lineal de efecto máximo (ecuación 2.8. y 2.9).

En los compartimientos de tránsito, se asume que no hay pérdida de células, únicamente transferencia entre los diferentes compartimientos. A medida que las células proliferativas van diferenciándose en células maduras de las diferentes estirpes celulares, la concentración se mantiene dado que el proceso de división celular continúa. En el estado estacionario, $dProl/dt = 0$, y por tanto $k_{prol} = k_{tr}$. A fin de minimizar el número de parámetros a estimar, los autores asumen que $k_{circ} = k_{tr}$. Así mismo, para mejorar la interpretabilidad, la media del tiempo de tránsito es estimada, que se define como $MTT = (n + 1)/k_{tr}$, donde n es el número de compartimientos de tránsito que se incluyen en el modelo.

Así pues, el modelo farmacodinámico estructural, en caso de que se considere el modelo de efecto lineal, puede estimarse con: el efecto farmacológico basal (E_o), siendo en este caso el RAN basal ($\times 10^9/L$), la pendiente de la recta (SLP; mcg/ml), la media del tiempo de tránsito (MTT), en función del número de compartimientos (h) y γ que es un parámetro que

representa un mecanismo de retroalimentación positiva a partir de los niveles de células circulantes periféricas (E_o / E)^y.

En el caso de considerar el modelo de efecto máximo, como el que mejor describiera la relación entre los parámetros farmacocinéticos de capecitabina y/o sus metabolitos y la neutropenia (modelo farmacodinámico), se estimarían también los parámetros que representan el E_{max} y la concentración que provoca EC_{50} , así como el exponente de Hill.

3.4.2. Modelo farmacostatístico.

El modelo farmacostatístico consta de dos partes. La primera de ellas constituye el modelo de VII y la segunda el modelo de VR.

3.4.2.1. Modelo de variabilidad interindividual (VII).

Para el desarrollo del modelo de VII, se evaluó el modelo aditivo, en el caso de seleccionar la distribución normal del parámetro, y el modelo exponencial, en el caso de seleccionar la distribución lognormal del parámetro. Esta variabilidad puede seguir un modelo distinto en cada parámetro estimado, por lo que se analizó la distribución de cada uno de los distintos parámetros.

Tanto para el modelo farmacocinético como para el farmacodinámico, los modelos de VII elegidos fueron aquellos que permitieron obtener en el ajuste el menor valor de la FMO, menor valor de VII y menor CV de los parámetros estimados.

Por otra parte, se analizó la matriz de correlación entre los parámetros y se comprobó si existía correlación entre ellos, a través de sus coeficientes de correlación. En el caso de que existiera, la VII de los parámetros se modelaría teniendo en cuenta dicha correlación.

3.4.2.2. Modelo de variabilidad residual (VR).

El modelo de VR se construyó tras evaluar las diferentes combinaciones de distribución (normal, lognormal y logitnormal) y de tipo de error (constante, proporcional, aditivo-proporcional y aditivo-exponencial), modelando un error residual único para el modelo completo o bien, un error residual para cada uno de los analitos estudiados, como han hecho previamente otros autores^{10,209}. La selección del modelo de VR se realizó de acuerdo con los valores de la FMO, la VR y el CV de los parámetros estimados.

3.4.3. Estimaciones iniciales de los parámetros.

Para el desarrollo del modelo farmacocinético, las estimaciones iniciales utilizadas fueron los valores de los parámetros poblacionales obtenidos en otros estudios previamente publicados¹⁰. Para el desarrollo del modelo farmacodinámico, las estimaciones iniciales utilizadas fueron: para el E_0 la mediana del valor basal de RAN de la población de estudio, para la SLP, γ , el error aditivo residual, y la E_{max} o EC_{50} (si se precisara) la mediana de los valores reportados por Frieberg et al¹⁵, y para MTT 96 horas, de acuerdo al número de compartimentos incluidos en el modelo.

3.4.4. Modelo de covariables.

El modelo farmacocinético estructural básico seleccionado constituye el modelo de referencia para valorar el efecto de las covariables incorporadas, en términos de reducción de la variabilidad interindividual de los parámetros farmacocinéticos.

Para el desarrollo del modelo de covariables, se valoró la influencia de las siguientes covariables sobre los parámetros **farmacocinéticos** del modelo estructural básico, proceso realizado mediante el método de inclusión secuencial y posterior exclusión de covariables, realizado manualmente en Monolix[®] (Suite-2018R1)²³³.

- Demográficas: sexo (categórica) y edad (años, continua).
- Antropométricas: superficie corporal (m^2 , continua).
- Biométricas: creatinina sérica (mg/dl), filtrado glomerular calculado con la fórmula de Cockcroft – Gault (ml/min) y bilirrubina (mg/dl) (continuas).
- Relacionadas con el tratamiento: concomitancia con oxaliplatino (categórica).
- Genéticas: frecuencias alélicas de todos los SNPs del transportador ATP binding cassette (subfamilias de la A a la G), a excepción de los genes ABCA11P, ABCA17P y ABCC13, con una MAF $\geq 0,2$ (categórica). Como requisito indispensable previo al proceso de inclusión de covariables, se comprobó que los SNPs estuvieran en equilibrio de Hardy – Weinberg. Aquellos SNPs en los que el 100% de los pacientes presentaran el alelo salvaje o mutado fueron excluidos del análisis.

Previamente a iniciar el análisis de covariables en el modelado **farmacocinético**, y a fin de simplificar el proceso debido a la imposibilidad de su automatización en el aplicativo Monolix[®] (Suite-2018R1), se calculó la correlación entre los parámetros de variabilidad del modelo calculados con el algoritmo SAEM y las covariables de estudio, obteniendo el coeficiente de

correlación de Pearson (r^2) y su valor p, seleccionando aquellas correlaciones en las que se obtuvo un valor $p < 0,05$.

De forma análoga, con el fin de identificar aquellos SNPs que tuvieran significados análogos sobre un mismo parámetro, se analizaron las correlaciones entre todos los SNPs entre sí y se calculó el coeficiente de correlación de Pearson (r^2) y el valor p de cada correlación. En el caso de que dos SNPs estuvieran correlacionados entre sí ($p < 0,05$) y afectaran a un mismo parámetro, se excluyó del análisis aquel que presentó un menor coeficiente de correlación. En el caso de que la correlación presentara el mismo coeficiente de correlación de Pearson, se excluyó del análisis aquel que presentó un mayor p-valor. En el caso de que presentaran el mismo coeficiente de correlación de Pearson y el mismo p-valor, se excluyó del análisis aquel que presentó un mayor valor en la denominación de su SNP (“rs”).

En el caso de las variables continuas, y según las recomendaciones indicadas en el manual de Monolix® (Suite-2018R1)²⁶⁸, se generaron nuevas variables equivalentes al logaritmo de la variable original, dividido entre su valor típico poblacional. De este modo, por ejemplo, en lugar de estudiar la relación exponencial mostrada en la ecuación 3.5 entre el aclaramiento (Cl) y la creatinina (Cr), se estudió la relación lineal mostrada en la ecuación 3.6, siendo TVCl el valor típico poblacional del aclaramiento.

$$\log(\text{Cl}) = \log(\text{Cl}_{\text{pop}}) + \beta_{\text{Cl}} \cdot \text{Cr} + \eta_{\text{Cl}} \rightarrow V = V_{\text{pop}} \cdot e^{\beta_{\text{Cl}} \cdot \text{Cr}} \cdot e^{\eta_{\text{Cl}}} \quad \text{Ecuación 3.5.}$$

$$\log(\text{Cl}) = \log(\text{Cl}_{\text{pop}}) + \beta_{\text{Cl}} \cdot \log(\text{Cr}/\text{TVCl}) + \eta_{\text{Cl}} \rightarrow V = V_{\text{pop}} \cdot (\text{Cr}/\text{TVCl})^{\beta_{\text{Cl}}} \cdot e^{\eta_{\text{Cl}}} \quad \text{Ecuación 3.6.}$$

Para el desarrollo del modelo de covariables en el análisis **farmacodinámico**, se valoró la influencia del oxaliplatino y de los SNPs seleccionados en el modelado farmacocinético, sobre los parámetros farmacodinámicos del modelo estructural básico utilizando el método *Stepwise Covariate Model (SCM)*, proceso realizado de forma automatizada en el aplicativo Nonmem® (v7.3, ICON plc Development Solutions, Hanover, MD, USA). Por esta razón, el proceso descrito en los párrafos anteriores y las fases de inclusión y exclusión de covariables que se desarrollan en los epígrafes siguientes solo se describen para la obtención del modelo farmacocinético final, ya que en la construcción del modelo farmacodinámico y PKPD estas fases se realizaron de forma automática.

3.4.4.1. Fase de inclusión secuencial de covariables.

En la obtención del modelo farmacocinético con covariables la fase de **inclusión** secuencial de las mismas consistió en la introducción de las covariables una a una, empezando por la covariable y el parámetro farmacocinético que proporcionaron una relación con menor valor

p, a través de una relación matemática aditiva, tomando logaritmo en base diez de los parámetros, situación condicionada por la utilización del aplicativo Monolix® (Suite-2018R1). Dicha expresión matemática y las covariables así seleccionadas se incorporaron, una a una, al modelo farmacostatístico estructural básico hasta obtener el modelo completo; es decir, el modelo en el cual la inclusión de más covariables no mejoró la estimación de los parámetros farmacocinéticos, tomando como referencia el modelo estructural básico.

3.4.4.2. Fase de exclusión secuencial de covariables.

En la **exclusión** secuencial de covariables se valoró la contribución de cada covariable al modelo farmacostatístico completo mediante su eliminación del mismo. Este proceso secuencial permitió conservar únicamente las covariables predictoras cuya aportación en el modelo era significativa. La primera exclusión de covariables siguió el orden inverso al de la inclusión, y las siguientes exclusiones fueron determinadas por los cambios de la FMO de esta primera exclusión, es decir, se excluye definitivamente la covariable que no altere o altere menos la FMO, y así sucesivamente.

3.4.5. Criterios de selección del modelo.

Se emplearon niveles de significación estadística del 5% (reducción de FMO > 3,841 puntos) y del 1% (aumento de la FMO >6,635 puntos) en las etapas de inclusión prospectiva y exclusión retrospectiva de covariables, respectivamente. Los criterios de discriminación entre modelos fueron los mismos que se consideraron en el desarrollo del modelo estructural básico²⁶⁹. Una vez obtenido el modelo final, se calcularon los valores de los parámetros farmacocinéticos típicos poblacionales con y sin la presencia de las covariables incluidas, calculando el porcentaje de variación. Además, se analizó la precisión en la estimación de los parámetros farmacocinéticos mediante la reducción de la VII, evaluada a través de diagramas de cajas.

3.4.6. Evaluación y validación del modelo.

El procedimiento de evaluación de un modelo poblacional en sus diferentes fases (modelo estructural básico, modelo con covariables y modelo PKPD) incluyó un análisis numérico y un análisis gráfico.

3.4.6.1. Criterios numéricos.

Los criterios numéricos empleados en la evaluación del modelo farmacocinético fueron: diferencias en el BIC, para comparar modelos no anidados, como es el caso del desarrollo del modelo estructural y diferencias en la FMO, para comparar modelos anidados, para el desarrollo del modelo de final con covariables.

También se estudió que los parámetros finales obtenidos, la VII y VR presentaran valores razonables, así como de la precisión en la estimación de los mismos, evaluada como error estándar relativo, el CV e IC95%.

3.4.6.2. Criterios gráficos.

Se confirmó la normalidad de la distribución de los parámetros poblacionales, así como de la variabilidad interindividual utilizando la representación gráfica y el test de Shapiro Wilk.

Entre los criterios gráficos, las gráficas de bondad de ajuste ofrecidas por Monolix® (Suite-2018R1)²⁶⁸ son:

- Valores poblacionales predichos (PRED) vs valores observados (OBS) vs tiempo.
- Valores individuales predichos (IPRED) vs OBS.
- Residuales individuales ponderados (IWRES) vs OBS vs tiempo.
- Errores normalizados predichos (NPDE) vs OBS vs tiempo.

De este modo, la representación gráfica de PRED vs OBS permite evaluar la distribución de los datos alrededor de la línea de identidad e identificar visualmente los *outliers*, así como para detectar desviaciones si se utiliza línea de regresión.

3.4.6.3. Validación interna.

Una vez desarrollado el modelo final se procedió a evaluar su capacidad predictiva mediante métodos de validación interna, puesto que no se disponía de un grupo externo de pacientes que permitiera efectuar una validación externa del modelo mediante predicción bayesiana²⁷⁰.

El *bootstrapping*²⁷¹ es un método utilizado para cuantificar la estabilidad del modelo y por tanto, para estimar los IC de los parámetros del modelo final. Dado que Monolix® (Suite-2018R1) ofrece la desviación estándar de los parámetros del modelo, los IC se calcularon a través de la ecuación 3.7.

$$X \pm 1,96 \cdot \sigma / \sqrt{n} \qquad \text{Ecuación 3.7.}$$

También se realizó la prueba *prediction corrected visual predictive check* así como la prueba *numerical predictive check*.

3.4.7. Aplicativos informáticos.

El modelado **farmacocinético** poblacional de capecitabina y sus metabolitos se realizó mediante el método no lineal de efectos mixtos implementado en el aplicativo informático Monolix[®] (Suite-2018R1). Se trata de un software específico que tiene la capacidad de determinar en una única etapa el conjunto de parámetros del modelo farmacostatístico que se desarrolla.

El modelado **farmacodinámico** poblacional de neutropenia en función de la concentración de capecitabina y sus metabolitos se realizó mediante el método no lineal de efectos mixtos implementado en el programa informático Nonmem[®] (v7.3, ICON plc Development Solutions, Hanover, MD, USA). Para la realización de tests estadísticos y gráficas se empleó el software R[®] (v3.5.3; <http://cran.r-project.org>) y RStudio[®] (1.1453; Boston, MA, USA), y para la validación del modelo Perl-speak-NONMEM[®] (PsN, v4.2.0, Uppsala University).

3.5. Simulaciones.

A partir de los modelos farmacocinético, farmacodinámico y PKPD respectivamente, se realizaron simulaciones de los perfiles de concentración plasmática vs tiempo, a partir de los cuales se estimaron los valores del AUC_{5-FU} calculados por el método de los trapecios (método no compartimental) como marcadores de exposición. Así mismo, se simularon los perfiles de RAN vs tiempo, así como los perfiles de los valores de AUC_{5-FU} vs RAN.

Las simulaciones realizadas en base al modelo farmacocinético se desglosaron en función de los SNPs que fueron incluidos como covariables predictoras de algún parámetro farmacocinético; mientras que las simulaciones realizadas en base al modelo farmacodinámico y PKPD se desglosaron en función de los SNPs seleccionados en el modelo farmacocinético final y de las covariables seleccionadas en el análisis de covariables del modelado farmacodinámico.

3.6. Personalización del tratamiento con capecitabina.

Se estudió la relación entre la exposición a capecitabina y sus metabolitos y la efectividad y la seguridad del tratamiento, con el objetivo de definir un posible intervalo, en base al cual establecer la individualización de la posología de capecitabina en un futuro, en el caso de confirmarse también para el resto de reacciones adversas relacionadas con el tratamiento.

El **límite inferior** del intervalo de capecitabina se exploró teniendo en cuenta la información del fármaco disponible relacionada con la **efectividad** del tratamiento, en términos de SG y

SLP. Para ello, se construyeron curvas ROC utilizando la información aportada por la población incluida en el estudio que recibió tratamiento adyuvante, en términos de $AUC_{\text{capecitabina}}$, $AUC_{5'-DFUR}$ y AUC_{5-FU} frente a los resultados de efectividad. Las áreas de la curva ROC, en función de su valor, establecen relaciones: $<0,7$ malas, $0,70 - 0,79$ regulares, $0,80 - 0,89$ buenas y $\geq 0,9$ excelentes. Por ello, se deben seleccionar aquellas que presenten relaciones regulares, buenas o excelentes. De entre las seleccionadas, se estudió la efectividad en los pacientes que se encontraban por encima y por debajo de los puntos de corte sugeridos en términos del AUC.

El **límite superior** del intervalo de capecitabina en términos de neutropenia se estableció en base al AUC_{5-FU} para el cual menos de un 5% de pacientes presentarían neutropenia grado 3 - 4. La obtención del límite superior del intervalo se ha realizado mediante ejercicios de simulación en los que se han simulado distintos escenarios en los que tras la administración de diferentes dosis de capecitabina, se ha estimado la exposición al fármaco ($AUC_{\text{capecitabina}}$ y AUC_{5-FU}) así como la toxicidad (neutropenia valorada mediante el RAN) que tendrían los pacientes de cada uno de los escenarios tras la administración de capecitabina.

Finalmente, con el fin de establecer una pauta de dosificación individualizada en base al modelo PKPD de capecitabina desarrollo, se representó la probabilidad de alcanzar un AUC_{5-FU} por encima del límite superior del intervalo terapéutico propuesto, junto con la probabilidad de presentar neutropenias grado 3 - 4, para un intervalo de dosificación de capecitabina de entre 588 y 2.941 $\text{mg}/\text{m}^2/24\text{h}$ (dosis equivalentes a 500 y 2500 $\text{mg}/12\text{h}/\text{vo}$ respectivamente, para un individuo de superficie corporal 1,7 m^2) en monoterapia y en combinación con oxaliplatino, para cada una de las combinaciones de los SNPs seleccionados.

3.7. Análisis estadístico.

A continuación, se describen las pruebas estadísticas realizadas para el análisis de los resultados obtenidos. Todas ellas se llevaron a cabo con la ayuda del paquete estadístico STATA versión 13.

3.7.1. Ajuste de una variable cuantitativa a una distribución.

Un requisito previo a la utilización de pruebas estadísticas paramétricas es el ajuste de las variables cuantitativas a una distribución normal. En todos los casos se ha utilizado la prueba de bondad de ajuste de **Kolmogorov-Smirnov** que compara la distribución acumulada de los

datos de una muestra, con la distribución acumulada que se obtendría en el supuesto que siguiera exactamente la ley normal.

Además, en aquellos casos en los que se ha requerido comprobar el ajuste de los datos de una variable cuantitativa a una distribución logarítmico-normal, se ha procedido de la misma manera comparando la distribución acumulada de los mismos, con la que se obtendría si siguiera la ley logarítmico-normal.

3.7.2. Prueba de homogeneidad de varianzas.

El supuesto de igualdad de varianzas se puede verificar con la prueba **F de Snédecor** a partir del cociente entre la mayor y la menor varianza observada, pero exige que la variable dependiente siga la ley normal. En el presente estudio se ha utilizado el **test de Levene**, que es una prueba robusta que no depende excesivamente del supuesto de normalidad. En todas las pruebas se ha fijado un nivel de confianza del 95%. Con esta prueba se obtiene la probabilidad de equivocarse si se rechaza la hipótesis nula de que las varianzas son homogéneas.

3.7.3. Prueba de comparación entre dos medias.

Si se cumple la condición de homocedasticidad ($p > 0,05$) y las medias proceden de muestras que siguen la ley normal, se ha aplicado para la comparación estadística entre dos medias la prueba **“t” de Student**, fijado un nivel de confianza del 95%. Esta prueba se ha utilizado de forma bilateral para discernir si las medias comparadas son iguales o distintas, sin que importe distinguir si una de las medias es mayor que la otra o viceversa.

En los casos en los que se han producido vulneraciones importantes de las suposiciones de aplicación de los métodos tradicionales, se han utilizado pruebas no paramétricas como la prueba de la escala de clasificación con signo de **Wilcoxon**. Esta prueba concierne a la diferencia existente entre dos muestras y representa el análogo no paramétrico de la prueba “t” de Student. La prueba calcula la diferencia entre los valores de los datos y la mediana hipotética y ordena los valores absolutos de las diferencias de mayor a menor. A continuación, se asigna un signo positivo o negativo a cada clasificación, según el signo de la diferencia original. Examinando la suma de las clasificaciones con signo positivo y negativo, esto es por encima o por debajo de la mediana, se crea una prueba estadística para la hipótesis. La hipótesis nula establece que la mediana de la diferencia existente entre los diversos pares es cero.

Si no se cumple la condición de homocedasticidad ($p > 0,05$) o las medias proceden de muestras que no siguen la ley normal, se ha aplicado para la comparación estadística entre medias de dos muestras independientes la prueba **U de Mann-Whitney**, fijando un nivel de confianza del 95%. Esta prueba se inicia efectuando una ordenación conjunta de ambas muestras, de menor a mayor, y asignando a cada uno de los valores su rango correlativo, corrigiendo con la media los posibles empates. A continuación, se suman los rangos de ambas muestras y se calculan los valores U, que se comparan con los tabulados con un nivel de confianza fijado. Si el menor de los valores U es inferior o igual al que proporciona la tabla, se rechaza la hipótesis nula y se concluye que las muestras difieren estadísticamente.

3.7.4. Análisis de la varianza.

Esta prueba es una técnica estadística general de comparación de medias, que permite relacionar una variable independiente categórica con una variable dependiente cuantitativa, de forma que se pretende averiguar si las medias a comparar pertenecen a la misma población o, por el contrario, proceden de poblaciones distintas.

Cuando las medias a comparar proceden de muestras que reúnen las condiciones de normalidad y homocedasticidad, se ha utilizado el análisis de varianza paramétrico, **ANOVA**. No obstante, la vulneración del supuesto de normalidad no afecta excesivamente al valor p del grado de significación obtenido porque la prueba es muy “robusta”. Asimismo, la falta de homogeneidad de varianzas sólo afecta de forma importante al valor p del grado de significación cuando los grupos tienen diferentes tamaños. Por estas razones se ha aplicado este análisis de varianza paramétrico en todos los casos sin menoscabo de otro no paramétrico.

Si se incumplen las condiciones de normalidad, homocedasticidad y/o se tienen muestras con distinto número de elementos puede recurrirse a pruebas no paramétricas como el análisis de la varianza no paramétrico de **Kruskal-Wallis**. Esta prueba clasifica todas las observaciones, asignándoles un orden, desde el valor más bajo al más alto y calcula la media del número de orden para cada nivel. Posteriormente efectúa una prueba estadística para comprobar si las muestras proceden de una misma población.

3.7.5. Pruebas de comparación múltiple.

Cuando la conclusión del análisis de la varianza es rechazar la hipótesis nula se ha procedido a realizar comparaciones entre pares de medias con objeto de encontrar los grupos que han

producido esta significación. Estas comparaciones se llevan a cabo mediante las llamadas pruebas de comparación múltiple, de manera que el riesgo α del conjunto de pruebas no supere el valor fijado *a priori*. Algunas de estas pruebas, como la prueba de Scheffé, son muy conservadoras, mientras que otras, como la prueba de comparación múltiple de Fisher, también conocida como de la mínima diferencia significativa, son menos exigentes a la hora de obtener diferencias significativas.

3.7.6. Pruebas de comparación entre dos proporciones.

Para la comparación de dos proporciones observadas se ha utilizado la prueba χ^2 de Pearson, que compara una distribución observada a una distribución teórica conocida o desconocida. La primera queda definida por el número de casos correspondiente a cada categoría de la variable cualitativa. La segunda está formada por las probabilidades con que se presentan en la población cada una de estas categorías.

3.7.7. Análisis de regresión.

Esta prueba permite analizar la relación entre dos variables cuantitativas, una dependiente y otra independiente, de forma que se pretende averiguar si se produce una variación significativa en el valor de una variable respecto de la otra. En esta prueba se ajustan los datos a un modelo lineal minimizando la suma de cuadrados de los residuales de la recta ajustada. Además, se estima el punto de corte de la recta con el eje de coordenadas y su pendiente, ambos junto con sus respectivos errores estándar. De esta forma se puede aplicar la estadística inferencial para comprobar si existen diferencias estadísticamente significativas entre los parámetros de la recta de regresión y los de la línea de identidad. Por su parte, el coeficiente de correlación r permite estudiar el grado de asociación entre las dos variables.

3.7.8. Análisis de supervivencia.

Se realizó un análisis de la SG y de la SLP a través de la elaboración de curvas de Kaplan Meier, calculando las respectivas medianas para toda la población y para los pacientes que recibieron tratamiento adyuvante.

En el subgrupo de población adyuvante, el análisis de la SG y de la SLP se realizó también desglosando en función de los SNPs que se incluyeron como covariables en los parámetros farmacocinéticos, realizando la comparación de las medianas de SG y de SLP a través de Mantel-Haenszel (logrank).

En el caso de que existiera alguna pérdida de seguimiento, dichos pacientes se excluyeron del análisis.

3.7.9. Correlaciones entre la seguridad y variables biométricas y clínicas que pudieran sesgar la valoración de la aparición de efectos adversos.

Se valoraron las siguientes correlaciones entre los efectos adversos y variables biométricas y clínicas que pudieran condicionar la aparición de alguna manifestación de toxicidad al tratamiento como: la edad (variable continua), la función renal y hepática (variables categóricas), la superficie corporal (variable continua), el estadio (variable categórica), el número de ciclos administrados (sin considerar la neoadyuvancia, variable continua), la dosis de capecitabina (variable continua) y el tratamiento concomitante con oxaliplatino (variable categórica).

En el caso de que se detectara algún factor de confusión en el análisis de las correlaciones entre la variable de seguridad y las variables biométricas y/o clínicas, la variable de seguridad se analizaría también en términos de incidencia y gravedad, así como en términos de número de retrasos interciclo, suspensiones temporales y finalizaciones precoces de tratamiento, así como los motivos por las que se produjeron, en la subpoblación no expuesta a dicho factor de confusión.

Capítulo 4. Resultados

4.1. Pacientes.

La población de pacientes incluidos en el estudio fue de 48 individuos, por encima de la muestra mínima establecida de 45 pacientes. Todos ellos eran pacientes mayores de 18 años diagnosticados de cáncer colorrectal estadios I – IV que recibieron tratamiento quimioterápico en primera línea con capecitabina (en su presentación de Xeloda® 500mg, comprimidos recubiertos con película, Laboratorios Roche Registration Limited) en los esquemas XELOX, Beva_XELOX o en monoterapia, asociados o no a radioterapia concomitante. Todos los pacientes aceptaron de forma voluntaria su participación en el estudio, firmando el consentimiento informado, cumpliendo por tanto con los criterios de inclusión y con ninguno de los de exclusión, definidos previamente en las tablas 3.1 y 3.2. No se produjo ninguna pérdida de pacientes en el transcurso del estudio.

4.2.1. Potencia estadística del estudio.

El SNP de mayor relevancia clínica en términos de exposición a 5-FU, según el análisis de covariables realizado en el desarrollo del modelo cinético, fue el rs2271862. Su incidencia esperada según la bibliografía era del 31,27%, mientras que en nuestra muestra obtuvimos un 56,3% de pacientes mutados para dicho SNP. A través del test de Wald para el cálculo de la potencia de una proporción en una cohorte de 48 pacientes respecto a un valor de referencia, se obtuvo una potencia del 93,78%.

4.2. Variables estudiadas.

4.2.1. Demográficas y antropométricas.

Se incluyeron 31 hombres (64,6%) y 17 mujeres (35,4%) con una edad media de 65 años (IC95% 61,6 – 68,4; mín 28, máx 85), todos ellos caucásicos.

Los pacientes presentaron un peso medio de 72,7 kg (IC95% 68,6; 76,8; mín 42; máx 120), una talla media de 164,8 cm (IC95% 162,6 – 167,3), una superficie corporal media de 1,78 m² (IC95% 1,73; 1,84) y un índice de masa corporal medio de 26,6 mg/m² (IC95% 25,3; 27,8) al inicio del tratamiento.

4.2.2. Relacionadas con la patología.

Todos los pacientes incluidos en el estudio presentaron adenocarcinomas, de localización en: intestino grueso izquierdo o descendente (27,1%; 13/48), intestino derecho o ascendente (22,9%; 11/48) y recto (43,8%; 21/48). En tres pacientes no se conoció la localización del tumor

primario (6,3%; 3/48). Los estadios de enfermedad se describen en la tabla 4.1, según el sistema de clasificación TNM AJCC (8ª edición, 2017), siendo los estadios III y IV los que englobaron al 77% de la población estudiada (37/48).

Tabla 4.1. Estadios de enfermedad según el sistema de clasificación TNM AJCC (8ª edición, 2017)³⁷ de los pacientes incluidos en el estudio.

Estadio TNM	Prevalencia (%)
I	2,1 (1/48)
II A	14,6 (7/48)
II B	4,2 (2/48)
II C	2,1 (1/48)
III A	12,5 (6/48)
III B	33,3 (16/48)
III C	12,5 (6/48)
IV A	16,7 (8/48)
IV B	2,1 (1/48)

4.2.3. Biométricas.

Al inicio del tratamiento los pacientes reclutados presentaron una mediana de creatinina sérica de 0,8 mg/dl (RIQ 0,18), presentando 9 de ellos insuficiencia renal grado 3 (18,8%) y 2 de ellos insuficiencia renal grado 4 (4,2%).

En cuanto a la función hepática, ninguno de los pacientes presentó insuficiencia hepática según la clasificación Child-Pugh, siendo la mediana de bilirrubina de 0,45 mg/dl (RIQ 0,19), AST 18 UI/L (RIQ 11) y ALT 21 UI/L (RIQ 12).

Estos resultados se muestran en las figuras 4.1-4.4 seriados por paciente en cada uno de los ciclos de tratamiento administrados.

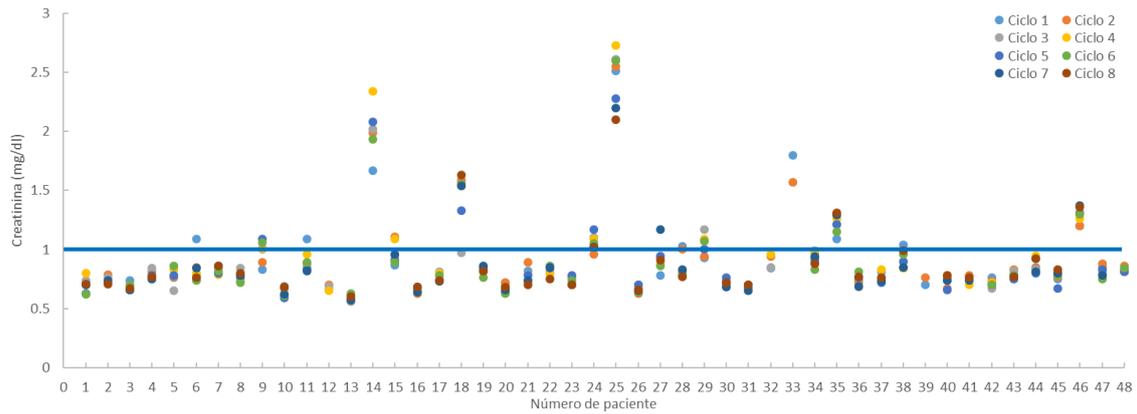


Figura 4.1. Valores de creatinina sérica (mg/dl) previos a la administración de cada uno de los ciclos de tratamiento para cada paciente del estudio.

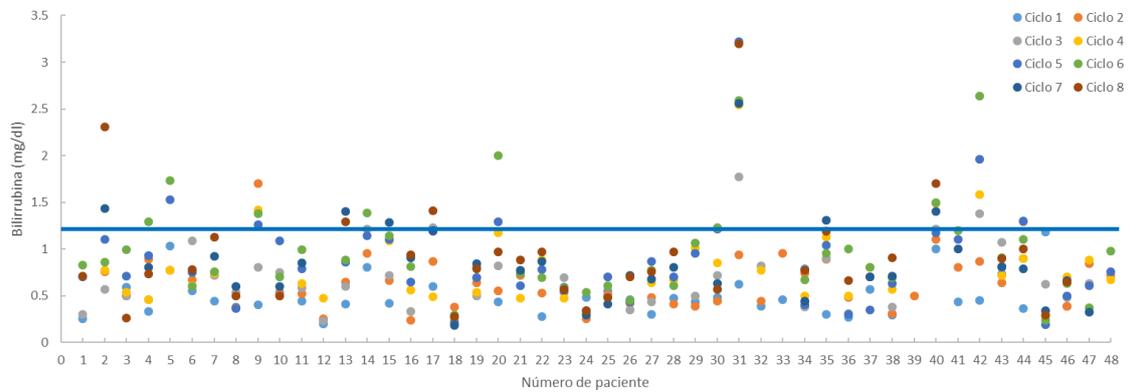


Figura 4.2. Valores de bilirrubina (mg/dl) previos a la administración de cada uno de los ciclos de tratamiento para cada paciente del estudio.

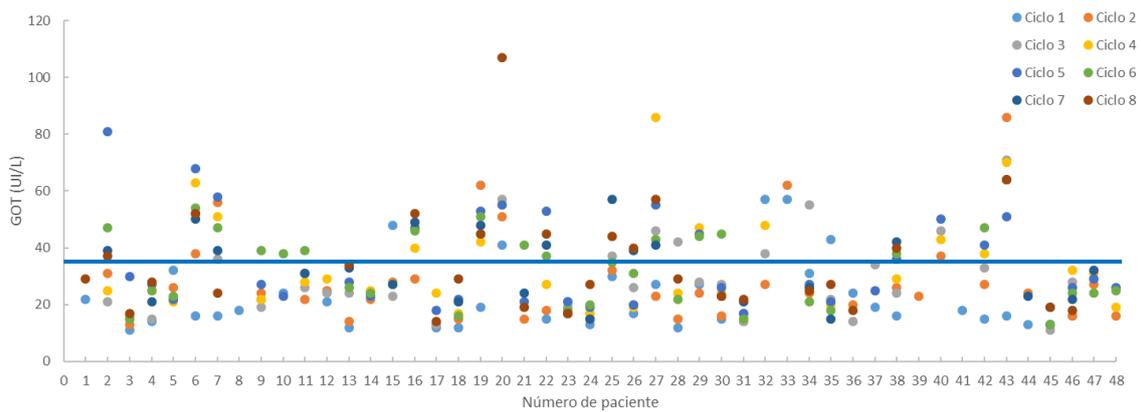


Figura 4.3. Valores de GOT (UI/L) previos a la administración de cada uno de los ciclos de tratamiento para cada paciente del estudio.

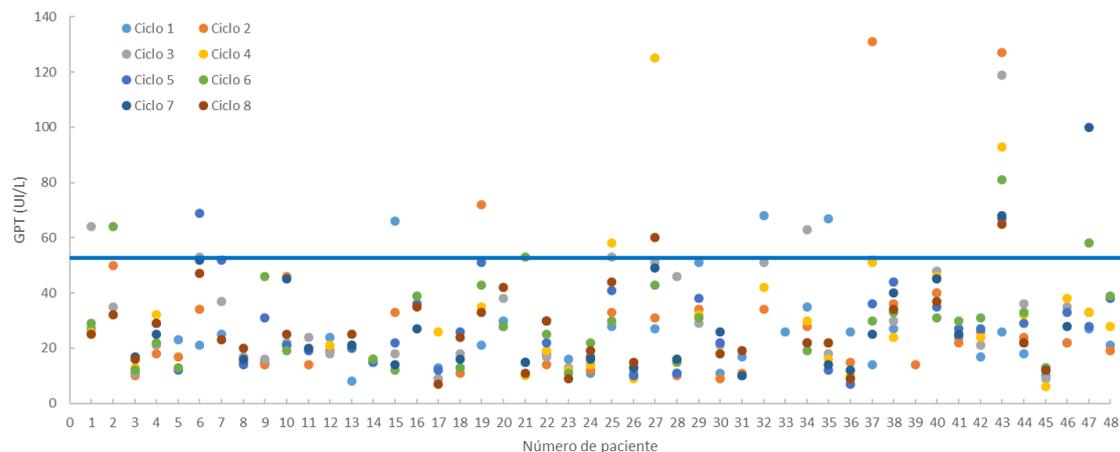


Figura 4.4. Valores de GTP (UI/L) previos a la administración de cada uno de los ciclos de tratamiento para cada paciente del estudio.

4.2.4. Relacionadas con el tratamiento.

La indicación más frecuente en la población de estudio fue la adyuvancia (83,3%, 40/48), siendo la combinación con oxaliplatino, que recibe el nombre de XELOX, el esquema farmacoterapéutico más prescrito (tabla 4.2).

Tabla 4.2. Porcentaje (%) y número de pacientes de acuerdo con la indicación y el esquema farmacoterapéutico recibido.

Indicación y esquema de tratamiento quimioterápico	% y número de pacientes (n=48)
Neoadyuvancia	
Capecitabina radioterapia	2,1 (1/48)
Neoadyuvancia + adyuvancia	
Capecitabina radioterapia + capecitabina	10,4 (5/48)
Capecitabina radioterapia +XELOX	8,3 (4/48)
XELOX y XELOX radioterapia + XELOX	2,1 (1/48)
XELOX y capecitabina radioterapia + XELOX	2,1 (1/48)
Adyuvancia	
Capecitabina	16,7 (8/48)
XELOX	43,8 (21/48)
Avanzado o metastásico	
Beva_XELOX	4,2 (2/48)
Capecitabina	4,2 (2/48)
XELOX	6,3 (3/48)

XELOX: oxaliplatino 130mg/m²/iv día 1 y capecitabina 1000 mg/m²/12h/vo 14 días cada 3 semanas.

El 79,2% (38/48) de los pacientes fueron sometidos a resecciones quirúrgicas y el 25% (12/48) recibieron radioterapia durante el tratamiento quimioterápico en la indicación de neoadyuvancia. En el anexo 6 se reflejan las dosis de capecitabina y oxaliplatino recibidas en cada uno de los ciclos, siendo la dosis de inicio media en los pacientes del estudio de 1.708 (IC95% 1.638; 1.780) mg/m²/día.

En la tabla 4.3 se describen las reducciones de dosis, los retrasos interciclo, las suspensiones temporales y precoces, así como los motivos que las causaron, en la población completa de pacientes estudiados, así como en función de si recibieron o no tratamiento concomitante con oxaliplatino.

Tabla 4.3. Reducciones de dosis, retrasos interciclo, suspensiones temporales y precoces, así como los motivos que las causaron en la población completa de pacientes estudiados, así como en función de si recibieron o no tratamiento concomitante con oxaliplatino.

Capecitabina	Totales (n=48)	Sin tratamiento concomitante con oxaliplatino (n=18)	En tratamiento concomitante con oxaliplatino (n=30)
Reducciones de dosis	22 (45,8%)	6 (33,3%)	16 (53,3%)
≥10 y <20%	5 (10,4%)	2 (4,2%)	3 (10%)
≥20 y <30%	7 (14,6%)	2 (4,2%)	5 (16,7%)
≥30 y <40%	5 (10,4%)	2 (4,2%)	3 (10%)
≥40 y <50%	3 (6,3%)	0	3 (10%)
≥50%	2 (4,2%)	0	2 (6,7%)
Media % reducción	29,9 (25; 34,8)	24,8 (18,4; 31,3)	31,8 (25,6; 37,9)
Motivos reducciones de dosis	Toxicidad relacionada con el tratamiento.		
Retrasos interciclo	26 en 20 pacientes (41,7%)	4 (22,2%)	22 en 16 pacientes (53,3%)
Motivos retrasos interciclo	18 retrasos (14 pacientes) por toxicidad relacionada con el tratamiento y 8 retrasos (7 pacientes) por motivos ajenos a la toxicidad del tratamiento (3/8 por procedimientos diagnósticos o quirúrgicos, 1/8 a voluntad del paciente, 1/8 por inicio de la radioterapia, 2/8 por sospecha de trombosis venosa profunda y 1/8 por sospecha de suboclusión intestinal).	3 retrasos por toxicidad relacionada con el tratamiento, y un retraso por sospecha de trombosis venosa profunda	15 retrasos (11 pacientes) por toxicidad relacionada con el tratamiento y 7 retrasos (6 pacientes) por motivos ajenos a la toxicidad del tratamiento (3/8 por procedimientos diagnósticos o quirúrgicos, 1/8 a voluntad del paciente, 1/8 por inicio de la radioterapia, 1/8 por sospecha de trombosis venosa profunda y 1/8 por sospecha de suboclusión intestinal).
Suspensión temporal	0	0	0
Suspensión precoz	11 (22,9%)	3 (16,7%)	8 (26,7%)
Motivos suspensión precoz	4 pacientes por toxicidad relacionada con el tratamiento y 7 pacientes por motivos ajenos a la toxicidad del tratamiento (2 pacientes por cirugías, 2 pacientes por mala situación clínica, 2 pacientes por progresión de la enfermedad y un paciente por voluntad propia)	2 pacientes por mala situación clínica y un paciente por progresión de la enfermedad	4 pacientes por toxicidad relacionada con el tratamiento y 4 pacientes por motivos ajenos a la toxicidad del tratamiento (2 pacientes por cirugías, un paciente por progresión de la enfermedad y un paciente por voluntad propia)

*En el caso de que no se especifique, se entiende un evento por paciente.

De entre los pacientes incluidos, un 66,7% (32/48) recibieron tratamiento concomitante con oxaliplatino. El 25% (8/32) de los pacientes recibieron dosis reducidas de oxaliplatino desde el inicio del tratamiento, mientras que en un 56,3% (18/32) de la población las dosis se redujeron a lo largo del tratamiento. Se alcanzaron reducciones de hasta un 50% de las dosis originales de oxaliplatino (65mg/m²) en 6 pacientes (18,8%; 6/32). Además, se produjo una suspensión temporal (3,1%; 1/32) y 12 suspensiones precoces de tratamiento con oxaliplatino (37,5%; 12/32).

De entre los pacientes incluidos en el estudio, un 4,2% (2/48) recibieron tratamiento concomitante con bevacizumab. Uno de ellos únicamente recibió una dosis de 6 mg/kg (80% de la dosis total), debido a la cicatrización inadecuada de la herida quirúrgica, mientras que el otro paciente recibió bevacizumab durante 10 de sus 11 ciclos, recibiendo dosis completas en 3 de ellos (7,5 mg/kg) y dosis reducidas en los 8 restantes (5,6 mg/kg; 75% de la dosis total) a causa de una neutropenia.

Ningún paciente requirió transfusiones de concentrados. Sin embargo, un paciente (2%) requirió tratamiento concomitante con factores estimulantes de la hematopoyesis (3 dosis de epoetina alfa de 40.000 UI), 3 pacientes (6%) suplementos de hierro intravenoso y 2 pacientes (4%) la administración de filgrastim 30 MUI (1 dosis y 18 dosis repartidas entre 4 de los 8 ciclos recibidos, respectivamente).

4.2.5. Genéticas.

Entre los SNPs propuestos para su estudio se descartaron inicialmente tres, puesto que su determinación falló por motivos experimentales, ya que por problemas de hibridación la técnica analítica utilizada no fue capaz de analizarlos (rs1042077, rs71712832 y rs72545970).

En los casos en los que las dos lecturas del SNP dieron resultados diferentes entre sí, se eliminó dicho SNP del análisis para el paciente en concreto, lo cual sucedió en 5 SNPs (rs10254317, rs16946, rs3752237, rs3752243 y rs4147934). En caso de que fallara una de las lecturas se dio por buena la segunda lectura, lo que sucedió en 2 pacientes (rs2302291 y rs6583546). Los resultados de los SNPs estudiados se describen en la tabla 4.4.

Tabla 4.4. SNPs estudiados, genes que los contienen, frecuencias alélicas obtenidas, esperadas y su diferencia y valor p del test de χ^2 para la comprobación del equilibrio de Hardy-Weinberg.

	Gen	SNPs	Frecuencias alélicas	Frecuencia esperada	Diferencia observada - esperada	P - valor*
1	ABCA12	rs10198064	Alelo T: 100% (48/48) Alelo C: 39,6% (19/48)	C=0,2794	0,1164	0,0873
2	ABCB5	rs10254317	Alelo A: 60,4% (29/48) Alelo G: 85,4% (41/48) Fallo experimental: 2,1% (1/48)	G=0,4040	0,4502	0,7474
4	ABCA12	rs10498027	Alelo G: 81,3% (39/48) Alelo A: 64,6% (31/48)	A=0,3500	0,2958	0,6922
5	ABCA10	rs11077414	Alelo G: 95,8% (46/48) Alelo A: 47,9% (23/48)	A=0,4639	0,0153	0,3469
6	ABCB6	rs1109866	Alelo T: 100% (48/48) Alelo C: 22,9% (11/48)	C=0,2620	-0,0328	0,3700
7	ABCC5	rs1132776	Alelo G: 81,3% (39/48) Alelo A: 64,6% (31/48)	A=0,3235	0,3223	0,6922
8	ABCA10	rs11657804	Alelo T: 58,3% (28/48) Alelo C: 79,2% (20/48)	C=0,2616	0,5303	0,1346
9	ABCB4	rs1202283	Alelo G: 75% (36/48) Alelo A: 77,1% (37/48)	A=0,3478	0,423	0,7704
10	ABCA5	rs12449649	Alelo A: 77,1% (37/48) Alelo G: 70,8% (34/48)	G=0,3794	0,329	0,7928
11	ABCA10	rs12941264	Alelo T: 95,8% (46/48) Alelo C: 50% (24/48)	C=0,4016	0,0983	0,2663
12	ABCA13	rs13233225	Alelo G: 89,6% (43/48) Alelo T: 64,6% (31/48)	T=0,2165	0,3459	0,2812
13	ABCA13	rs1358066	Alelo A: 70,8% (34/48) Alelo G: 77,1% (37/48)	G=0,4247	0,3462	0,7928
14	ABCD3	rs16946	Alelo G: 75% (36/48) Alelo A: 73% (35/48) Fallo experimental: 2,1% (1/48)	A=0,2800	0,4492	0,8815
15	ABCA12	rs17501837	Alelo C: 95,8% (46/48) Alelo T: 37,5% (18/48)	T=0,2234	0,1516	0,9419
16	ABCC4	rs1751034	Alelo T: 95,8% (46/48) Alelo C: 33,3% (16/48)	C=0,2057	0,1277	0,7672
17	ABCA13	rs17548783	Alelo T: 72,9% (35/48) Alelo C: 79,2% (38/48)	C=0,4627	0,3289	0,7513
18	ABCA8	rs185585618	Alelo T: 100% (48/48)	G=0,2424	-0,2424	1
19	ABCA13	rs1880738	Alelo C: 85,4% (41/48) Alelo T: 58,3% (28/48)	T=0,4065	0,1768	0,6994
20	ABCA1	rs2066714	Alelo T: 83,3% (40/48) Alelo C: 43,8% (21/48)	C=0,3568	0,0807	0,0132
21	ABCB4	rs2109505	Alelo T: 95,8% (46/48) Alelo A: 33,3% (16/48)	A=0,2614	0,072	0,7672
22	ABCC10	rs2125739	Alelo T: 93,8% (45/48) Alelo C: 45,8% (22/48)	C=0,2001	0,2582	0,8483
23	TAP2 (ABCB)	rs2228397	Alelo C: 89,6% (43/48) Alelo A: 35,4% (17/48)	A=0,2442	0,11	0,0428
24	ABCA1	rs2230808	Alelo C: 93,8% (45/48) Alelo T: 29,2% (14/48)	T=0,4617	-0,17	0,1387

25	ABCA2	rs2271862	Alelo A: 91,7% (44/48) Alelo G: 56,3% (27/48)	G=0,3127	0,2498	0,679
26	ABCC4	rs2274405	Alelo C: 89,6% (43/48) Alelo T: 54,3% (26/48)	T=0,3740	0,1677	0,9973
27	ABCC4	rs2274406	Alelo C: 89,6% (43/48) Alelo T: 54,3% (26/48)	T=0,4818	0,0599	0,9973
28	ABCB11	rs2287622	Alelo G: 77,1% (37/48) Alelo A: 68,8% (33/48)	A=0,4113	0,2762	0,5941
29	ABCD4	rs2301345	Alelo A: 75% (36/48) Alelo G: 66,7% (32/48)	G=0,2626	0,4041	0,2651
30	ABCB5	rs2301641	Alelo A: 91,7% (44/48) Alelo G: 52,1% (25/48)	G=0,3638	0,157	0,7946
31	ABCA6	rs2302134	Alelo T: 47,9% (23/48) Alelo C: 93,8% (45/48)	C=0,4599	0,4776	0,7034
32	ABCA9	rs2302291	Alelo T: 37,5% (18/48) Alelo C: 95,8% (46/48)	C=0,4069	0,5514	0,9419
33	ABCA9	rs2302294	Alelo T: 50% (24/48) Alelo G: 89,6% (43/48)	G=0,4133	0,4825	0,6713
34	ABCA9	rs2302387	Alelo G: 95,8% (34/48) Alelo A: 29,2% (14/48)	A=0,2524	0,0393	0,4884
35	ABCB8	rs2303926	Alelo T: 89,6% (43/48) Alelo A: 95,8% (46/48)	A=0,3005	0,6579	0,0066
36	TAP2 (ABCB)	rs241441	Alelo T: 89,6% (43/48) Alelo C: 52,1% (25/48)	C=0,2991	0,2218	0,8337
37	TAP2 (ABCB)	rs241449	Alelo C: 85,4% (41/48) Alelo A: 58,3% (28/48)	A=0,3005	0,2828	0,0670
38	ABCC1	rs246221	Alelo T: 91,7% (44/48) Alelo C: 37,5% (18/48)	C=0,4247	-0,0497	0,0670
39	ABCA1	rs2853579	Alelo G: 87,5% (42/48) Alelo T: 41,7% (20/48)	T=0,3391	0,0776	0,0670
40	ABCB5	rs2893006	Alelo C: 95,8% (46/48) Alelo T: 41,7% (20/48)	T=0,2194	0,1973	0,6704
41	ABCA4	rs3112831	Alelo T: 91,7% (44/48) Alelo C: 50% (24/48)	C=0,2208	0,2792	0,9536
42	ABCA12	rs34351934	Alelo A: 95,8% (46/48) Alelo G: 37,5% (18/48)	G=0,2071	0,1679	0,9419
43	ABCC1	rs35587	Alelo T: 91,7% (44/48) Alelo C: 37,5% (18/48)	C=0,4229	-0,0479	0,2268
44	ABCB10	rs3738187	Alelo G: 58,3% (28/48) Alelo A: 100% (48/48)	A=0,3025	0,6975	0,0043
45	ABCC2	rs3740066	Alelo C: 91,7% (44/48) Alelo T: 66,7% (32/48)	T=0,2881	0,3785	0,0903
46	ABCD4	rs3742801	Alelo C: 75% (36/48) Alelo T: 66,7% (32/48)	T=0,2704	0,3963	0,2651
47	ABCA7	rs3745842	Alelo G: 81,3% (39/48) Alelo A: 62,5% (30/48)	A=0,3906	0,2344	0,5189
48	ABCC5	rs3749442	Alelo G: 95,8% (46/48) Alelo A: 29,2% (14/48)	A=0,2490	0,0427	0,4884
49	ABCA7	rs3752234	Alelo G: 87,5% (42/48) Alelo A: 66,7% (32/48)	A=0,4211	0,2456	0,3587
50	ABCA7	rs3752237	Alelo G: 89,6% (43/48) Alelo A: 56,3% (27/48) Fallo experimental: 2,1% (1/48)	A=0,3047	0,2578	0,4632
51	ABCA7	rs3752240	Alelo A: 77,1% (37/48) Alelo G: 62,5% (30/48)	G=0,2891	0,3359	0,1854
52	ABCA7	rs3752243	Alelo G: 68,8% (33/48) Alelo A: 79,2% (38/48)	A=0,4639	0,3278	0,8212

Fallo experimental: 2,1% (1/48)						
53	ABCA7	rs3764645	Alelo A: 77,1% (37/48) Alelo G: 81,3% (39/48)	G=0,3996	0,4129	0,2525
54	ABCA7	rs3764652	Alelo C: 72,9% (35/48) Alelo T: 66,7% (32/48)	T=0,3794	0,2872	0,1551
55	ABCA7	rs4147914	Alelo G: 100% (48/48) Alelo A: 58,3% (28/48)	A=0,2406	0,3427	0,3699
56	ABCA7	rs4147930	Alelo A: 95,8% (46/48) Alelo G: 27,1% (13/48)	G=0,3936	-0,1227	0,3646
57	ABCA7	rs4147934	Alelo T: 66,7% (32/48) Alelo G: 85,4% (41/48)	G=0,3950	0,4592	0,1345
Fallo experimental: 4,2% (2/48)						
58	ABCD4	rs4148077	Alelo C: 70,8% (36/48) Alelo T: 93,8% (45/48)	T=0,2704	0,3963	0,2651
59	ABCD4	rs4148078	Alelo G: 70,8% (36/48) Alelo T: 66,7% (32/48)	T=0,2630	0,4037	0,2651
60	ABCG8	rs4148211	Alelo A: 91,7% (44/48) Alelo G: 66,7% (32/48)	G=0,4347	0,2319	0,0903
61	ABCG8	rs4148217	Alelo C: 97,9% (47/48) Alelo A: 33,3% (16/48)	A=0,2157	0,1176	0,6168
62	ABCA2	rs4880189	Alelo G: 93,8% (45/48) Alelo A: 47,9% (23/48)	A=0,2334	0,2458	0,7034
63	ABCA13	rs4917152	Alelo A: 100% (48/48) Alelo G: 25% (12/48)	G=0,2308	0,0192	0,3223
64	ABCA13	rs4917153	Alelo A: 100% (48/48) Alelo G: 25% (12/48)	G=0,2306	0,0194	0,3223
65	ABCA6	rs4968839	Alelo T: 95,8% (46/48) Alelo C: 37,5% (18/48)	C=0,4449	-0,0699	0,9419
66	ABCA10	rs4968849	Alelo G: 97,9% (47/48) Alelo A: 37,5% (18/48)	A=0,2887	0,0863	0,4235
67	ABCB11	rs497692	Alelo T: 79,2% (38/48) Alelo C: 79,2% (38/48)	C=0,4968	0,2948	0,2482
68	ABCA5	rs557491	Alelo T: 85,4% (41/48) Alelo C: 64,6% (31/48)	C=0,4974	0,1484	0,7532
69	ABCB5	rs62453384	Alelo T: 100% (48/48)	T=0,2322	0,7678	1
70	ABCB5	rs6461515	Alelo A: 95,8% (46/48) Alelo G: 22,9% (11/48)	G=0,2432	-0,014	0,1674
71	ABCF2	rs6464133	Alelo G: 95,8% (46/48) Alelo A: 39,6% (19/48)	A=0,2610	0,1349	0,8020
72	ABCA13	rs6583546	Alelo T: 89,6% (43/48) Alelo C: 64,6% (31/48)	C=0,2310	0,4149	0,2812
73	ABCG5	rs6720173	Alelo G: 100% (48/48) Alelo C: 31,3% (15/48)	C=0,2400	0,0725	0,414
74	ABCF2	rs6949587	Alelo G: 60,4% (29/48) Alelo A: 87,5% (42/48)	A=0,4193	0,4557	0,8127
75	ABCA2	rs7048567	Alelo G: 91,7% (44/48) Alelo A: 58,3% (28/48)	A=0,2800	0,3033	0,3865
77	ABCC12	rs7193955	Alelo A: 93,8% (45/48) Alelo G: 39,6% (19/48)	G=0,4087	-0,0129	0,6954
78	ABCA6	rs7212506	Alelo T: 100% (48/48) Alelo C: 12,5% (6/48)	C=0,2522	-0,1272	0,6442
80	ABCC5	rs7636910	Alelo T: 85,4% (41/48) Alelo C: 66,7% (32/48)	C=0,3343	0,3323	0,5812
81	ABCA7	rs881768	Alelo A: 79,2% (38/48) Alelo G: 64,6% (31/48)	G=0,4421	0,2037	0,4628

82	ABCA6	rs9282553	Alelo C: 100% (48/48) Alelo G: 12,5% (6/48)	G=0,2077	-0,0827	0,6442
83	ABCC5	rs939336	Alelo G: 81,3% (39/48) Alelo A: 64,6% (31/48)	A=0,3083	0,3375	0,6922
84	ABCA10	rs9909216	Alelo A: 95,8% (46/48) Alelo G: 45,8% (22/48)	G=0,4193	0,0394	0,4414

SNP: polimorfismo de nucleótido único. * Test de χ^2 para equilibrio de Hardy-Weinberg.

La prueba de equilibrio de Hardy – Weinberg para los SNPs rs2066714, rs2228397, rs2303926 y rs3738187 mostró significación estadística (χ^2 , $p < 0,05$).

Para los SNPs rs185585618 la totalidad de los pacientes incluidos fueron salvajes, mientras para rs3738187 y rs62453384 la totalidad de pacientes del estudio presentaron el alelo mutado, por lo que estos polimorfos fueron excluidos posteriormente en el análisis de covariables realizado en el modelado farmacocinético y farmacodinámico.

4.2.6. Efectividad del tratamiento.

Tres pacientes que dejaron de acudir a las consultas de seguimiento del Servicio de Oncología durante más de dos visitas sucesivas, sin motivo reflejado en la historia clínica electrónica, fueron excluidos del análisis de efectividad.

La mediana de SG fue de 41,5 (7,5) meses (figura 4.5, izquierda). Doce pacientes (26,1%) fueron *exitus* durante el periodo de seguimiento. La mediana de SLP fue de 37,4 (24,1) meses (figura 4.5, derecha), evidenciándose progresión en 16 pacientes (34,8%) durante el periodo de seguimiento.

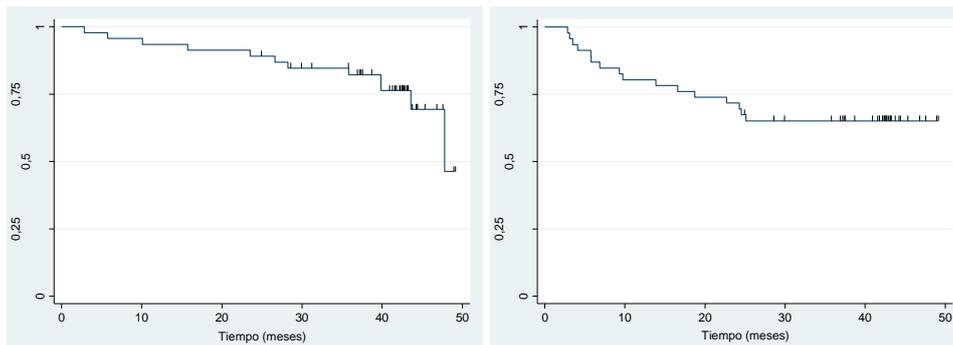


Figura 4.5. Supervivencia global (SG) (izquierda) y supervivencia libre de progresión (SLP) (derecha) de la población incluida en el estudio.

Para el grupo de **tratamiento adyuvante** (n=37), incluyendo aquellos que recibieron también neoadyuvancia (n=11), la mediana de SG fue de 41,7 (5,8) meses (figura 4.6, izquierda); 5

pacientes (13,5%) fueron *exitus* durante el periodo de seguimiento. Así mismo, en este subgrupo de pacientes, la mediana de SLP fue de 41,7 (13,3) meses (figura 4.6, derecha), evidenciándose progresión en 7 pacientes (18,9%) durante el periodo de seguimiento.

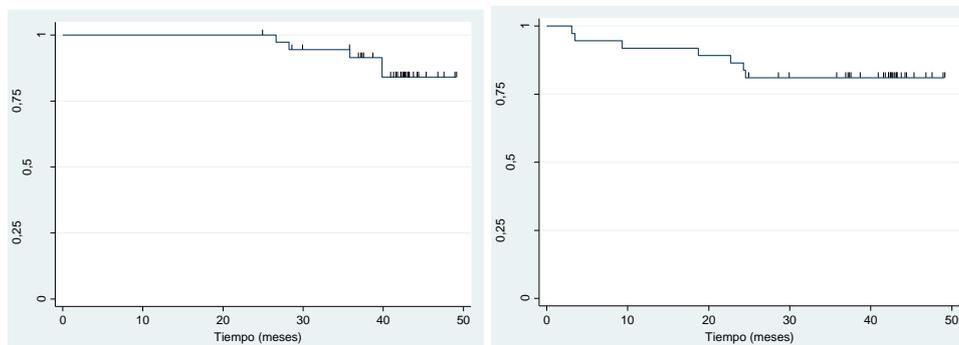


Figura 4.6. Supervivencia global (SG) (izquierda) y supervivencia libre de progresión (SLP) (derecha) en el grupo de tratamiento adyuvante.

El paciente que recibió quimioterapia con indicación en neoadyuvancia presentó una SG y una SLP de 42,31 meses. Los pacientes que recibieron quimioterapia con indicación en enfermedad avanzada o metastásica ($n=7$) presentaron una mediana de SG de 15,74 (35,97) meses y una SLP de 6,84 (7,39) meses.

4.2.7. Seguridad del tratamiento.

4.2.7.1. Valoración de la seguridad del tratamiento en la población completa.

Todos los pacientes incluidos en el estudio presentaron alguna toxicidad relacionada con el tratamiento. En la tabla 4.5 se resume la incidencia y la gravedad de las mismas en la población incluida en el estudio.

Tabla 4.5. Incidencia y gravedad de las toxicidades relacionadas con el tratamiento en la población incluida en el estudio.

Efecto adverso	Sin toxicidad N (%)	Cualquier grado N (%)	Grado 1 N (%)	Grado 2 N (%)	Grado 3 N (%)	Grado 4 N (%)
Cualquier toxicidad	0	48 (100)	13 (27,1)	28 (58,3)	5 (10,4)	2 (4,2)
Trastornos del sistema nervioso	15 (31,3)	33 (68,8)	20 (41,7)	12 (25)	1 (2,1)	0
Anemia	19 (39,6)	29 (60,4)	23 (47,9)	5 (10,4)	1 (2,1)	0
Astenia	6 (12,5)	42 (87,5)	34 (70,8)	8 (16,7)	0	0
Mucositis	38 (79,2)	10 (20,8)	8 (16,7)	2 (4,2)	0	0
Náuseas y vómitos	27 (56,3)	21 (43,8)	16 (33,3)	5 (10,4)	0	0
Diarrea	20 (41,7)	28 (58,3)	18 (37,5)	10 (20,8)	0	0
Eritrodisestesia palmo-plantar	23 (47,9)	25 (52,1)	16 (33,3)	8 (16,7)	1 (2,1)	0
Neutropenia	22 (45,8)	26 (54,2)	15 (31,3)	9 (18,8)	2 (4,2)	0
Plaquetopenia	22 (45,8)	26 (54,2)	20 (41,7)	2 (4,2)	2 (4,2)	2 (4,2)

Un 27% de la población (13/48) presentó a lo largo de los ciclos de tratamiento valores de concentración en plasma de bilirrubina por encima del límite de la normalidad. Otras toxicidades que experimentaron los pacientes durante el tratamiento fueron (11 eventos en 10 pacientes): infecciones (5/48), anorexia (2/48), hipercolesterolemia (1/48), hipertrigliceridemia (1/48) y trombosis venosa profunda (2/48).

4.2.7.2. Relación entre variables y seguridad del tratamiento.

Se evaluó la relación entre las variables edad, insuficiencia renal, superficie corporal, estadio de la enfermedad, dosis de capecitabina y tratamiento concomitante de capecitabina con oxaliplatino y la toxicidad que desarrollaron los pacientes. Este análisis se realizó en la población completa y en el subgrupo de pacientes que no recibieron tratamiento con oxaliplatino.

✓ **Población completa.**

La media de **edad** fue similar en los pacientes que desarrollaron diferente grado de toxicidad (p=0,936; tabla 4.6).

Tabla 4.6. Media e intervalo de confianza al 95% de la edad en los pacientes que manifestaron diferente toxicidad en el grado indicado.

Grado de toxicidad	Edad (años) (media e IC95%)
1 (n=13)	62,8 (53,8; 71,9)
2 (n=28)	66,5 (62,5; 70,5)
3 (n=5)	60,9 (48,6; 73,3)
4 (n=2)	68,2 (48,5; 88)

IC95%: intervalo de confianza al 95%.

No se encontró asociación entre el grado de **insuficiencia renal** y el grado de toxicidad (p=0,797; tabla 4.7).

Tabla 4.7. Distribución del grado de toxicidad desarrollada en los pacientes de acuerdo con el estado de la función renal.

Grado de toxicidad	IR grado 1 (n=20)	IR grado 2 (n=17)	IR grado 3 (n=9)	IR grado 4 (n=2)
Cualquier grado	20	17	9	2
1 (n=13)	6 (30%)	5 (29,4%)	2 (22,2%)	0
2 (n=28)	11 (55%)	9 (52,9%)	6 (66,7%)	2 (100%)
3 (n=5)	2 (10%)	3 (17,6%)	0	0
4 (n=2)	1 (5%)	0	1 (11,1%)	0

IR: insuficiencia renal.

No se realizó el análisis de acuerdo con las variables relacionadas con la función hepática, dado que según la clasificación Child-Pugh, ningún paciente presentó dicha disfunción.

La media de **superficie corporal** fue similar en los pacientes que manifestaron diferente grado de toxicidad (p=0,195; tabla 4.8).

Tabla 4.8. Media e intervalo de confianza al 95% de la superficie corporal de los pacientes de acuerdo con el grado de toxicidad desarrollado.

Grado de toxicidad	Superficie corporal (m ²) (media e IC95%)
Cualquier grado	1,78 (1,73; 1,83)
1 (n=13)	1,84 (1,71; 1,96)
2 (n=28)	1,75 (1,69; 1,81)
3 (n=5)	1,78 (1,58; 1,97)
4 (n=2)	1,88 (1,77; 2,21)

IC95%: intervalo de confianza al 95%.

No se encontró asociación entre los diferentes **estadios** de la enfermedad y el grado de toxicidad que manifestaron los pacientes (p=0,716; tabla 4.9).

Tabla 4.9. Distribución del grado de toxicidad que manifestaron los pacientes de acuerdo con el estadio de enfermedad.

Grado de toxicidad	Estadio I (n=1)	Estadio II (n=10)	Estadio III (n=28)	Estadio IV (n=9)
Cualquier grado	1	10	28	9
1 (n=13)	1 (100%)	2 (20%)	8 (28,6%)	2 (22,2%)
2 (n=28)	0	6 (60%)	15 (53,6%)	7 (77,8%)
3 (n=5)	0	1 (10%)	4 (14,3%)	0
4 (n=2)	0	1 (10%)	1 (3,6%)	0

La mediana de **número de ciclos** recibidos fue similar en los pacientes que presentaron diferente grado de toxicidad ($p=0,490$; tabla 4.10).

Tabla 4.10. Grado de toxicidad que presentaron los pacientes de acuerdo con la mediana de número de ciclos de tratamiento recibido.

Grado de toxicidad	Número de ciclos recibidos (mediana y RIQ)
Cualquier grado	8 (2)
1 (n=13)	6 (4)
2 (n=28)	8 (2)
3 (n=5)	7 (2)
4 (n=2)	7 (2)

La mediana de **dosis de capecitabina** recibida fue similar en los pacientes que desarrollaron diferente grado de toxicidad ($p=0,936$; tabla 4.11).

Tabla 4.11. Grado de toxicidad que desarrollaron los pacientes según la media de dosis de capecitabina (mg) recibida.

Grado de toxicidad	Dosis de capecitabina (mg) (media e IC95%)
Cualquier grado	1670 (1603; 1736)
1 (n=13)	1667 (1508; 1827)
2 (n=28)	1694 (1613; 1776)
3 (n=5)	1525 (1191; 1859)
4 (n=2)	1703,30 (1518,91; 1887,69)

IC95%: intervalo de confianza al 95%.

Se encontró asociación entre el **tratamiento concomitante con oxaliplatino** y la distribución del grado de toxicidad desarrollado en los pacientes ($p=0,022$; tabla 4.12), presentándose una mayor incidencia de reacciones adversas grado 2 y 3 en el subgrupo de pacientes que recibieron tratamiento concomitante con oxaliplatino.

Tabla 4.12. Distribución de pacientes que recibieron o no tratamiento concomitante con oxaliplatino y desarrollaron el grado de toxicidad indicado.

Grado de toxicidad	Sin tratamiento concomitante con oxaliplatino (n=18)	En tratamiento concomitante con oxaliplatino (n=30)
Cualquier grado	18	30
1 (n=13)	9 (50%)	4 (13,3%)
2 (n=28)	8 (44,4%)	20 (66,7%)
3 (n=5)	0	5 (16,7%)
4 (n=2)	1 (5,6%)	1 (3,3%)

✓ **Pacientes que no recibieron tratamiento con oxaliplatino.**

Todos los pacientes incluidos en el estudio, que no recibieron oxaliplatino, presentaron alguna toxicidad relacionada con el tratamiento. En la tabla 4.13 se resume la incidencia y la gravedad de las mismas en los pacientes sin tratamiento con oxaliplatino.

Tabla 4.13. Incidencia y gravedad de las toxicidades relacionadas con el tratamiento en los pacientes que no recibieron tratamiento con oxaliplatino.

Efecto adverso	Sin toxicidad N (%)	Cualquier grado N (%)	Grado 1 N (%)	Grado 2 N (%)	Grado 3 N (%)	Grado 4 N (%)
Cualquier toxicidad	0	18 (100)	9 (50)	8 (44,4)	1 (5,6)	0
Trastornos del sistema nervioso	15 (83,)	3 (16,7)	3 (16,7)	0	0	0
Anemia	7 (38,9)	11 (61,1)	8 (44,4)	3 (16,7)	0	0
Astenia	4 (22,2)	14 (77,8)	11 (61,1)	3 (16,7)		
Mucositis	13 (72,2)	5 (27,8)	5 (27,8)	0	0	0
Náuseas y vómitos	13 (72,2)	5 (27,8)	5 (27,8)	0	0	0
Diarrea	8 (44,4)	10 (55,6)	9 (50)	1 (5,6)	0	0
Eritrodisestesia palmo-plantar	8 (44,4)	10 (55,6)	6 (33,3)	4 (22,2)	0	0
Neutropenia	15 (83,3)	3 (16,7)	2 (11,1)	1 (5,6)	0	0
Plaquetopenia	12 (66,7)	6 (33,3)	4 (22,2)	1 (5,6)	0	1 (5,6)

Un 39% de la población de pacientes que no recibieron tratamiento con oxaliplatino (7/18) presentó a lo largo de los ciclos de tratamiento valores de concentración plasmática de bilirrubina por encima del límite de la normalidad. Otras toxicidades que experimentaron los pacientes durante el tratamiento fueron (3 eventos en 3 pacientes): infecciones y una trombosis venosa profunda.

4.3. Técnica analítica.

Las técnicas analíticas utilizadas para la cuantificación de capecitabina y sus metabolitos en plasma fueron validadas en las condiciones experimentales desarrolladas. A continuación, se muestran los resultados.

✓ **Linealidad.**

El ensayo de linealidad de la técnica analítica se realizó en el intervalo de concentraciones de capecitabina y sus metabolitos de 0,01 a 10 µg/ml, según el trabajo publicado por Piórkowska et al²⁶⁰. En la tabla 4.14 se muestra la tendencia central y la dispersión de la pendiente de la recta de calibración realizadas para cada uno de los analitos, así como de sus coeficientes de correlación.

Tabla 4.14. Medida de tendencia central (media) y de dispersión (error estándar) de la pendiente de la recta de calibración de cada uno de los analitos, así como sus coeficientes de correlación.

	Capecitabina	5 ² -DFUR	5-FU
Media (EE)	0,0260 (0,0001)	0,4346 (0,0030)	0,1469 (0,0010)
IC95%	0,0258 - 0,0261	0,4277 - 0,4415	0,1446 - 0,1493
R	0,9999	0,9994	0,9994

EE: error estándar; IC95%: intervalo de confianza al 95%; R: coeficiente de correlación.

El ensayo presenta buena linealidad, habiendo obtenido un valor de coeficiente de correlación (r) de las rectas de calibrado siempre mayor de 0,98 en el intervalo de concentraciones utilizado.

✓ **Precisión y exactitud.**

El ensayo de **precisión** de la técnica analítica se realizó en el intervalo de concentraciones de capecitabina y sus metabolitos de 0,01 a 10 µg/ml, según el trabajo publicado por Piórkowska et al²⁶⁰. En las tablas 4.15-4.16 se muestran los resultados de los ensayos de estimación de la precisión intradía e interdía respectivamente, a través de las concentraciones plasmáticas promedio estimadas, los errores absolutos y relativos y los coeficientes de variación.

Tabla 4.15. Estimación de la precisión **intradía** para las concentraciones indicadas. Se muestran, las concentraciones promedio estimadas, los errores absolutos y relativos y los coeficientes de variación de cada uno de los analitos.

CT	Capecitabina				5'-DFUR				5-FU			
	CPE	EA	ER	CV	CPE	EA	ER	CV	CPE	EA	ER	CV
0,01	0,010	-6·10 ⁻¹⁹	-6·10 ⁻¹⁵	1,966	0,010	9·10 ⁻¹⁸	6·10 ⁻¹⁵	2,391	0,010	0	0	2,489
1	0,986	0	-7·10 ⁻¹⁷	1,229	0,953	0	0	2,471	0,922	-3·10 ⁻¹⁶	-6·10 ⁻¹⁵	3,884
5	5,171	0	0	0,662	5,102	5·10 ⁻¹⁵	6·10 ⁻¹⁵	1,901	4,782	4·10 ⁻¹⁵	1·10 ⁻¹⁴	1,606
10	10,032	-1·10 ⁻¹⁵	-1·10 ⁻¹⁴	0,034	9,3493	-2·10 ⁻¹⁴	-1·10 ⁻¹⁴	0,893	9,4362	-2·10 ⁻¹⁵	-4·10 ⁻¹⁵	1,246

CT (µg/ml): concentración teórica; CPE (µg/ml): concentración promedio estimada; EA (µg/ml): error absoluto; ER (%): error relativo; CV (%): coeficiente de variación.

Tabla 4.16. Estimación de la precisión **interdía** para las concentraciones indicadas. Se muestran las concentraciones promedio estimadas, los errores absolutos y relativos y los coeficientes de variación de cada uno de los analitos.

CT	Capecitabina				5'-DFUR				5-FU			
	CPE	EA	ER	CV	CPE	EA	ER	CV	CPE	EA	ER	CV
0,01	0,010	6·10 ⁻¹⁹	6·10 ⁻¹⁵	1,723	0,010	1·10 ⁻¹⁸	1·10 ⁻¹⁴	3,911	0,010	2·10 ⁻¹⁸	1·10 ⁻¹⁴	1,865
1	1,001	0	-4·10 ⁻¹⁷	0,789	0,988	-4·10 ⁻¹⁷	-4·10 ⁻¹⁵	1,927	1,001	7·10 ⁻¹⁷	8·10 ⁻¹⁵	3,600
5	5,106	0	2·10 ⁻¹⁷	1,019	5,019	-3·10 ⁻¹⁶	-6·10 ⁻¹⁵	1,884	4,690	-3·10 ⁻¹⁶	-6·10 ⁻¹⁵	3,589
10	9,944	0	0	0,874	9,713	0	-7·10 ⁻¹⁷	2,551	9,790	-1·10 ⁻¹⁵	-1·10 ⁻¹⁴	2,111

CT (µg/ml): concentración teórica; CPE (µg/ml): concentración promedio estimada; EA (µg/ml): error absoluto; ER (%): error relativo; CV (%): coeficiente de variación.

El ensayo presentó buena precisión intra e interdía, con un coeficiente de variación siempre inferior al 10% en el intervalo de concentraciones de 0,01-10 µg/ml en el que se ha demostrado linealidad.

El ensayo de **exactitud** de la técnica analítica se realizó en el intervalo de concentraciones de capecitabina y sus metabolitos de 0,01 a 10 µg/ml. En la tabla 4.17 se muestran las concentraciones plasmáticas promedio estimadas y los errores relativos de estimación (exactitud).

Tabla 4.17. Concentraciones plasmáticas promedio estimadas, así como sus errores relativos de estimación (exactitud) para cada uno de los analitos.

CT	Capecitabina		5'-DFUR		5-FU	
	CPE	E	CPE	E	CPE	E
0,01	0,010	-0,411	0,010	-1,030	0,010	-0,436
1	1,001	0,082	0,988	-1,190	1,035	1,005
5	5,106	2,120	5,019	0,3871	4,690	-6,192
10	9,944	-0,565	9,713	-2,869	9,790	-2,097

CT (µg/ml): concentración teórica; CPE (µg/ml): concentración promedio estimada; E (%): error relativo de estimación.

El ensayo presenta buena exactitud, con un valor siempre inferior al 15% en el intervalo lineal de 0,01-10 µg/ml.

✓ **Límite de cuantificación y detección de la técnica analítica.**

El LD y el LC de la técnica analítica se calcularon de acuerdo con las ecuaciones 3.3 y 3.4, respectivamente. En la tabla 4.18 se muestran los resultados obtenidos para cada uno de los analitos.

Tabla 4.18. Límites de detección (LD) y límites de cuantificación (LC) del método analítico de valoración de capecitabina, 5'-DFUR y 5-FU en plasma.

	LD (mcg/ml)	LC (mcg/ml)
Capecitabina	0,0015	0,0049
5'-DFUR	0,0207	0,0690
5-FU	0,0204	0,0680

LD: límite de detección; LC: límite de cuantificación.

✓ **Especificidad.**

Se utilizó plasma humano de donantes como “blanco”, obteniendo resultados negativos al procesar las muestras sin previa manipulación y resultados positivos en las muestras que se aditivaban con capecitabina y sus metabolitos. No se presentaron interferencias en los tiempos de retención de capecitabina, 5'-DFUR ni 5-FU.

4.4. Modelo farmacocinético y farmacodinámico poblacional.

4.4.1. Modelo farmacocinético poblacional.

Los resultados expuestos en los apartados siguientes indican la secuencia realizada en el proceso de modelado farmacocinético poblacional de capecitabina y sus metabolitos realizado a partir de los datos experimentales disponibles.

4.4.1.1. Análisis exploratorio.

Se realizaron 432 determinaciones: 144 de capecitabina, 144 de 5'-DFUR y 144 de 5-FU. Se obtuvieron 55 (55/432; 12,7%) determinaciones por DLC de la técnica analítica en 22 pacientes en cualquiera de los tres tiempos de muestreo: 6 determinaciones de capecitabina (6/144; 4,2%) en 3 pacientes, 19 determinaciones de 5'-DFUR (19/144; 13,2%) en 8 pacientes y 30 determinaciones de 5-FU (30/144; 20,8%) en 13 pacientes. En el anexo 7 se detallan los

individuos y el número de determinaciones por DLC de cada uno de los compuestos estudiados, así como el sumatorio de los mismos por individuo.

El análisis posterior se realizó descartando las observaciones por DLC y aplicando mínimos cuadrados extendidos a las restantes observaciones (método 1, M1)²³². Así pues, el análisis farmacocinético de capecitabina y sus metabolitos se realizó a partir de 377 determinaciones (377/432; 87,3%) obtenidas en 48 pacientes: 138 determinaciones de capecitabina (138/144; 95,8%) en 47 pacientes, 125 determinaciones de 5'-DFUR (125/144; 86,8%) en 43 pacientes y 114 determinaciones de 5-FU (114/144; 79,2%) en 41 pacientes.

En la tabla 4.19 se detalla la mediana, el rango intercuartílico y el coeficiente de variación (%) de las concentraciones plasmáticas (mcg/ml) obtenidas de capecitabina, 5'-DFUR y 5-FU.

Tabla 4.19. Mediana, rango intercuartílico y coeficiente de variación de las concentraciones plasmáticas de capecitabina, 5'-DFUR y 5-FU para cada tiempo de toma de muestra indicado.

Tiempo post-administración (h)	Capecitabina		5'-DFUR		5-FU	
	Mediana (RI) (mcg/ml)	n CV (%)	Mediana (RI) (mcg/ml)	n CV (%)	Mediana (RI) (mcg/ml)	n CV (%)
1	1,35 (2,99)	47 114,68	3,05 (2,21)	40 83,33	2,70 (2,27)	39 73,96
2	0,98 (1,88)	46 114,43	2,70 (2,27)	43 73,96	2,07 (1,76)	39 82,45
3	0,38 (0,51)	45 130,82	2,07 (1,76)	42 82,45	1,35 (1,45)	36 145,96

RI: rango intercuartílico; CV: coeficiente de variación.

En las figuras 4.7-4.9 se representa la evolución temporal de las concentraciones plasmáticas (1, 2 y 3 horas post-administración) de capecitabina, 5'-DFUR y 5-FU representadas individualmente en escala numérica y en escala logarítmica. En la figura 4.10 se muestran, para facilitar su comparación, los tres compuestos representados conjuntamente, así como desglosados por paciente en la figura 4.11, estas dos últimas en escala logarítmica.

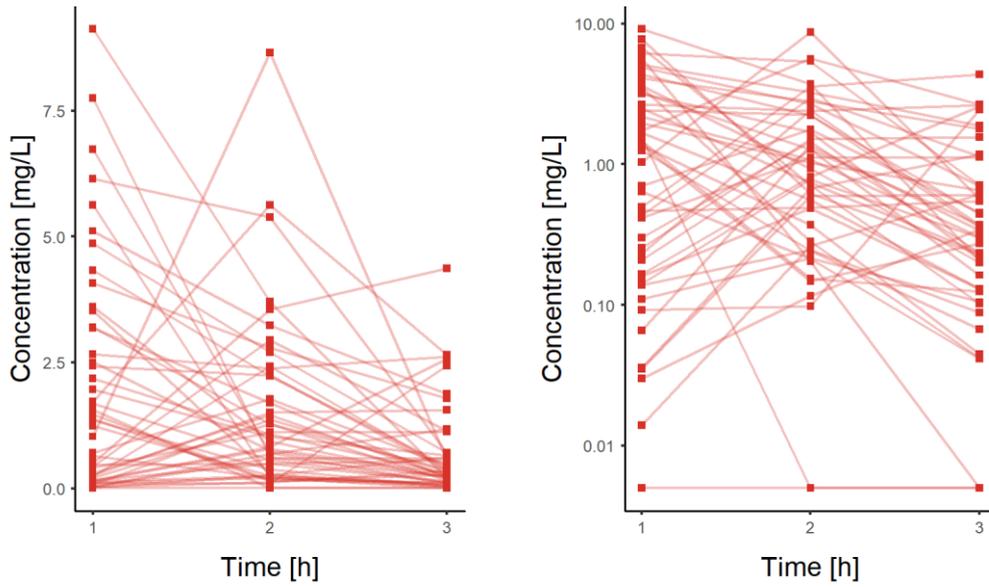


Figura 4.7. Evolución temporal de las concentraciones plasmáticas de capecitabina (mcg/ml) en escala numérica (izquierda) y en escala logarítmica (derecha).

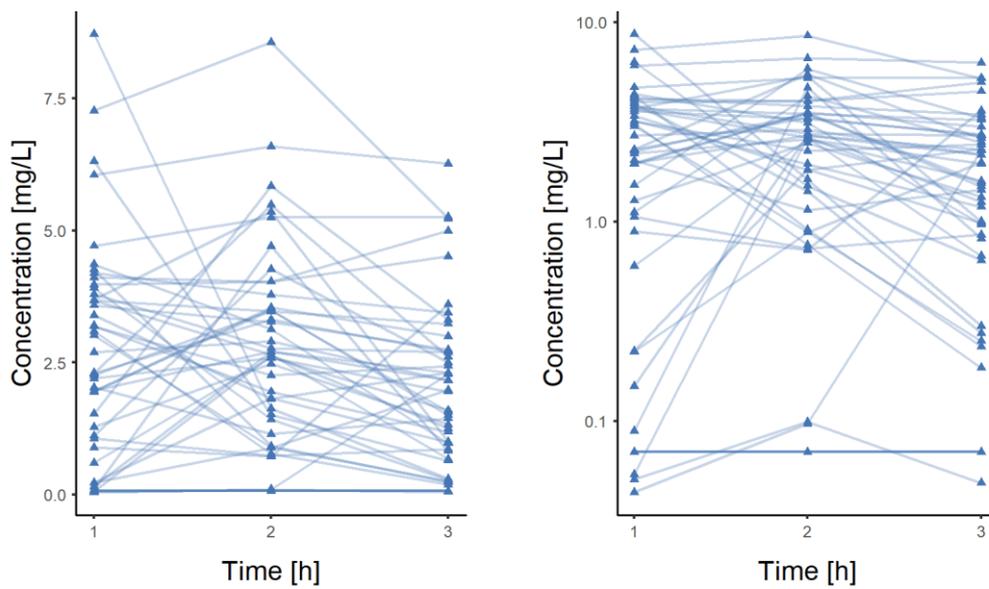


Figura 4.8. Evolución temporal de las concentraciones plasmáticas de 5'-DFUR (mcg/ml) en escala numérica (izquierda) y en escala logarítmica (derecha).

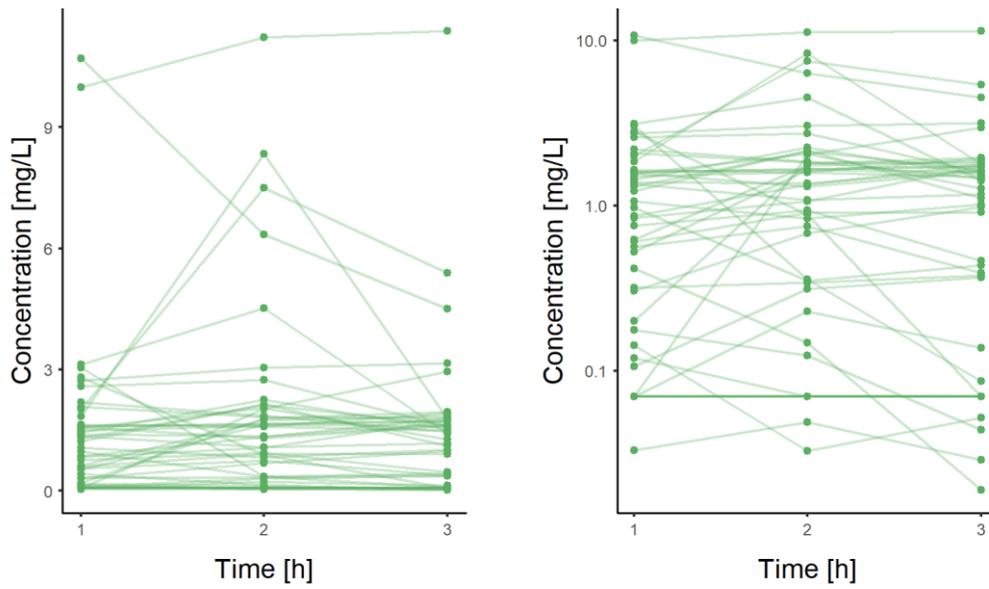


Figura 4.9. Evolución temporal de las concentraciones plasmáticas de 5-FU (mcg/ml) en escala numérica (izquierda) y en escala logarítmica (derecha).

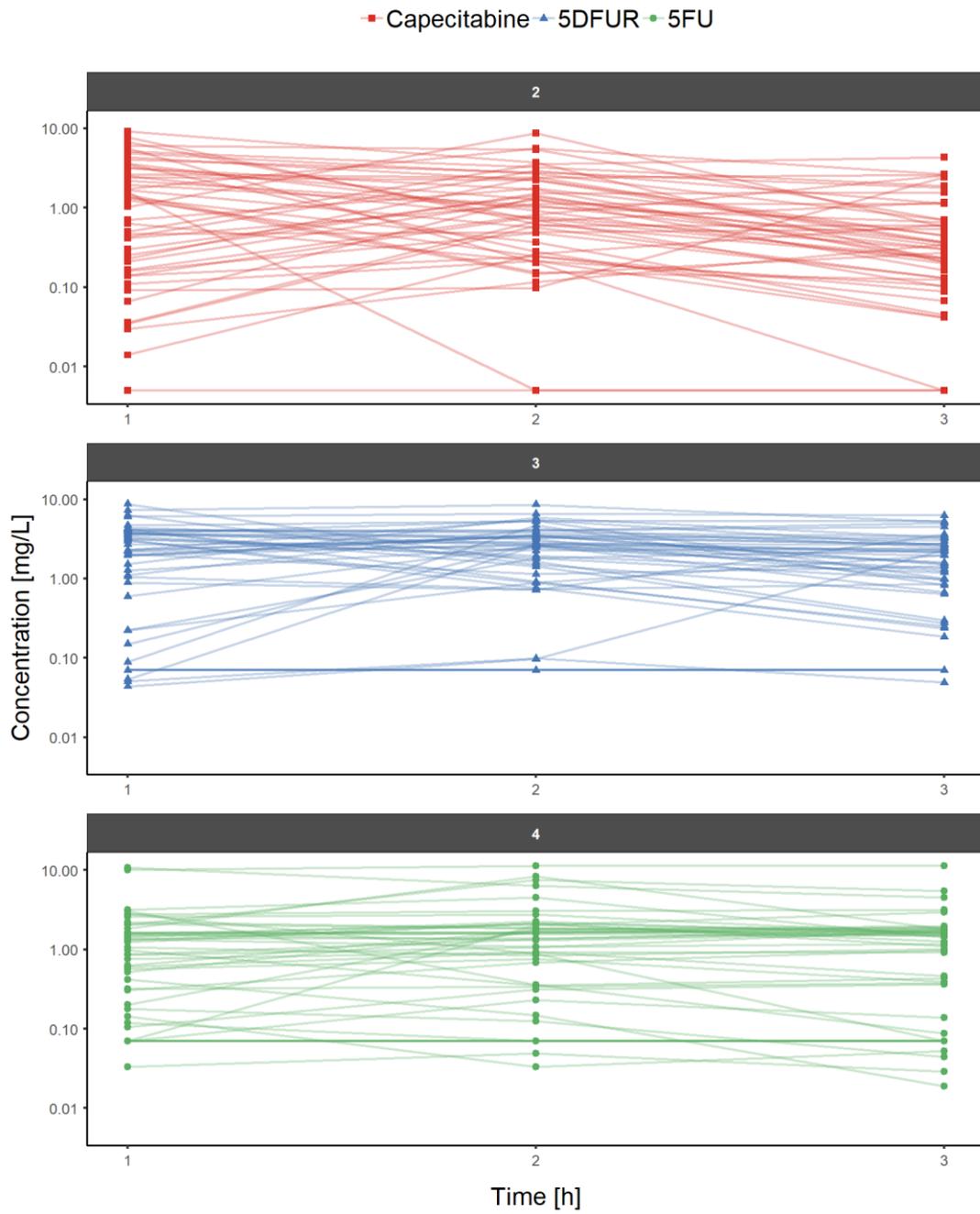


Figura 4.10. Evolución temporal de las concentraciones plasmáticas de capecitabina, 5'-DFUR y 5-FU (mcg/ml) en escala logarítmica.

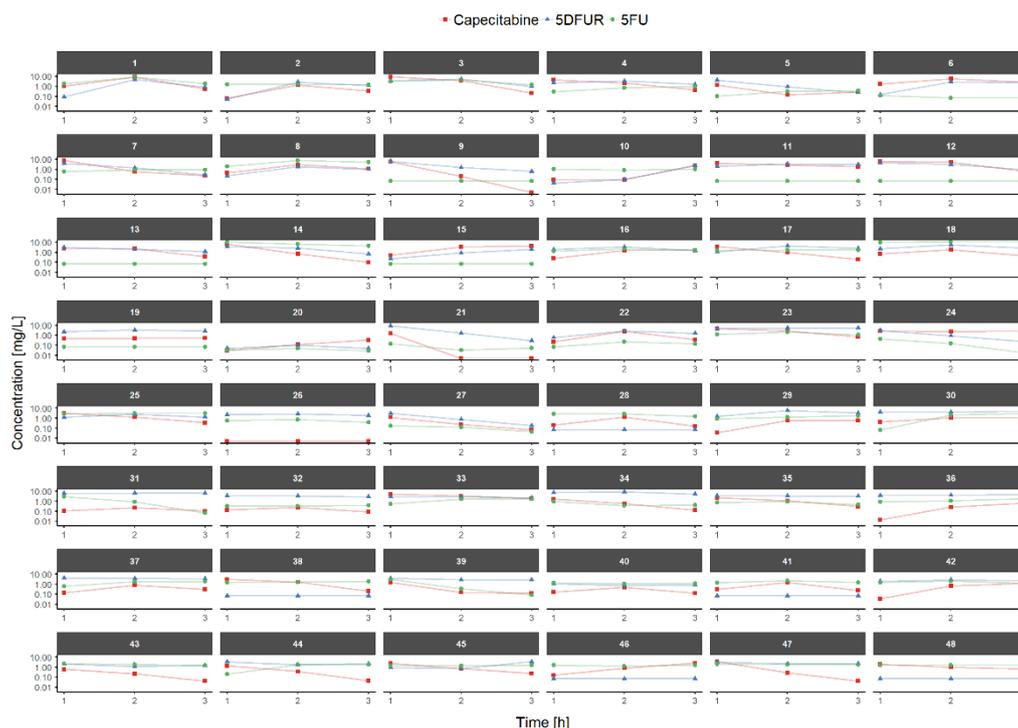


Figura 4.11. Evolución temporal de las concentraciones plasmáticas de capecitabina, 5'-DFUR y 5-FU (mcg/ml) 5-FU (mcg/ml) desglosados por paciente en escala logarítmica.

4.4.1.2. Desarrollo y evaluación del modelo farmacocinético estructural.

Se realizó una aproximación compartimental, empleando un planteamiento de metabolismo secuencial, utilizando un modelo monocompartimental concatenado para capecitabina y sus dos metabolitos (5'-DFUR y 5-FU), a través de la utilización de macroconstantes: K_a , CL y V_d de los compuestos estudiados, tal y como ilustra la figura 4.12.



Figura 4.12. Modelo monocompartimental concatenado para el profármaco (capecitabina) y sus dos metabolitos (5'-DFUR y 5-FU).

K_a : constante de velocidad de absorción de capecitabina; V_d : volumen de distribución; CL : aclaramiento.

Los principales modelos farmacocinéticos de capecitabina y sus metabolitos estudiados se resumen en la tabla 4.20. Entre ellos se destaca en **negrita** el modelo farmacocinético estructural básico seleccionado.

Tabla 4.20. Descripción de los modelos farmacocinéticos estudiados de capecitabina y sus metabolitos.

N°	Descripción del modelo	Modelo de referencia	N° parámetros de efecto fijo	N° parámetros de efecto aleatorio	FMO	Δ FMO	BIC	ΔBIC
1	Modelo monocompartimental para capecitabina y sus metabolitos con un error residual para cada metabolito	-	7	7	1278,4	-	1355,9	-
2	Modelo monocompartimental para capecitabina y sus metabolitos con un error residual para cada metabolito y aclaramiento de capecitabina (CL ₀)	1	8	8	1232	-46,5	1317,1	-38,7
3	Modelo monocompartimental para capecitabina y sus metabolitos con un error residual para cada metabolito, CL ₀ y periodo de latencia (Alag)	2	9	9	1150,6	-81,3	1243,5	-73,6
4	Modelo monocompartimental para capecitabina y sus metabolitos con un error residual para cada metabolito, CL ₀ y Alag, Ka y Alag fijos	3	9	9	1206,2	55,5	1291,3	47,8
5	Modelo monocompartimental para capecitabina y sus metabolitos con un error residual para cada metabolito, CL ₀ y Alag, Ka y Alag fijos. Vd ₃ y Vd ₄ sin variabilidad.	4	9	7	1216,8	10,6	1294,2	2,9
6	Modelo monocompartimental para capecitabina y sus metabolitos con un error residual para cada metabolito, CL₀ y Alag, Ka y Alag fijos. Vd₃ y Vd₄ fijos y sin variabilidad.	5	9	7	1185,4	-31,3	1255,1	-39,1

FMO: función objetivo; ΔFMO: incremento de la función objetivo; BIC: criterio de información bayesiano; ΔBIC: incremento del criterio de información bayesiano; CL₀: aclaramiento de capecitabina de forma inalterada; Alag: periodo de latencia; Ka: constante de velocidad de absorción de capecitabina; Vd₃: volumen de distribución de 5'-DFUR; Vd₄: volumen de distribución de 5-FU.

El modelo estructural básico que mejor describió los datos disponibles (modelo 6, tabla 4.20) fue un modelo monocompartimental concatenado para el profármaco (capecitabina) y sus dos metabolitos (5'-DFUR y 5-FU) con periodo de latencia en la fase de absorción y cinética de absorción y eliminación de primer orden, incluyendo además de la biotransformación de la capecitabina en los metabolitos un proceso de eliminación de capecitabina inalterada. Para su selección se utilizó la distribución lognormal de todos los parámetros. La representación gráfica del modelo estructural básico seleccionado se muestra en la figura 4.13.



Figura 4.13. Representación gráfica del modelo farmacocinético estructural básico seleccionado para describir la evolución temporal de las concentraciones plasmáticas de capecitabina y sus metabolitos en la población estudiada.

Ka: constante de velocidad de absorción de capecitabina; Alag: periodo de latencia; Vd₂, Vd₃ y Vd₄: volúmenes de distribución de la capecitabina, 5'-DFUR y 5-FU; CL₀: aclaramiento de capecitabina de forma inalterada; CL₂: aclaramiento de capecitabina a 5'-DFUR; CL₃: aclaramiento de 5'-DFUR a 5-FU; CL₄: aclaramiento de 5-FU.

La VII de los parámetros farmacocinéticos se modeló de forma aditiva, según se refleja en la ecuación 4.1, ya que el programa de ajuste utilizado (Monolix[®]) emplea por defecto este modelo. Al utilizar la distribución lognormal de todos los parámetros, la VII modelada de forma aditiva se convierte en un modelo exponencial.

$$\log(\text{parámetro}) = \log(\text{parámetro_pop}) + \text{eta_parámetro} \quad \text{Ecuación 4.1.}$$

A continuación, se evaluó la correlación entre la VII de los parámetros estudiados (figura 4.14). Finalmente se incluyeron en el modelo las correlaciones entre la constante de velocidad de absorción de capecitabina (ka) y el aclaramiento de capecitabina de forma inalterada (CL₀), entre la ka y la biotransformación de 5'-DFUR a 5-FU (CL₂) y entre CL₂ y CL₀, dado que sus coeficientes de correlación fueron r=-0,856, r=-0,968 y r=0,959, respectivamente.

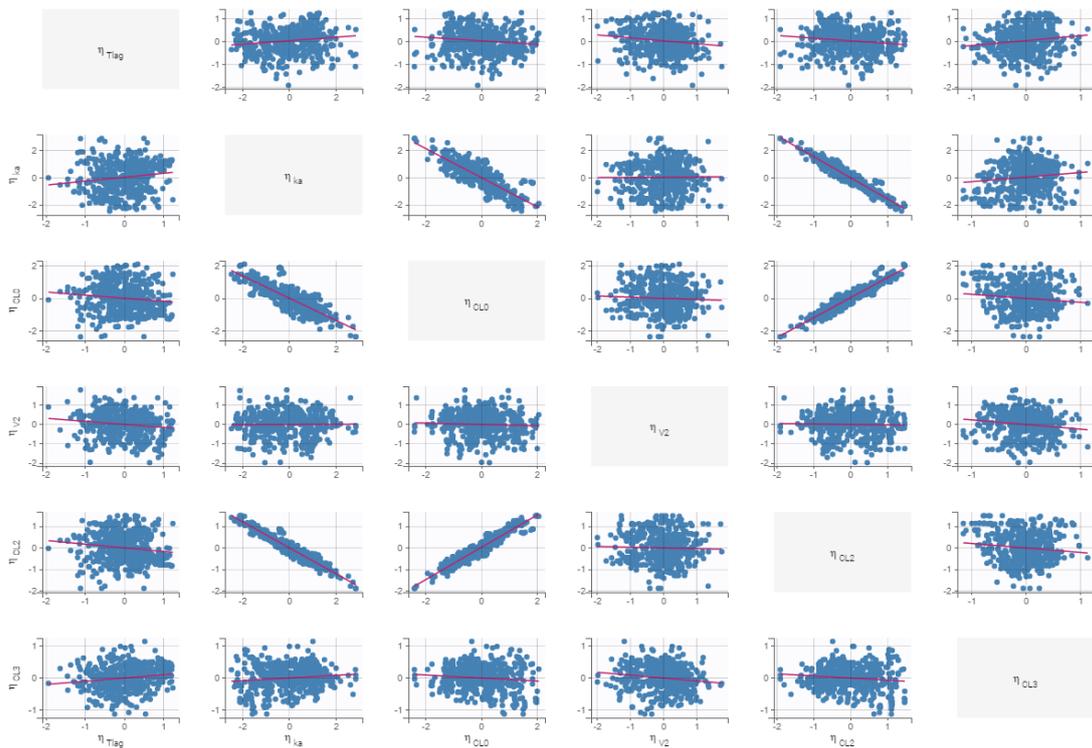


Figura 4.14. Matriz de correlación entre la variabilidad interindividual de los parámetros farmacocinéticos que se indican en cada una de las gráficas.

η_{Tlag} : variabilidad interindividual del periodo de latencia; η_{ka} : variabilidad interindividual de la constante de velocidad de absorción de capecitabina; η_{CL_0} : variabilidad interindividual del aclaramiento de capecitabina de forma inalterada; η_{Vd} : variabilidad interindividual del capecitabina; η_{CL_2} : variabilidad interindividual del aclaramiento de capecitabina a 5'-DFUR; η_{CL_3} : variabilidad interindividual del aclaramiento de 5'-DFUR a 5-FU; η_{CL_4} : variabilidad interindividual del aclaramiento de 5-FU.

En lo que respecta a la **VR**, se evaluaron las diferentes combinaciones de distribución (normal, lognormal y logitnormal) y de tipo de error (constante, proporcional, aditivo-proporcional y aditivo-exponencial), modelando un error residual para cada uno de los analitos estudiados. En la tabla 4.21 se presentan los principales resultados con distribución normal para los tres tipos de error. Finalmente, el modelo de VR seleccionado fue el proporcional para los tres analitos.

Tabla 4.21. Modelos de variabilidad residual (VR) estudiados para construir el modelo farmacocinético de capecitabina y sus metabolitos en pacientes con cáncer colorrectal avanzado.

	Ecuación	FMO	Δ FMO	Coefficiente de variación (%)	Error residual estándar (%)
Constante	$y_2 = C_2 + a_2 * e$	1322,62	-	a2: 95,3	a2: 7,78
	$y_3 = C_3 + a_3 * e$			a3: 83,2	a3: 10,1
	$y_4 = C_4 + a_4 * e$			a4: 60,7	a4: 11,1
Aditivo-exponencial	$y_2 = C_2 + \sqrt{(a_2^2 + (b_2 * C_2)^2)} * e$	1204,93	-117,69	a2: 4,87	a2: 214
	$y_3 = C_3 + \sqrt{(a_3^2 + (b_3 * C_3)^2)} * e$			b2: 77,6	b2: 7,76
	$y_4 = C_4 + \sqrt{(a_4^2 + (b_4 * C_4)^2)} * e$			a3: 0,29	a3: 62.300
				b3: 36,5	b3: 10,6
				a4: 52,1	a4: 14,5
				b4: 19,2	b4: 46
Aditivo-proporcional	$y_2 = C_2 + (a_2 + b_2 * C_2) * e$	1191,23	-13,7	a2: 0,02	a2: 21.300
	$y_3 = C_3 + (a_3 + b_3 * C_3) * e$			b2: 82	b2: 10
	$y_4 = C_4 + (a_4 + b_4 * C_4) * e$			a3: 1,25	a3: 633
				b3: 39,3	b3: 14,7
				a4: 25,3	a4: 28,3
				b4: 19,9	b4: 35,7
Proporcional	$y_2 = C_2 + b_2 * C_2 * e$	1172,43	-18,8	b2: 80,9	b2: 7,24
	$y_3 = C_3 + b_3 * C_3 * e$			b3: 41,8	b3: 9,64
	$y_4 = C_4 + b_4 * C_4 * e$			b4: 40,5	b4: 12,2

FMO: función objetivo; ΔFMO: incremento de la función objetivo.

La obtención de una elevada variabilidad de los parámetros exigió fijar el **valor** de los parámetros farmacocinéticos K_a ($2,07 \text{ h}^{-1}$), periodo de latencia ($0,28 \text{ h}$) y de los V_d de 5'-DFUR y 5-FU (1 l , respectivamente), eliminando la variabilidad interindividual de éstos últimos dos parámetros, siguiendo los resultados propuestos por otros autores¹⁰.

También se confirmó la **normalidad** de la distribución de los parámetros individuales, así como de las VII utilizando la representación gráfica que se indica en las figuras 4.15 y 4.16. Sin embargo, el V_d de capecitabina y su VII vulneraron la normalidad según el test de Shapiro Wilk ($p=0,014$ respectivamente).

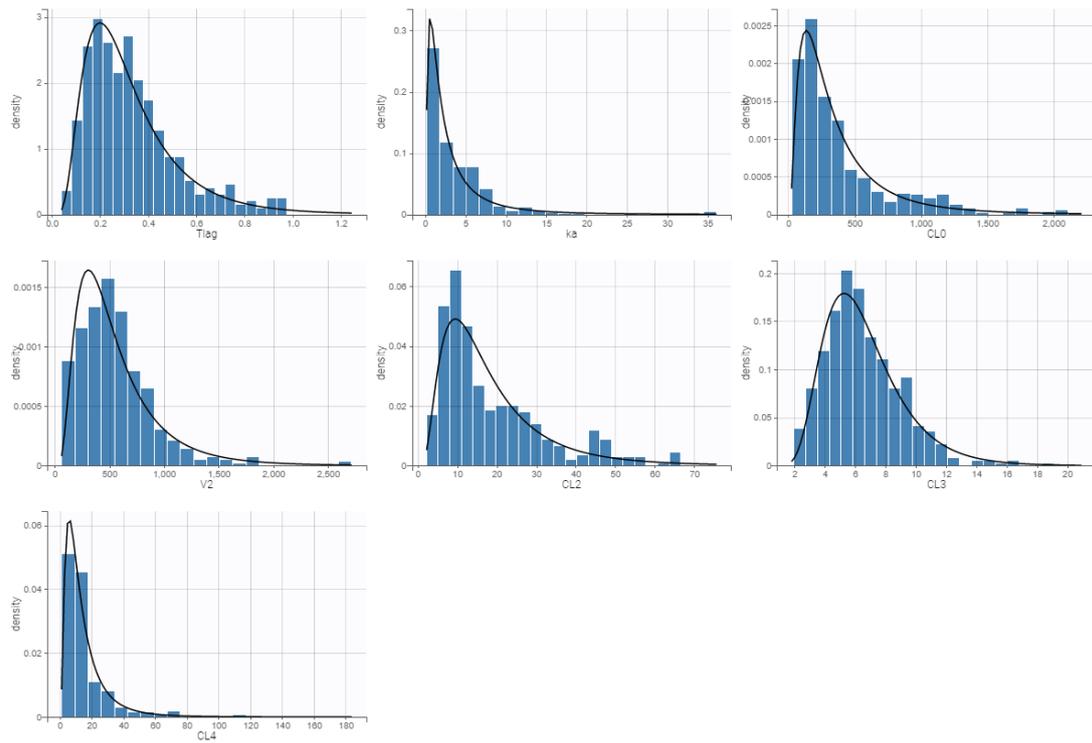


Figura 4.15. Representación gráfica de la densidad de probabilidad de los parámetros farmacocinéticos de capecitabina y sus metabolitos (5'-DFUR y 5-FU) en pacientes con cáncer colorrectal.

Tlag: periodo de latencia; Ka: constante de velocidad de absorción de capecitabina; CL₀: aclaramiento de capecitabina de forma inalterada; Vd₂: volúmenes de distribución de la capecitabina; CL₂: aclaramiento de capecitabina a 5'-DFUR; CL₃: aclaramiento de 5'-DFUR a 5-FU; CL₄: aclaramiento de 5-FU.

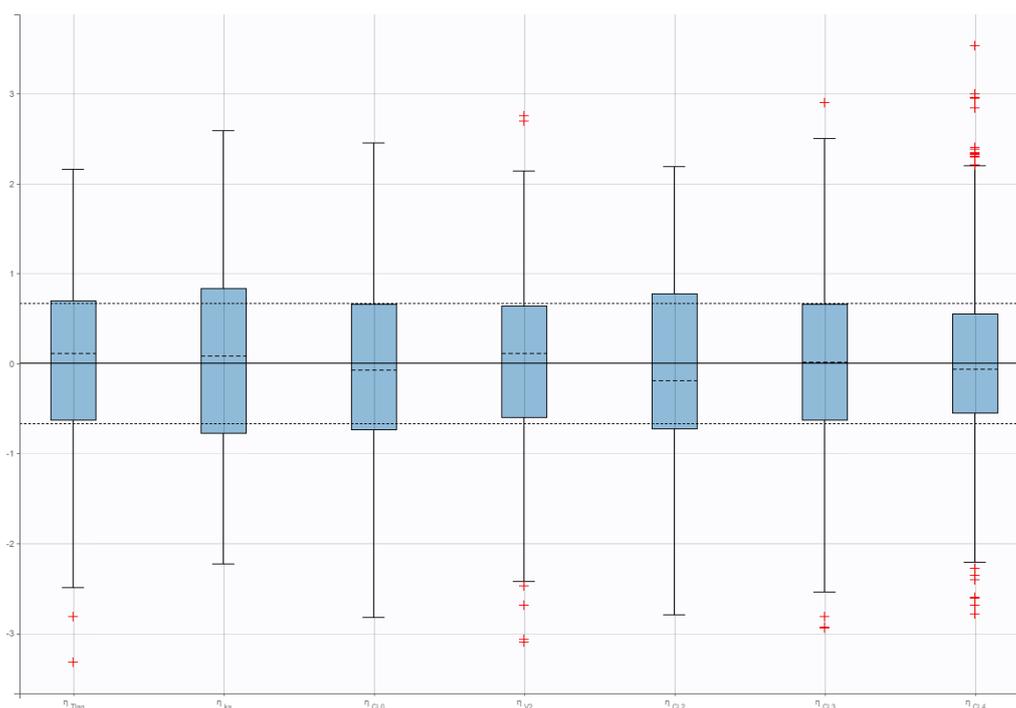


Figura 4.16. Diagrama de cajas de los valores individuales de la variabilidad interindividual de los parámetros farmacocinéticos de capecitabina y sus metabolitos indicados en la gráfica.

η_{Tlag} : variabilidad interindividual del periodo de latencia; η_{ka} : variabilidad interindividual de la constante de velocidad de absorción de capecitabina; η_{CL0} : variabilidad interindividual del aclaramiento de capecitabina de forma inalterada; η_{Vd2} : variabilidad interindividual del capecitabina; η_{CL2} : variabilidad interindividual del aclaramiento de capecitabina a 5'-DFUR; η_{CL3} : variabilidad interindividual del aclaramiento de 5'-DFUR a 5-FU; η_{CL4} : variabilidad interindividual del aclaramiento de 5-FU.

Los **gráficos de bondad de ajuste** del modelo farmacocinético de capecitabina y sus metabolitos sin covariables seleccionado, en pacientes con cáncer colorrectal, se muestran en la figura 4.17. En ella se representa PRED vs OBS, IPRED vs OBS, IPRED vs IWRES y tiempo vs IWRES. A continuación, en la figura 4.18 se muestran OBS representados como puntos e IPRED representados como líneas, en función del tiempo, para cada uno de los 48 pacientes incluidos en el estudio.

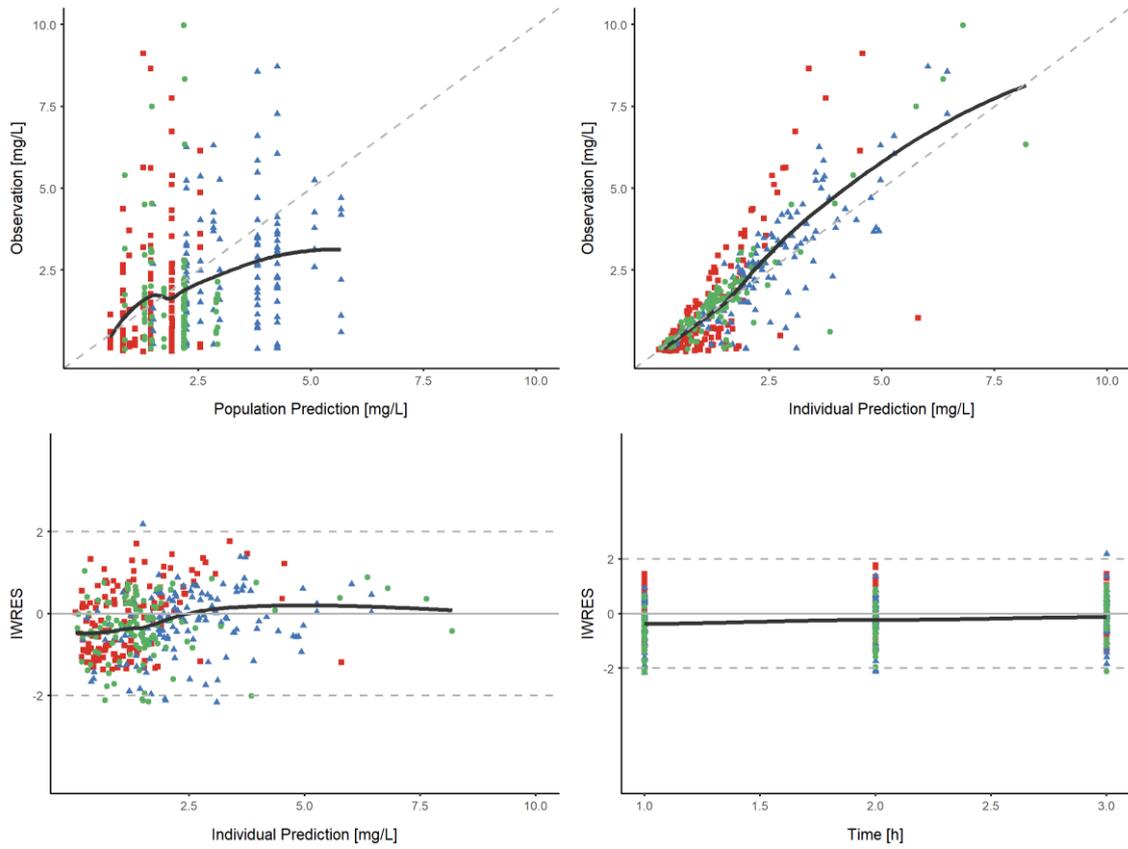


Figura 4.17. Gráficos de bondad de ajuste del modelo estructural básico de capecitabina (en color rojo), 5'-DFUR (en color azul) y 5-FU (en color verde). La línea continua representa la línea de tendencia y en las dos gráficas superiores la discontinua la línea de identidad.

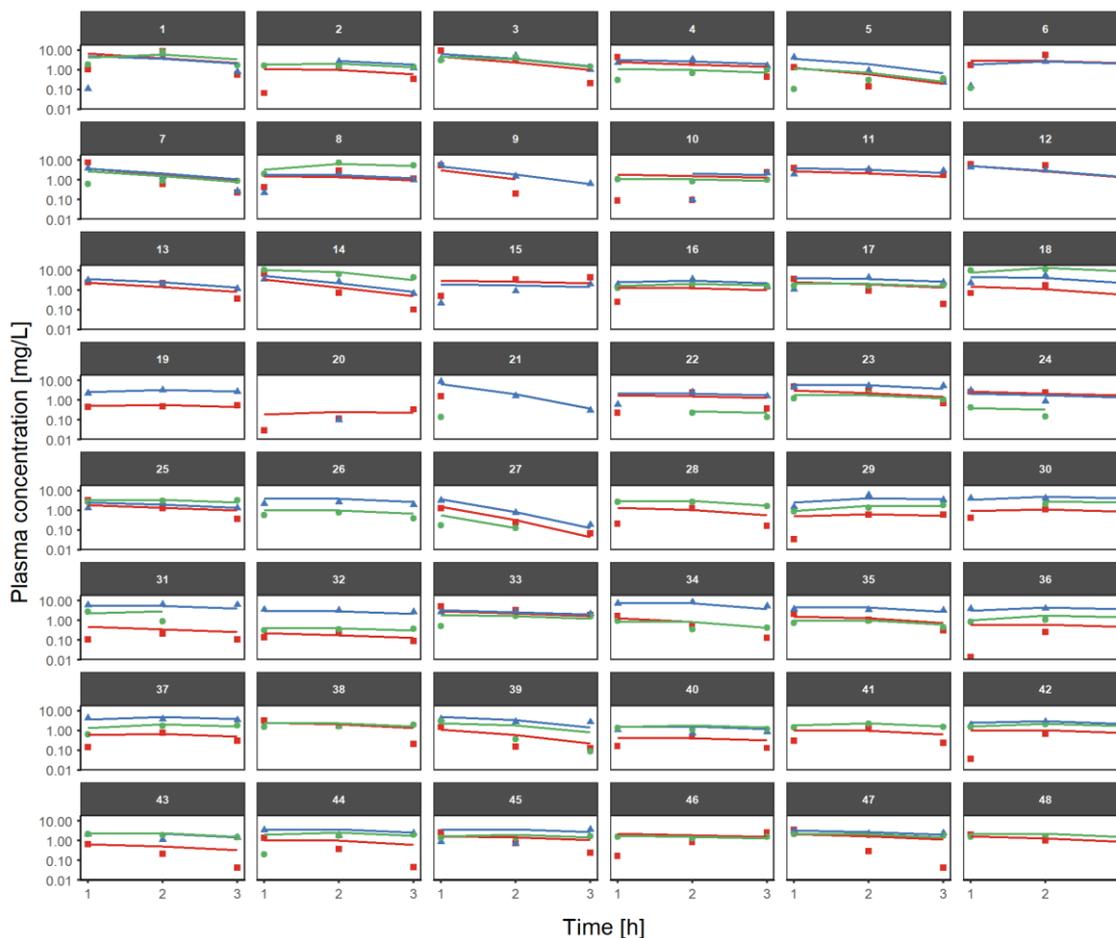


Figura 4.18. Valores de concentración plasmática observados, representados por puntos, y valores de concentración plasmática individuales predichos, representados por líneas, de capecitabina (en color rojo), 5'-DFUR (en color azul) y 5-FU (en color verde) por el modelo farmacocinético sin covariables seleccionado en función del tiempo para cada uno de los pacientes incluidos en el estudio.

Los **parámetros farmacocinéticos poblacionales** de capecitabina y sus metabolitos con sus correspondientes errores de estimación, expresados como error estándar residual (%) obtenidos con el modelo farmacocinético estructural básico seleccionado (modelo 6) se muestran en la tabla 4.22.

Tabla 4.22. Parámetros farmacocinéticos poblacionales y errores de estimación del modelo farmacocinético estructural básico seleccionado para capecitabina y sus metabolitos (5'-DFUR y 5-FU) (modelo 6, tabla 4.20).

	Parámetros	Valor	RSE (%)	IC95%
Modelo estructural	Alag (h)		0,28	fix
Parámetros de efectos fijos	Ka (h ⁻¹)		2,07	fix
	CL ₀ capecitabina (l/h)	277	11,7	267,81; 286,19
	CL ₂ capecitabina (l/h)	15,1	15,2	14,45; 15,75
	CL ₃ 5'-DFUR (l/h)	6,14	15,1	5,88; 6,4
	CL ₄ 5-FU (l/h)	11,1	19,5	10,49; 11,71
	Vd ₂ capecitabina (l)	464	13,7	445,98; 482,02
	Vd ₃ 5'-DFUR (l)		1	fix
	Vd ₄ 5-FU (l)		1	fix
Modelo estadístico	ω Alag (%)	58	30,8	52,97; 63,03
Efectos aleatorios	ω Ka (%)	110	14,8	105,36; 114,64
a) Variabilidad interindividual	ω CL ₀ (%)	84,6	14,5	81,12; 88,08
	ω CL ₂ (%)	67,9	17,8	64,48; 71,32
	ω CL ₃ (%)	39,2	24,1	36,53; 41,87
	ω CL ₄ (%)	79,4	14	76,26; 82,54
	ω Vd ₂ (%)	64,3	17,9	61,05; 67,56
	Corr ω CL ₂ – CL ₀ (%)	95,9	7,62	93,84; 97,96
	Corr ω Ka – CL ₀ (%)	-85,6	11	-82,93; -88,27
	Corr ω Ka – CL ₂ (%)	-96,8	9,64	-94,16; -99,44
b) Error residual	Error proporcional capecitabina (%)	71,4	7,72	69,84; 72,96
	Error proporcional 5'-DFUR (%)	45,1	9,4	43,90; 46,30
	Error proporcional 5-FU (%)	42,1	11,5	40,73; 43,47

RSE(%): error estándar relativo; IC95%: intervalo de confianza al 5%; Alag: periodo de latencia; Ka: constante de absorción; Cl: aclaramiento; Vd: volumen de distribución; Corr: correlación.

En la figura 4.19 se muestran los gráficos *predicted corrected visual predictive check* de capecitabina, 5'-DFUR y FU, en los que se puede observar que el modelo farmacocinético estructural básico desarrollado describe satisfactoriamente los datos experimentales obtenidos.

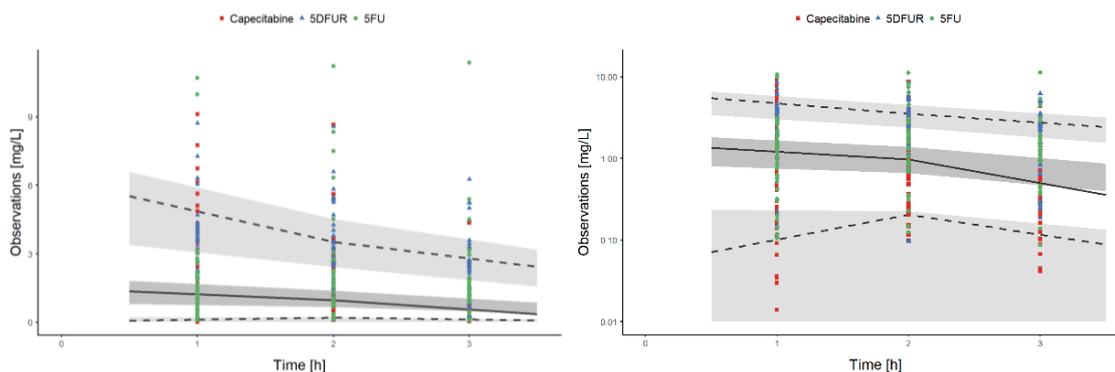


Figura 4.19. Representación gráfica de la prueba *prediction corrected visual predictive check* de capecitabina (en color rojo), 5'-DFUR (en color azul) y 5-FU (en color verde) del modelo farmacocinético estructural básico (sin covariables) de capecitabina y sus metabolitos en escala normal (izquierda) y en escala logarítmica (derecha). Los percentiles 5, 50 y 95% de los datos observados estuvieron dentro del intervalo de confianza del 90% de los percentiles del 5%, 50% y 95% de los datos simulados.

4.4.1.3. Selección de covariables, obtención, evaluación y validación del modelo farmacocinético final.

A continuación se describe el proceso a través del cual se seleccionaron las covariables que explicaron parte de la variabilidad interindividual de los parámetros farmacocinéticos, así como la evaluación y validación del modelo farmacocinético final.

4.4.1.3.1. Relación entre las covariables y los parámetros farmacocinéticos y/o las variabilidades interindividuales.

El análisis exploratorio realizado para detectar, si existe, correlación entre las variables de estudio (demográficas, antropométricas, analíticas, relacionadas con el tratamiento y farmacogenéticas) y la variabilidad interindividual de los parámetros farmacocinéticos permitió detectar que en 36 de las relaciones estudiadas la correlación presentaba significación estadística (tabla 4.23).

Tabla 4.23. Relaciones entre los parámetros de efecto aleatorio y las covariables. Se indican sólo aquellas que mostraron significación estadística ($p < 0,05$).

Variabilidad interindividual del parámetro	Covariable	Coefficiente de correlación de Pearson (r^2)	P valor
eta_CL ₀	rs2302134	-0,33	0,022
	rs2228397	0,32	0,026
	rs6461515	0,31	0,031
	rs4147934	0,30	0,043
eta_CL ₂	rs2302134	-0,37	0,009
	rs6461515	0,33	0,022
	rs4147934	0,30	0,041
	rs1132776	-0,29	0,045
	rs939336	-0,29	0,045
	rs11657804	0,29	0,047
	rs2228397	0,29	0,048
eta_CL ₃	rs6720173	0,40	0,005
	rs6461515	-0,34	0,018
	Oxaliplatino	0,32	0,025
	rs7212506	-0,32	0,028
	rs9282553	-0,32	0,028
	rs6464133	0,31	0,035
	rs17501837	-0,30	0,040
	rs3764645	0,30	0,040
eta_CL ₄	rs241441	-0,46	0,001
	rs241449	-0,31	0,031
	rs2271862	0,31	0,033
	rs7048567	0,30	0,036
	Creatinina	-0,29	0,046
eta_Ka	rs2302134	0,39	0,006
	rs6461515	-0,34	0,020
	rs1132776	0,32	0,025
	rs939336	0,32	0,025
	rs2302294	-0,30	0,039
	rs4147934	-0,29	0,047
eta_Al _{ag}	Oxaliplatino	0,39	0,007
	rs6720173	0,38	0,007
	rs13233225	-0,33	0,023
	rs6583546	-0,33	0,023
	rs11657804	-0,29	0,047
eta_Vd ₂	rs4147914	-0,36	0,013

Cl: aclaramiento; Ka: constante de absorción; Al_{ag}: periodo de latencia; Vd: volumen de distribución.

Se identificaron 16 SNPs con correlación estadísticamente significativa entre sí, con significados redundantes sobre un mismo parámetro. En el caso de que dos SNPs estuvieran

correlacionados entre sí ($p < 0,05$) y afectaran a un mismo parámetro, se excluyó del análisis aquel que presentó un menor coeficiente de correlación. En el caso de que presentaran el mismo coeficiente de correlación de Pearson, se excluyó del análisis aquel que presentó un mayor p-valor. En el caso de que presentaran el mismo coeficiente de correlación de Pearson y el mismo p-valor, se excluyó del análisis aquel que presentó un mayor valor en la denominación numérica de su SNP (“rs”). Los resultados de este análisis se presentan en la tabla 4.24.

Tabla 4.24. Correlaciones estadísticamente significativas entre sí, con significados redundantes sobre un mismo parámetro y decisión tomada respecto a su exclusión del análisis.

VII del parámetro	SNPs	R ² del parámetro con el SNP	P valor de la relación del parámetro con el SNP	SNP	SNP	R ² de los SNPs entre sí	P valor de la relación de los SNPs entre sí	Decisión
eta_Alag	rs13233225	-0.33	0.023	rs13233225	rs6583546	1	0	
	rs6583546	-0.33	0.023					E
eta_Ka	rs1132776	0.32	0.025	rs1132776	rs939336	1	0	
	rs939336	0.32	0.025					E
eta_Ka	rs2302294	-0.30	0.039	rs4147934	rs2302294	0,327	0,027	
	rs4147934	-0.29	0.047					E
eta_CL ₂	rs1132776	-0.29	0.045	rs1132776	rs939336	1	0	
	rs939336	-0.29	0.045					E
eta_CL ₃	rs7212506	-0.32	0.028	rs7212506	rs9282553	1	0	
	rs9282553	-0.32	0.028					E
eta_CL ₃	rs6461515	-0.34	0.018	rs6461515	rs17501837	0,397	0,005	
	rs17501837	-0.30	0.040					E
eta_CL ₄	rs2271862	0.31	0.033	rs2271862	rs7048567	0,958	0	
	rs7048567	0.30	0.036					E
eta_CL ₄	rs241441	-0.46	0.001	rs241441	rs241449	0,881	0	
	rs241449	-0.31	0.031					E

VII: variabilidad interindividual; SNP: polimorfismo de nucleótido único; R²: coeficiente de correlación de Pearson; CL: aclaramiento; Ka: constante de absorción; Alag: periodo de latencia; Vd: volumen de distribución; E: excluido.

4.4.1.3.2. Inclusión y exclusión secuencial de covariables.

En el proceso inicial de inclusión secuencial de covariables se detectaron cuatro variables con significación estadística (nivel de significación del 5%, reducción de FMO > 3,841 puntos). En la tabla 4.25 se muestran los parámetros de bondad de ajuste FMO, AIC, y BIC del modelo farmacocinético evaluado tras la inclusión de las covariables en los parámetros indicados. El

modelo de referencia utilizado fue el modelo farmacocinético estructural básico seleccionado (modelo 6; tabla 4.20).

Tabla 4.25. Parámetros de bondad de ajuste obtenidos tras la inclusión de las covariables indicadas en el modelo farmacocinético de capecitabina y sus metabolitos. El modelo farmacocinético de referencia fue el modelo farmacocinético estructural básico (sin covariables; modelo 6; tabla 4.20).

Parámetro	Covariable	FMO	AIC	BIC	ΔFMO
Modelo estructural básico (modelo 6)		1161,01	1197,01	1230,69	
CL₃	rs6720173	1140,82	1178,82	1214,38	-20,19
CL ₄	rs2271862	1145,97	1183,97	1219,52	-15,04
CL ₃	rs7212506	1151,6	1189,6	1225,15	-9,41
Alag	Oxaliplatino	1152,56	1190,56	1226,11	-8,45

FMO: función objetivo; AIC: criterio de información de Akaike; BIC: criterio de información bayesiano; ΔFMO: incremento de la función objetivo; Cl: aclaramiento; Alag: periodo de latencia.

A juzgar por los parámetros de bondad de ajuste evaluados, la inclusión del SNP rs6720173 sobre el parámetro farmacocinético CL₃ fue el que mejor explicaba el modelo farmacocinético de capecitabina y sus metabolitos 5'-DFUR y 5-FU. Por ello, este fue considerado el nuevo modelo de referencia, para continuar el proceso de inclusión secuencial de covariables en el modelo farmacocinético. Las correlaciones que mostraron significación estadística (nivel de significación del 5%, reducción de FMO > 3,841 puntos), se muestran en la tabla 4.26.

Tabla 4.26. Parámetros de bondad de ajuste obtenidos tras la inclusión de las covariables indicadas en el modelo farmacocinético de capecitabina y sus metabolitos. El modelo farmacocinético de referencia fue el indicado en la tabla 4.25 en negrita.

Variabilidad interindividual del parámetro	Covariable	FMO	AIC	BIC	ΔFMO
Modelo con rs6720173 sobre CL ₃		1140,82	1178,82	1214,38	
Alag	Oxaliplatino	1132,83	1172,83	1210,25	-7,99

FMO: función objetivo; AIC: criterio de información de Akaike; BIC: criterio de información bayesiano; ΔFMO: incremento de la función objetivo; Alag: periodo de latencia.

Únicamente la inclusión de la covariable *tratamiento concomitante con oxaliplatino* sobre la VII del parámetro farmacocinético periodo de latencia mejoró los parámetros de bondad de ajuste. Por ello, este modelo fue el de referencia en el estudio posterior en el que se

detectaron dos relaciones estadísticamente significativas (nivel de significación del 5%, reducción de FMO > 3,841 puntos; tabla 4.27).

Tabla 4.27. Parámetros de bondad de ajuste obtenidos tras la inclusión de las covariables indicadas en el modelo farmacocinético de capecitabina y sus metabolitos. El modelo farmacocinético de referencia fue el indicado en la tabla 4.26 en negrita.

Variabilidad interindividual del parámetro	Covariable	FMO	AIC	BIC	ΔFMO
Modelo con rs6720173 sobre CL ₃ y oxaliplatino sobre Alag		1132,83	1172,83	1210,25	
CL₄	rs2271862	1120,82	1162,82	1202,12	-12,01
CL ₄	rs241441	1122,28	1164,28	1203,58	-10,55

FMO: función objetivo; AIC: criterio de información de Akaike; BIC: criterio de información bayesiano; ΔFMO: incremento de la función objetivo.

El modelo seleccionado en esta fase del estudio se señala en negrita en la tabla 4.27, y como en las fases anteriores fue el modelo de referencia para continuar el estudio. A partir de este punto, la inclusión de covariables no mejoró los parámetros de bondad de ajuste y se inició el proceso de exclusión secuencial de covariables. Los parámetros estadísticos de bondad de ajuste no permitieron excluir ninguna de las covariables previamente incluidas. Los resultados se reflejan en la tabla 4.28.

Tabla 4.28. Parámetros de bondad de ajuste obtenidos tras la exclusión de las covariables indicadas en el modelo farmacocinético de capecitabina y sus metabolitos. El modelo farmacocinético de referencia fue el indicado en la tabla 4.27 en negrita.

Variabilidad interindividual del parámetro	FMO	AIC	BIC	ΔFMO
Modelo de referencia: rs6720173 sobre CL₃, oxaliplatino sobre Alag y rs2271862 sobre CL₄	1120,82	1162,82	1202,12	-
Exclusión de rs2271862 sobre CL ₄	1132,83	1172,83	1210,25	+12,01
Exclusión de Alag sobre oxaliplatino	1148,48	1188,48	1225,90	+27,66
Exclusión de rs6720173 sobre CL ₃	1165,14	1205,14	1242,57	+44,32

FMO: función objetivo; AIC: criterio de información de Akaike; BIC: criterio de información bayesiano; ΔFMO: incremento de la función objetivo; Cl: aclaramiento; Alag: periodo de latencia.

También se confirmó que ninguno de los SNPs incluidos en el modelo incumplían el equilibrio de Hardy-Weinberg, así como que los dos polimorfos incluidos, rs2271862 y rs6720173, no estaban correlacionados entre sí ($r = -0,0396$; $p = 0,7891$).

El modelo final seleccionado se describe en las ecuaciones que se detallan en la tabla 4.29. En dicha tabla, se muestra como, tras la inclusión de covariables en el modelo farmacocinético de capecitabina y sus metabolitos en relación con el modelo sin covariables, la T_{VII} del periodo de latencia y del aclaramiento de 5'-DFUR y 5-FU se redujo un 38,5% (58 vs 19,5), un 5,4% (39,2 vs 33,8) y un 15,4% (79,4 vs 64), respectivamente.

Tabla 4.29. Valor de los parámetros de efecto fijo y de efecto aleatorio del modelo farmacocinético estructural básico de capecitabina y sus metabolitos y tras la inclusión de covariables en los parámetros farmacocinéticos indicados.

	Parámetros	Modelo básico		Modelo con covariables		
		Valor	RSE (%)	Valor	RSE (%)	IC95%
Modelo estructural	Alag (h)	0,28 fix		0,28 fix		
Parámetros de efecto fijo	log(Alag) = log(Alag_pop) + beta_Alag_oxaliplatino_1*[oxaliplatino = 1] + eta_Alag					
	beta_Alag_oxaliplatino_1	-	-	0,82	8,15	0,80; 0,83
	Ka (h ⁻¹)	2,07 fix		2,07 fix		
	log(Ka) = log(Ka_pop) + eta_Ka					
	CL ₀ capecitabina (l/h)	277	11,7	294	12,1	283,96; 304,04
	log(CL ₀) = log(CL _{0_pop}) + eta_CL ₀					
	CL ₂ capecitabina (l/h)	15,1	15,2	26,8	15,7	25,61; 27,99
	log(CL ₂) = log(CL _{2_pop}) + eta_CL ₂					
	CL ₃ 5'-DFUR (l/h)	6,14	15,1	8,97	15,1	8,58; 9,35
	log(CL ₃) = log(CL _{3_pop}) + beta_CL _{3_rs6720173_1} *[rs6720173 = 1] + eta_CL ₃					
	beta_CL_{3_rs6720173_1}	-	-	0,60	27,9	0,55; 0,65
	CL ₄ 5-FU (l/h)	11,1	19,5	12,8	22,9	11,97; 13,63
	log(CL ₄) = log(CL _{4_pop}) + beta_CL _{4_rs2271862_1} *[rs2271862 = 1] + eta_CL ₄					
	beta_CL_{4_rs2271862_1}	-	-	0,61	39,9	0,54; 0,68
	Vd ₂ capecitabina (l)	464	13,7	449	12,8	432,77; 465,23
	log(V ₂) = log(V _{2_pop}) + eta_V ₂					
	Vd ₃ 5'-DFUR (l)	1 fix		1 fix		
	log(V ₃) = log(V _{3_pop})					
	Vd ₄ 5-FU (l)	1 fix		1 fix		
	log(V ₄) = log(V _{4_pop})					
Modelo estadístico	ω Alag (%)	58	30,8	19,5	28,9	17,90; 21,09
Efectos aleatorios	ω Ka (%)	110	14,8	110	14,8	105,39; 114,61
Variabilidad interindividual	ω CL ₀ (%)	84,6	14,5	82,8	14,9	79,3; 86,3
	ω CL ₂ (%)	67,9	17,8	67,1	16,8	63,91; 70,30
	ω CL ₃ (%)	39,2	24,1	33,8	27,6	31,17; 36,43
	ω CL ₄ (%)	79,4	14	64	15,9	61,12; 66,88
	ω Vd ₂ (%)	64,3	17,9	55,3	19,2	52,30; 58,30
	Corr ω CL ₂ - CL ₀ (%)	95,9	7,62	89,3	9,4	86,93; 91,67
	Corr ω Ka - CL ₀ (%)	-85,6	11	-80,4	13	-77,43; -83,37
	Corr ω Ka - CL ₂ (%)	-96,8	9,64	-98,6	9,07	-96,07; -101,13
Error residual	Error proporcional capecitabina (%)	71,4	7,72	74,1	7,62	72,50; 75,70
	Error proporcional 5'-DFUR (%)	45,1	9,4	41,7	9,83	45,94; 48,26
	Error proporcional 5-FU (%)	42,1	11,5	43,8	11,4	41,59; 45,21

RSE(%): error estándar relativo; IC95%: intervalo de confianza al 95%; Alag: periodo de latencia; Ka: constante de absorción; Cl: aclaramiento; Vd: volumen de distribución; Corr: correlación.

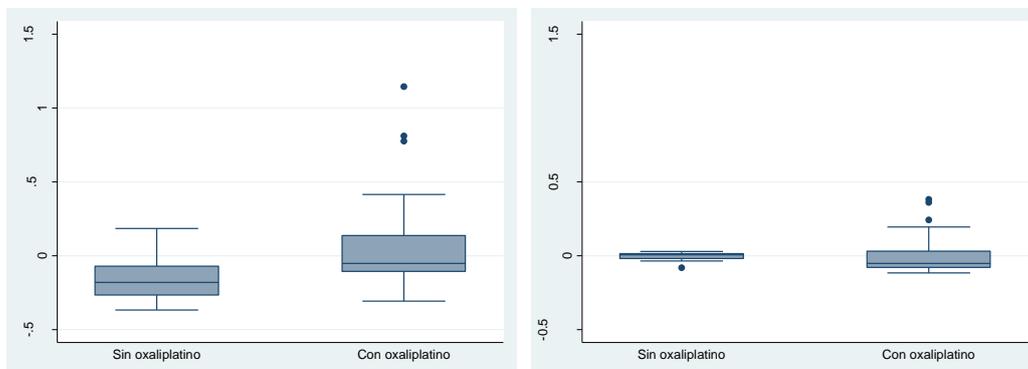
En aquellos pacientes en los que no se administró oxaliplatino de forma concomitante con capecitabina, el valor típico poblacional del periodo de latencia de capecitabina presenta un valor de 17 minutos, mientras que en aquellos pacientes en los que se administró oxaliplatino,

el periodo de latencia de capecitabina se incrementa a 38 minutos, lo que supone un incremento en el valor del parámetro del 225%.

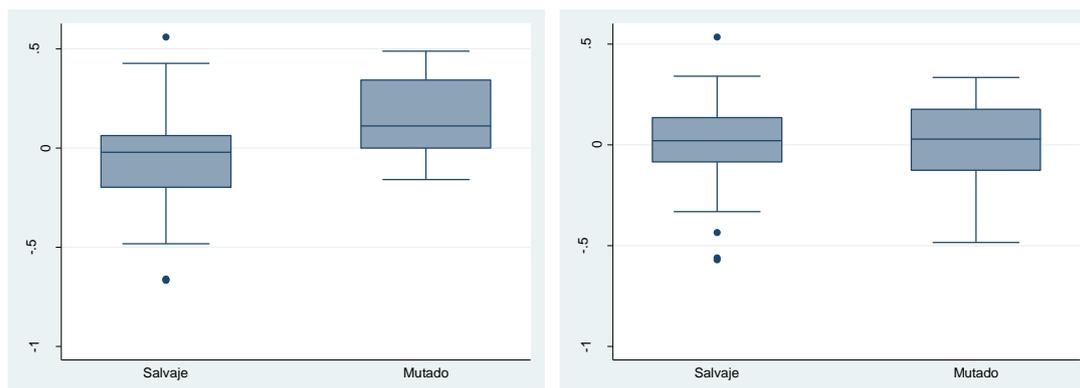
En aquellos pacientes que no presentan la mutación en el SNP rs6720173 el valor típico poblacional del aclaramiento de 5'-DFUR (biotransformación de 5'-DFUR a 5-FU, CL₃) presenta un valor de 8,97 l/h, mientras que aquellos pacientes que presentan dicha mutación presentan un valor de 16,36 l/h, lo que supone que el aclaramiento de 5'-DFUR aumenta en un 182,39% en los pacientes que presentan dicha mutación en el gen ABC.

En aquellos pacientes que no presentan la mutación en el SNP rs2271862 el valor típico poblacional del aclaramiento de 5-FU (biotransformación de 5-FU a otros metabolitos como el FUR, CL₄) presenta un valor de 12,8 l/h, mientras que en aquellos pacientes que presentan dicha mutación el parámetro presenta un valor de 23,58 l/h, lo que supone que el aclaramiento de 5-FU aumenta en un 184,22% en los pacientes que presentan dicha mutación en el gen ABC.

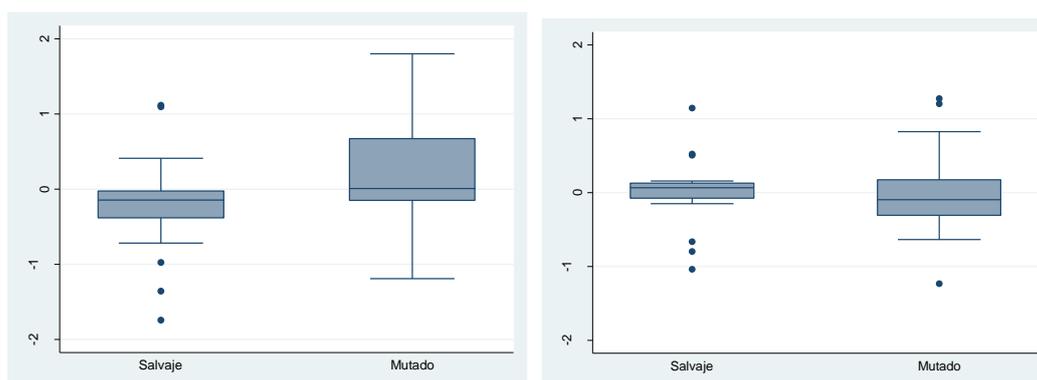
En las figuras 4.20-4.22 se muestra la VII del periodo de latencia y de los aclaramientos de 5'-DFUR (CL₃) y de 5-FU (CL₄) obtenida en el modelo farmacocinético de capecitabina y sus metabolitos seleccionado (derecha) y la obtenida en el modelo farmacocinético estructural básico (sin covariables) (izquierda).



Figuras 4.20. Variabilidad interindividual del periodo de latencia obtenida en el modelo farmacocinético estructural básico de capecitabina y sus metabolitos sin considerar la inclusión de covariables (izquierda) y tras la inclusión en el modelo de la covariable “tratamiento concomitante con oxaliplatino” (derecha). En cada figura se representa la variabilidad del parámetro para el grupo de pacientes que no fue tratado con oxaliplatino (sin oxaliplatino) y para el grupo de pacientes que recibió tratamiento con oxaliplatino.



Figuras 4.21. Variabilidad interindividual del aclaramiento de 5'-DFUR (CL₃) obtenida en el modelo farmacocinético estructural básico de capecitabina y sus metabolitos (sin covariables, izquierda) y tras la inclusión en el modelo de la covariable SNP rs6720173 (derecha). En cada figura se representa la variabilidad del parámetro en pacientes mutados y salvajes para este SNP.



Figuras 4.22. Variabilidad interindividual del aclaramiento de 5-FU (CL₄) obtenida en el modelo farmacocinético estructural básico de capecitabina y sus metabolitos (sin covariables, izquierda) y tras la inclusión en el modelo de la covariable SNP rs2271862 (derecha). En cada figura se representa la variabilidad del parámetro en pacientes mutados y salvajes para este SNP.

Los **gráficos de bondad de ajuste** del modelo farmacocinético seleccionado para la capecitabina y sus metabolitos (con covariables), en pacientes con cáncer colorrectal, se muestran en la figura 4.23. En ella se representan PRED vs OBS, IPRED vs OBS, IPRED vs IWRES y tiempo vs IWRES. A continuación, en la figura 4.24 se muestran OBS representados como puntos e IPRED representados como líneas, en función del tiempo, para cada uno de los 48 pacientes incluidos en el estudio.

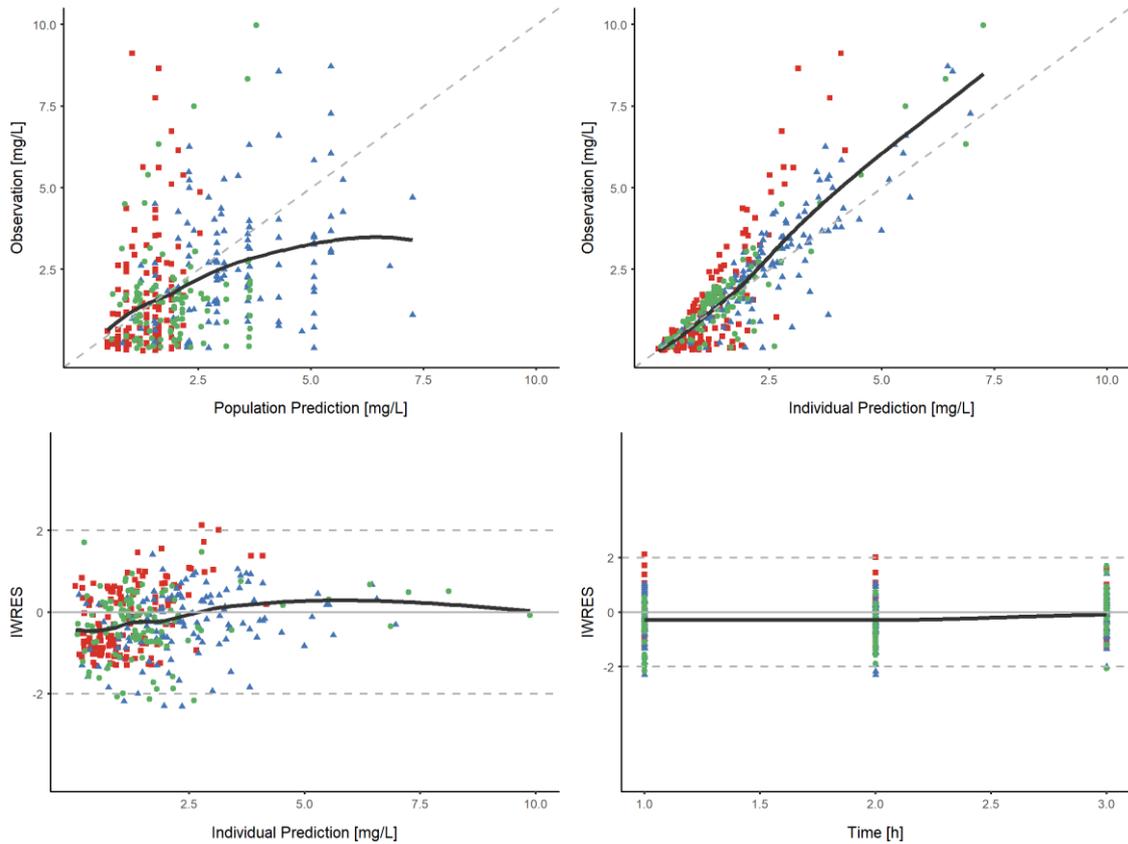


Figura 4.23. Gráficos de bondad de ajuste de capecitabina (en color rojo), 5'-DFUR (en color azul) y 5-FU (en color verde) del modelo farmacocinético con covariables. La línea continua representa la línea de tendencia y en las dos gráficas superiores la discontinua la línea de identidad.

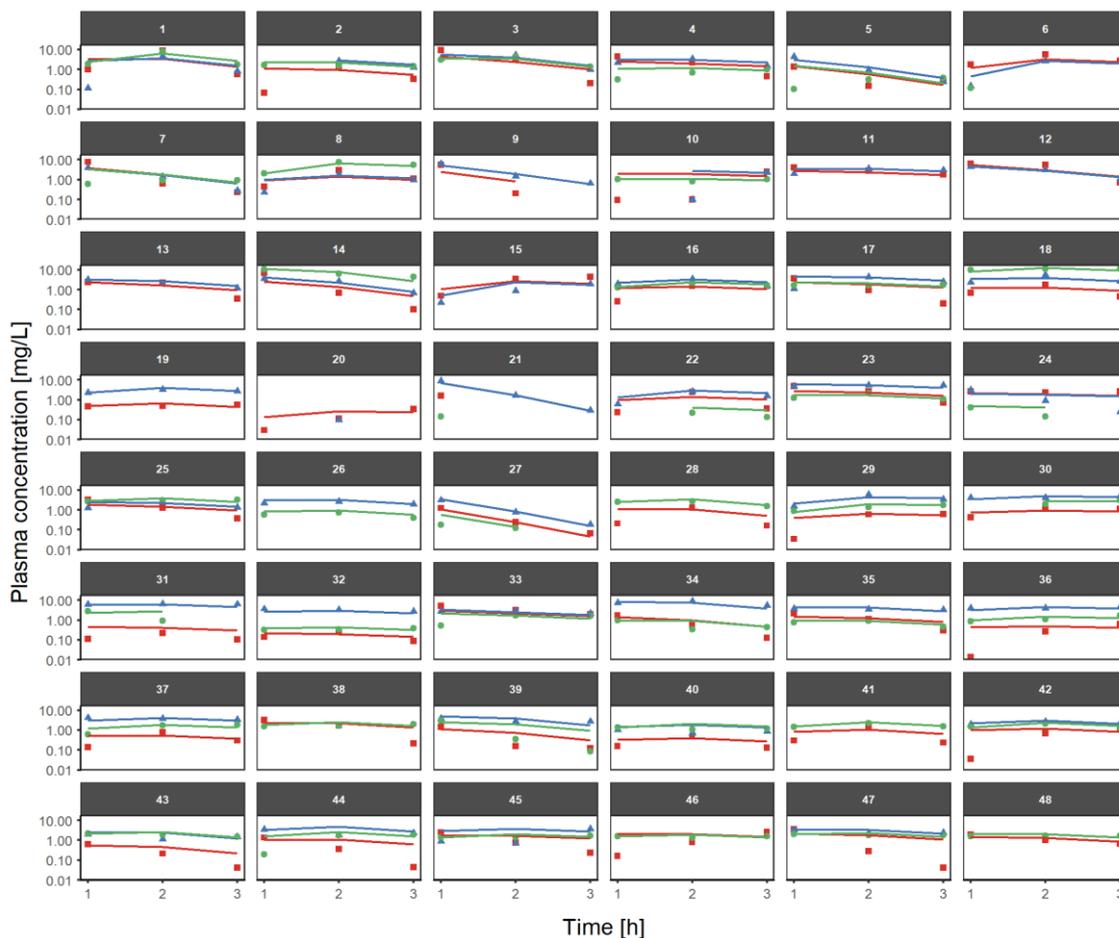


Figura 4.24. Valores de concentración plasmática observados, representados por puntos, y valores de concentración plasmática individuales predichos, representados por líneas, de capecitabina (en color rojo), 5'-DFUR (en color azul) y 5-FU (en color verde) por el modelo farmacocinético con covariables seleccionado en función del tiempo para cada uno de los pacientes incluidos en el estudio.

En la figura 4.25 se muestran los gráficos *predicted corrected visual predictive check* de capecitabina, 5'-DFUR y FU, en los que se puede observar que el modelo farmacocinético final seleccionado describe satisfactoriamente los datos experimentales obtenidos.

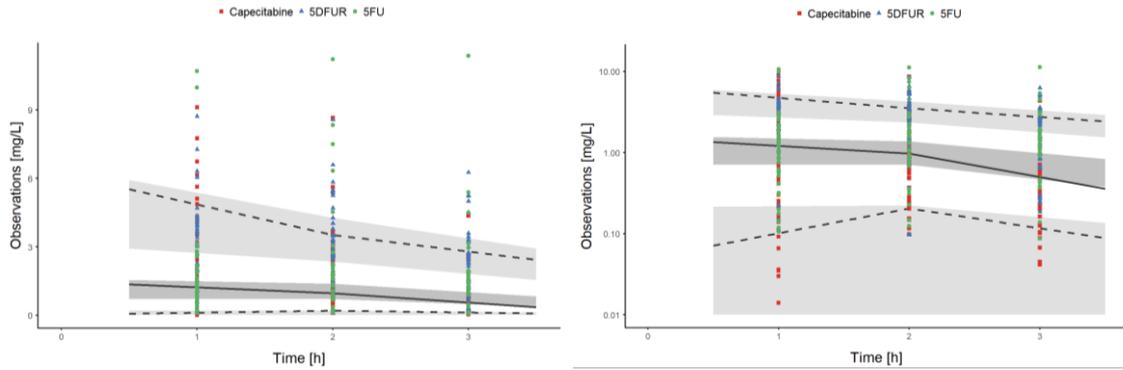


Figura 4.25. Representación gráfica de la prueba *prediction corrected visual predictive check* de capecitabina (en color rojo), 5'-DFUR (en color azul) y 5-FU (en color verde) del modelo farmacocinético final de capecitabina y sus metabolitos en escala normal (izquierda) y en escala logarítmica (derecha). Los percentiles 5, 50 y 95% de los datos observados estuvieron dentro del intervalo de confianza del 90% de los percentiles del 5%, 50% y 95% de los datos simulados.

4.4.1.4. Simulaciones en base al modelo farmacocinético.

A partir del modelo **farmacocinético** de capecitabina y sus metabolitos seleccionado se realizaron simulaciones determinísticas de los perfiles **concentración – tiempo** en 500 pacientes tras la administración por vía oral de una dosis de capecitabina de 2.000 mg cada 12h /vo (equivalente a una dosis de 2.352,9 mg/m²/día para un individuo con 1,7 m² de superficie corporal) (figura 4.26).

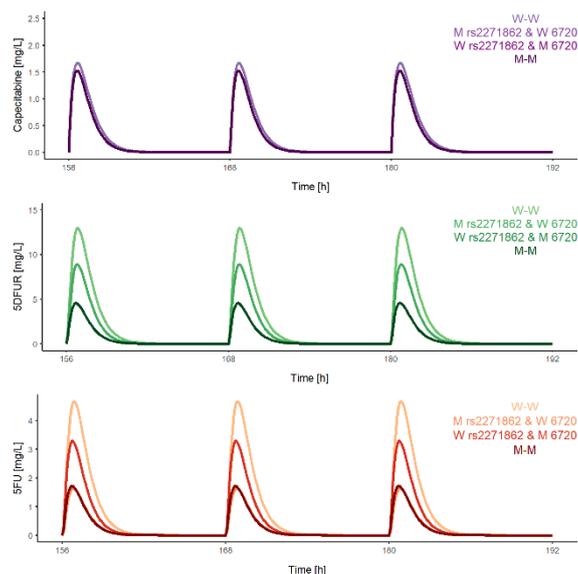


Figura 4.26. Perfiles de concentración plasmática-tiempo de capecitabina, 5'-DFUR y 5-FU obtenidos en el ejercicio de simulación determinísticas utilizando el modelo farmacocinético seleccionado de acuerdo con la condición mutada (M) o salvaje (W) de los SNPs que han sido incluidos en el modelo farmacocinético. Para cada dosis de capecitabina administrada por vía oral (2.000 mg cada 12h) se simularon 500 pacientes.

Como puede apreciarse en la figura 4.26, los perfiles de concentración plasmática-tiempo en los cuatro escenarios (los dos SNPs salvajes, los dos SNPs mutados o las dos posibilidades de uno mutado y otro salvaje) son muy similares para capecitabina, pero con diferencias observables para 5'-DFUR y especialmente, para el metabolito activo 5-FU, debido a la influencia de los SNPs en los genes ABC en el aclaramiento de 5'-DFUR y de 5-FU.

En la figura 4.27 se muestran las simulaciones estocásticas de los valores de AUC_{5-FU} . En general, debido al mayor aclaramiento, los valores de AUC_{5-FU} son **inferiores** para los pacientes **mutados** para el SNP **rs2271862**, observándose un incremento lineal del AUC_{5-FU} con el aumento de la dosis de capecitabina.

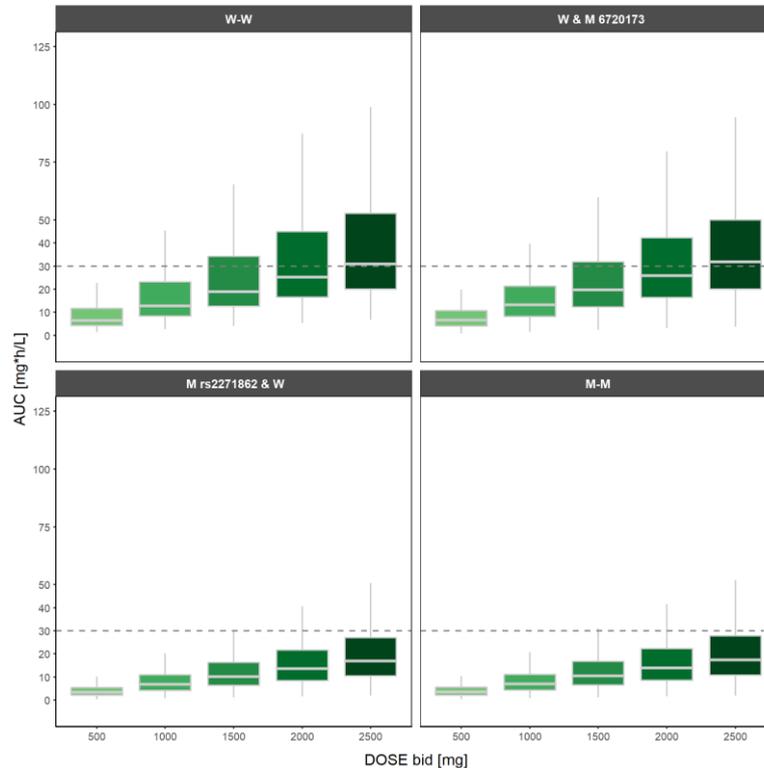


Figura 4.27. Valores de AUC_{5-FU} obtenidos por simulación estocástica a partir del modelo farmacocinético seleccionado para la capecitabina y sus metabolitos 5'-DFUR y 5-FU de acuerdo con la condición mutada (M) o salvaje (W) de los SNPs que han sido incluidos en el modelo. Para cada dosis de capecitabina (entre 500 y 2500 mg cada 12h) se simularon 500 pacientes. La línea horizontal discontinua refleja el valor de AUC máximo (30 mg*h/L) deseado.

4.4.2. Modelo farmacodinámico poblacional.

La construcción del modelo farmacodinámico se ha realizado a partir de las variables recogidas en el estudio para evaluar la efectividad y la seguridad del tratamiento con capecitabina en pacientes con cáncer colorrectal. Para ello, inicialmente se realizó un análisis exploratorio, con el fin de explorar la relación que existe entre las variables de interés y los parámetros de exposición al fármaco.

4.4.2.1. Análisis exploratorio.

4.4.2.1.1. Efectividad del tratamiento.

En la población de pacientes que recibió tratamiento adyuvante, el análisis de la SG y la SLP se realizó agrupando a los pacientes en cuatro escenarios atendiendo a la condición (salvaje o mutado) de los dos SNPs que se incluyeron como covariables predictoras del aclaramiento

de 5'-DFUR y del 5-FU (tabla 4.30 y figura 4.28) así como para la condición (salvaje o mutado) del SNP rs2271862 (tabla 4.31 y figura 4.29). No se observaron diferencias en términos de SG ni de SLP, entre ninguno de los subgrupos.

Tabla 4.30. Medianas de supervivencia global y supervivencia libre de progresión e incidencia de exitus y progresión en la población de pacientes que recibió terapia adyuvante desglosada en función de las combinaciones de los SNPs seleccionados a través del análisis de covariables del modelado farmacocinético.

Mediana (RIQ)	Toda la población adyuvante (n=37)	Escenario 1	Escenario 2	Escenario 3	Escenario 4	p
		W rs6720173 y rs2271862 (n=12)	W rs6720173 y M rs2271862 (n=14)	M rs6720173 y W rs2271862 (n=6)	M rs6720173 y rs2271862 (n=5)	
SG (meses)	41,69 (5,82)	41,57 (5,16)	41,80 (5,55)	41,31 (11,64)	42,51 (5,88)	0,7775
Exitus (n)	5 (13,51%)	1 (8,33%)	1 (7,14%)	3 (50%)	0	
SLP (meses)	41,69 (13,26)	41,57 (5,16)	39,79 (18,18)	33,54 (38,18)	42,51 (5,89)	0,2090
Progresión (n)	7 (18,92%)	1 (8,33%)	3 (21,43%)	3 (50%)	0	

W: salvaje; M: mutado; RIQ: rango intercuartílico; SG: supervivencia global; SLP: supervivencia libre de progresión.

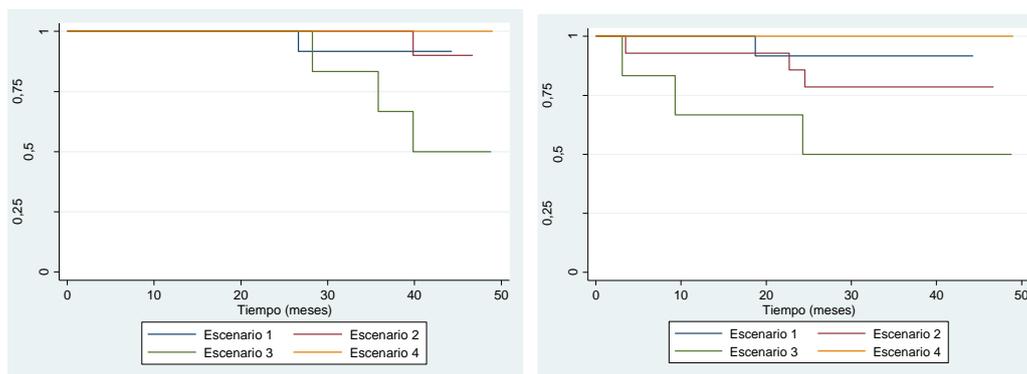


Figura 4.28. Supervivencia global (izquierda) y supervivencia libre de progresión (derecha) en el grupo de pacientes que recibió tratamiento adyuvante en función de las combinaciones de los SNPs seleccionados.

Tabla 4.31. Medianas de supervivencia global y supervivencia libre de progresión e incidencia de *exitus* y progresión en la población de pacientes que recibió terapia adyuvante, en función de la presencia o ausencia de la mutación en el SNP rs2271862.

Mediana (RIQ)	Toda la población adyuvante (n=37)	Salvaje (n=18)	Mutado (n=19)	p
SG	41,69 (5,82)	41,57 (6,58)	42,12 (5,82)	0,8912
Exitus	5 (13,51%)	4 (22,22%)	1 (5,26%)	
SLP	41,69 (13,26)	41,57 (6,88)	42,12 (14,58)	0,9758
Progresión	7 (18,92%)	4 (22,22%)	3 (15,79%)	

RIQ: rango intercuartílico; SG: supervivencia global; SLP: supervivencia libre de progresión.

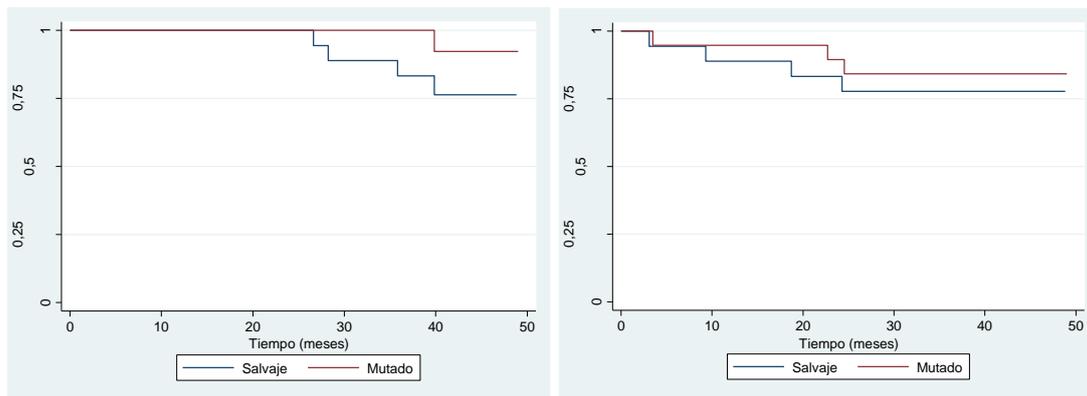


Figura 4.29. Supervivencia global (izquierda) y supervivencia libre de progresión (derecha) en la población que recibió tratamiento adyuvante desglosadas en función de la presencia o ausencia de la mutación en el SNP rs2271862.

4.4.2.1.2. Seguridad del tratamiento.

La seguridad del tratamiento también se exploró agrupando a los pacientes en cuatro escenarios atendiendo a la condición (salvaje o mutado) de los dos SNPs que se incluyeron como covariables predictoras del aclaramiento de los dos metabolitos de capecitabina, 5DFUR y del 5FU (tabla 4.32) y atendiendo a la condición (salvaje o mutado) del SNP rs2271862 (tabla 4.33). La incidencia de **plaquetopenia** en los pacientes mutados para el SNP rs2271862 fue inferior a la que presentaron los pacientes salvajes para dicho SNP (40,74% (11/27) frente a 71,42% (15/21)), con diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (p=0,034).

Tabla 4.32. Incidencia de las toxicidades relacionadas con el tratamiento, así como de las reducciones de dosis, retrasos interciclo y suspensiones precoces de capecitabina, desglosados en los cuatro escenarios indicados.

Efectos adversos	Escenario 1	Escenario 2	Escenario 3	Escenario 4	p
	W rs6720173 y rs2271862 (n=14)	W rs6720173 y M rs2271862 (n=19)	M rs6720173 y W rs2271862 (n=7)	M rs6720173 y rs2271862 (n=8)	
Cualquier toxicidad	14 (100%)	19 (100%)	7 (100%)	8 (100%)	-
Trastornos del sistema nervioso	11 (78,57%)	11 (57,89%)	6 (85,71%)	5 (62,50%)	0,431
Anemia	7 (50%)	11 (57,89%)	6 (85,71%)	5 (62,50%)	0,462
Astenia	12 (85,71%)	15 (78,95%)	7 (100%)	8 (100%)	
Mucositis	4 (28,57%)	4 (21,05%)	2 (28,57%)	0	0,412
Náuseas y vómitos	5 (35,71%)	9 (47,37%)	4 (57,14%)	3 (37,50%)	0,776
Diarrea	8 (57,14%)	12 (63,16%)	5 (71,43%)	3 (37,50%)	0,549
Eritrodisestesia palmo-plantar	7 (50%)	11 (57,89%)	3 (42,86%)	4 (50%)	0,911
Neutropenia	8 (57,14%)	7 (36,84%)	5 (71,43%)	6 (75%)	0,205
Plaquetopenia	10 (71,43%)	7 (36,84%)	5 (71,43%)	4 (50%)	0,181
Hiperbilirrubinemia	6 (42,86%)	4 (21,05%)	1 (14,29%)	2 (25%)	0,438
Otras toxicidades	2 (14,29%)	6 (31,58%)	1 (14,29%)	1 (12,5%)	0,529
Reducciones de dosis	6 (42,86%)	9 (47,37%)	3 (42,86%)	4 (50%)	0,985
Retrasos interciclo	5 (35,71%)	9 (47,37%)	2 (28,57%)	4 (50%)	0,758
Suspensiones precoces	3 (21,43%)	2 (10,53%)	3 (42,83%)	3 (37,5%)	0,240

W: salvaje; M: mutado.

Tabla 4.33. Incidencia de las toxicidades relacionadas con el tratamiento, así como de las reducciones de dosis, retrasos interciclo y suspensiones precoces de capecitabina, desglosados en función del SNP rs2271862 (salvaje o mutado).

rs2271862	Salvaje (n=21)	Mutado (n=27)	p
Cualquier toxicidad	21 (100%)	27 (100%)	-
Trastornos del sistema nervioso	17 (80,95%)	16 (59,26%)	0,108
Anemia	13 (61,90%)	16 (59,26%)	0,853
Astenia	19 (90,48%)	23 (85,19%)	0,582
Mucositis	6 (28,57%)	4 (14,81%)	0,244
Náuseas y vómitos	9 (42,86%)	12 (44,44%)	0,912
Diarrea	13 (61,90%)	15 (55,56%)	0,658
Eritrodisestesia palmo-plantar	10 (47,62%)	15 (55,56%)	0,585
Neutropenia	13 (61,90%)	13 (48,15%)	0,343
Plaquetopenia	15 (71,43%)	11 (40,74%)	0,034
Hiperbilirrubinemia	7 (33,33%)	6 (22,22%)	0,39
Otras toxicidades	3 (14,29%)	7 (25,93%)	0,325
Reducciones de dosis	9 (42,86%)	13 (48,15%)	0,715
Retrasos interciclo	7 (33,33%)	13 (48,15%)	0,302
Suspensiones precoces	6 (28,57%)	5 (18,52%)	0,411

La valoración de la **neutropenia** en la población de pacientes incluida en el estudio se realizó a partir de 349 determinaciones de niveles de neutrófilos en los 48 pacientes reclutados, con una mediana de 8 (1) determinaciones por paciente. En la tabla 4.34 se detalla la mediana, el rango intercuartílico y el coeficiente de variación (%) de los niveles de neutrófilos ($\times 10^9/L$) desglosados por ciclo de tratamiento.

Tabla 4.34. Mediana, rango intercuartílico y coeficiente de variación de los niveles de neutrófilos ($\times 10^9/L$) agrupados por ciclo de tratamiento.

Ciclo de tratamiento	Mediana (RI) mcg/ml	CV (%)
1 (n=47)	4 (1,8)	40,29
2 (n=47)	3 (1,9)	46,43
3 (n=46)	3,35 (2,3)	136,59
4 (n=46)	2,8 (1,8)	45,44
5 (n=44)	2,5 (1,55)	43,03
6 (n=44)	2,45 (1,95)	49,02
7 (n=39)	2,4 (1,9)	51,55
8 (n=36)	2,35 (2)	48,22

RI: rango intercuartílico; CV: coeficiente de variación.

En la figura 4.30 se representa en escala logarítmica la evolución temporal de los niveles de neutrófilos ($\times 10^9/L$) a lo largo de los diferentes ciclos de tratamiento y en la figura 4.31 los perfiles individuales.

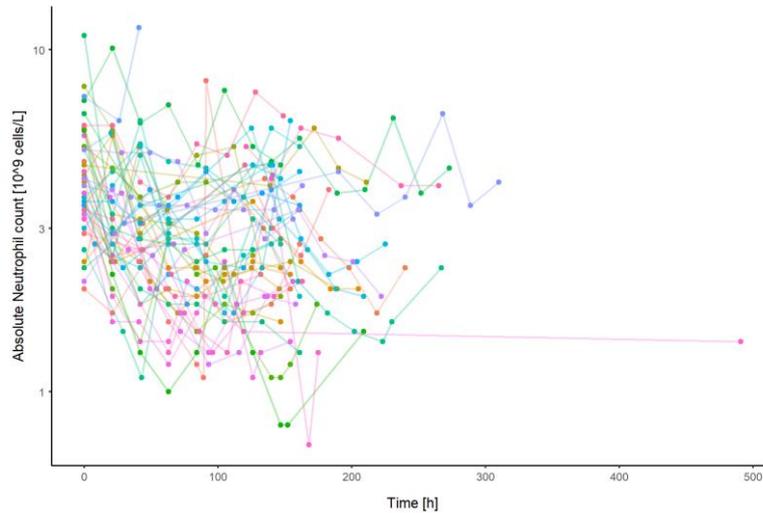


Figura 4.30. Representación gráfica en escala logarítmica de la evolución temporal de los niveles de neutrófilos ($\times 10^9/L$) determinados en la población de estudio.

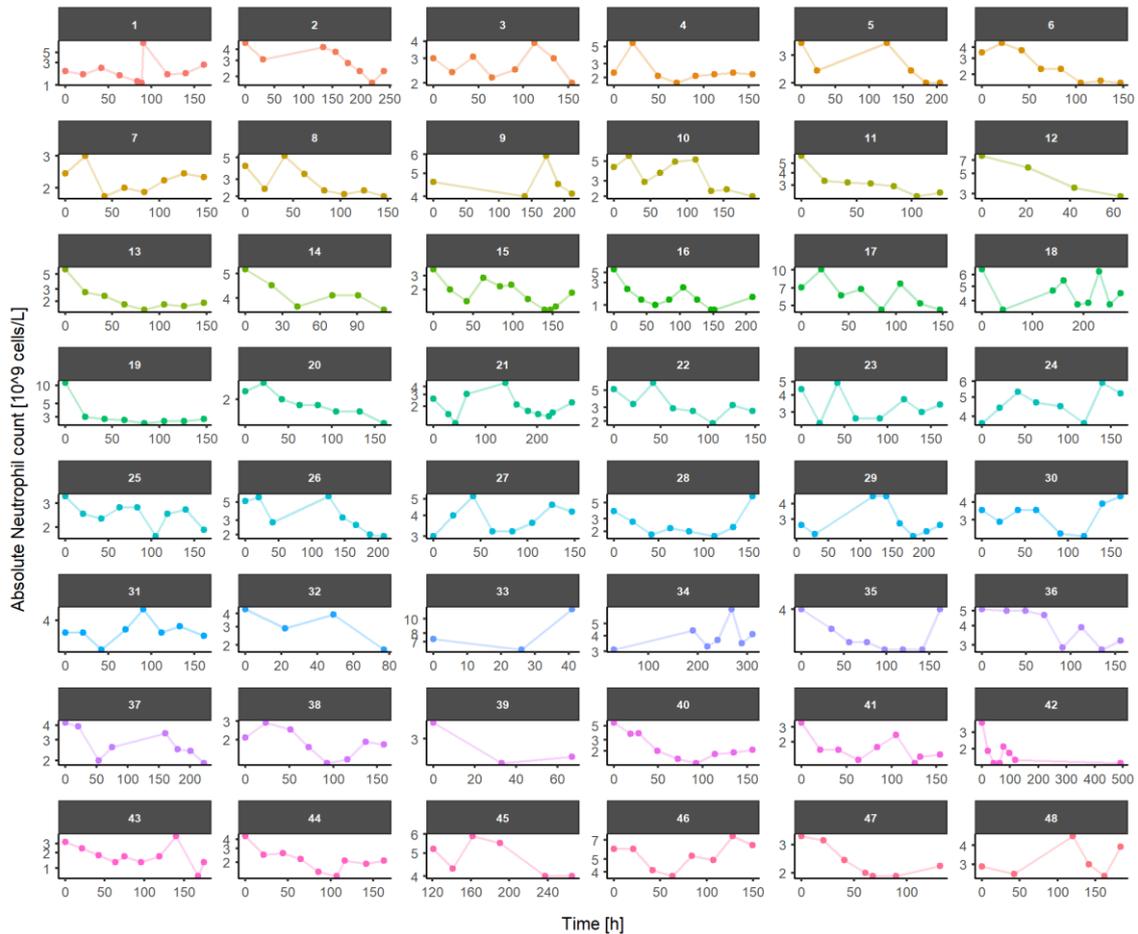


Figura 4.31. Representación gráfica en escala logarítmica de la evolución temporal de los niveles de neutrófilos ($\times 10^9/L$) de cada paciente del estudio.

4.4.2.2. Desarrollo y evaluación del modelo farmacodinámico estructural de neutropenia.

El modelado farmacodinámico se ha desarrollado utilizando la variable de neutropenia, ya que se manifestó en un 54,17% de la población (26/48) y se disponía de determinaciones de esta variable durante todo el periodo de seguimiento.

Los principales modelos farmacodinámicos estudiados se resumen en la tabla 4.35. Entre ellos se destaca en **negrita** el modelo farmacodinámico estructural seleccionado (modelo 5), que sigue un modelo de efecto lineal descrito en la ecuación 2.4. Se realizó una aproximación lineal, a través de la utilización de macroconstantes, empleando el modelo empírico de neutropenia descrito por Frieberg et al¹⁵, para relacionar la exposición a capecitabina y sus metabolitos con la aparición de neutropenia asociada al tratamiento, según lo descrito en la figura 3.4.

Tabla 4.35. Principales modelos farmacodinámicos estructurales de neutropenia estudiados.

N°	Descripción del modelo Modelo de Friberg (3 compartimentos de tránsito y un compartimento periférico con las células circulantes)	Modelo de referencia	N° de parámetros de efectos fijos	N° de parámetros de efectos aleatorios	FMO	Δ FMO	BIC	ΔBIC
1	con γ fijada a 1	-	5	4	2305	-	2323	-
2	con MTT fijado a 96 horas y γ fijada a 0,1	1	5	4	1930	-375	1960	-363
3	con MTT fijado a 96 horas	2	5	4	1916	-389	1951	-371
4	con γ fijada a 0,1	3	5	4	1910	-395	1945	-377
5		4	5	4	1903	-402	1944	-378

FMO: función objetivo; ΔFMO: incremento de la función objetivo; BIC: criterio de información bayesiano; ΔBIC: incremento del criterio de información bayesiano; MTT: media del tiempo de tránsito (MTT); γ : exponente del cociente del mecanismo de retroalimentación positiva a partir de los niveles de células circulantes periféricas (Eo/E)^γ.

El modelo estructural básico que mejor describió los datos disponibles (modelo 5, tabla 4.35) fue un modelo lineal, sin necesidad de fijar el valor de ningún parámetro.

La **VII** de los parámetros farmacodinámicos se modeló de forma aditiva. Dado que en el proceso de modelado se utilizó la alternativa denominada *MU transformation de las thetas*, el modelo de varianza interindividual utilizado en todos ellos fue el modelo exponencial, de igual modo que se reflejaba en la ecuación 4.1.

A continuación, se evaluó la correlación entre la VII de los parámetros estudiados.

En lo que respecta a la **VR**, se evaluaron las diferentes combinaciones de distribución (normal, lognormal y logitnormal) y de tipo de error (constante, proporcional, aditivo-proporcional y aditivo-exponencial). Finalmente, el modelo de VR seleccionado fue el aditivo, siendo modelado como parámetro y fijando el valor de “ σ ” a uno, para facilitar la convergencia del modelo.

Los **gráficos de bondad de ajuste** del modelo farmacodinámico estructural (sin covariables), seleccionado para describir el efecto neutropénico de la capecitabina y sus metabolitos en pacientes con cáncer colorrectal, se muestran en la figura 4.32. En ella se representan PRED vs OBS, IPRED vs OBS, IPRED vs IWRES y tiempo vs IWRES. A continuación, en la figura 4.33 se muestran OBS representados como puntos e IPRED representados como líneas, en función del tiempo, para cada uno de los 48 pacientes estudiados.

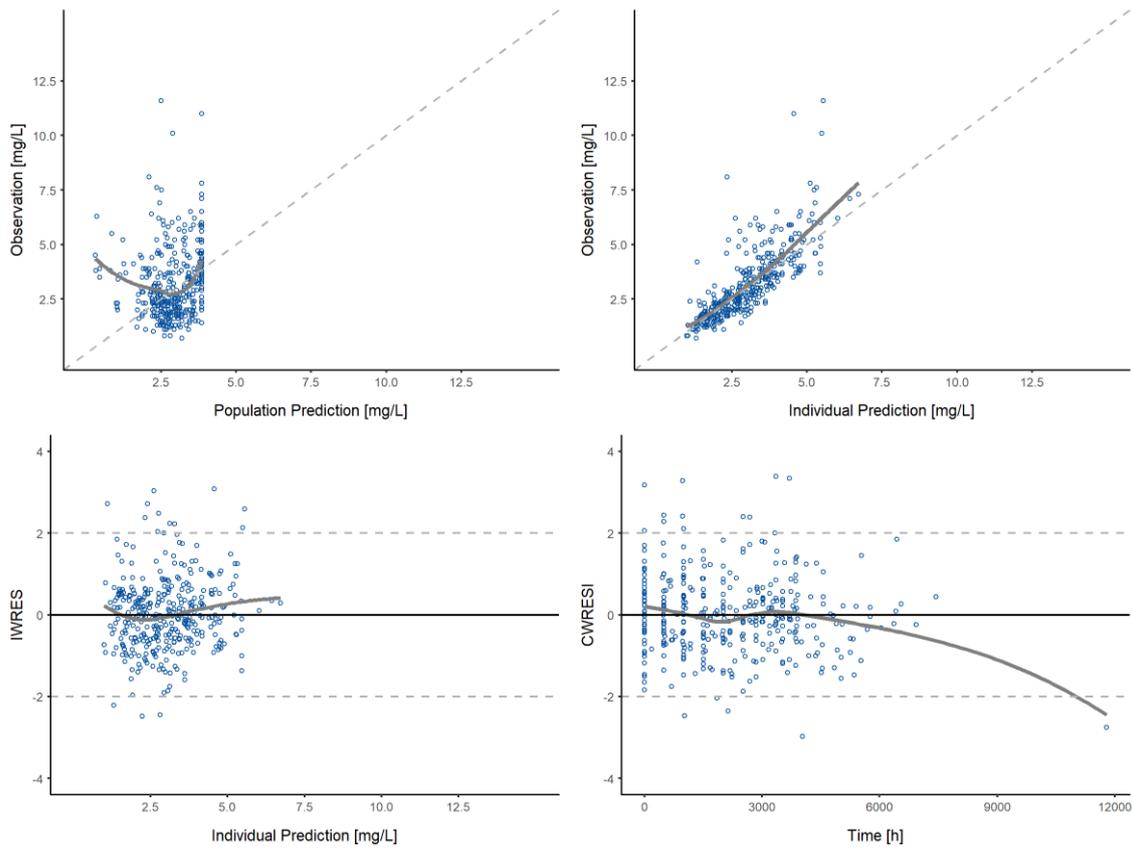


Figura 4.32. Gráficos de bondad de ajuste del modelo farmacodinámico estructural básico (sin covariables) desarrollado para describir la neutropenia asociada al tratamiento con capecitabina. La línea continua representa la línea de tendencia y en las dos gráficas superiores la discontinua la línea de identidad.

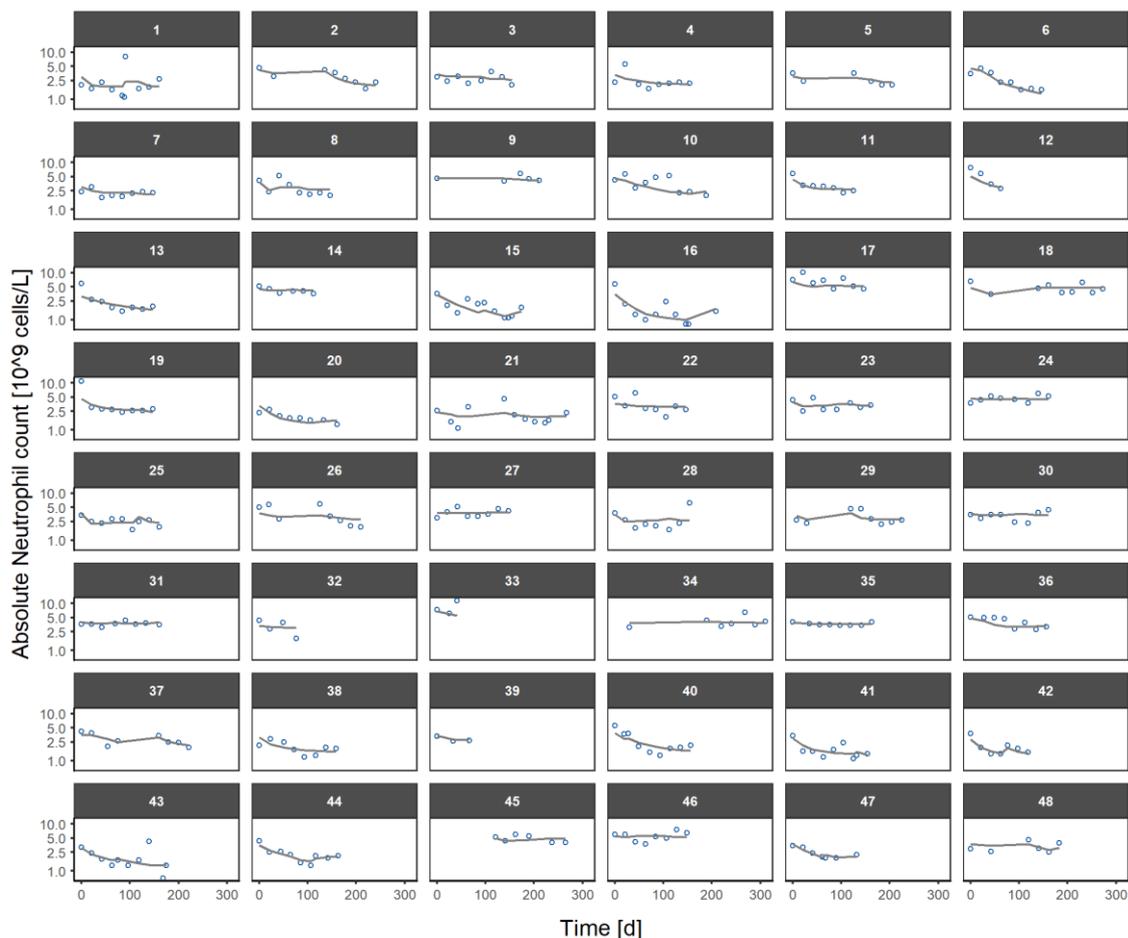


Figura 4.33. Evolución temporal del recuento absoluto de neutrófilos observados para cada paciente incluido en el estudio, representados por puntos, y valores individuales predichos, representados por líneas, por el modelo farmacodinámico estructural básico (sin covariables) desarrollado para describir la neutropenia asociada al tratamiento con capecitabina.

Los **parámetros farmacodinámicos poblacionales** del modelo de neutropenia desarrollado en pacientes tratados con capecitabina (modelo 5) con sus correspondientes errores de predicción, expresados como error estándar residual (%) se muestran en la tabla 4.36.

Tabla 4.36. Parámetros farmacodinámicos poblacionales y errores de estimación del modelo farmacodinámico seleccionado (modelo 5; tabla 4.35) para describir la neutropenia asociada al tratamiento con capecitabina.

	Parámetros	Valor	RSE (%)	IC95%
Modelo estructural	E_0 ($\times 10 \cdot E_9/L$)	3,85	3,70	-3,40; 11,10
Parámetros de efecto fijo	MTT (horas)	37,4	27,50	-16,50; 91,30
	γ	0,0156	13,10	-25,66; 25,69
	Pendiente (ml/mcg)	0,0183	27,80	-54,47; 54,51
	Error aditivo	28,5	7,10	-13,63; 14,20
Modelo estadístico	ωE_0 (%)	23,2	0,9	21,44; 24,96
Efectos aleatorios	ω MTT (%)	162,2	0,1	162,00; 162,40
a) Variabilidad interindividual	$\omega \gamma$ (%)	112,2	16,5	79,86; 144,54
	ω pendiente (%)	121,7	0,5	120,72; 122,68
	Corr $\omega E_0 - MTT$ (%)	61,2	0,0018	61,20; 61,20
	Corr $\omega \gamma - E_0$ (%)	98	0,0404	97,92; 98,08
	Corr $\omega \gamma - MTT$ (%)	44,2	0,0117	44,18; 44,22
	Corr $\omega SLP - E_0$ (%)	60,3	0,0358	60,23; 60,37
	Corr $\omega SLP - MTT$ (%)	99,9	0,0142	99,87; 99,93
	Corr $\omega SLP - \gamma$ (%)	43,4	0,199	43,01; 43,79
b) Error residual	Error aditivo capecitabina		1 FIX	

Figura 4.34. Representación gráfica en escala normal de la prueba *Prediction corrected visual predictive check* realizada con el modelo farmacodinámico estructural básico de neutropenia asociada al tratamiento con capecitabina. Como se aprecia los percentiles 5, 50 y 95% de los datos observados se mantienen dentro del intervalo de confianza del 90% de los percentiles del 5%, 50% y 95% de los datos simulados.

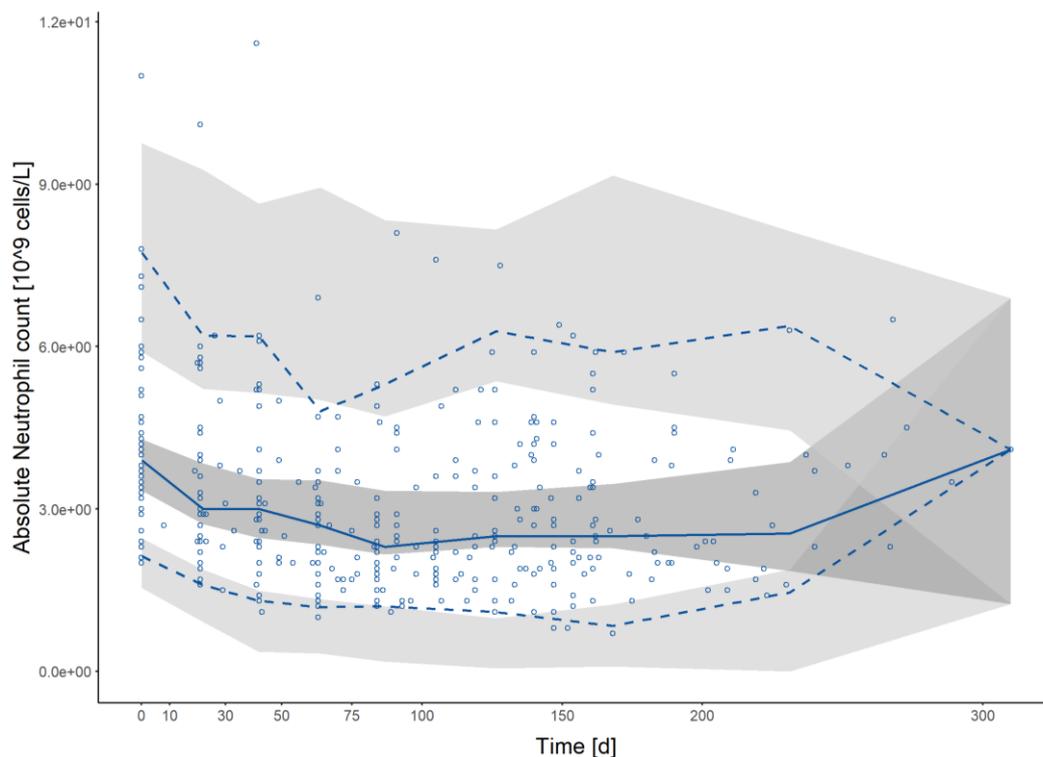


Figura 4.34. Representación gráfica en escala normal de la prueba *prediction corrected visual predictive check* realizada con el modelo farmacodinámico estructural básico de neutropenia asociada al tratamiento con capecitabina del modelo. Los percentiles 5, 50 y 95% de los datos observados estuvieron dentro del intervalo de confianza del 90% de los percentiles del 5%, 50% y 95% de los datos simulados.

4.4.2.3. Selección de covariables, obtención, evaluación y validación del modelo farmacodinámico final de neutropenia.

A continuación se describe el proceso a través del cual se seleccionaron la covariable que explicó parte de la variabilidad interindividual de uno de los parámetros farmacodinámicos, así como la evaluación y validación del modelo de neutropenia final.

4.4.2.3.1. Inclusión secuencial y posterior exclusión de covariables.

En la tabla 4.37 se muestran los parámetros de bondad de ajuste FMO, AIC, y BIC del modelo de neutropenia obtenido tras la inclusión de las covariables indicadas sobre el parámetro que describe la relación lineal entre el efecto (neutropenia) y la exposición al fármaco. El modelo de referencia utilizado fue el modelo farmacodinámico estructural básico (sin covariables, modelo 5, tabla 4.35).

Tabla 4.37. Parámetros de bondad de ajuste obtenidos tras la inclusión de las covariables indicadas en el modelo de neutropenia en los pacientes tratados con capecitabina. El modelo farmacodinámico de referencia fue el estructural básico (sin covariables, modelo 5, tabla 4.35).

Parámetro	Covariable	FMO	AIC	BIC	ΔFMO
Modelo estructural básico (sin covariables)	-	1903	1917	1944	-
Pendiente	Oxaliplatino	1886	1902	1933	-17
	rs2271862	1905	1921	1952	+2
	rs6720173	1910	1926	1957	+7
	Oxaliplatino y rs2271862	1922	1940	1975	+19

FMO: función objetivo; AIC: criterio de información de Akaike; BIC: criterio de información bayesiano; ΔFMO: incremento de la función objetivo; CI: aclaramiento; Alag: periodo de latencia.

A juzgar por los parámetros de bondad de ajuste analizados, la inclusión del *tratamiento concomitante con oxaliplatino* sobre la pendiente es el que mejor explica el modelo farmacodinámico de neutropenia en los pacientes tratados con capecitabina. Por ello, este fue el considerado como modelo farmacodinámico final.

El modelo farmacodinámico seleccionado se describe en las ecuaciones que se detallan en la tabla 4.38. En dicha tabla, se muestra como, tras la inclusión de la covariable *tratamiento concomitante con oxaliplatino* en la pendiente de la relación entre el efecto y la exposición al fármaco, la VII del parámetro se redujo un 79,7% (121,7 vs 42,0).

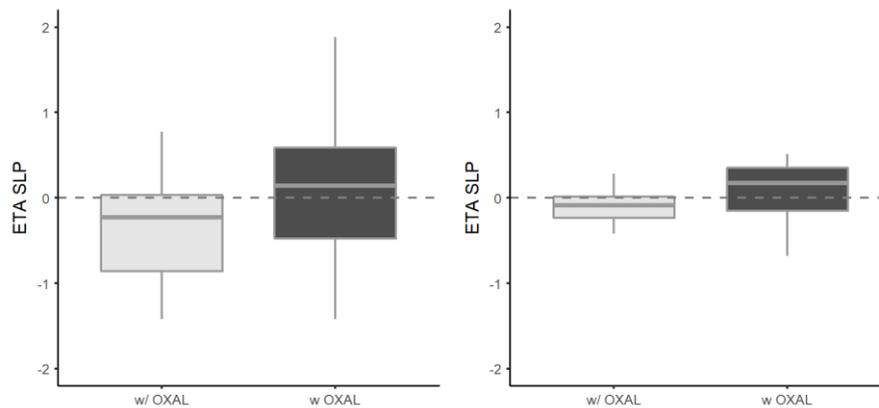
Tabla 4.38. Valor de los parámetros y de las variabilidades del modelo farmacodinámico de neutropenia (básico y final) en los pacientes tratados con capecitabina.

	Parámetros	Modelo básico		Modelo final (con covariables)		
		Valor	RSE (%)	Valor	RSE (%)	IC95%
Modelo estructural Parámetros de efectos fijos	E_0 ($\times 10^9/L$)	3,85	3,70	3,87	5,00	-5,93; 13,67
	$\log(E_0) = \log(E_0_pop) + \eta_{E_0}$					
	MTT (horas)	37,4	27,50	204	9,30	185,77; 222,23
	$\log(MTT) = \log(MTT) + \eta_{MTT}$					
	γ	0,015	13,10	0,0599	3,60	-7; 7,12
	$\log(\gamma) = \log(\gamma) + \eta_{\gamma}$	6				
	SLP (ml/mcg)	0,018	27,80	0,0309	6,40	-12,51; 12,57
	$\log(SLP) = \log(SLP) + \beta_{SLP_oxaliplatino_1}[\text{oxaliplatino} = 1] + \eta_{SLP}$	3				
	Error aditivo	28,5	7,10	28,2	6,70	-12,85; 13,41
	$\beta_{SLP_oxaliplatino_1}$	-	-	2,86	7,80	-12,43; 18,15
Modelo estadístico Efectos aleatorios	ωE_0 (%)	23,2	0,9	26,2	0	0
a) Variabilidad interindividual	ω MTT (%)	162,2	0,1	67,4	8,4	50,94; 83,86
	ω γ (%)	112,2	16,5	21,8	0	0
	ω SLP (%)	121,7	0,5	42,0	0,1	41,80; 42,20
	Corr $\omega E_0 - MTT$ (%)	61,2	0,0018	2,3	0,0385	2,22; 2,38
	Corr $\omega \gamma - E_0$ (%)	98	0,0404	33,2	0,0118	33,18; 33,22
	Corr $\omega \gamma - MTT$ (%)	44,2	0,0117	-93,8	0,0118	-93,82; -93,78
	Corr ω SLP - E_0 (%)	60,3	0,0358	-34	0,0226	-34,04; -33,96
	Corr ω SLP - MTT (%)	99,9	0,0142	93,4	0,0224	93,36; 93,44
	Corr ω SLP - γ (%)	43,4	0,199	-100	0,0001	-100,00; -100,00
b) Error residual	Error aditivo capecitabina			1 FIX		

RSE(%): error estándar relativo; IC95%: intervalo de confianza al 95%; E_0 : efecto farmacológico basal; MTT: media del tiempo de tránsito (MTT); γ : exponente del cociente del mecanismo de retroalimentación positiva a partir de los niveles de células circulantes periféricas (E_0/E)^γ, SLP: pendiente de la recta.

En aquellos pacientes en los que no se administró oxaliplatino de forma concomitante con capecitabina, el valor típico poblacional de la pendiente presenta un valor de 0,0309 ml/mcg, mientras que en aquellos pacientes en los que se administró oxaliplatino, la pendiente se incrementa a 0,0884 ml/mcg, lo que supone un incremento en el valor del parámetro del 286%.

En la figura 4.35 se muestra la VII de la pendiente obtenida en el modelo farmacodinámico de neutropenia en los pacientes tratados con capecitabina asociada o no con oxaliplatino. Modelo farmacodinámico estructural básico en la gráfica de la izquierda y modelo farmacodinámico final en la gráfica de la derecha.



Figuras 4.35. Variabilidad interindividual de la pendiente obtenida en el modelo farmacodinámico estructural básico de neutropenia en los pacientes tratados con capecitabina (izquierda) y la obtenida en el modelo farmacodinámico final (derecha).

Los **gráficos de bondad de ajuste** del modelo farmacodinámico final de neutropenia en los pacientes tratados con capecitabina con cáncer colorrectal, se muestran en la figura 4.36. En ella se representan PRED vs OBS, IPRED vs OBS, IPRED vs IWRES y tiempo vs CWRESI. A continuación, en la figura 4.37 se muestran OBS representados como puntos e IPRED representados como líneas, en función del tiempo, para cada uno de los 48 pacientes estudiados.

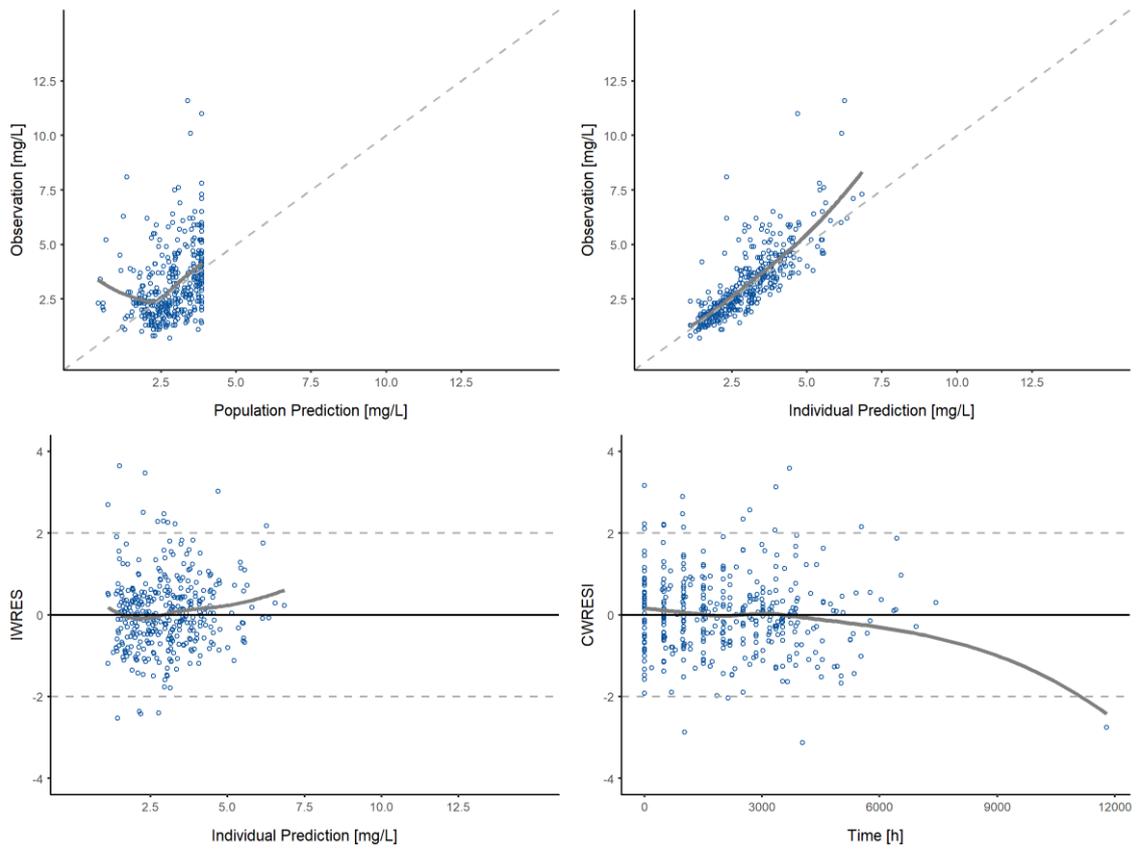


Figura 4.36. Gráficos de bondad de ajuste del modelo farmacodinámico final de neutropenia en pacientes con cáncer colorrectal tratados con capecitabina. La línea continua representa la línea de tendencia y en las dos gráficas superiores la discontinua la línea de identidad.

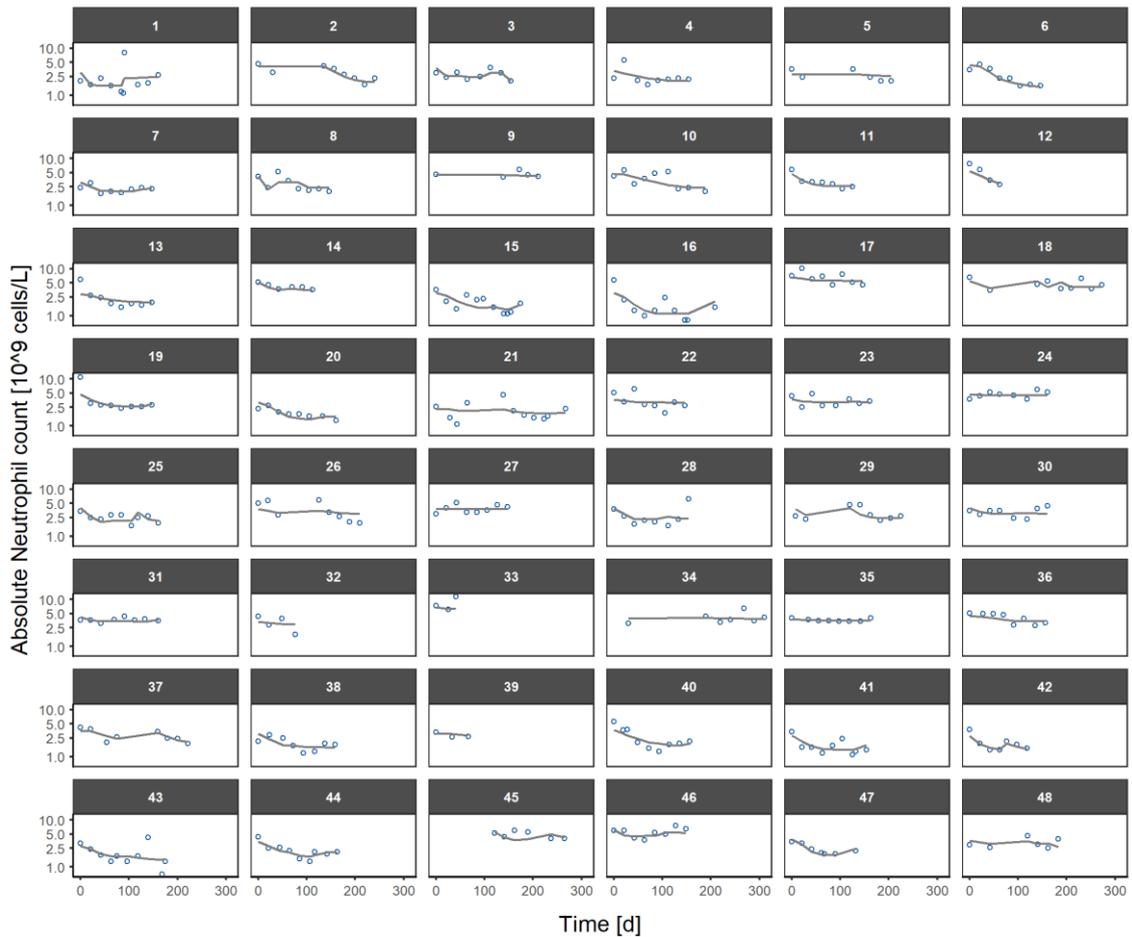


Figura 4.37. Evolución temporal de los valores de recuento absoluto de neutrófilos observados para los pacientes incluidos en el estudio, representados por puntos, y valores individuales predichos, representados por líneas, por el modelo farmacodinámico final (con covariables) desarrollado para describir la neutropenia asociada al tratamiento con capecitabina.

En la figura 4.38 se muestran los gráficos *predicted corrected visual predictive check* en los que se puede observar que el modelo farmacodinámico final seleccionado describe satisfactoriamente los datos experimentales disponibles.

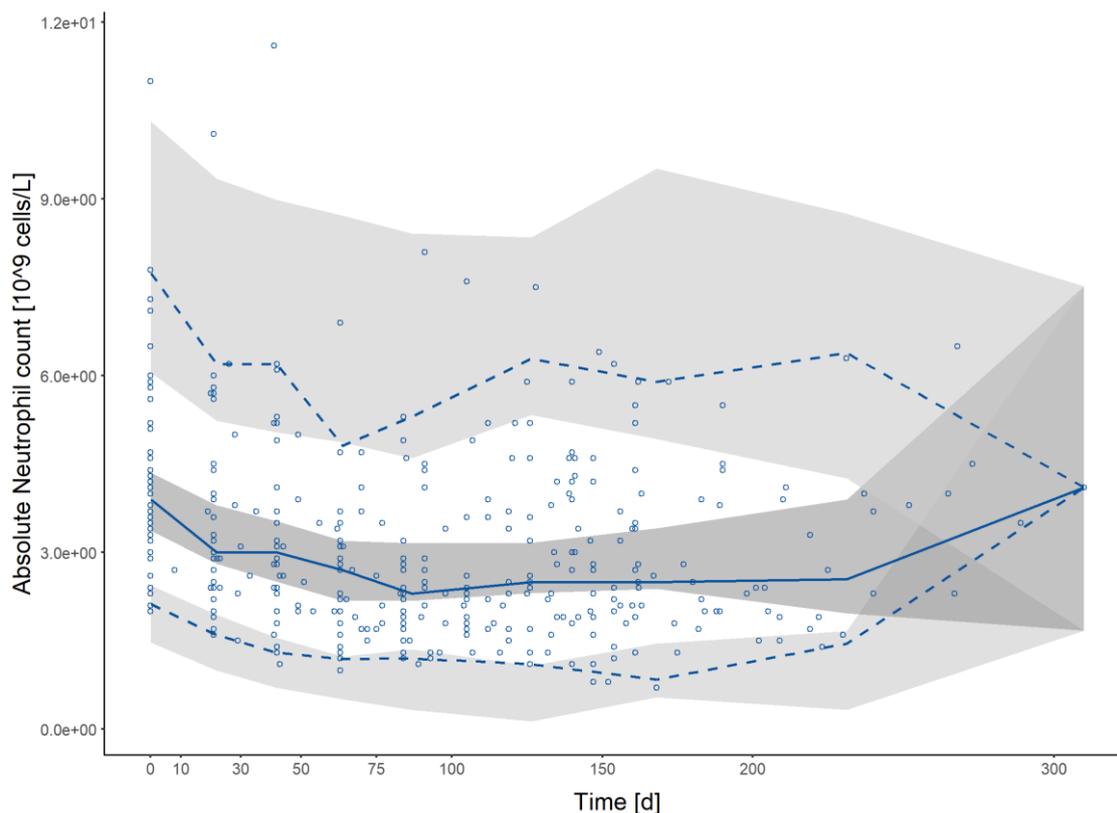


Figura 4.38. Representación gráfica en escala normal de la prueba *prediction corrected visual predictive check* realizada con el modelo farmacodinámico final de neutropenia asociada al tratamiento con capecitabina del modelo. Los percentiles 5, 50 y 95% de los datos observados estuvieron dentro del intervalo de confianza del 90% de los percentiles del 5%, 50% y 95% de los datos simulados.

4.4.2.4. Simulaciones a partir del modelo farmacodinámico.

A partir del modelo **farmacodinámico** de neutropenia en pacientes con carcinoma colorrectal tratados con capecitabina se realizaron simulaciones determinísticas de la evolución temporal de **neutrófilos** en 500 pacientes. Las dosis de capecitabina seleccionadas para realizar este ejercicio de simulación estuvieron comprendidas entre 500 y 2500 mg cada 12h. Así mismo, se consideró que el tratamiento se mantenía durante cuatro ciclos de tratamiento en monoterapia o en combinación con oxaliplatino. En la figura 4.39 se muestran los resultados obtenidos teniendo en cuenta, al igual que en los casos anteriores, los cuatro escenarios que reflejan la condición de mutado o de salvaje de los dos SNPs incluidos como covariables predictoras del aclaramiento plasmático del 5'-DFUR o del 5-FU.

Puede apreciarse el descenso y la mínima recuperación de neutrófilos durante los cuatro ciclos de tratamiento (ciclo 1: 0-21; ciclo 2: 21-42; ciclo 3: 42-63; ciclo 4: 63-84). Tras la

finalización del último ciclo de tratamiento, los neutrófilos recuperan los valores basales debido a la ausencia de fármaco.

La incidencia de neutropenia fue mayor en aquellos pacientes que recibieron tratamiento concomitante con **oxaliplatino** frente a los tratados en monoterapia. Además, independientemente del resultado de la mutación rs6728173, la presencia del genotipo **salvaje** para el SNP **rs2271862** condicionó la aparición de una mayor incidencia de neutropenia.

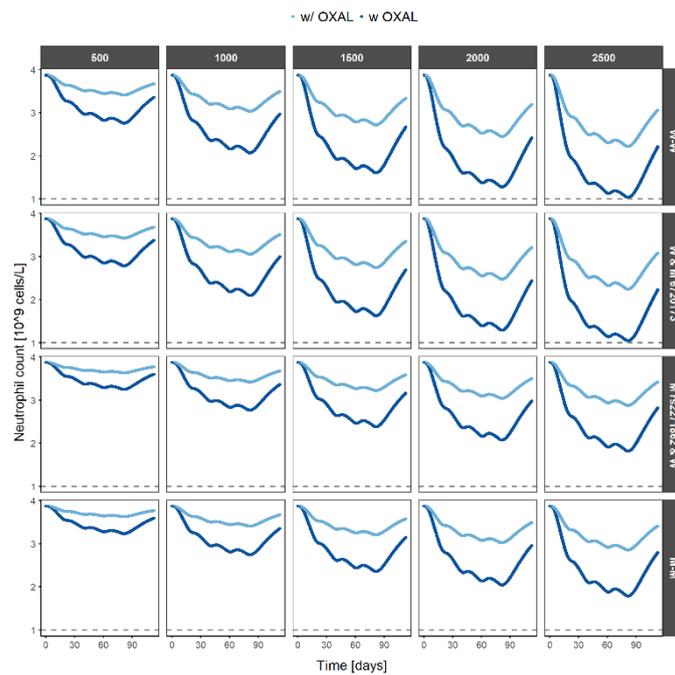


Figura 4.39. Evolución temporal de los valores de neutrófilos obtenida en los cuatro escenarios planteados en el ejercicio de simulación determinística de acuerdo con la condición mutada (M) o salvaje (W) de los SNPs que han sido incluidos en el modelo. Para cada dosis de capecitabina (entre 500 y 2500 mg cada 12h durante cuatro ciclos de tratamiento en monoterapia (w/ OXAL) y en combinación con oxaliplatino (w OXAL)) se simularon 500 pacientes. La línea horizontal discontinua refleja el valor de neutropenia grado 3 - 4 ($<1 \cdot 10^9/L$).

4.5. Propuesta de personalización del tratamiento con capecitabina.

Se estudió la relación entre la exposición a capecitabina y sus metabolitos y la efectividad y la seguridad del tratamiento, con el objetivo de definir un posible intervalo, en base al cual establecer la individualización de la posología de capecitabina en un futuro, en el caso de confirmarse también para el resto de reacciones adversas relacionadas con el tratamiento.

4.5.1. Selección de un intervalo de capecitabina.

El **límite inferior** del intervalo se exploró en base a la **efectividad** del tratamiento a través de curvas ROC realizadas en la población incluida en el estudio que recibió tratamiento adyuvante.

En términos de **SG**, el área bajo la curva ROC para capecitabina mostró una relación regular (0,74) y excelente para 5-FU (0,89). Estas relaciones se muestran en la tabla 4.39.

Tabla 4.39. Área bajo la curva ROC, punto de corte, sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo en términos de supervivencia global.

Compuesto	AUC ROC	Punto de corte AUC (mg·h/L)	S (% e IC95%)	E (% e IC95%)	VPP (%)	VPN (%)
Capecitabina	0,74 (0,57; 0,87)	8,66	100 (3,62; 62,4)	56,3 (39,3; 71,8)	26,3	100
5'-DFUR	0,45 (0,29; 0,62)	20,49	60 (23,1; 88,2)	43,8 (28,2; 60,7)	14,3	87,5
5-FU	0,89 (0,74; 0,97)	17,39	100 (3,62; 62,4)	81,3 (64,7; 91,1)	45,5	100

AUC ROC: área bajo la curva *receiver operating characteristic*; AUC: área bajo la curva de concentración plasmática; S: sensibilidad; E: especificidad; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo.

En las figuras 4.40-4.42 se muestran las curvas ROC para cada uno de los compuestos estudiados en términos de SG, representando a la izquierda, sensibilidad frente al inverso de la especificidad, y a la derecha, probabilidad de correcta identificación frente al AUC de cada uno de los diferentes compuestos.

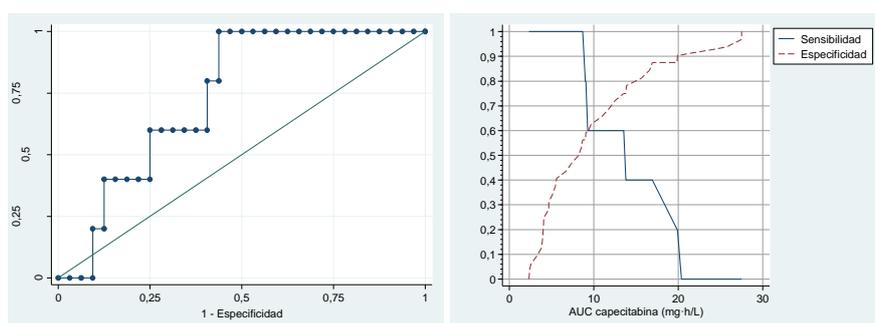


Figura 4.40. Curvas ROC para capecitabina en términos de supervivencia global en la población de estudio que recibió tratamiento adyuvante.

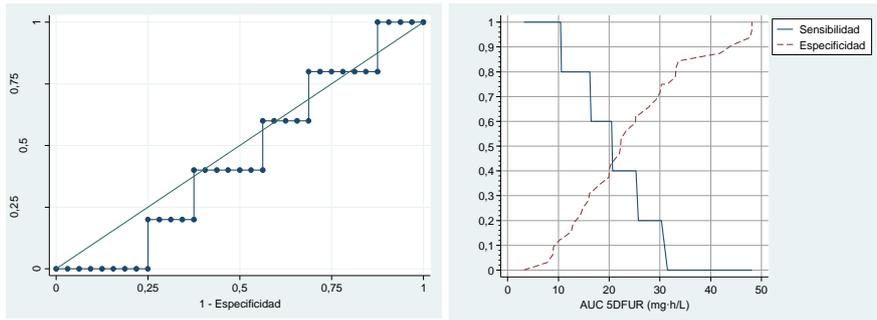


Figura 4.41. Curvas ROC para 5'-DFUR en términos de supervivencia global en la población de estudio que recibió tratamiento adyuvante.

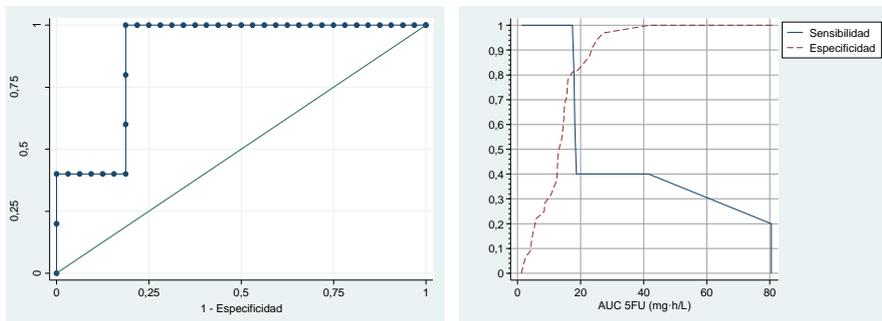


Figura 4.42. Curvas ROC para 5-FU en términos de supervivencia global en la población de estudio que recibió tratamiento adyuvante.

El **punto de corte** (AUC), entendido como límite inferior del intervalo en términos de SG, sugerido para **capecitabina** fue de **8,66 mg·h/L**, y de **17,39 mg·h/L** para **5-FU**.

En la tabla 4.40 se describe la SG para los pacientes cuyos valores de $AUC_{capecitabina}$ y de AUC_{5-FU} se situaron por encima y por debajo del punto de corte. **No se encontraron diferencias estadísticamente significativas** en términos de **SG** cuando el valor del AUC de uno u otro compuesto se situó por encima o por debajo de los puntos de corte sugeridos.

Tabla 4.40. Supervivencia global en los pacientes cuyos valores de AUC_{capecitabina} y de AUC_{5-FU} se situaron por debajo y por encima de los puntos de corte sugeridos.

Compuesto	Punto de corte AUC (mg·h/L)	SG en los pacientes con AUC por debajo del punto de corte (mediana, RIQ y n)	SG en los pacientes con AUC por encima del punto de corte (mediana, RIQ y n)	*P – valor
Capecitabina	8,66	41,57 (5,69) 18/37 (48,65%)	42,08 (6,84) 19/37 (51,35%)	0,3948
5-FU	17,39	42,12(5,62) 27/37 (72,97%)	40,76 (7,83) 10/37 (27,03%)	0,5961

AUC: área bajo la curva de concentración plasmática; SG: supervivencia global; RIQ: rango intercuartílico.
*Comparación de medianas mediante la prueba de Kruskal Wallis.

En términos de **SLP**, el área bajo la curva ROC para capecitabina y 5-FU mostró una relación regular (0,78 para capecitabina y 0,72 para 5-FU; tabla 4.41).

Tabla 4.41. Área bajo la curva ROC, punto de corte, sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo en términos de supervivencia libre de progresión.

Compuesto	AUC ROC	Punto de corte AUC (mg·h/L)	S (% e IC95%)	E (% e IC95%)	VPP (%)	VPN (%)
Capecitabina	0,78 (0,62; 0,90)	12,45	71,4 (35,9; 91,8)	76,7 (59,1; 88,2)	41,7	92,0
5'-DFUR	0,61 (0,45; 0,78)	25,25	57,1 (25; 84,2)	66,7 (48,8; 80,8)	28,6	87,0
5-FU	0,72 (0,56; 0,86)	17,39	71,4 (35,9; 91,8)	80 (62,7; 90,5)	45,5	92,3

AUC ROC: área bajo la curva receiver operating characteristic; AUC: área bajo la curva de concentración plasmática; S: sensibilidad; E: especificidad; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo.

En las figuras 4.43-4.45 se muestran las curvas ROC para cada uno de los compuestos estudiados en términos de SLP, representando a la izquierda, sensibilidad frente al inverso de la especificidad, y a la derecha, probabilidad de correcta identificación frente al AUC de cada uno de los diferentes compuestos.

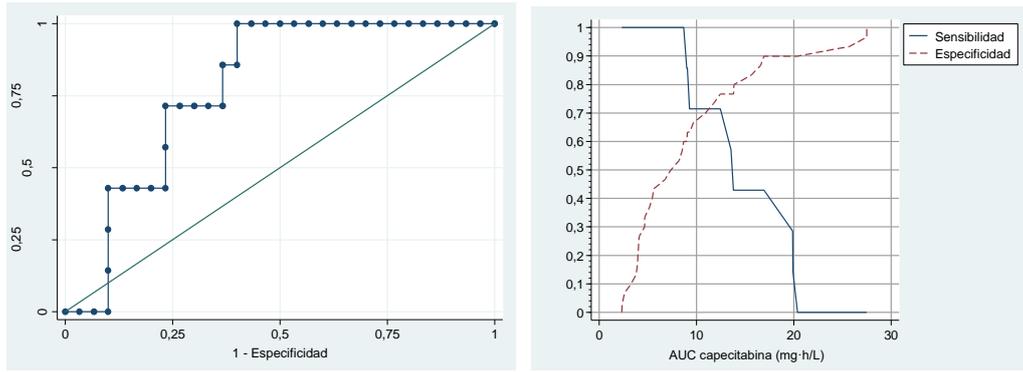


Figura 4.43. Curvas ROC para capecitabina en términos de supervivencia libre de progresión en la población de estudio que recibió tratamiento adyuvante.

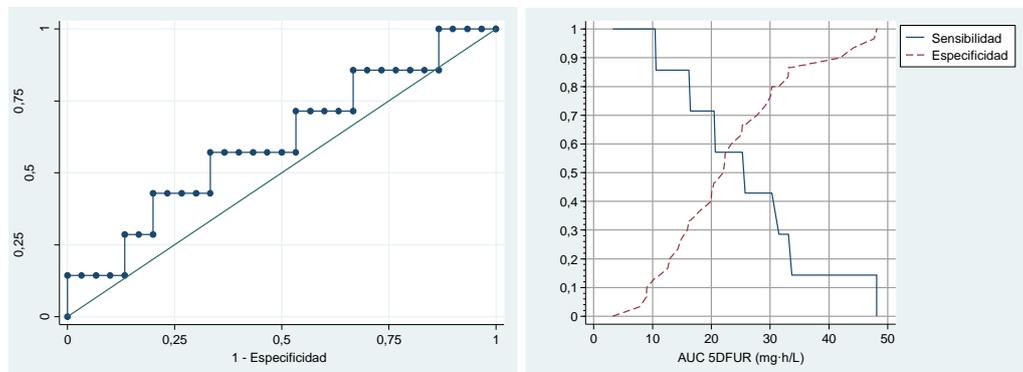


Figura 4.44. Curvas ROC para 5'-DFUR en términos de supervivencia libre de progresión en la población de estudio que recibió tratamiento adyuvante.

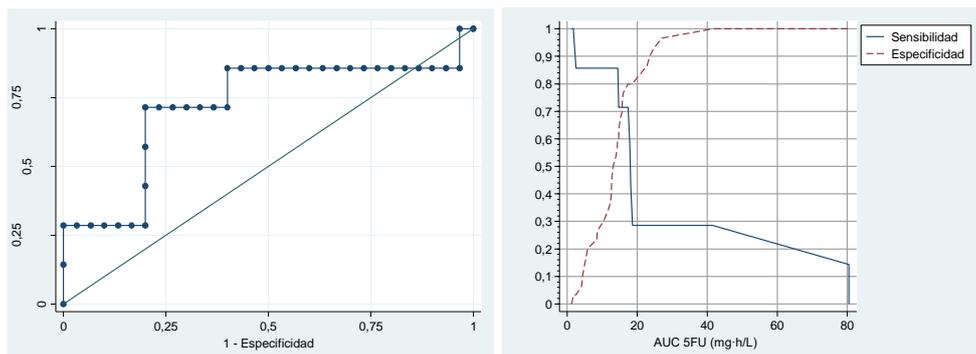


Figura 4.45. Curvas ROC para 5-FU en términos de supervivencia libre de progresión en la población de estudio que recibió tratamiento adyuvante.

El **punto de corte** (AUC), entendido como límite inferior del intervalo en términos de SLP, sugerido para **capecitabina** fue de **12,45 mg·h/L**, y de **17,39 mg·h/L** para **5-FU**.

En la tabla 4.42 se describe la SLP para los pacientes cuyos valores de $AUC_{\text{capecitabina}}$ y de $AUC_{5\text{-FU}}$ se situaron por encima y por debajo del punto de corte. **No se encontraron diferencias estadísticamente significativas** en términos de **SLP** cuando el valor del AUC de uno u otro compuesto se situó por encima o por debajo de los puntos de corte sugeridos.

Tabla 4.42. Supervivencia libre de progresión en los pacientes cuyos valores de $AUC_{\text{capecitabina}}$ y de $AUC_{5\text{-FU}}$ se situaron por debajo y por encima de los puntos de corte sugeridos.

Compuesto	Punto de corte AUC (mg·h/L)	SLP en los pacientes con AUC por debajo del punto de corte (mediana, RIQ y n)	SLP en los pacientes con AUC por encima del punto de corte (mediana, RIQ y n)	*P - valor
Capecitabina	12,45	41,69 (6,21) 25/37 (67,57%)	39,92 (23,50) 12/37 (32,43%)	0,6732
5-FU	17,39	42,12(7,40) 27/37 (72,97%)	39,39 (24,96) 10/37 (27,03%)	0,4315

AUC: área bajo la curva de concentración plasmática; SLP: supervivencia libre de progresión; RIQ: rango intercuartílico. *Comparación de medianas mediante la prueba de Kruskal Wallis.

El **límite superior** del intervalo en términos de neutropenia se estableció en base al $AUC_{5\text{-FU}}$ para el cual menos de un 5% de pacientes presentarían neutropenia grado 3 - 4. Estos valores se obtuvieron a partir de los ejercicios de simulación realizados utilizando la información proporcionada por el modelo de neutropenia final seleccionado. En la figura 4.46 se representan los resultados de las simulaciones estocásticas de los valores de $AUC_{5\text{-FU}}$ obtenidos en el cuarto ciclo de tratamiento. En la figura se representa en el eje de abscisas el parámetro **farmacocinético** de exposición al fármaco ($AUC_{5\text{-FU}}$) y en el eje de ordenadas el RAN, en monoterapia y en combinación con oxaliplatino, para los cuatro escenarios estudiados teniendo en cuenta la condición de los SNPs genéticos que se comportan como covariables predictoras del aclaramiento plasmático del 5²-DFUR y del 5-FU.

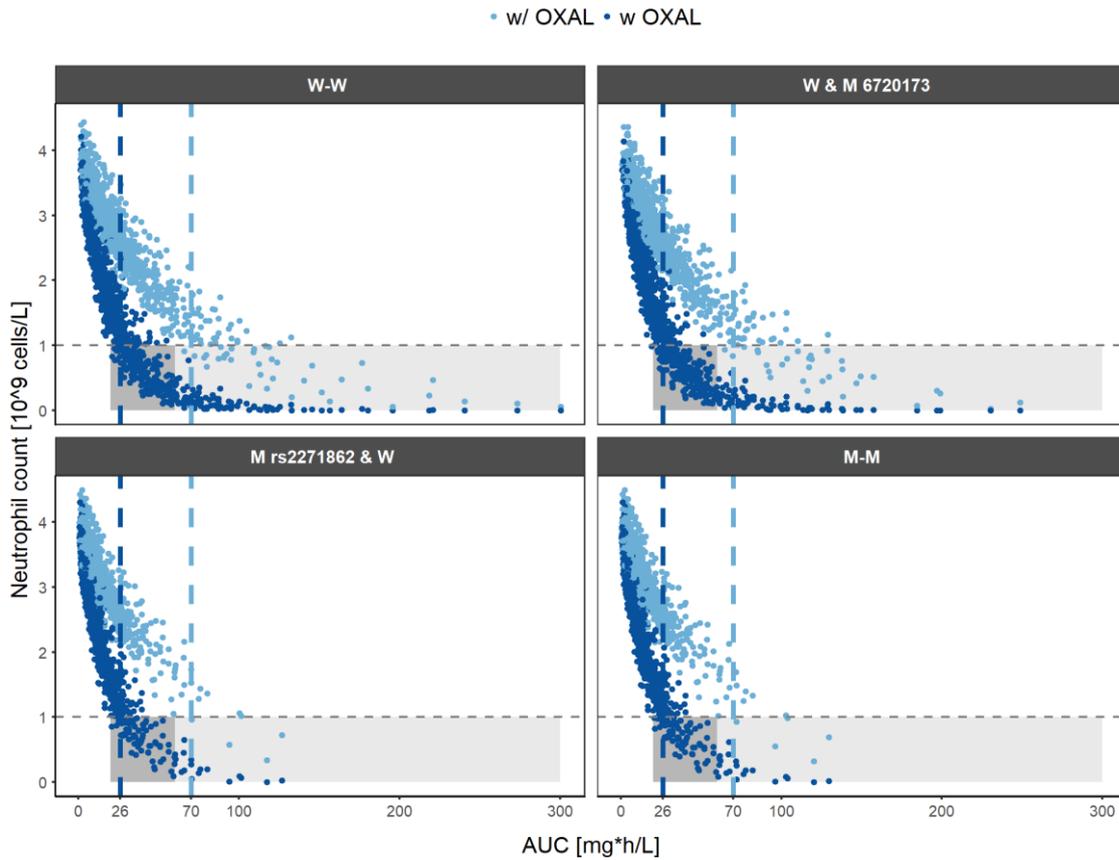


Figura 4.46. Simulaciones estocásticas de los $\text{AUC}_{5\text{-FU}}$ realizadas en base al modelo farmacocinético (eje x) frente al recuento de neutrófilos realizadas en base al modelo farmacocinético-farmacodinámico (eje y) en el cuarto ciclo de tratamiento, en monoterapia y en combinación con oxaliplatino, para cada una de las combinaciones de los SNPs seleccionados.

Sólo un 5% de los pacientes tratados con capecitabina **en combinación con oxaliplatino** con valores de $\text{AUC}_{5\text{-FU}}$ inferiores a **26,12 $\text{mg}\cdot\text{h/L}$** presentaron neutropenias grado 3 - 4, mientras que sólo un 5% de los pacientes tratados con capecitabina en **monoterapia** con valores de $\text{AUC}_{5\text{-FU}}$ inferiores a **70,37 $\text{mg}\cdot\text{h/L}$** presentaron neutropenias grado 3 - 4.

Estos fueron los valores de referencia para calcular los límites de seguridad de capecitabina en términos de neutropenia expresados como $\text{AUC}_{\text{capecitabina}}$, tanto en combinación con oxaliplatino como en monoterapia, y en función de los resultados del SNP rs2271862. Para ello, se representó en un eje de coordenadas el $\text{AUC}_{\text{capecitabina}}$ (eje x) frente al $\text{AUC}_{5\text{-FU}}$ (eje y), para los salvajes (a la izquierda) y para los mutados para el SNP rs2271862 (a la derecha), tal como se muestra en la figura 4.47.

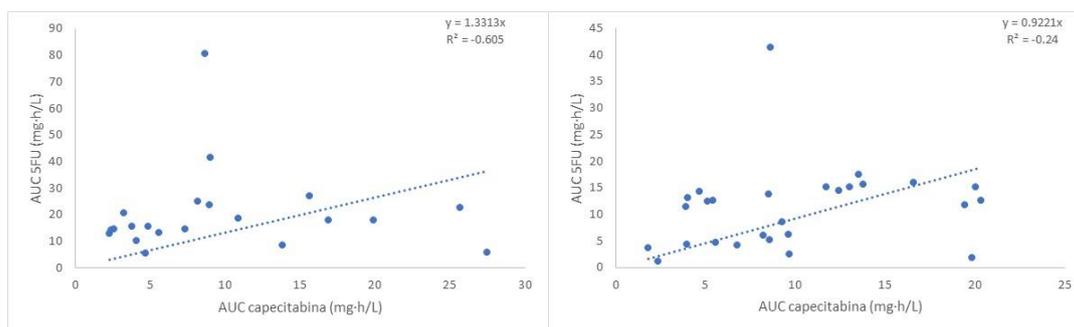


Figura 4.47. Relación lineal entre el AUC de capecitabina (eje x) y el AUC de 5-FU (eje y) para los salvajes (a la izquierda) y para los mutados para el rs2271862 (a la derecha).

Los resultados de los intervalos propuestos en función de los resultados de efectividad (límite inferior del intervalo) y seguridad del tratamiento (límite superior del intervalo) en pacientes con carcinoma colorrectal tratados con capecitabina, se detalla en las tablas 4.43 y 4.44.

Tabla 4.43. Valores de $AUC_{\text{capecitabina}}$ o $AUC_{5\text{-FU}}$ propuestos como límite inferior del intervalo utilizando criterios de efectividad del tratamiento con capecitabina en pacientes con carcinoma colorrectal.

Criterios para establecer el límite inferior del intervalo		AUC (mg·h/L) Límite inferior
Capecitabina	SG	8,66
	SLP	12,45
5-FU	SG y SLP	17,39

SG: supervivencia global; SLP: supervivencia libre de progresión.

Tabla 4.44. Valores de $AUC_{\text{capecitabina}}$ y $AUC_{5\text{-FU}}$ propuestos como límite superior del intervalo de seguridad en términos de neutropenia propuestos es base a que menos de un 5% de los pacientes con carcinoma colorrectal en tratamiento con capecitabina presentaran neutropenia grado 3 - 4. Se detallan los resultados teniendo en cuenta la terapia recibida (capecitabina en monoterapia o asociada con oxaliplatino) y considerando la condición del SNP rs2271862 (mutado o salvaje).

	Concomitante con oxaliplatino		Monoterapia	
	Salvaje	Mutado	Salvaje	Mutado
SNP rs2271862				
AUC (mg·h/L) objetivo				
Capecitabina	19,6	28,3	52,9	76,3
5-FU	26,1	26,1	70,4	70,4

SNP: polimorfismo de nucleótido único.

4.5.2. Individualización posológica.

Por último, con el fin de establecer unas pautas de dosificación individualizadas en base a las conclusiones del modelo PKPD, se representa en la figura 4.48, la probabilidad de presentar neutropenias grado 3 - 4 (figura inferior), para un intervalo de dosificación de capecitabina de entre 588 y 2.941 mg/m²/24h (dosis equivalentes a 500 y 2500 mg/12h/vo respectivamente, para un individuo de superficie corporal 1,7 m²) en monoterapia y en combinación con oxaliplatino, para cada una de las combinaciones de los SNPs seleccionados.

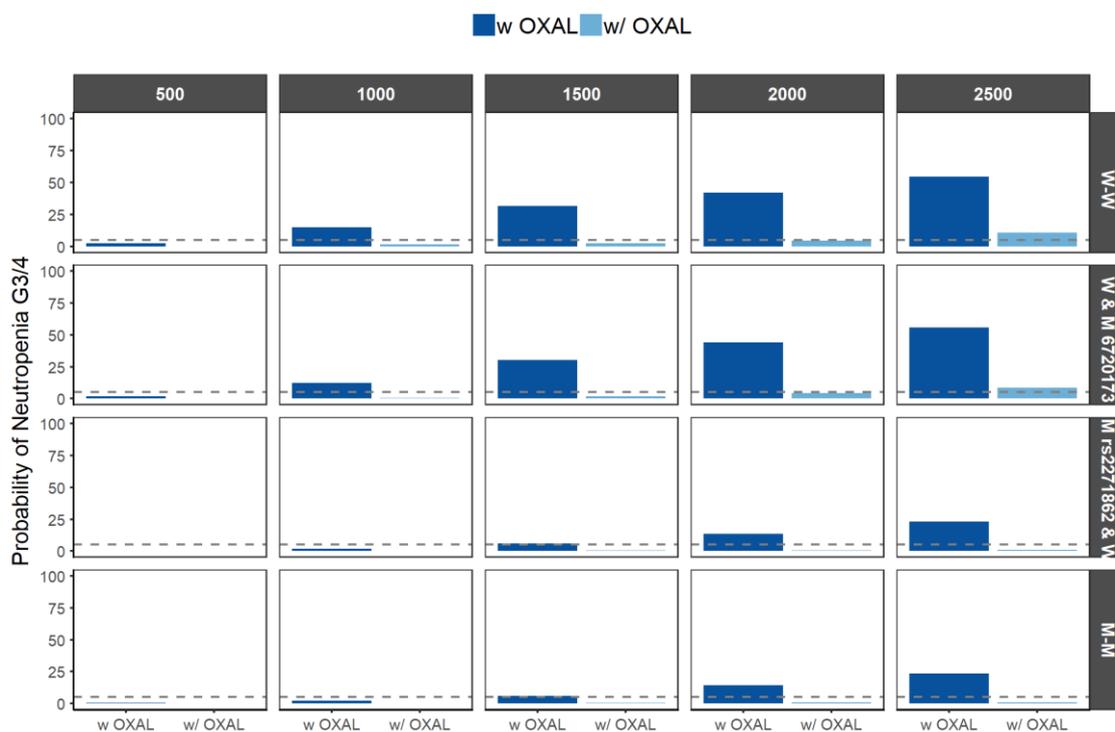


Figura 4.48. Probabilidad de presentar neutropenia grado 3 - 4, tras la administración de una dosis de capecitabina comprendida entre 588 y 2.941 mg/m²/24h (dosis equivalentes a 500 y 2500 mg/12h/vo respectivamente, para un individuo de superficie corporal 1,7 m²). La figura se detallan para tratamiento de capecitabina en monoterapia y en combinación con oxaliplatino para los cuatro escenarios de acuerdo con la condición de los SNPs (M: mutado o W: salvaje) que se comportan como covariable predictora del aclaramiento plasmático de 5²-DFUR o de 5-FU.

Los pacientes que son portadores del alelo **mutado** para el SNP **rs2271862** podrían recibir con seguridad dosis de entre **588 y 2.941 mg/m²/24h** (dosis equivalentes a 500 y 2500 mg/12h/vo respectivamente, para un individuo de superficie corporal 1,7 m²) en caso de que el tratamiento con capecitabina fuera en **monoterapia** y **1.176 mg/m²/24h** (dosis equivalentes a 1.000 mg/12h/vo respectivamente, para un individuo de superficie corporal 1,7 m²) cuando el tratamiento con capecitabina fuera en **combinación con oxaliplatino**.

Los pacientes portadores del alelo **salvaje** para el SNP **rs2271862** podrían recibir dosis de entre **588 y 2.941 mg/m²/24h** (dosis equivalentes a 500 y 2500 mg/12h/vo respectivamente, para un individuo de superficie corporal 1,7 m²) en caso de que el tratamiento con capecitabina fuera en **monoterapia** y de **588 mg/m²/24h** (dosis equivalentes a 500 mg/12h/vo

respectivamente, para un individuo de superficie corporal 1,7 m²) cuando el tratamiento con capecitabina fuera en **combinación con oxaliplatino**.

Capítulo 5. Discusión

5.1. Pacientes.

Todos los pacientes incluidos en el estudio fueron diagnosticados de cáncer colorrectal estadios II – IV y recibieron tratamiento quimioterápico en primera línea con XELOX, Beva_XELOX y capecitabina en monoterapia, asociados o no a radioterapia concomitante. A pesar de tratarse de una población bastante heterogénea, respecto a patología, estadio, indicación de tratamiento o esquema farmacoterapéutico, todos los pacientes tenían en común que nunca habían recibido tratamiento quimioterápico previo que pudiera provocar toxicidades tardías que dificultaran la evaluación de la seguridad del tratamiento con capecitabina.

Los pacientes tratados con la asociación de capecitabina con irinotecán, cuyo esquema recibe el nombre de XELIRI, fueron excluidos del estudio debido a la elevada incidencia (superior a uno de cada diez pacientes tratados) de diarrea tardía grave relacionadas con la administración de irinotecán²⁷², efecto adverso que supondría un factor de confusión en la valoración de la toxicidad gastrointestinal de capecitabina.

No se produjo ninguna pérdida ni exclusión de pacientes en el transcurso del estudio, lo cual resulta positivo dado que, si el grado de retención a lo largo del estudio no es adecuado, el conjunto de datos puede resultar insuficiente, ocasionar una disminución excesiva de la potencia y/o introducir sesgos que invaliden el trabajo²⁷³.

5.1.1. Potencia estadística del estudio.

En el presente estudio no se pudo calcular el tamaño muestral a priori para detectar diferencias en la exposición a 5-FU (AUC) en función de la presencia de determinados SNPs, ya que se desconocía cuál era el SNP estudiado de mayor relevancia clínica en términos de exposición a 5-FU; no obstante, tras realizarse una revisión del tamaño muestral de los estudios cinéticos y genéticos similares al proyecto aquí presentado (tabla 5.1), se observó que el 57% (8/14) de los estudios descritos se realizaron con tamaños muestrales inferiores a 48 pacientes, que fue el tamaño de muestra definido finalmente.

Tabla 5.1. Tamaño muestral de los estudios farmacocinéticos, farmacogenéticos y farmacocinéticos – farmacogenéticos indicados.

Estudios farmacocinéticos	N
Oyaga-Iriarte E, Insausti A, Bueno L, Sayar O, Aldaz A. Mining Small Routine Clinical Data: A Population Pharmacokinetic Model and Optimal Sampling Times of Capecitabine and its Metabolites. <i>J Pharm Pharm Sci.</i> 2019;22(1):112-121.	7
Valenzuela Jiménez B, Duart Duart MJ, Escudero Ortiz V, Nalda Molina R, Rebollo Liceaga J, Pérez Ruixó JJ. Desarrollo y validación de un modelo farmacocinético poblacional de 5-fluorouracilo para la personalización de su dosificación en pacientes con cáncer [abstract]. 53 Congreso de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Valencia 2008.	29
Capitain O, Asevoaia A, Boisdron-Celle M, Poirier AL, Morel A, Gamelin E. Individual fluorouracil dose adjustment in FOLFOX base don pharmacokinetic follow-up compared with conventional body-area-surface dosing: a phase II proof-of concept study. <i>Clin Colorectal Cancer.</i> 2012;11(4):263-7.	118
Gieschke R, Burger H, Reigner B, Blesch K, Steimer JL. Population pharmacokinetics and concentration effect relationships of capecitabine metabolites in colorectal cancer patients. <i>Br J Clin Pharmacol.</i> 2003;55(3):252-63.	481
Urien S, Rezaí K, Lokiec F. Pharmacokinetic modelling of 5-FU production from capecitabine. A population study in 40 adult patients with metastatic cancer. <i>J Pharmacokinet Pharmacodyn.</i> 2005;32(5-6):817-33.	40
Gieschke R, Reigner B, Blesch K, Steimar JL. Population Pharmacokinetic Analysis of the Major Metabolites of Capecitabine. <i>J Pharmacokinet Pharmacodyn.</i> 2002;29(1):25-47.	24
Farkouh A, Ettliger D, Schueller J, Georgopoulos A, Scheithauer W, Czejka M.. A rapid and simple HPLC assay for quantification of capecitabine for drug monitoring purposes. <i>Anticancer Res.</i> 2010;30(12):5207-11.	12
Reigner B, Watanabe T, Schüller J, Lucraft H, Sasaki Y, Bridgewater J, et al. Pharmacokinetics of capecitabine (Xeloda) in Japanese and Caucasian patients with breast cáncer. <i>Cancer Chemother Pharmacol.</i> 2003;52(3):193-201.	44
Estudios farmacogenéticos	N
Valenzuela Jiménez B, González Sales M, Escudero Ortiz V, Martínez Navarro E, Pérez Ruixó C, Rebollo Liceaga J, et al. Influence of genetic polymorphisms in UGT1A1, UGT1A7 and UGT1A9 on the pharmacokynetics of irinotecan, SN-38 and SN-38G. <i>Farm Hosp.</i> 2013;37(2):111-27.	72
van Kuilenburg AB, Maring JG, Schalhorn A, Terborg C, Schmalenberg H, Behnke D, et al. Pharmacokinetics of 5-fluorouracil in patients heterozygous for the IVS14+1G > A mutation in the dihydropyrimidine dehydrogenase gene. <i>Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids.</i> 2008;27(6):692-8.	13
Magnani E, Farnetti E, Nicoli D, Casali B, Savoldi L, Focaccetti C, et al. Fluoropyrimidine toxicity in patients with dihydropyrimidine deshydrogenase splice site variant: the need for futher revisión of dose and Schedule. <i>Intern Emerg Med.</i> 2013;8(5):417-23.	180
Jennings BA, Loke YK, Skinner J, Keane M, Chu GS, Turner R, et al. Evaluating predictive pharmacogenetic signatures of adverse events in colorectal cancer patients treated with fluoropirimidines. <i>PLoS One.</i> 2013 Oct 22;8(10):e78053.	254
Saif MW. Dihydropyrimidine dehydrogenase gene (DPYD) polymorphism among Caucasian and non-Caucasian patients with 5-FU- and capecitabine-related toxicity using full sequencing of DPYD. <i>Cancer Genomics Proteomics.</i> 2013;10(2):89-92.	227
Estudios farmacocinéticos y farmacogenéticos	N
Rudek MA, Connolly RM, Hoskins JM, Garrett-Mayer E, Jeter SC, Armstrong DK, et al. Fixed-dose capecitabine is feasible: results from a pharmacokinetic and pharmacogenetic study in metastatic breast cancer. <i>Breast Cancer Res Treat.</i> 2013;139(1):135-43.	45

De acuerdo con los resultados del estudio realizado, el SNP de mayor relevancia clínica en términos de exposición a 5-FU fue el rs2271862. Aunque su incidencia esperada según la bibliografía era del 31,3%, en nuestra muestra obtuvimos un 56,3% de pacientes mutados para dicho SNP. Esta proporción obtenida en nuestra cohorte respecto del valor de referencia permitió calcular la potencia del estudio para un tamaño de muestra de 48 pacientes y un riesgo alfa del 5%. A través del test de Wald y según el criterio universal de Goodman²⁷⁴, se alcanza una potencia del 94%, resultado que indica que la potencia del estudio es adecuada, ya que es superior al 80%, y explica que en el 94% de los casos en los que se observan diferencias estadísticamente significativas en el resultado de la variable de estudio en función del genotipo, éstas existen realmente.

5.2. Variables estudiadas.

5.2.1. Demográficas y antropométricas.

La proporción de hombres y mujeres que han participado en el estudio es similar a las que refiere la Sociedad Española de Oncología Médica¹ reportadas por el estudio GLOBOCAN 2012 en carcinoma colorrectal²⁷⁵ y extrapolados a los datos de la población española para el año 2018 proporcionada por el Instituto Nacional de Estadística, de una incidencia de carcinoma colorrectal de 26.746 casos en hombres (59,5%) y 18.191 casos en mujeres (40,5%).

El principal factor de riesgo para el cáncer colorrectal es la **edad**, siendo el 90% de los casos diagnosticados en personas mayores de 50 años¹, resultados similares a los reportados en el presente trabajo, en el que la media de edad de la población estudiada es de 65 años (IC95% 61,62 – 68,39).

Sin embargo, también se incluyó en el estudio un paciente con síndrome de Lynch de 26 años. La incidencia de carcinoma colorrectal antes de los 40 años varía del 0,8% al 15%²⁷⁵, las series publicadas durante la última década revelan una gran variación debido a los sesgos asociados a las experiencias de cada centro. En este grupo de población, una anamnesis que descarte las formas hereditarias como el síndrome de Lynch resulta fundamental, dado que resulta ser el síndrome de cáncer colorrectal hereditario más común, llegando a representar entre un 2 y un 5% de todos los cánceres colorrectales.

El estudio de la **etnia** se considera obligatorio en todos los estudios genéticos, ya que el genotipo de los pacientes está relacionado con la etnia. En este estudio la totalidad de los pacientes fueron caucásicos, por tanto, la etnia no se consideró un factor de confusión para la interpretación de los resultados genéticos.

La media de **índice de masa corporal** en la población estudiada (26,56 mg/m²; IC95%: 25,33 a 27,82) está tipificada como sobrepeso. La obesidad es la segunda causa más común (después del tabaco) y prevenible de carcinogénesis. En 2016, la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) encontró evidencia suficiente para apoyar la asociación entre el exceso de grasa corporal y cáncer de esófago, gástrico, colon, hígado, vesícula biliar, páncreas, mama y endometrio²⁷⁶. Sin embargo, sus bases biológicas no están totalmente esclarecidas. Si bien la reducción de peso, en no fumadores, es “el factor modificable” más importante sobre el riesgo de cáncer, se desconoce cuánto peso es necesario perder para reducir este riesgo, qué latencia existe para el desarrollo del beneficio y cómo influye sobre el riesgo la recuperación de peso²⁷⁷, asuntos que sin duda resultarán objeto de estudio durante los próximos años.

5.2.2. Relacionadas con la patología.

Todos los pacientes incluidos en el estudio presentaron adenocarcinomas, como era esperable puesto que más del 95% de las neoplasias malignas colorrectales presentan esta **histopatología**²⁷⁸. La **localización** más frecuente fue el recto (43,75%), seguido del intestino grueso izquierdo (27,08%) y del derecho (22,92%), estimaciones similares a las proporcionadas por la Sociedad Española de Oncología médica¹ que reporta una incidencia de cáncer de colon de un 66,93% frente a un 33,07% de recto. El pequeño tamaño muestral, así como la omisión de la localización del tumor primario en la historia clínica de tres pacientes, puede haber condicionado la desviación de la distribución. En los últimos años han sido múltiples los trabajos que defienden el hecho de que la ubicación del tumor es un factor de riesgo para la supervivencia global en pacientes que se someten a un tratamiento curativo para el cáncer de colon, siendo necesario por tanto, considerar la lateralidad como un factor de estratificación en futuros estudios de efectividad²⁷⁹. Sin embargo, dicho factor no se ha relacionado con la seguridad del tratamiento, por lo que no se ha considerado en el análisis farmacodinámico desarrollado en el presente trabajo.

Los **estadios** de enfermedad más frecuentes en la población del estudio fueron el III y el IV, que englobaron al 77,01% de los pacientes. Esta elevada proporción de pacientes con estadios más avanzados era esperable, dado que sólo en los pacientes con altos factores de riesgo de recurrencia en los estadios más precoces (histología pobremente diferenciada, invasión vascular, linfática o perineural, obstrucción o perforación intestinal, menos de 12 nódulos

linfáticos evaluados tras la cirugía y márgenes quirúrgicos próximos, indeterminados o positivos), está indicado el tratamiento quimioterápico con capecitabina^{3,4,5}.

5.2.3. Biométricas.

En la población estudiada, 11 pacientes presentaron **insuficiencia renal** grado 3 - 4 (ClCr \leq 59 ml/min/1,73m²) y ninguno de ellos **insuficiencia hepática** según la clasificación Child-Pugh. Mientras que no existen recomendaciones específicas respecto a la dosis de capecitabina en pacientes con insuficiencia hepática, éstas si existen para la insuficiencia renal, contraindicándose el tratamiento en pacientes con insuficiencia renal grado 4 (ClCr \leq 29 ml/min/1,73m²). La incidencia de reacciones adversas grado 3 - 4 en pacientes con insuficiencia renal grado 3 o superior está aumentada con respecto a la población general³. En este estudio, el único paciente que desarrolló insuficiencia renal grado 3 presentó una reacción adversa grado 3 - 4, concretamente se trató de una trombopenia grado 4.

En los dos pacientes que registraron insuficiencia renal grado 4 se solicitó y autorizó el uso de capecitabina fuera de ficha técnica, dado que se trataba de pacientes en tratamiento paliativo y este fármaco presenta un perfil favorable de reacciones adversas en relación a otras opciones de tratamiento quimioterápico mucho más agresivas desde el punto de vista de la toxicidad del tratamiento.

5.2.4. Variables relacionadas con el tratamiento.

La **indicación** más frecuente en la población de estudio fue la adyuvancia (83,33%), siendo XELOX el esquema farmacoterapéutico más prescrito.

Según las guías clínicas de la NCCN^{4,5} en función del estadio de enfermedad debe decidirse si es conveniente iniciar un régimen de quimioterapia adyuvante o no. A modo de ejemplo en los estadios T3, N0, M0, sin factores de riesgo, puede considerarse la observación o bien iniciar tratamiento con capecitabina. Esto dependerá de si el paciente presenta altos factores de riesgo de recurrencia o no, anteriormente comentados, así como la presencia de MSI o dMMR, la expectativa de vida en relación a la presencia de otras comorbilidades, así como las propias preferencias del paciente, teniendo en cuenta que el tratamiento adyuvante no mejora la supervivencia en más de un 5%.

En base a los mismos criterios, entre las alternativas de tratamiento se encuentran los esquemas XELOX durante 3-6 meses (nivel de evidencia 1 para 6 meses), FOLFOX durante 6 meses (nivel de evidencia 1) o bien, entre otras opciones, capecitabina durante 6 meses, en

pacientes con estadio III de alto riesgo⁵. Además, el tratamiento quirúrgico resulta ser el pilar fundamental del plan terapéutico, siempre que sea posible. En la población de estudio, el 79,17% fueron sometidos a resecciones quirúrgicas.

El 25% de la población recibió radioterapia durante la neoadyuvancia de forma concomitante con capecitabina, tal y como indican las guías clínicas en las neoplasias de recto (estadios T3 y T4)⁴, con evidencia I,A según las recomendaciones de la ESMO⁸⁹. La dosis de inicio media de capecitabina que recibieron los pacientes fue de 1.708 mg/m²/día, produciéndose reducciones de dosis en un 45,8% de la población a lo largo del tratamiento, alcanzándose hasta un 50,3% (1.005 mg/m²/día) de disminución frente a la dosis de referencia en ficha técnica, que es de 2.500 mg/m²/día en monoterapia y de entre 1.600 y 2.000 mg/m²/día en combinación con oxaliplatino³. Por tanto, se puede afirmar que en la práctica clínica diaria, sin disponer de la monitorización farmacocinética como herramienta de ayuda a la decisión clínica, se realizan individualizaciones posológicas empíricas en base a la potencial tolerancia del tratamiento y/o a las toxicidades manifestadas por el paciente, priorizando la calidad de vida, especialmente en aquellos pacientes en los que el tratamiento se indica con intención paliativa. En este contexto, la monitorización farmacocinética de capecitabina y sus metabolitos puede ser una herramienta de utilidad para la individualización posológica en base a criterios farmacocinéticos y farmacogenéticos del paciente.

La presentación de capecitabina disponible en el centro es Xeloda® comprimidos recubiertos con película 500mg, por lo que la dosis prescrita se redondeó a la presentación disponible, lo cual puede haber condicionado un redondeo a la baja de la dosis por superficie corporal. Sin embargo, la experiencia clínica orienta a no utilizar las dosis más altas dentro del intervalo de referencia, lo cual se refleja en la bibliografía. En una publicación de Zheng et al²⁸⁰ en la que se valoraba el beneficio de XELOX a dosis completas con radioterapia concomitante seguido de consolidación con quimioterapia, la dosis de capecitabina empleada fue de 2.000 mg/m²/día, obteniendo aceptables resultados de seguridad (2,1% de leucopenias, 4,2% de trombocitopenias y 6,3% de diarreas).

En un estudio fase I²⁸¹ en el que se pretendía determinar la dosis máxima tolerada del esquema XELOX (oxaliplatino a 85mg/m² junto con dosis escaladas de capecitabina desde 2500 a 4000 mg/m²/día administradas desde el día 1 al día 7 en ciclos repetidos cada 14 días) se concluyó que la dosis de 3.500 mg/m²/día era la más apropiada según el balance beneficio – riesgo. Sin embargo, es importante tener en cuenta que este estudio se realizó en 21 pacientes con una dosis de oxaliplatino un 35% inferior a la utilizada en práctica clínica diaria,

lo que podría mejorar la tolerancia del esquema XELOX con dosis de capecitabina muy superiores a las recibidas por la población estudiada.

Respecto a las reducciones de dosis, en la publicación de van Beek et al²⁸² en la que se compararon los efectos adversos en población joven frente a población anciana (≥ 70 años) en práctica clínica real, se observó que un 59,8% de pacientes requerían ajustes de dosis por efectos adversos, porcentajes similares a los obtenidos en este trabajo (45,83%), sin detallarse las dosis ni las reducciones de dosis recibidas por los pacientes incluidos.

Dosis bajas de capecitabina (1000 mg/día) han demostrado ser efectivas como tratamiento paliativo en otras neoplasias del tracto gastrointestinal, como indica la publicación de Miger et al²⁸³ tanto en términos de control del crecimiento tumoral como en calidad de vida.

Este mismo escenario también se plantea actualmente en el ensayo clínico LC-ACEC en pacientes ancianos con carcinoma colorrectal, pero tratados con dosis superiores a las propuestas por Miger et al²⁸³.

En dicho estudio abierto fase 3 compararon la dosis de 2.000 mg/m²/día frente a 2.500 mg/m²/día, tratando de establecer la no inferioridad en términos de SLE y SG a los tres años, efectos adversos, cumplimiento de los ciclos prescritos originalmente y calidad de vida²⁸⁴.

En estadios III la combinación de fluoropirimidinas con oxaliplatino^{39,40,41} ha resultado ser la mejor opción terapéutica adyuvante. De entre los pacientes incluidos, un 66,67% recibieron tratamiento concomitante con oxaliplatino, el 25% de los cuales recibieron dosis reducidas desde el inicio del tratamiento, mientras que en un 56,25% de la población se redujeron las dosis a lo largo del tratamiento, alcanzándose reducciones de hasta un 50% de las dosis originales (65mg/m²). Además, se produjo una suspensión temporal (3,13%) y 12 suspensiones precoces de tratamiento con oxaliplatino (37,5%).

Esta elevada incidencia de reducciones de dosis resulta esperable en relación a la descripción de la toxicidad del oxaliplatino. Según ficha técnica²⁸⁵ más de uno de cada diez pacientes tratados con oxaliplatino presenta: infecciones, anemias, trombopenias, linfopenias, neuropatía periférica sensorial, alteraciones del tracto gastrointestinal, entre otras.

Según la publicación de Storey et al²⁸⁶ la neuropatía aguda en los pacientes en tratamiento con oxaliplatino requiere de hasta un 22% de prolongaciones del tiempo de infusión, un 2% de suspensiones temporales del tratamiento, un 14,5% de reducciones de dosis, entre un 6 y un 21% de finalizaciones precoces del tratamiento e incluso insuficiencias funcionales en un 43% de la población tratada, presentándose dicha sintomatología en sus formas moderada / severa de forma más prevalente en aquellos pacientes que reciben dosis superiores a 85

mg/m² en regímenes de poliquimioterapia²⁸⁷. Es por ello por lo que en el presente trabajo, la evaluación de la toxicidad de capecitabina se analiza teniendo en cuenta la influencia del tratamiento concomitante con oxaliplatino.

De entre los pacientes incluidos, un 4,2% recibieron tratamiento concomitante con bevacizumab. Esta resulta ser una opción de tratamiento en primera línea del cancer colorrectal avanzado, dado que añadir bevacizumab a los pacientes que reciben XELOX ha demostrado un incremento de la SG (21,3 vs 19,9 meses) y de la SLP (9,4 vs 8 meses)^{50,79,288}.

5.2.5. Genéticas.

El funcionamiento de los transportadores codificados por el gen ABC resulta de especial interés a nivel del enterocito, el hepatocito y las células tumorales, ya que son lugares de absorción y biotransformación de las fluoropirimidinas. El fundamento es el mismo para cualquiera de los tres tipos celulares: las proteínas expresadas por el gen ABC se encargan de realizar un transporte unidireccional de diferentes sustratos desde el citoplasma hacia el exterior celular. En el caso del enterocito, la devolución se produce hacia la luz intestinal, en la célula tumoral hacia el torrente circulatorio, y en el hepatocito hacia el torrente circulatorio, o bien con la circulación enterohepática, a través de la vesícula biliar, a la luz intestinal. Por tanto, variantes alélicas deficientes del gen ABC podrían provocar una disminución en la eliminación del compuesto en cuestión, como se ha demostrado con irinotecán¹⁴⁴. En este contexto, para facilitar la comprensión de los resultados obtenidos es obligatorio considerar la ubicación de las enzimas biotransformadoras de capecitabina: **timidina fosforilasa**, que se encarga de la transformación de 5'-DFUR a 5-FU, se ubica en los hepatocitos y en las células tumorales, **DPD**, que se encarga de la transformación de 5-FU a FUH₂, **uridina fosforilasa**, que se encarga de transformar 5-FU a FUR, y **ortofosforribosil transferasa**, que se encarga de transformar 5-FU a FUMP, se ubican en los hepatocitos y en las células tumorales, dada la activación preferente que se produce en los tejidos tumorales en relación a los tejidos sanos. Es por ello que en este estudio se ha profundizado en dichas estirpes celulares, tal y como se ilustra en la figura 5.1⁶⁵.

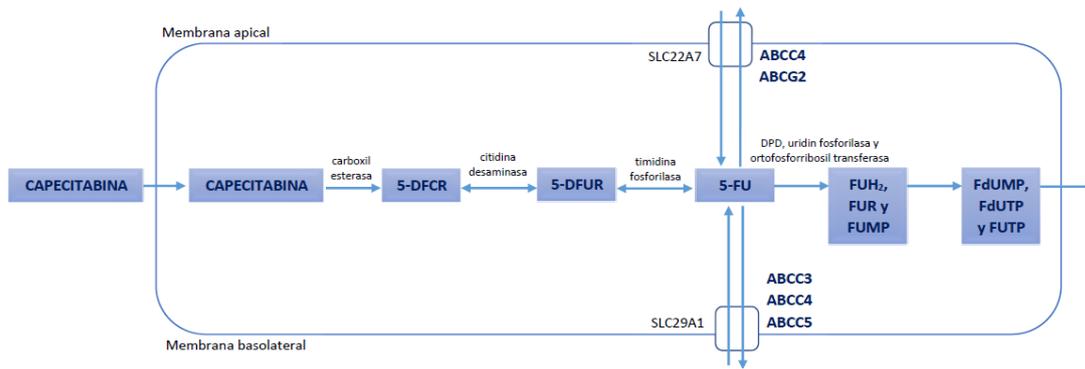


Figura 5.1. Enzimas biotransformadoras de capecitabina en el interior del hepatocito y de la célula tumoral.

En este contexto, en ausencia de mutaciones en el gen ABC, alguno de los compuestos que participan en la biotransformación de capecitabina, podrían ser sustratos de la proteína transportadora codificada por el gen ABC, por lo que serían susceptibles de ser expulsados del interior celular, reduciendo la biotransformación que tiene lugar en el interior del hepatocito o de la célula tumoral. De lo contrario, en presencia de alguna mutación en el gen ABC, que diera origen a una proteína no funcional, alguno de los compuestos que participan en la biotransformación de capecitabina no serían susceptibles de ser expulsados del interior celular, aumentando la biotransformación de capecitabina y sus metabolitos que tiene lugar en el interior del hepatocito.

5.2.6. Efectividad del tratamiento.

A pesar de que los objetivos del presente trabajo versan en relación a la seguridad del tratamiento, también se evaluó la efectividad del mismo, a fin de confirmar la comparabilidad de la población del estudio respecto de los resultados previamente publicados, así como para disponer de una visión preliminar de la repercusión de las mutaciones seleccionadas en el análisis farmacocinético en la efectividad del tratamiento.

Dado que el tamaño muestral del estudio realizado no es extenso, los resultados de efectividad no se desglosaron en relación a las diferentes patologías, indicaciones y líneas de tratamiento, factores condicionantes de la efectividad del tratamiento. Por ello, las variables de efectividad se han descrito en la población completa y en la que recibió tratamiento adyuvante, subgrupo más numeroso en la población de estudio (n=37).

Por lo tanto, los resultados de efectividad obtenidos en este estudio en la **muestra completa** de pacientes no son comparables a los obtenidos en publicaciones previas, ya que se incluyen

pacientes que reciben capecitabina en primera línea pero con diferentes patologías e indicaciones; amalgama de factores que condicionan la efectividad del tratamiento, pero que no influyen en los objetivos principales del presente trabajo.

Para la subpoblación que recibió tratamiento **adyuvante**, la SG a los 3 años de seguimiento fue del 86%, resultados muy similares a los mostrados en el estudio NO16968⁷⁵, con el esquema XELOX en adyuvancia en cáncer de colon estadio III siendo también en este estudio del 86% a los 3 años.

Para este mismo subgrupo, la SLE a los 3 años fue en la población de estudio del 81%, resultados también similares a los mostrados en dicho estudio⁷⁵ del 71% a los 3 años de seguimiento.

5.2.7. Seguridad del tratamiento.

Se valoró la correlación entre la toxicidad de gravedad mayor o igual a 3 experimentada por los pacientes incluidos en el estudio y las variables biométricas y clínicas, teniendo en cuenta que sólo 7 pacientes presentaron reacciones adversas grado 3 ó 4. Por ello, estos grados de toxicidad severa quedaron poco representados en la población, lo que podría haber condicionado el análisis posterior.

Aún así, en el caso del tratamiento concomitante con **oxaliplatino**, se evidenció asociación con la aparición de toxicidad (un 20% (6/30) de la población tratada con capecitabina y oxaliplatino presentó reacciones adversas grado 3 - 4 frente a un 5,6% (1/18) en la población tratada con capecitabina en monoterapia; $p=0,022$), lo cual era esperable, dada la mayor incidencia de trastornos del sistema nervioso, anemia, neutropenia, plaquetopenia e hiperbilirrubinemia asociadas con dicho fármaco²⁸⁵ en relación a las que se presentan con capecitabina³.

La edad, la función renal y hepática, la superficie corporal, el estadio, el número de ciclos y la dosis de capecitabina no parecieron estar correlacionados con la aparición de toxicidad.

En relación con la **edad**, clasificando a los pacientes en función del grado de toxicidad máxima que presentaron durante el seguimiento y calculando sus medias de edad, estas fueron muy similares ($p=0,936$). Tampoco se evidenció una mayor incidencia de reacciones adversas grados 3 y 4 en la población mayor (12,5%, 3/24) y menor (28,6%, 4/14) de 60 años ($p=0,315$).

La presencia de **insuficiencia renal** en sus estadios más avanzados (III - IV) no pareció estar relacionada con la aparición de efectos adversos de mayor gravedad. Por ello, la insuficiencia renal no se consideró un factor de confusión en la valoración de la toxicidad ($p=0,797$).

Como ya se comentó en el apartado “5.2.3. Variables biométricas” de este mismo capítulo, la incidencia de las reacciones adversas grado 3 - 4 en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina basal de 30-50 ml/min) está aumentada con respecto a la población general³. En este estudio los pacientes con insuficiencia renal grado 3 - 4 no fueron sometidos a mayor número de reducciones de dosis en comparación a los pacientes con insuficiencia renal grado 1 - 2 (45,5% (5/11) vs 45,9% (17/37)), ni a más retrasos interciclo (27,3% (3/11) vs 45,9% (17/37) respectivamente), ni a más suspensiones precoces de tratamiento (0% (0/11) vs 13,5% (5/37)), siendo menor el porcentaje de pacientes que completaron los 8 ciclos de seguimiento en el subgrupo de población con insuficiencia renal grado 1 - 2 (45,5% (5/11) vs 56,8% (21/37)). Por ello podemos decir que ni las reducciones de dosis, ni los retrasos interciclo, ni las suspensiones precoces, ni el número de ciclos recibidos se correlacionan con el grado de insuficiencia renal en los pacientes reclutados.

Respecto a la menor incidencia de reacciones adversas en el subgrupo de población con insuficiencia renal grado 3 - 4, se debe considerar que 4 de los 11 pacientes (36,4%) iniciaron el tratamiento con dosis de capecitabina por debajo de la mediana de la población, lo cual podría estar relacionado con la menor incidencia de reacciones adversas dependientes de la dosis administrada.

A pesar de que son numerosos los estudios que ponen de manifiesto que la dosificación basada en la **superficie corporal** proporciona diferencias significativas en la exposición a los fármacos, en función de la VII de parámetros farmacocinéticos, como el aclaramiento²⁸⁹, que podrían justificar diferente incidencia de toxicidad, en la población de estudio la superficie corporal no pareció estar relacionada con la aparición de efectos adversos de diferente gravedad (p=0,195). Por ello, la variable superficie corporal no se consideró un factor de confusión en la valoración de la toxicidad.

La presencia de **estadios** más avanzados (III - IV) no se asoció con la aparición de efectos adversos de mayor gravedad (p=0,716). El hecho de que todos los pacientes incluidos en el estudio fueran naïve a quimioterapia puede haber condicionado los resultados, dado que tradicionalmente los estadios más avanzados han recibido más líneas de tratamiento quimioterápico previo, a diferencia de lo que ha sucedido en este caso.

La eritrodisestesia palmo-plantar^{290,291}, o la diarrea²⁹², entre otras toxicidades causadas por capecitabina, son toxicidades dosis dependientes; por lo que se estudió la posible relación entre el número de **ciclos** y/o mayor **dosis** recibida con la incidencia de reacciones adversas. En ninguno de los dos casos se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre

la presencia de mayor incidencia de toxicidad y un mayor número de ciclos ($p=0,490$) o una mayor dosis recibida ($p=0,936$). Probablemente, aumentando el tamaño muestral y homogeneizando la población en términos de patología, indicación y línea de tratamiento, se encontrarían las diferencias que han evidenciado la relación dosis dependiente de estas toxicidades, según se refleja en la bibliografía consultada.

5.2.7.1. Valoración de la seguridad del tratamiento en la población completa.

Todos los pacientes incluidos en el estudio presentaron alguna toxicidad. Las incidencias grados 3 - 4 de las toxicidades estudiadas se compararon con las descritas en el metanálisis publicado por Guo et al en el subgrupo de pacientes tratados con XELOX en cáncer colorrectal **metastásico**, realizado a partir de los resultados aportados en 48 artículos realizados con un total de 2.194 pacientes⁸⁰.

En la tabla 5.2 se describen los resultados de dicha publicación realizada en pacientes con cáncer colorrectal **metastásico** y los obtenidos con la población completa incluida en este estudio, dado que sólo se incluyeron 7 pacientes con enfermedad metastásica tratados con XELOX (2 de ellos también con bevacizumab concomitante), en los que no se detectó ninguna reacción adversa grado 3 - 4. La incidencia de toxicidad es inferior en la población estudiada, excepto si se evalúa la variable plaquetopenia, ya que 2 pacientes manifestaron plaquetopenia grado 3 y 2 pacientes plaquetopenia grado 4.

Tabla 5.2. Incidencia de toxicidad grado 3 - 4 atribuida al tratamiento con capecitabina en los estudios indicados.

Efecto adverso	Incidencia de toxicidad grado 3 - 4	
	*Guo et al XELOX (n=2194)	Población de estudio (n=48)
	6,5% (74/1137) parestesias	
Trastornos sistema nervioso	8,9% (147/1650) neuropatía periférica	2,1% (1/48)
Anemia	2,3% (14/620)	2,1% (1/48)
Astenia	9% (130/1450)	0
Mucositis	0,9% (12/1340)	0
Náuseas y vómitos	8,7% (119/1367)	0
Diarrea	17,4% (276/1586)	0
Eritrodisestesia palmo-plantar	4,4% (66/1511)	2,1% (1/48)
Neutropenia	67,5% (1030/1525)	4,2% (2/48)
Plaquetopenia	5,8% (92/1586)	8,3% (4/48)

* Pacientes con carcinoma colorrectal metastásico.

En dicho trabajo, no se especifica la dosis recibida por los pacientes incluidos, factor que puede condicionar la aparición de eventos adversos dosis dependientes como la diarrea o la eritrodisestesia palmo-plantar.

En la publicación de Bair et al²⁹³ se realiza un análisis retrospectivo comparando la incidencia de efectos adversos antes y después de la instauración de un protocolo de dosificación, que básicamente consistía en **reducir** las **dosis** de capecitabina de 2.000 mg/m²/día a 1.700 mg/m²/día del esquema XELOX con indicación **neoadyuvante** o **adyuvante**. Esta reducción resulta ser más cercana a la media de dosis administrada en los pacientes incluidos en este estudio (1.708 mg/m²/día (IC95%: 1.637; 1.780)). Las reacciones adversas descritas por estos autores con ambas dosis se detallan en la tabla 5.3.

Tabla 5.3. Incidencia de toxicidad, en cualquiera de sus grados, atribuida al tratamiento con capecitabina descrita en los estudios indicados.

Efecto adverso	Incidencia de toxicidad		
	*XELOX – capecitabina 2.000 mg/m ² /día (n=200)	*XELOX - capecitabina 1.700 mg/m ² /día (n=200)	Población de estudio capecitabina 1.708 mg/m ² /día (n=48)
Trastornos sistema nervioso	125 (62,5%)	143 (71,5%)	33 (68,75%)
Astenia	73 (36,5%)	124 (62%)	42 (87,5%)
Mucositis	27 (13,5%)	29 (14,5%)	10 (20,83%)
Diarrea	117 (58,5%)	102 (51%)	28 (58,33%)
Eritrodisestesia palmo-plantar	54 (27%)	42 (21%)	25 (52,08%)
Neutropenia	38 (19%)	22 (11%)	26 (54,17%)
Elevación de bilirrubina	117 (59,5%)	79 (39,5%)	13 (27%)

*Bair et al.

Dichos autores no detectaron diferencias estadísticamente significativas para la incidencia de **diarrea** entre ambos regímenes de dosificación, independientemente del grado de su severidad (117/200 vs 102/200; p=0,16), ni tampoco agrupando aquellos pacientes que presentaron toxicidades grado 3 - 4 (41/200 vs 38/200; p=0,8). Tampoco se detectaron diferencias estadísticamente significativas para la incidencia de **mucositis**, independientemente del grado de su severidad (27/200 vs 29/200; p=0,89), ni tampoco agrupando aquellos pacientes que presentaron toxicidades grado 3 - 4 (0/200 vs 2/200; p=0,5). Lo mismo sucedió para la **eritrodisestesia palmo-plantar** para los grados 2 a 4 (31/200 vs 21/200, p=0,18).

En cambio, los grados 3 y 4 de **neutropenia** se redujeron significativamente ($p=0,02$ y $0,03$, respectivamente) al reducir la dosis de capecitabina a $1.700 \text{ mg/m}^2/\text{día}$.

Estos resultados explican, al menos parcialmente, la disparidad de los resultados obtenidos en el presente trabajo respecto de los publicados por otros autores, siendo la incidencia de efectos adversos descritos más similares a las obtenidas con las dosis más reducidas: trastornos del sistema nervioso $71,5$ vs $68,75\%$, astenia 62 vs $87,5\%$, mucositis $14,5$ vs $20,83\%$, diarrea 51 vs $58,33\%$, eritrodiseptesia palmo-plantar 21 vs $52,08\%$, neutropenia 11 vs $54,17\%$ y elevación de bilirrubina $39,5$ vs 27% .

Sin embargo, continúan existiendo diferencias de hasta un 43% como en el caso de la incidencia de neutropenia, probablemente relacionada con la utilización de profilaxis con G-CSF (información no especificada en la publicación de Bair et al).

El número de pacientes con dosis reducidas en los cuatro primeros ciclos fue del 30% ($60/200$) cuando la dosis inicial fue de $2.000 \text{ mg/m}^2/\text{día}$ frente al $28,5\%$ ($57/200$) cuando la dosis inicial fue $1.700 \text{ mg/m}^2/\text{día}$, siendo en el estudio realizado en esta Tesis Doctoral del $31,25\%$ ($15/48$). El número de pacientes en los que el tratamiento se finalizó de forma precoz fue de 16% ($32/200$) vs $21,5\%$ ($47/200$), respectivamente, siendo en este estudio del $22,9\%$ ($11/48$).

Baratelli et al publicaron una revisión sistemática para comparar el perfil de toxicidad de FOLFOX y de XELOX, incluyendo estudios realizados en pacientes con carcinoma colorrectal, **independientemente** del **estadio** de enfermedad, la **línea** de tratamiento (neoadyuvancia, adyuvancia o paliativo) o el número y/o las características de las líneas de tratamiento previas. En relación a la capecitabina, se incluyeron 59 estudios con un total de 6.775 pacientes: un estudio con 32 pacientes en neoadyuvancia, 4 estudios con 2.207 pacientes en adyuvancia y 54 estudios con 4.536 pacientes paliativos. La mediana de dosis recibida fue de $2.001,77$ (1.500 ; 4.000) $\text{mg/m}^2/\text{día}$, dosis media superior a la recibida por nuestra población de 1.708 (IC $_{95\%}$ 1.637 ; 1.780) $\text{mg/m}^2/\text{día}$. Los efectos adversos descritos por estos autores y los detectados en el estudio que se presenta se detallan en la tabla 5.4²⁹⁴.

Tabla 5.4. Incidencia de toxicidad, en cualquiera de sus grados, atribuida al tratamiento con capecitabina descrita en los estudios indicados.

Efecto adverso	Incidencia de toxicidad	
	Baratelli et al (n=6.775)	Población de estudio (n=48)
Trastornos sistema nervioso	2.393/3.998 (59,85%)	33 (68,75%)
Anemia	690/1.363 (50,62%)	29 (60,42%)
Mucositis	363/1.726 (21,03%)	10 (20,83%)
Náuseas y vómitos	170/489 (34,76%)	21 (43,75%)
Diarrea	1.413/2.911 (48,54%)	28 (58,33%)
Eritrodisestesia palmo-plantar	711/2.707 (26,27%)	25 (52,08%)
Neutropenia	720/2.265 (31,79%)	26 (54,17%)
Plaquetopenia	800/2.027 (39,47%)	26 (54,17%)
Hiperbilirrubinemia	647/1.295 (49,96%)	13 (27,1%)

Los criterios de inclusión de pacientes que se aplican en el estudio de Baratelli et al son similares a los utilizados en el presente trabajo, lo que justifica que la incidencia de toxicidad sea también similar. Sin embargo, existen diferencias de hasta el 25% en la incidencia de eritrodisestesia palmo-plantar, neutropenia o hiperbilirrubinemia. La carencia de consultas de enfermería temáticas dedicadas a los cuidados dermatológicos de los pacientes con tratamientos oncológicos, o la falta de utilización sistemática de profilaxis G-CSF, restringidos por sus indicaciones, pueden haber sido los factores contribuyentes en el incremento de incidencia de eritrodisestesia palmo-plantar y de neutropenia observada en este estudio. Por otra parte, el hecho de que en este estudio únicamente se incluyeron pacientes naïve o la baja prevalencia de enfermedad metastásica hepática en la población, pueden haber sido los factores que hayan condicionado las diferencias observadas en la incidencia de hiperbilirrubinemia aportada en ambos estudios.

✓ **Pacientes que no recibieron tratamiento con oxaliplatino.**

Yun et al realizaron un estudio sin modificar la práctica clínica diaria incluyendo 209 pacientes tratados con capecitabina adyuvante en monoterapia. En el caso de que los pacientes presentaran eritrodisestesia palmo-plantar grado 1, se mantuvo la dosis de capecitabina y se indicó hidratación cutánea abundante. En el caso de que se presentara eritrodisestesia palmo-plantar grado 2 o superior, se indicó tratamiento tópico farmacológico y reducción de la dosis de capecitabina al 75% o interrupción del tratamiento. Los demás efectos adversos como la diarrea, la mucositis o las alteraciones analíticas condujeron a reducciones de dosis o interrupciones de tratamiento, a juicio del facultativo²⁹⁵.

Los efectos adversos descritos por estos autores se detallan en la tabla 5.5, en la que, para facilitar la comparación, así mismo se indican los efectos adversos que ha manifestado la población incluida en este estudio en tratamiento con capecitabina adyuvante.

Tabla 5.5. Incidencia de toxicidad, en cualquiera de sus grados, atribuida al tratamiento con capecitabina cuantificada en los estudios indicados.

Efectos adversos	Incidencia de toxicidad desglosadas por grados			
	1-2	3-4	1-2	3-4
	Yun et al (n=209)		*Población de estudio (n=16)	
Mucositis	11 (6,4%)	0	5 (31,25%)	0
Anorexia, náuseas y vómitos	13 (7,5%)	1 (0,6%)	13 (81,25%)	0
Diarrea	4 (2,3%)	2 (1,2%)	10 (62,5%)	0
Eritrodisestesia palmo-plantar	84 (48,5%)	18 (10,4%)	10 (62,5%)	0
Alteraciones analíticas (anemia, neutropenia, trombopenia e hiperbilitrurbinemia)	14 (8,1%)	0	14 (87,5%)	1 (6,25%)

*Pacientes que recibieron capecitabina en monoterapia con capecitabina adyuvante.

En relación con los resultados reportados por Yun et al, los pacientes de este estudio que han recibido tratamiento adyuvante con capecitabina en monoterapia presentaron una mayor incidencia de efectos adversos grados 1 – 2. Sin embargo, la aparición de toxicidades grado 3 - 4 fue excepcional, con un solo caso de trombopenia grado 4. El protocolo de individualización de dosis en función de la tolerancia al tratamiento, muy dependiente de la experiencia clínica del oncólogo en la publicación de Yun et al, puede haber condicionado las diferencias encontradas entre ambos trabajos.

En dicho trabajo, el 16,75% (35/209) de los pacientes incluidos en el estudio requirieron reducciones de dosis, en el 5,26% (11/209) se produjeron retrasos interciclo y en el 3,35% (7/209) finalizaciones precoces del tratamiento. En el estudio que se presenta estos resultados fueron del 50% (8/16), del 25% (4/16) y del 6,25% (1/16), respectivamente, existiendo considerables diferencias (de hasta un 33,25%) respecto de las reducciones de dosis y de los retrasos interciclo.

5.3. Toma de muestras y técnicas analíticas.

La toma de muestras para el análisis genético se realizó junto con la toma de muestras para el análisis farmacocinético, a fin de unificar las extracciones y crearle al paciente las mínimas molestias posibles.

La selección de la técnica analítica para el genotipado de las muestras se basó en criterios de disponibilidad y eficiencia, debido al alto coste que implica la realización de este tipo de determinaciones, junto con el elevado número de SNPs (84) que se determinaron, a fin de realizar un barrido completo del gen ABC.

El análisis farmacocinético de capecitabina se ha realizado con un número de muestras restringido (3 por paciente). En la publicación de Urien et al¹⁰, en el que se presenta un modelo farmacocinético de capecitabina y sus metabolitos, las extracciones de sangre fueron más numerosas (12 por paciente a los tiempos 0,25, 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 6, 8 y 12 horas post-administración). Sin embargo, la extracción de muestras durante 12 horas no resultaba factible en el estudio realizado, ni por disponibilidad del personal de enfermería ni de los pacientes, ya que no se consideró éticamente aceptable que pacientes con carcinoma colorrectal en tratamiento permanecieran 12 horas en Hospital de Día exclusivamente para que se les realizaran las extracciones de sangre, para la realización de este estudio de investigación. El ingreso hospitalario tampoco era una opción, ya que en prácticamente la totalidad de los casos eran pacientes ambulatorios con buena situación clínica.

Así pues, se optó por una solución intermedia, que supuso la extracción de tres muestras de sangre en un intervalo de tres horas, con menoscabo en términos de precisión y exactitud del modelo farmacocinético, al tratar de describir el perfil de tres compuestos únicamente con tres muestras por paciente. Sin embargo, este diseño de estudio se consideró coste-eficiente para el hospital y menos intrusivo para los pacientes.

Con posterioridad a la recogida de muestras del presente estudio, se publicó el trabajo de Oyaga-Iriarte et al¹¹ en el que se pone de manifiesto que, a través de criterios de optimización utilizando el aplicativo PFIM Interface 4.0, el muestreo óptimo debe realizarse 0,5, 1, 1,5, 5 y 8 horas tras la administración de capecitabina²⁹⁶, tratando de priorizar el correcto ajuste de 5-FU, por tratarse del metabolito activo, lo cual resultará de gran utilidad para trabajos que se desarrollen en el futuro.

La determinación de las concentraciones plasmáticas de capecitabina, 5'-DFUR y 5-FU en las muestras de sangre obtenidas de los pacientes, se realizó utilizando la técnica analítica previamente publicada por Zuffá et al²⁵⁹.

En la publicación de Buchner et al²⁶⁴ también se plantea un método de cuantificación de metabolitos de capecitabina (5'-DFCR y 5'-DFUR) a través de HPLC. No obstante, en este trabajo no incluye la determinación de 5-FU, que consideramos de gran importancia dado que se trata del compuesto del que existe más experiencia clínica respecto a su monitorización

farmacocinética²⁰¹. Farkouh et al²⁹⁷ también presentan un método de cuantificación de capecitabina únicamente.

El límite inferior de cuantificación de 0,025 µg/ml (0,156 µg/ml para Buchner; no reportado por Farkouh), así como el rango de linealidad 0,025–10 µg/ml (0,156-5 µg/ml para Buchner; no reportado por Farkouh), fueron los criterios que se tuvieron en cuenta para seleccionar el método analítico publicado por Zufía et al²⁵⁹, que previamente a su utilización se validó siguiendo las recomendaciones de la ICH²⁶¹.

5.4. Modelo farmacocinético y farmacodinámico poblacional.

La monitorización farmacocinética es una medida de la concentración de un fármaco en una muestra biológica que se realiza con el objetivo de individualizar su posología y mejorar la efectividad y la seguridad de los tratamientos^{298,299,300}. Este método, ampliamente utilizado en la práctica clínica diaria para numerosos fármacos en múltiples patologías, en oncología tiene todavía una aplicación limitada. Sin embargo, si se considera el estrecho intervalo terapéutico y la elevada variabilidad intra e interindividual que, de forma habitual, se asocia a los agentes citotóxicos, la incorporación de la monitorización farmacocinética en esta área clínica como una herramienta de mejora de las estrategias de manejo del paciente con procesos neoplásicos debería estar potenciada²¹¹.

Un aspecto clave del estudio farmacocinético desarrollado fue considerar qué **metabolitos** de capecitabina se tenían que incluir en el análisis. En primer lugar se seleccionó 5-FU debido a que capecitabina es un profármaco, sin actividad citotóxica, que requiere de su transformación a su metabolito activo, 5-FU²⁰¹, para el que existe una propuesta de un objetivo terapéutico basada en el parámetro farmacocinético área bajo la curva de concentración plasmática- tiempo bien establecido (AUC_{5-FU} entre 20 y 30 mg·h/L)¹⁹⁸.

De los compuestos intermedios entre capecitabina y 5-FU, se consideró que el metabolito 5'-DFUR era el más apropiado, puesto que guardaba una relación lineal entre AUC - $C_{máx}$ y la dosis de capecitabina entre 251 y 1.757 mg/m²/12h⁶⁵, además, según la publicación de Poole et al, se observaba una relación con la SG (HR=0,938; p=0,0048) y con la presencia de efectos adversos grado 3 – 4 (en términos de AUC)⁹⁵ y es un metabolito de capecitabina estudiado en todos los modelos de referencia previamente publicados por otros autores^{10,11,12}.

Por las razones expuestas en los párrafos anteriores en esta memoria se ha evaluado el perfil cinético de capecitabina y de dos de sus metabolitos, 5'-DFUR y 5-FU, dado que se han relacionado con la efectividad y la seguridad del tratamiento.

En la valoración inicial de los resultados farmacocinéticos, lo más destacable es la **elevada VII** de las concentraciones plasmáticas estudiadas, con coeficientes de variación de entre un 74% en las concentraciones plasmáticas de 5²-DFUR dos horas post-administración y un 146% en las de 5-FU una hora post-administración. No obstante, el cálculo de esta variabilidad se ha realizado sin normalizar las concentraciones plasmáticas por la dosis de profármaco administrada por lo que esta elevada variabilidad puede atribuirse, en parte, al amplio rango de dosificación empleado, que oscila entre 1.149 y 2.247 mg/m²/día.

Otro factor que puede haber participado en la alta variabilidad de las concentraciones plasmáticas, por haber condicionado la fase de absorción de la capecitabina, es la ingesta de alimentos. A pesar de que los pacientes recibían en la primera consulta instrucciones verbales y por escrito de la administración óptima del medicamento, siguiendo las recomendaciones de ficha técnica (“ingerir con agua dentro de los 30 minutos siguientes a una comida”), es posible que la diferencia entre los hábitos de vida de los pacientes incluidos en el estudio haya contribuido en la variabilidad antes indicada.

En un estudio realizado antes de la autorización de la comercialización de capecitabina, se demostró que existía un 60% de reducción en el parámetro farmacocinético C_{máx} y un 31% de reducción en el AUC de capecitabina cuando el fármaco se administraba con alimentos; sin embargo, el AUC de 5-FU mostró menor variación¹⁰⁶.

Los parámetros farmacocinéticos de capecitabina y sus metabolitos estimados antes y después de la ingesta de alimentos en 11 pacientes con dos niveles de dosificación (666 y 1.255 mg/m²/dosis) se muestran en la tabla 5.6. Los valores de AUC y C_{máx} fueron normalizados para la dosis de 1.255 mg/m²/dosis, incluyendo en la tabla las medias geométricas con su coeficiente de variación para C_{máx} y AUC, la media con su valor mínimo y máximo para T_{máx} y la media aritmética con su coeficiente de variación para la T_{1/2}.

Tabla 5.6. Influencia de la ingesta de alimentos en los parámetros farmacocinéticos de capecitabina y sus metabolitos publicados por Reigner et al¹⁰⁶.

	Capecitabina		DFUR		5-FU	
	Después del alimento	Antes del alimento	Después del alimento	Antes del alimento	Después del alimento	Antes del alimento
C_{máx} (µg/ml)	2,68 (62%)	6,63 (90%)	6,28 (37%)	9,47 (57%)	0,31 (50%)	0,47 (101%)
T_{máx} (h)	2 (0,5; 2)	0,50 (0,50; 1)	2 (1,4)	0,58 (0,5; 4)	2 (2; 4)	0,5 (0,5; 2,1)
AUC_{0-inf} (µg·h/ml)	5,96 (27%)	8,65 (34%)	14,4 (16%)	6,5 (21%)	0,70 (33%)	0,83 (48%)
T_{1/2} (h)	0,89 (69%)	1,29 (146%)	0,75 (22%)	0,75 (18%)	0,84 (25%)	0,72 (16%)

La justificación a estos hechos se relacionó con la inestabilidad de la molécula en medio ácido, según estudios realizados *in vitro*³⁰¹. La degradación de la capecitabina en el estómago vacío a un pH ácido puede dar lugar a una disminución de la cantidad de profármaco inalterado disponible para la absorción. En los ensayos clínicos que permitieron su autorización, la capecitabina siempre se administró después de la ingesta de alimentos, dado que está bien establecido que la presencia de alimentos aumenta el pH en el estómago.

Así pues, actualmente se mantiene la recomendación de “ingerir con agua dentro de los 30 minutos siguientes a una comida”, dado que fue en las condiciones en las que el fármaco fue testado.

Otro motivo que justifica la elevada VII es la diversidad en términos de actividad de las enzimas relacionadas con la activación y la degradación de capecitabina y sus metabolitos, especialmente para el 5-FU⁶⁵; así como el uso de fármacos concomitantes que aunque no tengan una clara interacción con el fármaco puedan alterar sus propiedades farmacocinéticas (tabla 2.7).

El análisis farmacocinético se realizó descartando las **observaciones por DLC** y aplicando mínimos cuadrados extendidos a las restantes observaciones (M1), ya que fue el método que proporcionó mejores parámetros de bondad de ajuste. Bonate et al indica que la utilización de otros métodos puede ofrecer alguna ventaja estadística, pero esta resulta ser insignificante respecto a utilizar el M1 empleado en nuestro caso, especialmente cuando la frecuencia de las determinaciones por DLC es baja, como sucede en este estudio (12,7%)²³³. Esta estrategia de manejo de los datos por DLC ha demostrado a través del trabajo de Hing et al³⁰², que tiene poco impacto en la estimación de los parámetros, lo cual parece lógico dado que el perfil concentración frente a tiempo va descendiendo de una manera log-lineal²³³.

El escaso número de muestras por paciente asociado a la elevada variabilidad de los datos disponibles ha condicionado, en parte, la construcción del modelo farmacocinético. Así, para conseguir la convergencia de los ajustes se recurrió a fijar alguno de los parámetros del modelo, en concreto la K_a y el periodo de latencia, ambos parámetros característicos de la fase de absorción de la capecitabina. En efecto, en los ajustes iniciales estos parámetros se estimaron con elevada VII, resultado que se atribuyó a que los valores experimentales de concentración plasmática en los tiempos de muestreo se comportaban de forma muy variable. Es decir, los valores experimentales de concentración plasmática obtenidos en algunos pacientes manifestaban una tendencia ascendente durante las tres horas que se

mantenía la toma de muestras mientras que otros pacientes habían alcanzado su C_{\max} en la primera muestra.

Así mismo, el hecho de no disponer de valores experimentales más ricos durante la fase de absorción ha limitado la detección de mecanismos especializados de transporte codificados por el gen ABC que pudieran estar implicados en esta fase.

Además de los parámetros relacionados con la fase de absorción, se fijaron los V_d de los metabolitos 5'-DFUR y 5-FU, como también lo hicieron Oyaga-Iriarte et al¹¹. Respecto a los resultados del modelo estructural básico, hemos de destacar el valor del parámetro que representa la eliminación de capecitabina de forma inalterada (CL_0), que toma el valor de 277 (11,7) l/h en el modelo estructural básico y de 294 (12,1) l/h en el modelo final, valores que representan un 95 y un 92% del aclaramiento total del fármaco, respectivamente. El valor elevado de este parámetro indica que una proporción elevada de la dosis de capecitabina administrada se elimina del organismo sin biotransformarse; por consiguiente, sin dar lugar a la formación del fármaco activo (5-FU). Otros autores^{10,11}, reportan resultados similares para este parámetro (396 (10,02) y 218 (8,26) l/h, respectivamente). En este contexto, se debe tener en cuenta que no se ha cuantificado el metabolito intermedio entre capecitabina y 5'-DFUR, que recibe el nombre de 5'-DFCR, lo cual puede haber sesgado los resultados, siendo el valor de CL_0 , la suma de la eliminación directa de capecitabina y su transformación a 5'-DFCR. No obstante, los resultados aportados en este estudio (CL_0 218 (8,26) l/h) son similares a los publicados por Urien et al¹⁰ que sí cuantifican 5'-DFCR e incorporan el metabolito al modelo.

Se ha descrito un sinergismo entre el 5-FU y el oxaliplatino, dado que el oxaliplatino parece inhibir el metabolismo de 5-FU a través de la DPD³⁰³. Sin embargo, dicha hipótesis no se confirma con los resultados que se aportan en este trabajo (CL_4 sin oxaliplatino 11,1 (19,5) vs CL_4 con oxaliplatino 12,8 (22,9) l/h).

Otro resultado a considerar es el valor que toma el V_d de capecitabina (V_{d_2}), de 464 (13,7) litros en el modelo estructural básico y de 449 (12,8) litros en el modelo final. Este valor está en concordancia con el obtenido por otros autores, ya que tanto Urien et al¹⁰ como Oyaga-Iriarte et al¹¹, han obtenido para este parámetro resultados similares a los de este estudio (V_{d_2} 338 (9,17) vs 423 (12,76) litros) a pesar de que ambos autores cuantifican además el metabolito 5'-DFCR.

Por otra parte, la unión de capecitabina a las proteínas plasmáticas es relativamente baja (54%) y no saturable, uniéndose principalmente a la albúmina (35%)⁹⁹, por lo que existe una

proporción elevada de fármaco libre que puede distribuirse y acceder a tejidos condicionando así la obtención de un Vd falseado por exceso, quizá porque el profármaco es capaz de unirse a algún tipo de estructuras intracelulares (proteínas tisulares, ácidos nucleicos, etc.).

Esta afirmación puede estar en concordancia con Miwa et al que indican que la activación de la capecitabina se realiza de forma preferente en el interior de las células tumorales, dado que la timidina fosforilasa encargada de su activación se ubica preferentemente en el tumor³⁰⁴, siendo la concentración promedio de 5-FU 3,2 veces más alta en el interior tumoral que en el tejido colorrectal sano adyacente ($p = 0,002$)⁶⁵.

El modelo farmacocinético final indica que *el tratamiento concomitante con oxaliplatino*, aumenta el periodo de latencia en el inicio de la absorción de la capecitabina (de 17 a 38 minutos), la presencia de la mutación del SNP rs6720173 aumenta el aclaramiento de 5'-DFUR (biotransformación de 5'-DFUR a 5-FU, CL₃) de 8,97 a 16,36 l/h, y la presencia de la mutación del SNP rs2271862 aumenta el aclaramiento de 5-FU (biotransformación de 5-FU a otros metabolitos, CL₄) de 12,8 a 23,58 l/h.

A continuación, se realiza una breve explicación fisiológica de estos resultados.

El primer paso realizado a fin de verificar si verdaderamente la presencia del *tratamiento concomitante con oxaliplatino* aumenta el periodo de latencia, fue reproducir el ajuste del modelo sin fijar el parámetro lo que dio lugar a una pérdida de capacidad predictiva en el modelo (FMO del modelo final con periodo de latencia fijado = 1120,82; FMO del modelo final sin fijar periodo de latencia = 1156,83 error estándar relativo del parámetro: 835%), manteniéndose una relación estadísticamente significativa entre *el tratamiento concomitante con oxaliplatino* y el periodo de latencia.

A continuación, se recurrió a analizar de forma exhaustiva los efectos adversos derivados de la administración de oxaliplatino. En efecto, según su ficha técnica²⁸⁵, entre las reacciones adversas de oxaliplatino se encuentran: náuseas, diarrea, vómitos, mucositis, dolor abdominal, dispepsia, reflujo gastroesofágico, obstrucción intestinal, íleo paralítico y neuropatía periférica, causados en gran parte por alteraciones en los canales de calcio. Sin embargo, la gastroparesia, que podrían provocar un aumento en el periodo de latencia, no aparece descrita en ficha técnica.

Según Alcindor et al³⁰⁵ la neuropatía periférica aguda se caracteriza por parestesias y anodinia en la orofaringe y en la laringe durante o inmediatamente después de la administración del fármaco. En esta Memoria las extracciones se realizaron el séptimo día del primer ciclo de

tratamiento, lo cual implica que habían transcurrido 7 días desde la administración intravenosa de oxaliplatino, cuya semivida en fase α , β y γ es de 0,28, 16,3 y 273 horas, respectivamente.

En principio, los efectos adversos descritos no parecían justificar el retraso en el proceso de absorción de capecitabina en pacientes tratados con oxaliplatino. Por ello, se revisaron otras variables que pudieran enmascarar esta relación, comparando su incidencia en el grupo de pacientes que habían recibido tratamiento con y sin oxaliplatino. Así, se estudió la posible influencia de variables relacionadas con el paciente, como la edad o relacionadas con la presencia de otras patologías concomitantes causantes de gastroparesia, como la diabetes mellitus, el hipotiroidismo o la presencia de otras patologías del sistema nervioso central (ictus, enfermedad de Parkinson)^{306,307,308}; relacionadas con el tratamiento del carcinoma colorrectal, como estadio, cirugía, radioterapia, dosis de capecitabina y oxaliplatino, y relacionadas con la administración concomitante de fármacos; como inductores o inhibidores de la glicoproteína P y de la motilidad intestinal^{309,310,311}.

No se encontraron diferencias en la edad (63,87 vs 66,88 años; $p=0,392$) ni en la presencia de otras patologías concomitantes (27 vs 18; $p=0,166$) en los grupos con y sin tratamiento concomitante con oxaliplatino, respectivamente.

A pesar de que el tratamiento concomitante con oxaliplatino viene determinado por multitud de factores, como presentar alto riesgo de recurrencia o no, y no directamente por el **estadio** de enfermedad, en la población estudiada la proporción de pacientes que recibieron oxaliplatino se encontraban en estadios más avanzados (estadio II 7 sin oxaliplatino vs 3 con oxaliplatino, estadio III 8 vs 20 y estadio IV 2 vs 7, respectivamente), alcanzándose diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p=0,046$).

Según la publicación de Fagard et al³¹² el 4,7% de los pacientes mayores de 70 años (media de edad en el estudio que se presenta 65 años (IC95%: 62 a 68)) sometidos a **cirugía** colorrectal electiva sufren íleo paralítico, gastroparesia y recuperación prolongada del tránsito gastrointestinal.

En la población de estudio, 36 pacientes fueron sometidos a cirugías previas al momento de la determinación farmacocinética, 11 en el grupo sin tratamiento concomitante con oxaliplatino y 25 en el grupo con tratamiento concomitante con oxaliplatino ($p=0,085$).

A pesar de esta distribución de pacientes, se estudió la inclusión en el modelo farmacocinético de la variable cirugía en lugar del tratamiento concomitante con oxaliplatino. El resultado de esta inclusión fue una reducción de la VII del periodo de latencia

de un 27,4% (con la inclusión de la variable *tratamiento concomitante con oxaliplatino* la reducción fue del 38,5%), obteniendo una relación estadísticamente significativa entre ambas variables. Este resultado, permitió corroborar la inclusión del *tratamiento concomitante con oxaliplatino* como covariable predictora del periodo de latencia en el proceso de absorción de la capecitabina.

El tratamiento con **radioterapia** también se ha relacionado con la presencia de gastroparesia como efecto secundario a la misma³¹³. En la población estudiada, 13 pacientes recibieron radioterapia previa a la extracción de la muestra, 9 en el grupo sin tratamiento concomitante con oxaliplatino y 4 en el grupo con tratamiento concomitante con oxaliplatino ($p=0,006$). Este hecho era esperable, dado que todos los pacientes que reciben radioterapia son carcinomas de recto en terapia neoadyuvante, de los cuales sólo el 31% recibe oxaliplatino en la adyuvancia, frente al 74% de los carcinomas de colon que reciben oxaliplatino.

Sin embargo, dado que se trata de carcinomas colorrectales, resulta cuestionable que el hecho de recibir radioterapia en tramos distales del tracto gastrointestinal provoque gastroparesia.

No se presentaron diferencias estadísticamente significativas al comparar las **dosis de capecitabina** recibidas en los grupos con y sin tratamiento concomitante con oxaliplatino en ninguno de los ciclos del seguimiento.

Respecto a los fármacos **inductores de la glicoproteína P**, sólo un paciente recibió un fármaco inductor de la glicoproteína P (dexametasona), estando este en el grupo de pacientes que recibieron tratamiento concomitante con oxaliplatino ($p=0,434$).

En cambio 12 pacientes recibieron fármacos **inhibidores de la glicoproteína P**, 5 en el grupo sin tratamiento concomitante con oxaliplatino y 7 en el grupo con tratamiento concomitante con oxaliplatino ($p=0,629$).

En cuanto al análisis de los fármacos que modifican la motilidad intestinal, 4 pacientes recibieron **fármacos que favorecían la gastroparesia**, dos en cada grupo de tratamiento ($p = 0,590$) y 17 pacientes recibieron **fármacos que favorecían la motilidad intestinal**, 2 en el grupo sin tratamiento concomitante con oxaliplatino y 15 en el grupo con tratamiento concomitante con oxaliplatino ($p=0,022$). Este hecho era esperable dado que la metoclopramida, fármaco que estimula la motilidad intestinal, es de prescripción habitual en las pautas antieméticas prescritas a los pacientes que reciben quimioterapia.

No se incluyeron en el análisis los pacientes en tratamiento con antiácidos o anti-H₂, dado que en la consulta farmacoterapéutica realizada en la Unidad de Atención a Pacientes

Externos del Servicio de Farmacia, se les recordaba que estos fármacos debían autoadministrarse 2 horas antes o 2 horas después de la administración de capecitabina, para evitar posibles interferencias en su absorción.

Así pues, aunque el estadio, la cirugía y la radioterapia previa no resultaron ser variables confusoras, la evaluación realizada en este trabajo no permite disponer de argumentos que invaliden la inclusión del *tratamiento concomitante con oxaliplatino* en el parámetro farmacocinético periodo de latencia. No obstante, es importante resaltar que el periodo de latencia no es un parámetro farmacocinético utilizado en los ajustes posológicos por lo que la importancia clínica de este hallazgo es limitada.

El SNP rs6720173 se incluyó como covariable predictora del aclaramiento de 5'-DFUR (biotransformación de 5'-DFUR a 5-FU, CL₃: 8,97 l/h (rs6720173 salvajes) y 16,36 l/h (rs6720173, mutados)). El SNP rs6720173 está presente en el gen ABCG5 y genera un codón sin sentido, que resulta del cambio de guanosina por citosina (cambio de base púrica a base pirimidínica). Según describe la bibliografía está presente en un 24% de la población, resultado que se aproxima al obtenido en este estudio donde su incidencia fue de un 31,25%, cumpliendo el equilibrio de Hardy-Weinberg (p=0,414).

El gen ABCG5 junto con ABCG8, contienen 13 exones cada uno que codifican un transportador compuesto por un **heterodímero**, ubicado en la membrana canicular del hígado, en la membrana apical del borde en cepillo del intestino delgado y en la vesícula biliar, siendo responsable de la secreción apical de colesterol en hepatocitos y enterocitos³¹⁴. Son varios los estudios realizados en la familia de los genes ABCG5 y ABCG8 en relación al **metabolismo lipídico**, con resultados controvertidos. Algunos de estos estudios reportaron asociaciones significativas entre los polimorfismos: Gln604Glu, Thr400Lys y Tyr54Cys, y el colesterol total y el LDL^{315,316}.

En pacientes con cálculos biliares se describieron asociaciones significativas con el HDL³¹⁷ y con los triglicéridos^{317,318}, pero no con colesterol total ni con el LDL para Gln604Glu y Thr400Lys, respectivamente. Sin embargo, Miwa et al³¹⁹ no reportaron asociaciones significativas en pacientes con hipercolesterolemia. Así pues, el efecto de los polimorfismos en los genes ABCG5 y ABCG8 en el metabolismo lipídico permanece sin ser dilucidado.

En la publicación de Li et al³²⁰ se sugiere que puede haber una **asociación racial o de sexo** entre la presencia de polimorfismos en los genes ABCG5/G8 y los niveles de lípidos.

Más concretamente la presencia del SNP **rs6720173**, se relaciona con una mayor incidencia de **patología biliar**, por una reducción de la secreción de colesterol a través de la bilis, quedando

acumulados en el interior de la vesícula³²¹; así como con la presencia de una patología denominada **sitosterolemia**, una enfermedad autosómica recesiva en la que los individuos que la presentan absorben más de un 50% de esteroides de las plantas (un individuo normal absorbe menos de un 5%), siendo incapaces de excretarlos en la bilis, por lo cual presentan grandes cantidades de esteroides de las plantas en el plasma y en los tejidos³²².

Dado que la presencia de la mutación rs6720173 provocó un aumento sobre el aclaramiento de 5'-DFUR (biotransformación de 5'-DFUR a 5-FU, CL₃), induce a pensar que la familia del gen ABCG5 al que dicho SNP pertenece, participa en la expulsión de 5'-DFUR del interior celular. Al estar dicha secreción bloqueada por una supuesta disfunción de dicha proteína transportadora, 5'-DFUR quedaría más tiempo en el interior celular, lo que implicaría un aumento de la velocidad de biotransformación de 5'-DFUR a 5-FU y consecuentemente un incremento en la concentración de 5-FU.

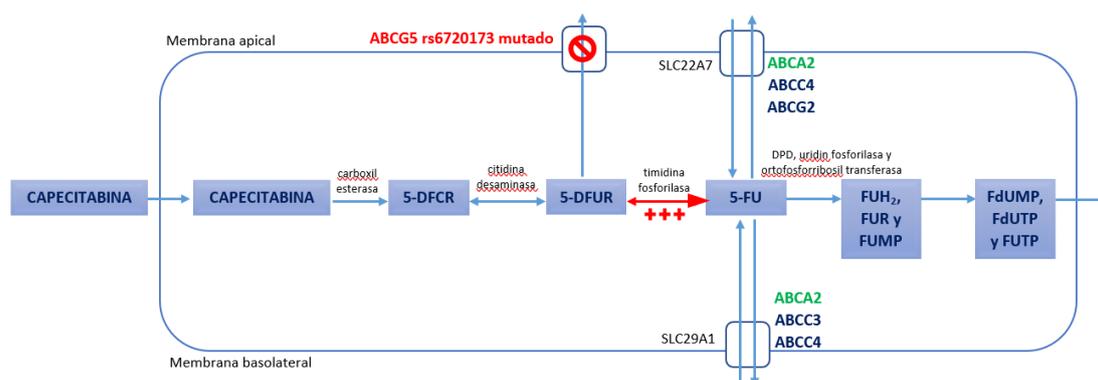


Figura 5.2. Representación gráfica de las vías de biotransformación de la capecitabina y metabolitos en la que se resalta la posible implicación de la mutación en el SNP rs6720173 del gen ABC en la farmacocinética de capecitabina y sus metabolitos.

El SNP rs2271862 se incluyó en el modelo farmacocinético como covariable predictora del aclaramiento de 5-FU (biotransformación de 5-FU a otros metabolitos, (CL₄) 12,8 l/h (rs2271862, salvaje) y 23,58 l/h (rs2271862, mutado)).

El rs2271862 es un SNP perteneciente a la familia del gen ABCA2 que genera un codón sinónimo, que resulta del cambio de adenina por guanosina (ambas bases púricas). De acuerdo con la bibliografía consultada está presente en un 31,27% de la población, valor inferior al encontrado en la población incluida en este estudio donde su incidencia fue de un 56,25%, cumpliendo el equilibrio de Hardy-Weinberg (p=0,679).

El gen ABCA2 contiene 48 exones que codifican un transportador compuesto por dos dominios transmembrana y dos dominios de unión a nucleótidos con un bucle hidrofóbico, ubicado en sistema nervioso, ovario, leucocitos y macrófagos, aunque también se ha detectado expresión en otros tejidos como pulmón, riñones, corazón, hígado, páncreas, colon, entre otros³²³, cuya función principal es la homeóstasis del colesterol³²⁴. Sin embargo, la expresión del gen ABCA2 ha sido tradicionalmente medida en células cancerígenas, especialmente en aquellas que presentan resistencias a las terapias habituales, estableciéndose en la mayoría de los casos correlaciones entre el grado de expresión y la respuesta al fármaco.

Más concretamente el SNP **rs6720173**, ha sido estudiado como parte de una firma genómica, junto con otros 12 polimorfismos en 9 genes ABC, para identificar regiones que son funcionalmente importantes³²⁵, dado que análisis multilocus puede facilitar inferencias más robustas que el estudio de loci individuales³²⁶. En dicha publicación de Wang et al³²⁵ se sugiere una posible implicación entre estos genes y la respuesta a los fármacos, dado que la cinética del fármaco en el organismo puede estar mediada a través de más de un transportador codificado por el gen ABC, como sucede con el 5-FU.

Puesto que la presencia de la mutación rs2271862 incrementa el aclaramiento de 5-FU (biotransformación de 5-FU a otros metabolitos, CL₄), sería posible que la familia del gen ABCA2 al que dicho SNP pertenece, participara en la expulsión de 5-FU del interior celular. Al estar dicha secreción bloqueada por una supuesta disfunción de dicha proteína transportadora, 5-FU quedaría más tiempo en el interior celular, lo que implicaría un aumento de la velocidad de biotransformación de 5-FU a otros metabolitos y consecuentemente una reducción en su concentración.

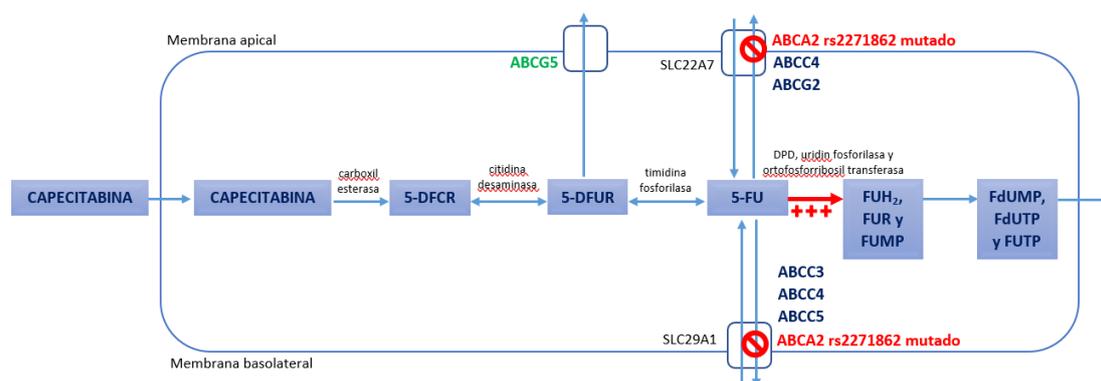


Figura 5.3. Representación gráfica de las vías de biotransformación de la capecitabina y metabolitos en la que se resalta la posible implicación de la mutación en el SNP rs2271862 del gen ABC en la farmacocinética de capecitabina y sus metabolitos.

Otros autores han estudiado el comportamiento farmacocinético de capecitabina. Entre ellos Oyaga-Iriarte et al¹¹ determinaron en muestras plasmáticas capecitabina, 5'-DFUR, 5-FU y FUH₂, metabolito que surge a partir de la transformación de 5-FU por la DPD, en 7 pacientes (5 muestras por paciente) tratados con capecitabina a dosis de 1.650 mg/m²/24 horas. Las determinaciones de los analitos se realizaron por HPLC. Estos autores describieron un modelo de cinco compartimentos, siguiendo una distribución monocompartimental para capecitabina, 5-FU y FUH₂, y una distribución bicompartimental para DFUR, tal y como se muestra en la figura 5.4. El proceso de absorción lo modelaron como un proceso de primer orden con periodo de latencia, con eliminación directa de capecitabina y Vd de 5'-DFUR, 5-FU y FUH₂ fijados a 1 por problemas de convergencia, al igual que se ha realizado en el estudio que se presenta.

A diferencia del modelo farmacocinético presentado en esta Tesis Doctoral, estos autores no realizaron análisis de covariables, debido al pequeño tamaño muestral. Además, incluyeron un error residual por prácticamente cada uno de los parámetros incluidos en el modelo (de épsilon 1 a 8).

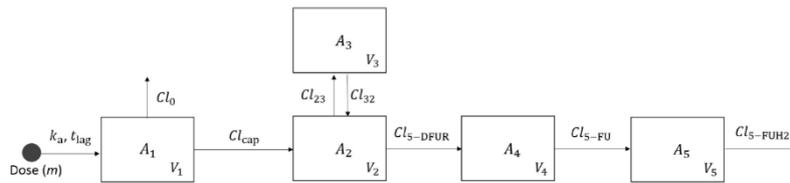


Figura 5.4. Representación gráfica del modelo de capecitabina y sus metabolitos publicado por Oyaga-Iriarte et al¹¹.

En el estudio realizado por Urien et al¹⁰ en el que desarrollaron un modelo farmacocinético de capecitabina y sus metabolitos, determinaron las concentraciones por HPLC de capecitabina, 5'-DFUR, metabolito que surge a partir de la transformación de capecitabina por la carboxilesterasa, 5'-DFUR y 5-FU. En este estudio la población estuvo formada por 40 pacientes con carcinomas metastásicos de diferentes localizaciones tratados con capecitabina a dosis de 1.400, 1.700, 2.000 o 2.300 mg/m²/día, en los que se realizaron 12 extracciones por paciente, extraídas por duplicado, entre los días 1 y 15. De forma concomitante los pacientes recibieron tratamiento con irinotecán a dosis de 200 – 250 mg/m² o irofulven a dosis de 0,4mg/kg. El modelo propuesto por los autores está construido por cuatro compartimentos, tal y como se muestra en la figura 5.5. Los autores modelaron la fase de absorción como un proceso de primer orden con periodo de latencia y también incluyeron una de eliminación de capecitabina de forma inalterada. Los valores de Ka y de periodo de latencia publicados en este trabajo fueron utilizados, fijándolos como valores de referencia, en el modelado fármacocinético desarrollado en esta Tesis Doctoral.

Estos autores incorporaron un error residual por analito, de forma análoga a la realizada en este trabajo. En el análisis de covariables la bilirrubina presentó un efecto negativo sobre la biotransformación de 5'-DFUR a 5-FU y un efecto positivo en la eliminación directa de capecitabina. Por consiguiente, a partir del estudio realizado por Urien et al podría concluirse que un paciente con insuficiencia hepática tiene dificultada la activación de la capecitabina a 5-FU, por una reducción de su biotransformación, y como consecuencia de ello podría activarse la vía de eliminación de capecitabina de forma inalterada. En nuestro caso los niveles de bilirrubina sérica no fueron incluidos como covariable del modelo farmacocinético. Esto puede deberse a que Urien et al realizaron su estudio en pacientes con cancer colorrectal en estadio metastásico, mientras que sólo un 15% de la población de este estudio presentó dicho estadio de enfermedad.

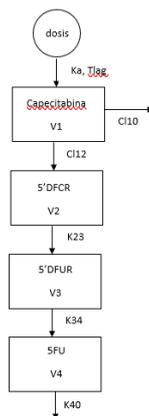


Figura 5.5. Representación gráfica del modelo de capecitabina y sus metabolitos publicado por Urien et al¹⁰.

Gieschke et al también realizaron un estudio encaminado a desarrollar un modelo farmacocinético poblacional de capecitabina y sus metabolitos. Para ello, estos autores¹² determinaron las concentraciones plasmáticas de 5'-DFUR, 5-FU y FBAL, metabolito que surge a partir de la transformación de 5-FU por múltiples enzimas y que junto con la urea y el CO₂ es eliminado al exterior como productos de degradación. La población estuvo formada por 78 pacientes, 24 procedentes del estudio de bioequivalencia en tumores sólidos publicado por Cassidy et al¹⁰⁷ y 54 del ensayo clínico fase 2 previo en pacientes con neoplasias de mama publicado por Oshaughnessy et al³²⁷.

Los pacientes procedentes del estudio de bioequivalencia fueron tratados con capecitabina a dosis de 2.000 mg en dos dosis únicas separadas en el tiempo, en los que se realizaron 10 extracciones por paciente, extraídas por triplicado, entre los días 1 y 8.

Los pacientes procedentes del ensayo clínico fase 2 fueron tratados con capecitabina administrando una dosis de 2.510 mg/m²/día en los que se realizaron 3 extracciones de sangre por paciente, extraídas por triplicado, el primer día del ciclo 2, 3 y 4, respectivamente. Las determinaciones de los analitos se realizaron por HPLC para las muestras de plasma.

Estos autores proponen un modelo farmacocinético construido por tres compartimentos (figura 5.6) en el que la fase de absorción se rige por una cinética de primer orden con periodo de latencia.

El modelo propuesto por estos autores incorpora un error residual por analito, de forma análoga a la realizada en este trabajo. En el análisis de covariables fueron seleccionados: el sexo, la superficie corporal, el tipo de neoplasia, el aclaramiento de creatinina y la bilirrubina. En las mujeres el aclaramiento de 5'-DFUR fue un 8% inferior respecto a los hombres. En

cuanto a la superficie corporal, un aumento de ésta de $1,1\text{m}^2$, supuso un 12% de aumento en el aclaramiento de 5'-DFUR. El tipo de neoplasia influyó en el aclaramiento de 5-FU y en el volumen de distribución de FBAL. Ambos parámetros se incrementan en un 24 y en un 43% respectivamente en neoplasias que no fueran de mama. Respecto al aclaramiento de creatinina, un aumento de $0,5\text{ ml/min}$, redujo un 30% el aclaramiento de FBAL. Y por último la bilirrubina, en la que aumentos de $1,3\ \mu\text{M/L}$, determinaban una reducción del 5% en aclaramiento de 5'-DFUR. Sin embargo, ninguna de las covariables incluidas se consideró de relevancia clínica.

Ninguna de las covariables seleccionadas por Urien et al fueron incluidas en el modelo farmacocinético desarrollado en esta Tesis Doctoral. Estas diferencias pueden deberse a que el estudio de Urien et al se desarrolló con un tamaño muestral más reducido (24 individuos) y en pacientes con diagnósticos diferentes del carcinoma colorrectal. Sin embargo, el hecho de que los autores concluyan que ninguna de las covariables se consideró de relevancia clínica, resta importancia a estas discrepancias.

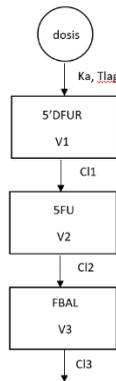


Figura 5.6. Representación gráfica del modelo de capecitabina y sus metabolitos publicado por Gieschke et al¹².

En resumen, si se compara el valor de los parámetros obtenidos en el presente trabajo con los obtenidos por Oyaga-Iriarte et al¹¹ y por Urien et al¹⁰ (tabla 5.7), se puede observar que los aclaramientos de los diferentes compuestos son similares, así como el volumen de distribución de capecitabina, siendo los errores estándar relativos siempre inferiores al 23% en el estudio que se presenta. En cambio, los resultados de Gieschke et al¹² difieren considerablemente de los obtenidos en el presente trabajo (CL_3 $8,97$ frente a $70,3\text{ l/h}$ y CL_4 1150 frente a $12,8\text{ l/h}$). Este hecho puede deberse a que para construir el modelo estos autores

combinaron bases de datos de dos ensayos clínicos en base a las concentraciones plasmáticas de 5'-DFUR, 5-FU y FBAL, en los que los pacientes presentaban patologías diferentes, con diferentes dosis de fármaco y esquemas de muestreo a diferentes tiempos.

Tabla 5.7. Parámetros farmacocinéticos poblacionales y errores de estimación del modelo final de capecitabina y sus metabolitos (5'-DFUR y 5-FU) y los obtenidos por otros autores^{10,11,12}.

	Sáez et al	Oyaga-Iriarte et al ¹¹	Urien et al ¹⁰	Gieschke et al ¹²	
	Valor (RSE, %)				
Modelo estructural	Alag (h)	0,28*	0,02 (87,79)	0,28 (39,29)	0,201 (9,90)
Parámetros de efectos fijos	Ka (h ⁻¹)	2,07*	0,995 (7,39)	2,07 (13,04)	1,48 (5,97)
	CL ₀ capecitabina (l/h)	294 (12,1)	396 (10,02)	218 (8,26)	-
	CL ₂ capecitabina (l/h)	26,8 (15,7)	4,05 (20,07)	12,9 (39,53)	-
	CL ₃ 5'-DFUR (l/h)	8,97 (15,1)	2,56 (21,29)	5,30 (37,74)	70,3 (9,13)
	CL ₄ 5-FU (l/h)	12,8 (22,9)	10,9 (31,84)	66 (36,36)	1150 (6,6)
	Vd ₂ capecitabina (l)	449 (12,8)	423 (12,76)	338 (9,17)	-
	Vd ₃ 5'-DFUR (l)	1*	1*	-	86,5 (8,51)
	Vd ₄ 5-FU (l)	1*	1*	-	17,8
Modelo estadístico	ω Alag (%)	19,5 (28,9)	233,67 (76,92)	110 (89,36)	76 (0,22)
Efectos aleatorios					
a) Variabilidad interindividual	ω Ka (%)	110 (14,8)	101,49 (85,53)	167 (41,32)	137 (0,56)
	ω CL ₀ (%)	82,8 (14,9)	-	18 (66,67)	-
	ω CL ₂ (%)	67,1 (16,8)	39,87 (58,36)	-	-
	ω CL ₃ (%)	33,8 (27,6)	-	25 (40)	-
	ω CL ₄ (%)	64 (15,9)	-	34 (41,18)	-
	ω Vd ₂ (%)	55,3 (19,2)	99,89 (94,69)	136 (22,79)	-
	Corr ω CL ₂ – CL ₀ (%)	89,3 (9,4)	-	-	-
	Corr ω Ka – CL ₀ (%)	-80,4 (13)	-	-	-
	Corr ω Ka – CL ₂ (%)	-98,6 (9,07)	-	-	-
b) Error residual	Error proporcional capecitabina (%)	74,1 (7,62)	-	3,83 (22,98) μM	-
	Error proporcional 5'-DFUR (%)	41,7 (9,83)	-	5,81 (15,83) μM	55 (0,07)
	Error proporcional 5-FU (%)	43,8 (11,4)	-	0,64 (39,06) μM	76 (0,13)
Covariables	Oxaliplatino, rs6720173 y rs2271862	No estudiadas	Bilirrubina	Sexo, superficie corporal, neoplasia, ClCr y bilirrubina	

*Parámetro fijado, no estimado.

El modelo farmacocinético poblacional de capecitabina y sus metabolitos desarrollado en este estudio permite predecir los perfiles de concentración plasmática – tiempo para los tres analitos estudiados de acuerdo con las posibles combinaciones de los SNPs, que se han

incluido como covariables predictoras de los aclaramientos del 5'-DFUR y del 5-FU (figura 4.26). Así, debido a que las covariables seleccionadas condicionan el aclaramiento de los analitos 5'-DFUR y 5-FU, las concentraciones plasmáticas de 5'-DFUR y especialmente las de 5-FU, difieren significativamente entre pacientes, de acuerdo con la condición (salvaje o mutado) de los SNPs seleccionados, estando especialmente infraexpuestos los pacientes que tuvieran mutados el SNP rs2271862.

En efecto, la presencia de estas mutaciones da lugar a transportadores de membrana alterados, de forma que en estas condiciones 5'-DFUR y 5-FU no serían susceptibles de ser expulsados del interior celular, aumentando la biotransformación que tiene lugar en el interior del hepatocito o de la célula cancerígena. De este modo, de acuerdo con el capítulo 4 "Resultados", la presencia del genotipo mutado para los SNPs rs6720173 y rs2271862, provoca incrementos del aclaramiento de 5'-DFUR y de 5-FU del 182% y del 184%, respectivamente, y por tanto menores exposiciones, especialmente el SNP rs2271862, en términos de área bajo la curva del metabolito activo (5-FU), en relación a los pacientes portadores del genotipo salvaje (figura 4.27).

El modelado **farmacodinámico** ha sido guiado por el modelo farmacocinético seleccionado. Así, se exploró la exposición a 5-FU de acuerdo con el estado (salvaje o mutado) del polimorfismo rs2271862 y la repercusión de los cambios en la exposición a 5-FU sobre de efectividad del tratamiento. Sin embargo, los resultados obtenidos, al desglosar la efectividad del tratamiento en población adyuvante en función de los resultados de los SNPs seleccionados, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, siendo las medianas de SG y de SLP muy similares entre ambos subgrupos. Es posible que el número reducido de pacientes en cada uno de estos subgrupos haya condicionado los resultados obtenidos (n=6 en el escenario 3 y n=5 en el escenario 4).

A nivel del gen que codifica la DPD se ha evidenciado una relación entre la presencia de determinados polimorfismos genéticos y la efectividad del tratamiento. En un estudio realizado con 37 pacientes con carcinoma colorrectal metastásico que recibieron tratamiento con capecitabina 2.500 mg/m²/día, se mostró que aquellos pacientes con una menor expresión de ARN mensajero intratumoral de DPD ($\leq 0,46$) presentaron mayor SLP comparados con aquellos pacientes con mayor cantidad de ARN mensajero (8 vs 3,3 meses; p=0,048). Sin embargo, destacan la importancia de una validación prospectiva de estos resultados en una población más amplia³²⁸. Por tanto, una menor expresión de DPD implica una mayor disponibilidad de 5-FU en el interior celular y según estos autores, mejores

resultados en términos de efectividad del tratamiento. Sin embargo, la disfunción de la principal vía de eliminación del fármaco activo puede no tener las mismas implicaciones que la mutación de una de las proteínas que se encargan de la expulsión del fármaco del interior celular, pero no la única, ya que los transportadores OAT también podrían participar en estos procesos de expulsión activa.

La seguridad de los pacientes tratados con capecitabina también se ha evaluado utilizando el modelo farmacocinético seleccionado. Así, en los pacientes en los que se predice una exposición menor al 5-FU podrían beneficiarse de una menor incidencia de efectos adversos relacionados con el tratamiento. Sin embargo, al desglosar la toxicidad del tratamiento en función de las diferentes combinaciones de los SNPs seleccionados no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. También en este caso, el número reducido de pacientes en cada una de estas subpoblaciones puede haber condicionado los resultados (n=6 en el escenario 3 y n=5 en el escenario 4).

Sin embargo, al agrupar los pacientes en salvajes o mutados para el polimorfismo rs2271862, sin tener en cuenta el resultado del polimorfismo rs6720173, se encontró una menor incidencia toxicidad en los pacientes mutados, excepto para las náuseas y vómitos (aumentó un 1,58%) y la eritrodisestesia palmo-plantar (aumentó un 7,94%). En el caso de la plaquetopenia, se redujo en pacientes mutados hasta en un 30,69%, alcanzando diferencias estadísticamente significativas entre ambos subgrupos de población (salvajes y mutados para el polimorfismo rs2271862).

Esta reducción en la incidencia de plaquetopenia es posible que esté relacionada con la reducción de la exposición a 5-FU, como consecuencia de un aumento de su biotransformación a otros compuestos sin actividad farmacológica, facilitando su eliminación.

Son múltiples los polimorfismos del gen ABC que se han relacionado con la toxicidad al tratamiento con capecitabina. Sin embargo, el presente trabajo presenta los primeros resultados del SNP rs2271862 como marcador de seguridad en el tratamiento con capecitabina.

La seguridad de los pacientes también se ha evaluado en la población completa incluida en el estudio, utilizando la variable neutropenia como variable de respuesta de toxicidad al tratamiento con capecitabina. De hecho, los valores de la mediana del RAN, conforme van avanzando los ciclos de tratamiento, se reducen, tal y como es de esperar en pacientes en tratamiento con capecitabina, siendo la aparición de neutropenia un efecto adverso

frecuente (entre un 1 y un 10% de la población en tratamiento con capecitabina)³. Un 54,17% de la población de estudio presentó neutropenia grado 1 a 3. La incidencia de neutropenia en nuestros pacientes fue superior a la esperada según lo indicado en ficha técnica, así como a la reportada por otros autores²⁹⁴, lo que nos condujo a desarrollar un modelo farmacodinámico que relacionara las concentraciones de capecitabina y sus metabolitos con la neutropenia, teniendo en cuenta, además, el tratamiento concomitante con oxaliplatino, fármaco aún más neutropenizante que capecitabina (más de un 10% de la población en tratamiento con oxaliplatino presentan neutropenia)²⁸⁵.

El modelo farmacodinámico estructural básico que mejor describió los datos disponibles (modelo 5, tabla 4.35) fue un modelo lineal, sin necesidad de fijar el valor de ningún parámetro. Los gráficos de bondad de ajuste fueron aceptables y los errores residuales estándar de los parámetros no superaron el 30% (entre 27,8 y 3,7%), por lo que la variabilidad fue elevada (de entre 23,2 y 121,7%) pero los parámetros se estimaron con relativa precisión. El error residual aditivo tomó un valor del 28,5%, resultado esperable dado que el modelo farmacocinético siempre se mantuvo fijado. Esto se debió a que, al tratar de reproducir el modelo farmacocinético desarrollado en Monolix[®] en Nonmem[®], los resultados presentaban diferencias tanto en el valor de sus parámetros como en sus variabilidades.

El valor de E_0 fue de $3,85 \times 10^9 \cdot E^9/L$, resultado similar a la mediana del valor basal de neutrófilos de la población ($3,4 \times 10^9 \cdot E^9/L$), empleado como estima inicial.

MTT tomó un valor de 37 horas, resultado inferior a su valor fisiológico estimado (96 horas). γ tomó un valor de 0,0156, lo cual implica que el mecanismo de retroalimentación positiva por el que se regulan los niveles de células circulantes no es relevante. Es por ello por lo que, en aquellos pacientes en los que se evidencia ese incremento de neutrófilos tras un episodio de neutropenia, el ajuste del modelo es más deficiente (figura 4.31). Por último, la **pendiente** (0,0183 ml/mcg), cuyo valor relaciona la concentración de 5-FU con la neutropenia (E) fue un parámetro necesario para el desarrollo del modelo (al eliminarlo aparecían problemas de convergencia), pero no estadísticamente significativo (IC95% -54,47; 54,51).

Sólo dos pacientes recibieron tratamiento concomitante con **G-CSF** a dosis de 30 MUI, durante una (Id 1) y 25 administraciones (Id 43) respectivamente. Este fármaco modifica dos parámetros del modelo, reduce MTT y aumenta KTR, con un efecto dosis dependiente, que se evidencia entre 5 y 6 días post-administración. Sin embargo, dado que sólo un 4,2% de la población recibió este tratamiento, no se planteó su incorporación en el modelo PKPD.

Tras el análisis de las covariables recogidas, se consideró que únicamente los SNPs seleccionados en el modelo farmacocinético, a modo más bien exploratorio, y el *tratamiento concomitante con oxaliplatino*, por tratarse de un fármaco más mieloablativo que capecitabina, podrían influir en el modelo de neutropenia desarrollado.

La conclusión de este análisis fue que el *tratamiento concomitante con oxaliplatino* resultó ser una covariable predictora del parámetro pendiente (reducción de la función mínima objetivo de 17 unidades), mientras que los polimorfismos incluidos en el modelo farmacocinético no fueron seleccionados en el modelo de neutropenia de capecitabina. Este resultado era esperable, dado que la hipótesis de que mutaciones en los genes que codifican transportadores de membrana pudieran tener influencia directa sobre los niveles de neutrófilos, no parece tener una explicación fisiológicamente plausible, pero sí de forma indirecta al aumentar la exposición al fármaco, como se demostró en el análisis farmacocinético.

Así pues, en aquellos pacientes en los que se administró oxaliplatino, la pendiente se incrementó en un 286%, por lo que para un mismo rango de concentraciones plasmáticas de capecitabina y sus metabolitos el riesgo de neutropenia en pacientes tratados con oxaliplatino se incrementa. Este es un hecho que se confirma tanto en la práctica clínica, como en la bibliografía, dado que la incidencia de neutropenia grado 3-4, en pacientes en tratamiento con el esquema XELOX, tanto en la población estudiada (4,17% (2/48)) como en la incluida en el estudio realizado por Guo et al (6,75%)⁸⁰, es superior a la desarrollada en pacientes que reciben capecitabina en monoterapia, ya que no se observa ningún caso de neutropenia grado 3-4 en la población de estudio y tan solo un 1,1% en la población incluida en el estudio realizado por Leicher et al^{93,107,329}.

Al incluir la covariable *tratamiento concomitante con oxaliplatino* en el modelo, el **MTT** se incrementó de 37 a 204 horas. Esta importante oscilación en el valor del parámetro resulta justificable dado que, según el protocolo de seguimiento de pacientes en tratamiento con fármacos citostáticos, no se mide la oscilación de valores de neutrófilos a lo largo de un ciclo de tratamiento, sino el nivel previo al inicio del siguiente ciclo. Es por ello por lo que las muestras se extraen de forma muy espaciada en el tiempo (cada 21 días), reflejando en el aumento del valor del MTT los problemas de estabilidad del modelo. También se trató de fijar el valor de dicho parámetro a 96 horas, sin embargo, de este modo, el modelo proporcionó peor rendimiento que manteniéndolo libre. Muestras más ricas deberían confirmar estos resultados en futuros estudios.

Los valores de E_0 , γ y de la **pendiente** obtenidos en el modelo final fueron muy similares a los obtenidos en el modelo estructural básico ($3,87$ vs $3,85 \times 10^{-9}/L$; $0,0599$ vs $0,0156$ y $0,0309$ vs $0,0183$ ml/mcg, respectivamente), aumentando en general su precisión de estimación. El valor de la VII de la pendiente se vio reducido en un 79,7% ($121,7$ vs 42), mejorándose también el *prediction corrected visual predictive check* (figura 4.38), reduciéndose también su variabilidad especialmente en el percentil 25.

En la misma publicación de Friberg et al¹⁵ se presentan los resultados para docetaxel, paclitaxel, etopósido, irinotecán y vinflunina, descritos a través de un modelo lineal concentración – efecto, detallados en la tabla 5.8.

Tabla 5.8. Estimación de tendencia central y de dispersión (desviación estándar relativa, %) de los parámetros poblaciones típicos con un modelo de neutropenia lineal concentración – efecto para docetaxel, paclitaxel, etopósido, irinotecán y vinflunina descritos por Friberg et al¹⁵.

Fármaco	Método de estimación	E_0 ($\times 10^9/L$)	ωE_0 (CV%)	MTT (horas)	ω MTT (CV%)	γ	SLP (μM^{-1})	SLP ₀ (μM^{-1})	ω SLP (CV%)	ERA	ERP
Docetaxel	Híbrido (MTT, SLP)	5,05 (1,9)	42 (7)	88,7 (2,5)	16 (24)	0,161 (3,7)	8,58 (5,2)	429	60 (14)	1,15	27,3
Paclitaxel	FOCE-I	5,20 (3,6)	35 (11)	127 (2,1)	18 (30)	0,230 (2,8)	2,21	44,2 (4,5)	43 (32)	Ne	39,9
Etopósido	FOCE	5,45 (7,3)	42 (20)	135 (3,7)	14 (23)	0,174 (6,6)	0,126 (14)	0,899	40 (78)	0,671	45,3
Irinotecán	FOCE-I	5,51 (3,4)	29 (19)	113 (6,9)	29 (41)	0,132 (9,8)	1,29 (15)	3,48	43 (61)	0,434	334,1
Vinflunina	FOCE-I	4,72 (2,7)	41 (18)	122 (3,7)	22 (21)	0,162 (6,7)	0,00349 (7,8)	0,0159	41 (33)	ne	48

E_0 : efecto farmacológico basal; SLP: pendiente de la recta; MTT: media del tiempo de tránsito; γ : mecanismo de retroalimentación positiva a partir de los niveles de células circulantes periféricas; CV: coeficiente de variación; ERA: error residual aditivo; ERP: error residual proporcional.

Los valores basales de E_0 fueron similares entre los diferentes fármacos estudiados por Friberg et al, pero con valores superiores a los obtenidos en la población incluida en este estudio ($3,87 \times 10^9/L$). Diferencias en las poblaciones de pacientes en cada uno de los estudios, o incluso en los métodos de RAN, pueden haber condicionado esta desviación del valor basal. El valor de **MTT** osciló entre 88,7 y 135 horas para los diferentes fármacos (204 horas para capecitabina). En algunos casos el modelo era inestable, de modo que la estimación de MTT era muy dependiente del método de estimación y del error residual utilizado, como en nuestro caso, por lo que trataron también de fijar su valor. γ tomó valores entorno a 0,1, próximo al 0,06 obtenido en este estudio. El grado y la tasa de recuperación de la

neutropenia está correlacionada con el parámetro γ , por lo que podría ser indicativo de la viabilidad hematopoyética del individuo. El análisis de este parámetro en subpoblaciones con compromiso del sistema inmunológico, podría, tal vez, proporcionar información relevante en relación a la personalización de los tratamientos oncológicos.

La pendiente (**SLP**) presentó grandes diferencias entre los fármacos evaluados ($429 \mu\text{M}^{-1}$ para docetaxel y $0,0159 \mu\text{M}^{-1}$ para vinflunina). En el estudio que se presenta, el valor obtenido de $0,0309 \text{ ml/mcg}$, es más próximo al obtenido con la vinflunina. Valores diferentes en el valor de la pendiente pueden estar relacionados con una diferente distribución del fármaco en la médula ósea.

Basándose en la publicación de Friberg et al, otros autores han desarrollado modelos de neutropenia para otros fármacos, como la trabectedina, en la publicación de Hing et al³³⁰. A partir de los datos procedentes de 699 pacientes que recibieron trabectedina en monoterapia, con diferentes esquemas de dosificación, se diseñó un modelo PKPD, con un compartimento que contenía a las células progenitoras sensible a trabectedina, unidos a un compartimento periférico, a través de tres compartimentos de tránsito, con mecanismo de retroalimentación positivo. Un proceso de primer orden, cuantificado por la constante de velocidad k_{e0} , describió las concentraciones de trabectedina en el compartimento del efecto (C_e), que se suponía que reducían la velocidad de proliferación y/o aumentaban la velocidad de destrucción de las células progenitoras, de acuerdo con la función $\alpha \cdot C_e^\beta$.

Para un individuo típico, varón de 70kg, los valores de los parámetros del modelo (con VII) tomaron valores de: E_0 $4,46 \times 10^9/\text{L}$ (37,9%), MTT 96 horas (37,5%), γ 0,218 (41,8%), k_{e0} $2,09 \text{ h}^{-1}$ (77,9%), α 2 l/microg (85,1%) y β 1,26 l/microg³³⁰. Los parámetros obtenidos fueron similares a los obtenidos en el presente trabajo.

También existen experiencias con oxaliplatino, covariable estadísticamente significativa del modelo de neutropenia de capecitabina desarrollado, en pacientes con carcinomatosis peritoneal sometidos a cirugía citorreductora y posterior administración de oxaliplatino a dosis de 360 mg/m^2 intraperitoneal en condiciones de hipertermia (el doble de la dosis administrada en esquemas de carcinoma colorrectal).

Las concentraciones plasmáticas de oxaliplatino se describieron mediante un modelo farmacocinético de dos compartimentos, con absorción de primer orden del peritoneo al plasma. Se usó un compartimento de células progenitoras sensibles a oxaliplatino para describir los recuentos absolutos de neutrófilos en la sangre. La reducción de la tasa de

proliferación de las células progenitoras fue modelada por una función lineal de las concentraciones plasmáticas de oxaliplatino.

El oxaliplatino redujo la tasa de proliferación de las células progenitoras en un 18,2% por mg/L. Una exposición del peritoneo a oxaliplatino de entre 65 y 120 mg·h/L se asoció con una incidencia de neutropenia grado 4 de entre el 20 y el 33%, siendo la exposición máxima tolerada de 120 mg·h/L e indicándose la utilización de G-CSF por encima de 65 mg·h/L³³¹.

Melhem et al caracterizaron el efecto de la quimioterapia en el sistema granulopoyético, prediciendo el RAN en pacientes con neutropenia inducida por quimioterapia, tratados con filgrastim o pegfilgrastim. Los datos fueron extraídos de 10 ensayos clínicos fase 1 a fase 3, incluyendo 110 adultos sanos, 618 adultos y 52 pacientes pediátricos en tratamiento con fármacos citostáticos, seguidos de la administración de filgrastim o pegfilgrastim.

El impacto de los neutrófilos en la disposición del fármaco se basó en un modelo de unión del fármaco al receptor, en los que los G-CSF estimularon la producción y la maduración de neutrófilos durante el tratamiento. Los efectos de la quimioterapia y de los corticosteroides fueron representados por modelos PKPD, donde la quimioterapia estimuló la eliminación de precursores de neutrófilos en la etapa mitótica, y los corticosteroides estimularon la producción de neutrófilos.

La semivida plasmática de filgrastim (2,6 h) y pegfilgrastim (10,1 h) fue la esperada, según lo descrito en sus correspondientes fichas técnicas^{332,333}.

La tasa de eliminación del receptor de los compartimientos mitóticos exhibió una VII extrema (CV >200%), lo que sugiere diferencias marcadas en la sensibilidad a los efectos de la quimioterapia en los RAN. Este modelo PKPD permitió predecir el nadir, el tiempo hasta el nadir y el tiempo de recuperación de diferentes grados de neutropenia tras el tratamiento con filgrastim y pegfilgrastim³³⁴.

En este estudio, se descartó la incorporación de estos planteamientos debido a la baja prevalencia de pacientes tratados con factores estimulantes de colonias (4,2%; 2/48).

Netterberg et al³³⁵ a partir de los RAN recogidos en 600 pacientes tratados con docetaxel a partir de las publicaciones de Friberg et al¹⁵ y Kloft et al³³⁶ evaluaron si una monitorización más frecuente de los RAN durante los tratamientos con quimioterapia mieloablativa, junto con la utilización de modelos predictivos, podía reducir la incidencia de neutropenias en relación a la monitorización de rutina realizada en práctica diaria.

Las predicciones realizadas a partir del modelo farmacodinámico desarrollado fueron más precisas cuando se disponía de mayor número de recuentos de neutrófilos por paciente y

cuando las predicciones se realizaban para un horizonte temporal próximo. Las neutropenias grado 4 se predijeron con elevada sensibilidad ($\geq 90\%$), existiendo mayor incertidumbre en la predicción del nadir (E_0).

Otras experiencias en el desarrollo de modelos PKPD para predecir la aparición de neutropenias fue el estudio realizado por Hing et al³³⁰ en 699 pacientes tratados con trabectedina, recogidos a partir de los ensayos fase 1 y 2^{337,338}.

Las simulaciones indicaron que la dosis de trabectedina y el intervalo de dosificación, pero no la duración de la infusión, son los principales determinantes de la gravedad de la neutropenia, confirmando que se trata de un proceso reversible, de corta duración y no acumulativo.

Los ejercicios de simulación realizados tomando como referencia el modelo PKPD descrito en el estudio realizado en esta Tesis Doctoral han permitido poner en evidencia que existe una relación entre la neutropenia y la **dosis de capecitabina**, ya que los descensos en los niveles de neutrófilos son superiores según se incrementa la dosis de capecitabina administrada.

A su vez, la incidencia de neutropenia fue mayor en aquellos pacientes que recibieron tratamiento concomitante con **oxaliplatino** frente a los tratados en monoterapia, ya que el oxaliplatino resultó ser una covariable significativa que incrementó el parámetro *pendiente* del efecto del fármaco en 2,86 veces. Además, independientemente del resultado de la mutación rs6728173, la presencia del genotipo **salvaje** para el SNP **rs2271862** condicionó la aparición de una mayor incidencia de neutropenia, como consecuencia de una **mayor exposición** al metabolito activo.

5.5. Propuesta de personalización del tratamiento con capecitabina.

Con el objetivo de definir un posible intervalo, en términos de seguridad del tratamiento basado en el efecto adverso neutropenia, que pudiera utilizarse en un futuro para establecer la individualización de la posología de capecitabina, se estudió la relación entre la exposición a capecitabina ($AUC_{\text{capecitabina}}$) y sus metabolitos ($AUC_{5\text{-FU}}$) y la efectividad y la seguridad del tratamiento.

El **límite inferior** del intervalo se exploró a partir de las curvas realizadas en la población incluida en el estudio que recibió tratamiento adyuvante. Estas curvas indicaron, tanto en términos de SG como de SLP, que el límite inferior sugerido para el $AUC_{5\text{-FU}}$ obtenida a partir de la administración de capecitabina es de 17,39 mg·h/L, muy próximo al límite inferior del

intervalo terapéutico de 5-FU cuando el fármaco se administra en perfusión intravenosa de 72 horas de duración^{197,198,199,200,211}.

Sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en términos de efectividad cuando el AUC_{5-FU} de los pacientes se situaba por encima o por debajo de los puntos de corte sugeridos.

Hemos de destacar que este valor se estableció en la población en tratamiento adyuvante, teóricamente libre de enfermedad tras haberse sometido a un procedimiento quirúrgico, con lo que el lugar de bioactivación de la capecitabina sería únicamente el hepatocito, lo cual podría suponer un paso limitante. Por lo tanto, esta propuesta de límite inferior del intervalo se limita a dicha subpoblación.

Dado el reducido número de pacientes incluidos y la variabilidad en incidencia y grado de las diferentes toxicidades presentadas, no fue posible seleccionar el valor del límite superior en base a la totalidad de efectos adversos presentados en la población de estudio. Así pues, el **límite superior** del intervalo (AUC_{5-FU}) se seleccionó tras considerar que menos de un 5% de pacientes deberían presentar neutropenia grado 3 – 4.

Del mismo modo que sucedió con la efectividad, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en términos de toxicidad cuando el AUC_{5-FU} de los pacientes se situaba por encima o por debajo de los puntos de corte sugeridos, resultado esperable tras las afirmaciones de Lee et al²¹¹, en las que se pone de manifiesto que la exposición sistémica de capecitabina y sus metabolitos en plasma parecen ser escasamente predictivos de la efectividad y la seguridad del tratamiento²⁸⁹.

A partir del modelo PKPD desarrollado y tomando como referencia el intervalo de AUC_{5-FU} propuesto, se trató de establecer una pauta de dosificación de capecitabina en pacientes con carcinoma colorrectal, tanto en monoterapia como en combinación con oxaliplatino, en función del polimorfismo **rs2271862**, dado que este polimorfismo demostró condicionar la exposición al 5-FU.

Así, la presencia del alelo **mutado** para el SNP **rs2271862** condiciona la aparición de una **menor exposición** al metabolito activo (5-FU), y por tanto una menor probabilidad de presentar neutropenias grado 3 - 4, por lo que los pacientes que son portadores de este SNP mutado podrían recibir con seguridad dosis de capecitabina entre **588 y 2.941 mg/m²/24h** (dosis equivalentes a 500 y 2.500 mg/12h respectivamente, para un individuo de superficie corporal 1,7 m²) en el caso de que el tratamiento con capecitabina fuera en **monoterapia** y **1.176**

mg/m²/24h (dosis equivalentes a 1.000 mg/12h, para un individuo de superficie corporal 1,7 m²) cuando el tratamiento con capecitabina fuera en **combinación con oxaliplatino**.

Por el contrario, la presencia del alelo **salvaje** para el SNP **rs2271862** condiciona la aparición de una **mayor exposición** al metabolito activo (5-FU) y por tanto una mayor probabilidad de presentar neutropenias grado 3 - 4, por lo que para reducir el riesgo de neutropenia los pacientes portadores del SNP salvaje podrían recibir dosis de capecitabina entre **588 y 2.941 mg/m²/24h** (dosis equivalentes a 500 y 2.500 mg/12h respectivamente, para un individuo de superficie corporal 1,7 m²) en caso de que el tratamiento con capecitabina fuera en **monoterapia** y de **588 mg/m²/24h** (dosis equivalentes a 500 mg/12h respectivamente, para un individuo de superficie corporal 1,7 m²) cuando el tratamiento con capecitabina fuera en **combinación con oxaliplatino**.

Por tanto, la determinación del SNP rs2271862 resulta de especial utilidad en los pacientes en tratamiento concomitante con oxaliplatino, puesto que, en aquellos con genotipo salvaje, debería indicarse la reducción a la mitad de la dosis de capecitabina, respecto de la recibida en los pacientes con genotipo mutado, a fin de evitar la presencia de neutropenias grado 3-4.

En resumen, a pesar de que las dosis de capecitabina en pacientes con carcinoma colorrectal en la práctica clínica diaria se prescriben según protocolos, estas se ajustan de forma empírica en función de las toxicidades o de las comorbilidades. Por ello, la caracterización del perfil PKPD, incluyendo los SNPs en los genes que codifican los transportadores de membrana codificados por la familia de los genes ABC, resultan herramientas fundamentales para la personalización del tratamiento con capecitabina en pacientes con carcinoma colorrectal. De este modo podremos evitar la presencia de neutropenias grado 3-4, que con frecuencia son motivo de neutropenias febriles o de infecciones oportunistas, causantes de ingresos hospitalarios y discontinuaciones prematuras de tratamiento, pudiendo comprometer la efectividad del tratamiento antineoplásico a largo plazo.

Capítulo 6. Conclusiones

1. El modelo farmacocinético que mejor describió el perfil de concentración plasmática-tiempo de capecitabina y sus metabolitos (5'-DFUR y 5-FU) tras la administración de capecitabina por vía oral en pacientes con carcinoma colorrectal fue el monocompartimental lineal, en el que el proceso de absorción se inicia tras un periodo de latencia y la eliminación de capecitabina se realiza por biotransformación metabólica y de forma inalterada.
2. En el análisis de las variables predictoras estudiadas, se ha determinado que el tratamiento concomitante con oxaliplatino es una covariable predictora del periodo de latencia, que incrementa el valor del parámetro en un 225% y reduce la variabilidad interindividual en un 39%. Así mismo, se ha determinado que el polimorfismo de nucleótido único rs6720173 es covariable predictora del aclaramiento de 5'-DFUR, que incrementa el valor del parámetro en un 182% y reduce la variabilidad interindividual en un 5%; mientras que el polimorfismo de nucleótido único rs2271862 es covariable predictora del aclaramiento de 5-FU, que incrementa el valor del parámetro en un 184% y reduce la variabilidad interindividual en un 15%.
3. El modelo de neutropenia asociada al tratamiento con capecitabina permitió describir la evolución temporal del recuento absoluto de neutrófilos en pacientes con carcinoma colorrectal en tratamiento con capecitabina por vía oral, siendo el oxaliplatino covariable predictora de la pendiente del modelo lineal utilizado, que incrementa el valor del parámetro en un 286% y reduce la variabilidad interindividual en un 21%.
4. La presencia del genotipo mutado para el polimorfismo de nucleótido único rs2271862 determinó una menor incidencia de efectos adversos, particularmente de plaquetopenia (31%), trastornos del sistema nervioso (22%), mucositis (14%), neutropenia (14%), eritrodisestesia palmo – plantar (14%), hiperbilirrubinemia (11%), diarrea (6%), astenia (5%) y anemia (3%). En el caso de la plaquetopenia se alcanzaron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con genotipo mutado y genotipo nativo.
5. Según los ejercicios de simulación realizados el riesgo de neutropenia en los pacientes con carcinoma colorrectal tratados con capecitabina por vía oral es inferior si presentan genotipo rs2271862 mutado, por lo que en estos pacientes podría incrementarse las dosis de capecitabina sin comprometer la seguridad del paciente. Este hallazgo cobra mayor importancia cuando el tratamiento con capecitabina se realiza de forma concomitante con oxaliplatino, dado que en estos casos, los pacientes salvajes podrían recibir dosis de

hasta 588 mg/m²/24h, mientras que los pacientes mutados podrían recibir dosis de hasta 1.176 mg/m²/24h.

6. Los ejercicios de simulación realizados a partir del modelo farmacocinético-farmacodinámico de capecitabina, indican que menos de un 5% de pacientes con carcinoma colorrectal tratados con capecitabina en combinación con oxaliplatino desarrollarán neutropenia grado 3-4 siempre que el valor del AUC_{5-FU} sea igual o inferior a 26 mg·h/L. Este valor puede incrementarse hasta 70 mg·h/L cuando la capecitabina se administra en monoterapia.
7. La determinación genética del polimorfismo de nucleótido único rs2271862 presente en el gen ABC y la monitorización farmacocinética de 5-fluorouracilo tras la administración de capecitabina por vía oral permitiría disponer de información útil para personalizar el tratamiento con capecitabina en pacientes con carcinoma colorrectal.

Anexos

Anexo 1. Hoja de información para estudios genéticos y farmacocinéticos.

Hoja de Información para Estudios Genéticos y Farmacocinéticos

Título “Personalización terapéutica de capecitabina en pacientes con carcinoma colorrectal”.

Objetivo/finalidad del estudio

Se solicita su participación en este Proyecto de Investigación, cuyo objetivo principal es conocer los factores genéticos (polimorfismos), farmacocinéticos (absorción, liberación, metabolismo y eliminación) y efectos adversos relacionados con el fármaco capecitabina.

Se le pide que otorgue su consentimiento para que done cuatro muestras de sangre.

En este estudio participan los servicios de Oncología y Farmacia, del Hospital Universitario Dr. Peset. El estudio genético se realizará en muestras anónimas en el laboratorio de la Fundación para la Investigación del Hospital General de Valencia.

Participación voluntaria

Su participación en este estudio es **totalmente voluntaria**, y si usted decide no participar recibirá de igual manera todos los cuidados médicos que usted precise.

Su relación con el equipo médico que le atiende no va a verse afectada.

Antes de tomar una decisión, lea atentamente este documento y haga tantas preguntas como desee para asegurarse que lo ha entendido y desea participar.

Procedimientos del estudio

Si usted decide participar, se le extraerá cuatro tubos de sangre adicionales de 5 ml cada uno el día 7 del ciclo 1 de tratamiento, para realizar el análisis genético y farmacocinético.

Las muestras se extraerán 1, 2 y 3 horas después de la toma de la capecitabina.

El ADN es un elemento que está presente en todas sus células porque lo ha recibido de sus padres y lleva un código en forma de “genes” que determina sus características físicas personales, como el color de ojos, de piel.

La farmacocinética por su parte, nos permite conocer en profundidad la evolución del fármaco en su organismo: cómo se absorbe, se distribuye, se metaboliza y se elimina.

Las diferencias entre unas personas y otras nos pueden ayudar a explicar por qué algunas personas presentan efectos tóxicos o falta de eficacia a su tratamiento antineoplásico.

El seguimiento clínico se realizará desde la primera administración del medicamento hasta 1 mes tras finalizar el último ciclo de tratamiento.

Beneficios

La identificación su perfil genético y farmacocinético puede contribuir a personalizar en el futuro el tratamiento con capecitabina. No se espera que usted obtenga ningún beneficio inmediato por participar en este estudio.

Riesgos/Incomodidades

La toma de muestras de sangre puede provocar una sensación de ardor en el punto de inyección, un pequeño hematoma y/o una leve infección, que desaparecen en pocos días; más raramente, mareo en el momento de la extracción de sangre.

Compensación

Usted no recibirá ningún tipo de compensación económica o de cualquier otro tipo por su participación. Tampoco recibirá compensación económica ningún miembro del equipo sanitario e investigador por participar en este estudio.

¿Qué se hará con su muestra?

Se le pedirá su consentimiento para:

1. Que acepte que con sus muestras de sangre se estudie el perfil farmacocinético de la capecitabina en su organismo, a fin de facilitar el manejo de la dosificación del tratamiento oral.
2. Que acepte que en el ADN de su sangre se analicen los genes específicos del estudio, que pueden estar relacionados con el tratamiento quimioterápico que va a recibir.

Tras finalizar el estudio las muestras serán destruidas.

Si cambia de opinión después de la extracción de sangre, usted puede solicitar que su muestra se destruya, dirigiéndose a su farmacéutico.

Los datos que se obtengan del estudio le serán comunicados a su médico y a usted si lo desea, con el fin de personalizar su tratamiento quimioterápico.

Confidencialidad

Toda la información relacionada con el estudio es estrictamente confidencial y tratada de acuerdo a la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal. Para garantizar el anonimato de su identidad, cada una de las muestras del estudio recibirá un código (nunca su nombre) y nunca el investigador que lleva a cabo el análisis genético conocerá su identidad.

Su muestra será almacenada en el congelador durante un máximo de 3 años.

Su farmacéutico guardará esta hoja de información y la hoja de su consentimiento otorgado con su firma, en su historia clínica.

Representantes del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital y las Autoridades Sanitaria Españolas podrán tener acceso a sus registros médicos, con el fin de controlar y garantizar la correcta realización del estudio.

Los resultados médicos podrán ser comunicados en reuniones científicas, congresos médicos o publicaciones científicas. Sin embargo se mantendrá una estricta confidencialidad sobre la identidad de los pacientes.

Información adicional. Si usted precisa mayor información sobre este estudio puede contactar con el Servicio de Oncología: Dr. Bosch, y con el Servicio de Farmacia: Dra. Sáez/Dra. Porta el teléfono: 961622541 de Lunes a Viernes de 8.30 a 15 hs.

Anexo 2. Consentimiento del paciente para estudios genéticos y farmacocinéticos.

**CONSENTIMIENTO DEL PACIENTE
ESTUDIO GENÉTICOS Y FARMACOCINÉTICOS**

Título del estudio “Personalización terapéutica de capecitabina en pacientes con carcinoma colorrectal”

1. Yo.....
declaro bajo mi responsabilidad que he leído la Hoja de Información y acepto participar en este estudio genético y farmacocinético.
2. Se me ha entregado una copia de la Hoja de Información al paciente y una copia del Consentimiento Informado, fechado y firmado. Se me han explicado las características y objetivo del estudio, los posibles beneficios y riesgos que puedo esperar. Se me ha dado tiempo y oportunidad para realizar preguntas. Todas las preguntas fueron respondidas a mi entera satisfacción.
3. Sé que se mantendrá en secreto mi identidad y que se identificará mi sangre y mis muestras con un código numérico.
4. Soy libre de retirarme del estudio en cualquier momento por cualquier motivo, sin tener que dar explicaciones y sin que repercuta negativamente sobre mi tratamiento médico futuro. Tras ello se procederá a la destrucción de la muestra codificada.
5. Los datos del estudio se comunicarán a mi médico y a mí, si lo deseo, con el objetivo de personalizar mi tratamiento antineoplásico.
- YO DOY mi consentimiento voluntariamente para que se pueda realizar el estudio genético y farmacocinético de capecitabina en mis muestras de sangre, y para futuros estudios genéticos relacionados con mi tratamiento quimioterápico.

Fecha:

Firma del paciente:

Anexo 3. Cuaderno de recogida de datos.

Cuaderno de recogida de datos

Cuestionario 1

Nº CASO	
INICIALES	
NHC	
SIP	
APELLIDOS Y NOMBRE	
FECHA DE NACIMIENTO	
SEXO	
ETNIA	
TALLA	
DIAGNÓSTICO	
ESTADIO AL INICIO (TNM)	
ESQUEMA	

		Capecitabina	5'DFUR	5-FU
Tiempo 1				
Tiempo 2				
Tiempo 3				

Cuestionario 2

NHC	
APELLIDOS Y NOMBRE	
CICLO NÚMERO	
FECHA	
PESO (kg)	

SC (m2)		GOT(UI/L)	
CREATININA (mg/dl)		GTP(UI/L)	
BILIRRUBINA (mg/dl)		CEA (ng/ml)	
Hb(gr/dl)		RAN (x10 ⁹ /l)	
Plaquetas (x10 ⁹ /l)			
Nº transfusiones concentrados de hematíes por ciclo		Nº transfusiones concentrados de plaquetas por ciclo	
Dosis total de factores estimulantes de la hematopoyesis por ciclo		Dosis total de factores estimulantes de granulocitos por ciclo	

DOSIS OXALIPLATINO	
DOSIS CAPECITABINA*	
DÍAS DESDE EL ÚLTIMO CICLO**	

CICLO NÚMERO	
FECHA	
PESO (kg)	

SC (m2)		ALT (UI/L)	
CREATININA (mg/dl)		AST (UI/L)	
BILIRRUBINA (mg/dl)		CEA (ng/ml)	
Hb(gr/dl)		RAN (x10 ⁹ /l)	
Plaquetas (x10 ⁹ /l)			
Nº transfusiones concentrados de hematíes por ciclo		Nº transfusiones concentrados de plaquetas por ciclo	
Dosis total de factores estimulantes de la hematopoyesis por ciclo		Dosis total de factores estimulantes de granulocitos por ciclo	

DOSIS OXALIPLATINO	
DOSIS CAPECITABINA*	
DÍAS DESDE EL ÚLTIMO CICLO**	

Cuestionario 3

ESTUDIO CAPECITABINA (XELODA®). SEGUIMIENTO UFPE.

NHC	
APELLIDOS Y NOMBRE	
CICLO NÚMERO	
FECHA	

PAUTA POSOLÓGICA CAPECITABINA	
----------------------------------	--

*REDUCCIÓN DE DOSIS SI NO

*RETRASO CICLO SI NO

MOTIVOS (no registrados en OC):

Toxicidad. CTCAE v4.0.	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grado 5
Mucositis					
Náuseas					
Vómitos					
Diarrea					
Eritrodisestesia palmar plantar					
Trastornos del sistema nervioso					
Astenia					

Anexo 4. Petición de extracción.

LE ESPERAMOS **DESAYUNADO Y SIN HABER TOMADO LA MEDICACIÓN EN HOSPITAL DE DÍA A LAS 8:30H**

Petición de extracción
Estudio Capecitabina (Xeloda®)

Se ruega colocar vía periférica para realizar extracción de 4 muestras de sangre en tubo VERDE (HEPARINATO DE LITIO) de 5 ml cada una, a los tiempos de extracción indicados en el cuadro de “Muestreo”.

IDENTIFICACIÓN DEL PACIENTE

FECHA	
CASO N°	
APELLIDOS Y NOMBRE	
NHC / SIP	

HORA DE ADMINISTRACIÓN DE CAPECITABINA	
--	--

MUESTREO

	TIEMPOS DE EXTRACCIÓN	HORA DE EXTRACCIÓN (a completar por paciente y/o personal de enfermería que realice la extracción)	FIRMA PERSONAL ENFERMERÍA
Muestra 1	1 hora post-administración de CAPECITABINA		
Muestra 2	2 horas post-administración de CAPECITABINA		
Muestra 3 y 4	3 horas post-administración de CAPECITABINA		

***Homogenizar las muestras. Guardar en nevera** y una vez realizadas las 4 extracciones a los tiempos correspondientes, se ruega remitir las muestras junto con la hoja de petición de extracción al Servicio de Farmacia, a través de la ventana de dosis unitarias, a la atención de la Dra. Marina Sáez (Unidad de Investigación).

****Ante cualquier duda acerca de la extracción de la muestra ponerse en contacto con la Dra. Marina Sáez, Serv. Farmacia, teléfono de contacto 680374859.**

Anexo 5. Grado de toxicidad según la clasificación CTAE v4.03.

Toxicidad. CTCAE v4.0.	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grado 5
Parestesia	Síntomas leves	Síntomas moderados; limitadas AVD instrumentadas	Síntomas severos; limitados autocuidados.	--	--
Neuropatía periférica sensitiva	Asintomático; pérdida de reflejos de tendones profundos o parestesia.	Síntomas moderados; limitadas AVD instrumentadas	Síntomas severos; limitados autocuidados.	Consecuencias amenazadoras para la vida; indicada intervención urgente.	Muerte
Disgeusia	Gusto alterado pero sin cambios en la dieta	Gusto alterado con cambios en la dieta (e.j. suplementos enterales); sabores desagradables; pérdida del gusto.	--	--	--
Cefalea / Temblor / Neuralgia	Síntomas leves	Dolor moderado; limitadas AVD instrumentadas	Síntomas severos; limitados autocuidados.	--	--
Hipoestesia	Alteración sensorial leve	Alteración sensorial moderada; limitadas AVD instrumentadas	Alteración sensorial severa; limitados autocuidados.		
Anemia	Hemoglobina <10.0 g/dL;	Hgb <10.0 - 8.0 g/dL;	Hgb <8.0 g/dL; indicada transfusión	Consecuencias amenazadoras para la vida; indicada intervención urgente.	Muerte
Neutropenia	< 1.5 x 10 ⁹ /L	<1.5 - 1.0 x 10 ⁹ /L	<1.0 - 0.5 x 10 ⁹ /L	<0.5 x 10 ⁹ /L	-
Plaquetopenia	< 75.0 x 10 ⁹ /L	<75.0 - 50.0 x 10 ⁹ /L	<50.0 - 25.0 x 10 ⁹ /L	<25.0 x 10 ⁹ /L	-

Anexo 6. Dosis de capecitabina (mg/m²/día) y oxaliplatino (mg/m²) recibidas por los pacientes incluidos en cada uno de los ciclos.

Paciente	Superficie corporal (m ²)	Fármaco	Ciclo 1	Ciclo 2	Ciclo 3	Ciclo 4	Ciclo 5	Ciclo 6	Ciclo 7	Ciclo 8	
1	1,75		Xelox adyuvante								
		Capecitabina	1714,29 (85,71%)	1714,29 (85,71%)	1714,29 (85,71%)	1714,29 (85,71%)	1714,29 (85,71%)	1714,29 (85,71%)	1714,29 (85,71%)	1714,29 (85,71%)	
		Oxaliplatino	130 (100%)	130 (100%)	97,5 (75%)	97,5 (75%)	97,5 (75%)	Suspendido			
2	2,16		Capecitabina + radioterapia neoadyuvante				Xelox adyuvante				
		Capecitabina	1388,89 (84,18%)	1388,89 (84,18%)	1904,76 (95,24%)	1904,76 (95,24%)	1904,76 (95,24%)	1904,76 (95,24%)	1904,76 (95,24%)	1904,76 (95,24%)	952,38 (47,62%)
		Oxaliplatino	---	---	130 (100%)	130 (100%)	130 (100%)	130 (100%)	130 (100%)	130 (100%)	65 (50%)
3	1,59		Xelox adyuvante								
		Capecitabina	1572,33 (78,62%)	1572,33 (78,62%)	1572,33 (78,62%)	1887,79 (94,39%)	1886,79 (94,39%)	1886,79 (94,39%)	1886,79 (94,39%)	1886,79 (94,39%)	
		Oxaliplatino	130 (100%)	130 (100%)	104 (80%)	104 (80%)	Suspendido		91 (70%)	Suspendido	
4	1,95		Xelox adyuvante								
		Capecitabina	1538,46 (76,92%)	1538,46 (76,92%)	1538,46 (76,92%)	1538,46 (76,92%)	1538,46 (76,92%)	1538,46 (76,92%)	1538,46 (76,92%)	1538,46 (76,92%)	
		Oxaliplatino	104 (80%)	104 (80%)	104 (80%)	104 (80%)	104 (80%)	104 (80%)	104 (80%)	104 (80%)	
5	1,64		Capecitabina + radioterapia neoadyuvante			Capecitabina adyuvante					
		Capecitabina	1219,51 (73,91%)	1219,51 (73,91%)	1898,73 (94,94%)	1898,73 (94,94%)	1265,82 (63,29%)	1265,82 (63,29%)			
6	1,82		Xelox adyuvante								
		Capecitabina	1648,35 (82,42%)	1648,35 (82,42%)	1648,35 (82,42%)	1142,86 (57,14%)	1142,86 (57,14%)	1142,86 (57,14%)	1142,86 (57,14%)	1142,86 (57,14%)	
		Oxaliplatino	130 (100%)	130 (100%)	130 (100%)	104 (80%)	104 (80%)	104 (80%)	104 (80%)	104 (80%)	
7	1,75		Xelox adyuvante								
		Capecitabina	1714,29 (85,71%)	2000 (100%)	1714,29 (85,71%)	1714,29 (85,71%)	1714,29 (85,71%)	2285,71 (114,29%)	2285,71 (114,29%)	2285,71 (114,29%)	
		Oxaliplatino	130 (100%)	130 (100%)	130 (100%)	130 (100%)	97,5 (75%)	Suspendido			
8	1,74		Xelox adyuvante								
		Capecitabina	1149,43 (57,47%)	1436,78 (71,84%)	1436,78 (71,84%)	1436,78 (71,84%)	1149,43 (57,47%)	1149,43 (57,47%)	1149,43 (57,47%)	1149,43 (57,47%)	
		Oxaliplatino	97,5 (75%)	97,5 (75%)	97,5 (75%)	97,5 (75%)	97,5 (75%)	97,5 (75%)	97,5 (75%)	97,5 (75%)	
9	1,72		Capecitabina + radioterapia neoadyuvante			Capecitabina adyuvante					
		Capecitabina	1162,79 (70,47%)	1162,79 (70,47%)	1744,19 (87,21%)	1453,49 (72,67%)	1744,19 (87,21%)	1744,19 (87,21%)			
10	1,71		Xelox primera línea								
		Capecitabina	1754,39 (87,72%)	1461,99 (73,10%)	1754,39 (87,72%)	1754,39 (87,72%)	1754,39 (87,72%)	1754,39 (87,72%)	1754,39 (87,72%)	1754,39 (87,72%)	
		Oxaliplatino	104 (80%)	104 (80%)	104 (80%)	104 (80%)	104 (80%)	104 (80%)	104 (80%)	104 (80%)	
11	1,64		Xelox adyuvante						Suspendido tratamiento completo		
		Capecitabina	1829,27 (91,46%)	1829,27 (91,46%)	1829,27 (91,46%)	1829,27 (91,46%)	1829,27 (91,46%)	1829,27 (91,46%)			
		Oxaliplatino	130 (100%)	130 (100%)	130 (100%)	130 (100%)	104 (80%)	Suspendido			
12	1,78		Xelox adyuvante			Suspendido tratamiento completo					
		Capecitabina	2247,19 (112,36%)	2247,19 (112,36%)	2247,19 (112,36%)						
		Oxaliplatino	130 (100%)	130 (100%)	130 (100%)						
13	1,78		Bevacizumab Xelox primera línea							Suspendido tratamiento completo	
		Capecitabina	1685,39 (84,27%)	1685,39 (84,27%)	1685,39 (84,27%)	1685,39 (84,27%)	1685,39 (84,27%)	1685,39 (84,27%)	1685,39 (84,27%)		
		Oxaliplatino	104 (80%)	104 (80%)	104 (80%)	104 (80%)	104 (80%)	104 (80%)	65 (50%)		

14	1,92		Capecitabina primera línea					Suspendido tratamiento completo	
		Capecitabina	1562,5 (78,13%)	1562,5 (78,13%)	1562,5 (78,13%)	1562,5 (78,13%)	1562,5 (78,13%)		
15	1,85		Xelox adyuvante					Suspendido tratamiento completo	
		Capecitabina	1621,62 (81,08%)	1621,62 (81,08%)	1621,62 (81,08%)	1621,62 (81,08%)	1621,62 (81,08%)	1621,62 (81,08%)	
		Oxalipl atino	130 (100%)	130 (100%)	97,5 (75%)	97,5 (75%)	97,5 (75%)	97,5 (75%)	
16	1,5		Xelox adyuvante					Suspendido tratamiento completo	
		Capecitabina	2000 (100%)	2000 (100%)	2000 (100%)	1333,33 (66,67%)	1333,33 (66,67%)	1333,33 (66,67%)	
		Oxalipl atino	130 (100%)	130 (100%)	130 (100%)	130 (100%)	130 (100%)	130 (100%)	65 (50%)
17	1,86		Capecitabina adyuvante						
		Capecitabina	2150,54 (107,53%)	2150,54 (107,53%)	2150,54 (107,53%)	2150,54 (107,53%)	2150,54 (107,53%)	2150,54 (107,53%)	2150,54 (107,53%)
18	1,77		Capecitabina + radioterapia neoadyuvante			Capecitabina adyuvante			
		Capecitabina	1694,92 (102,72%)	1694,92 (102,72%)	1694,92 (84,75%)	1694,92 (84,75%)	1694,92 (84,75%)	1694,92 (84,75%)	1694,92 (84,75%)
19	1,81		Xelox adyuvante						
		Capecitabina	1657,46 (82,87%)	1657,46 (82,87%)	1657,46 (82,87%)	1657,46 (82,87%)	1657,46 (82,87%)	2094,24 (104,71%)	1570,68 (78,53%)
		Oxalipl atino	130 (100%)	130 (100%)	130 (100%)	130 (100%)	97,5 (75%)	97,5 (75%)	Suspendido
20	1,57		Xelox adyuvante					Suspendido tratamiento completo	
		Capecitabina	1910,83 (95,54%)	1910,83 (95,54%)	1592,36 (79,62%)	1592,36 (79,62%)	1592,36 (79,62%)	1273,89 (63,69%)	1273,89 (63,69%)
		Oxalipl atino	130 (100%)	130 (100%)	104 (80%)	104 (80%)	104 (80%)	78 (60%)	78 (60%)
21	1,51		Capecitabina + radioterapia neoadyuvante			Xelox adyuvante			
		Capecitabina	1986,75 (120,41%)	1324,5 (80,27%)	1369,86 (68,49%)	1369,86 (68,49%)	1369,86 (68,49%)	1369,86 (68,49%)	1369,86 (68,49%)
		Oxalipl atino	---	---	104 (80%)	104 (80%)	104 (80%)	104 (80%)	104 (80%)
22	2,21		Xelox adyuvante						
		Capecitabina	1809,95 (90,50%)	1809,95 (90,50%)	1809,95 (90,50%)	1809,95 (90,50%)	1809,95 (90,50%)	1809,95 (90,50%)	1809,95 (90,50%)
		Oxalipl atino	130 (100%)	130 (100%)	130 (100%)	130 (100%)	130 (100%)	130 (100%)	130 (100%)
23	1,86		Capecitabina adyuvante						
		Capecitabina	2150,54 (107,53%)	1612,9 (80,65%)	1612,9 (80,65%)	1612,9 (80,65%)	1612,9 (80,65%)	1612,9 (80,65%)	1612,9 (80,65%)
24	1,7		Capecitabina adyuvante						
		Capecitabina	1764,71 (88,24%)	1764,71 (88,24%)	1764,71 (88,24%)	1764,71 (88,24%)	1764,71 (88,24%)	1764,71 (88,24%)	1764,71 (88,24%)
25	1,65		Xelox adyuvante						
		Capecitabina	1212,12 (60,61%)	1212,12 (60,61%)	1212,12 (60,61%)	1212,12 (60,61%)	1212,12 (60,61%)	1212,12 (60,61%)	1212,12 (60,61%)
		Oxalipl atino	65 (50%)	65 (50%)	65 (50%)	65 (50%)	65 (50%)	65 (50%)	Suspendido
26	1,89		Xelox adyuvante						
		Capecitabina	2116,4 (105,82%)	2116,4 (105,82%)	2116,4 (105,82%)	2116,4 (105,82%)	1587,3 (79,37%)	2116,4 (105,82%)	1587,3 (79,37%)
		Oxalipl atino	130 (100%)	130 (100%)	130 (100%)	130 (100%)	130 (100%)	130 (100%)	Suspendido
27	1,74		Capecitabina adyuvante						
		Capecitabina	1724,14 (86,21%)	2011,49 (100,57%)	2011,49 (100,57%)	1724,14 (86,21%)	1724,14 (86,21%)	1724,14 (86,21%)	1724,14 (86,21%)
28	1,92		Xelox primera línea						
		Capecitabina	1562,5 (78,13%)	1562,5 (78,13%)	1562,5 (78,13%)	1562,5 (78,13%)	1562,5 (78,13%)	1562,5 (78,13%)	1562,5 (78,13%)
		Oxalipl atino	130 (100%)	130 (100%)	130 (100%)	130 (100%)	130 (100%)	97,5 (75%)	65 (50%)
29	1,83		Capecitabina + radioterapia neoadyuvante			Xelox adyuvante			
		Capecitabina	1639,34 (99,33%)	1639,34 (99,33%)	1639,34 (81,97%)	1639,34 (81,97%)	1639,34 (81,97%)	1639,34 (81,97%)	1639,34 (81,97%)
		Oxalipl atino	---	---	130 (100%)	130 (100%)	130 (100%)	130 (100%)	130 (100%)
30	1,56		Capecitabina adyuvante						

		Capecitabina	1923,08 (96,15%)	1923,08 (96,15%)	1923,08 (96,15%)	1923,08 (96,15%)	1923,08 (96,15%)	1923,08 (96,15%)	1923,08 (96,15%)	1923,08 (96,15%)
31	1,65		Capecitabina adyuvante							Suspendido tratamiento completo
		Capecitabina	1818,18 (90,91%)	1818,18 (90,91%)	1818,18 (90,91%)	1818,18 (90,91%)	1818,18 (90,91%)	1818,18 (90,91%)	1515,15 (75,76%)	
32	1,7		Xelox primera línea			Suspendido tratamiento completo				
		Capecitabina	1176,47 (58,82%)	1764,71 (88,24%)	1470,59 (73,53%)					
		Oxaliplatino	97,5 (75%)	97,5 (75%)	97,5 (75%)					
33	1,73		Capecitabina primera línea			Suspendido tratamiento completo				
		Capecitabina	1734,1 (86,71%)	1734,1 (86,71%)						
34	1,83		Capecitabina + radioterapia neoadyuvante			Capecitabina adyuvante				
		Capecitabina	1639,34 (99,35%)	1639,34 (99,35%)	1639,34 (81,97%)	1639,34 (81,97%)	1912,57 (95,63%)	1912,57 (95,63%)	2185,79 (109,29%)	2185,79 (109,29%)
35	1,67		Capecitabina adyuvante							
		Capecitabina	1796,41 (89,82%)	1497,01 (74,85%)	1497,01 (74,85%)	1497,01 (74,85%)	1497,01 (74,85%)	1497,01 (74,85%)	1497,01 (74,85%)	1497,01 (74,85%)
36	1,38		Capecitabina adyuvante							
		Capecitabina	1449,28 (72,46%)	2173,91 (108,70%)	2173,91 (108,70%)	2173,91 (108,70%)	2173,91 (108,70%)	2173,91 (108,70%)	2173,91 (108,70%)	2173,91 (108,70%)
37	2,06		Xelox neoadyuvante		Xelox + radioterapia neoadyuvante		Xelox adyuvante			
		Capecitabina	1941,75 (97,09%)	1699,03 (84,95%)	1699,03 (102,97%)	1699,03 (102,97%)	1750 (87,5%)	1750 (87,5%)	1750 (87,5%)	2000 (100%)
		Oxaliplatino	130 (100%)	104 (80%)	104 (80%)	104 (80%)	104 (80%)	104 (80%)	104 (80%)	Suspendido
38	1,84		Xelox adyuvante							
		Capecitabina	2173,91 (108,70%)	2173,91 (108,70%)	1630,43 (81,52%)	1630,43 (81,52%)	1630,43 (81,52%)	1630,43 (81,52%)	1630,43 (81,52%)	1630,43 (81,52%)
		Oxaliplatino	130 (100%)	130 (100%)	130 (100%)	130 (100%)	130 (100%)	104 (80%)	104 (80%)	Suspendido
39	1,49		Capecitabina + radioterapia neoadyuvante							
		Capecitabina	1342,28 (81,35%)	1342,28 (81,35%)						
40	1,76		Bevacizumab Xelox primera línea							
		Capecitabina	1704,55 (85,23%)	1704,55 (85,23%)	1704,55 (85,23%)	1704,55 (85,23%)	1734,1 (86,71%)	1734,1 (86,71%)	1734,1 (86,71%)	1734,1 (86,71%)
		Oxaliplatino	130 (100%)	130 (100%)	130 (100%)	130 (100%)	97,5 (75%)	97,5 (75%)		Suspendido
41	1,83		Xelox adyuvante							
		Capecitabina	1639,34 (81,97%)	1639,34 (81,97%)	1639,34 (81,97%)	1639,34 (81,97%)	1639,34 (81,97%)	1639,34 (81,97%)	2185,79 (109,29%)	2185,79 (109,29%)
		Oxaliplatino	130 (100%)	130 (100%)	130 (100%)	104 (80%)	104 (80%)	104 (80%)		Suspendido
42	1,72		Xelox adyuvante				Suspendido tratamiento completo			
		Capecitabina	1744,19 (87,21%)	1744,19 (87,21%)	1744,19 (87,21%)	1744,19 (87,21%)	1744,19 (87,21%)			
		Oxaliplatino	130 (100%)	130 (100%)	97,5 (75%)	97,5 (75%)	97,5 (75%)			
43	1,99		Xelox adyuvante							
		Capecitabina	1507,54 (75,38%)	1005,03 (50,25%)	1005,03 (50,25%)	1005,03 (50,25%)	1005,03 (50,25%)	1005,03 (50,25%)	1005,03 (50,25%)	1005,03 (50,25%)
		Oxaliplatino	130 (100%)	130 (100%)	130 (100%)	130 (100%)	130 (100%)	130 (100%)	130 (100%)	130 (100%)
44	1,87		Xelox adyuvante							
		Capecitabina	1604,28 (80,21%)	1604,28 (80,21%)	1562,5 (78,13%)	2083,33 (104,17%)	1562,5 (78,13%)	1041,67 (52,08%)	1302,08 (65,10%)	1562,5 (78,13%)
		Oxaliplatino	130 (100%)	130 (100%)	130 (100%)	130 (100%)	104 (80%)	97,5 (75%)	65 (50%)	65 (50%)
45	1,9		Capecitabina + radioterapia neoadyuvante			Xelox adyuvante				
		Capecitabina	1578,95 (95,69%)	1578,95 (95,69%)	1578,95 (78,95%)	1578,95 (78,95%)	1578,95 (78,95%)	1578,95 (78,95%)	1578,95 (78,95%)	1578,95 (78,95%)
		Oxaliplatino	---	---	104 (80%)	104 (80%)	104 (80%)	104 (80%)	104 (80%)	104 (80%)
46	1,77		Xelox adyuvante							
		Capecitabina	1694,92 (84,75%)	1412,93 (70,65%)	1412,43 (70,65%)	1412,43 (70,65%)	1412,43 (70,65%)	1694,92 (84,75%)	2259,89 (112,95%)	2259,89 (112,95%)

		Oxalipl atino	130 (100%)	97,5 (75%)	97,5 (75%)	97,5 (75%)	Suspendido			
47	2,15		Xelox neoadyuvante				Capecitabina + radioterapia neoadyuvante	Xelox adyuvante		
		Capecit abina	1395,35 (69,77%)	1627,91 (81,40%)	1860,47 (93,02%)	1860,47 (93,02%)	1395,35 (84,57%)	1442,31 (72,12%)	1682,69 (84,13%)	1682,69 (84,13%)
		Oxalipl atino	130 (100%)	130 (100%)	130 (100%)	130 (100%)	---	130 (100%)	130 (100%)	130 (100%)
48	2,04		Capecitabina + radioterapia neoadyuvante		Capecitabina adyuvante					
		Capecit abina	1470,59 (89,13%)	1470,59 (89,13%)	1960,78 (98,04%)	1960,78 (98,04%)	1960,78 (98,04%)	1960,78 (98,04%)		
Total		Capecit abina	48	48	46	44	44	42	36	32
		Oxalipl atino	29	29	32	30	27	24	20	11

Anexo 7. Individuos y número de determinaciones por debajo del límite de cuantificación de cada uno de los compuestos estudiados, así como el sumatorio de los mismos por individuo.

	Id	Nº de determinaciones por debajo del límite de cuantificación
Capecitabina	9	1
	21	2
	26	3
5DFUR	2	1
	10	1
	20	2
	28	3
	38	3
	41	3
	46	3
	48	3
5FU	6	2
	9	3
	11	3
	12	3
	13	3
	15	3
	19	3
	20	3
	21	2
	22	1
	24	1
	27	1
	30	1
	31	1
Totales	2	1
	6	2
	9	4
	10	1
	11	3
	12	3
	13	3
	15	3
	19	3
	20	5
	21	4
	22	1
	24	1
	27	1
	26	3
	28	3
	30	1
	31	1
38	3	
41	3	
46	3	
48	3	

Índice de figuras y tablas

Índice de figuras

Capítulo 2. Antecedentes bibliográficos.

Figura 2.1. Anatomía macroscópica del intestino grueso.

Figura 2.2. Anatomía microscópica del intestino grueso.

Figura 2.3. Estadios del cáncer colorrectal en visión transversal de la sección del intestino grueso.

Figura 2.4. Estructura química de capecitabina.

Figura 2.5. Vías de activación y eliminación de capecitabina.

Figura 2.6. Perfiles de concentración - tiempo de capecitabina y sus metabolitos en plasma (A), tejido intersticial maligno (B) y benigno (C) obtenidos después de la administración por vía oral de una dosis única de capecitabina de 1250 mg/m².

Figura 2.7. Proceso de síntesis de proteínas.

Figura 2.8. Función de la familia de los transportadores ABC.

Figura 2.9. Modelo de compartimento efecto.

Figura 2.10. Modelo de efectos indirectos.

Figura 2.11. *Visual predictive check* con los datos por debajo del límite de cuantificación eliminados del análisis.

Figura 2.12. Representación gráfica que permitiría observar la variabilidad interindividual de un parámetro farmacocinético en función del aclaramiento de creatinina.

Figura 2.13. Representación gráfica de las concentraciones plasmáticas observadas frente al tiempo de toma de muestra.

Capítulo 3. Material y métodos.

Figura 3.1. Método de extracción de ADN a partir de sangre periférica con el kit QIAamp ADN Blood Mini.

Figura 3.2. Método de preparación del gel de agarosa al 1% en solución tris acetato EDTA (TAE).

Figura 3.3. Captura de pantalla de la interfaz del programa de análisis Typer Analyzer.

Figura 3.4. Estructura del modelo farmacocinético-farmacodinámico que describe la mielosupresión inducida por quimioterapia descrita por Friberg et al.

Capítulo 4. Resultados.

Figura 4.1. Valores de creatinina sérica (mg/dl) previos a la administración de cada uno de los ciclos de tratamiento para cada paciente del estudio.

Figura 4.2. Valores de bilirrubina (mg/dl) previos a la administración de cada uno de los ciclos de tratamiento para cada paciente del estudio.

Figura 4.3. Valores de GOT (UI/L) previos a la administración de cada uno de los ciclos de tratamiento para cada paciente del estudio.

Figura 4.4. Valores de GTP (UI/L) previos a la administración de cada uno de los ciclos de tratamiento para cada paciente del estudio.

Figura 4.5. Supervivencia global (SG) (izquierda) y supervivencia libre de progresión (SLP) (derecha) de la población incluida en el estudio.

Figura 4.6. Supervivencia global (SG) (izquierda) y supervivencia libre de progresión (SLP) (derecha) en el grupo de tratamiento adyuvante.

Figura 4.7. Evolución temporal de las concentraciones plasmáticas de capecitabina (mcg/ml) en escala numérica (izquierda) y en escala logarítmica (derecha).

Figura 4.8. Evolución temporal de las concentraciones plasmáticas de 5'-DFUR (mcg/ml) en escala numérica (izquierda) y en escala logarítmica (derecha).

Figura 4.9. Evolución temporal de las concentraciones plasmáticas de 5-FU (mcg/ml) en escala numérica (izquierda) y en escala logarítmica (derecha).

Figura 4.10. Evolución temporal de las concentraciones plasmáticas de capecitabina, 5'-DFUR y 5-FU (mcg/ml) en escala logarítmica.

Figura 4.11. Evolución temporal de las concentraciones plasmáticas de capecitabina, 5'-DFUR y 5-FU (mcg/ml) desglosados por paciente en escala logarítmica.

Figura 4.12. Modelo monocompartimental concatenado para el profármaco (capecitabina) y sus dos metabolitos (5'-DFUR y 5-FU).

Figura 4.13. Representación gráfica del modelo farmacocinético estructural básico seleccionado para describir la evolución temporal de las concentraciones plasmáticas de capecitabina y sus metabolitos en la población estudiada.

Figura 4.14. Matriz de correlación entre la variabilidad interindividual de los parámetros farmacocinéticos que se indican en cada una de las gráficas.

Figura 4.15. Representación gráfica de la densidad de probabilidad de los parámetros farmacocinéticos de capecitabina y sus metabolitos (5'-DFUR y 5-FU) en pacientes con cáncer colorrectal.

Figura 4.16. Diagrama de cajas de los valores individuales de la variabilidad interindividual de los parámetros farmacocinéticos de capecitabina y sus metabolitos indicados en la gráfica.

Figura 4.17. Gráficos de bondad de ajuste del modelo estructural básico de capecitabina (en color rojo), 5'-DFUR (en color azul) y 5-FU (en color verde). La línea continua representa la línea de tendencia y en las dos gráficas superiores la discontinua la línea de identidad.

Figura 4.18. Valores de concentración plasmática observados, representados por puntos, y valores de concentración plasmática individuales predichos, representados por líneas, de capecitabina (en color rojo), 5'-DFUR (en color azul) y 5-FU (en color verde) por el modelo farmacocinético sin covariables seleccionado en función del tiempo para cada uno de los pacientes incluidos en el estudio.

Figura 4.19. Representación gráfica de la prueba *prediction corrected visual predictive check* de capecitabina (en color rojo), 5'-DFUR (en color azul) y 5-FU (en color verde) del modelo farmacocinético estructural básico (sin covariables) de capecitabina y sus metabolitos en escala normal (izquierda) y en escala logarítmica (derecha).

Figuras 4.20. Variabilidad interindividual del periodo de latencia obtenida en el modelo farmacocinético estructural básico de capecitabina y sus metabolitos sin considerar la inclusión de covariables (izquierda) y tras la inclusión en el modelo de la covariable “tratamiento concomitante con oxaliplatino” (derecha). Figuras 4.21. Variabilidad interindividual del aclaramiento de 5'-DFUR (CL₃) obtenida en el modelo farmacocinético estructural básico de capecitabina y sus metabolitos (sin covariables, izquierda) y tras la inclusión en el modelo de la covariable SNP rs6720173 (derecha).

Figuras 4.22. Variabilidad interindividual del aclaramiento de 5-FU (CL₄) obtenida en el modelo farmacocinético estructural básico de capecitabina y sus metabolitos (sin covariables, izquierda) y tras la inclusión en el modelo de la covariable SNP rs2271862 (derecha).

Figura 4.23. Gráficos de bondad de ajuste de capecitabina (en color rojo), 5'-DFUR (en color azul) y 5-FU (en color verde) del modelo farmacocinético con covariables. La línea continua representa la línea de tendencia y en las dos gráficas superiores la discontinua la línea de identidad.

Figura 4.24. Valores de concentración plasmática observados, representados por puntos, y valores de concentración plasmática individuales predichos, representados por líneas, de capecitabina (en color rojo), 5'-DFUR (en color azul) y 5-FU (en color verde) por el modelo

farmacocinético con covariables seleccionado en función del tiempo para cada uno de los pacientes incluidos en el estudio.

Figura 4.25. Representación gráfica de la prueba *prediction corrected visual predictive check* de capecitabina (en color rojo), 5'-DFUR (en color azul) y 5-FU (en color verde) del modelo farmacocinético final de capecitabina y sus metabolitos en escala normal (izquierda) y en escala logarítmica (derecha).

Figura 4.26. Perfiles de concentración plasmática-tiempo de capecitabina, 5'-DFUR y 5-FU obtenidos en el ejercicio de simulación determinísticas utilizando el modelo farmacocinético seleccionado de acuerdo con la condición mutada (M) o salvaje (W) de los SNPs que han sido incluidos en el modelo farmacocinético. Para cada dosis de capecitabina administrada por vía oral (2.000 mg cada 12h) se simularon 500 pacientes.

Figura 4.27. Valores de AUC_{5-FU} obtenidos por simulación estocástica a partir del modelo farmacocinético seleccionado para la capecitabina y sus metabolitos 5'-DFUR y 5-FU de acuerdo con la condición mutada (M) o salvaje (W) de los SNPs que han sido incluidos en el modelo.

Figura 4.28. Supervivencia global (izquierda) y supervivencia libre de progresión (derecha) en el grupo de pacientes que recibió tratamiento adyuvante en función de las combinaciones de los SNPs seleccionados.

Figura 4.29. Supervivencia global (izquierda) y supervivencia libre de progresión (derecha) en la población que recibió tratamiento adyuvante desglosadas en función de la presencia o ausencia de la mutación en el SNP rs2271862.

Figura 4.30. Representación gráfica en escala logarítmica de la evolución temporal de los niveles de neutrófilos ($\times 10^9/L$) determinados en la población de estudio.

Figura 4.31. Representación gráfica en escala logarítmica de la evolución temporal de los niveles de neutrófilos ($\times 10^9/L$) de cada paciente del estudio.

Figura 4.32. Gráficos de bondad de ajuste del modelo farmacodinámico estructural básico (sin covariables) desarrollado para describir la neutropenia asociada al tratamiento con capecitabina. La línea continua representa la línea de tendencia y en las dos gráficas superiores la discontinua la línea de identidad.

Figura 4.33. Evolución temporal del recuento absoluto de neutrófilos observados para cada paciente incluido en el estudio, representados por puntos, y valores individuales predichos, representados por líneas, por el modelo farmacodinámico estructural básico (sin covariables) desarrollado para describir la neutropenia asociada al tratamiento con capecitabina.

Figura 4.34. Representación gráfica en escala normal de la prueba *prediction corrected visual predictive check* realizada con el modelo farmacodinámico estructural básico de neutropenia asociada al tratamiento con capecitabina del modelo.

Figuras 4.35. Variabilidad interindividual de la pendiente obtenida en el modelo farmacodinámico estructural básico de neutropenia en los pacientes tratados con capecitabina (izquierda) y la obtenida en el modelo farmacodinámico final (derecha).

Figura 4.36. Gráficos de bondad de ajuste del modelo farmacodinámico final de neutropenia en pacientes con cáncer colorrectal tratados con capecitabina.

Figura 4.37. Evolución temporal de los valores de recuento absoluto de neutrófilos observados para los pacientes incluidos en el estudio, representados por puntos, y valores individuales predichos, representados por líneas, por el modelo farmacodinámico final (con covariables) desarrollado para describir la neutropenia asociada al tratamiento con capecitabina.

Figura 4.38. Representación gráfica en escala normal de la prueba *prediction corrected visual predictive check* realizada con el modelo farmacodinámico final de neutropenia asociada al tratamiento con capecitabina del modelo.

Figura 4.39. Evolución temporal de los valores de neutrófilos obtenida en los cuatro escenarios planteados en el ejercicio de simulación determinística de acuerdo con la condición mutada (M) o salvaje (W) de los SNPs que han sido incluidos en el modelo.

Figura 4.40. Curvas ROC para capecitabina en términos de supervivencia global en la población de estudio que recibió tratamiento adyuvante.

Figura 4.41. Curvas ROC para 5'-DFUR en términos de supervivencia global en la población de estudio que recibió tratamiento adyuvante.

Figura 4.42. Curvas ROC para 5-FU en términos de supervivencia global en la población de estudio que recibió tratamiento adyuvante.

Figura 4.43. Curvas ROC para capecitabina en términos de supervivencia libre de progresión en la población de estudio que recibió tratamiento adyuvante.

Figura 4.44. Curvas ROC para 5'-DFUR en términos de supervivencia libre de progresión en la población de estudio que recibió tratamiento adyuvante.

Figura 4.45. Curvas ROC para 5-FU en términos de supervivencia libre de progresión en la población de estudio que recibió tratamiento adyuvante.

Figura 4.46. Simulaciones estocásticas de los AUC_{5-FU} realizadas en base al modelo farmacocinético (eje x) frente al recuento de neutrófilos realizadas en base al modelo

farmacocinético-farmacodinámico (eje y) en el cuarto ciclo de tratamiento, en monoterapia y en combinación con oxaliplatino, para cada una de las combinaciones de los SNPs seleccionados.

Figura 4.47. Relación lineal entre el AUC de capecitabina (eje x) y el AUC de 5-FU (eje y) para los salvajes (a la izquierda) y para los mutados para el rs2271862 (a la derecha).

Figura 4.48. Probabilidad de presentar neutropenia grado 3 - 4, tras la administración de una dosis de capecitabina comprendida entre 588 y 2.941 mg/m²/24h (dosis equivalentes a 500 y 2500 mg/12h/vo respectivamente, para un individuo de superficie corporal 1,7 m²).

Capítulo 5. Discusión.

Figura 5.1. Enzimas biotransformadoras de capecitabina en el interior del hepatocito y de la célula tumoral.

Figura 5.2. Representación gráfica de las vías de biotransformación de la capecitabina y metabolitos en la que se resalta la posible implicación de la mutación en el SNP rs6720173 del gen ABC en la farmacocinética de capecitabina y sus metabolitos.

Figura 5.3. Representación gráfica de las vías de biotransformación de la capecitabina y metabolitos en la que se resalta la posible implicación de la mutación en el SNP rs2271862 del gen ABC en la farmacocinética de capecitabina y sus metabolitos.

Figura 5.4. Representación gráfica del modelo de capecitabina y sus metabolitos publicado por Oyaga-Iriarte et al.

Figura 5.5. Representación gráfica del modelo de capecitabina y sus metabolitos publicado por Urien et al.

Figura 5.6. Representación gráfica del modelo de capecitabina y sus metabolitos publicado por Gieschke et al.

Índice de tablas

Capítulo 2. Antecedentes bibliográficos.

Tabla 2.1. Subtipos moleculares del cáncer colorrectal.

Tabla 2.2. Sistema de clasificación TNM: AJCC (8ª edición, 2017).

Tabla 2.3. Patología, estadio e indicación de los diferentes esquemas farmacoterapéuticos empleados en práctica clínica según las guías de National Comprehensive Cancer Network (NCCN) para colon y recto.

Tabla 2.4. Criterios RECIST 1.1.

Tabla 2.5. Esquemas farmacoterapéuticos según indicación en cáncer colorrectal.

Tabla 2.6. Pauta de reducción de dosis de capecitabina según lo establecido en ficha técnica.

Tabla 2.7. Interacciones farmacológicas de capecitabina.

Tabla 2.8. Parámetros farmacocinéticos de capecitabina y sus metabolitos obtenidos tras la administración de una dosis única del profármaco en los estudios indicados.

Tabla 2.9. Haplotipos mayoritarios del gen ABCB1.

Tabla 2.10. Principales estudios farmacogenéticos del gen ABC y capecitabina en pacientes con carcinoma colorrectal en términos de respuesta farmacológica.

Tabla 2.11. Principales estudios farmacogenéticos del gen ABC y capecitabina en pacientes con carcinoma colorrectal en términos de seguridad.

Capítulo 3. Material y métodos.

Tabla 3.1. Criterios de inclusión de pacientes en el estudio.

Tabla 3.2. Criterios de exclusión de pacientes en el estudio.

Tabla 3.3. SNPs seleccionados, gen en el que se ubican, nuevo codón generado, frecuencia del alelo menos común (MAF) y significado clínico recogido en Pubmed®.

Tabla 3.4. Patrones de capecitabina, 5'-DFUR y 5-FU preparados en plasma humano "blanco".

Tabla 3.5. Composición de la fase móvil en función del tiempo de elución para cada muestra inyectada en el cromatógrafo.

Capítulo 4. Resultados.

Tabla 4.1. Estadios de enfermedad según el sistema de clasificación TNM AJCC (8ª edición, 2017) de los pacientes incluidos en el estudio.

Tabla 4.2. Porcentaje (%) y número de pacientes de acuerdo con la indicación y el esquema farmacoterapéutico recibido.

Tabla 4.3. Reducciones de dosis, retrasos interciclo, suspensiones temporales y precoces, así como los motivos que las causaron en la población completa de pacientes estudiados, así como en función de si recibieron o no tratamiento concomitante con oxaliplatino.

Tabla 4.4. SNPs estudiados, genes que los contienen, frecuencias alélicas obtenidas, esperadas y su diferencia y valor p del test de χ^2 para la comprobación del equilibrio de Hardy-Weinberg.

Tabla 4.5. Incidencia y gravedad de las toxicidades relacionadas con el tratamiento en la población incluida en el estudio.

Tabla 4.6. Media e intervalo de confianza al 95% de la edad en los pacientes que manifestaron diferente toxicidad en el grado indicado.

Tabla 4.7. Distribución del grado de toxicidad desarrollada en los pacientes de acuerdo con el estado de la función renal.

Tabla 4.8. Media e intervalo de confianza al 95% de la superficie corporal de los pacientes de acuerdo con el grado de toxicidad desarrollado.

Tabla 4.9. Distribución del grado de toxicidad que manifestaron los pacientes de acuerdo con el estadio de enfermedad.

Tabla 4.10. Grado de toxicidad que presentaron los pacientes de acuerdo con la mediana de número de ciclos de tratamiento recibido.

Tabla 4.11. Grado de toxicidad que desarrollaron los pacientes según la media de dosis de capecitabina (mg) recibida.

Tabla 4.12. Distribución de pacientes que recibieron o no tratamiento concomitante con oxaliplatino y desarrollaron el grado de toxicidad indicado.

Tabla 4.13. Incidencia y gravedad de las toxicidades relacionadas con el tratamiento en los pacientes que no recibieron tratamiento con oxaliplatino.

Tabla 4.14. Medida de tendencia central (media) y de dispersión (error estándar) de la pendiente de la recta de calibración de cada uno de los analitos, así como sus coeficientes de correlación.

Tabla 4.15. Estimación de la precisión **intradía** para las concentraciones indicadas. Se muestran, las concentraciones promedio estimadas, los errores absolutos y relativos y los coeficientes de variación de cada uno de los analitos.

Tabla 4.16. Estimación de la precisión **interdía** para las concentraciones indicadas. Se muestran las concentraciones promedio estimadas, los errores absolutos y relativos y los coeficientes de variación de cada uno de los analitos.

Tabla 4.17. Concentraciones plasmáticas promedio estimadas, así como sus errores relativos de estimación (exactitud) para cada uno de los analitos.

Tabla 4.18. Límites de detección (LD) y límites de cuantificación (LC) del método analítico de valoración de capecitabina, 5'-DFUR y 5-FU en plasma.

Tabla 4.19. Mediana, rango intercuartílico y coeficiente de variación de las concentraciones plasmáticas de capecitabina, 5'-DFUR y 5-FU para cada tiempo de toma de muestra indicado.

Tabla 4.20. Descripción de los modelos farmacocinéticos estudiados de capecitabina y sus metabolitos.

Tabla 4.21. Modelos de variabilidad residual (VR) estudiados para construir el modelo farmacocinético de capecitabina y sus metabolitos en pacientes con cáncer colorrectal avanzado.

Tabla 4.22. Parámetros farmacocinéticos poblacionales y errores de estimación del modelo farmacocinético estructural básico seleccionado para capecitabina y sus metabolitos (5'-DFUR y 5-FU) (modelo 6, tabla 4.20).

Tabla 4.23. Relaciones entre los parámetros de efecto aleatorio y las covariables. Se indican sólo aquellas que mostraron significación estadística ($p < 0,05$).

Tabla 4.24. Correlaciones estadísticamente significativas entre sí, con significados redundantes sobre un mismo parámetro y decisión tomada respecto a su exclusión del análisis.

Tabla 4.25. Parámetros de bondad de ajuste obtenidos tras la inclusión de las covariables indicadas en el modelo farmacocinético de capecitabina y sus metabolitos. El modelo farmacocinético de referencia fue el modelo farmacocinético estructural básico (sin covariables; modelo 6; tabla 4.20).

Tabla 4.26. Parámetros de bondad de ajuste obtenidos tras la inclusión de las covariables indicadas en el modelo farmacocinético de capecitabina y sus metabolitos. El modelo farmacocinético de referencia fue el indicado en la tabla 4.25 en **negrita**.

Tabla 4.27. Parámetros de bondad de ajuste obtenidos tras la inclusión de las covariables indicadas en el modelo farmacocinético de capecitabina y sus metabolitos. El modelo farmacocinético de referencia fue el indicado en la tabla 4.26 en **negrita**.

Tabla 4.28. Parámetros de bondad de ajuste obtenidos tras la exclusión de las covariables indicadas en el modelo farmacocinético de capecitabina y sus metabolitos. El modelo farmacocinético de referencia fue el indicado en la tabla 4.27 en negrita.

Tabla 4.29. Valor de los parámetros de efecto fijo y de efecto aleatorio del modelo farmacocinético estructural básico de capecitabina y sus metabolitos y tras la inclusión de covariables en los parámetros farmacocinéticos indicados.

Tabla 4.30. Medianas de supervivencia global y supervivencia libre de progresión e incidencia de *exitus* y progresión en la población de pacientes que recibió terapia adyuvante desglosada en función de las combinaciones de los SNPs seleccionados a través del análisis de covariables del modelado farmacocinético.

Tabla 4.31. Medianas de supervivencia global y supervivencia libre de progresión e incidencia de *exitus* y progresión en la población de pacientes que recibió terapia adyuvante, en función de la presencia o ausencia de la mutación en el SNP rs2271862.

Tabla 4.32. Incidencia de las toxicidades relacionadas con el tratamiento, así como de las reducciones de dosis, retrasos interciclo y suspensiones precoces de capecitabina, desglosados en los cuatro escenarios indicados.

Tabla 4.33. Incidencia de las toxicidades relacionadas con el tratamiento, así como de las reducciones de dosis, retrasos interciclo y suspensiones precoces de capecitabina, desglosados en función del SNP rs2271862 (salvaje o mutado).

Tabla 4.34. Mediana, rango intercuartílico y coeficiente de variación de los niveles de neutrófilos ($\times 10^9/L$) agrupados por ciclo de tratamiento.

Tabla 4.35. Principales modelos farmacodinámicos estructurales de neutropenia estudiados.

Tabla 4.36. Parámetros farmacodinámicos poblacionales y errores de estimación del modelo farmacodinámico seleccionado (modelo 5; tabla 4.35) para describir la neutropenia asociada al tratamiento con capecitabina.

Tabla 4.37. Parámetros de bondad de ajuste obtenidos tras la inclusión de las covariables indicadas en el modelo de neutropenia en los pacientes tratados con capecitabina. El modelo farmacodinámico de referencia fue el estructural básico (sin covariables, modelo 5, tabla 4.35).

Tabla 4.38. Valor de los parámetros y de las variabilidades del modelo farmacodinámico de neutropenia (básico y final) en los pacientes tratados con capecitabina.

Tabla 4.39. Área bajo la curva ROC, punto de corte, sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo en términos de supervivencia global.

Tabla 4.40. Supervivencia global en los pacientes cuyos valores de $AUC_{\text{capecitabina}}$ y de $AUC_{5\text{-FU}}$ se situaron por debajo y por encima de los puntos de corte sugeridos.

Tabla 4.41. Área bajo la curva ROC, punto de corte, sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo en términos de supervivencia libre de progresión.

Tabla 4.42. Supervivencia libre de progresión en los pacientes cuyos valores de $AUC_{\text{capecitabina}}$ y de $AUC_{5\text{-FU}}$ se situaron por debajo y por encima de los puntos de corte sugeridos.

Tabla 4.43. Valores de $AUC_{\text{capecitabina}}$ o $AUC_{5\text{-FU}}$ propuestos como límite inferior del intervalo utilizando criterios de efectividad del tratamiento con capecitabina en pacientes con carcinoma colorrectal.

Tabla 4.44. Valores de $AUC_{\text{capecitabina}}$ y $AUC_{5\text{-FU}}$ propuestos como límite superior del intervalo de seguridad en términos de neutropenia propuestos es base a que menos de un 5% de los pacientes con carcinoma colorrectal en tratamiento con capecitabina presentaran neutropenia grado 3 - 4.

Capítulo 5. Discusión.

Tabla 5.1. Tamaño muestral de los estudios farmacocinéticos, farmacogenéticos y farmacocinéticos – farmacogenéticos indicados.

Tabla 5.2. Incidencia de toxicidad grado 3 - 4 atribuida al tratamiento con capecitabina en los estudios indicados.

Tabla 5.3. Incidencia de toxicidad, en cualquiera de sus grados, atribuida al tratamiento con capecitabina descrita en los estudios indicados.

Tabla 5.4. Incidencia de toxicidad, en cualquiera de sus grados, atribuida al tratamiento con capecitabina desrita en los estudios indicados.

Tabla 5.5. Incidencia de toxicidad, en cualquiera de sus grados, atribuida al tratamiento con capecitabina cuantificada en los estudios indicados.

Tabla 5.6. Influencia de la ingesta de alimentos en los parámetros farmacocinéticos de capecitabina y sus metabolitos publicados por Reigner et al.

Tabla 5.7. Parámetros farmacocinéticos poblacionales y errores de estimación del modelo final de capecitabina y sus metabolitos (5'-DFUR y 5-FU) y los obtenidos por otros autores.

Tabla 5.8. Estimación de tendencia central y de dispersión (desviación estándar relativa, %) de los parámetros poblaciones típicos con un modelo de neutropenia lineal concentración – efecto para docetaxel, paclitaxel, etopósido, irinotecán y vinflunina descritos por Friberg et al.

Bibliografía

1. Las cifras de cáncer en España 2019 [monografía en Internet]. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM); 2019 [citado 27/10/2019]. Disponible en: <https://seom.org/dmccancer/wp-content/uploads/2019/Informe-SEOM-cifras-cancer-2019.pdf>
2. Twelves C, Wong A, Nowacki MP et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage II colon cancer. *N Engl J Med*. 2005; 352:2696-2704.
3. Ficha técnica Xeloda® comprimidos recubiertos con película [monografía en Internet]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad [citado 27/10/2019]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/00163002/FT_00163002.pdf
4. Clinical Practice Guideline in Oncology (NCCN Guidelines®) [monografía en Internet]. National Comprehensive Cancer Network. [citado 27/10/2019]. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/rectal.pdf
5. Clinical Practice Guideline in Oncology (NCCN Guidelines®) [monografía en Internet]. National Comprehensive Cancer Network. [citado 27/10/2019]. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf
6. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, Sobrero A, Van Krieken JH, Aderka D, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2016;27(8):1386-422.
7. Levêque D, Becker G. The role of therapeutic drug monitoring in the management of safety of anticancer agents: a focus on 3 cytotoxics. *Expert Opin Drug Saf*. 2019;18(11):1009-1015.
8. Brunet M, van Gelder T, Åsberg A, Haufroid V, Hesselink DA, Langman L, et al. Therapeutic Drug Monitoring of Tacrolimus-Personalized Therapy: Second Consensus Report. *Ther Drug Monit*. 2019;41(3):261-307.
9. Ye ZK, Li C, Zhai SD. Guidelines for therapeutic drug monitoring of vancomycin: a systematic review. *PLoS One*. 2014;9(6):e99044.
10. Urien S, Rezaï K, Lokiec F. Pharmacokinetic modelling of 5-FU production from capecitabine. A population study in 40 adult patients with metastatic cancer. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*. 2005;32(5-6):817-33.
11. Oyaga-Iriarte E, Insausti A, Bueno L, Sayar O, Aldaz A. Mining Small Routine Clinical Data: A Population Pharmacokinetic Model and Optimal Sampling Times of Capecitabine and its Metabolites. *J Pharm Pharm Sci*. 2019;22(1):112-121.

12. Gieschke R, Reigner B, Blesch K, Steimar JL. Population Pharmacokinetic Analysis of the Major Metabolites of Capecitabine. *J Pharmacokinet Pharmacodyn.* 2002;29(1):25-47.
13. Marzolini C, Paus E, Buclin T, Kim RB. Polymorphisms in human MDR1 (P-glycoprotein): recent advances and clinical relevance. *Clin Pharmacol Ther.* 2004;75(1):13-33.
14. García – González X, Cortejoso L, García MI, García – Alfonso P, Robles L, Grávalos C, et al. Variants in CDA and ABCB1 are predictors of capecitabine – related adverse reactions in colorectal cancer. *Oncotarget* 2015; 6(8): 6422-30.
15. Friberg LE, Henningsson A, Maas H, Nguyen L, Karlsson MO. Model of chemotherapy-induced myelosuppression with parameter consistency across drugs. *J Clin Oncol.* 2002 Dec 15;20(24):4713-21.
16. Wallin JE, Friberg LE, Karlsson MO. A tool for neutrophil guided dose adaptation in chemotherapy. *Comput Methods Programs Biomed.* 2009 Mar;93(3):283-91.
17. Crawford J, Dale DC, Lyman GH. Chemotherapy-induced neutropenia—risks, consequences, and new directions for its management. *Cancer.* 2004 Jan 15;100(2):228-37.
18. Bonadonna G, Moliterni A, Zambetti M, Daidone MG, Pilotti S, Gianni L, et al. 30 years' follow up of randomised studies of adjuvant CMF in operable breast cancer: cohort study. *BMJ.* 2005;330(7485):217.
19. Budman DR, Berry DA, Cirrincione CT, Henderson IC, Wood WC, Weiss RB, et al. Dose and dose intensity as determinants of outcome in the adjuvant treatment of breast cancer. The Cancer and Leukemia Group B. *J Natl Cancer Inst.* 1998;90(16):1205-11.
20. Germá-Lluch JR, Petriz L, Lopez P, Asensio E. Survival results in five malignant neoplasms separated by a decade at Institut Català d'Oncologia, Spain. *Med Clin (Barc).* 2018;150(4):138-140.
21. Casimiro C. Factores etiopatogénicos en el cáncer colorrectal. Aspectos nutricionales y de estilo de vida. *Nutr Hosp* 2002. 17(3): 128-38.
22. Mauro Rossi B, Vaccaro C, Kronberg U. Síndromes hereditarios que predisponen al desarrollo del cáncer colorrectal. *Revista Médica Clínica Las Condes.* 2017;28(4):617-26.

23. Meyer L, Simian D, Kronberg U, Estay C, Lubascher J, Figueroa C, Quera R. Desarrollo de neoplasia en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. *Rev Med Chile*. 2015;143:834-40.
24. Andreyev J, Cunningham D. Markers, markers everywhere... Prognosis in colorectal cáncer: time for a new approach. *J Clin Oncol*. 2001;19(2):286-8.
25. Fearnhead NS, Wilding JL, Bodmer WF. Genetics of colorectal cáncer: hereditary aspects and overview of colorectal tumorigenesis. *Br Med Bull*. 2002;64:27-43.
26. Almenar Cubells D, Bosch Roig C. Módulo 1. Etiología, diagnóstico y tratamiento del cáncer. Cáncer de colon y recto. En: Jiménez Torres, Víctor Nicolás. *Oncología Farmacéutica*. Universidad de Valencia, Facultad de Farmacia, Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, 1ª ed. Valencia, 2006.
27. Lippert [H](#), Rohde Thielen M, Hennesen D. *Anatomía: texto y atlas*, 4ª ed. Madrid, Marbán, 2002.
28. Climente Martí M. Farmacocinética poblacional de 5-fluorouracilo en pacientes con cáncer colorrectal. [Tesis doctoral]. Valencia: Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Facultad de Farmacia, Universidad de Valencia; 1997.
29. Yahagi M, Okabayashi K, Hasegawa H, Tsuruta M, Kitagawa Y. The Worse Prognosis of Right-Sided Compared with Left-Sided Colon Cancers: a Systematic Review and Meta-analysis. *J Gastrointest Surg*. 2016;20(3):648-55.
30. Guinney J, Dienstmann R, Wang X, de Reyniès A, Schlicker A, Soneson C, et al. The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Nat Med*. 2015;21(11):1350-6.
31. Fearon ER, Vogelstein BA. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell*. 1990;61(5):759-67.
32. Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, Kern SE, Preisinger AC, Leppert M, et al. Genetic alterations during colorectal-tumor development. *N Engl J Med*. 1988;319(9):525-32.
33. Dienstmann R, Vermeulen L, Guinney J, Kopetz S, Tejpar S, Tabernero J. Consensus molecular subtypes and the evolution of precision medicine in colorectal cáncer. *Nat Rev Cancer*. 2017;17(4):268.

34. Programa de Prevención de Cáncer Colorrectal de la Comunitat Valenciana [monografía en Internet]. Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública. Generalitat Valenciana [citado 27/10/2019]. Disponible en: http://www.san.gva.es/documents/151311/6880015/Folleto_CCR_actualizado_2019.pdf
35. ASCP/CAP/AMP/ASCO Clinical Practice Guideline Focuses on Molecular Biomarker Testing for Patients With Colorectal Cancer [monografía en Internet]. American Society of Clinical Oncology [citado 27/10/2019]. Disponible en: <http://www.ascopost.com/News/48340>
36. Mora J. Marcadores tumorales en oncología digestiva: cuáles solicitar y cuándo. Revisión técnica diagnóstica. GH Continuada. 2005;4(4):178-81.
37. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershenwald JE, Brookland RK, et al. The eight edition AJCC Cancer Staging Manual: continuing to build a bridge from a population – based to a more “personalized” approach to cancer staging. *Ca Cancer J Clin.* 2017;67:93–99.
38. Gao YH, Zhang X, An X, Cai MY, Zeng ZF, Chen G, Kong LH, et al. Oxaliplatin and capecitabine concomitant with neoadjuvant radiotherapy and extended to the resting period in high risk locally advanced rectal cancer. *Strahlenther Onkol.* 2014;190(2):158-164.
39. Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L et al. Multicenter international study of oxaliplatin/f-fluorouracil/leucovorin in the adjuvant treatment of colon cancer (MOSAIC) investigators. *N Engl J Med.* 2004; 350:2343-2351.
40. De Gramont A, Boni C, Navarro M et al. Oxaliplatin/5-FU/LV in adjuvant colon cancer: updated efficacy results of the MOSAIC trial, including survival, with a median follow-up of 6 years (abstract). *J Clin Oncol* 2007; 25:165s.
41. Haller D, Tabernero J, Maroun J et al. Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer. *JCO.* 2011; 29:1465-1471.
42. Douillard JY, Cunningham D, Roth AD et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet.* 2000;355(9209): 1041-7.
43. Saltz LB, Cox JV, Blanke C et al. Irinotecan plus Fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan study Group. *N Engl J Med.* 2000; 343:905-914.

44. Giacchetti S, Perpoint B, Zidani R et al. Phase III multicenter randomized trial of oxaliplatin added to chronomodulated fluorouracil-leucovorin as first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2000;18(1):136-47.
45. De Grammont A, Figer A, Seymour M et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2000;18(16):2938-47.
46. Cunningham D, Humblet Y, Siena S et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2004;351:337-345.
47. Wilke H, Glyne-jones R, Thaler A et al. Cetuximab plus irinotecan in heavily pretreated metastatic colorectal cancer progressing on irinotecan: MABEL study. *J Clin Oncol.* 2008;26:5335-5343.
48. Douillard JY, Siena S, Cassidy J et al. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin and oxaliplatin versus FOLFOX 4 alone as first line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. *J Clin Oncol.* 2010;28:4697-4705.
49. Peeters M, Price TJ, Cervantes A, Sobrero AF et al. Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan compared with folfoxirine alone as second line treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28:47-4713.
50. Hurwitz HI, Fehrenbacher I, Hainsworth JD et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2004;350(23):2335-42.
51. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ et al. High dose bevacizumab improves survival when combined with FOLFOX4 in previously treated advanced colorectal cancer. *ASCO Annual Meeting Proceedings. J Clin Oncol.* 2005;23 (Supple 16): A-2,1s.
52. Ruff P, Van Cutsem E, Lakomy R, Prausova J, van Hazel GA, Moiseyenko VM et al. Observed benefit and safety of aflibercept in elderly patients with metastatic colorectal cancer: An age-based analysis from the randomized placebo-controlled phase III VELOUR trial. *J Geriatr Oncol.* 2018;9(1):32-39.
53. Petrioli R, Chirra M, Messuti L, Fiaschi AI, Savelli V, Martellucci I et al. Efficacy and Safety of Regorafenib With 2/1 Schedule for Patients \geq 75 Years With Metastatic Colorectal Cancer (mCRC) After Failure of 2 Lines of Chemotherapy. *Clin Colorectal Cancer.* 2018;17(4):307-312.

54. Longo-Muñoz F, Argiles G, Tabernero J, Cervantes A, Gravalos C, Pericay C et al. Efficacy of trifluridine and tipiracil (TAS-102) versus placebo, with supportive care, in a randomized, controlled trial of patients with metastatic colorectal cancer from Spain: results of a subgroup analysis of the phase 3 RECURSE trial. *Clin Transl Oncol*. 2017;19(2):227-235.
55. Ganesh K, Stadler ZK, Cercek A, Mendelsohn RB, Shia J, Segal NH, et al. Immunotherapy in colorectal cancer: rationale, challenges and potential. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;16(6):361-375.
56. Overman MJ, Lonardi S, Wong KYM, Lenz HJ, Gelsomino F, Aglietta M, et al. Durable Clinical Benefit With Nivolumab Plus Ipilimumab in DNA Mismatch Repair-Deficient/Microsatellite Instability-High Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol*. 2018;36(8):773-779. (56)
58. Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics Guidance for Industry [monografía en Internet]. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Oncology Center of Excellence, Center for Drug Evaluation and Research (CDER) and Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) [citado 27/10/2019]. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/71195/download>
59. Sánchez-Gundín J, Fernández-Carballido AM, Torres-Suárez AI, Barreda-Hernández D. Quality of life in non-metastatic colorectal cancer patients in FOLFOX or XELOX therapy. *Farm Hosp*. 2019 Mar 1;43(2):56-60.
60. Chu E, Mota AC, Fogarasi MC. Antimetabolites. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Principles&Practice of Oncology*. 6th edition. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2000. p. 394-98.
61. Diasio RB. The role of dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) modulation in 5-FU pharmacology. *Oncology (Huntingt)*. 1998; 12(10):23-7.
62. González-Barón M. *Fluoropirimidinas orales en el tratamiento del cáncer*. 1ª ed. Barcelona: Doyma, 1999. 11.
63. Sharma S, Saltz KB. Oral Chemotherapeutic agents for Colorectal Cancer. *The Oncologist*. 2000;5(2):99-107.
64. Calzas Rodríguez J, de la Nogal Fernández B, Arrieta Garmendía JM, Lastra Aras E, García Castaño A, Barrio Gil-Fournier A, et al. Capecitabina: un quimioterápico oral en la lucha contra el cáncer de mama y colorrectal metastásico. *Farm Hosp*. 2003;27(3):171-8.

65. Reigner B, Blesch K, Weidekamm E. Clinical Pharmacokinetics of Capecitabine. *Clin Pharmacokinet.* 2001; 40(2):85-104.
66. Wohlhueter RM, McIvor RS, Plagemann PG. Facilitated transport of uracil and 5-fluorouracil, and permeation of orotic acid into cultured mammalian cells. *J Cell Physiol.* 1980;104(3):309-19.
67. Kobayashi Y, Ohshiro N, Sakai R, Ohbayashi M, Kohyama N, Yamamoto T. Transport mechanism and substrate specificity of human organic anion transporter 2 (hOat2 [SLC22A7]). *J Pharm Pharmacol.* 2005; 57: 573-578.
68. Guo JC, Zhao YP, Liao Q, Zhu Y. Significance and reversal of MDR1/P-gp in pancreatic cancer chemotherapy. *Zhonghua Waike Zazhi.* 2007;45:1488-90.
69. Hagmann W, Jesnowski R, Faissner R, Guo C, Löhr JM. ATP-binding cassette C transporters in human pancreatic carcinoma cell lines. Upregulation in 5-fluorouracil-resistant cells. *Pancreatology.* 2009;9: 136-44.
70. Nambaru PK, Hübner T, Köck K, Mews S, Grube M, Payen L, Guitton J, Sandler M, Jedlitschky G, Rimbach C, Roskopf D, Kowalczyk DW, Kroemer HK, Weiss FU, Mayerle J, Lerch MM, Ritter CA. Drug efflux transporter multidrug resistance-associated protein 5 affects sensitivity of pancreatic cancer cell lines to the nucleoside anticancer drug 5-fluorouracil. *Drug Metab Dispos.* 2011;39:132-139.
71. Li Y, Revalde JL, Reid G, Paxton JW. Modulatory effects of curcumin on multidrug resistance-associated protein 5 in pancreatic cancer cells. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2011;68:603-610.
72. Chabner BA, Allegra CJ, Curt GA, Calabresi P. Fármacos antineoplásicos. En: Goodman and Gilman, Molinoff PB, Ruddon RW, eds. *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*, 11ªed. México: McGraw-Hill Interamericana editores. 2006;1309-67.
73. Machover D, Rustum YM. Fluoropyrimidines. En: Cvitkovic E, Droz JP, Armand JP, Khoury S, eds. *Handbook of Chemotherapy in Clinical Oncology* 2ª ed. Jersey: Scientific Communication International Ltd. 1993;340-5.
74. Twelves C, Scheithauer W, McKendrick J, Seitz JF, Van Hazel G, Wong A, et al. Capecitabine versus 5-fluorouracil/folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer: final results from the X-ACT trial with analysis by age and preliminary evidence of a pharmacodynamic marker of efficacy. *Ann Oncol.* 2012;23(5):1190-7.
75. Schmoll HJ, Tabernero J, Maroun J, de Braud F, Price T, Van Cutsem E, et al. Capecitabine Plus Oxaliplatin Compared With Fluorouracil/Folinic Acid As Adjuvant

Therapy for Stage III Colon Cancer: Final Results of the NO16968 Randomized Controlled Phase III Trial. *J Clin Oncol.* 2015;33(32):3733-40.

76. Pectasides D, Karavasilis V, Papaxoinis G, Gourgioti G, Makatsoris T, Raptou G, et al. Randomized phase III clinical trial comparing the combination of capecitabine and oxaliplatin (XELOX) with the combination of 5-fluorouracil, leucovorin and oxaliplatin (modified FOLFOX6) as adjuvant therapy in patients with operated high-risk stage II or stage III colorectal cancer. *BMC Cancer.* 2015;15:384.

77. Hofheinz RD, Wenz F, Post S, Matzdorff A, Laechelt S, Hartmann JT, et al. Chemoradiotherapy with capecitabine versus fluorouracil for locally advanced rectal cancer: a randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(6):579-88.

78. Cassidy J, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, et al. Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26(12):2006-12.

79. Salz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2008;26:2013-19.

80. Guo Y, Xiong BH, Zhang T, Cheng Y, Ma L. XELOX vs. FOLFOX in metastatic colorectal cancer: An updated meta-analysis. *Cancer Invest.* 2016;34(2):94-104.

81. Zhang C, Wang J, Gu H, Zhu D, Li Y, Zhu P, Wang Y, Wang J. Capecitabine plus oxaliplatin compared with 5-fluorouracil plus oxaliplatin in metastatic colorectal cancer: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncol Lett.* 2012;3(4):831-838.

82. Van Cutsem E, Twelves C, Cassidy J et al. Oral capecitabine compared with intravenous Fluorouracil plus Leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: results of a large phase III study. *J Clin Oncol.* 2001;19: 4097-4106.

83. Hoff PM, Ansari R, Batist G et al. Comparison of oral capecitabine versus intravenous Fluorouracil and Leucovorin as first line treatment in 605 patients with metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase III study. *J Clin Oncol.* 2001;19: 2282-92.

85. Schmoll HJ, Cartwright T, Taberero J, et al. Phase III trial of capecitabine plus oxaliplatin as adjuvant therapy for stage III colon cancer: a planned safety analysis in 1,864 patients. *J Clin Oncol* 2007;25:102-9.

86. Tournigand C, André T, Bonnetain F, Chibaudel B, Lledo G, Hickish T, et al. Adjuvant therapy with fluorouracil and oxaliplatin in stage II and elderly patients (between ages 70 and 75 years) with colon cancer: subgroup analyses of the Multicenter International Study of Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer trial. *J Clin Oncol.* 2012;30(27):3353-60.
87. Meta-Analysis Group of the Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum and the Meta-Analysis Group in Cancer. Efficacy of oral adjuvant therapy after resection of colorectal cancer: 5-year results from three randomized trials. *J Clin Oncol.* 2004;22:484-92.
88. Shi Q, Sobrero AF, Shields AF, et al. Prospective pooled analysis of six phase III trial investigating duration of adjuvant oxaliplatin-based therapy (3 vs 6 months) for patients with stage III colon cancer: the IDEA (International Duration Evaluation of Adjuvant Chemotherapy) collaboration [abstract]. *J Clin Oncol.* 2017;35 (suppl): LBA1.
89. Glynne-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E, Brown G, Rödel C, Cervantes A, et al. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2018 Oct 1;29(Supplement_4):iv263.
90. Bujko K, Glimelius B, Valentini V, Michalski W, Spalek M. Postoperative chemotherapy in patients with rectal cancer receiving preoperative radio(chemo)therapy: A meta-analysis of randomized trials comparing surgery ± a fluoropyrimidine and surgery + a fluoropyrimidine ± oxaliplatin. *Eur J Surg Oncol.* 2015;41(6):713-23.
91. Wolmark N, Wieand HS, Hyams DM, Colangelo L, Dimitrov NV, Romond EH et al. Randomized trial of postoperative adjuvant chemotherapy with or without radiotherapy for carcinoma of the rectum: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol R-02. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92(5):388-96.
92. Breugnot AJ, Swets M, Bosset JF, Collette L, Sainato A, Cionini L et al. Adjuvant chemotherapy after preoperative (chemo)radiotherapy and surgery for patients with rectal cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol.* 2015;16(2):200-7.
93. Cunningham D, Lang I, Marcuello E, et al. Bevacizumab plus capecitabine alone in elderly patients with previously untreated metastatic colorectal cancer (AVEX): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14:1077-85.

94. Jhaveri KD, Flombaum C, Shah M, Latcha S. A retrospective observational study on the use of capecitabine in patients with severe renal impairment (GFR <30 mL/min) and end stage renal disease on hemodialysis. *J Oncol Pharm Pract.* 2012;18(1):140-7.
95. Poole C, Gardiner J, Twelves C, Johnston P, Harper P, Cassidy J, et al. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics and tolerability of capecitabine (Xeloda) in cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2002;49(3):225-34.
96. Flores J, Armijo JA, Mediavilla A. *Farmacología Humana.* MassonSalvat. 5° Edición. 2008.
97. Sánchez Gómez E, Arco Prados Y. Revisión de las interacciones farmacológicas de los fármacos antineoplásicos orales dispensados en un servicio de farmacia. *Farm Hosp.* 2014;38(4):338-363.
98. Kolesar JM, Johnson CL, Freeberg BL, et al. Warfarin-5-FU interaction: a consecutive case series. *Pharmacotherapy* 1999. 19(12):1445-958.
99. In vitro drug interaction studies with capecitabine (Ro09-1978) and furtulon (Ro 21-9738) using human liver microsomes. Nutley (NJ): Hoffmann La Roche, 1997 Aug. (Data on file).
100. Ikenishi M, Ueda M, Kuroda A, Tsukazaki H, Nakao M, Takeuchi M, et al. A study on drug interaction between warfarin and capecitabine with special reference to the co-administered term or the discontinuation term of capecitabine. *Gan To Kagaku Ryoho.* 2015;42(7):833-9.
101. Giunta G. Adverse interaction between capecitabine and warfarin resulting in altered coagulation parameters: A review of the literature starting from a case report. *Case Rep Med.* 2010;2010:426804.
102. Saif MW. An adverse interaction between warfarin and fluoropyrimidines revisited. *Clin Colorectal Cancer.* 2005;5(3):175-80.
103. Reigner B, Clive S, Cassidy J, et al. Influence of Maalox on the pharmacokinetics of capecitabine in cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1999; 43: 309-15.
104. Tsifi A, Papaxoinis G, Diamantopoulos P, Mantzourani M, Antoniadou V, Halioti A, et al. A life-threatening drug-drug interaction

between capecitabine and brivudine in a patient with metastatic breast cancer. *J Chemother.* 2019; 13:1-4.

105. Twelves C, Glynne-Jones R, Cassidy J, et al. Effect of hepatic dysfunction due to liver metastases on the pharmacokinetics of capecitabine and its metabolites. *Clin Cancer Res.* 1999; 5: 1696-702.

106. Reigner B, Verweij J, Dirix L, et al. Effect of food on the pharmacokinetics of capecitabine and its metabolites following oral administration in cancer patients. *Clin Cancer Res.* 1998; 4: 941-8.

107. Cassidy J, Twelves C, Cameron D, et al. Bioequivalence of two tablet formulations of capecitabine and exploration of age, gender, body surface area, and creatinine clearance as factors influencing systemic exposure in cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1999; 44: 453-60.

108. Mader RM, Schrolnberger C, Rizovski B, Brunner M, Wenzel C, Locker G, et al. Penetration of capecitabine and its metabolites into malignant and healthy tissues of patients with advanced breast cancer. *British Journal of Cancer.* 2003; 88: 782 – 7.

109. Babacan T, Efe O, Hasirci AS, Demirci F, Buyukhatipoglu H, Balakan O, et al. Efficacy of capecitabine monotherapy as the first-line treatment of metastatic HER2-negative breast cancer. *Tumori.* 2015;101(4):418-23.

110. Jensen SA, Sorensen JB. Risk factors and prevention of cardiotoxicity induced by 5-fluorouracil or capecitabine. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2006;58:487-493.

111. Quinney SK, Sanghani P, Davis WI. Hydrolysis of capecitabine to 5-deoxy-5-fluorocytidine by human carboxylesterase and inhibition by loperamide. *J Pharmacol Exp Ther.* 2005; 313:1011-6.

112. Cheng KK, Chang AM. Palliation of oral mucositis symptoms in pediatric patients treated with cancer chemotherapy. *Cancer Nurs.* 2003; 26:476-484.

113. Cella D, Lai JS, Chang CH, Peterman A, Slavin M. Fatigue in cancer patients compared with fatigue in the general United States population. *Cancer.* 2002;94: 528-538.

114. Hofman M, Ryan JL, Figueroa-Moseley CD, Jean-Pierre P, Morrow GR. Cancer-related fatigue: the scale of the problem. *Oncologist.* 2007;12: 4-10.

115. Prue G, Rankin J, Allen J, Gracey J, Cramp F. Cancer-related fatigue: A critical appraisal. *Eur J Cancer.* 2006;42:846-63.

116. Sá L, Vettori J, Moreira C, Leandro M, Tirapelli D, Perdoná G, et al. Fatigue in patients with colorectal cancer treated with capecitabine and oxaliplatin. *Integr Cancer Sci Therap.* 2015;2(1): 66-9.
117. Akhtar SS, Salim KP, Bano ZA. Symptomatic cardiotoxicity with high-dose 5-fluorouracil infusion: a prospective study. *Oncology.* 1993;50:441-4.
118. Wacker A, Lersch C, Scherpinski U, Reindl L, Seyfarth M. High incidence of angina pectoris in patients treated with 5-fluorouracil. A planned surveillance study with 102 patients. *Oncology.* 2003;65:108-12.
119. Van Cutsem E, Hoff PM, Blum JL, Abt M, Osterwalder B. Incidence of cardiotoxicity with the oral fluoropyrimidine capecitabine is typical of that reported with 5-fluorouracil. *Ann Oncol.* 2002;13:484-5.
120. Kosmas C, Kallistratos MS, Kopterides P, et al. Cardiotoxicity of fluoropyrimidines in different schedules of administration: a prospective study. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2008;134:75-82.
121. Oppelt P, Betbadal A, Nayak L. Approach to chemotherapy-associated thrombosis. *Vasc Med.* 2015 Apr;20(2):153-61.
122. Adams JU. Pharmacogenomics and personalized medicine. *Nature Education.* 2008;1(1):194.
123. Ette EI, Williams PJ. *Pharmacometrics: the science of quantitative pharmacology.* 2007. Hoboken NJ, John Wiley & Sons.
124. Derendorf H, Hochhaus G. *Handbook of pharmacokinetic-pharmacodynamic correlation.* 1995. Boca Raton (Florida) [etc.], CRC Press.
125. Lee JY, Garnett CE, Gobburu JVS, Bhattaram VA, Brar S, Earp JC, et al. Impact of pharmacometric analyses on new drug approval and labelling decisions: a review of 198 submissions between 2000 and 2008. *Clin Pharmacokinet.* 2011;50(10):627-35.
126. Powell JR, Gobburu JVS. Pharmacometrics at FDA: evolution and impact on decisions. *Clin Pharmacol Ther.* 2007;82(1):97-102.
127. Gieschke R, Steimer JL. Pharmacometrics: modelling and simulation tools to improve decision making in clinical drug development. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2000;25(1):49-58.

128. Zheng Q, Li L. Pharmacometrics: a quantitative tool of pharmacological research. *Acta Pharmacol Sin.* 2012 Nov; 33(11): 1337–1338.
129. Osmani AH, Ansari TZ, Masood N, Ahmed B. Outcome of febrile neutropenic patients on granulocyte colony stimulating factor in a tertiary care hospital. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2012;13(6):2523-6.
130. EMEA/CHMP/ICH/437986/2006. Definitions for genomic biomarkers, pharmacogenomics, pharmacogenetics, genomic data and simple coding categories [monografía en Internet]. International conference on harmonization of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use [citado 27/10/2019]. Disponible en: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E15/Step4/E15_Guideline.pdf
131. López Montenegro Soria, MA. Personalización del tratamiento inmunosupresor con tacrólimo en pacientes con trasplante renal. [Tesis doctoral]. Valencia: Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Facultad de Farmacia, Universidad de Valencia; 2013.
132. Zhang F, Saha S, Shabalina SA, Kashina A. Differential arginylation of actin isoforms is regulated by coding sequence – dependent degradation. *Science.* 2010;329(5998):1534-7.
133. Weygand-Durasevic I, Ibba M. Cell biology. New roles for codon usage. *Science.* 2010;329(5998):1473-4.
134. National Institute of General Medical Sciences (NIGMS) [monografía en Internet] [citado 27/10/2019]. Disponible en: www.nigms.nih.gov
135. Páez López – Bravo D. Farmacogenética en el tratamiento del cáncer colorrectal. [Tesis doctoral]. Barcelona: Departamento de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Barcelona; 2012.
136. Ambudkar SV, Dey S, Hrycyna CA, Ramachandra M, Pastan I, Gottesman MM. Biochemical, cellular, and pharmacological aspects of the multidrug transporter. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 1999;39:361-98.
137. Van Asperen J, Van Tellingen O, Beijnen JH. The pharmacological role of P-glycoprotein in the intestinal epithelium. *Pharmacol Res.* 1998;37(6):429-35.
138. Kroetz DL, Pauli-Magnus C, Hodges LM, Huang CC, Kawamoto M, Johns SJ, Stryke D, Ferrin TE, DeYoung J, Taylor T, Carlson EJ, Herskowitz I, Giacomini KM, Clark

AG. Sequence diversity and haplotype structure in the human ABCB1 (MDR1, multidrug resistance transporter) gene. *Pharmacogenetics*. 2003;13(8):481-94.

139. Pan JH, Han JX, Wu JM, Huang HN, Yu QZ, Sheng LJ. MDR1 single nucleotide polymorphism G2677T/A and haplotype are correlated with response to docetaxel-cisplatin chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer. *Respiration*. 2009;78(1):49-55. (139)

140. Kurata Y, Ieiri I, Kimura M, Morita T, Irie S, Urae A, Ohdo S, Ohtani H, Sawada Y, Higuchi S, Otsubo K. Role of human MDR1 gene polymorphism in bioavailability and interaction of digoxin, a substrate of P-glycoprotein. *Clin Pharmacol Ther*. 2002;72(2):209-19.

141. Li J, Karlsson MO, Brahmer J, Spitz A, Zhao M, Hidalgo M, Baker SD. CYP3A phenotyping approach to predict systemic exposure to EGFR tyrosine kinase inhibitors. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98(23):1714-23.

142. Bosch TM, Huitema AD, Doodeman VD, Jansen R, Witteveen E, Smit WM, Jansen RL, van Herpen CM, Soesan M, Beijnen JH, Schellens JH. Pharmacogenetic screening of CYP3A and ABCB1 in relation to population pharmacokinetics of docetaxel. *Clin Cancer Res*. 2006;12(19):5786-93.

143. Goh BC, Lee SC, Wang LZ, Fan L, Guo JY, Lamba J, Schuetz E, Lim R, Lim HL, Ong AB, Lee HS. Explaining interindividual variability of docetaxel pharmacokinetics and pharmacodynamics in Asians through phenotyping and genotyping strategies. *J Clin Oncol*. 2002;20(17):3683-90.

144. Rodriguez-Novoa S, Labarga P, Soriano V. Pharmacogenetics of tenofovir treatment. *Pharmacogenomics*. 2009;10(10):1675-85.

145. Johne A, Kopke K, Gerloff T, Mai I, Rietbrock S, Meisel C, Hoffmeyer S, Kerb R, Fromm MF, Brinkmann U, Eichelbaum M, Brockmoller J, Cascorbi I, Roots I. Modulation of steady-state kinetics of digoxin by haplotypes of the P-glycoprotein MDR1 gene. *Clin Pharmacol Ther*. 2002;72(5):584-94.

146. Chowbay B, Kumaraswamy S, Cheung YB, Zhou Q, Lee EJ. Genetic polymorphisms in MDR1 and CYP3A4 genes in Asians and the influence of MDR1 haplotypes on cyclosporin disposition in heart transplant recipients. *Pharmacogenetics*. 2003;13(2): 89-95.

147. Yi SY, Hong KS, Lim HS, Chung JY, Oh DS, Kim JR, Jung HR, Cho JY, Yu KS, Jang IJ, Shin SG. A variant 2677A allele of the MDR1 gene affects fexofenadine disposition. *Clin Pharmacol Ther*. 2004;76(5):418-27.

148. Climente-Martí M, Merino-Sanjuán M, Almenar-Cubells D, Jiménez-Torres NV. A Bayesian method for predicting 5-fluorouracil pharmacokinetic parameters following short-term infusion in patients with colorectal cancer. *J Pharm Sci.* 2003;92(6):1155-65.
149. Porta-Oltra B, Pérez-Ruixó JJ, Climente-Martí M, Merino-Sanjuán M, Almenar-Cubells D, Jiménez-Torres NV. Population pharmacokinetics of 5-fluorouracil in colorectal cancer patients. *J Oncol Pharm Pract.* 2004;10(3):155-167.
150. Valenzuela Jiménez B, Duart Duart MJ, Escudero Ortiz V, Nalda Molina R, Rebollo Liceaga J, Pérez Ruixó JJ. Desarrollo y validación de un modelo farmacocinético poblacional de 5-fluorouracilo para la personalización de su dosificación en pacientes con cáncer [abstract]. 53 Congreso de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Valencia 2008.
151. Hillcoat BL, McCulloch PB, Figueredo AT, Ebsan MH, Rosenfeld JM. Clinical response and plasma levels of 5-fluorouracil in patients with colonic cancer treated by drug infusion. *Br J Cancer.* 1978; 38:719-724.
152. Milano G, Roman P, Khater R et al. Dose versus pharmacokinetics for predicting tolerance to 5-day continuous 337ipyrida of 5-FU. *International Journal of Cancer.* 1988;51:537-541.
153. Thyss A, Milano G, Renee N, Vallicioni J, Schneider M, Demard F. Clinical pharmacokinetic study of 5-FU in continuous 5-day infusions for head and neck cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1986;16:64-6.
154. Gamelin EC, Danquechin-Dorval EM, Dumesnil YF, Maillart PJ, Goudier MJ, Burtin PC, et al. Relationship between 5-fluorouracil (5-FU) dose intensity and therapeutic response in patients with advanced colorectal cancer receiving infusional therapy containing 5-FU. *Cancer.* 1996 Feb 1;77(3):441-51.
155. Gamelin E, Dumesnil Y, Goudier MJ et al. Partial reversal of metastatic colorectal cancer chemoresistance using intensified chemotherapy and pharmacokinetic individualisation of 5-fluorouracil (5-FU) dose. *Ann Oncol* 1994; 5 Suppl 8:44 [abstract].
156. Au JL, Rustum YM, Ledesma EJ, Mittelman A, Greaman PJ. Clinical pharmacological studies of concurrent 337ipyrida f 5-fluorouracil and thymidine in treatment of colorectal carcinoma. *Cancer Res.* 1982;42: 2930-2937.

157. Trump DL, Egorin MJ, Forrest A et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamics analysis of fluorouracil during 72-hour continuous infusion with or without leucovorin. *J Clin Oncol.* 1991; 9(11):2027-35.
158. Van Groeningen CJ, Pinedo HM, Heddes J, Kok RM, de Jong APJM, Wattel E, et al. Pharmacokinetics of 5-Fluorouracil Assessed with a Sensitive Mass Spectrometric Method in Patients on a Dose Escalation Schedule. *Cancer Res.* 1988;48(23): 6956-61.
159. Schneider M, Etienne MC, Milano A et al. Phase II trial of cisplatin, fluorouracil and pure folinic acid for locally advanced head and neck cancer: a pharmacokinetic and clinical survey. *J Clin Oncol.* 1995;13(7):1656-1662.
160. Van Kuilenburg ABP, Vreken P, Abeling NGGM, et al. Genotype and phenotype in patients with dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency. *Human Genetics.* 1999;104:1-9.
161. Diasio RB, Beavers TL, Carpenter JT. Familial deficiency of dihydropyrimidine dehydrogenase. Biochemical basis for familial pyrimidinemia and severe 5-fluorouracil-induced toxicity. *J Clin Invest.* 1988; 81(1):47-51.
162. Millano G, Etienne MC, Pierrefite V et al. Dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency and fluorouracil-related toxicity. *Br J Cancer.* 1999; 79:627-30.
163. Saeki H, Ito S, Futatsugi M, Kimura Y, Ohga T, Sugimachi K. Role of dihydropyrimidine dehydrogenase activity in patients with esophageal cancer. *Anticancer Res.* 2002; 22(6B):3789-92.
164. Katona C, Kralovaszky J, Rosta A, et al. Putative role of dihydropyrimidine dehydrogenase in the toxic side effects of 5-fluorouracil in colorectal cancer patients. *Oncology.* 1998; 55(5):468-74.
165. Maring JG, van Kuilenburg ABP, Haasjes J, et al. Reduced 5-FU clearance in a patient with low DPD activity due to heterozygosity for a mutant allele of the DPYD gene. *Br J Cancer.* 2002;86(7):1028-33.
166. Amstutz U, Henricks LM, Offer SM, Barbarino J, Schellens JHM, Swen JJ, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for Dihydropyrimidine Dehydrogenase Genotype and Fluoropyrimidine Dosing: 2017 Update. *Clin Pharmacol Ther.* 2018;103(2):210-216.
167. Highlights of prescribing information. Fluorouracil injection, for intravenous use [monografía en internet]. U.S Food and Drug Administration [citado 27/10/2019].

Disponible en:
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/012209s040lbl.pdf

168. Caudle KE, Thorn CF, Klein TE, Swen JJ, McLeod HL, Diasio RB, Schwab M. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for dihydropyrimidine dehydrogenase genotype and fluoropyrimidine dosing. *Clin Pharmacol Ther* 2013; 94: 640–5.

169. Horie N, Aiba H, Oguro K, Hojo H, Takeishi K. Functional analysis and DNA polymorphism of the tandemly repeated sequences in the 5'-terminal regulatory region of the human gene for thymidylate synthase. *Cell Struct Funct*. 1995;20(3):191-7.

170. Kawakami K, Salonga D, Park JM, Danenberg KD, Uetake H, Brabender J, et al. Different lengths of a polymorphic repeat sequence in the thymidylate synthase gene affect translational efficiency but not its gene expression. *Clin Cancer Res*. 2001;7(12):4096-101.

171. Pullarkat ST, Stoehlmacher J, Ghaderi V, Xiong YP, Ingles SA, Sherrod A, et al. Thymidylate synthase gene polymorphism determines response and toxicity of 5-FU chemotherapy. *Pharmacogenomics J*. 2001;1(1):65-70.

172. Matsui T, Omura K, Kawakami K, Morita S, Sakamoto J. Genotype of thymidylate synthase likely to affect efficacy of adjuvant 5-FU based chemotherapy in colon cancer. *Oncol Rep*. 2006;16(5):1111-5.

173. Salgado J, Zabalegui N, Gil C, Monreal I, Rodríguez J, García-Foncillas J. Polymorphisms in the thymidylate synthase and dihydropyrimidine dehydrogenase genes predict response and toxicity to capecitabine-raltitrexed in colorectal cancer. *Oncol Rep*. 2007;17(2):325-8.

174. Park DJ, Stoehlmacher J, Zhang W, Tsao-Wei D, Groshen S, Lenz HJ. Thymidylate synthase gene polymorphism predicts response to capecitabine in advanced colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis*. 2002;17(1):46-9.

175. Capitain O, Boisdron-Celle M, Poirier AL, Abadie-Lacourtoisie S, Morel A, Gamelin E. The influence of fluorouracil outcome parameters on tolerance and efficacy in patients with advanced colorectal cancer. *Pharmacogenomics J*. 2008;8(4):256-67.

176. Martinez-Balibrea E, Manzano JL, Martinez-Cardus A, Moran T, Cirauqui B, Catot S, et al. Combined analysis of genetic polymorphisms in thymidylate synthase, uridine diphosphate glucuronosyltransferase and X-ray cross

complementing factor 1 genes as a prognostic factor in advanced colorectal cancer patients treated with 5-fluorouracil plus oxaliplatin or irinotecan. *Oncol Rep.* 2007;17(3):637-45.

177. Boige V, Mendiboure J, Pignon JP, Lorient MA, Castaing M, Barrois M, et al. Pharmacogenetic assessment of toxicity and outcome in patients with metastatic colorectal cancer treated with LV/5-FU, FOLFOX, and FOLFIRI: FFCD 2000-05. *J Clin Oncol.* 2010;28(15):2556-64.

178. Martínez-Balibrea E, Abad A, Martínez-Cardús A, Ginés A, Valladares M, Navarro M, et al. UGT1A and TYMS genetic variants predict toxicity and response of colorectal cancer patients treated with first-line irinotecan and fluorouracil combination therapy. *British Journal of Cancer.* 2010;103(4):581-589.

179. Lecomte T, Ferraz JM, Zinzindohoué F, Lorient MA, Tregouet DA, Landi B, et al. Thymidylate synthase gene polymorphism predicts toxicity in colorectal cancer patients receiving 5-fluorouracil-based chemotherapy. *Clin Cancer Res.* 2004;10(17):5880-8.

180. Jakobsen A, Nielsen JN, Gyldenkerne N, Lindeberg J. Thymidylate synthase and methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism in normal tissue as predictors of fluorouracil sensitivity. *J Clin Oncol.* 2005;23(7):1365-9.

181. Hitre E, Budai B, Adleff V, Czeglédi F, Horváth Z, Gyergyay F, et al. Influence of thymidylate synthase gene polymorphisms on the survival of colorectal cancer patients receiving adjuvant 5-fluorouracil. *Pharmacogenet Genomics.* 2005;15(10):723-30.

182. Marcuello E, Altés A, del Rio E, César A, Menoyo A, Baiget M. Single nucleotide polymorphism in the 5' tandem repeat sequences of thymidylate synthase gene predicts for response to fluorouracil-based chemotherapy in advanced colorectal cancer patients. *Int J Cancer.* 2004;112(5):733-7.

183. Paré L, Marcuello E, Altés A, del Rio E, Sedano L, Barnadas A, et al. Transcription factor-binding sites in the thymidylate synthase gene: predictors of outcome in patients with metastatic colorectal cancer treated with 5-fluorouracil and oxaliplatin? *Pharmacogenomics J.* 2008;8(5):315-20.

184. Mandola MV, Stoehlmacher J, Zhang W, Groshen S, Yu MC, Iqbal S, et al. A 6 bp polymorphism in the thymidylate synthase gene causes message instability and is associated with decreased intratumoral TS mRNA levels. *Pharmacogenetics.* 2004;14(5):319-27.

185. Ruzzo A, Graziano F, Loupakis F, Rulli E, Canestrari E, Santini D, et al. Pharmacogenetic profiling in patients with advanced colorectal cancer treated with first-line FOLFOX-4 chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2007;25(10):1247-54.
186. Salgado J, Zabalegui N, Gil C, Monreal I, Rodríguez J, García-Foncillas J. Polymorphisms in the thymidylate synthase and dihydropyrimidine dehydrogenase genes predict response and toxicity to capecitabine-raltitrexed in colorectal cancer. *Oncol Rep*. 2007;17(2):325-8.
187. Stoehmacher J, Park DJ, Zhang W, Yang D, Groshen S, Zahedy S, et al. A multivariate analysis of genomic polymorphisms: prediction of clinical outcome to 5-FU/oxaliplatin combination chemotherapy in refractory colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2004;91(2):344-54.
188. González – Haba E, García MI, Cortejoso L, López – Lillo C, Barrueco N, García – Alfonso P, et al. ABCB1 gene polymorphisms are associated with adverse reactions in fluoropyrimidine – treated colorectal cancer patients. *Pharmacogenomics* 2010; 11(12): 1715-23.
189. Glimelius B, Garmo H, Berglund A, Fredriksson LA, Berglund M, Kohnke H, et al. Prediction of irinotecan and 5-fluorouracil toxicity and response in patients with advanced colorectal cancer. *Pharmacogenomics J*. 2011; 11(1):61-71.
190. Cecchin E, D’Andrea M, Lonardi S, Zanusso C, Pella N, Errante D, et al. A prospective validation pharmacogenomic study in the adjuvant setting of colorectal cancer patients treated with the 5-FU/leucovorin/oxaliplatin (FOLFOX4) regimen. *Pharmacogenomics J*. 2013; 13(5): 403-9.
191. Vulsteke C, Lambrechts D, Dieudonné A, Hatse S, Brouwers B, Van Brussel T, et al. Genetic variability in the multidrug resistance associated protein-1 (ABCC1 / MRP1) predicts hematological toxicity in breast cancer patients receiving (neo-) adjuvant chemotherapy with 5-FU, epirubicin and cyclophosphamide (FEC). *Annals Oncology* 2013; 24:1513-1525.
192. Hamzic S, Wenger N, Froehlich TK, Joerger M, Aebi S, Largiadèr CR, et al. The impact of ABCC11 polymorphisms on the risk of early-onset fluoropyrimidine toxicity. *Pharmacogenomics J*. 2017;17(4):319-324.
193. Wang J, Wang X, Zhao M, Choo SP, Ong SJ, Ong SYK, et al. Potentially Functional SNPs (pfsNPs) as Novel Genomic Predictors of 5-FU Response in Metastatic Colorectal Cancer Patients. *PLoS ONE*. 2014; 9(11):e111694.

194. Fusco A, Fedele M. Roles of HMGA proteins in cancer. *Nature reviews Cancer*. 2007;7: 899–910.
195. He T, Mo A, Zhang K, Liu L. ABCB1/MDR1 gene polymorphism and colorectal cancer risk: a meta-analysis of case-control studies. *Colorectal Dis*. 2013;15(1):12-8.
196. Potocnik U, Glavac D, Dean M. Common germline MDR1/ABCB1 functional polymorphisms and haplotypes modify susceptibility to colorectal cancers with high microsatellite instability. *Cancer Genet Cytogenet*. 2008;183(1):28-34.
197. Matus-Santos JA, Aguilar-Ponce JL, Ulises F, Medina L, Herrera-Gómez A, Meneces-García A, López-Gamboae M. Revisión del monitoreo farmacocinético del 5-fluorouracilo como herramienta para incrementar eficacia y seguridad. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2016;54(3):354-62.
198. Kaldate R, Haregewoin A, Grier C, Hamilton S, McLeod H. Modeling the 5-fluorouracil area under the curve versus dose relationship to develop a pharmacokinetic dosing algorithm for colorectal cancer patients receiving FOLFOX6. *Oncologist*. 2012;17(3):296-302.
199. Gamelin E, Delva R, Jacob J, Merrouche Y, Raoul JL, Pezet D, et al. Individual fluorouracil dose adjustment based on pharmacokinetic follow-up compared with conventional dosage: results of a multicenter randomized trial of patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26(13):2099-105.
200. Ychou M, Duffour J, Kramar A, Debrigode C, Gourgou S, Bressolle F, et al. Individual 5-FU dose adaptation in metastatic colorectal cancer: results of a phase II study using a bimonthly pharmacokinetically intensified LV/5-FU regimen. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2003;52(3):282-90
201. Beumer JH, Chu E, Allegra C, Tanigawara Y, Milano G, Diasio R, et al. Therapeutic Drug Monitoring in Oncology: IATDMCT Recommendations for 5-Fluorouracil Therapy. *Clin Pharmacol Ther*. 2019;105(3):598-613.
202. Yoshida T, Araki E, Iigo M, Fujii T, Yoshino M, Shimada Y, et al. Clinical significance of monitoring serum levels of 5-FU by continuous infusion in patients with advanced colonic cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1990;26(5):352-4.
203. Capitain O, Asevoaia A, Boisdron-Celle M, Poirier AL, Morel A, Gamelin E. Individual fluorouracil dose adjustment in FOLFOX based on pharmacokinetic follow-up compared with conventional body-area-surface dosing: a phase II, proof-of-concept study. *Clin Colorectal Cancer*. 2012;11(4):263-7.

204. Gamelin E, Boisdron-Celle M: Dose monitoring of 5-fluorouracil in patients with colorectal or head and neck cancer: Status of the art. *Crit Rev Oncol Hematol*.1999;30:71-9.
205. Vokes EE, Mick R, Kies MS, et al: Pharmacodynamics of fluorouracil-based induction chemotherapy in advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol*. 1996;14:1663-71.
206. Wilhelm M, Mueller L, Miller MC, Link K, Holdenrieder S, Bertsch T et al. Prospective, Multicenter Study of 5-FU Therapeutic Durg Monitoring in Metastatic Colorectal Cancer Treated in Routine Clinical Practice. *Clin Colorectal Cancer*. 2016;15(4):381-388.
207. Santini J, Milano A, Thyss N et al. 5-FU therapeutic monitoring with dose adjustment leads to an improved therapeutic index in head and neck cancer. *Br J Cancer* 1989; 59(2): 287-290.
208. Fety R, Rolland F, Barberi-Heyob M et al. Clinical randomized study of 5-FU monitoring versus standard dose in patients with head and neck cancer: preliminary results. *Anticancer Research*. 1994;14(6):2347-52.
209. Gieschke R, Burger HU, Reigner B, Blesch KS, Steimer JL. Population pharmacokinetics and concentration-effect relationships of capecitabine metabolites in colorectal cancer patients. *Br J Clin Pharmacol*. 2003; 55:252–263.
210. Nakamura M, Makihara K, Onikubo T, Nakamura K, Uchibori K, Azuma S, Murotani K, Iwamoto S, Mishima H. Personalized dose monitoring of fluorouracil and metabolites of capecitabine (XELODA) in colorectal cancer patients (PersonaX). *J Clin Oncol*. 2016; 34:706.
211. Lee JJ, Beumer JH, Chu E. Therapeutic drug monitoring of 5-fluorouracil. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2016;78(3):447-64.
212. Peters GJ, Lankelman J, Kok RM et al. Prolonged retention of high concentrations of 5-fluorouracil in human and murine tumors as compared with plasma. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. 1993; 31: 269-276.
213. Sheiner LB, Rosenberg B, Marathe VV. Estimation of population characteristics of pharmacokinetic parameters from routine clinical data. *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics* 1977; 5: 445–479.
214. Sheiner LB, Beal SL. Evaluation of methods for estimating population pharmacokinetics parameters. I.

Michaelis-Menten model: routine clinical pharmacokinetic data. *J Pharmacokinet Biopharm.* 1980;8(6):553-71.

215. Doménech J, Martínez J, Peraire C. *Tratado general de Biofarmacia y Farmacocinética Volumen I: LADME, análisis farmacocinético, biodisponibilidad y bioequivalencia.* Madrid: Síntesis; 2013.

216. Kenakin, T. P. (1997). *Pharmacologic analysis of drug-receptor interaction.* Philadelphia, Lippincott-Raven.

217. Derendorf H, Meibohm B. Modeling of pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) relationships: concepts and perspectives. *Pharm Res.* 1999;16: 176-85.

218. Kimko HC, Duffull SB. *Simulation for designing clinical trials: a pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling perspective.* 2003. New York, Marcel Dekker.

219. Gabrielsson J, Weiner D. *Pharmacokinetic and pharmacodynamic data analysis: concepts and applications.* 2006. Boca Ratón (Florida), CRC Press.

220. Sheiner LB, Stanski DR, Vozech S, Miller RD, HAm J. Simultaneous modeling of pharmacokinetics and pharmacodynamics: application to d-tubocurarine. *Clin Pharmacol Ther.* 1979; 25:358-71.

221. Nagashima R, O'Reilly RA, Levy G. Kinetics of pharmacologic effects in man: the anticoagulant action of warfarin. *Clin Pharmacol Ther.* 1969;10: 22-35.

222. Minami H, Sasaki Y, Saijo N, Ohtsu T, Fujii H, Igarashi T, Itoh K. Indirect-response model for the time course of leukopenia with anticancer drugs. *Clin Pharmacol Ther.* 1998;64(5):511-21.

223. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Cosler LE, Lyman GH. Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. *Cancer.* 2006 May 15;106(10):2258-66.

224. Wang Y, Chen Y, Yin H, Gu X, Shi Y, Dai G. Timing of chemotherapy-induced neutropenia is a prognostic factor in patients with advanced gastric cancer undergoing first-line chemotherapy with oxaliplatin and capecitabine: a retrospective study. *Cancer Med.* 2018;7(4):997-1005.

225. Cullen M, Bajjal S. Prevention of febrile neutropenia: use of prophylactic antibiotics. *Br J Cancer.* 2009 Sep;101 Suppl 1:S11-4.

226. Timmer-Bonte JN, Tjan-Heijnen VC. Febrile neutropenia: highlighting the role of prophylactic antibiotics and granulocyte colony-stimulating factor during standard dose chemotherapy for solid tumors. *Anticancer Drugs*. 2006;17(8):881-9.
227. Wingard JR, Elmongy M. Strategies for minimizing complications of neutropenia: prophylactic myeloid growth factor or antibiotics. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2009;72(2):144-54.
228. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, Raad II, Rolston KV, Young JA, Wingard JR; Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis*. 2011;52(4):e56-93.
229. Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, Dal Lago L, Donnelly JP, Kearney N, et al. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *Eur J Cancer*. 2011;47(1):8-32.
230. Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH, Ozer H, Armitage JO, Balducci L, et al. 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2006;24(19):3187-205.
231. Wallin JE, Friberg LE, Karlsson MO. A tool for neutrophil guided dose adaptation in chemotherapy. *Comput Methods Programs Biomed*. 2009;93(3):283-91.
232. Beal SL. Ways to fit a PK model with some data below the quantification limit. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*. 2001;28(5):481-504.
233. Bonate PL. Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Modeling and Simulation. Chapter 8. Nonlinear Mixed Effects Models: Practical Issues. Páginas 296-297. Editorial Springer. United States of America. 2006.
234. Duval, V. and Karlsson, M.O. Impact of omission or replacement of data below the limit of quantification on parameter estimates in a 2-compartment model. *Pharmaceutical Research* 2002; 19: 1835–1840.
235. Bergstrand M, Karlsson MO. Handling Data Below the Limit of Quantification in Mixed Effect Models. *AAPS J*. 2009;11(2):371-80.

236. Ahn JE, Karlsson MO, Dunne A, Ludden TM. Likelihood based approaches to handling data below the quantification limit using NONMEM VI. *J Pharmacokinet Pharmacodyn.* 2008;35(4):401-21.
237. Colburn WA, Olson SC. Classic and population pharmacokinetics. En: Welling PG, Tse FL, eds. *Pharmacokinetics. Regulatory, industry, academic perspectives.* New York: MerceL Dekker, Inc; 1988. p. 337-384.
238. Beal S, Sheiner L BA. *NONMEM users guide (1989–2006).* Ellicott City, USA: Icon Development Solutions; 2006.
239. Delyon B, Lavielle M, Moulines E. Convergence of a stochastic approximation versión of the EM algorithm. *The Annals os Stadistics.* 1999; 27(1): 94-128.
240. Jiménez V, Casabó VG., Sancho V. *Manual de Procedimientos para Farmacocinética Clínica.* Valencia: Fundación para el desarrollo clínico de la farmacia (AFAHPE); 1997.
241. Steimer JL, Vozeh S, Racine-Poon A, et al. The Population Approach: Rationale, Methods, and Applications in Clinical Pharmacology and Drug Development. En: Welling P, Balant L, editores. *Pharmacokinetics of Drugs.* Hong Kong: Springer Berlin Heidelberg; 1994.p. 405–451.
242. Kelman AW, Whiting B, Bryson SM. Parameter optimisation in clinical pharmacokinetics. *Computer Programs in Biomedicine* 1982;14:239–48.
243. Prats Oliván, MP. *Linezolid: estudio de utilización, farmacocinética, efectividad y seguridad. [Tesis doctoral].* Madrid: Departamento de Farmacología. Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid; 2017.
244. Rodríguez J. Estudio de la variabilidad poblacional en farmacocinética y farmacodinamia. I. Conceptos generales. *Scienc Pharm* 1996; 6: 96–106.
245. Brendel K, Dartois C, Comets E, Lemenuel-Diot A, Laveille C, Tranchand B, et al. Are population pharmacokinetic and/or pharmacodynamic models adequately evaluated? A survey of the literature from 2002 to 2004. *Clin Pharmacokinet.* 2007;46(3):221-34.
246. Mould DR, Upton RN. Basic concepts in population modeling, simulation, and model-based drug development-part 2: introduction to pharmacokinetic modeling methods. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* 2013;17(2):14.

247. Comité para los medicamentos de uso humano de la AEM. Guía para la comunicación de resultados en los análisis de farmacocinética poblacional [monografía en Internet] Londres: Agencia Europea del Medicamento; 2008 [citado 27/10/2019] Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003067.pdf
248. Bergstrand M, Hooker AC, Wallin JE, et al. Prediction-corrected visual predictive checks for diagnosing nonlinear mixed-effects models. *The AAP Journal*. 2011; 13: 143–151.
249. Lavielle M, Ribba B. Enhanced method for diagnostics pharmacometric models: random sampling from conditional distributions. *Pharmaceutical Research* 2016; 33(12):2979-88.
250. Resolución del 17 de noviembre del 2009 del Director - Gerente de la Agencia Valenciana de Salud por el que se incluyen determinados medicamentos en la Dispensación Hospitalaria [monografía en Internet]. Agencia Valenciana de la Salud. Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Conselleria de Sanitat. Generalitat Valenciana. [citado 27/09/2019]. Disponible en: http://www2.san.gva.es/cas/prof/dgf/pdf/20091112Inclusion_determinados_medicamentos.pdf
251. Delgado M, Llorca J, Doménech JM. Estudios de cohortes. Barcelona: Signo; 2006;19-24.
252. Díaz-Rubio E, Tabernero J, Gómez-España A, Massutí B, Sastre J, Chaves M, et al. Phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with continuous-infusion fluorouracil plus oxaliplatin as first-line therapy in metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25(27):4224-30.
253. Nogué M, Salud A, Vicente P, Arriví A, Roca JM, Losa F, et al. Addition of bevacizumab to XELOX induction therapy plus concomitant capecitabine-based chemoradiotherapy in magnetic resonance imaging-defined poor-prognosis locally advanced rectal cancer: the AVACROSS study. *Oncologist*. 2011;16(5):614-20.
254. Pubmed ®: National Center for Biotechnology Information [Internet]. National Library of Medicine (US); [citado 27/10/2019]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
255. Iniesta R, Guinó E, Moreno V. Análisis estadístico de polimorfismos genéticos en estudios epidemiológicos. *Gac Sanit*. 2005; 19:333-41.

256. Takkinstian A, McElduff P, D'Este C et al. A method for metaanalysis of molecular association studies. *Stat Med.* 2005; 24:1291-1306.
257. López Alcaraz R. Desarrollo y aplicación de técnicas de Meta-análisis en estudios de asociación genética. [Trabajo fin de máster]. Granada: Departamento de Estadística e Investigación Operativa, Universidad de Granada; 2015.
258. Gesteira Ponce A. Diseño y desarrollo de un programa de farmacogenética en antipsicóticos enfocado al tratamiento de la esquizofrenia. Traslación a la práctica clínica de la información farmacogenética. [Tesis doctoral]. Santiago de Compostela: Departamento de Anatomía Patológica y Ciencias Forenses, Facultad de Medicina y Odontología, Universidad de Santiago de Compostela; 2007.
259. Zufía L, Aldaz A, Giráldez J. Simple determination of capecitabine and its metabolites by liquid chromatography with ultraviolet detection in a single injection. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2004;809(1):51-8.
260. Piórkowska E, Kaza M, Fitatiuk J, Szlaska I, Pawiński T, Rudzki PJ. Rapid and simplified HPLC-UV method with on-line wavelengths switching for determination of capecitabine in human plasma. *Pharmazie.* 2014;69(7):500-5.
261. Validation of analytical procedures: text and methodology Q2 (R1) [monografía en Internet]. ICH Harmonised Tripartite Guideline. International Conference on Harmonisation (2005) [citado 27/10/2019]. Disponible en: https://s3.amazonaws.com/academia.edu.documents/46584546/Q2_R1_Guideline.pdf?AWSAccessKeyId=AKIAIWOWYYGZ2Y53UL3A&Expires=1517943590&Signature=1umzSuZDnVppKnaEljGB%2B%2FVzZA%3D&response-content-disposition=inline%3B%20filename%3DICH_HARMONISED_TRIPARTITE_GUIDELINE_VALL.pdf
262. Montojo C, García MJ, Domínguez-Gil A. Monitorización de fármacos: importancia del error analítico. *Revista AEFH.* 1986; 10:257-62.
263. US Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research. Guidance for Industry. Bioanalytical Methods Validation for Human Studies 1998.
264. Buchner P, Mihola E, Sahmanovic A, Steininger T, Dittrich C, Czejka M. Validation of a simple assay for the quantification of the capecitabine metabolites 5'-

DFCR and 5'-DFUR for drug monitoring in patients receiving outpatient chemotherapy. *Anticancer Res.* 2013;33(3):881-6.

265. Ackland SP, Garg MB, Dunstan RH. Simultaneous determination of dihydrofluorouracil and 5-fluorouracil in plasma by high-performance liquid chromatography. *Anal Biochem.* 1997;246(1):79-85.

266. Testa NG, Dexter TM: The regulation of haemopoietic cell production, in Hoffbrand AV, Lewis SM, Tuddenham EGD (eds): *Postgraduate Haematology* (ed 4). Oxford, United Kingdom, Butterworth-Heinemann, 1999, pp 1-12.

267. Takatani H, Soda H, Fukuda M, et al: Levels of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in serum are inversely correlated with circulating neutrophil counts. *Antimicrob Agents Chemother* 40:988-991, 1996.

268. Monolix Documentation. Monolix Suite 2018. Lixoft [acceso 27/10/19]. Disponible en: <http://monolix.lixoft.com/>

269. Faria Monteiro JA. Individualización posológica de carboplatino en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico avanzado. [Tesis doctoral]. Valencia: Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Facultad de Farmacia, Universidad de València; 2009.

270. Sheiner LB, Beal SL. Some suggestions for measuring predictive performance. *J Pharmacokinet Biopharm* 1981; 9: 503–512.

271. Efron B. Bootstrap Methods: another look at the Jackknife. *The Annals of Statistics.* 1979; 7: 1–26.

272. Ficha técnica irinotecán Hospira 20 mg/ml concentrado para solución para perfusión EFG [monografía en Internet]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad [citado 27/10/2019]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/65899/FT_65899.html.pdf

273. Fewtrell MS, Kennedy K, Singhal A, Martin RM, Ness A, Hadders-Algra M, et al. How much loss to follow-up is acceptable in long-term randomised trials and prospective studies. *Arch Dis Child.* 2008 Jun;93(6):458-61.

274. Goodman SN. P Values, hypothesis tests and likelihood: implications for epidemiology of a neglected historical debate. *American Journal of Epidemiology.* 1993; 137 (5): 485-95.

275. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. ARCI: OMS; [último acceso el 27/10/2019]. Accesible en: <http://gco.iarc.fr/>
276. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, et al. Body fatness and cancer--viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med.* 2016;375:794–8.
277. Byers T, Sedjo RL. Does intentional weight loss reduce cancer risk? *Diabetes Obes Metab.* 2011;13: 1063-72.
278. Diagnóstico y tratamiento del carcinoma colorrectal. Guía clínica. OncoSur: grupo de trabajo oncológico de centros hospitalarios del sur de Madrid. Fundación Mutua Madrileña. 2007 [citado 27/10/2019]. Accesible en: https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/sociosyprofs/colectivos/grupocoooperativo/2006/oncosur/guia_clinica_oncosur_carcinoma_colorrectal.pdf
279. Aoyama T, Kashiwabara K, Oba K, Honda M, Sadahiro S, Hamada C, et al. Clinical impact of tumor location on the colon cancer survival and recurrence: analyses of pooled data from three large phase III randomized clinical trials. *Cancer Med.* 2017;6(11):2523-2530.
280. Zheng R, Lian S, Huang X, Guan G, Li X, Chi P, et al. The survival benefit of intensified full-dose XELOX chemotherapy concomitant to radiotherapy and then resting-period consolidation chemotherapy in locally advanced rectal cancer. *J Cancer.* 2019;10(3):730-736.
281. Scheithauer W, Kornek GV, Raderer M, Schüll B, Schmid K, Längle F, et al. Intermittent weekly high-dose capecitabine in combination with oxaliplatin: a phase I/II study in first-line treatment of patients with advanced colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2002;13(10):1583-9.
282. Van Beek MWH, Roukens M, Jacobs WCH, Timmer-Bonte JNH, Kramers C et al. Real-World Adverse Effects of Capecitabine Toxicity in an Elderly Population. *Drugs Real World Outcomes.* 2018;5(3):161-167.
283. Miger J, Holmqvist A, Sun XF, Albertsson M. Low-dose capecitabine (Xeloda) for treatment for gastrointestinal cancer. *Med Oncol.* 2014;31(3):870.
284. Yazhou He, Ping Liu, Yuanchuan Zhang, Xiangbing Deng, Wenjian Meng, Mingtian Wei, et al. Low-dose capecitabine adjuvant chemotherapy in elderly stage II/III colorectal cancer patients (LC-ACEC): study protocol for a randomized controlled trial. He et al. *Trials.* 2015;16:238.

285. Ficha técnica oxaliplatino SUN 5 mg/ml polvo para solución para perfusión EFG [monografía en Internet]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad [citado 27/10/2019]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/72452/FT_72452.pdf
286. Storey DJ, Sakala M, McLean CM, Phillips HA, Dawson LK, Wall LR, Fallon MT, Clive S. Capecitabine combined with oxaliplatin (CapOx) in clinical practice: how significant is peripheral neuropathy? *Ann Oncol*. 2010;21(8):1657–61.
287. Gebremedhn EG, Shortland PJ, Mahns DA. The incidence of acute oxaliplatin-induced neuropathy and its impact on treatment in the first cycle: a systematic review. *BMC Cancer*. 2018;18:410.
288. Hochster HS, Hart LL, Ramanathan RK, Childs BH, Hainsworth JD, Cohn AL, et al. Safety and efficacy of oxaliplatin and fluoropyrimidine regimens with or without bevacizumab as firstline treatment of metastatic colorectal cancer: results of the TREE study. *J Clin Oncol*. 2008;26:3523–9.
289. Mathijssen RH, de Jong FA, Loos WJ, van der Bol JM, Verweij J, Sparreboom, A. Flat-fixed dosing versus body surface area based dosing of anticancer drugs in adults: does it make a difference? *The oncologist*. 2007;12:913-23.
290. Huang XZ, Chen Y, Chen WJ, Zhang X, Wu CC, Wang ZN, et al. Clinical evidence of prevention strategies for capecitabine-induced hand-foot syndrome. *Int J Cancer*. 2018;142(12):2567-2577.
291. Chiara S, Nobile MT, Barzacchi C, Sanguineti O, Vincenti M, Di Somma C, et al. Hand-foot syndrome induced by high-dose, short-term, continuous 5-fluorouracil infusion. *Eur J Cancer*. 1997;33(6):967-9.
292. Stein A, Voigt W, Jordan K. Chemotherapy-induced diarrhea: pathophysiology, frequency and guideline-based management. *Ther Adv Med Oncol*. 2010;2(1):51-63.
293. Baird R, Biondo A, Chhaya V, McLachlan J, Karpathakis A, Rahman S, et al. Toxicity associated with capecitabine plus oxaliplatin in colorectal cancer before and after an institutional policy of capecitabine dose reduction. *Ann Oncol*. 2007;18(2):305-10.
294. Baratelli C, Zichi C, Di Maio M, Brizzi MP, Sonetto C, Scagliotti GV, et al. A systematic review of the safety profile of the different combinations of fluoropyrimidines and oxaliplatin in the treatment of colorectal cancer patients. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2018;122:21-29.

295. Yun JA, Kim HC, Son HS, Kim HR, Yun HR, Cho YB, et al. Oncologic outcome after cessation or dose reduction of capecitabine in patients with colon cancer. *J Korean Soc Coloproctol.* 2010;26(4):287-92.
296. Dumont C, Lestini G, Le Nagard H, Mentré F, Comets E, Nguyen TT. PFIM 4.0, an extended R program for design evaluation and optimization in nonlinear mixed-effect models. *Comput Methods Programs Biomed.* 2018;156:217–29.
297. Farkouh A, Ettlinger D, Schueller J, Georgopoulos A, Scheithauer W, Czejka M. A rapid and simple HPLC assay for quantification of capecitabine for drug monitoring purposes. *Anticancer Res.* 2010;30(12):5207-11.
298. Beumer JH. Without therapeutic drug monitoring, there is no personalized cancer care. *Clin Pharmacol Ther.* 2013;93(3):228-30.
299. Bardin C, Veal G, Paci A, Chatelut E, Astier A, Levêque D, et al. Therapeutic drug monitoring in cancer—are we missing a trick? *Eur J Cancer.* 2014;50(12):2005-9.
300. Beumer JH, Chu E, Salamone SJ. Body-surface area-based chemotherapy dosing: appropriate in the 21st century? *J Clin Oncol.* 2012;30(31):3896-7.
301. Schueller J, Cassidy J, Reigner B, Durston S, Roos B, Ishitsuka H, et al. Tumor selectivity of Xeloda in colorectal cancer patients. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. Annu. Meet.* 1997;16:227.
302. Hing JP, Woolfrey SG, Greenslade D, Wright PM. Analysis of toxicokinetic data using NONMEM: Impact of quantification limit and replacement strategies for censored data. *Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics.* 2001;28: 465–479.
303. Fischel JL, Formento P, Ciccolini J, et al. Impact of the oxaliplatin–5-fluorouracil–folinic acid combination on respective intracellular determinants of drug activity. *Br J Cancer.* 2002;86:1162–8.
304. Miwa M, Ura M, Nishida M, et al. Design of a novel oral fluoropyrimidine carbamate, capecitabine, which generates 5-fluorouracil selectively in tumors by enzymes concentrated in human liver and cancer tissue. *Eur J Cancer.* 1998; 34:1274-81.
305. Alcindor T, Beauger N. Oxaliplatin: a review in the era of molecularly targeted therapy. *Curr Oncol.* 2011; 18(1): 18–25.

306. Bharucha AE. Epidemiology and natural history of gastroparesis. *Gastroenterol Clin North Am.* 2015; 44(1): 9–19.
307. Cogliandro RF, Rizzoli G, Bellacosa L, De Giorgio R, Cremon C, Barbara G, Stanghellini V. Is gastroparesis a gastric disease? *Neurogastroenterol Motil.* 2019;17:e13562.
308. Moshiree B, Potter M, Talley NJ. Epidemiology of gastroparesis. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2019;29(1):1-14.
309. BCguidelines.ca. Appendix A: potential NOAC drug interactions [monografía en Internet]. British Columbia [citado 27/10/2019]. Disponible en: https://www2.gov.bc.ca/assets/gov/health/practitioner-pro/bc-guidelines/anticoag_2015_appa.pdf
310. Jung HK, Choung RS, Locke GR, Schleck CD, Zinsmeister AR, Szarka LA et al. The incidence, prevalence and outcomes of patients with gastroparesis in Olmsted County, Minnesota from 1996 to 2000. *Gastroenterology.* 2009;136(4):1225–33.
311. Liu N, Abell T. Gastroparesis Updates on Pathogenesis and Management. *Gut and Liver.* 2017;11(5):579-89.
312. Fagard K, Casaer J, Wolthuis A, Flamaing J, Milisen K, Lobelle JP, et al. Postoperative complications in individuals aged 70 and over undergoing elective surgery for colorectal cancer. *Colorectal Dis.* 2017;19(9):O329-O338.
313. Donthireddy KR, Ailawadhi S, Nasser E, Schiff MD, Nwogu CE, Nava HR, et al. Malignant gastroparesis: pathogenesis and management of an underrecognized disorder. *J Support Oncol.* 2007;5(8):355-63.
314. Lu K, Lee MH, Hazard S, Brooks-Wilson A, Hidaka H, et al. Two genes that map to the STSL locus cause sitosterolemia: genomic structure and spectrum of mutations involving sterolin-1 and sterolin-2, encoded by ABCG5 and ABCG8, respectively. *Am J Hum Genet.* 2001;69: 278–90.
315. Hubáček JA, Berge KE, Stefková J, Pitha J, Skodová Z, Lánská V, et al. Polymorphisms in ABCG5 and ABCG8 transporters and plasma cholesterol levels. *Physiol Res.* 2004;53: 395–401.
316. Plat J, Bragt MC, Mensink RP. Common sequence variations in ABCG8 are related to plant sterol metabolism in healthy volunteers. *J Lipid Res.* 2005; 46:68–75.

317. Acalovschi M, Ciocan A, Mostean O, Tirziu S, Chiorean E, Keppeler H, et al. Are plasma lipid levels related to ABCG5/ABCG8 polymorphisms? A preliminary study in siblings with gallstones. *Eur J Intern Med.* 2006;17:490-4.
318. Wang Y, Jiang ZY, Fei J, Xin L, Cai Q, Jiang ZH, et al. ATP binding cassette G8 T400K polymorphism may affect the risk of gallstone disease among Chinese males. *Clin Chim Acta.* 2007;384: 80-5.
319. Miwa K, Inazu A, Kobayashi J, Higashikata T, Nohara A, Kawashiri M, et al. ATP-binding cassette transporter G8 M429V polymorphism as a novel genetic marker of higher cholesterol absorption in hypercholesterolaemic Japanese subjects. *Clin Sci.* 2005;109:183-8.
320. Li Q, Yin RX, Wei XL, Yan TT, Aung LH, Wu DF, et al. ATP-binding cassette transporter G5 and G8 polymorphisms and several environmental factors with serum lipid levels. *PLoS One.* 2012;7(5):e37972.
321. Rodriguez S, Gaunt TR, Guo Y, Zheng J, Barnes MR, Tang W et al. Lipids, obesity and gallbladder disease in women: insights from genetic studies using the cardiovascular gene-centric 50K SNP array. *Eur J Hum Genet.* 2016;24(1):106-12.
322. Salen G, Patel S, Batta AK. Sitosterolemia. *Cardiovasc Drug Rev.* 2002;20(4):255-70.
323. Davis W, Tew KD. ATP-binding cassette transporter-2 (ABCA2) as a therapeutic target. *Biochem Pharmacol.* 2018;151:188-200.
324. Mack JT, Townsend DM, Beljanski V, Tew KD. The ABCA2 transporter: intracellular roles in trafficking and metabolism of LDL-derived cholesterol and sterol-related compounds. *Curr Drug Metab.* 2007 Jan;8(1):47-57.
325. Wang Z, Wang J, Tantoso E, Wang B, Tai AY, Ooi LL, et al. Signatures of recent positive selection at the ATP-binding cassette drug transporter superfamily gene loci. *Hum Mol Genet.* 2007;16(11):1367-80.
326. Biswas S, Akey JM. Genomic insights into positive selection. *Trends Genet.* 2006;22(8):437-46.
327. Oshaughnessy JA, Blum J, Moiseyenko V, Jones SE, Miles D, Bell D, et al. Randomized, open-label, phase II trial of oral capecitabine (Xeloda) vs. a reference arm of intravenous CMF (cyclophosphamide, methotrexate and 5-fluorouracil) as first-line therapy for advanced/metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* 2001;12(9):1247-54.

328. Vallböhmer D, Yang DY, Kuramochi H, Shimizu D, Danenberg KD, Lindebjerg J, et al. DPD is a molecular determinant of capecitabine efficacy in colorectal cancer. *Int J Oncol*. 2007;31(2):413-8.
329. Leicher LW, de Graaf JC, Coers W, Tascilar M, de Groot JW. Tolerability of Capecitabine Monotherapy in Metastatic Colorectal Cancer: A Real-World Study. *Drugs R D*. 2017;17(1):117-124.
330. 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(1):130-43.
331. Valenzuela B, Nalda-Molina R, Bretcha-Boix P, Escudero-Ortíz V, Duarte MJ, Carbonell V, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis of hyperthermic intraperitoneal oxaliplatin-induced neutropenia in subjects with peritoneal carcinomatosis. *AAPS J*. 2011;13(1):72-82.
332. Ficha técnica Neupogen® 30 MUI solución inyectable [monografía en Internet]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad [citado 27/10/2019]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/59102/FT_59102.html.pdf
333. Ficha técnica Neulasta® 6mg solución inyectable [monografía en Internet]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad [citado 27/10/2019]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/02227004/FT_02227004.pdf
334. Melhem M, Delor I, Pérez-Ruixo JJ, Harrold J, Chow A, Wu L, et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling of neutrophil response to G-CSF in healthy subjects and patients with chemotherapy-induced neutropenia. *Br J Clin Pharmacol*. 2018;84(5):911-925.
335. Netterberg I, Nielsen EI, Friberg LE, Karlsson MO. Model-based prediction of myelosuppression and recovery based on frequent neutrophil monitoring. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2017;80:343-53.
336. Kloft C, Wallin J, Henningsson A, Chatelut E, Karlsson MO. Population pharmacokinetic-pharmacodynamic model for neutropenia with patient subgroup identification: comparison across anticancer drugs. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2006;12:5481-90.

337. Le Cesne, A. et al. Phase II study of ET-743 in advanced soft tissue sarcomas: a European organization for the research and treatment of cancer (EORTC) soft tissue and bone sarcoma group trial. *J Clin Oncol.* 2005;23:576–84.

338. Taamma, A. et al. Phase I and pharmacokinetic study of ecteinascidin 743, a new marine compound, administered as a 24-hour continuous infusion in patients with solid tumors. *J Clin Oncol.* 2001; 19:1256–65.

