



UNIVERSIDAD DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

**Estudio Observacional sobre los Criterios de Dosificación
de Carboplatino en Pacientes Obesos.
Evaluación de la Efectividad y la Toxicidad en Función
del Criterio Utilizado.**

**Dña. M^a Cristina Ramírez Roig
2017**



UNIVERSIDAD DE
MURCIA

D^a. MARÍA DEL SANTÍSIMO SACRAMENTO DÍAZ CARRASCO,
Doctora de Universidad del Área de FARMACOLOGÍA en el
Departamento de FARMACOLOGÍA, AUTORIZA:

La presentación de la Tesis Doctoral titulada "ESTUDIO OBSERVACIONAL SOBRE LOS CRITERIOS DE DOSIFICACIÓN DE CARBOPLATINO EN PACIENTES OBESOS. EVALUACIÓN DE LA EFECTIVIDAD Y LA TOXICIDAD EN FUNCIÓN DEL CRITERIO UTILIZADO", realizada por D^a MARÍA CRISTINA RAMÍREZ ROIG, bajo mi inmediata dirección y supervisión, y que presenta para la obtención del grado de Doctor por la Universidad de Murcia.

En Murcia, a 30 de Marzo de 2017



UNIVERSIDAD DE
MURCIA

D. ALBERTO ESPUNY MIRÓ, Doctor de Universidad del Área de FARMACOLOGÍA en el Departamento de FARMACOLOGÍA, AUTORIZA:

La presentación de la Tesis Doctoral titulada "ESTUDIO OBSERVACIONAL SOBRE LOS CRITERIOS DE DOSIFICACIÓN DE CARBOPLATINO EN PACIENTES OBESOS. EVALUACIÓN DE LA EFECTIVIDAD Y LA TOXICIDAD EN FUNCIÓN DEL CRITERIO UTILIZADO", realizada por D^a MARÍA CRISTINA RAMÍREZ ROIG, bajo mi inmediata dirección y supervisión, y que presenta para la obtención del grado de Doctor por la Universidad de Murcia.

En Murcia, a 30 de Marzo de 2017

A mis padres y hermana

AGRADECIMIENTOS

Quisiera expresar mi más profundo y sincero agradecimiento a todas las personas que han contribuido de alguna forma a la realización de este trabajo.

En primer lugar, a la Dra. Díaz por brindarme la oportunidad de realizar este proyecto y poder cumplir mis objetivos. Pero sobre todo gracias por la confianza, el apoyo, la paciencia y la dedicación que me has prestado de forma desinteresada, siempre estando disponible a pesar de tus múltiples ocupaciones. Gracias por la motivación y por intentar hacerme crecer personal y profesionalmente cada día. Es todo un privilegio poder trabajar contigo.

También agradecer al Dr. Espuny el apoyo, el seguimiento y la supervisión continua de este trabajo.

Al Dr. Alonso, Jefe de Servicio de Oncología Médica del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, por haber puesto a mi disposición los medios necesarios para la realización de este trabajo.

A Guadalupe Ruíz Merino por su ayuda en la revisión estadística de este estudio.

Al Servicio de Farmacia del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, donde me he formado como especialista, rodeada de grandes compañeros. Mi gratitud especial al Dr. Velasco, a la Dra. Olmos y a la Dra. Bonillo por estar ahí en todo momento.

A mi empresa actual I.M.F., por el interés mostrado en este trabajo y darme la oportunidad de poder trabajar rodeada de grandes profesionales del ámbito onco-hematológico y seguir aprendiendo cada día.

Y por último, a mi familia:

A mis padres, porque a ellos se lo debo todo. Gracias por creer en mí y por el apoyo incondicional tanto en el ámbito personal como en el profesional. Gracias por entender mis ausencias y mis malos momentos pero, a pesar de la distancia, siempre os tengo presentes.

A mi hermana Patricia, porque sin ella tampoco hubiese sido capaz de cumplir todas mis metas. Gracias por tu compañía y comprensión, por hacerme más amenas las largas horas de estudio, por las risas y las lágrimas compartidas.

A mi tío Ángel, por guiarme y aconsejarme en los momentos más difíciles. Porque sé que siempre puedo contar contigo.

Y especialmente a Mauricio, por ser mi máximo apoyo. Gracias por estar a mi lado siempre, por respetar todo el tiempo que he dedicado a mi carrera profesional y por tu infinita paciencia.

ÍNDICE

ÍNDICE DE TABLAS	19
ÍNDICE DE FIGURAS	23
ABREVIATURAS Y SIGLAS	25
COMUNICACIONES.....	29
I. RESUMEN.....	33
II. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.....	37
1. CARBOPLATINO	37
1.1. COMPLEJOS DE PLATINO	37
1.2. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS	38
1.2.1. PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS	38
1.2.2. PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS	40
1.3. INDICACIONES TERAPÉUTICAS	42
1.4. EFECTOS ADVERSOS.....	43
1.4.1. TOXICIDAD HEMATOLÓGICA	43
1.4.2. TOXICIDAD GASTROINTESTINAL	43
1.4.3. NEFROTOXICIDAD	44
1.4.4. ALTERACIONES ELECTROLÍTICAS.....	44
1.4.5. HEPATOTOXICIDAD	45
1.4.6. OTOTOXICIDAD	45
1.4.7. TRASTORNOS VISUALES.....	45
1.4.8. HIPERSENSIBILIDAD/REACCIONES ANAFILÁCTICAS	45
1.4.9. NEUROPATÍA PERIFÉRICA	47
1.4.10. OTROS EFECTOS ADVERSOS.....	47
1.4.11. EFECTOS ADVERSOS A LARGO PLAZO	47
1.5. MODELOS DE DOSIFICACIÓN DE CARBOPLATINO	48

Índice

1.5.1. MÉTODOS DESCRIPTIVOS	49
1.5.1.1. MODELO DE EGORIN.....	49
1.5.1.2. MODELO DE TAGUCHI.....	52
1.5.1.3. MODELO DE FISH	52
1.5.1.4. MODELO DE CALVERT	54
1.5.1.5. MODELO DE CHATELUT.....	56
1.5.2. MÉTODOS DE MUESTREO LIMITADO	58
1.5.2.1. MODELO DE SORENSEN	59
1.5.2.2. OTROS MODELOS DE MUESTREO LIMITADO	60
1.5.3. MÉTODOS BAYESIANOS PARA LA INDIVIDUALIZACIÓN POSOLÓGICA	61
1.5.3.1. MODELO DE DUFFULL.....	61
1.5.3.2. OTROS MODELOS	62
1.6. DOSIFICACIÓN DE CARBOPLATINO EN LA PRÁCTICA CLÍNICA	63
1.7. MÉTODOS DE DETERMINACIÓN DE LA TASA DE FILTRACIÓN GLOMERULAR	63
1.7.1. DETERMINACIÓN DE CREATININA SÉRICA	64
1.7.2. ACLARAMIENTO DE CREATININA: RECOLECCIÓN DE ORINA DE 24 HORAS. .	67
1.7.3. ECUACIONES PARA LA ESTIMACIÓN DEL ACLARAMIENTO DE CREATININA Y DE LA TASA DE FILTRACIÓN GLOMERULAR.....	68
1.7.3.1. FÓRMULA DE JELLIFFE	68
1.7.3.2. FÓRMULA DE COCKCROFT-GAULT	69
1.7.3.3. FÓRMULA DE WRIGHT	70
1.7.3.4. FÓRMULA DE SALAZAR-CORCORAN	71
1.7.3.5. FÓRMULA MDRD (MODIFICATION OF DIET IN RENAL DISEASES)	72
1.7.3.6. FÓRMULA CKD-EPI (CHRONIC KIDNEY DISEASE EPIDEMIOLOGY COLLABORATION EQUATION).....	74

1.7.4. LIMITACIONES DE LAS ECUACIONES PARA LA ESTIMACIÓN DE LA TASA DE FILTRACIÓN GLOMERULAR.....	76
1.8. USO DE LAS ECUACIONES DE ESTIMACION DEL ACLARAMIENTO DE CREATININA Y DE LA TFG PARA EL AJUSTE DE DOSIS DE CARBOPLATINO.	78
2. DOSIFICACIÓN DE FÁRMACOS EN PACIENTES OBESOS	79
2.1. DEFINICION, CAUSAS Y EPIDEMIOLOGÍA DE LA OBESIDAD	79
2.2. CLASIFICACIÓN DEL SOBREPESO Y LA OBESIDAD SEGÚN EL ÍNDICE DE MASA CORPORAL.....	80
2.3. CONSIDERACIONES FARMACOCINÉTICAS EN EL PACIENTE OBESO	81
2.4. DESCRIPTORES DE LA COMPOSICIÓN CORPORAL ESTUDIADOS EN PACIENTES OBESOS	82
2.4.1. SUPERFICIE CORPORAL.....	82
2.4.2. PESO IDEAL.....	83
2.4.3. PESO IDEAL AJUSTADO	84
2.4.4. PESO LIBRE DE GRASA	84
2.4.5. PESO MAGRO	84
2.4.6. PESO NORMAL PREDICHO	85
2.5. IMPACTO DE LA OBESIDAD SOBRE LAS DOSIS DE QUIMIOTERAPIA	86
2.6. CRITERIOS DE DOSIFICACIÓN DE CARBOPLATINO EN PACIENTES OBESOS	87
2.6.1. MÉTODO DE ESTIMACIÓN DE LA TFG EN PACIENTES OBESOS.....	87
2.6.1.1. DESCRIPTORES DE PESO EN LA FÓRMULA DE CG	88
2.6.1.2. OTRAS FÓRMULAS	93
2.6.2. ESTRATEGIA DE DOSIS MÁXIMA DE LA FDA	94
2.6.3. ESTRATEGIA DE DOSIS FIJAS	95
III. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO Y ANTECEDENTES	99
IV. OBJETIVOS	103
1. OBJETIVO PRINCIPAL.....	103

Índice

2. OBJETIVOS SECUNDARIOS	103
V. MÉTODO	107
1. DISEÑO DEL ESTUDIO	107
2. SUJETOS Y ÁMBITO DE ESTUDIO.....	107
3. PERIODO DE ESTUDIO	107
4. VARIABLES REGISTRADAS Y FUENTES DE DATOS	107
4.1. VARIABLES DE CARACTERIZACIÓN DE PACIENTE	108
4.2. VARIABLES DE CARACTERIZACIÓN DE LA ENFERMEDAD.....	109
4.3. VARIABLES RELACIONADAS CON EL TRATAMIENTO	111
4.4. VARIABLES RESULTADO	112
5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	115
5.1. DETERMINACIÓN DEL TAMAÑO MUESTRAL.....	115
5.2. ANÁLISIS DESCRIPTIVO	115
5.3. ESTADÍSTICA INFERENCIAL.....	116
6. ASPECTOS ÉTICOS.....	116
VI. RESULTADOS.....	119
1. DESCRIPCIÓN DE LOS CRITERIOS DE DOSIFICACIÓN DE CARBOPLATINO EN PACIENTES OBESOS EN LA PRÁCTICA CLÍNICA HABITUAL EN EL HCUVA.	119
1.1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS, ANTROPOMÉTRICAS Y CLÍNICAS DE LOS PACIENTES.....	120
1.2. CARACTERÍSTICAS RELACIONADAS CON EL TRATAMIENTO	124
2. EVALUACIÓN DE LA TOXICIDAD EN FUNCIÓN DEL CRITERIO EMPEADO.	126
2.1. RESULTADOS GLOBALES RESPECTO A REDUCCIONES DE DOSIS Y RETRASOS DE TRATAMIENTOS.....	126
2.2. REDUCCIONES DE DOSIS Y RETRASOS DE TRATAMIENTOS ANALIZADOS POR PACIENTE.	126

2.3. RESULTADOS ANALIZADOS POR CICLOS RESPECTO A REDUCCIONES DE DOSIS Y RETRASOS DE TRATAMIENTOS.	131
2.4. TOXICIDAD DESARROLLADA DURANTE EL TRATAMIENTO ANALIZADA RESPECTO A LOS CICLOS ADMINISTRADOS.	138
3. ANALISIS DE LOS CRITERIOS EMPLEADOS, TOXICIDAD Y EFECTIVIDAD EN LOS DIAGNÓSTICOS MAYORITARIOS.	140
3.1. PACIENTES DIAGNOSTICADAS DE CÁNCER DE OVARIO.....	141
3.1.1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS, ANTROPOMÉTRICAS Y CLÍNICAS DE LAS PACIENTES	141
3.1.2. CARACTERÍSTICAS RELACIONADAS CON EL TRATAMIENTO	144
3.1.3. EVALUACIÓN DE LA TOXICIDAD EN FUNCIÓN DEL CRITERIO EMPLEADO. .	146
3.1.3.1. RESULTADOS GLOBALES RESPECTO A REDUCCIONES DE DOSIS Y RETRASOS DE TRATAMIENTOS.	146
3.1.3.2. REDUCCIONES DE DOSIS Y RETRASOS DE TRATAMIENTOS ANALIZADOS POR PACIENTE.....	147
3.1.3.3. RESULTADOS ANALIZADOS POR CICLOS RESPECTO A REDUCCIONES DE DOSIS Y RETRASOS DE TRATAMIENTOS.	152
3.1.3.4. TOXICIDAD DESARROLLADA DURANTE EL TRATAMIENTO ANALIZADA RESPECTO A LOS PACIENTES TRATADOS.	152
3.1.3.5. TOXICIDAD DESARROLLADA DURANTE EL TRATAMIENTO ANALIZADA RESPECTO A LOS CICLOS ADMINISTRADOS.	159
3.1.4. SUPERVIVENCIA	161
3.1.4.1. SUPERVIVENCIA GLOBAL.....	161
3.1.4.2. SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN	163
3.2. PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE CÁNCER DE PULMÓN NO MICROCÍTICO.	166
3.2.1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS, ANTROPOMÉTRICAS Y CLÍNICAS DE LOS PACIENTES	166
3.2.2. CARACTERÍSTICAS RELACIONADAS CON EL TRATAMIENTO	169

3.2.3. EVALUACIÓN DE LA TOXICIDAD EN FUNCIÓN DEL CRITERIO EMPLEADO. .	170
3.2.3.1. RESULTADOS GLOBALES RESPECTO A REDUCCIONES DE DOSIS Y RETRASOS DE TRATAMIENTOS.	170
3.2.3.2. REDUCCIONES DE DOSIS Y RETRASOS DE TRATAMIENTOS ANALIZADOS POR PACIENTE.	171
3.2.3.3. RESULTADOS ANALIZADOS POR CICLOS RESPECTO A REDUCCIONES DE DOSIS Y RETRASOS DE TRATAMIENTOS.	176
3.2.3.4. TOXICIDAD DESARROLLADA DURANTE EL TRATAMIENTO ANALIZADA RESPECTO A LOS PACIENTES TRATADOS.	176
3.2.3.5. TOXICIDAD DESARROLLADA DURANTE EL TRATAMIENTO ANALIZADA RESPECTO A LOS CICLOS ADMINISTRADOS.	181
3.1.4. SUPERVIVENCIA	183
3.1.4.1. SUPERVIVENCIA GLOBAL.....	183
3.1.4.2. SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN	184
VII. DISCUSIÓN	187
1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA MUESTRA.....	187
1.1. CARACTERÍSTICAS ANTROPOMÉTRICAS Y DEMOGRÁFICAS	187
1.2. DIAGNÓSTICO DE BASE	189
1.3. ESQUEMAS DE TRATAMIENTO	191
2. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS EN LA POBLACIÓN GLOBAL	192
2.1. DESCRIPCIÓN DE LOS CRITERIOS DE DOSIFICACIÓN DE CARBOPLATINO EN PACIENTES OBESOS EN LA PRÁCTICA CLÍNICA HABITUAL.	192
2.1.1. MÉTODO DE DOSIFICACIÓN DE CARBOPLATINO	192
2.1.2. MÉTODO DE DETERMINACIÓN O ESTIMACIÓN DE LA TASA DE FILTRACIÓN GLOMERULAR	193
2.1.3. AJUSTES EN LOS VALORES DE CREATININA SÉRICA Y ACLARAMIENTO DE CREATININA	196

2.1.4. DESCRIPTORES DE PESO UTILIZADOS EN LA FÓRMULA DE COCKCROFT-GAULT.....	199
2.1.5. ESTUDIO GENERAL DE LA POBLACIÓN EN FUNCIÓN DEL CRITERIO DE DOSIFICACIÓN EMPLEADO	202
2.2 EVALUACIÓN DE LA TOXICIDAD EN LA POBLACIÓN DE ESTUDIO EN FUNCIÓN DEL CRITERIO EMPLEADO PARA LA DOSIFICACIÓN	203
2.2.1. REDUCCIONES DE DOSIS, RETRASOS EN EL TRATAMIENTO E INTENSIDAD DE DOSIS.....	204
2.2.2. TOXICIDAD DESARROLLADA DURANTE EL TRATAMIENTO.....	206
3. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS EN LOS DIAGNÓSTICOS MAYORITARIOS.....	209
3.1. PACIENTES DIAGNOSTICADAS DE CÁNCER DE OVARIO.....	209
3.2. PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE CÁNCER DE PULMÓN NO MICROCÍTICO	212
4. PUNTOS FUERTES Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO	214
VIII. CONCLUSIONES.....	219
IX. BIBLIOGRAFIA.....	223

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Modelo de Fish de dosificación de Carboplatino.	54
Tabla 2. Modelos de muestreo limitado propuestos para el cálculo del AUC de carboplatino.....	60
Tabla 3. Fórmulas de Jelliffe.	69
Tabla 4. Fórmulas de Wright.	71
Tabla 5. Fórmulas MDRD.....	73
Tabla 6. Fórmulas CKD-EPI.	75
Tabla 7. Situaciones clínicas en las que la estimación de la tasa de filtración glomerular mediante una ecuación es inadecuada.....	77
Tabla 8. Clasificación del estado ponderal en adultos según IMC (kg/m ²).....	81
Tabla 9. Fórmulas para calcular la SC.....	83
Tabla 10. Descriptores de peso y medida corporal.	85
Tabla 11. Escala ECOG.....	110
Tabla 12. Rango de normalidad de parámetros analíticos.	110
Tabla 13. Características demográficas, antropométricas y clínicas de los pacientes.	122
Tabla 14. Diagnóstico de base de los pacientes incluidos en el estudio.	123
Tabla 15. Variables analíticas determinadas al inicio del tratamiento.....	124
Tabla 16. Distribución de fármacos asociados al CBDCA.....	124
Tabla 17. Variables relacionadas con el tratamiento.	125
Tabla 18. Retrasos, reducciones e intensidades de dosis en la población de estudio.	126
Tabla 19. Porcentaje de pacientes que sufrieron reducción de dosis en cada ciclo y causas.....	129
Tabla 20. Porcentaje de pacientes que sufrieron retrasos en el tratamiento en cada ciclo y causas.	130
Tabla 21. Porcentaje de pacientes que desarrollaron toxicidad durante el tratamiento.	132
Tabla 22. Valores medio de hemoglobina (g/dL) de los pacientes objeto de estudio en los diferentes ciclos.....	133
Tabla 23. Valores medios de plaquetas (10 ³ cel/μL) de los pacientes objeto de estudio en los diferentes ciclos.....	134

Índice de tablas

Tabla 24. Valores medios de leucocitos (10^3 cel/ μ L) de los pacientes objeto de estudio en los diferentes ciclos.....	135
Tabla 25. Valores medios de neutrófilos (10^3 cel/ μ L) de los pacientes objeto de estudio en los diferentes ciclos.....	136
Tabla 26. Episodios de toxicidad hematológica registrados en la población durante el periodo de estudio.....	138
Tabla 27. Episodios de toxicidad no hematológica registrados en la población durante el periodo de estudio.	139
Tabla 28. Características demográficas, antropométricas y clínicas de las pacientes con cáncer de ovario.	143
Tabla 29. Variables analíticas determinadas a las pacientes con cáncer de ovario al inicio del tratamiento.....	144
Tabla 30. Distribución de fármacos asociados a CBDCA en las pacientes con cáncer de ovario.	145
Tabla 31. Variables relacionadas con el tratamiento en las pacientes con cáncer de ovario.	146
Tabla 32. Retrasos, reducciones e intensidades de dosis en las pacientes con cáncer de ovario.	147
Tabla 33. Porcentaje de pacientes con cáncer de ovario que sufrieron reducción de dosis en cada ciclo y causas.....	150
Tabla 34. Porcentaje de pacientes con cáncer de ovario que sufrieron retrasos en el tratamiento en cada ciclo y causas.....	151
Tabla 35. Porcentaje de pacientes con cáncer de ovario que desarrollaron toxicidad durante el tratamiento.....	153
Tabla 36. Valores medio de hemoglobina (g/dL) de las pacientes con cáncer de ovario en los diferentes ciclos.....	154
Tabla 37. Valores medios de plaquetas (10^3 cel/ μ L) de las pacientes con cáncer de ovario en los diferentes ciclos.	155
Tabla 38. Valores medios de leucocitos (10^3 cel/ μ L) de las pacientes con cáncer de ovario en los diferentes ciclos.	156
Tabla 39. Valores medios de neutrófilos (10^3 cel/ μ L) de las pacientes con cáncer de ovario en los diferentes ciclos.	157

Tabla 40. Episodios de toxicidad hematológica registrados en las pacientes con cáncer de ovario durante el periodo de estudio.	159
Tabla 41. Episodios de toxicidad no hematológica registrados en las pacientes con cáncer de ovario durante el periodo de estudio.	160
Tabla 42. Estadío e intención de tratamiento en pacientes con cáncer de ovario.	161
Tabla 43. Estado de los pacientes al final del estudio.	161
Tabla 44. Características demográficas, antropométricas y clínicas de los pacientes con CPNM.....	167
Tabla 45. Variables analíticas determinadas a los pacientes con CPNM al inicio del tratamiento.....	168
Tabla 46. Distribución de fármacos asociados a CBDCA en pacientes con CPNM.	169
Tabla 47. Variables relacionadas con el tratamiento en pacientes con CPNM.	170
Tabla 48. Retrasos, reducciones e intensidades de dosis en pacientes con CPNM.	171
Tabla 49. Porcentaje de pacientes con CPNM que sufrieron reducción de dosis en cada ciclo y causas.	174
Tabla 50. Porcentaje de pacientes con CPNM que sufrieron retrasos en el tratamiento en cada ciclo y causas	175
Tabla 51. Porcentaje de pacientes con CPNM que desarrollaron toxicidad durante el tratamiento.....	177
Tabla 52. Valores medio de hemoglobina (g/dL) de los pacientes con CPNM en los diferentes ciclos.	178
Tabla 53. Valores medios de plaquetas (10^3 cel/ μ L) de los pacientes con CPNM en los diferentes ciclos.	178
Tabla 54. Valores medios de leucocitos (10^3 cel/ μ L) de los pacientes con CPNM en los diferentes ciclos.	179
Tabla 55. Valores medios de neutrófilos (10^3 cel/ μ L) de los pacientes con CPNM de estudio en los diferentes ciclos.	179
Tabla 56. Episodios de toxicidad hematológica y no hematológica registrados en los pacientes con CPNM durante el periodo de estudio.....	181
Tabla 57. Episodios de toxicidad hematológica y no hematológica registrados en los pacientes con CPNM durante el periodo de estudio.....	182

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Tipos de interacciones del cisplatino con el ADN.	39
Figura 2. Distribución de porcentajes de pacientes en función del criterio de dosificación.	119
Figura 3. Distribución de los pacientes en función del criterio de dosificación y el año de inicio del tratamiento.....	120
Figura 4. Distribución de los pacientes en función del criterio de dosificación y diagnóstico.	123
Figura 5. Porcentaje de pacientes que sufrieron reducción de dosis durante el tratamiento.	127
Figura 6. Porcentaje de pacientes que sufrieron retrasos en el tratamiento.	127
Figura 7. Porcentaje de pacientes que siguen recibiendo el 100% de la dosis.	128
Figura 8. Porcentaje de pacientes que no sufrieron retrasos durante el tratamiento.	128
Figura 9. Valores medios por ciclo de las principales variables analíticas.....	137
Figura 10. Toxicidades con diferencias estadísticamente significativas, en función del criterio de dosificación, expresadas en porcentaje de ciclos administrados en los que los pacientes desarrollaron toxicidad de cualquier grado.	140
Figura 11. Porcentaje de pacientes con cáncer de ovario que sufrieron reducción de dosis durante el tratamiento.....	148
Figura 12. Porcentaje de pacientes con cáncer de ovario que sufrieron retrasos en el tratamiento.....	148
Figura 13. Porcentaje de pacientes con cáncer de ovario que siguen recibiendo el 100% de la dosis.	149
Figura 14. Porcentaje de pacientes con cáncer de ovario que no sufrieron retrasos durante el tratamiento.....	149
Figura 15. Valores medios por ciclo de las principales variables analíticas de las pacientes con cáncer de ovario.	158
Figura 16. Supervivencia global de todas las pacientes diagnosticadas de cáncer de ovario.	162
Figura 17. Supervivencia global de las pacientes con cáncer de ovario que se trataron en recaída de la enfermedad.	163

Índice de figuras

Figura 18. Supervivencia libre de progresión de las pacientes diagnosticadas de cáncer de ovario en enfermedad avanzada tratadas con CBDCA en adyuvancia/1ª línea.	164
Figura 19. Supervivencia libre de progresión de las pacientes diagnosticadas de cáncer de ovario con cirugía subóptima o estadio IV tratadas en primera línea con CBDCA..	165
Figura 20. Supervivencia libre de progresión de las pacientes diagnosticadas de cáncer de ovario en recaída tratadas con CBDCA.....	165
Figura 21. Porcentaje de pacientes con CPNM que sufrieron reducción de dosis durante el tratamiento.....	172
Figura 22. Porcentaje de pacientes con CPNM que sufrieron retrasos en el tratamiento.	172
Figura 23. Porcentaje de pacientes con CPNM que siguen recibiendo el 100% de la dosis.	173
Figura 24. Porcentaje de pacientes con CPNM que no sufrieron retrasos durante el tratamiento.....	173
Figura 25. Valores medios por ciclo de las principales variables analíticas de los pacientes con CPNM.	180
Figura 26. Supervivencia global de los pacientes diagnosticados con CPNM en estadio III/IV tratados en 1ª línea con intención paliativa.	183
Figura 27. Supervivencia libre de progresión de los pacientes diagnosticados con CPNM en estadios III/IV tratados en 1ª línea con intención paliativa.	184

ABREVIATURAS Y SIGLAS

AAS: espectrofotometría de absorción atómica sin llama.

ACPS-CP: *Advisory Committee for Pharmaceutical Science and Clinical Pharmacology*

ADN: ácido desoxirribonucleico

ASCO: *American Society of Clinical Oncology*

AUC: área bajo la curva de concentración plasmática frente al tiempo

C: concentración plasmática

CBDCA: carboplatino

CG: Cockcroft-Gault

CK: creatinin quinasa

CKD-EPI: *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation*

ClCr: aclaramiento de creatinina

C_{máx}: concentración máxima

Cr: creatinina

Cs: creatinina sérica

CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*

CTR: copper transporter

DE: desviación estándar

DR: dosis relativa

DTPA: *diethylenetriaminepentaacetic acid*

EC: ensayo clínico

ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*

Abreviaturas y Siglas

EDTA: *ethylenediamine tetraacetic acid*

MPE: *mean percentage error*

ERC: enfermedad renal crónica

FDA: *Food and Drug Administration*

FIGO: *The International Federation of Gynecology and Obstetrics*

GEDEFO: Grupo español para el desarrollo de la farmacia oncológica

GOG: *Gynecologic Oncology Group*

GOT/AST: transaminasa glutámico oxalacética/Aspartato-aminotransaminasa

GPT/ALT: transaminasa glutámico-pirúvica/Alanino-aminotransaminasa

HCUVA: Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca

HTA: hipertensión arterial

HOPA: Hematology/Oncology Pharmacy Association

HR: hazard ratio

IARC: Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer

IC: intervalo de confianza

ID: intensidad de dosis

IDMS: *Isotope Dilution Mass Spectrometry*

IDR: intensidad de dosis relativa

IgE: inmunoglobulina E

IMC: índice de masa corporal

IQR: rango intercuatílico

IRC: insuficiencia renal crónica

JCTLM: *Joint Committee on Traceability in Laboratory Medicine*

MDRD: *Modification of Diet in Renal Disease*

NCI-CTPE: *National Cancer Institute - Cancer Therapy Evaluation Program*

NIDDK: *National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease*

NIST: *National Institute of Standards and Technology*

NONMEM: *non-linear mixed effects modeling*

OMS: Organización Mundial de la Salud

PA: peso ajustado

PCr: concentración de creatinina sérica

PIA: peso ideal ajustado

PM: peso magro

PNP: peso normal predicho

PR: peso real

PT: peso total

RDT: radioterapia

RMSE: *root-mean-squared prediction error*

SC: superficie corporal

SEER: *Surveillance, Epidemiology, and End Result Program*

SEEDO: Sociedad Española para el Estudios de la Obesidad

SG: supervivencia global

SLP: supervivencia libre de progresión

Tc: tecnecio

Abreviaturas y Siglas

TFG: tasa de filtrado glomerular

TNF: factor de necrosis tumoral

TNM: *tumor-node-metastasis*

UCr: concentración de creatinina urinaria

UF Pt: platino ultrafiltrable

UPP: unión a proteínas plasmáticas

V: tasa de flujo urinario

Vd: volumen de distribución

COMUNICACIONES

Los resultados de la tesis han sido presentados parcialmente en cuatro comunicaciones en diferentes Congresos Nacionales.

1.- Ramírez Roig C, Barceló Cárceles A, Turrez Frieiro EV, Olmos Jiménez R, Alonso Romero JL, Díaz-Carrasco MS. Dosificación de carboplatino en pacientes obesos. I Congreso Nacional de Oncología Médica y Farmacia Oncológica. Tendiendo Puentes. Toledo, España, Noviembre 2013. Póster.

2.- Ramírez Roig C, Velasco Costa J, Tomás Luiz A, Espuny Miró A, Alonso Romero JL, Díaz-Carrasco MS. Dosificación de carboplatino en pacientes obesas con cáncer de ovario. IV Congreso Nacional de Oncología Médica y Farmacia Oncológica. Tendiendo Puentes. Toledo, España, Noviembre 2016. Póster.

3.- Ramírez Roig C, Díaz-Carrasco MS, Alonso Romero JL, Ros Martines S, Olmos Jimenez R, Espuny Miró A. Utilización de carboplatino en pacientes obesos con cáncer de pulmón no microcítico. IV Congreso Nacional de Oncología Médica y Farmacia Oncológica. Tendiendo Puentes. Toledo, España, Noviembre 2016. Póster.

4.- Ramírez Roig C, Espuny Miró A, Almanchel Rivadeneyra M, Díaz-Carrasco MS. Controversias sobre los criterios de dosificación de carboplatino en pacientes obesos. III Jornadas Doctorales de la Universidad de Murcia. Murcia, España, Mayo 2017. Póster. Fecha aceptación: 23/02/2017.

I. RESUMEN

I. RESUMEN

Objetivos: Los objetivos principales del estudio fueron: 1) Describir los criterios de dosificación de carboplatino en pacientes obesos en la práctica clínica habitual en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. 2) Evaluación de la toxicidad en función del criterio empleado. 3) Evaluación de la efectividad en los diagnósticos mayoritarios en función del criterio empleado.

Metodología: Estudio observacional, retrospectivo, descriptivo, incluyendo todos los pacientes obesos ($IMC > 30 \text{ kg/m}^2$) que comenzaron tratamiento con carboplatino entre el 1 de enero de 2012 y el 31 de enero de 2015. Se recogieron variables de caracterización del paciente, enfermedad y tratamiento. Como variables resultado se recogieron: el método de cálculo de la dosis de carboplatino, criterio de dosificación, otras aproximaciones en la dosificación de carboplatino, retrasos en el tratamiento, reducciones de dosis, intensidad de dosis relativa, reacciones adversas y gravedad (CTCAE v. 4.0) así como la supervivencia global y supervivencia libre de progresión en los diagnósticos mayoritarios.

Conclusiones: 1) El empleo de la fórmula de Calvert, para un AUC objetivo y utilización de la fórmula de Cockcroft Gault para la estimación de la tasa de filtración glomerular ha sido el método de dosificación de carboplatino en la práctica clínica habitual en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. 2) Los descriptores de peso utilizados en la fórmula de Cockcroft Gault fueron el peso real y el peso ideal ajustado en proporciones similares. 3) Las estrategias de dosificación mediante la utilización de dosis máximas o dosis fija han sido minoritarias. 4) Se observó una mayor utilización del peso ideal ajustado en pacientes con mayor obesidad, así como en pacientes con diabetes. 5) En la población general, la tendencia al desarrollo de toxicidad durante el tratamiento fue mayor en el grupo dosificado por peso real. 6) En el análisis de toxicidad por ciclos administrados, el grupo dosificado por peso real desarrolló mayor toxicidad, alcanzando diferencias significativas en trombopenia, neutropenia, elevación de la GOT e hiporexia. 7) Los diagnósticos mayoritarios en el presente estudio fueron el cáncer de ovario y el cáncer de pulmón no microcítico. La efectividad en términos de supervivencia global y supervivencia libre de progresión, al comparar los grupos

Resumen

dosificados por peso real y peso ideal ajustado dentro de cada patología, no mostraron diferencias estadísticamente significativas.

II. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

II. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

1. CARBOPLATINO

1.1. COMPLEJOS DE PLATINO

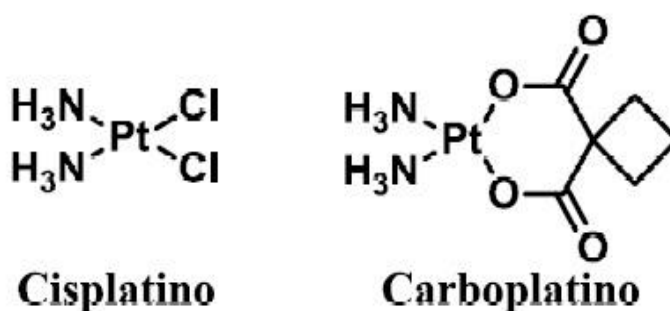
La historia del platino como componente de complejos metálicos con actividad anticancerosa comenzó con la observación de las propiedades antineoplásicas del complejo cis-diamino dicloroplatino (II) (cisplatino) en 1965¹. Este descubrimiento accidental surgió del estudio del efecto del campo eléctrico en el crecimiento de bacterias *Escherichia coli* (*E. coli*) utilizando electrodos de platino. Las bacterias dejaban de dividirse una hora después de pasar corriente eléctrica a través del cultivo. Debido a que durante la electrólisis estaban presentes en la disolución iones cloruro y amoníaco se formaron varios complejos de platino, entre ellos el cis-diaminodicloroplatino (II), que demostró ser el más efectivo inhibiendo el crecimiento bacteriano.

Las terapias anticancerosas cambiaron radicalmente desde el descubrimiento de este complejo. En la década de los 70, el cisplatino se incluyó en numerosos protocolos de tratamiento en régimen de monoterapia, o como parte de una quimioterapia combinada, para tratar diversos tumores. La alta actividad de este fármaco contra tumores urogenitales, carcinomas cervicales y otros tipos de tumores como melanoma, osteosarcoma y neuroblastoma; así como, los problemas de toxicidad asociados (nefrotoxicidad, ototoxicidad, emesis, neurotoxicidad)² impulsaron el estudio y desarrollo de moléculas de nueva generación basadas en platino, que fueran análogos en su actividad antitumoral pero reduciendo su toxicidad. Fue entonces, durante las décadas de 1970 y 1980, cuando se desarrollaron nuevos fármacos como el carboplatino y el oxaliplatino³. En marzo de 1989, la compañía Bristol-Myers Squibb obtuvo la aprobación de la FDA (Food and Drug Administration) para comercializar el carboplatino bajo el nombre comercial de Paraplatin^{®4}.

1.2. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

1.2.1. PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

El carboplatino (CBDCA) es un compuesto inorgánico de metal pesado que contiene un átomo central de platino. Tiene propiedades bioquímicas similares al cisplatino y difiere en su estructura química en el hecho de poseer un ligando bidentado de dicarboxilato, mucho más estable, en vez de los ligandos cloro como grupo exterior. Dicho cambio estructural confiere al carboplatino una menor reactividad química^{5,6}.



Los complejos de platino se clasifican dentro del grupo de antineoplásicos que actúan sobre el ADN. Respecto a su mecanismo de acción, existen tres procesos bien diferenciados:

1. Acumulación de platino intracelular: la entrada en las células se puede producir mediante transporte pasivo (difusión simple y facilitada) y/o por transporte activo. Dependiendo del tipo de célula, pueden estar involucrados distintos tipos de transportadores como pueden ser la bomba $\text{Na}^+/\text{K}^+\text{-ATP}_{\text{asa}}$, o las distintas proteínas transportadoras que se encuentran en la membrana, destacando los transportadores de cobre 1 y 2 (CTR1 y CTR2)^{7,8,9,10,11}.

2. Activación del complejo: se han propuesto dos hipótesis de activación del carboplatino¹²:

- Hipótesis de acuación: es la más aceptada, sosteniendo un modelo de activación similar al cisplatino donde, una vez dentro de la célula, se produce el

desplazamiento del ligando por una molécula de agua, quedando así el fármaco activo cargado positivamente $[PtCl(H_2O)(NH_3)_2]^+$. Debido a la estructura del carboplatino, la hidrólisis inicial se produce de manera más lenta que en el cisplatino, formándose un derivado monoacuoy, por tanto, una forma monofuncional de reacción con el ADN, a diferencia del cisplatino donde el fármaco activo puede presentarse en varias formas: dicloro, cloroacuoy (clorohidroxi) y diacuoy (dihidroxi) e incluso formando dipolímeros¹³.

- Hipótesis de activación: en la cual la activación del profármaco no implicaría principalmente la acuación, sino más bien una reacción con nucleófilos que contengan azufre como el glutatión, la tiourea o la metalotioneína¹⁴.

3. Formación de aductos responsables de la apoptosis: actualmente está aceptado que la unión de los complejos de platino con el ADN genómico es la causa principal de sus propiedades antitumorales^{15,16}. Los complejos de platino activados son agentes electrofílicos capaces de reaccionar con átomos nucleofílicos de las bases nucleicas del ADN, causando una distorsión en la estructura de doble hélice que conlleva una inhibición en los procesos normales del núcleo, dando como resultado la producción de errores de transcripción y la imposibilidad de la separación de las cadenas de ADN para la replicación.

Se han propuesto distintos tipos de interacciones de los complejos de platino con el ADN (Figura 1)¹⁷, desde la interacción monoaducto y cruzamientos intercatenarios, hasta la posibilidad de cruzamientos intracatenarios e incluso la interacción de los complejos de platino con el ADN y, al mismo tiempo, con proteínas^{18,19}.

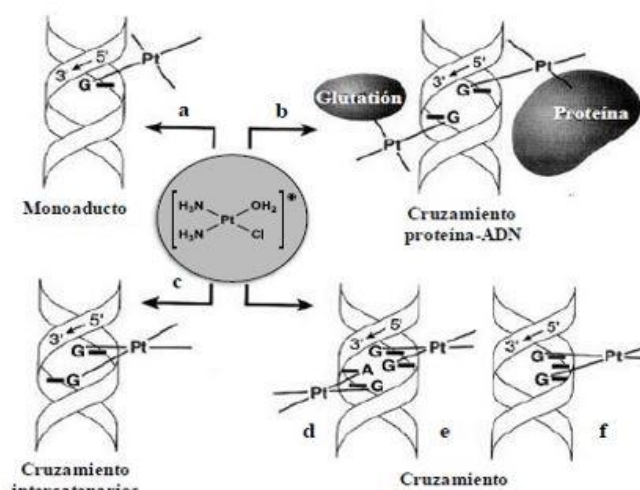


Figura 1. Tipos de interacciones del cisplatino con el ADN.

Existen varios aductos posibles; sin embargo, los que se dan en mayor porcentaje son aquellos que se producen entre dos guaninas contiguas de la misma hebra, o entre una adenina y una guanina, ya que los N7 de estas moléculas, localizados en el surco mayor de la doble hélice, son los lugares de unión más accesibles, además de ser unos nucleófilos muy reactivos para este tipo de complejos^{20,21}.

Los tipos de interacciones que se producen entre el cisplatino y el carboplatino con el ADN son similares, aunque difieren en la cinética de formación de los cruzamientos. Los cruzamientos intercatenarios máximos ocurren a las 18 horas después de la exposición al carboplatino en comparación con 6-12 horas para el cisplatino; de igual forma, la interacción entre los complejos de platino con el ADN y proteínas alcanzan su máximo 6 horas más tarde con la exposición al carboplatino en comparación con cisplatino. La tasa de eliminación de las reticulaciones con carboplatino es más lenta que la del cisplatino. Esta tasa más lenta de inicio y de eliminación de enlaces cruzados del carboplatino es debida a una lenta velocidad de formación de aductos mono funcionales (por la mayor estabilidad del grupo dicarboxilato) y/o a una menor tasa de conversión de monoadductos a enlaces cruzados⁶.

Aunque se considera no específica del ciclo celular, la citotoxicidad del carboplatino aumenta con la exposición durante la fase S y con el aumento de las tasas de infusión (24 horas frente a 1 hora). El carboplatino provoca la detención del ciclo celular en la fase G2 induciendo la muerte celular programada o apoptosis²².

1.2.2. PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

El carboplatino tiene baja biodisponibilidad vía oral (4,3-11,7%), por ello y por los efectos gastrointestinales que produce, no se administra por dicha vía en la práctica clínica²³. La principal vía de administración es la vía parenteral, debiéndose evitar la vía subcutánea, intramuscular, intrapleurales e intratecales por su posible acción vesicante²⁴. También puede administrarse vía intraperitoneal en caso de carcinomatosis peritoneal por tumores sensibles al fármaco, ya que las concentraciones plasmáticas máximas alcanzadas por esta vía son 5 veces menores que administrándose vía intravenosa, pudiendo conseguir altas concentraciones a nivel local asociadas a una menor toxicidad^{25,26}.

El carboplatino está presente en el suero como dos especies: carboplatino y un platino libre descarboxilado²⁷.

Se distribuye principalmente en hígado, piel, riñón y tejido tumoral. Su volumen aparente de distribución es de 16 L/m² (basado en dosis de 300 a 500 mg/m²)^{28,29,33}.

Presenta muy baja unión a proteínas plasmáticas (10-24%)²⁶; no obstante, se han obtenido valores más altos al final de una infusión continua de 24 horas o 24 horas después de una infusión de 1 hora³⁰. Esto sugiere que los productos de degradación o metabolitos del carboplatino se unen irreversiblemente a las proteínas plasmáticas conforme pasa el tiempo después de la administración, eliminándose lentamente con una vida media mínima de 5 días^{28,33}.

Tiene un metabolismo hepático escaso, metabolizándose principalmente por hidrólisis.

La farmacocinética del carboplatino sigue un modelo bicompartimental, donde la eliminación desde el compartimento central es proporcional a la tasa de filtración glomerular y el volumen de distribución del compartimento central parece correlacionarse con el volumen del líquido extracelular²⁶.

En cuanto a la eliminación, en pacientes con aclaramiento de creatinina (ClCr) ≥ 60 mL/min que reciben carboplatino a dosis de 300 a 500 mg/m², las concentraciones plasmáticas disminuyen bifásicamente siguiendo una cinética de primer orden, con una vida media en la fase alfa de 1,1 a 2 horas y de 2,6 a 5,9 horas en la fase beta.

El aclaramiento corporal total y el tiempo medio de residencia permanencia de carboplatino se estiman en 73 mL/min y 3,5 horas respectivamente^{28,29,33}.

El valor de la C_{máx} y el del AUC se incrementan linealmente en relación con la dosis. Por lo tanto, en el rango de dosis estudiado, el carboplatino muestra una farmacocinética lineal dosis independiente en los pacientes con aclaramiento de creatinina ≥ 60 mL/min^{28,29,33}.

La vía de eliminación mayoritaria del carboplatino es la excreción renal, principalmente mediante el proceso de filtración glomerular, seguido de escasa reabsorción tubular³¹, y siendo poco probable el proceso de secreción a este nivel, lo que podría explicar su menor nefrotoxicidad²⁶. En menor medida existe un aclaramiento de carboplatino por vía no renal debido a la unión irreversible a tejidos o a proteínas plasmáticas³². Los pacientes con aclaramiento de creatinina ≥ 60 mL/min excretan el 70% de la dosis de carboplatino en la orina en 24h, la mayor parte en un periodo aproximado de 12 a 16 h. Una parte de la dosis, del 2 al 3%, se elimina como platino entre las 48 y 96 horas²⁹.

En los pacientes con aclaramiento de creatinina < 60 mL/min, tanto el aclaramiento renal como el aclaramiento corporal total de carboplatino disminuyen con la disminución del aclaramiento de creatinina²⁹.

1.3. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

El carboplatino es un fármaco activo frente a diversos tumores. Las indicaciones incluidas en su ficha técnica son:

- Carcinoma avanzado de ovario de origen epitelial.
- Carcinoma pulmonar de células pequeñas en asociación con otros antineoplásicos.
- Carcinoma epidermoide de cabeza y cuello avanzado en régimen de poliquimioterapia.
- Tratamiento neoadyuvante del carcinoma de vejiga invasivo (estadios B y C de Jewett) y de la enfermedad avanzada, formando parte de regímenes de poliquimioterapia.

Más allá de dichas indicaciones, el carboplatino es usado para el tratamiento de otros tumores, entre los que podemos destacar: cáncer de mama metastásico, cáncer cervical recurrente o metastásico, cáncer de endometrio, cáncer de esófago, linfoma de hodgkin en recaída o refractario, mesotelioma pleural maligno, melanoma avanzado o

metastásico, cáncer de pulmón no microcítico, sarcoma de Ewing, osteosarcoma, seminomas, cáncer de tiroides y en adenocarcinomas de origen desconocido^{28, 33}.

1.4. EFECTOS ADVERSOS

1.4.1. TOXICIDAD HEMATOLÓGICA

La toxicidad limitante de dosis más importante del carboplatino es la mielosupresión, especialmente la trombocitopenia, que aparece en un 62% de los casos tratados en monoterapia, siendo de grados 3/4 del 25% al 35%. El nadir de plaquetas ocurre a las 3 semanas después de la terapia y se recupera dentro de las 4-5 semanas. También es frecuente la aparición de leucopenia (85%; los grados 3/4: 15% a 26%), anemia (71% a 90%; grados 3/4: 21%) y neutropenia (67%; grados 3/4: 16% a 21%)³³.

Los factores de riesgo que predisponen a los pacientes a las formas más graves de la mielosupresión, incluyen principalmente: recuentos de células sanguíneas iniciales bajos, insuficiencia renal, mal estado general, quimioterapia previa y edad avanzada. Existe una fuerte correlación entre la farmacocinética del fármaco, en particular el AUC, y la gravedad de los efectos adversos hematológicos³⁴.

1.4.2. TOXICIDAD GASTROINTESTINAL

El carboplatino se clasifica dentro de los fármacos antineoplásicos con un potencial emetógeno moderado; sin embargo, los pacientes previamente tratados con terapia emetógena, especialmente con cisplatino, son más propensos a experimentar vómitos. Los vómitos se producen en un 65-81% de los pacientes tratados y las náuseas en un 10-15%³³. Es un fármaco asociado a emesis retardada, es decir, las náuseas y vómitos aparecen a partir de las 24 horas de la administración del fármaco, pudiendo persistir por varios días. Normalmente requieren un tratamiento profiláctico con dexametasona y un antagonista 5-HT₃³⁵.

Otros efectos gastrointestinales descritos con el carboplatino incluyen dolor abdominal (17%), estreñimiento (6%), diarrea (6%), disgeusia (1%) y mucositis ($\leq 1\%$)³³.

1.4.3. NEFROTOXICIDAD

Debido a la estabilidad del carboplatino, y a la escasa reabsorción y secreción tubular, menos cantidad de fármaco es activado en los túbulos renales en comparación con cisplatino³⁶. Por lo tanto, la incidencia de nefrotoxicidad inducida por el carboplatino es mucho menor que con el cisplatino^{36,37}. Sin embargo, puede causar efectos nefrotóxicos, especialmente en pacientes con insuficiencia renal o aquellos que reciben dosis altas. También se han descrito casos de insuficiencia renal aguda, en pacientes tratados previamente con cisplatino, causada principalmente por una lesión directa sobre los túbulos renales que conduce a necrosis tubular³⁶.

El aclaramiento de creatinina (ClCr) es el indicador más sensible de la función renal en los pacientes tratados con carboplatino. El 27% de los pacientes con un ClCr basal > 60 mL/min, mostraron una reducción por debajo de este valor durante el tratamiento con carboplatino. La creatinina sérica aumentó en un 6% y la uricemia en un 5% de los pacientes. Esta elevación suele ser leve y, aproximadamente en la mitad de los pacientes, es reversible. En pacientes previamente tratados, especialmente con cisplatino, puede observarse un aumento de la incidencia de elevación de la creatinina sérica y/o azoemia²⁸.

1.4.4. ALTERACIONES ELECTROLÍTICAS

La hiponatremia (29% a 47%), hipomagnesemia (29% a 43%), hipocalcemia (22% a 31%) e hipocalemia (20% a 28%) son las alteraciones de electrolitos más relevantes en relación a la terapia con carboplatino³³.

La hipomagnesemia parece ser la manifestación más común de la nefrotoxicidad, aunque aparece con menos frecuencia que con cisplatino^{38,39}.

1.4.5. HEPATOTOXICIDAD

La elevación de las enzimas hepáticas (GOT 15-19%), fosfatasa alcalina (24-37%), y/o hiperbilirrubinemia (5%) son los trastornos más frecuente a nivel hepático, siendo de carácter leve y reversible en aproximadamente la mitad de los pacientes²⁸.

1.4.6. OTOTOXICIDAD

La ototoxicidad es un efecto adverso poco común, apareciendo en un 1% de los casos tratados con dosis convencionales. El carboplatino es menos ototóxico que el cisplatino⁴⁰, aunque puede aumentar la incidencia de esta toxicidad en pacientes tratados con dosis altas⁴¹. Es más evidente en los pacientes pediátricos que reciben dosis altas de carboplatino en combinación con otros agentes ototóxicos, principalmente con aminoglucósidos³³.

1.4.7. TRASTORNOS VISUALES

En raras ocasiones se han observado alteraciones visuales (1%), incluyendo la pérdida de visión y/o cambios en la percepción de la luz y de los colores. El riesgo es mayor con dosis altas de carboplatino o en pacientes con insuficiencia renal. La visión tiende a recuperarse totalmente o en gran medida una semana después tras interrumpir la terapia^{28,42}.

1.4.8. HIPERSENSIBILIDAD/REACCIONES ANAFILÁCTICAS

Durante la terapia con carboplatino pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad. La incidencia de dichas reacciones inducidas por carboplatino se ha estimado en el rango del 1 al 44%. La mitad de las reacciones observadas son moderadas o graves⁴³. La aparición de estas reacciones durante el primer ciclo de tratamiento no es muy frecuente; de hecho, la incidencia se ve aumentada a medida que el paciente recibe más ciclos⁴⁴. El riesgo de sufrir una reacción de hipersensibilidad durante los cinco primeros ciclos es menor a un 1%⁴⁵, aumentando significativamente al 6,5% con el sexto ciclo⁴⁶, hasta alcanzar una incidencia del 27% en aquellos pacientes que reciben más de siete ciclos^{43,47,48}.

Diversos factores, como tener un historial previo de alergia a fármacos y/o a componentes ambientales, la administración del fármaco a mayor velocidad y los retratamientos con carboplatino después de un periodo libre de carboplatino superior a 12 meses, han sido relacionados con una mayor incidencia de reacciones de hipersensibilidad⁴⁹. Así pues, en pacientes tratados con carboplatino en tercera línea la incidencia de las reacciones de hipersensibilidad aumenta hasta un 44%^{43,50}. Dichas reacciones se observaron generalmente tras una mediana de 8 ciclos^{43,46,51}; no obstante, Markman y col., observaron una incidencia máxima en el segundo ciclo en pacientes tratados con carboplatino en segunda línea⁴³.

Respecto al mecanismo de las reacciones de hipersensibilidad, aún no está del todo establecido. Pueden ocurrir pasados unos minutos tras la administración o días después de la infusión. Los síntomas tempranos, típicos de la anafilaxia, se manifiestan como erupciones cutáneas (prurito, principalmente en las palmas de las manos y plantas de los pies, urticaria, hinchazón facial y eritema), disfunción respiratoria (respiración sibilante, disnea) y molestias gastrointestinales (dolor abdominal, calambres, diarrea). Estos síntomas podrían atribuirse a reacciones de hipersensibilidad tipo I o inmediata^{43,45,52,53}, producidos por la liberación de histamina y otros mediadores de la inflamación, desde los mastocitos y basófilos, al unirse la inmunoglobulina E (IgE) (aumentada en pacientes sensibilizados al carboplatino cuando se re-exponen al fármaco) a sus receptores. Respecto a la reacción inflamatoria retardada, que se presenta horas o incluso días después de la infusión, podría ser explicada mediante reacciones de hipersensibilidad tipo IV^{43,54}. En este tipo de reacciones, el antígeno es presentado a través del complejo mayor de histocompatibilidad a los linfocitos T previamente sensibilizados, lo que provoca un aumento en la producción de diferentes citoquinas como la interleucina 6 (IL-6) o el factor de necrosis tumoral (TNF). Otros síntomas como el bronco-espasmo y la hipotensión pueden explicarse a partir de modelos de hipersensibilidad en los cuales está implicada la serotonina⁵⁵. Las reacciones de hipersensibilidad se tratan generalmente con la terapia estándar a base de adrenalina, corticoides y antihistamínicos²⁸.

1.4.9. NEUROPATÍA PERIFÉRICA

La neuropatía periférica, que consiste principalmente en parestesias leves, se produce en aproximadamente el 4-6% de los pacientes tratados⁵⁶. El carboplatino se considera menos neurotóxico que el cisplatino⁵⁷; sin embargo, puede empeorar la neuropatía periférica inducida por éste en el 30% de los casos²⁸. La neuropatía periférica no es un efecto adverso muy frecuente cuando se administra a dosis convencionales, aunque su aparición suele estar asociado a la administración de dosis altas de carboplatino⁵⁸. El tratamiento prolongado con carboplatino puede resultar en neurotoxicidad acumulativa, especialmente en pacientes que han recibido previamente terapia con otros fármacos neurotóxicos como cisplatino o etopósido o pacientes mayores de 65 años^{56,58}.

1.4.10. OTROS EFECTOS ADVERSOS

Otros efectos adversos observados en menor medida en pacientes tratados con carboplatino incluyen astenia (8%) y alopecia (3%), principalmente en aquellos que estaban siendo tratados con otros agentes antineoplásicos. En un 5% de los pacientes han aparecido efectos indeseables respiratorios, cardiovasculares, mucocutáneos, genitourinarios y musculoesqueléticos. Se ha producido la muerte por episodios cardiovasculares (insuficiencia cardíaca, embolismo, accidente cerebrovascular) en menos del 1% de los pacientes, aunque no está claro si ello está relacionado con la quimioterapia o con las enfermedades concomitantes. Tras la comercialización del fármaco también se han descrito casos de reacciones producidas en el lugar de la inyección (enrojecimiento, tumefacción y dolor), hipertensión, malestar general y anorexia²⁸.

1.4.11. EFECTOS ADVERSOS A LARGO PLAZO

Existe alguna evidencia de que los compuestos de platino son mutagénicos. En el tratamiento del cáncer de ovario, la terapia a base de platino se ha asociado con un mayor riesgo de malignidad secundaria, principalmente: leucemia mieloide aguda, síndromes mielodisplásicos, leucemia linfoblástica aguda y leucemia mieloide crónica.

En un estudio donde se incluyeron 28.971 pacientes con cáncer de ovario, tratadas con platino, 96 pacientes desarrollaron leucemia secundaria. Los autores concluyen que el riesgo de desarrollar una leucemia secundaria cuando se trata con platinos puede multiplicarse por cuatro, aunque la magnitud del riesgo depende de la dosis acumulativa del fármaco y la duración del tratamiento. Sin embargo, en la evaluación de los riesgos y los beneficios de la quimioterapia basada en platino en el tratamiento del cáncer de ovario, los beneficios de supervivencia superan el riesgo de malignidad secundaria⁵⁹.

1.5. MODELOS DE DOSIFICACIÓN DE CARBOPLATINO

Las pautas de administración de la quimioterapia requieren un estricto control beneficio-riesgo. Una de las características que definen los tratamientos quimioterápicos es la variabilidad en la respuesta clínica y en la toxicidad producida. Al estudiar la relación existente entre la concentración plasmática del fármaco y su respuesta clínica reducimos una pequeña parte de dicha variabilidad, tanto en términos de eficacia como de toxicidad.

En el caso que nos concierne, el carboplatino presenta una cinética de eliminación de primer orden. La cantidad de fármaco eliminado es proporcional a la concentración plasmática, eliminándose una fracción constante por unidad de tiempo. El área comprendida bajo la curva de concentración plasmática frente al tiempo (AUC) es proporcional a la dosis administrada y se asocia tanto con la gravedad de la toxicidad como con el efecto terapéutico del fármaco^{27,60}. El aclaramiento del carboplatino depende principalmente de la función renal y se correlaciona mejor con la tasa de filtración glomerular (TFG) que con la superficie corporal (SC)^{61,62}. Asimismo, varios estudios demuestran que también hay una relación lineal entre el AUC y la TFG^{25,23,63}. Se han desarrollado fórmulas para el cálculo de la dosis de carboplatino basado en estos parámetros. Estas fórmulas, comparadas con el cálculo empírico de la dosis basado en la superficie corporal, permiten el ajuste basándose en la función renal del paciente antes de recibir el tratamiento, lo que de otra forma podría resultar tanto en una dosificación subterapéutica (en pacientes con función renal superior a la esperada) o sobredosificación (en pacientes con insuficiencia renal)²⁸. La dosificación del

carboplatino basada en el AUC en vez de usar la SC supuso una gran reducción en la variabilidad interindividual.

Se han realizado múltiples estudios farmacocinéticos en poblaciones específicas de pacientes, con el objetivo de cuantificar la influencia de diversas covariables o predictores antropométricos, bioquímicos, fisiopatológicos, etc., sobre la variabilidad en la farmacocinética de la población diana con pautas posológicas normalizadas, consideradas seguras y efectivas. En el caso del carboplatino, se han desarrollado tres tipos de métodos para realizar un ajuste de dosis individualmente: métodos descriptivos, métodos de muestreo limitado y métodos bayesianos.

1.5.1. MÉTODOS DESCRIPTIVOS

Estos métodos permiten la estimación de la dosis necesaria para alcanzar un nivel objetivo de exposición sistémica a partir de datos antropométricos, biológicos y fisiológicos de los pacientes como son: peso corporal, edad, sexo, creatinina sérica y TFG. Estos métodos no requieren datos de concentraciones plasmáticas, basándose en la relación estrecha existente entre el parámetro farmacocinético seleccionado (aclaramiento de carboplatino) y el parámetro utilizado para la individualización de la dosis (creatinina sérica como índice de la función renal)^{64,65}.

MODELOS PARA ESTIMAR LA RESPUESTA FARMACODINÁMICA

Proporcionan una estimación de la dosis más adecuada para lograr algún objetivo predefinido basado en las características observables de los pacientes. Este método no permite la incorporación de datos de medición (por ejemplo, la concentración plasmática del fármaco o el nadir de plaquetas).

1.5.1.1. MODELO DE EGORIN

Fue uno de los primeros algoritmos desarrollados para la individualización de la dosis de carboplatino. Egorin propone un esquema de dosificación que predice la trombocitopenia inducida por carboplatino, puesto que es la principal toxicidad limitante de dosis. Para ello, se basa en la relación lineal existente en pacientes no tratados previamente, entre el AUC y el porcentaje de reducción en el recuento de

plaquetas a las 2 o 3 semanas después de la administración del carboplatino. Además, el aclaramiento de carboplatino se correlaciona linealmente con la función renal, principalmente con la TFG, ya que los mecanismos compensatorios como la secreción tubular, son mínimos en caso de insuficiencia renal.

Con estas fórmulas se puede calcular la dosis de carboplatino para cualquier paciente basado en el aclaramiento de creatinina (ClCr), superficie corporal, recuento de plaquetas previo al tratamiento y el nadir de plaquetas esperado, y si los pacientes han sido previamente tratados o no.

En el estudio⁶⁶ realizado se incluyeron 22 pacientes que recibieron 38 ciclos de carboplatino cada 4 o 5 semanas, para el tratamiento de diversas enfermedades malignas. Se calculó la dosis en función del ClCr medido mediante orina de 24 horas, (el rango de ClCr de los pacientes incluidos en el estudio fue de 6 a 83 mL/min, 13 de los 22 pacientes presentaron ClCr<60 mL/min) y se clasificaron los pacientes en pretratados o no. Todos, excepto 2 pacientes, habían recibido quimioterapia/radioterapia anteriormente. Se llevó a cabo un estudio farmacocinético y farmacodinámico del que se establecieron dos relaciones:

- Modelo farmacocinético: $CL_{\text{carboplatino}} = 0,92 \times CL_{Cr} \text{ (mL/min)} + 36,7$
- Modelo farmacodinámico, donde el porcentaje de reducción en el recuento de plaquetas (%R_{plaquetas}) viene determinado por las siguientes ecuaciones:

$$\%R_{\text{plaquetas}} = 0,72 \times AUC + 48,5 \text{ (pacientes pretratados)}$$

$$\%R_{\text{plaquetas}} = 0,72 \times AUC + 31,2 \text{ (pacientes no pretratados)}$$

Se combinaron las dos fórmulas dando como resultado:

$$\text{Dosis (mg/m}^2\text{)} = 0,091 \times \left[\frac{ClCr}{SC} \right] \times (\%R_{\text{plaquetas}} - A) + 86$$

Donde A = 0 en pacientes no pretratados y A = 17 si son pacientes pretratados.

Más tarde los autores re-analizaron los datos mediante un análisis de covarianza llegando a la siguiente ecuación:

$$\text{Dosis (mg/m}^2\text{)} = 317 \times (\%R_{\text{plaquetas}} - A) \times \left[\frac{\text{ClCr}}{\text{SC}} \right] + 447$$

Donde A = 82,1 si el paciente no es pretratado y 92,4 si se había tratado previamente.

CL_{carboplatino}(mL/min): Aclaramiento del carboplatino; $\%R_{\text{plaquetas}} = \frac{P_0 - P_1}{P_0} \times 100$: porcentaje de reducción del recuento de plaquetas P₀= recuento de plaquetas preinfusión; P₁=nadir de plaquetas esperado postinfusión; AUC: área bajo la curva; ClCr(mL/min): Aclaramiento de creatinina; SC(m²): superficie corporal .

Analizando la segunda ecuación, Fish y col.⁶⁷ concluyen que para dosis superiores a 447 mg/m² la ecuación no da resultado. Al despejar de la ecuación (asumiendo que es un paciente no pretratado) el porcentaje de reducción en el recuento de plaquetas obtenemos la siguiente ecuación:

$$\%R_{\text{plaquetas}} = 82,1 - \left[\frac{\text{SC}}{\text{ClCr}} \right] \times \left(\frac{447 - D}{317} \right)$$

Considerando el rango fisiológico: ClCr 10-130 mL/min y SC 1,3-1,8 m², el valor máximo y mínimo para el cociente SC/ClCr sería aproximadamente entre 100 y 6 respectivamente. Al calcular el $\%R_{\text{plaquetas}}$ para una dosis de 200 mg/m² en pacientes no tratados previamente se obtiene un rango del 4 al 78%; asimismo, para dosis de 400 mg/m² el rango esperado se encuentra entre el 67-81%. Sin embargo, a dosis de 447 mg/m² el $\%R_{\text{plaquetas}}$ es independiente del cociente SC/ClCr; en consecuencia, para dosis superiores a 447 mg/m² si hay un aumento del ClCr para una SC dada, se traduciría en una mayor reducción en el recuento de plaquetas, demostrando así la ineficacia de la ecuación. Ante este hecho, Egorin respondió que solo la ecuación 1 fue validada mediante estudios prospectivos. Además, la validez de la ecuación se conservaba solo entre los valores de AUC de 2,4 a 4,2 mg/mL x min. Con valores fuera de este rango perdía la linealidad.

En conclusión, el modelo de Egorin parece tener alguna utilidad en la determinación de las dosis de carboplatino basado en el nadir de plaquetas, tanto en pacientes pretratados como no tratados previamente, aunque la utilidad de la ecuación para las dosis de carboplatino superiores a un AUC objetivo de 4,2 mg/mL x min es cuestionable y se recomienda usar otro método alternativo.

1.5.1.2. MODELO DE TAGUCHI

Taguchi y col. desarrollaron un modelo similar al de Egorin. Su objetivo fue establecer una relación entre la mielosupresión y la función renal del paciente, así como diseñar un algoritmo para dosificar el carboplatino de una forma segura.

Se administraron 34 ciclos de carboplatino a 26 pacientes y se evaluó la toxicidad hematológica según la dosis administrada y el ClCr de los pacientes. Este grupo correlacionó la “dosis relativa” DR= dosis/ClCr, como una estimación del AUC, con el porcentaje de reducción en el recuento de plaquetas, obteniendo buenos resultados de linealidad ($r=0,62$). No obstante, las correlaciones entre la DR con la neutropenia y la anemia fueron pobres ($r<0,3$).

Ante estos resultados, desarrollaron la siguiente ecuación tanto para los pacientes no tratados como los pretratados:

$$\text{Dosis (mg/m}^2\text{)} = 0,1 \times \left[\frac{\text{ClCr}}{\text{SC}} \right] \times \%R_{\text{plaquetas}}$$

Sin embargo, esta ecuación no ha sido validada mediante estudios prospectivos, por lo tanto su uso no está recomendado⁶⁸.

1.5.1.3. MODELO DE FISH

Fish y col. propusieron un modelo para la dosificación individualizada de carboplatino para conseguir un nadir de plaquetas por debajo de 25.000/ μL en menos del 5% de los pacientes. El estudio se realizó analizando datos farmacocinéticos y de toxicidad en 23 pacientes con cáncer de ovario o de testículo y se combinaron con los valores publicados de otros cuatro centros. Se midió el aclaramiento de platino ultra filtrable, la TFG, el porcentaje de reducción en el recuento plaquetario y se determinaron las AUC. A partir de los datos obtenidos, Fish y col. desarrollaron un modelo para describir la relación entre el porcentaje de reducción en el recuento de plaquetas con el AUC y entre la TFG con el aclaramiento del carboplatino. Se usó el ClCr para estimar la TFG aunque no describen el método de estimación.

Las fórmulas desarrolladas fueron las siguientes:

La relación entre el porcentaje de reducción en el recuento de plaquetas y el AUC viene determinada por la siguiente fórmula:

$$\%R_{\text{plaquetas}} = \frac{100 \times AUC^m}{K + AUC^m}$$

$\%R_{\text{plaquetas}}$: porcentaje de reducción en el recuento de plaquetas; AUC: área bajo la curva; m y K son las constantes ajustadas de la curva sigmoideal al representar el $\%R_{\text{plaquetas}}$ frente al AUC, donde $m = 1,85$ y $K=675$.

Mientras que la relación entre el $Cl_{\text{carboplatino}}$ y la TFG se representa por esta otra fórmula:

$$Cl_{\text{carboplatino}} = \frac{\text{Dosis}}{AUC} = a \times TFG^n + b$$

$Cl_{\text{carboplatino}}$ (mL/min): Aclaramiento de carboplatino; AUC ($\mu\text{g.h.mL}^{-1}$): Área bajo la curva; TFG (mL/min): Tasa de filtración glomerular; $a=2,46$, $n=0,847$ y $b=17$ son las constantes de la gráfica al representar $Cl_{\text{carboplatino}}$ frente a la TFG.

Teniendo en cuenta que el porcentaje de reducción en el recuento de plaquetas se calcula a partir de la siguiente fórmula: $\%R_{\text{plaquetas}} = \frac{P_0 - P_1}{P_0} \times 100$, combinando todas las ecuaciones previamente descritas llegan a la ecuación definitiva para el ajuste de la dosis de carboplatino:

$$\text{Dosis (mg)} = 9,64 \times (TFG^{0,847} + 6,9) \times \left(\frac{P_0}{P_1}\right)^{0,541}$$

P_0 = recuento de plaquetas preinfusión; P_1 =nadir de plaquetas esperado postinfusión; TFG (mL/min): Tasa de filtración glomerular.

Los autores consideraron la presencia de variabilidad asociada tanto a la estimación del AUC como a la predicción del porcentaje de reducción en el recuento de plaquetas ya que, al calcular la dosis mediante esta ecuación para conseguir un valor aceptable de P_1 , muchos pacientes obtuvieron valores de P_1 por debajo del esperado. Para reducir esta variabilidad, utilizaron la simulación de Monte-Carlo para desarrollar la fórmula de tal modo que solo el 5% de los pacientes llegaran a alcanzar trombocitopenia grado IV, teniendo en cuenta los parámetros farmacocinéticos de carboplatino, la función renal y la reducción del porcentaje de plaquetas. Es decir, establecen una serie de dosis en función de los datos de las TFGs y de los niveles de

plaquetas antes del tratamiento, asegurando así que en un 95% de los pacientes se alcanzaría un nadir de plaquetas superior a 25.000/ μ L.

En la Tabla 1 se recogen las dosis recomendadas de carboplatino en función del valor de la TFG y los niveles de plaquetas antes del inicio del tratamiento.

Tabla 1. Modelo de Fish de dosificación de Carboplatino.		
Dosis total (mg)	TFG pretratamiento (mL/min)	Niveles de plaquetas pretratamiento (cel x 10³μL)
900	>100	>200
750	80-100	>200
600	60-80	>200
450	30-60	>200
	>60	100-200
300	30-60	100-200

Este modelo para calcular las dosis fue probado prospectivamente en 20 pacientes con cáncer testicular que recibieron un total de 58 ciclos, obteniendo buenos resultados⁶⁹.

MODELOS PARA ESTIMAR LA FARMACOCINÉTICA

1.5.1.4. MODELO DE CALVERT

Calvert y col., en 1989⁶³, publicaron un algoritmo para determinar la dosis de carboplatino en función del AUC deseada, en vez de un nadir de plaquetas determinado, básicamente por dos razones: porque en terapias combinadas el recuento de plaquetas puede verse influido por otros agentes antineoplásicos y porque, muchas veces, dosis altas de carboplatino van acompañadas de terapias de soporte que pueden alterar el nadir de plaquetas.

La fórmula que propusieron fue la siguiente:

$$\text{Dosis de carboplatino (mg)} = \text{AUC}_{\text{deseada}} \times (1,2 \times \text{TFG} + 20).$$

Esta fórmula se desarrolló en base a los parámetros farmacocinéticos publicados en estudios previos^{70,71}. Inicialmente, para el desarrollo de la fórmula, incluyeron 18

pacientes, con valores para la TFG de 33-136 mL/min obtenidos mediante el método $^{51}\text{Cr-EDTA}$. Se calcularon las dosis para un rango de AUC comprendido entre 3 y 8 mg/mL x min. Para desarrollar la fórmula se midió el platino ultra-filtrable por el método de espectrofotometría de absorción atómica sin llama (AAS) y se calculó al AUC por el método trapezoidal.

La ecuación se probó de forma prospectiva en 31 pacientes que recibieron 40 ciclos de carboplatino, obteniéndose una buena correlación entre el AUC predicho y el real ($r=0,886$, $p<0,00001$). Sin embargo, esta fórmula subestimó aproximadamente un 20% el AUC real, por lo que los autores propusieron una nueva fórmula:

$$\text{Dosis de carboplatino (mg)} = \text{AUC}_{\text{deseada}} \times (\text{TFG} + 25).$$

Donde AUC es el área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo y el término (TFG+25) es la estimación del aclaramiento del carboplatino mediante la tasa de filtración glomerular y una constante que hace referencia al aclaramiento no renal. La fórmula fue estudiada tanto para un modelo monocompartimental como bicompartimental, llegando a la conclusión de que no es necesario tener en cuenta la superficie corporal, siempre y cuando el aclaramiento no renal (debido a la unión irreversible a los tejidos, a proteínas plasmáticas o a una mínima secreción tubular) de carboplatino permanezca constante. Sin embargo, dado que el aclaramiento no renal es, en parte, debido a la unión irreversible a los tejidos, cabría esperar que pudiera variar con el peso o la SC. Los autores asumen un 10% de error en la predicción de la dosis en adultos a partir de esta fórmula, ya que la población del estudio presentó un porcentaje bajo de aclaramiento no renal, en comparación con el aclaramiento renal total, y la diferencia de pesos en los pacientes incluido en el estudio no fue realmente significativa. Asimismo, ante la dificultad de obtener una relación clara entre la SC y el AUC a partir de datos retrospectivos, a los autores les pareció razonable asumir que el aclaramiento no renal en adultos permanece constante. Esta fórmula ha sido validada por varios estudios prospectivos³².

En base a los resultados de toxicidad hematológica, principalmente de trombocitopenia, observados en su estudio, Calvert y col. recomiendan el uso de valores

de AUC comprendidos entre 5-7 mg/mL x min para la dosificación del carboplatino en monoterapia, tanto en pacientes pretratados como en los no tratados previamente⁶³.

1.5.1.5. MODELO DE CHATELUT

Chatelut y col.⁷² propusieron una alternativa para calcular el aclaramiento total de carboplatino desarrollando una fórmula, mediante un análisis bayesiano, usando el modelo no lineal de efectos mixtos (NONMEN). Para el desarrollo de la nueva fórmula se midió el platino ultrafiltrable mediante AAS. El estudio se desarrolló a partir de los datos de 34 pacientes que recibieron un total de 41 ciclos. El algoritmo desarrollado se basa en la farmacocinética del carboplatino como un modelo bicompartimental con eliminación de primer orden y tuvieron en cuenta parámetros como: edad, superficie corporal (mediante la fórmula de Dubois), altura, peso, creatinina sérica y género, resultando la siguiente fórmula:

$$Cl_{(mL/min)} = 0,134 \times \text{Peso (kg)} + \frac{218 \times \text{peso(kg)} \times (1 - 0,00457 \times \text{edad}) \times (1 - 0,314 \times \text{género})}{Cr \text{ sérica } (\mu\text{mol/L})}$$

El género está codificado con valor 0 para los hombres y 1 para las mujeres.

La fórmula fue validada en un estudio prospectivo con 36 pacientes que recibieron 43 ciclos. La correlación entre el aclaramiento de carboplatino observado y el predicho fue buena ($r=0,87$). Asimismo, la fórmula predecía el aclaramiento de carboplatino con buena precisión (mediana del porcentaje absoluto de error del 10%) y un sesgo mínimo (mediana del porcentaje de error del 2%).

Este método tiene como principal ventaja frente al método de Calvert que no requiere la administración de ⁵¹Cr-EDTA para la determinación de la TFG, aunque parece ser menos preciso.

Van Wannerdam y col.⁷³ evaluaron prospectivamente ambas fórmulas en 14 pacientes que recibieron carboplatino, ifosfamida y mesna. En el método de Calvert, la estimación de la TFG se realizó mediante el ClCr usando para ello tanto la fórmula de Cockcroft-Gault (CG) como la recolección de orina de 24h. Los resultados obtenidos con este método mostraron un sesgo ya que, cuando se empleaba la fórmula de CG, los

pacientes resultaban infradosificados [MPE=-9,23%; 95% intervalo de confianza (IC): [-2,1 a -16,4%] y sobredosificados cuando se estimaba el ClCr mediante la orina de 24h [MPE=+10,9%; 95% IC: 3,4% a 18,4%]. Sin embargo no hubo sesgos significativos al emplear el método de Chatelut y ambos métodos mostraron una precisión similar.

Dooley y col.⁷⁴ compararon las dosis de carboplatino calculadas utilizando la fórmula de Chatelut y la fórmula de Calvert, utilizando para ésta última diferentes métodos para la determinación o estimación de la TFG: método isotópico con el ácido dietilen-triamino-pentacético tecnecio ^{99m}Tc -DTPA) y métodos no isotópicos (fórmula de CG y CG modificada (factor de corrección 1), fórmula de Jelliffe y Jelliffe modificada (factor de corrección 1,15). El estudio se realizó en 122 pacientes, calculando la dosis para fijar el objetivo de AUC en 7 mg/mL x min.

Los resultados principales de este estudio fueron los siguientes:

-La fórmula de Chatelut sobreestimó la dosis de carboplatino para hombres (diferencia del porcentaje=22%, $P<0,001$) y la subestimó para mujeres (diferencia del porcentaje= -6%, $P=0,017$), al compararse con la fórmula de Calvert (^{99m}Tc -DTPA). Evaluaron los parámetros de peso, edad y creatinina sérica, para ver si habían influido en los resultados, obteniendo solo diferencias significativas en cuanto al peso, superior en hombres que en mujeres; pero esto seguía sin explicar las diferencias de dosis estimadas por la fórmula de Chatelut, ya que, aunque los hombres pesaban un 9% más, recibieron aproximadamente un 25% más de carboplatino que las mujeres.

-La estimación del $\text{Cl}_{\text{carboplatino}}$ mediante la fórmula de Chatelut dio como resultado unos valores un 31,4% menores en las mujeres que en los hombres, diferencia muy superior respecto a las fórmulas de CG y Jelliffe donde el factor sexo es 15 y 10% respectivamente. Esto se confirmó en este estudio en que la fórmula de Chetalut subestimó la dosis de carboplatino en mujeres.

-Las fórmulas de CG y Jelliffe subestimaron significativamente la TFG al compararse con la medición de la TFG mediante ^{99m}Tc -DTPA, resultados que llevaron a obtener una reducción significativa en la dosis calculada, al sustituir dichos valores de

TGF en la fórmula de Calvert. Para solventar este problema, añadieron un factor de corrección de 1,1 a la fórmula de CG y 1,5 a la de Jelliffe mejorando así la exactitud de la dosis de carboplatino calculada.

-Los autores concluyeron que la dosis de carboplatino calculada para lograr un AUC determinado, depende mucho de la fórmula aplicada. Cuestionaron la validez de la fórmula de Chatelut en la estimación exacta de la dosis de carboplatino, al compararlo con la fórmula de Calvert (^{99m}Tc -DTPA). Recomendaron como método más apropiado el método de Calvert mediante una medición isotópica de la TFG utilizando ^{51}Cr -EDTA o ^{99m}Tc -DTPA o, en su defecto, las fórmulas de CG y Jelliffe modificadas con un factor de corrección para minimizar la subestimación del aclaramiento renal de carboplatino.

Bénézet y col.⁷⁵ realizaron un estudio para evaluar la precisión de la fórmula de Chatelut en pacientes obesos ya que, según la ecuación, el ClCr está basado en la relación entre el peso y la concentración sérica de creatinina; puesto que la creatinina sérica no se ve incrementada con el tejido graso, dicha fórmula sobrestimaría el aclaramiento en estos pacientes. El aclaramiento renal de carboplatino se sobrestimó en más del 20%, en 7 de 25 pacientes obesos estudiados, cuando se utilizó el peso real (PR). Por el contrario el uso del peso ideal (PI) llevó a una infraestimación del aclaramiento de carboplatino. Los autores concluyeron que el mejor predictor de peso para la dosificación de carboplatino en pacientes obesos mediante esta fórmula es un valor intermedio entre el peso ideal y el real $[\text{PI} + 0,512 (\text{PR}-\text{PI})]$.

1.5.2. MÉTODOS DE MUESTREO LIMITADO

Estos métodos basan la individualización posológica en el cálculo para cada paciente de los parámetros farmacocinéticos individuales (principalmente el aclaramiento y el AUC) a partir de un conjunto reducido de concentraciones plasmáticas tomadas a determinados tiempos. La utilización de estos métodos se aconsejaría cuando la administración de carboplatino se realiza de forma repetida en diferentes ciclos, o bien, en perfusiones continuas de larga duración.

1.5.2.1. MODELO DE SORENSEN

En 1993, Sorensen y col.⁷⁶ propusieron dos métodos de muestreo limitado para determinar el AUC de carboplatino a partir de muestras sanguíneas de los pacientes. Se incluyeron 15 pacientes con cáncer de ovario tratadas con carboplatino y ciclofosfamida que recibieron 43 ciclos en total. Se tomaron 9 muestras de concentraciones séricas de cada paciente a diferentes tiempos (0,05, 0,25, 0,75, 2,75, 3,75, 4,75, 6,75, 8,75 y 10h) tras la administración del carboplatino en infusión durante 1 hora.

La TFG se midió mediante el método ⁵¹Cr-EDTA obteniendo un rango de valores de TFG entre 49,3 y 119,8 mL/min. Las concentraciones de platino ultrafiltrable se midieron mediante HPLC. Los datos se analizaron mediante regresión lineal múltiple tomando como variable independiente concentración plasmática-tiempo y el AUC como la variable dependiente obteniéndose muy buenas correlaciones, siendo máximas en el intervalo de tiempo de 2-3,25h. Ante este resultado, acotaron los tiempos de muestreo a 2, 2,25, 2,5, 2,75, 3 y 3,25h y volvieron a realizar el mismo análisis obteniendo dos ecuaciones:

- $AUC_{(mg/mL \times min)} = 0,52 \times Cs_{2,75h} + 0,92$

- $AUC_{(mg/mL \times min)} = 0,053 \times Cs_{0,25h} + 0,401 \times Cs_{2,75h} + 0,0628$

Donde Cs = concentración sérica de UF Pt.

La segunda ecuación se desarrolló tras observar que integrando en la fórmula la concentración plasmática a tiempo 0,25h después de la infusión, la precisión mejoraba.

Para validar este modelo se realizó un estudio con 9 pacientes con cáncer de ovario, tratados con el mismo esquema, a los que se les administraron 21 ciclos de carboplatino.

La validación de la primera ecuación mostró una buena correlación entre los valores de AUC observados y esperados ($r^2=0,83$). El rendimiento predictivo en términos de sesgo y precisión fue $MPE \pm DE = -4,4\% \pm 3,1\%$ y $RMSE=13,9\%$, respectivamente.

La segunda ecuación mostró resultados significativamente mejores que la primera al añadir otro dato de concentración sérica de carboplatino. La correlación entre el AUC observada y esperada dio un $r^2 = 0,92$, y el sesgo y la precisión fueron $MPE \pm DE = 2,2\% \pm 2,1\%$ y $RMSE=9,4\%$, respectivamente.

Van Warmerdam⁷⁷ y colaboradores realizaron otro estudio prospectivo con 9 pacientes para validar la primera ecuación, realizando un estudio farmacocinético completo. Se obtuvieron mejores resultados en cuanto al rendimiento predictivo en términos de sesgo $MPE \pm DE = -3,40\% (\pm 1,22\%)$ y precisión $RMSE = 5,15\% (\pm 0,17\%)$.

1.5.2.2. OTROS MODELOS DE MUESTREO LIMITADO

Para que el cálculo del AUC de carboplatino en un paciente sea fiable, se debe disponer al menos de dos determinaciones analíticas de carboplatino en plasma. Se han propuesto diferentes modelos de muestreo limitado para el cálculo del AUC del carboplatino (Tabla 2), con propuestas de tiempos de extracción de sangre para realizar el análisis farmacocinético muy variables.

Tabla 2. Modelos de muestreo limitado propuestos para el cálculo del AUC de carboplatino.		
AUTORES	MODELO DE CÁLCULO DE AUC	COMETARIO
Sorensen y col. ⁷⁶ ,1993	$AUC_{(mg/mL \times min)} = 0,52 \times C_{s_{2,75h}} + 0,92$	MPE= -4,4%; RMSE=13,9%
	$AUC_{(mg/mL \times min)} = 0,053 \times C_{s_{0,25h}} + 0,401 \times C_{s_{2,75h}} + 0,0628$	MPE= 2,2%; RMSE=9,4%
Ghazal-Asward, 1996 ⁷⁸	$AUC_{(mg/mL \times min)} = C_{24h} + 0,33/0,82$	
Miyazaki,1997 ⁷⁹	$AUC_{(mg/mL \times min)} = 0,93 \times C_{3h} + 0,47$	MPE=4,4%; RMSE=8,9%
	$AUC_{(mg/mL \times min)} = 0,16 \times C_{1h} + 0,26 \times C_{8h}$	MPE=0,9%; RMSE=5,32%
Asai, 1998 ⁸⁰	$AUC_{(mg/mL \times min)} = 0,784 \times C_{4h} + 1,30$	C=μg/mL
	$AUC_{(mg/mL \times min)} = 100 \times C_{0,25h} + 0,597 \times C_{4h} + 0,140$	Tiempo después de la perfusión.
Shen, 2002 ⁸¹	$AUC_{(mg/mL \times min)} = 0,553 \times C_{240min}$	2h después de la perfusión de 2 h o 120 y 240 min del inicio de la perfusión de 2 h
	$AUC = 0,0668 \times C_{120min} + 0,391 \times C_{240min}$	

C_x: concentración plasmática siendo x el tiempo de muestreo tras la administración de carboplatino; AUC: área bajo la curva de concentración plasmática frente al tiempo; MPE: porcentaje medio de error; RMSE: raíz cuadrada del error cuadrático medio de predicción expresado en porcentaje.

1.5.3. MÉTODOS BAYESIANOS PARA LA INDIVIDUALIZACIÓN POSOLÓGICA

Los métodos bayesianos son más complejos, y por lo general más robustos. Con ellos podemos estimar la curva de concentración plasmática-tiempo de un fármaco en un paciente en particular a partir de uno o más datos medidos en el paciente. La aplicación de la estimación bayesiana exige disponer de información sobre la farmacocinética en la población de estudio. Un vez que se ha determinado el AUC, éstos métodos permiten prever dosis futuras para lograr el objetivo deseado.

Es el método de elección para el ajuste de dosis por su flexibilidad en la información intrínseca que encierra (población y paciente) y por su flexibilidad en los tiempos de muestreo en que proporciona en la práctica clínica asistencial.

1.5.3.1. MODELO DE DUFFULL

Duffull y col.⁸² desarrollaron un algoritmo bayesiano para individualizar la dosis de carboplatino. Se realizó un estudio farmacocinético, en 12 pacientes con cáncer de ovario que recibieron carboplatino, para estimar los parámetros farmacocinéticos poblacionales en este grupo de pacientes. Utilizando el modelo no lineal de efectos mixtos (NONMEM) se estimó la TFG sin necesidad de usar métodos isotópicos.

Obtuvieron la siguiente ecuación para determinar el aclaramiento de CBDCA:

$$CL \text{ (L/h)} = 0,15 \times PM^{0,75} + 0,78 \times CL_{CR}$$

[CV= 15%]

PM: peso magro.

CL_{CR}: estimado mediante la fórmula de CG usando PM en vez del peso total y un valor de creatinina sérica mínimo de 0,6 mg/dL.

El método fue validado por los mismos autores en otros 12 pacientes que recibieron dos ciclos de carboplatino. Compararon los resultados con el método de Calvert y un modelo bayesiano basado en una estimación de máxima probabilidad a posteriori (MAP).

En el primer ciclo, antes de la disponer de los datos de concentraciones séricas de carboplatino, los resultados mostraron que el método isotópico para la estimación de la TFG utilizado por Calvert tenía menos sesgo que ambos métodos bayesianos usando la ecuación propuesta por Duffull. Sin embargo, cuando se disponía de dos datos de concentraciones séricas del paciente, los algoritmos bayesianos tenían más ventajas sobre el método de Calvert. Cuando se administró el segundo ciclo y antes de obtener las concentraciones séricas de los pacientes, los métodos bayesianos predijeron el AUC con mayor precisión que el método de Calvert.

1.5.3.2. OTROS MODELOS

Otros autores como Guillet y col.⁸³ proponen un modelo de dosificación farmacocinético (método bayesiano) para la administración de carboplatino en perfusión continua de 120h, en vez de dosificar mediante la estimación de la función renal.

Huiteman y col.⁸⁴ mostraron en su estudio la aplicabilidad de un método bayesiano para la predicción del AUC mediante el uso de una o dos muestras sin necesidad de obtener la concentración sérica de carboplatino en un tiempo predeterminado.

Es cierto que los métodos bayesianos permiten la introducción de covariables, el cálculo de la variabilidad interindividual y ofrece la ventaja de una total flexibilidad en los tiempos de muestreo, siempre y cuando se conozcan los tiempos reales de extracción de las muestras. Sin embargo, este método presenta unas limitaciones muy importantes como son la complejidad y la necesidad de disponer de una correcta caracterización de los parámetros poblacionales y de su variabilidad. En este sentido, la incorrecta selección de un modelo poblacional, cuyos parámetros van a ser utilizados como información previa, puede conducir a importantes errores de dosificación.

1.6. DOSIFICACIÓN DE CARBOPLATINO EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

Como se ha descrito previamente, existen diferentes modelos para dosificar el carboplatino, aunque es importante destacar las limitaciones que la mayoría de ellos presentan ante la aplicabilidad en la práctica clínica. Estrictamente, deberían utilizarse en las mismas condiciones en las que han sido desarrollados; es decir, en el mismo tipo y estadio de cáncer, en pacientes con características similares, cuando la monitorización se realiza con la misma técnica analítica y cuando la extracción de la muestra se realiza de manera estricta a los tiempos predeterminados. En el caso de los métodos bayesianos es necesario, además, disponer de información sobre la farmacocinética en la población en la que se van a emplear.

No cabe duda de la importancia de la aplicación de fórmulas de dosificación basadas en la función renal, ya que la trombocitopenia está relacionada con el AUC del carboplatino, independientemente de la administración concomitante de otros fármacos citotóxicos, y el AUC del CBDCA se relaciona con la función renal.

Por ello, y por la dificultad de aplicar otros modelos más complejos, son muchos los estudios que abogan por el uso de la fórmula de Calvert para la dosificación óptima de carboplatino, con el fin de conseguir una toxicidad más previsible. En la práctica clínica es habitual que el carboplatino se dosifique mediante dicha fórmula, aunque existe una gran controversia sobre el modo de determinación o estimación de la TFG. La determinación de la TFG en la fórmula de Calvert se realizó a partir de su medida directa utilizando el aclaramiento de ^{51}Cr -EDTA, considerado el "gold standard", pero poco o nada disponible en la práctica asistencial. Actualmente, en un intento de minimizar costes y no emplear técnicas invasivas, como los métodos isotópicos, la determinación de la TFG se suele llevar a cabo mediante la estimación indirecta, calculando el aclaramiento de creatinina a partir del dato de Cr sérica.

1.7. MÉTODOS DE DETERMINACIÓN DE LA TASA DE FILTRACIÓN GLOMERULAR

La TFG se determina a través del aclaramiento de una sustancia y se define como el volumen de plasma del que ésta es totalmente eliminada por el riñón por unidad de tiempo (mL/min).

El valor de la TFG varía en relación a la edad, el sexo y la masa corporal, situándose alrededor de 140mL/min/1,73 m² en individuos adultos jóvenes sanos⁸⁵. Valores de TFG inferiores a 60 mL/min/1,73 m² se asocian a un aumento de la prevalencia de las complicaciones de la enfermedad renal crónica y del riesgo cardiovascular asociado.

Existen diferentes técnicas para calcular o estimar la TFG. Para ello se usan sustancias exógenas o endógenas que filtren casi por completo a nivel glomerular y casi ni se reabsorban ni se secreten a nivel tubular.

Entre las sustancias exógenas que han sido utilizadas para conocer la TFG a partir de su aclaramiento renal o plasmático se encuentra la inulina, considerada como el «gold-standard», así como distintas moléculas marcadas con isótopos radioactivos (^{99m}Tc-DTPA, ⁵¹Cr-EDTA, ¹²⁵I-iotalamato) y últimamente también no isotópicas (iohexol, iotalamato). Todas ellas son de difícil implementación en la práctica habitual debido a su laboriosidad, elevado coste económico y necesidad de metodología no disponible, habitualmente, en la mayoría de los laboratorios clínicos⁸⁶.

Entre las sustancias endógenas la más empleada para estimar la TFG es la creatinina; sin embargo, su producción/concentración plasmática está afectada por distintas fuentes de variabilidad biológica, ya que depende de la edad, sexo, etnia, masa muscular y tipo de dieta; además, existen múltiples interferencias analíticas e importantes problemas de estandarización en su determinación^{87,88}. Actualmente se están estudiando distintas proteínas de baja masa molecular como la cistatina C.

1.7.1. DETERMINACIÓN DE CREATININA SÉRICA

La creatinina es una sustancia producida de forma endógena, a partir de la creatina y el creatinfosfato, como resultado de los procesos metabólicos musculares. No se une a proteínas plasmáticas y se elimina por el riñón principalmente mediante filtración glomerular y en menor medida por secreción a nivel tubular. Aunque aproximadamente el 10-20% de la eliminación de creatinina es por la secreción tubular⁸⁹, los métodos para predecir la TFG se basan en la suposición de que la creatinina se elimina íntegramente por filtración glomerular.

La concentración sérica de creatinina presenta variaciones importantes en función de la edad, sexo, etnia, masa muscular y tipo de dieta, así como otros factores:

- Sobreproducción: rhabdomiolisis, ejercicio intenso, esteroides anabólicos o suplementos dietéticos.
- Bloqueo en la secreción tubular: trimetoprim, cimetidina o aspirina.
- Interferencias en su medición: cefalosporinas, flucitosina, cetosis, metildopa, levodopa, ácido ascórbico.

Además, la relación entre la concentración sérica de creatinina y la TFG no es lineal sino hiperbólica, lo que se traduce en una baja sensibilidad diagnóstica en la detección de la enfermedad renal crónica (ERC). Se precisan descensos de la TFG de al menos el 50% para que la concentración sérica de creatinina se eleve por encima del intervalo de referencia⁹⁰. Este hecho es de especial importancia en determinados grupos de población como mujeres y ancianos o pacientes obesos con IMC>35^{91,92}.

También cabe destacar la variabilidad analítica existente dependiendo principalmente del método utilizado para su determinación⁹³. Los métodos de determinación más utilizados son:

- El método Jaffé⁹⁴: es un método colorimétrico basado en la reacción de la creatinina con el ácido pícrico, en medio alcalino, formando un complejo de color rojo a una longitud de onda entre 510-520nm. Existen diferentes sustancias que reaccionan, por lo que este método tiene una baja especificidad. Se han desarrollado diferentes técnicas de lectura para minimizar tanto los interferentes positivos, entre ellos las proteínas, glucosa, acetoacetato, ácido ascórbico y ácido úrico, como los interferentes negativos, destacando la bilirrubina como el más importante.
- Métodos enzimáticos: son método de mayor especificidad, exactitud y precisión. Dentro de la práctica clínica diaria son los métodos de laboratorio que tienen resultados más comparables a un método de referencia. Permiten trabajar con muestras con concentraciones de bilirrubina de hasta 25 mg/dL y no poseen otras interferencias como la hemoglobina fetal, proteínas, glucosa, acetoacetato

y cefalosporinas. Son un posible método de referencia aplicable a los laboratorios de rutina.

Las variaciones en la medida de creatinina sérica pueden originar diferencias clínicamente relevantes en la estimación de la función renal del paciente y en la dosificación de fármacos eliminados por vía renal, lo cual ha llevado a la estandarización de las técnicas de medida.

En EEUU, a finales de 2010, se finalizó la implantación de técnicas calibradas con respecto a un método de referencia: Isotope Dilution Mass Spectrometry (IDMS) propuesto por el Joint Committee on Traceability in Laboratory Medicine (JCTLM). Puesto que el método IDMS no se usa en la práctica diaria ya que es muy laborioso, en la actualidad se cuenta con un material de referencia del NIST (National Institute of Standards and Technology) denominado SRM 967 para la calibración y evaluación de los métodos clínicos y con trazabilidad respecto al IDMS⁹⁵. En España los laboratorios acreditados también utilizan actualmente técnicas calibradas con el mismo estándar.

La nueva técnica proporciona, en general, niveles inferiores de Cr sérica en los pacientes con función renal normal y, en particular, subestima el valor de Cr sérica cuando éste es relativamente bajo ($\leq 0,7$ mg/dL), sin que exista un factor de corrección válido generalizable.

La infraestimación del valor de Cr sérica origina una sobreestimación de su aclaramiento (cuando se utilizan fórmulas para la estimación) lo que, trasladado a la fórmula de Calvert, conlleva un riesgo de dosificación excesiva de carboplatino. Debido a este hecho, grupos como el Gynecologic Oncology Group (GOG) o el propio Instituto Nacional del Cáncer (NCI) recomiendan actualmente usar un valor mínimo de 0,6-0,7 mg/dL para la estimación del aclaramiento de creatinina y posterior cálculo de la dosis de carboplatino^{96,103}.

1.7.2. ACLARAMIENTO DE CREATININA: RECOLECCIÓN DE ORINA DE 24 HORAS.

Uno de los métodos que más se ha empleado para determinar la TFG es el aclaramiento de creatinina calculado a partir de la concentración sérica de creatinina y de su excreción en orina de 24 horas.

$$\text{CrCl (mL/min)} = \text{UCr (mg/dl)} \times \text{V (mL/min)} / \text{PCr (mg/dL)}$$

Donde:

CrCl: Aclaramiento de creatinina (mL/min).

UCr: Concentración de creatinina urinaria (mg/dL).

V: Tasa de flujo urinario (mL/min).

PCr: Concentración de creatinina sérica (mg/dL).

La medida del aclaramiento de creatinina usando orina de 24 horas ha dado resultados satisfactorios para la dosificación de carboplatino en algunos ensayos⁶⁶. Sin embargo, este método presenta limitaciones importantes^{97,98}:

- En individuos con función renal normal se produce una sobreestimación de la TFG, entre un 10-20% respecto al obtenido mediante el aclaramiento de inulina, debido a la secreción de creatinina a nivel del túbulo proximal. Dicha secreción es, además, variable para un mismo individuo y entre individuos y aumenta a medida que disminuye la TFG, llegando a valores de incluso el 70% para TFG inferiores a 40 mL/min/1,73 m².
- Los inconvenientes que suponen para el paciente la recogida de orina de 24 horas, así como los errores cometidos durante el procedimiento de recogida, que afectarán el resultado.

Debido a la sobrestimación producida de la TFG con este método se desarrollaron una serie de ecuaciones matemáticas, teniendo en cuenta las variables de confusión que afectan la relación entre la concentración sérica de creatinina y el valor de la TFG.

1.7.3. ECUACIONES PARA LA ESTIMACIÓN DEL ACLARAMIENTO DE CREATININA Y DE LA TASA DE FILTRACIÓN GLOMERULAR

Estas ecuaciones tratan de obtener una estimación de la TFG a partir de la concentración de creatinina sérica y de algunas variables demográficas y antropométricas (edad, sexo, peso, talla y etnia), obviando la necesidad de recoger orina de 24 horas. Las ecuaciones de estimación de la TFG son más exactas y precisas que la valoración de la misma a partir de la medida exclusiva de la creatinina sérica.

Se han desarrollado múltiples ecuaciones de estimación de la TFG hasta la fecha aunque las más conocidas y validadas en distintos grupos de población son la ecuación de Cockcroft-Gault, la ecuación del estudio MDRD (“Modification of Diet in Renal Disease”) y la CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation).

1.7.3.1. FÓRMULA DE JELLIFFE

La fórmula de Jelliffe⁹⁹ se publicó originalmente en 1971 como una alternativa a la estimación del aclaramiento de creatinina mediante la orina de 24h, método estándar hasta la fecha. Posteriormente, en 1973, la fórmula fue desarrollada y enfocada más bien a pacientes crónicos donde los niveles de creatinina sérica eran estables¹⁰⁰. Fue muy útil a la hora de dosificar fármacos. El desarrollo de la fórmula estaba basado en las siguientes variables: niveles de creatinina sérica estables, edad comprendida entre 20 y 80 años, sexo, altura y peso. En el 2002¹⁰¹, Jelliffe elaboró una fórmula diferente que pretendía ser válida para su uso en pacientes agudos, donde se presentan constantes variaciones de creatinina sérica, usando para ello dos determinaciones de Cr sérica separadas en el tiempo. El uso de esta última fórmula, aunque mostró buenos resultados¹⁰², es poco común precisamente por requerir dos determinaciones y no ofrecer un resultado inmediato necesario para poder valorar la TFG del paciente y, por tanto, en el uso de medidas preventivas como podría ser el ajuste en la dosificación de fármacos. Las distintas variantes de esta fórmula están recogidas en la Tabla 3.

Tabla 3. Fórmulas de Jelliffe.		
Jelliffe 1971 ⁹⁹	Jelliffe 1973 ¹⁰⁰	Jelliffe 2002 ¹⁰¹
<p>Hombres: $ClCr = \frac{100}{Cr} - 12$</p> <p>Mujeres: $ClCr = \frac{80}{Cr} - 7$</p>	$ClCr = \frac{S \times [98 - (0,8 \times (E - 20))]}{Cr}$ <p>S (1= hombre; 0,9= mujer)</p>	$ClCr = \frac{[(V_d \times Cr_{día\ 1} - Cr_{día\ 2}) + P_{cr}]}{1440/C}$ <p>$V_d = [0,4 \times \text{Peso(kg)}]$ $P_{cr} = [29,305 - (0,203 \times E)] \times P \times [1,037 - (0,0338 \times C)] \times S$</p> <p>S (0,85= hombre; 0,765= mujer)</p>

Abreviaturas: ClCr (mL/minx1,73m²): Aclaramiento de creatinina; V_d : Volumen de distribución (L/kg); Cr(mg/dL): Creatinina sérica; E(años): Edad (20-80 años); S: factor de corrección en función del sexo. P_{cr} (mg/día)= producción de Cr; P (kg): peso en kg. C= $\left(\frac{C_2 - C_1}{2}\right)$; 1440 min/días

El uso de la fórmula de Jelliffe 1973 en la fórmula de Calvert, se convirtió en una práctica de rutina para algunos grupos, como el Gynecologic Oncology Group (GOG)¹⁰³. Algunos estudios muestran una subestimación de la TFG al emplear dicha fórmula⁷⁴; mientras otros, como el de Nagao y col., donde estiman el ClCr mediante diferentes fórmulas, en 253 pacientes con cáncer ginecológico tratadas con carboplatino, muestran una sobrestimación en pacientes con baja SC y subestimación en aquellos pacientes con alta SC¹⁰⁴. Actualmente, el grupo GOG ha reemplazado esta fórmula por el empleo de la fórmula de Cockcroft-Gault.

1.7.3.2. FÓRMULA DE COCKCROFT-GAULT

La ecuación de Cockcroft-Gault fue publicada en 1976. Se ha constituido como el referente utilizado en la práctica clínica, tanto en el ámbito hospitalario como en el extra hospitalario, y ha sido la fórmula empleada habitualmente para valorar la función renal y ajustar la dosificación de fármacos antineoplásicos en general y de carboplatino en particular^{105,106}. Se desarrolló para valorar el aclaramiento de creatinina a partir de una población de 236 individuos adultos, de edades comprendidas entre 18 y 92 años, mayoritariamente de sexo masculino y con un valor medio de aclaramiento de creatinina de 72,7 mL/min. Para la obtención de la ecuación se utilizó un análisis de regresión en el que intervinieron como variables la concentración sérica de creatinina,

el aclaramiento de creatinina (medido a partir de la recogida de orina de 24h), la edad y el peso.

Cockcroft-Gault

$$\text{ClCr} = \frac{(140 - E) \times P}{72 \times Cr} \times S$$

Abreviaturas: ClCr: Aclaramiento de creatinina (mL/min); E: Edad (18-92 años) (años); P: peso en kg; Cr: Creatinina sérica; S: factor de corrección en función del sexo. (1= hombre; 0,85= mujer).

Datos publicados en diferentes estudios hacen referencia a una subestimación de la TFG y/o del aclaramiento de carboplatino al usar la fórmula de CG^{61,107,108}. Otros, en contra, muestran que el método sobrestima la TGF en pacientes con función renal normal cuando se compara con la TGF determinada con ⁵¹Cr-EDTA¹⁰⁹, o en pacientes con insuficiencia renal¹¹⁰. Otro asunto a destacar es la estimación de la TFG en pacientes obesos donde la utilización de la fórmula de CG, usando el peso real, puede conllevar a una sobreestimación¹¹¹.

Todas estas variaciones en los resultados pueden deberse a las diferentes poblaciones de estudio y/o las variaciones que derivan de los diferentes métodos de determinación de creatinina sérica. Hoy en día los laboratorios informan de un valor de creatinina sérica determinado mediante técnicas estandarizadas que, aplicado en dicha fórmula, se traduce en una sobrestimación del ClCr entre un 10-40%¹¹², respecto a las técnicas previas.

1.7.3.3. FÓRMULA DE WRIGHT

La fórmula de Wright se desarrolló a partir de 62 pacientes oncológicos mediante un modelo de efectos mixtos no lineal (NONMEN), asumiendo que la farmacocinética del carboplatino se ajusta a un modelo monocompartimental con eliminación de primer orden, utilizando el método ⁵¹Cr-EDTA para la determinación de la TFG y los métodos Jaffé y enzimáticos para la determinación de la creatinina sérica. La variable creatinina quinasa (CK) demostró ser importante en el desarrollo del modelo pero, dado que la medida de esta variable no siempre está disponible, se desarrollaron las fórmulas con y

sin la variable CK (Tabla 4). Se validó posteriormente en 30 pacientes mostrando un menor sesgo y mayor precisión que la fórmula de Jelliffe y CG.¹¹³

Tabla 4. Fórmulas de Wright.	
Usando método enzimático para la determinación de creatinina sérica	
Con CK	$ClCr = \frac{(4350 - 34 \times E + 522 \times \ln(CK)) \times SC \times (1 - 0,217 \times S)}{Cr}$
Sin CK	$ClCr = \frac{(6230 - 32,8 \times E) \times SC \times (1 - 0,23 \times S)}{Cr}$
Usando método de Jaffé para la determinación de creatinina sérica	
Con CK	$ClCr = \frac{(4520 - 40 \times E + 570 \times \ln(CK)) \times SC \times (1 - 0,15 \times S)}{Cr}$
Sin CK	$ClCr = \frac{(6580 - 38,8 \times E) \times SC \times (1 - 0,168 \times S)}{Cr}$

Abreviaturas: ClCr (mL/min): Aclaramiento de creatinina; E: Edad (años); P: peso en kg; Cr: Creatinina sérica (mg/dL); S: factor de corrección en función del sexo. (0= hombre; 1= mujer).
SC= Dubois= $0,007184 \times \text{Peso}^{0,425} \times \text{Altura}^{0,725}$

En la actualidad, la BOPA (British Oncology Pharmacy Association) recomienda la utilización de dicha fórmula en sus guías de validación¹¹⁴; sin embargo, su uso no se ha implementado en la práctica asistencial fuera del ámbito en el que se desarrolló.

1.7.3.4. FÓRMULA DE SALAZAR-CORCORAN

La mayoría de las fórmulas que estiman la TFG proporcionan valores relativamente fiables de ClCr en pacientes con peso normal pero no en obesos. Ante este problema, se realizaron estudios experimentales donde se observó que el ClCr era directamente proporcional al peso libre de grasa en ratas obesas y con peso normal. Estos hallazgos llevaron a Salazar y Corcoran¹¹¹, en 1988, a evaluar la correlación existente entre la medida del ClCr y el peso libre de grasa estimado, en humanos obesos y con peso normal, encontrando buenos resultados ($R=0,772$, $p<0,02$). Estos resultados motivaron a los autores a desarrollar una nueva fórmula con el objetivo de estimar valores de ClCr fiables en pacientes obesos y, con ello, un mejor ajuste en las dosis de fármacos en esta población.

Las fórmulas que obtuvieron fueron las siguientes:

$$\text{Hombres: ClCr (mL/min)} = \frac{[137 - \text{Edad}] \times [(0,285 \times \text{Peso}) + (12,1 \times \text{Peso}^2)]}{(51 \times \text{Ccr})}$$

$$\text{Mujeres: ClCr(mL/min)} = \frac{[146 - \text{Edad}] \times [(0,287 \times \text{Peso}) + (9,74 \times \text{Peso}^2)]}{(60 \times \text{Ccr})}$$

A pesar de que esta fórmula está enfocada a la estimación del ClCr en pacientes obesos su validez ha sido cuestionada por diversos autores:

Leader y col.¹¹⁵, en 1994, realizaron un estudio farmacocinético para la dosificación de gentamicina, incluyendo un total de 100 pacientes obesos (>120% del PI). Compararon los valores reales de los parámetros farmacocinéticos de gentamicina (k, Cl y $t_{1/2}$) con los estimados mediante el cálculo del ClCr usando la fórmula de CG empleando diferentes descriptores de peso (PR, PI y el PIA) y la fórmula de Salazar-Corcoran usando el PLG. Los resultados del estudio mostraron que tanto la fórmula de Salazar-Corcoran como la de CG-PR sobrestimaban el valor del ClCr siendo la fórmula de CG-PIA la que mejor ajuste proporcionó, en relación a estos parámetros, en esta población.

Posteriormente, Demirovic y col.¹⁹¹ mostraron también que dicha fórmula sobrestimaba el valor de ClCr en un estudio donde se comparó el ClCr obtenido mediante orina de 24h y el estimado mediante las fórmulas MDRD4, Salazar-Corcoran-PR y CG-(PR, PI, PIA_{0,3}, PIA_{0,4}, PLG y PM) en 54 pacientes con IMC ≥ 40 Kg/m².

1.7.3.5. FÓRMULA MDRD (MODIFICATION OF DIET IN RENAL DISEASES)

En un intento de mejorar la exactitud de la fórmula de CG, y teniendo como objetivo una estimación de la TFG y no del aclaramiento de creatinina, se publicó en 1999 la ecuación MDRD¹¹⁰ como resultado de un análisis retrospectivo del estudio "Modification of Diet in Renal Disease"¹¹⁶. Se desarrolló a partir de 1070 individuos adultos, de ambos sexos, con predominio de raza blanca y con enfermedad renal crónica. La medida de la TFG se realizó mediante el aclaramiento con ¹²⁵I-otalamato, presentando un valor medio de 40 mL/min/1,73 m². Se realizó un análisis de regresión múltiple en el que intervinieron seis variables: las concentraciones séricas de urea,

creatinina y albúmina, la edad, el sexo y la etnia, del cual se obtuvo la ecuación conocida como MDRD-6. La ecuación fue validada en una población diferente, de 558 individuos, con enfermedad renal crónica (ERC). Un año después, este mismo grupo publicó la versión abreviada de la fórmula, denominada MDRD-4, donde se prescindía de la concentración sérica de urea y de albumina, resultando una fórmula de uso sencillo manteniendo la misma eficacia diagnóstica de la enfermedad renal que la fórmula original¹¹⁷. Más adelante, la fórmula MDRD-4 fue adaptada para su uso con valores de creatinina determinados mediante técnicas estandarizadas, dando lugar a la fórmula MDRD - 4 IDMS (Tabla 5).

Tabla 5. Fórmulas MDRD.	
MDRD - 6	$TFG(\text{mL}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2) = 170 \times (\text{creatinina})^{-0,999} \times (\text{edad})^{-0,176} \times (\text{urea} \times 0,467)^{-0,170} \times (\text{albúmina})^{0,318} \times (0,762 \text{ si mujer}) \times (1,180 \text{ si raza negra})$
MDRD - 4	$TFG(\text{mL}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2) = 186 \times (\text{creatinina})^{-1,154} \times (\text{edad})^{-0,203} \times (0,742 \text{ si mujer}) \times (1,210 \text{ si raza negra})$
MDRD - 4 IDMS	$TFG(\text{mL}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2) = 175 \times (\text{creatinina})^{-1,154} \times (\text{edad})^{-0,203} \times (0,742 \text{ si mujer}) \times (1,210 \text{ si raza negra})$

En los últimos años se han publicado numerosos trabajos^{118,119,120,121,122} donde se valora el comportamiento de las ecuaciones MDRD-6 y 4 en grupos de población distintos de los utilizados para la obtención de las mismas. Los resultados obtenidos varían en función de las características de la población estudiada, del método utilizado para valorar la TFG y sobre todo del método de determinación de creatinina, dificultando la comparación de los resultados obtenidos¹⁰⁵.

En 2006, se publicó un Documento de Consenso¹²³, elaborado por la Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular (SEQC) y la Sociedad Española de Nefrología (SEN). Estas sociedades aconsejan el uso de la ecuación del estudio MDRD para la estimación de la TFG siempre que se solicite la determinación de creatinina sérica, ya sea en su versión clásica (MDRD-4) o en la versión preferible MDRD-IDMS, en función de si el método analítico utilizado en la determinación de creatinina presenta trazabilidad o no frente al método de referencia IDMS.

La principal utilidad de esta fórmula es el diagnóstico y clasificación de la enfermedad renal, objetivo para el que fue diseñada. Sin embargo, existe menos experiencia de su utilización para dosificar fármacos eliminados por vía renal e incluso, en algunas poblaciones, ha mostrado variaciones considerables¹³⁶. Diversos autores no recomiendan su uso para la dosificación de carboplatino en particular (Ainsworth y col.)¹³⁹ o la dosificación en general de fármacos en población anciana (Dowling y col.)¹²⁴.

1.7.3.6. FÓRMULA CKD-EPI (CHRONIC KIDNEY DISEASE EPIDEMIOLOGY COLLABORATION EQUATION)

La generalización en la utilización de la TFG estimada mediante el MDRD suscitó muchas críticas, fundamentalmente por dos razones:

-En primer lugar, por el aumento de las derivaciones a los Servicios de Nefrología de pacientes mayores, con poco riesgo de progresión de la enfermedad renal y que se benefician poco de la atención especializada.

-En segundo lugar, por adscribir la condición de enfermo renal a pacientes con TFG cercanos a 60 mL/min/1,73 m², sin otros datos de afectación renal, en los que puede estar infraestimada la verdadera función renal. Este hecho puede llevar a administrar fármacos a dosis insuficientes, limitar la oferta de pruebas diagnósticas (con contrastes iodados o angiorresonancias magnéticas) o terapéuticas (quimioterapia), y a tratar de forma agresiva e innecesaria otros factores de riesgo vascular.

Por estos motivos se diseñaron otras fórmulas que permitieran estimar de forma más adecuada y precisa la TFG. Levey y col., del grupo CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration), del National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease (NIDDK) y creador de la ecuación MDRD, publicó una nueva ecuación, la CKD-EPI, basada en la creatinina estandarizada y que utiliza los mismos parámetros de la ecuación MDRD (sexo, raza y edad). Se desarrolló a partir de una población de 8254 individuos a los que se midió la TFG mediante aclaramiento de iotalamato (media 68 mL/min/1,73 m², DE=±40 mL/min/1,73 m²). Esta ecuación presenta distintas versiones en función de la etnia, el sexo y el valor de creatinina¹²⁵ (Tabla 6).

Tabla 6. Fórmulas CKD-EPI.	
Etnia negra	
Mujeres	
- Si Cr ≤62: FG estimado = $166 \times ([\text{creatinina}/88,4/0,7]^{-0,329}) \times 0,993^{\text{edad}}$	
- Si Cr >62: FG estimado = $166 \times ([\text{creatinina}/88,4/0,7]^{-1,209}) \times 0,993^{\text{edad}}$	
Hombres	
- Si Cr ≤80: FG estimado = $163 \times ([\text{creatinina}/88,4/0,9]^{-0,411}) \times 0,993^{\text{edad}}$	
- Si Cr >80: FG estimado = $163 \times ([\text{creatinina}/88,4/0,7]^{-1,209}) \times 0,993^{\text{edad}}$	
Etnia blanca y otras	
Mujeres	
- Si Cr ≤ 62: FG estimado = $144 \times ([\text{creatinina}/88,4/0,7]^{-0,329}) \times 0,993^{\text{edad}}$	
- Si Cr >62: FG estimado = $144 \times ([\text{creatinina}/88,4/0,7]^{-1,209}) \times 0,993^{\text{edad}}$	
Hombres	
- Si Cr ≤80: FG estimado = $141 \times ([\text{creatinina}/88,4/0,9]^{-0,411}) \times 0,993^{\text{edad}}$	
- Si Cr >80: FG estimado = $141 \times ([\text{creatinina}/88,4/0,7]^{-1,209}) \times 0,993^{\text{edad}}$	
Ecuación CKD-EPI expresado como una sola ecuación:	
$\text{TFG} = 141 \times \min(\text{Scr}/\kappa, 1)^\alpha \times \max(\text{Scr}/\kappa, 1)^{-1,209} \times 0,993^{\text{Edad}} \times 1,018 [\text{si mujer}] \times 1,159 [\text{si raza negra}]$	
<ul style="list-style-type: none"> • Scr es la creatinina sérica en mg/dl • κ es 0,7 para las mujeres y 0,9 para los hombres • α es -0,329 para las mujeres y -0,411 para los hombres • max indica el máximo de Scr/κ o 1 • min indica el mínimo de Scr/κ o 1 	

La ecuación CKD-EPI ha resultado ser más precisa que MDRD para valores de TFG entre 60-120 mL/min/1,73 m² e igualmente precisa para valores de TFG <60 mL/min/1,73 m² ^{125,126}.

Al igual que MDRD su utilidad principal es el diagnóstico de la enfermedad renal y la clasificación de los pacientes, en función del grado de severidad de la insuficiencia renal. Por este motivo, los resultados de ambas fórmulas están estandarizados para una SC de 1,73 m², para que puedan ser comparables.

Esta ecuación ha sido analizada por otros grupos en varios contextos clínicos. Varios estudios ^{127,128,129,130,131} publicados sugieren que la ecuación CKD-EPI representa un avance en las fórmulas para estimar la función renal y podría sustituir al MDRM en los informes de laboratorio, siempre que éstos utilicen una creatinina sérica estandarizada, ya sea mediante la trazabilidad al método de referencia IDMS o mediante otros métodos validados de estandarización, como el enzimático de Roche ¹²⁵.

La utilización de la fórmula CKD-EPI para la dosificación de fármacos en pacientes obesos ha mostrado ser, en general, menos precisa que la fórmula MDRD y CG empleado un descriptor de peso ajustado¹⁹⁹. Asimismo, en población anciana, se ha descrito sobrestimación de la función renal, con riesgo de sobredosificación de fármacos (Dowling y col.)¹²⁴.

1.7.4. LIMITACIONES DE LAS ECUACIONES PARA LA ESTIMACIÓN DE LA TASA DE FILTRACIÓN GLOMERULAR

El Documento de Consenso de las recomendaciones sobre la utilización de ecuaciones para la estimación de la TFG en adultos¹²³, elaborado por la Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular (SEQC) y la Sociedad Española de Nefrología (SEN), concluye que el comportamiento de las ecuaciones es distinto en función del valor de la TFG:

- Sobreestiman la TFG para valores inferiores a 15 mL/min/1,73m² (especialmente Cockcroft-Gault).
- Presentan mayor exactitud diagnóstica para valores de la TFG entre 15 y 60 mL/min/1,73m², correspondientes a estadios de ERC 3 y 4 (en especial MDRD).
- Para valores de FG entre 60 y 90 mL/min/1,73m² el comportamiento de las ecuaciones es variable en función del tipo de población estudiada y del método de determinación de creatinina utilizado.
- En el caso de población sana, con TFG iguales o superiores a 90 mL/min/1,73m², o en pacientes con nefropatía diabética incipiente que cursan con hiperfiltración, las ecuaciones infraestiman el valor real de la TFG (sobre todo MDRD).

El documento es del año 2006, por lo que no alude a CKD-EPI.

El cálculo de la TFG mediante la utilización de ecuaciones no es adecuado en todas las poblaciones. Las estimaciones basadas en la creatinina sérica solo son útiles cuando la función renal es estable. También hay que descartar el uso de fármacos que

puedan producir interferencias en la determinación de la creatinina. En ciertas situaciones clínicas (Tabla 7) la estimación de la TFG mediante ecuaciones no está recomendada y se precisa una medida directa de la misma mediante la valoración del aclaramiento renal o plasmático de un marcador exógeno o, en su defecto, mediante el aclaramiento de creatinina a partir de la recogida de orina de 24 horas. Cabe destacar que entre estas situaciones clínicas, en las que la estimación de la TFG a partir de una ecuación se considera inadecuada, se incluyen los casos donde se precise realizar un ajuste de dosis de fármacos con elevada toxicidad y de eliminación por vía renal^{105,123,132}. Un artículo reciente sobre la dosificación de fármacos en pacientes con insuficiencia renal también recomienda la medida del aclaramiento de creatinina usando orina de 24 horas, frente a las fórmulas de estimación, en las situaciones descritas¹³³.

Otra limitación, ya comentada, de algunas fórmulas se debe a que los principales estudios están realizados previamente a la estandarización de los métodos de medida de la creatinina, viéndose influidos por los diferentes grados de inexactitud, impresión y susceptibilidad a interferencias de los mismos. Todo ello es responsable de una importante variabilidad interlaboratorio en los resultados de la concentración de creatinina con diferencias clínicamente significativas en las estimaciones de la TFG obtenidas a partir de las ecuaciones.

Tabla 7. Situaciones clínicas en las que la estimación de la tasa de filtración glomerular mediante una ecuación es inadecuada^{105,123}.
• Individuos que siguen dietas especiales (vegetarianos estrictos, suplementos de creatinina o creatina).
• Individuos con alteraciones importantes en la masa muscular (amputaciones, pérdida de masa muscular, enfermedades musculares, parálisis, pacientes oncológicos, ancianos, pacientes críticos).
• Individuos con un índice de masa corporal inferior a 19 kg/m ² o superior a 35 kg/m ² .
• Presencia de hepatopatía grave, edema generalizado o ascitis.
• Embarazo.
• Estudio de potenciales de riñón.
• Ajuste de dosis de fármacos con elevada toxicidad y de eliminación por vía renal.

1.8. USO DE LAS ECUACIONES DE ESTIMACION DEL ACLARAMIENTO DE CREATININA Y DE LA TFG PARA EL AJUSTE DE DOSIS DE CARBOPLATINO.

Como se ha destacado previamente, existen diversas fórmulas para estimar la tasa de filtración glomerular, el aclaramiento de creatinina o bien directamente el aclaramiento de carboplatino. La utilización de distintos métodos de medida, o bien de estimación, originará dosificaciones distintas de carboplatino, de forma que los resultados de los distintos estudios publicados pueden no ser comparables y, además, la práctica clínica habitual puede diferir notablemente entre distintos países, grupos de trabajo o incluso hospitales. Así, por ejemplo, en EEUU el método más habitual de estimación es la fórmula de Cockcroft-Gault (CG) que estima el aclaramiento de creatinina; el grupo GOG (Gynecologyc Oncology Group) había utilizado clásicamente en sus estudios la fórmula de Jelliffe¹³⁴, aunque actualmente también recomienda CG; en el Reino Unido está disponible la determinación con ⁵¹Cr-EDTA y la fórmula de estimación más usada es la de Wright. En España, la fórmula más utilizada, según una encuesta reciente, es la de CG¹³⁵. Diversos estudios propugnan el uso de otros métodos comunes en la evaluación de la función renal de los pacientes, en particular la fórmula MDRD (Modification of Diet in Renal Disease study equations)¹³⁶ y la CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation)¹³⁷.

Aunque se ha propuesto, con gran controversia, el uso indistinto de la fórmula MDRD y CG para la dosificación de fármacos^{136,138,139,140} y algunos trabajos apuntan a un mejor ajuste utilizando CKD-EPI¹³⁷, la fórmula más utilizada hoy en día para estimar el ClCr y dosificar el carboplatino sigue siendo CG. Con esta fórmula se han realizado también estudios en población obesa o anciana, donde la estimación es especialmente difícil¹³⁶. Mientras que en algunos estudios no se observaron diferencias significativas en cuanto a la precisión en las fórmulas MDRD y CG en pacientes obesos^{141,142,143,144,145} existen, por el contrario, estudios que muestran un incremento de sesgo en la ecuación MDRD con respecto a la fórmula CG y CG modificada, a medida que aumenta el IMC de los sujetos, en población diabética tipo II¹⁴⁶ y en enfermos crónicos renales¹⁴⁷.

2. DOSIFICACIÓN DE FÁRMACOS EN PACIENTES OBESOS

2.1. DEFINICION, CAUSAS Y EPIDEMIOLOGÍA DE LA OBESIDAD

Según la Organización de Mundial de la Salud (OMS) la obesidad y el sobrepeso se definen como una acumulación de grasa, anormal o excesiva, que puede ser perjudicial para la salud. Se trata de una enfermedad crónica multifactorial fruto de la interacción entre genotipo y ambiente. La principal causa fisiológica es un desequilibrio energético entre las calorías consumidas y las gastadas, y entre los factores que contribuyen se pueden enumerar condiciones sociales, económicas, culturales y genéticas¹⁴⁸.

Actualmente la obesidad es reconocida como un problema de salud global. Afecta a un gran porcentaje de la población de países desarrollados como el nuestro, abarcando todas las edades, sexos y condiciones sociales. La prevalencia de la obesidad ha aumentado y continúa incrementándose de forma alarmante. Estudios recientes estiman que en los últimos años se ha producido un incremento del índice de masa corporal (IMC) de la población. Según datos de la OMS a nivel mundial, en 2014, el 39% de las personas adultas mayores de 18 años presentaban sobrepeso y un 13% eran obesos¹⁴⁸. Se prevé que en el 2030 más del 58% de la población mundial sufrirá sobrepeso u obesidad¹⁴⁹. Nuestra sociedad no es una excepción, puesto que en España se están alcanzando cifras cada vez más preocupantes que superan las de otros países europeos. Según el estudio ENRICA, la prevalencia de obesidad en el 2011 se estimaba del 22,9% y la de sobrepeso del 39,4%, con un aumento alarmante en niños y adolescentes¹⁵⁰.

En cuanto a la morbilidad asociada, la obesidad es un factor de riesgo para diversas enfermedades metabólicas, cardiovasculares, musculoesqueléticas, respiratorias y psiquiátricas. También cabe destacar la obesidad como factor de riesgo asociado a cáncer de vesícula y vías biliares, mama y endometrio en mujeres postmenopáusicas, así como cáncer de colon, recto y próstata en varones¹⁵¹.

En mujeres con cáncer de mama en estadios tempranos de la enfermedad, en tratamiento con intención curativa, la obesidad se ha relacionado con recurrencias a

nivel loco-regional y con metástasis a distancia como causa específica de mortalidad^{152,153}.

Un meta análisis, realizado para observar la relación entre la obesidad y la supervivencia global (SG) y la supervivencia específica del cáncer de mama relacionado con la menopausia y los receptores hormonales (RH), mostró un incremento del riesgo de mortalidad en pacientes obesas tanto con RH positivo (hazard ratio [HR] = 1.35, 95% CI 1.20–1.51; P <0.0001) como con RH negativo (HR = 1.21, 95% CI 1.07–1.37; P = 0.0003)¹⁵⁴.

También se ha observado una relación similar entre la obesidad y los pobres resultados clínicos encontrados en pacientes en tratamiento de diversos tumores sólidos y hematológicos, aunque la asociación más potente entre la obesidad y la mortalidad ha sido observada en los cánceres a nivel genitourinario y gastrointestinal¹⁵⁵.

2.2. CLASIFICACIÓN DEL SOBREPESO Y LA OBESIDAD SEGÚN EL ÍNDICE DE MASA CORPORAL

El índice de masa corporal es un indicador del peso de una persona en relación con su altura. Habitualmente se abrevia con las siglas: IMC, (en inglés: BMI -*Body Mass Index*-); es un número que pretende determinar, a partir de la estatura y la masa, el intervalo de masa más saludable que puede tener una persona. El IMC resulta de la división del peso total (PT) en kilogramos entre el cuadrado de la estatura expresada en metros. A pesar de que no hace distinción entre los componentes grasos y no grasos de la masa corporal total, éste es el método más habitual para evaluar el grado de riesgo asociado con la obesidad.

$$\text{IMC} = \frac{\text{masa (Kg)}}{(\text{altura (m)})^2}$$

Tanto la OMS como La Sociedad Española para el Estudios de la Obesidad (SEEDO) recomiendan que se valore el sobrepeso y la obesidad según este índice permitiendo clasificar a los individuos en tres categorías principales: bajo peso, peso normal y sobrepeso (Tabla 8).

Tabla 8. Clasificación del estado ponderal en adultos según IMC (kg/m²).	
Peso bajo:	IMC < 18,5
Peso normal:	IMC 18,5- 24,99
Sobrepeso:	IMC > 25
	IMC 25-26,9 – Sobrepeso grado I
	IMC 27-29,9 – Sobrepeso grado II
	IMC 30-34,9 – Obesidad tipo I
	IMC 35-39,9 – Obesidad tipo II
	IMC > 40 - Obesidad tipo III
	- IMC 40-49: mórbida
	- IMC > 50: extrema (o tipo IV)

2.3. CONSIDERACIONES FARMACOCINÉTICAS EN EL PACIENTE OBESO

Los pacientes obesos experimentan importantes alteraciones fisiológicas que derivan en alteraciones farmacocinéticas, afectando principalmente a los procesos de distribución, unión a proteínas plasmáticas (UPP) y eliminación de fármacos¹⁴⁹, obligando a realizar ajustes posológicos en muchos de ellos. La obesidad supone un incremento en el porcentaje de tejido adiposo y una reducción en el porcentaje de tejido magro y de agua. Paralelamente estos individuos presentan un aumento en el tamaño de los órganos, un volumen sanguíneo incrementado, más caudal cardíaco, disminución de la actividad pulmonar, menos perfusión tisular y cambios en las actividades renal y hepática.

El volumen de distribución (Vd) es el factor de proporcionalidad entre la cantidad de fármaco presente en el organismo y su concentración plasmática y presenta una correlación muy estrecha con el peso corporal. La distribución de los fármacos en pacientes obesos está fuertemente condicionada por su mayor o menor liposolubilidad. Estas diferencias en la capacidad de distribución del fármaco cuestionan la utilización del peso total en la predicción del volumen aparente de distribución. De manera general, el Vd de los fármacos lipófilos se correlaciona mejor con el peso corporal total, mientras que el Vd de un fármaco hidrófilo (como en el caso del carboplatino) se correlaciona mejor con el peso magro del paciente^{156,157}.

En relación a la UPP, el efecto de la obesidad no está del todo establecido. En términos generales no afecta significativamente la unión a la albúmina, pero el aumento

del colesterol y de los triglicéridos pueden interferir en la UPP y aumentar la concentración de fármaco libre. Por el contrario, el aumento de proteínas de fase aguda (como la α_1 -glicoproteína) observado en estos pacientes puede aumentar la UPP produciendo el efecto contrario^{149,156}.

Otro aspecto a tener en cuenta es el proceso de eliminación; tanto en el metabolismo hepático como en el aclaramiento renal se pueden observar cambios en ambos sentidos: aumentos (por incremento de la medida y peso de los órganos y los flujos sanguíneos) o disminuciones (si hay enfermedades concomitantes)¹⁴⁹.

2.4. DESCRIPTORES DE LA COMPOSICIÓN CORPORAL ESTUDIADOS EN PACIENTES OBESOS

En términos generales la mayoría de los fármacos se dosifican en función del peso, partiendo del principio de que el aclaramiento es proporcional al peso corporal y que el volumen de distribución se mantiene constante. Esta premisa no se cumple en el paciente obeso, debido a los cambios a nivel de la composición corporal y los sistemas renales y hepáticos, que interfieren tanto en la depuración como en el volumen de distribución¹⁴⁹.

Existen diferentes descriptores de la composición corporal que se utilizan para determinar el grado de obesidad y la dosificación de fármacos. Normalmente se recurre al uso de medidas indirectas, basadas en características del paciente como la talla, el peso y el sexo¹⁵⁶.

Los descriptores antropométricos utilizados en los estudios farmacocinéticos y en la práctica clínica son: el índice de masa corporal (IMC), la superficie corporal (SC), el peso total o peso real (PT/PR), el peso ideal (PI), el peso ideal ajustado (PIA), el peso magro (PM), el peso libre de grasa (PLG) y el peso normal predicho (PNP)^{149,156,158,159}. De entre estos descriptores, el IMC es el más adecuado, como se ha descrito previamente, para determinar si un paciente es obeso.

2.4.1. SUPERFICIE CORPORAL

Al igual que el IMC la superficie corporal (SC) se basa en el peso y en la altura obviando el sexo. La ecuación original, propuesta por Dubois y Dubois¹⁶⁰ en 1916, se

desarrolló en base a la suposición de que la SC dependía de la altura, el peso y alguna constante. La fórmula fue simplificada en 1987 por Mosteller¹⁶¹, siendo ésta una de las fórmulas más comúnmente utilizadas en oncología para la dosificación de fármacos quimioterápicos. El carboplatino, como se ha comentado previamente, constituye una excepción, debido a la escasa relación entre la TFG y la SC⁶². Otras fórmulas utilizadas para el cálculo de la SC están representadas en la Tabla 9.

Tabla 9. Fórmulas para calcular la SC²⁰¹.	
Boyd¹⁶²	$SC (m^2) = 0,0003207 \times \text{talla (cm)}^{0,3} \times \text{peso (g)}^{[0,7285 - (0,0188 \times \text{LOG}(\text{peso (g)}))]}$
DuBois and DuBois¹⁶⁰	$SC (m^2) = \text{peso (kg)}^{0,425} \times \text{talla (cm)}^{0,725} \times 0,007184$
Gehan and George¹⁶³	$SC (m^2) = \text{peso (kg)}^{0,51456} \times \text{talla (cm)}^{0,42246} \times 0,0235$
Haycock¹⁶⁴	$SC (m^2) = \text{peso (kg)}^{0,5378} \times \text{talla (cm)}^{0,3964} \times 0,024265$
Mosteller¹⁶¹	$SC (m^2) = [(\text{talla (cm)} \times \text{peso (kg)})/3600]^{1/2}$

La idoneidad del uso de la SC en la dosificación de fármacos quimioterápicos en pacientes obesos no está del todo establecida. Por miedo a un exceso de toxicidad, una práctica bastante extendida es asignar un valor máximo de SC, por ejemplo de 2 m² a aquellos pacientes que superan dicha cifra.¹⁶⁵ Sin embargo, esta práctica ha sido muy discutida ya que puede ocasionar infradosificación, originando incluso reducción de la efectividad de los tratamientos tal y como muestran los resultados de estudios realizados en mujeres obesas con cáncer de mama en tratamiento neo/adyuvante^{166,167,168,201}.

2.4.2. PESO IDEAL

El peso ideal (PI) se define como el peso corporal que confiere la mayor esperanza de vida a una persona. Para su cálculo se han desarrollado diversas fórmulas matemáticas y tablas según estudios poblacionales. La fórmula más empleada es la propuesta por Devine¹⁶⁹, en la que además de la altura tiene en cuenta el sexo del paciente. El PI no se considera un descriptor óptimo para el ajuste de dosis de fármacos, ya que todos los pacientes del mismo sexo y altura recibirían la misma dosis, independientemente de la composición corporal.

2.4.3. PESO IDEAL AJUSTADO

El concepto de peso ideal ajustado (PIA) surge de la limitación del PI para representar poblaciones con distinta composición corporal, desarrollándose una nueva fórmula en la que se aplica un factor de corrección que representa el porcentaje del exceso de peso en que se estima que se distribuye el fármaco y que varía en función de éste entre 0,25 y 0,4.

2.4.4. PESO LIBRE DE GRASA

El peso libre de grasa (PLG) fue el primer descriptor de peso propuesto por Rathbun y Pace¹⁷⁰ en 1945 para validar la relación existente entre el peso corporal y la masa grasa. Garrow y Webster¹⁷¹ publicaron, en 1985, una fórmula para la estimación de este descriptor incluyendo las variables peso real, talla y sexo (Tabla 10). Autores como Salazar-Corcoran¹¹¹ han empleado este descriptor de peso para el desarrollo de la fórmula que estima el CICr en pacientes obesos.

2.4.5. PESO MAGRO

El peso magro es el descriptor de la masa corporal libre de grasa que comprende el fluido extracelular, músculos, huesos y órgano vitales¹⁷². Las fórmulas más empleadas para su cálculo se describen en la Tabla 10. Green y Duffull¹⁷³ observaron que dichas fórmulas están sesgadas para valores extremos de peso y altura, debido al hecho de que el peso magro de un individuo alcanza un pico y posteriormente decrece, a medida que aumenta el peso corporal total. En 2005, Janmahasatian y col.¹⁷² desarrollaron un modelo semi-mecánico para predecir la masa corporal libre de grasa en sujetos con valores extremos de tamaño, obteniendo como resultado la siguiente fórmula:

$$PM \text{ (kg)} = (9270 \cdot PT)/(A + B \times IMC)$$

Donde A y B son 6680 y 216, respectivamente, para hombre y 8780 y 244, para mujeres.

Utilizando dicho peso como descriptor en pacientes obesos, calculado mediante la fórmula de Janmahasatian, Han y col.¹⁷⁴ observan un aumento del aclaramiento renal

en estos pacientes que muestra una relación lineal con el PM y no con el PR, concluyendo también que el PM es el mejor descriptor de peso. Dado que con este método el PM no disminuye con el aumento del PR y se correlaciona bien con individuos de peso normal, parece ser la fórmula más apropiada para usar tanto en pacientes obesos como en no obesos. Este predictor de peso solo podría ser aplicado sin correcciones en el caso de fármacos que se distribuyan exclusivamente en el espacio vascular y en los que tienen una estrecha relación debido a que no tiene en cuenta el contenido adiposo.

2.4.6. PESO NORMAL PREDICHO

Este descriptor de peso fue desarrollado para predecir el peso normal esperado en un individuo con sobrepeso u obesidad¹⁵⁸. En esencia, requiere la determinación del peso de la grasa excesiva de los pacientes con sobrepeso y viene determinado por la suma del peso magro y el peso graso del individuo. Es el único descriptor que se desarrolló específicamente para caracterizar la farmacocinética de los fármacos.

Tabla 10. Descriptores de peso y medida corporal¹⁵⁹.	
Índice de masa corporal (IMC)	$IMC = PT \text{ (kg)} / \text{altura (m)}^2$
Superficie corporal (SC)	<p>Fórmula de Dubois y Dubois: $SC = PT \text{ (kg)}^{0,425} \times \text{altura (cm)}^{0,725} \times 0,007184.$</p> <p>Fórmula de Mosteller: $SC = [PT \text{ (kg)} \times \text{altura (cm)} / 3600]^{1/2}$</p>
Peso ideal (PI)	<p>Fórmula de Devine: Hombres: $PI \text{ (kg)} = 49,9 + 0,89 \times [\text{altura (cm)} - 152,4]$ Mujeres: $PI \text{ (kg)} = 45,4 + 0,89 \times [\text{altura (cm)} - 152,4]$</p>
Peso ideal ajustado	<p>$PIA = F \times (PT - PI) + PI$ El PIA añade al PI una fracción de la diferencia entre el PT y el PI, y le aplica un factor de corrección (F) que representa el porcentaje del exceso de peso en que se estima que se distribuye el fármaco y que varía según el fármaco (normalmente entre 0,25 y 0,4).</p>
Peso libre de grasa (PLG)	<p>Hombres: $PLG \text{ (kg)} = 0,285 \times PT + 12,1 \times \text{talla}^2$ Mujeres: $PLG \text{ (kg)} = 0,287 \times PT + 9,74 \times \text{talla}^2$</p>
Peso magro (PM)	<p>Hombres: $PM \text{ (kg)} = 1,10 \times PT - 0,0128 \times IMC \times PT$ Mujeres: $PM \text{ (kg)} = 1,07 \times PT - 0,0148 \times IMC \times PT$</p>
Peso normal predicho (PNP)	<p>Hombres: $PNP \text{ (kg)} = 1,57 \times PT - 0,0183 \times IMC \times PT - 10,5$ Mujeres: $PNP \text{ (kg)} = 1,75 \times PT - 0,0242 \times IMC \times PT - 12,6$</p>

2.5. IMPACTO DE LA OBESIDAD SOBRE LAS DOSIS DE QUIMIOTERAPIA

En las últimas décadas, la obesidad ha tenido un gran impacto en el campo de la oncología. La evidencia muestra que los pacientes clasificados con sobrepeso y obesidad según el IMC presentan tasas más altas tanto de incidencia como de mortalidad asociada al cáncer¹⁷⁵. Dicho aumento está relacionado con diversos factores como la edad, el género, la etnia, la histología del tumor o el estadio tumoral^{176,177}. Sin embargo, cada vez son más los estudios que revelan que este aumento en las tasas de mortalidad en los pacientes obesos puede estar influido por una infradosificación de los agentes quimioterápicos al emplear el PI, PIA o una SC máxima de 2m^2 en lugar del PR para el cálculo de la dosis en función de la superficie corporal^{178,179,180,181}. Los resultados de una encuesta realizada en Australia, muestran que solo el 6% de los oncólogos usan el PR en obesos para el cálculo de la SC, mientras que un 69,5% prefieren usar un valor máximo de SC igual 2m^2 o el uso del PI¹⁶⁵.

Este impacto negativo de la infradosificación en pacientes obesos puede verse reflejado en varios estudios. Berclaz y col.¹⁸², analizan el impacto del IMC en la supervivencia global de pacientes con cáncer de mama operable mostrando resultados negativos en términos de SG (HR: 1,25, $p < 0,01$) en las pacientes que presentan un $\text{IMC} > 30 \text{ kg/m}^2$. El 96% de las dosis de dichas pacientes se calcularon usando el PI para calcular la SC lo que resulta en una reducción media del 12% de la dosis de quimioterapia. Otros estudios realizados, tanto en pacientes con cáncer de mama como con cáncer de ovario, muestran resultados clínicos inferiores en aquellas pacientes que recibieron reducciones de dosis a causa de la obesidad^{183,184,185,186,187}. En pacientes con cáncer de colon en tratamiento adyuvante también se obtuvieron peores resultados en términos de SG en los sujetos obesos (HR 1,28; IC del 95%: 1,04 a 1,57), donde principalmente se dosificó usando la estrategia de valor máximo de SC igual a 2m^2 ¹⁸⁸.

La tendencia a relacionar una toxicidad excesiva al usar el PR para la dosificación de quimioterapia en pacientes obesos es tratada en una revisión sistemática y un meta-análisis donde comparan la toxicidad y la eficacia de la quimioterapia en función del peso en pacientes con peso normal y en obesos. Los resultados muestran que la toxicidad hematológica fue significativamente menor en los pacientes obesos (odds ratio [OR] 0,73; IC 95% 0,55 a 0,98) mientras que la toxicidad no hematológica fue similar

(OR= 0,98, IC 95% 0,76-1,26). La supervivencia tampoco se vio afectada al dosificar mediante PR a los sujetos obesos¹⁸⁹.

La ASCO, ante dichos resultados, convocó un grupo de expertos para abordar cual es la mejor estrategia de dosificación en pacientes obesos, publicando una guía práctica sobre dosificación de antineoplásicos en pacientes oncológicos, adultos, obesos, donde recomiendan el uso de PR para el cálculo de la SC, sobre todo cuando el objetivo del tratamiento sea con intención curativa; así como, que se sigan las mismas recomendaciones para la reducción de la dosis independientemente del IMC que presente el paciente.

El caso de la dosificación de carboplatino, sin embargo, es particular, ya que no suele emplearse la dosificación por SC sino para un AUC objetivo, presentándose otros condicionantes que se desarrollarán a continuación.

2.6. CRITERIOS DE DOSIFICACIÓN DE CARBOPLATINO EN PACIENTES OBESOS

La dosificación de carboplatino en pacientes obesos puede estar sujeta a gran variabilidad en función del método de ajuste empleado. Actualmente existe controversia respecto al mejor método de cálculo y la utilización de diversas estrategias en los pacientes obesos, como son: descriptores de peso distintos del real si se emplea la fórmula de CG para la estimación de la TFG y/o empleo de otras fórmulas, estrategias de empleo de dosis máxima y de dosis fija.

2.6.1. MÉTODO DE ESTIMACIÓN DE LA TFG EN PACIENTES OBESOS

La dosificación de carboplatino mediante la fórmula de Calvert requiere la determinación o la estimación de la TFG. En pacientes obesos el método de elección sería la determinación mediante un radioisótopo o, en su defecto, la determinación a partir de la recogida de orina de 24h, ya que la variabilidad interindividual es elevada. No obstante, en práctica clínica es más habitual la utilización de métodos de estimación mediante fórmulas.

Como se ha descrito previamente, existe una gran diversidad de fórmulas para la estimación de la TFG. La mayoría de ellas se han desarrollado a partir de pacientes

adultos con peso normal, lo que lleva a cuestionar la fiabilidad de la estimación de la TFG en pacientes obesos.

2.6.1.1. DESCRIPTORES DE PESO EN LA FÓRMULA DE CG

En la actualidad, la fórmula de CG sigue siendo la más empleada para estimar la TFG y dosificar el carboplatino^{105,106,190,230}. Sin embargo, existen diferentes descriptores de peso que se pueden emplear en esta fórmula, sin que exista un consenso amplio sobre la idoneidad de los mismos.

Se han realizado múltiples estudios para intentar determinar cuál es el mejor descriptor de peso, para utilizar en la fórmula de CG, en población obesa.

Demirovic y col., en 2009¹⁹¹, realizan un estudio en 54 pacientes obesos donde comparan el ClCr obtenido mediante orina de 24h y la estimación del ClCr mediante las fórmulas MDRD4, Salazar-Corcoran y CG usando diferentes descriptores de pesos. Los resultados muestran una sobreestimación al usar el PR, el PIA y la fórmula de Salazar-Corcoran, así como una infraestimación del ClCr al usar el PI. Estos autores concluyen que el PM, estimado a partir del IMC y el PR, usado en la fórmula de CG, proporciona los mejores resultados de estimación en los pacientes obesos.

Wilhelm y col., en 2011¹⁹², publican un meta-análisis que incluye 13 EC, con un total de 1197 pacientes. Comparan la determinación del ClCr, a partir de orina de 24h, con la estimación a partir de la fórmula de CG, usando distintos descriptores de peso.

Las poblaciones incluidas en los estudios son heterogéneas: hay estudios en población general, en pacientes obesos, ancianos, críticos, pacientes con IH...Por lo tanto los resultados también presentan elevada heterogeneidad. La determinación de Cr se hizo mediante métodos previos a la estandarización con IDMS.

Los principales hallazgos del meta-análisis podrían resumirse así:

-El peso real sobrestima el ClCr, especialmente en los estudios que incluyen pacientes obesos. Aunque se eliminen del análisis estos estudios el peso real sigue sobrestimando, con diferencias significativas.

-El peso ideal infraestima el ClCr, especialmente si se incluyen pacientes obesos. Cuando se eliminan del análisis los estudios que incluyen obesos, la diferencia deja de ser significativa.

-El modelo que más se ajusta, en este estudio, es aquel en que se utiliza un valor constante de 72 kg de peso para los cálculos. Este fue el peso medio de los individuos con los que se desarrolló la fórmula de CG. De esta forma, queda una fórmula en la que las variables son edad, sexo y creatinina.

-El mejor descriptor de peso, de los habitualmente utilizados, es el peso ideal ajustado (PIA).

-En los pacientes obesos los autores indican que el PIA, con un factor de corrección de 0,3-0,4, es una opción razonable.

$$PIA = P_{ideal} + 0,4 (P_{real} - P_{ideal})$$

La principal limitación del meta-análisis es que los resultados están analizados globalmente; no hay un análisis de subgrupos en función del IMC.

Nelson y col., en 2012¹⁹³, publican un estudio centrado en pacientes adultas oncológicas, con tumores ginecológicos. Intentan determinar la ecuación óptima en función del IMC. Es un estudio retrospectivo que incluye 119 pacientes de las cuales se dispone del valor de ClCr calculado a partir de orina de 24h; este valor se compara con la estimación mediante distintas fórmulas y descriptores de peso. La determinación de Cr se realizó con métodos previos a estandarización con IDMS.

Aplicando la fórmula de CG, en la cohorte de pacientes obesas, la mayor diferencia media entre los valores medidos y estimados se produce usando el peso ideal o el peso real que infraestiman o sobreestiman respectivamente más del 20% el ClCr. El PIA presenta la mayor concordancia entre ambos valores.

En la cohorte de pacientes obesas describen mayor variabilidad interindividual y que los modelos disponibles son menos fiables por lo que inciden en que, en esta población, sería preferible medir el ClCr en lugar de estimarlo. En caso de usar la fórmula

de CG opinan que no debería usarse ni el peso real ni el ideal, ya que son los que presentan peor concordancia entre valores medidos y estimados.

Winter y col., en 2012¹⁹⁴, publican un estudio con objetivo y metodología similar a los dos previos: comparan, de forma retrospectiva, el ClCr a partir de la orina de 24h, con la estimación con distintos pesos mediante la fórmula de CG.

Este estudio incluye 3678 sujetos, no específicamente pacientes oncológicos, con buena representación de individuos con sobrepeso y obesidad (90 bajo peso, 723 normal, 800 sobrepeso, 1417 obesos, 648 obesidad mórbida).

La mejor estimación del ClCr se consigue, en este estudio, con los siguientes descriptores de peso:

- Grupo de bajo peso (n=90): Peso real
- Grupo de peso normal (n=723): Peso ideal
- Grupo con sobrepeso (n=800): Peso ideal ajustado con factor 0,4
- Grupo con obesidad (n=1417): Peso ideal ajustado con factor 0,4
- Grupo con obesidad mórbida (n=648): Peso ideal ajustado con factor 0,4

En los tres subgrupos con sobrepeso u obesidad, el error es mucho mayor que en los grupos de peso normal o bajo, presentando diferencias significativas entre la media de los ClCr medidos y estimados.

Park y col., en 2012¹⁹⁵, también publican otro estudio para intentar dilucidar cuál es la mejor fórmula para estimar el ClCr, comparando las ecuaciones MDRD, CKD-EPI, CG y sus variantes, usando diferentes descriptores de peso (14 fórmulas), con el ClCr medido a partir de orina de 24h. La determinación de Cr sérica se realiza con métodos previos a estandarización con IDMS.

Los autores incluyen 19 estudios disponibles en la base de datos de la FDA (n=536) y otro estudio previo que incluye 54 sujetos con un IMC>40 kg/m². La mayoría de los sujetos eran varones, con función renal normal y aproximadamente un tercio se clasifican en obesos (n=123) y obesidad mórbida (n=56).

Los resultados muestran que las ecuaciones MDRD y CKD-EPI presentan baja precisión en sujetos obesos y obesos mórbidos, que mejora en caso de los sujetos obesos cuando las ecuaciones se ajustan a la SC del paciente. Las ecuaciones de CG y sus variantes muestran buena precisión en todos los estratos, exceptuando los obesos mórbidos, donde se ajusta mejor la ecuación CG_{PM} ya que predictores diferentes al PI y al PM sobrestiman en este grupo de sujetos. Los mejores resultados se encuentran al utilizar CG_{PR} en sujetos con peso normal y sobrepeso, CG_{PIA} en sujetos obesos y CG_{PM} en sujetos con obesidad mórbida.

Otros estudios han intentado determinar cuál es el mejor descriptor de peso para utilizar en la fórmula de CG, aplicado directamente a la dosificación de carboplatino:

Herrington y col., en 2006¹⁹⁶, realizan el primer estudio prospectivo para evaluar la fórmula de Calvert en pacientes obesos. Incluyen 19 pacientes con $IMC > 27$ (según la definición previa de obesidad), 11 de los cuales presentan $IMC > 30$ (definición actual).

Calculan la dosis de carboplatino mediante la fórmula de Calvert, a partir de la estimación del $ClCr$ con la fórmula de CG, usando el PIA con factor de corrección 0,4. Administran al paciente la dosis calculada y determinan, por métodos farmacocinéticos, el AUC y el CI del carboplatino en cada paciente. Los datos individuales obtenidos se comparan con los cálculos teóricos con distintas fórmulas y descriptores de peso.

El peso real utilizado en la fórmula de CG presentó el mayor error y menor precisión, sobreestimando un 24% la dosis de carboplatino. El PIA y el PI presentan mejor correlación. Los datos sugieren que el peso real no debe ser utilizado en los pacientes obesos para calcular la dosis de carboplatino por este método.

Kaag y col., en 2013¹⁹⁷, realizan un estudio retrospectivo cuyo objetivo es dilucidar cuál es el mejor descriptor de peso usado en la fórmula de CG para la estimación del $ClCr$ y en última instancia la dosis de carboplatino.

Incluyen a 128 pacientes con cáncer de pulmón que reciben tratamiento basado en platino y comparan las dosis calculadas con Cr actual (obtenida mediante métodos

estandarizados de medida) y PR, con las estimadas usando en la fórmula de Calvert el aclaramiento de creatinina obtenido a partir de orina de 24h y CG modificado a PIA con un factor de 0,4 y PNP, así como la fórmula CKD-EPI ajustada a la superficie corporal del paciente (CKD-EPI-SC).

Los pacientes se estratifican en función del IMC, dando como resultado en pacientes obesos y con sobrepeso (n=47) una sobrestimación de la dosis de carboplatino del 25% al usar en la fórmula de CG el PR respecto al $ClCr_{24h}$. Las fórmulas CG-PNP y CKD-EPI-SC mostraron mejores resultados que la estimación del $ClCr$ mediante CG-PR; sin embargo fue la fórmula CG-PIA la que mejor se ajusta en este tipo de pacientes.

Ekhart y col., en 2009¹⁹⁸, intentan establecer el mejor descriptor de peso en la fórmula de CG para predecir el aclaramiento de carboplatino. Para ello comparan el Cl de carboplatino, obtenido individualmente por métodos farmacocinéticos, con el estimado a partir de distintos pesos.

Utilizan los datos farmacocinéticos de 240 pacientes incluidos en estudios previos, de los cuales 15 eran obesos y 72 presentaban sobrepeso. Recibieron un total de 380 administraciones. También estudian la correlación entre el Cl de carboplatino estimado por los distintos métodos y el dato poblacional, obtenido mediante bayesianos. Los métodos de determinación de Cr no estaban estandarizados con IDMS.

Ningún descriptor de peso presentó buena correlación en pacientes obesos. El PIA es el mejor descriptor para utilizar en la ecuación de CG en pacientes con sobrepeso y obesidad; sin embargo, según estos autores, ese método no es superior a usar una estrategia de dosis fija basada en el aclaramiento poblacional de carboplatino, ya que el peso demostró una correlación muy débil con dicho aclaramiento.

En conjunto, todos los estudios revelan una gran variabilidad interindividual en los pacientes con obesidad cuando se utiliza la fórmula de CG para la estimación del $ClCr$ y la dosificación posterior de carboplatino. En caso de utilizar este método, el PIA es el descriptor de peso, de uso habitual, que mejor ajuste ha demostrado en esta población en la mayoría de estudios.

2.6.1.2. OTRAS FÓRMULAS

Tal como se ha descrito ampliamente en el apartado 1.7.3 existen diferentes fórmulas, a parte de la de CG, para la estimación de la TFG y posterior dosificación de carboplatino.

La fórmula de Jelliffe ha sido la más empleada históricamente por el GOG para realizar el ajuste de dosis de carboplatino. Los resultados de diversos estudios muestran que, esta fórmula, no es la más adecuada en pacientes obesos, ya que se ha observado en esta población una infraestimación de la función renal y como consecuencia una infradosificación de carboplatino, que se traduciría en una menor efectividad del tratamiento^{74,104,251}. Actualmente, este grupo recomienda el empleo de la fórmula de CG-PIA para el ajuste de carboplatino en pacientes con $IMC \geq 25$ kg/m².

Otras fórmulas como la de Wright (desarrollada en pacientes oncológicos), o la de Salazar-Corcoran (desarrollada en pacientes obesos) no han mostrado ventajas frente a la fórmula de CG con un descriptor de peso ajustado^{115,191,193}.

Las fórmulas MDRD y CKD-EPI para la estimación de la TFG también han sido objeto de estudio en pacientes obesos sin aportar mejores resultados que el empleo de CG con un descriptor de peso ajustado. Los resultados del estudio de Demirovic y col.¹⁹¹ muestran una infraestimación de la TFG al usar la fórmula MDRD-4, siendo ésta además, la que obtuvo peores resultados de precisión comparándola con las fórmulas de Salazar-Corcoran y CG y sus variantes. Autores como Park y col.¹⁹⁵, como se ha comentado previamente, observan que tanto la ecuación MDRD como la CKD-EPI presentan baja precisión en individuos obesos y obesos mórbidos. En el estudio de Kaag y col.¹⁹⁷, la fórmula de CKD-EPI ajustada a superficie corporal no mostró ninguna ventaja frente el uso de CG-PIA en pacientes obesos. En relación al empleo de estas fórmulas para la estimación de la TFG y posterior ajuste de dosificación de fármacos, un estudio recientemente publicado, revela que la fórmula CKD-EPI es, en general, menos precisa que la fórmula MDRD y CG empleando un descriptor de peso ajustado¹⁹⁹.

A pesar de la variedad de fórmulas existentes, la fórmula de CG sigue siendo hoy en día, la más empleada para la dosificación de fármacos y en particular de carboplatino.

2.6.2. ESTRATEGIA DE DOSIS MÁXIMA DE LA FDA

La FDA, ante el riesgo de sobredosificación de carboplatino derivado de la estandarización de la determinación de la Cr sérica con IDMS, emitió una alerta en 2010²⁰⁰, en la cual aconseja la implantación de una estrategia de dosis máxima de carboplatino, cuando se utilicen ClCr estimados para el cálculo de su dosis:

- Dosis máxima basada en ClCr estimado, con un tope de 125 mL/min (para pacientes con función renal normal).
- Este límite de aclaramiento se traduce, al aplicar la fórmula de Calvert, en las siguientes dosis máximas de carboplatino:
 - AUC = 7 Dosis máxima 7 x 150 = 1050 mg
 - AUC = 6 Dosis máxima 6 x 150 = 900 mg
 - AUC = 5 Dosis máxima 5 x 150 = 750 mg
 - AUC = 4 Dosis máxima 4 x 150 = 600 mg
 - AUC = 3 Dosis máxima 3 x 150 = 450 mg
 - AUC = 2 Dosis máxima 2 x 150 = 300 mg

Esta recomendación no se extiende a los pacientes en los que se haga determinación de función renal por métodos directos o bien determinación de ClCr a partir de orina de 24 h.

La ASCO (American Society of Clinical Oncology), en su guía práctica sobre dosificación de antineoplásicos en pacientes oncológicos, adultos, obesos, hace extensiva esta recomendación a este grupo de pacientes; si bien, también se hace eco del PIA como mejor descriptor de peso en la fórmula de CG²⁰¹.

No obstante esta estrategia puede ser subóptima en pacientes jóvenes, con IMC elevado, especialmente si se tratan tumores curables²⁰², por lo que se debería medir en lugar de estimar la TFG.

2.6.3. ESTRATEGIA DE DOSIS FIJAS

Ekhart y col., en 2009¹⁹⁸, en el artículo ya mencionado, cuestionan el uso de la fórmula de CG para estimar la dosis de carboplatino en pacientes con sobrepeso u obesidad y función renal normal. Proponen una estrategia de dosis fija, con la que obtienen el mejor ajuste en todos los grupos de pacientes (peso normal, sobrepeso y obesidad). El aclaramiento poblacional de CBDCA fue de 140 mL/min, en población con función renal normal, lo que se traduce en dosis fijas, en función del AUC de:

- AUC 6 Dosis 840 mg
- AUC 5 Dosis 700 mg
- AUC 4 Dosis 560 mg

III. JUTIFICACIÓN DEL ESTUDIO Y ANTECEDENTES

III. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO Y ANTECEDENTES

En general todos los estudios ponen de manifiesto la elevada variabilidad interindividual en los pacientes con sobrepeso, especialmente con obesidad, cuando se utiliza la fórmula de Cockcroft-Gault para estimar el aclaramiento de creatinina y la dosificación ulterior de carboplatino. En caso de utilizar este método, el peso ideal ajustado es el descriptor de peso, de uso habitual, que mejor ajuste proporciona en esta población, según diversos autores. No obstante, hasta la fecha no existe un método de ajuste universalmente aceptado y los distintos métodos podrían ocasionar diferencias tanto en la efectividad como en la toxicidad del tratamiento, derivadas de diferencias importantes en la dosificación.

En el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca no ha existido una protocolización sobre el método de cálculo de la dosis de carboplatino en pacientes obesos, por lo que ha podido existir una variabilidad clínica elevada que no ha sido evaluada previamente.

Atendiendo a lo anterior, en el año 2013 se desarrolló un estudio piloto, retrospectivo, en el que se incluyeron 72 pacientes obesos que habían recibido tratamiento con carboplatino durante el año previo. Se observó la utilización del peso real y el peso ideal ajustado, en la fórmula de Cockcroft-Gault, en proporciones similares. Se evidenció una tendencia hacia una mayor toxicidad hematológica y mayores requerimientos de retrasos y reducciones de dosis en el grupo dosificado por peso real. Los resultados de este estudio fueron presentados en el I Congreso Nacional de Oncología Médica y Farmacia Oncológica²⁰³.

A raíz de estos resultados se decidió ampliar la muestra y las variables de seguimiento, diseñando el presente estudio, con los objetivos que se especifican a continuación.

IV. OBJETIVOS

IV. OBJETIVOS

1. OBJETIVO PRINCIPAL

Describir los criterios de dosificación de carboplatino en pacientes obesos en la práctica clínica habitual en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (HCUVA).

2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

2.1. Evaluación de la toxicidad en función del criterio empleado.

2.2. Evaluación de la efectividad en los diagnósticos mayoritarios en función del criterio empleado.

V. MÉTODO

V. MÉTODO

1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio observacional, retrospectivo, descriptivo de una cohorte de pacientes obesos tratados con carboplatino dosificado mediante diferentes criterios.

2. SUJETOS Y ÁMBITO DE ESTUDIO

Los sujetos incluidos en el estudio fueron pacientes adultos obesos, clasificados según los criterios de la OMS con un $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$, tratados con carboplatino a cargo del Servicio de Oncología Médica del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (HCUVA).

El HCUVA es el hospital de referencia de la Región de Murcia perteneciente al Área de Salud I (Murcia/Oeste). Dispone de 863 camas en total y 28 puestos en el Hospital de Día Oncohematológico. En el HCUVA se atienden, según datos de actividad asistencial de 2008, a 192.098 pacientes al año, siendo la población atendida en el pabellón infantil de 55.935 pacientes pediátricos, 35.944 pacientes en el pabellón maternal y en el general de 100.219 pacientes adultos al año. El número de consultas atendidas en el 2008 de a cargo del servicio de Oncología Médica fueron 20.459²⁰⁴.

3. PERIODO DE ESTUDIO

Se recogieron los datos pertenecientes a todos los pacientes obesos que comenzaron tratamiento con carboplatino entre el 1 de enero de 2012 y el 31 de enero de 2015.

4. VARIABLES REGISTRADAS Y FUENTES DE DATOS

Las diferentes variables se recogieron a partir de la revisión de las historias clínicas de los pacientes, tanto electrónica (Selene®) como en formato papel, los datos de laboratorio y el programa de farmacoterapia onco-hematológica Farhos Oncología®.

4.1. VARIABLES DE CARACTERIZACIÓN DE PACIENTE

- Variables demográficas:
 - Edad
 - Definición: número de años de vida del paciente, desde su fecha de nacimiento hasta que se realice la administración de quimioterapia.
 - Tipo: variable cuantitativa continua.
 - Sexo
 - Definición: género del paciente.
 - Tipo: variable cualitativa dicotómica (hombre, mujer).
- Medidas antropométricas:
 - Peso
 - Definición: medida del peso corporal expresado en kilogramos.
 - Tipo: variable cuantitativa continua.
 - Talla
 - Definición: medida de la altura expresado en centímetros.
 - Tipo: variable cuantitativa continua.
 - Superficie corporal
 - Definición: medida de la superficie corporal mediante la fórmula de Dubois y Dubois¹⁶⁰:
 - $SC (m^2) = PT (kg)^{0,425} \times altura (cm)^{0,725} \times 0,007184.$
 - Tipo: variable cuantitativa continua.
- Índice de masa corporal (IMC).
 - Definición: medida de asociación entre el peso y la talla expresada en kg/m^2 .
 - Tipo: variable cuantitativa continua.
- Grado de obesidad (Tabla 8).
 - Definición: clasificación de la obesidad en función del IMC (kg/m^2), según los criterios internacionales aceptados por la OMS:
 - Obesidad tipo I - IMC 30-34,9
 - Obesidad tipo II - IMC 35-39,9

- Obesidad tipo III - IMC 40- 49
- Obesidad tipo IV - IMC >50
- Tipo: variable cualitativa ordinal.

4.2. VARIABLES DE CARACTERIZACIÓN DE LA ENFERMEDAD

- Diagnóstico de base.
 - Definición: enfermedad neoplásica del paciente.
 - Tipo: variable cualitativa policotómica.
- Histología del tumor.
 - Definición: caracterización morfológica microscópica del tumor. Para ello se consideran elementos de diferenciación celular y grado de diferenciación.
 - Tipo: variable cualitativa policotómica.
- Estadio del tumor
 - Definición: el estadio describe el tamaño y la localización del tumor. Para su categorización es frecuente usar el sistema TNM o en caso de cáncer de ovario el sistema FIGO.
 - Tipo: variable cualitativa ordinal.
- Comorbilidad
 - Definición: La presencia de uno o más trastornos (o enfermedades) además de la enfermedad o trastorno primario. Se recogieron para el estudio las siguientes comorbilidades: diabetes, hipertensión, enfermedad cardiovascular e insuficiencia renal crónica.
 - Tipo: variable cualitativa policotómica.
- Performance status según la escala ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)²⁰⁵ (Tabla 11):
 - Definición: Escala que evalúa la calidad de vida del paciente oncológico según su estado funcional entendiéndose como la capacidad del paciente para realizar las tareas cotidianas. Esta

escala predice el pronóstico de la enfermedad y es un factor para la toma de decisiones terapéuticas.

- Tipo: variable cuantitativa discreta.

Grado	Descripción
0	Plenamente activo, capaz de realizar todas las actividades sin restricción.
1	Restricción de actividad física extenuante pero capaz de realizar trabajos ligeros o sedentarios.
2	Capacidad total para autocuidados pero incapaz de trabajar.
3	Capacidad limitada para autocuidados, con vida cama o sillón durante más del 50% de las horas de no sueño.
4	Incapacidad total, con vida cama o sillón.
5	Muerte

- Variables analíticas: variables cuantitativas continuas.
 - Creatinina sérica (mg/dL).
 - Aspartato-aminotransaminasa (GOT/AST) (U/L).
 - Alanino-aminotransaminasa (GPT/ALT) (U/L).
 - Hemoglobina (g/dL).
 - Recuento de plaquetas ($\times 10^3 \text{ cel}/\mu\text{L}$).
 - Recuento de leucocitos ($\times 10^3 \text{ cel}/\mu\text{L}$).
 - Recuento de neutrófilos ($\times 10^3 \text{ cel}/\mu\text{L}$).

Los valores analíticos fueron recogidos de la analítica que correspondía al día de la administración de carboplatino, antes del inicio del mismo y en cada ciclo de tratamiento.

Los valores analíticos normales quedan reflejados en la Tabla 12.

PARÁMETROS	HOMBRE	MUJER
Creatinina sérica (mg/dL).	0,7-1,2	0,5-0,9
Aspartato-aminotransaminasa (U/L)	5-40	5-32
Alanino-aminotransaminasa (U/L)	5-40	5-33
Hemoglobina (g/dL)	14-17,4	12,3-15,3
Plaquetas $\times 10^3 \text{ cel}/\mu\text{L}$	150-350	
Leucocitos $\times 10^3 \text{ cel}/\mu\text{L}$	4,50-11	
Neutrófilos $\times 10^3 \text{ ce}/\mu\text{L}$	1,8-4	

4.3. VARIABLES RELACIONADAS CON EL TRATAMIENTO

- Esquema de tratamiento.
 - Definición: tratamiento prescrito en el que está especificado: fármaco/s, dosis, vía de administración y periodicidad de tratamiento.
 - Tipo: variable cualitativa policotómica.
- Indicación de tratamiento.
 - Definición: modalidad de administración de la quimioterapia en cuanto a secuencia de administración con otras terapias e intención del tratamiento:
 - Quimioterapia neoadyuvante: aquella que se administra antes del tratamiento loco-regional del tumor con cirugía o radioterapia.
 - Quimioterapia adyuvante: consiste en la administración de quimioterapia tras el tratamiento primario/loco-regional del tumor (generalmente resección quirúrgica).
 - Quimioterapia paliativa: la que se administra en tumores metastásicos o localmente avanzados no subsidiarios de tratamiento local definitivo, para mejorar la calidad de vida o aumentar la supervivencia global o libre de progresión.
 - Tipo: variable cualitativa policotómica.
- Número de líneas previas.
 - Definición: número de esquemas de tratamiento antineoplásico diferentes recibidos con anterioridad a la prescripción del esquema con carboplatino, incluyendo los tratamientos con intención neoadyuvante y adyuvante.
 - Tipo: variable cuantitativa discreta.
- AUC de carboplatino prescrito.

- Definición: área bajo la curva de niveles plasmáticos frente a tiempo teórica que se pretende obtener en los pacientes con la dosis administrada.
- Tipo: variable cuantitativa discreta.

A efectos prácticos, para el análisis, se agrupará el AUC en ciclos de 21-28 días. Para los esquemas de tratamiento con carboplatino AUC ≤ 2 cuya periodicidad sea de 7 días se asumirán 3 dosis como 1 ciclo de 21 días, obteniendo el AUC modificado como la sumatoria de las AUC de las 3 dosis. Asimismo, para los esquemas cuya periodicidad sea de 14 días, se asumirán 2 dosis como 1 ciclo de 28 días, obteniendo el AUC modificado por el mismo procedimiento.

- Número de ciclos administrados.
 - Definición: número de ciclos administrados desde que se inicia cualquier esquema con carboplatino hasta su finalización por cualquier causa.
 - Tipo: variable cualitativa discreta.
- Utilización de radioterapia (RDT) concomitante.
 - Definición: empleo de RDT concomitante con el esquema de tratamiento pautado.
 - Tipo: variable cualitativa dicotómica.

4.4. VARIABLES RESULTADO

- Método de cálculo de la dosis de CBDCA
 - Definición: método empleado para la dosificación de CBDCA.
 - Dosificación por peso, superficie corporal o AUC.
 - Fórmula empleada para la dosificación por AUC.
 - Método de estimación de la TFG.
 - Tipo: variable cualitativa policotómica.
- Criterio/s de dosificación.

- Definición: descriptor de peso empleado en la fórmula de CG para la dosificación posterior de carboplatino mediante la fórmula de Calvert: peso real, peso ideal, peso ideal ajustado u otros criterios.
 - Tipo: variable cualitativa policotómica.
- Otras aproximaciones en la dosificación de carboplatino:
 - Redondeos en el valor de Cr sérica, al calcular el ClCr, en pacientes con $Cr < 0,7$ mg/dL.
 - Utilización de SC máxima de 2 m^2 en pacientes con valores superiores.
 - Tipo: variable cualitativa dicotómica.
- Retrasos en el tratamiento.
 - Definición: número de días que se retrasa la administración del tratamiento respecto a la periodicidad prevista en el esquema pautado.
 - Tipo: variable cuantitativa discreta.
- Reducciones de dosis.
 - Definición: porcentaje de reducción aplicada respecto a la dosis correspondiente en el esquema pautado.
 - Tipo: variable cuantitativa continua.
 - Cálculo: $\% \text{ Reducción} = \frac{\text{dosis prescrita}}{\text{dosis estándar del esquema}} \times 100$
- Intensidad de dosis relativa.
 - Definición: la intensidad de dosis de cada antineoplásico administrado (ID_{adm}) en base al método de Hryniuk y col.²⁰⁶, se define como la dosis total administrada (mg/m^2) por unidad de tiempo (número de semanas de tratamiento, considerándose desde la primera administración hasta la última semana del último ciclo administrado). Se dividieron por sus intensidades de dosis teóricas según el protocolo administrado (ID_p), obteniéndose así la intensidad de dosis relativa (IDR). En el caso de la administración de más de un antineoplásico por protocolo

se calculó la IDR promedio, a partir de la IDR de cada antineoplásico por separado.

- Tipo: variable cuantitativa continua.
- Cálculo: $IDR = \frac{IDadm \text{ (dosis total administrada/nº de semanas para completar el ciclo)}}{IDp \text{ (dosis estándar del esquema/nº de semanas por ciclo del esquema)}}$

$$IDR = \frac{\sum(IDadm/IDp)}{n}$$

- Motivos que causan retrasos en el tratamiento y reducciones de dosis:
 - Definición: causa por la cual se produce una reducción de dosis o retrasos en la administración ≥ 7 días indicando el ciclo en el que se produce la incidencia.
 - Tipo: variable cualitativa policotómica.
- Reacciones adversas:
 - Definición: toxicidad acontecida tras la administración de cada ciclo de quimioterapia con carboplatino definida de acuerdo a la clasificación Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) versión 4.0²⁰⁷.
 - Tipo: variable cualitativa policotómica.
- Grado de gravedad de las reacciones adversas:
 - Definición: clasificación de los eventos adversos por su gravedad según Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) versión 4.0.
 - Tipo: variable cualitativa ordinal.

Para la indicación o indicaciones principales, se calcularán medidas de efectividad:

- Supervivencia libre de progresión (SLP):
 - Definición: tiempo transcurrido desde el primer tratamiento con carboplatino hasta progresión de la enfermedad o muerte por cualquier causa. Los datos censurados hacen referencia a fecha de fin del estudio, último contacto o toxicidad que obligue a cambio del tratamiento.
 - Tipo: variable cuantitativa continua.

- Supervivencia global (SG):
 - Definición: tiempo transcurrido desde el inicio de tratamiento con carboplatino hasta la muerte por cualquier causa. Los datos censurados hacen referencia a fecha de fin del estudio o último contacto.
 - Tipo: variable cuantitativa continua.

5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

5.1. DETERMINACIÓN DEL TAMAÑO MUESTRAL

Para la estimación del tamaño muestral se realizó un estudio piloto incluyendo a 72 pacientes. Los resultados obtenidos mostraron que la toxicidad hematológica en el grupo de pacientes dosificados por peso real era del 80%. Tomando el valor de proporción esperada del 60% en el grupo dosificado por peso ideal ajustado con un nivel de confianza del 95% y una potencia del 80% necesitaríamos 64 pacientes por grupo, ajustando un 10% de pérdidas el tamaño de muestra mínimo necesario sería de 71 pacientes por grupo.

El análisis estadístico se realizó a partir del programa informático SPSS 20.0 para Windows®.

5.2. ANÁLISIS DESCRIPTIVO

Se realizó un análisis descriptivo de las variables de caracterización del paciente y las variables relacionadas con el tratamiento, tanto de forma numérica como nominal.

Las variables cualitativas se expresaron como frecuencia absoluta y frecuencia relativa en porcentajes. En las variables cuantitativas, para el estudio de ajuste a una distribución normal, se aplicó la prueba de Kolmogorov-Smirnov con la corrección de Lilliefors ($n > 50$) o Shapiro-Wilk ($n < 50$). Las variables continuas fueron representadas como media \pm desviación estándar (DE), y las variables que no mostraban una distribución normal se representaron como la mediana y rango intercuartílico (percentil 25-percentil 75).

5.3. ESTADÍSTICA INFERENCIAL

Una vez descrita la muestra, se realizó un análisis para ver cuáles eran las principales diferencias entre los grupos en función de los criterios mayoritarios de dosificación.

- Para variables cualitativas, se utilizó el test Chi-cuadrado, corrigiendo por el contraste de Continuidad de Yates en el caso de tablas 2x2 y de Fisher cuando, en estas tablas de contingencia, más del 20% de las celdas tenga una frecuencia esperada inferior a 5. En algunos casos, se realizaron agrupaciones de variables que tenían una frecuencia menor a 5.
- Para las variables cuantitativas se aplicó el test de T-Student cuando la variable numérica mostraba una distribución normal y el test U-Mann Whitney cuando no seguía la distribución normal.
- Se describió la supervivencia libre de progresión y global de los sujetos a través de un análisis de supervivencia de Kaplan-Meier, calculando la tabla de supervivencia y su gráfico, además de calcular la media y la mediana con sus intervalos de confianza al 95%. Se comparó la probabilidad de supervivencia por diferentes variables aplicando el contraste de Log-Rank.

6. ASPECTOS ÉTICOS

Este estudio obtuvo el dictamen favorable del Comité Ético de Investigación Clínica del hospital, aprobado en el acta 12/2014 el 18 de diciembre de 2014.

VI. RESULTADOS

VI. RESULTADOS

1. DESCRIPCIÓN DE LOS CRITERIOS DE DOSIFICACIÓN DE CARBOPLATINO EN PACIENTES OBESOS EN LA PRÁCTICA CLÍNICA HABITUAL EN EL HCUVA.

Se incluyeron en el estudio un total de 215 pacientes adultos obesos, clasificados según los criterios de la OMS con un $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$, tratados con carboplatino en el periodo de estudio.

El método de dosificación del fármaco ha sido en el 100% de los casos para un AUC objetivo, determinado éste por el protocolo de tratamiento de la enfermedad de base y el criterio médico. El cálculo se ha realizado mediante la fórmula de Calvert, aproximando el valor de la TFG al ClCr, estimado a partir de la fórmula de Cockcroft-Gault.

El carboplatino fue dosificado atendiendo a diferentes criterios: 103 pacientes se dosificaron por peso real (PR), 105 por peso ideal ajustado (PIA) y 7 pacientes en función de otros criterios (dosis fija propuesta por Ekhart¹⁹⁸, dosis máxima propuesta por la FDA²⁰⁰ y dosificación ajustada según criterio clínico). La distribución de los pacientes en función del criterio empleado queda reflejada en la Figura 2.

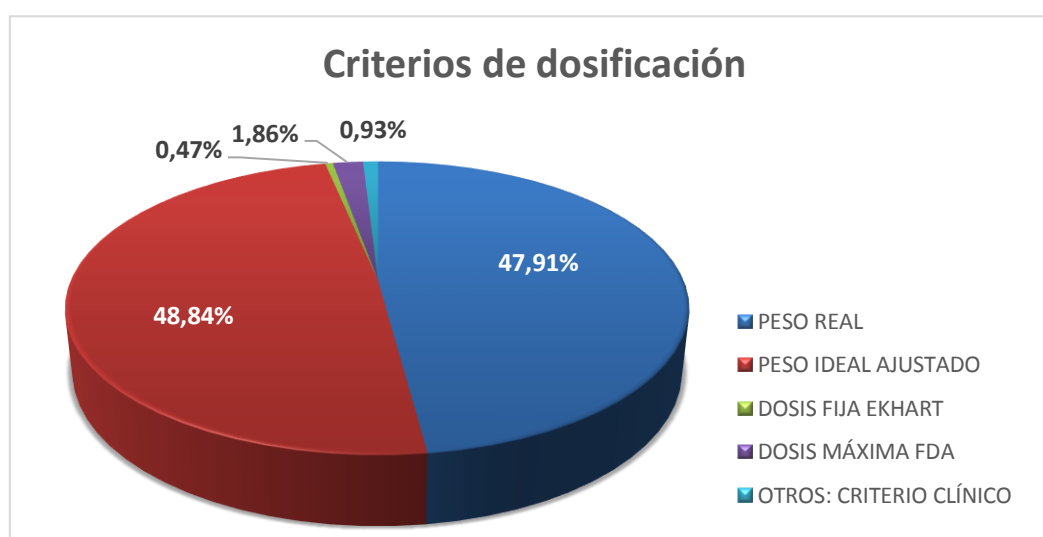


Figura 2. Distribución de porcentajes de pacientes en función del criterio de dosificación.

La Figura 3 muestra la distribución de los pacientes en función del criterio de dosificación utilizado y el año de inicio de tratamiento, observándose el aumento progresivo en la utilización del PIA.

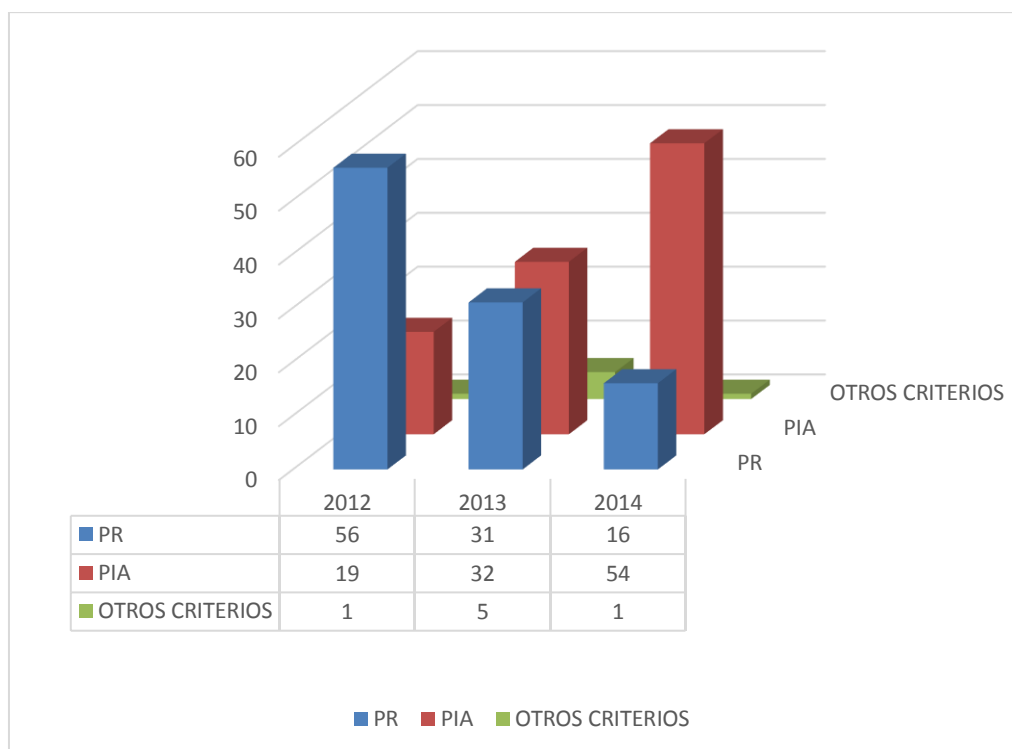


Figura 3. Distribución de los pacientes en función del criterio de dosificación y el año de inicio del tratamiento.

1.1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS, ANTROPOMÉTRICAS Y CLÍNICAS DE LOS PACIENTES

Las principales características demográficas, antropométricas y clínicas de los pacientes incluidos en el estudio se muestran en la Tabla 13. Se incluyeron un total de 94 hombres con una edad media de 65,2±9 años (rango 37-95) y 121 mujeres con una edad media de 64±10 años (rango 41-83).

Hubo diferencias estadísticamente significativas entre el grupo dosificado por PR y el grupo dosificado por PIA en relación a las variables antropométricas. El grupo dosificado por PR mostró: menor peso que el grupo dosificado por PIA [\bar{X} = 85 (77-90) kg vs. \bar{X} = 89 (80,5-99) kg, $p=0,002$], así como menor SC ($1,87\pm 0,167$ m² vs. $1,94\pm 0,184$ m², $p=0,011$) e IMC (\bar{X} = 32,38 (30,8-35) vs. \bar{X} = 34,29 (31,68-37,08) kg/m², $p=0,001$). La distribución de los pacientes en función al grado de obesidad mostró un mayor porcentaje con obesidad grado ≥ 2 en el grupo dosificado por PIA [39% (41) vs. 26,2% (27), $p= 0,048$].

En ambos grupos la mediana de ECOG de los pacientes al inicio del tratamiento fue de 1 diagnosticándose principalmente en estadio IV de la enfermedad.

Respecto a las comorbilidades de los pacientes se observó que, en el grupo dosificado por PR, hubo una menor incidencia de diabetes que en el grupo dosificado por PIA (15,5%(16) vs. 32,4%(34), $p=0,004$).

Los diagnósticos de base están representados en la Tabla 14 y Figura 4; siendo los mayoritarios en ambos grupos, cáncer epitelial de ovario y cáncer de pulmón no microcítico.

La Tabla 15 refleja las variables analíticas determinadas a los pacientes al inicio del tratamiento.

Tras calcular el ClCr mediante la fórmula de CG usando el PR o el PIA, el grupo dosificado por PR mostró un valor significativamente mayor de ClCr (mL/min) ($91,6\pm 24,9$ vs. $79,6\pm 22,6$, $p=0,001$) sobrepasando en un 10,7% de los casos un ClCr de 125 mL/min, frente a un 2,9% en el grupo dosificado por PIA. Si se hubiese utilizado el PR en el 2º grupo, en lugar del PIA, el ClCr estimado habría sido significativamente superior al del grupo dosificado por PR, y el porcentaje de pacientes con ClCr superior a 125 mL/min también habría sido superior de forma estadísticamente significativa, como puede observarse en la Tabla 15.

Los resultados muestran también que los pacientes que fueron dosificados por PIA iniciaron el tratamiento con valores de hemoglobina (g/dL) más bajos ($12,4\pm 1,5$ vs. $13,2\pm 1,54$, $p=0,001$) que los del grupo dosificado por PR.

Resultados

CRITERIO DOSIFICACIÓN		PR	PIA	OTROS CRITERIOS	P*
Nº DE PACIENTES		103	105	7	
EDAD (años)		64,94±9,5 (41-83)	65,22±9,13(37-95)	\bar{X} = 48 (45-50)	0,83
SEXO	HOMBRE	40,8%(42)	46,7%(49)	42,9%(3)	0,392
	MUJER	59,2%(61)	53,3%(56)	57,1%(4)	
PESO REAL (kg)		\bar{X} = 85 (77-90)	\bar{X} = 89 (80,5-99)	\bar{X} = 95 (89,5-108)	0,002^a
PESO IDEAL AJUSTADO (kg)		\bar{X} = 63,8 (59,6-74)	\bar{X} = 70 (62,2-76)	\bar{X} = 77,5 (66,7-81)	0,014^a
TALLA (cm)		159±9,53(140-184)	161,1±10(143-191)	164,1±9,5(152-177)	0,362
SUPERFICIE CORPORAL (m ²)		1,87±0,167(1,57-2,36)	1,94±0,184(1,58-2,40)	2,06±0,2(1,82-2,46)	0,011
SC > 2m ²		23,3%(24)	35,2%(37)	57,1%(4)	0,059
REDONDEO A SC = 2 m ²		14,6%(15)	21%(22)	28,6%(2)	0,228
IMC (kg/m ²)		\bar{X} = 32,38 (30,8-35)	\bar{X} = 34,29 (31,68-37,08)	\bar{X} = 37,22 (33,68-41,66)	0,001^a
GRADO DE OBESIDAD	TOTAL	\bar{X} = 1 (1-2)	\bar{X} = 1 (1-2)	\bar{X} = 2 (1-2)	0,104
	1	73,8%(76)	61%(64)	42,9%(3)	
	2	22,3%(23)	28,6%(30)	28,6%(2)	
	3	3,9%(4)	9,5%(10)	28,6%(2)	
	4	0	1%(1)	0	
ECOG INICIAL	TOTAL	\bar{X} = 1 (0-3)	\bar{X} = 1 (0-3)	\bar{X} = 0 (1-2)	0,766
	0	20,4%(21)	17,1%(18)	57,1%(4)	
	1	45,6%(47)	48,6%(51)	28,6%(2)	
	2	27,2%(28)	27,6%(29)	14,3%(1)	
	3	6,8%(7)	6,7%(7)	0	
ESTADIO	TOTAL	\bar{X} = 4 (3-4)	\bar{X} = 4 (3-4)	\bar{X} = 3 (3-4)	0,434
	I	6,8%(7)	9,5%(10)	0	
	II	3,9%(4)	7,6%(8)	14,3%(1)	
	III	29,1%(30)	28,6%(30)	42,9%(3)	
	IV	60,2%(62)	54,3%(57)	42,9%(3)	
COMORBILIDAD	DIABETES	15,5%(16)	32,4%(34)	0	0,004
	HTA	51,5%(53)	58,1%(61)	14,3%(1)	0,336
	ENF.CARDIO	19,4%(20)	17,1%(18)	0	0,671
	IRC	3,9%(4)	6,7%(7)	0	0,370

* Comparación entre grupos dosificados por PR y PIA. Variables cuantitativas: test t de Student, ^a U de Mann Whitney. Variables cualitativas: test χ^2 ;
 Abreviaturas: PR: peso real; PIA: peso ideal ajustado; SC: superficie corporal; \bar{X} : mediana. HTA: hipertensión arterial. IRC: insuficiencia renal crónica.

Tabla 13. Características demográficas, antropométricas y clínicas de los pacientes.

	CRITERIO DOSIFICACIÓN	PR	PIA	OTROS CRITERIOS
DIAGNOSTICOS- LOCALIZACIÓN	Ovario	32%(33)	25,7%(27)	28,6%(2)
	Pulmón no microcítico	21,4%(22)	22,9%(24)	28,6%(2)
	Pulmón microcítico	9,7%(10)	4,8%(5)	14,3%(1)
	Urotelial	8,7%(9)	15,2%(16)	0
	Cérvix	8,7%(9)	3,8%(4)	0
	Endometrio	5,8(6)	10,5%(11)	0
	Mama	2,9%(3)	2,9%(3)	0
	Esófago	2,9%(3)	4,8%(5)	0
	Cabeza y cuello (CyC)	1,9%(2)	2,9%(3)	14,3%(1)
	Otros	5,8%(6)	6,7%(7)	14,3%(1)

Tabla 14. Diagnóstico de base de los pacientes incluidos en el estudio.

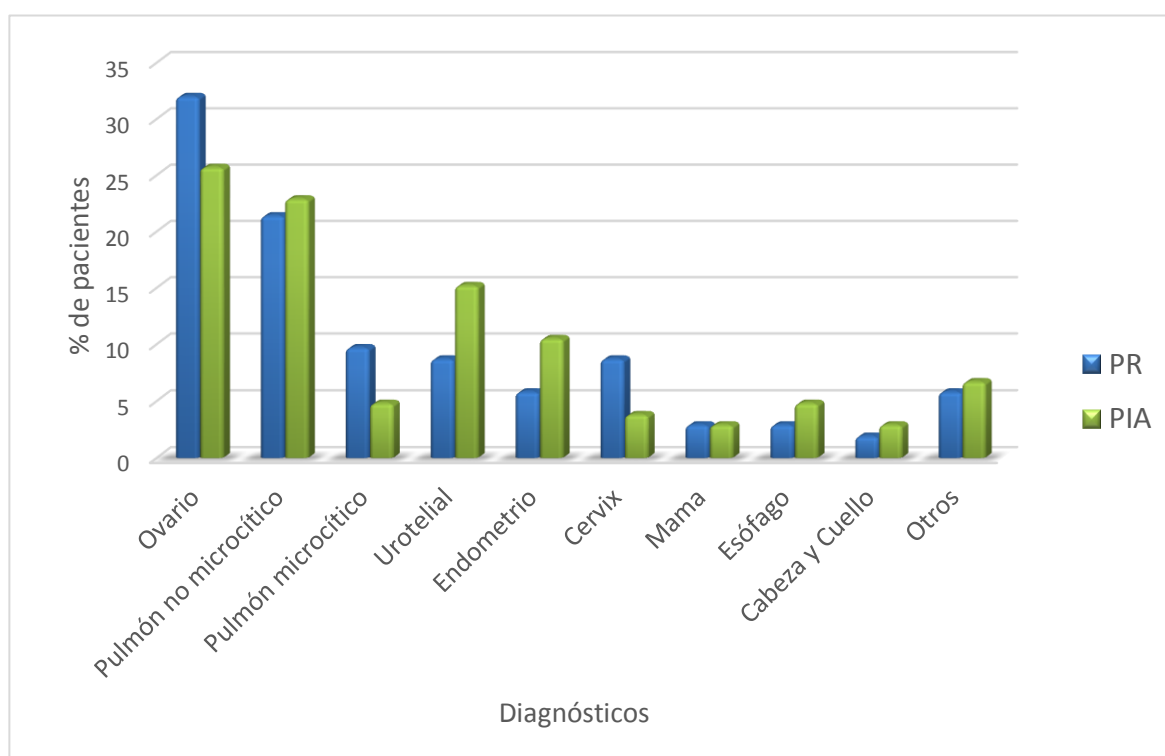


Figura 4. Distribución de los pacientes en función del criterio de dosificación y diagnóstico.

Resultados

CRITERIO DOSIFICACIÓN	PR	PIA	OTROS CRITERIOS	P*	
VARIABLES ANALÍTICAS AL INICIO DEL TRATAMIENTO	Cr (mg/dL)	$\bar{X}=0,84$ (0,7-1,1)	$\bar{X}=0,85$ (0,7-1,02)	0,73±0,10(0,56-0,88)	0,886 ^a
	CLCr (mL/min)	91,6±24,9(39,8-149,2)	79,6±22,6(28,8-137,6)	161±34,2(120,5-214)	0,001
	CLCr (mL/min) con PR	91,6±24,9(39,8-149,2)	101,6±99,29(39-174)	161±34,2(120,5-214)	0,012
	Cr<0,7 mg/dL	25,2%(26)	27,6%(29)	42,9%(3)	0,698
	Redondeo de Cr a 0,7 mg/dL	5,8%(6)	6,7%(7)	14,3%(1)	0,802
	CLCr>125 mL/min	10,7%(11)	2,9%(3)	85,7%(6)	0,024
	CLCr(PR)>125 mL/min	10,7%(11)	22,9%(24)	85,7%(6)	0,019
	Hemoglobina (g/dL)	13,2±1,5(9,9-16,9)	12,4±1,5(8,1-16)	11,8±1,2(10,4-13,5)	0,001
	Plaquetas x 10 ³ /μL	283±104(49-570)	299,3±111,1(134-685)	372,1±48(300-434)	0,298
	Leucocitos x 10 ³ /μL	$\bar{X}=8,11$ (6,37-10,66)	$\bar{X}=7,77$ (5,83-7,77)	7,3±3,4(3,5-13,10)	0,1 ^a
	Neutrófilos x 10 ³ /μL	$\bar{X}=5,07$ (3,39-6,6)	$\bar{X}=4,90$ (3,09-6,60)	6,6±3,1(2,5-11)	0,377 ^a
	GOT U/L	$\bar{X}=20$ (15-29)	$\bar{X}=18,5$ (15-25,25)	$\bar{X}=19$ (17,5-41)	0,278 ^a
	GPT U/L	$\bar{X}=17$ (13-31)	$\bar{X}=17$ (14-25)	22,1±13,8(10-50)	0,981 ^a

* Comparación entre grupos dosificados por PR y PIA. Variables cualitativas: test χ^2 ; Variables cuantitativas: test t de Student, ^a U de Mann-Whitney. Abreviaturas: PR: peso real; PIA: peso ideal ajustado; Cr: Creatinina; CLCr: Aclaramiento de creatinina; GOT: transaminasa glutámico oxalacética; GPT: transaminasa glutámico-pirúvica.

Tabla 15. Variables analíticas determinadas al inicio del tratamiento.

1.2. CARACTERÍSTICAS RELACIONADAS CON EL TRATAMIENTO

Los fármacos antineoplásicos asociados al CBDCA en los diferentes esquemas farmacoterapéuticos de los pacientes tratados se describen en la Tabla 16.

CRITERIO DOSIFICACIÓN	PR	PIA	OTROS CRITERIOS	
FÁRMACO ASOCIADO	Monoterapia	2,9%(3)	4,8%(5)	14,3%(1)
	Paclitaxel	58,3%(60)	57,1%(60)	42,9%(3)
	Gemcitabina	17,5%(18)	20%(21)	0
	Doxorrubicina liposomal pegilada	1%(1)	1,9%(2)	14,3%(1)
	Ciclofosfamida	3,9%(4)	2,9%(3)	0
	Vinorelbina	1%(1)	5,7%(6)	0
	Pemetrexed	2,9%(3)	0	0
	Etoposido	10,7%(11)	7,6%(8)	28,6%(2)
Docetaxel+trastuzumab	1,9%(2)	0	0	

Abreviaturas: PR: peso real; PIA: peso ideal ajustado

Tabla 16. Distribución de fármacos asociados al CBDCA.

La mayoría de los tratamientos se prescribieron con intención paliativa: 63,7% (137/215) de los casos.

La individualización de la dosis de CBDCA se realizó para obtener un AUC objetivo de 5 mg/mL/min en un 61% de los pacientes en ambos grupos. Las dosis de CBDCA en el primer ciclo fueron significativamente mayores en el grupo dosificado por PR tal y como se muestra en la Tabla 17.

Para la dosificación de CBDCA en aquellos pacientes con $Cr < 0,7$ mg/dL se redondeó este valor a 0,7 mg/dL en un 23,1% (6/26) de los pacientes dosificados por PR vs. un 24,1% (7/29) de los pacientes dosificados por PIA (Tabla 15).

En un 62,5% (15/24) de los pacientes dosificados por PR con $SC > 2$ m² se usó un valor de $SC = 2$ m² para la dosificación del fármaco asociado al CBDCA frente a un 59,4% (22/37) en el grupo dosificado por PIA, lo que supone que se redondeó ese valor para un 14,6% y un 21% de los pacientes totales de los grupos respectivos (Tabla 13).

CRITERIO DOSIFICACIÓN		PR	PIA	OTROS CRITERIOS	P*	
VARIABLES RELACIONADAS CON EL TRATAMIENTO	INDICACIÓN DEL TTO	Neoadyuvancia	8,7%(9)	18,1%(19)	14,3%(1)	0,327
		Adyuvancia	26,2%(27)	20%(21)	14,3%(1)	
		Paliativo	65%(67)	61,9%(65)	71,4%(5)	
	Nº DE LÍNEAS PREVIAS	Líneas previas	$\bar{X}=0$ (0-1)	$\bar{X}=0$ (0-1)	$\bar{X}=0$ (0-1)	0,803 ^a
		0	74,8%(77)	74,3%(78)	71,4(5)	
		1	10,7%(11)	18,1%(19)	14,3%(1)	
		2	6,8%(7)	5,7%(6)	0	
		3	1,9%(2)	0	14,3%(1)	
		4	2,9%(3)	0	0	
		5	1,9%(2)	0	0	
		7	1%(1)	1%(1)	0	
		9	0	1%(1)	0	
	AUC (mg/mL/min)	AUC (dato agrupado/sin agrupar)	$\bar{X}=5$ (5-6)	$\bar{X}=5$ (5-6)	$\bar{X}=5$ (5-6)	0,651 ^a
		2	1%(1) /17,5%(18)	2,9%(3) /18,1%(19)	0 /14,3%(1)	
		3	0 /10,7%(11)	1,9%(2) /12,4%(13)	0	
		4	12,6%(13)/4,8%(5)	6,7%(7)/1%(1)	0	
		5	61,2%(63)/61,2%(63)	61%(64)/61%(64)	71,4%(5)/71,4%(5)	
		6	25,2%(26)/5,8%(6)	27,6(29)/7,6%(8)	28,6(2)/14,3%(1)	
	Nº Total de ciclos	$\bar{X}=4$ (3-6) 4,3±2(1-9)	$\bar{X}=4$ (2-5) 3,9±2(1-9)	$\bar{X}=6$ (1-9) 5,1±2,5(1-9)	0,176 ^a	
RDT Asociada	21,4%(22)	21%(22)	14,3%(1)	0,906		
Dosis CDBCA 1ºciclo	587,76±148,54 (320-1050)	528,7±153,1 (130-930)	$\bar{X}=750$ (750-775)	0,005		
Dosis de CDBCA 1ºciclo calculada con PR	587,76±148,54(320-1050)	644,47±187,16(150-1065)	979,97±177,83(746-1252)	0,016		

*Comparación entre grupos dosificados por PR y PIA. Variables cualitativas: test χ^2 ; Variables cuantitativas: test t de Student, ^a U de Mann-Whitney. Abreviaturas: PR: peso real; PIA: peso ideal ajustado; \bar{X} : mediana; QTRDT: Quimio-Radioterapia

Tabla 17. Variables relacionadas con el tratamiento.

2. EVALUACIÓN DE LA TOXICIDAD EN FUNCIÓN DEL CRITERIO EMPEADO.

2.1. RESULTADOS GLOBALES RESPECTO A REDUCCIONES DE DOSIS Y RETRASOS DE TRATAMIENTOS.

Los resultados muestran que, de forma global, el porcentaje de reducción de dosis y los días de retraso de tratamiento fueron mayores en el grupo dosificado por PR aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas (Tabla 18). Tampoco se observaron diferencias significativas en la intensidad de dosis recibida, respecto a la prevista.

CRITERIO DOSIFICACIÓN	PR	PIA	OTROS CRITERIOS	P*
Nº Total días retrasados	2,98±6(0-28)	2,43±4,9(0-21)	0±5,5(0-14)	0,724
% Reducción total	7,4±12,6(0-50)	4,7±10,7(0-50)	0	0,07
IDR CBDCA	92,9±11,01(40-100)	93,8±9,49(65-100)	97,4±4,36(90-100)	0,534
IDR Fármaco asociado	92,4±11,37(41-100)	91,2±14,04(40-100)	96,7±5,5(87,5-100)	0,503
IDR Medio	92,54±11,4(40-100)	92,6±9,9(63-100)	97,12±3,7(91-100)	0,924

*Comparación entre grupos dosificados por PR y PIA. Test U de Mann-Whitney.

Abreviaturas: PR: peso real; PIA: peso ideal ajustado; IDR: Intensidad de dosis relativa.

Tabla 18. Retrasos, reducciones e intensidades de dosis en la población de estudio.

2.2. REDUCCIONES DE DOSIS Y RETRASOS DE TRATAMIENTOS ANALIZADOS POR PACIENTE.

Al analizar los datos por pacientes, se observa que hubo un mayor porcentaje en aquellos dosificados por PR que sufrieron reducción de dosis en algún ciclo, 31,1%(32) frente a un 20%(21) de los pacientes dosificados por PIA ($p=0,067$), y que un 26,2%(27) de los pacientes del grupo dosificado por PR tuvieron algún retraso en el tratamiento frente al 24,8%(26) ($p=0,874$), aunque estas diferencias no son estadísticamente significativas. Las Figuras 5 y 6 muestran estos datos, mientras que en las Figuras 7 y 8 se representan gráficamente los pacientes que continúan recibiendo tratamiento en ciclos sucesivos y los que mantienen la dosis prevista inicialmente y no han sufrido retrasos. Las principales causas de reducciones de dosis y retrasos en el tratamiento vienen reflejadas en las Tablas 19 y 20.

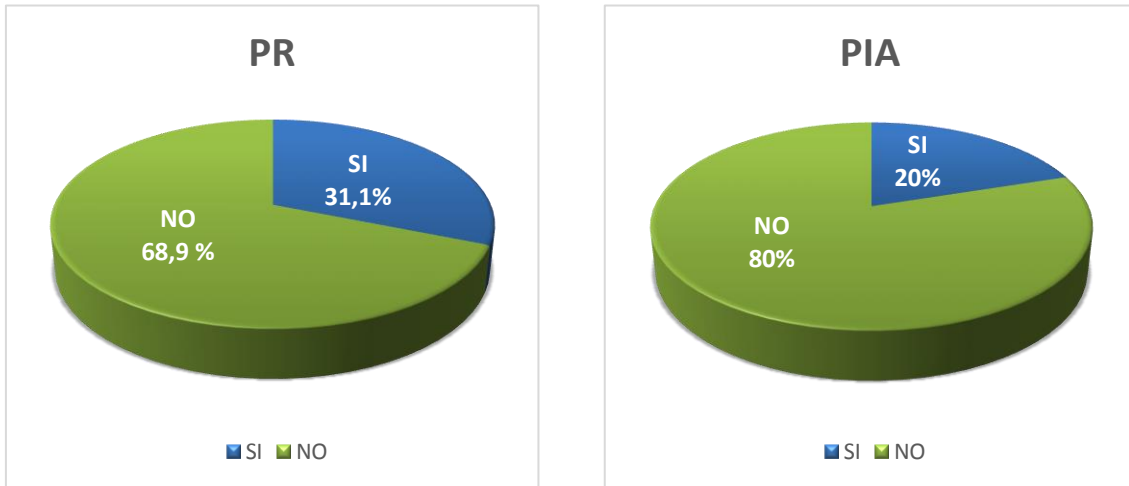


Figura 5. Porcentaje de pacientes que sufrieron reducción de dosis durante el tratamiento.

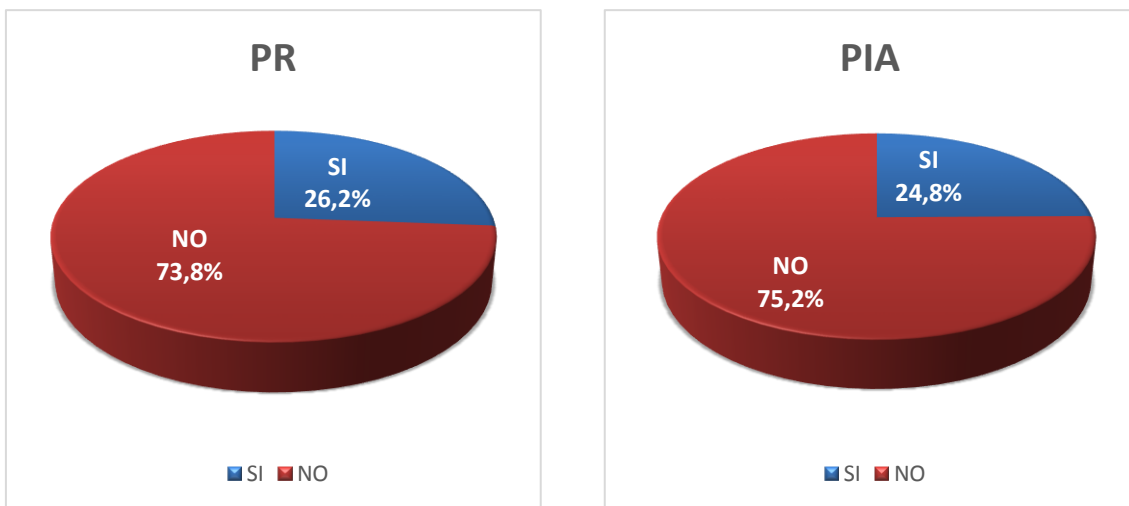


Figura 6. Porcentaje de pacientes que sufrieron retrasos en el tratamiento.

Resultados

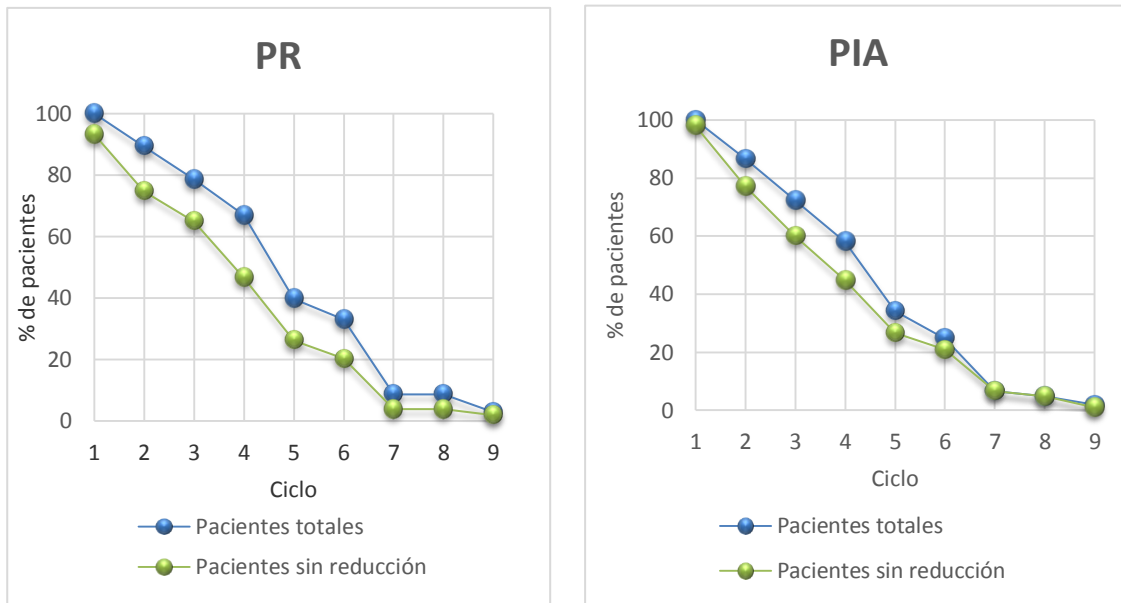


Figura 7. Porcentaje de pacientes que siguen recibiendo el 100% de la dosis.

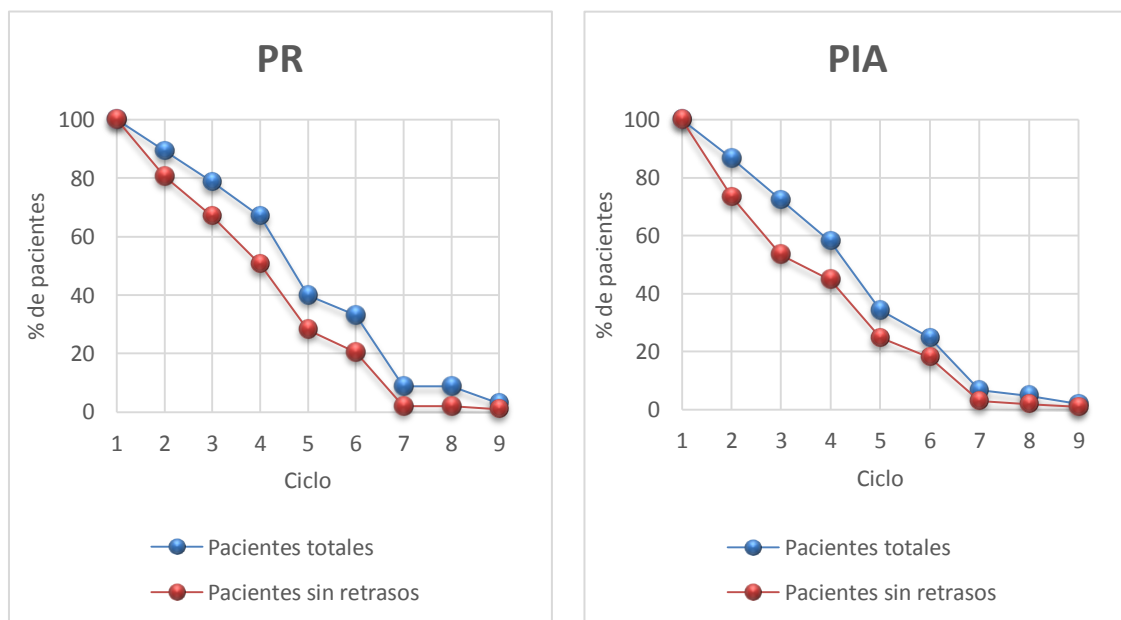


Figura 8. Porcentaje de paciente que no sufrieron retrasos durante el tratamiento.

Nº DE CICLO	CAUSAS DE REDUCCIONES DE DOSIS		TOX. NO HEMATOLOGICA				TOX. HEMATOLOGICA				TROMBOPENIA		ECO3/4	P*
	CRITERIO DOSIS	N	CASOS CON REDUCCION	I/II	III/IV	I/II	III/IV	I/II	III/IV	I/II	III/IV			
CICLO 1	PR	103	7/6,8%	2,9%(3)	0	0	0	0	0	1%(1)	0	2,9%(3)	0,083	
	PIA	105	2/1,9%	0	0	0	0	0	0	0	0	1,9%(2)		
CICLO 2	PR	92	10/10,9%	3,3%(3)	1,1%(1)	2,2%(2)	0	0	0	0	2,2%(2)	2,2%(2)	0,848	
	PIA	91	9/9,9%	2,2%(2)	0	2,2%(2)	3,3%(3)	0	1,1%(1)	1,1%(1)	0	1,1%(1)		
CICLO 3	PR	81	8/9,9%	1,2%(1)	3,7%(3)	4,9%(4)	0	0	0	0	0	0	0,454	
	PIA	76	6/7,89%	3,9%(3)	1,3%(1)	1,3%(1)	0	0	1,3%(1)	1,3%(1)	0	0		
CICLO 4	PR	69	9/13,04%	2,9%(2)	1,4%(1)	5,7%(4)	2,9%(2)	0	0	0	0	0	0,568	
	PIA	61	5/8,2%	1,6%(1)	0	1,6%(1)	4,9%(3)	0	0	0	0	0		
CICLO 5	PR	41	2/4,87%	4,9%(2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0,539	
	PIA	36	2/5,55%	2,8%(1)	0	0	0	0	0	0	0	2,8%(1)		
CICLO 6	PR	34	1/2,9%	0	0	2,9%(1)	0	0	0	0	0	0	0,847	
	PIA	26	1/3,8%	0	0	3,8%(1)	0	0	0	0	0	0		
CICLO 7	PR	9	2/22,22%	11,1%(1)	0	0	0	0	0	11,1%(1)	0	0	0,182	
	PIA	7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
CICLO 8	PR	9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	
	PIA	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
CICLO 9	PR	3	1/33,33%	0	0	33,3%(1)	0	0	0	0	0	0	0,709	
	PIA	2	1/50,0%	0	0	50%(1)	0	0	0	0	0	0		

*Comparación entre grupos dosificados por PR y PIA. Variables cualitativas: test χ^2 .

Tabla 19. Porcentaje de pacientes que sufrieron reducción de dosis en cada ciclo y causas.

Nº DE CICLO	CAUSAS DE RETRASOS EN EL TRATAMIENTO			TOX. NO HEMATOLOGÍA			TOX. HEMATOLOGÍA			TROMBOPENIA			P*
	CRITERIO DOSIS	N	CASOS CON RETRASOS	I/II	III/IV	I/II	III/IV	I/II	III/IV	I/II	III/IV		
CICLO 2	PR	92	8/8,7%	1,1%(1)	1,1%(1)	3,3%(3)	3,3%(3)	0	0	0	0	0,236	
	PIA	91	13/14,28%	1,1%(1)	1,1%(1)	4,4%(4)	6,6%(6)	1,1%(1)	0	0	0		
CICLO 3	PR	81	7/8,64%	3,7%(3)	0	1,2%(1)	3,7(3)	0	0	0	0	0,252	
	PIA	76	11/14,47%	1,3%(3)	5,2%(4)	0	5,2%(4)	0	0	0	0		
CICLO 4	PR	69	9/13,04%	0	1,4%(1)	5,8%(4)	4,3%(3)	1,4%(1)	0	1,4%(1)	0	0,374	
	PIA	61	5/8,40%	0	1,6%(1)	0	4,9%(3)	1,6%(1)	0	1,6%(1)	0		
CICLO 5	PR	41	2/4,87%	0	0	0	2,4%(1)	2,4%(1)	0	2,4%(1)	0	0,539	
	PIA	36	3/8,33%	5,6%(2)	0	0	0	2,8%(1)	0	2,8%(1)	0		
CICLO 6	PR	34	5/14,7%	8,8%(3)	0	9	0	5,9%(2)	0	5,9%(2)	0	0,402	
	PIA	26	2/4,3%	0	0	7,7%(2)	0	0	0	0	0		
CICLO 7	PR	9	3/33,3%	11,1%(1)	0	11,1%(1)	0	0	11,1%(1)	0	11,1%(1)	0,09	
	PIA	7	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
CICLO 8	PR	9	2/22,22%	0	0	0	0	11,1%(1)	0	11,1%(1)	0	0,255	
	PIA	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
CICLO 9	PR	3	1/33,33%	0	0	0	0	33,33%(1)	0	33,33%(1)	0	0,709	
	PIA	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0		

*Comparación entre grupos dosificados por PR y PIA. Variables cualitativas: test χ^2 .

Tabla 20. Porcentaje de pacientes que sufrieron retrasos en el tratamiento en cada ciclo y causas.

Los principales motivos de suspensión del tratamiento en el grupo dosificado por PR y PIA respectivamente fueron: deterioro clínico [16,5%(17) vs. 20,9%(22)], progresión [8,7%(9) vs. 16,2%(17)], toxicidad hematológica [4,9%(5) vs. 7,6% (8)] y reacción infusional [4,9%(5) vs. 1,9%(2)].

2.3. RESULTADOS ANALIZADOS POR CICLOS RESPECTO A REDUCCIONES DE DOSIS Y RETRASOS DE TRATAMIENTOS.

Durante el periodo de estudio los pacientes recibieron un total de 886 ciclos. Al analizar las reducciones de dosis y los retrasos de tratamiento respecto al total de los ciclos administrados para cada grupo, se obtuvieron los siguientes resultados:

De los 441 ciclos administrados en el grupo dosificado por PR en un 9,1%(40) se produjeron reducciones de dosis [5,2%(23) <25% de reducción y 3,8%(17) ≥25% de reducción] (Mediana=20%).

De los 409 ciclos administrados en el grupo dosificado por PIA en un 6,1% (25) se produjeron reducciones de dosis [3,6%(15) <25% y 2,4%(10) ≥25%] (Mediana=20%) p=0,105.

De los 441 ciclos administrados en el grupo dosificado por PR en un 9,3%(41) se produjeron retrasos en el tratamiento, siendo la mediana de días retrasados de 7 [8,8% (39) <15 días y 0,45%(2) ≥15 días].

De los 409 ciclos administrados en el grupo dosificado por PIA en un 8,8%(36) se produjeron retrasos en el tratamiento [7,3%(30) <15 días y 1,4%(6) ≥15 días] (Mediana=7 días)]; p=0,802.

2.4. TOXICIDAD DESARROLLADA DURANTE EL TRATAMIENTO, ANALIZADA RESPECTO A LOS PACIENTES TRATADOS.

El porcentaje de pacientes que desarrollaron toxicidad durante el tratamiento viene reflejado en la Tabla 21.

De forma global no existen diferencias estadísticamente significativas en la toxicidad de cualquier grado, ni en la de grado III-IV, con la excepción de la aparición de reacción a la infusión que es significativamente mayor en el grupo dosificado por PR (4,8% vs. 1%, p= 0,001), aunque no hay diferencias en la aparición de reacciones infusionales graves.

Resultados

CRITERIO DOSIFICACIÓN	PR		PIA		OTROS CRITERIOS		p*	
	Todos	Grado III-IV(IV)	Todos	Grado III(IV)	Todos	Grado III/IV	P Todos	P Grado III/IV
Toxicidad								
Grados								
Anemia	90/87,4%	5(0)/4,9%	86/81,9%	9(2)/8,6%	5/71,4%	0	0,358	0,431
Trombopenia	39/37,9%	4(4)/3,9%	38/36,2%	3(1)/2,9%	4/57,1%	1/14,3%	0,541	0,3
Leucopenia	61/59,2%	12(2)/11,7%	58/55,2%	7(1)/6,7%	4/57,1%	1/14,3%	0,845	0,418
Neutropenia	48/46,6%	19(6)/18,4%	42/40%	19(6)/18%	2/28,6%	2/28,6%	0,467	0,787
Elevación GOT	16/15,5%	2/1,9%	10/9,5%	1/1%	1/14,3%	0	0,421	0,790
Elevación GPT	22/21,4%	2/1,9%	23/21,9%	1/1%	2/28,6%	0	0,905	0,790
Náuseas	26/25,2%	2/1,9%	32/30,5%	1/1%	1/14,3%	0	0,511	0,79
Vómitos	15/14,6%	2/1,9%	13/12,4%	2/1,9%	0	0	0,522	0,934
Diarrea	8/7,8%	3/2,9%	14/13,53%	3/2,9%	1/14,13%	0	0,41	0,901
Toxicidad digestiva sin especificar	1/1%	1/1%	0	0	0	0	0,579	0,579
Astenia	61/52,2%	12/11,7%	64/61%	16/15,5%	4/57,1%	0	0,956	0,433
Hiporexia	12/11,7%	4/3,9%	5/4,8%	0	1/14,13%	0	0,17	0,109
Neuropatía periférica	15/14,6%	2/1,9%	18/17,1%	2/1,9%	1/14,3%	0	0,873	0,934
Alopecia	24/23,3%	0	25/23,8%	0	1/14,3%	0	0,846	0
Reacción infusional	5/4,8%	2/1,9%	1/1%	1/1%	2/28,6%	0	0,001	0,79
Mucositis	12/11,7%	1/1%	11/10,5%	0	0	0	0,624	0,579
Mialgia	2/1,9%	0	5/4,8%	2/1,9%	0	0	0,459	0,347
Rash cutáneo	1/1%	0	0	0	0	0	0,579	-

*Comparación entre grupos dosificados por PR y PIA. Variables cualitativas: test χ^2 .
 Abreviaturas: PR: peso real; PIA: peso ideal ajustado; GOT: transaminasa glutámico oxalacética; GPT: transaminasa glutámico-pirúvica.

Tabla 21. Porcentaje de pacientes que desarrollaron toxicidad durante el tratamiento.

Se analizaron las diferencias en cada ciclo entre los valores medios de las principales variables analíticas en los grupos mayoritarios. Se observó una reducción en los valores medios de plaquetas en el grupo dosificado por PR siendo significativos en los ciclos 4 ($214,94 \pm 207,725$ vs. $250,95 \pm 119,064$, $p=0,05$), 5 ($180,59 \pm 66,948$ vs. $239,75 \pm 75,757$, $p=0,001$) y 6 ($182,35 \pm 62,771$ vs. $236,08 \pm 92,786$, $p=0,015$). Los resultados obtenidos se muestran en las Tablas 22-25 y en la Figura 9.

Variable analítica	Criterio dosificación	N	Media	DE	Mediana	Rango IQR P ₂₅ -P ₇₅	p*
HEMOGLOBINA (g/dL) CICLO 1	PR	103	12,064	1,9767	12	11,4-13,5	0,826 ^a
	PIA	104	11,959	1,9287	12,2	11-13,2	
HEMOGLOBINA (g/dL) CICLO 2	PR	92	11,847	1,4584	11,8	10,725-12,95	0,334
	PIA	91	11,637	1,4644	11,9	10,75-12,9	
HEMOGLOBINA (g/dL) CICLO 3	PR	81	11,232	1,4668	10,9	10,35-12,2	0,306
	PIA	75	10,987	1,5144	11,1	10,4-12,2	
HEMOGLOBINA (g/dL) CICLO 4	PR	69	11,051	1,6048	11,2	9,95-12,15	0,824
	PIA	61	10,987	1,6623	11	10-12,1	
HEMOGLOBINA (g/dL) CICLO 5	PR	41	10,973	1,5230	10,9	10-12	0,827
	PIA	36	10,897	1,5070	11,1	9,95-11,95	
HEMOGLOBINA (g/dL) CICLO 6	PR	34	11,353	1,3300	11,45	10,55-12,1	0,426
	PIA	26	11,062	1,4681	10,85	9,975-12,05	
HEMOGLOBINA (g/dL) CICLO 7	PR	9	11,378	0,6778	11,4	11,05-11,9	0,270
	PIA	7	10,671	1,4580	11	9,5-12	
HEMOGLOBINA (g/dL) CICLO 8	PR	9	11,244	1,0489	11,5	10,65-12,1	0,428
	PIA	5	10,740	1,2054	10	9,8-12,05	
HEMOGLOBINA (g/dL) CICLO 9	PR	3	11,733	0,9866	12,2	10,6-12,2(P ₅₀)	0,762
	PIA	2	11,100	2,2627	11,1	9,5-11,1(P ₅₀)	

*Comparación entre grupos dosificados por PR y PIA. Test t de Student, ^aU de Mann-Whitney.
Abreviaturas: PR: peso real; PIA: peso ideal ajustado; DE: desviación estándar; IQR: rango intercuatílico.

Tabla 22. Valores medio de hemoglobina (g/dL) de los pacientes objeto de estudio en los diferentes ciclos.

Variable analítica	Criterio dosificación	N	Media	DE	Mediana	Rango IQR P ₂₅ -P ₇₅	P*
PLAQUETAS (10 ³ cel/μL) CICLO 1	PR	103	243,16	105,776	228	168-300	0,461 ^a
	PIA	105	259,37	121,689	230	230-327	
PLAQUETAS (10 ³ cel/μL) CICLO 2	PR	92	235,22	99,241	219,5	166,25-291	0,253
	PIA	90	252,89	108,689	234,5	234,5-305,25	
PLAQUETAS (10 ³ cel/μL) CICLO 3	PR	81	226,90	106,087	209	154,5-271,5	0,477
	PIA	75	238,88	103,302	220	173-284	
PLAQUETAS (10 ³ cel/μL) CICLO 4	PR	69	214,94	207,725	208	159,5-271,5	0,05
	PIA	61	250,95	119,064	236	161-287	
PLAQUETAS (10 ³ cel/μL) CICLO 5	PR	41	180,59	66,948	165	139-225	0,001
	PIA	36	239,75	75,757	230	165-219	
PLAQUETAS (10 ³ cel/μL) CICLO 6	PR	34	182,35	62,771	186	137-214	0,015
	PIA	26	236,08	92,786	227	141-214	
PLAQUETAS (10 ³ cel/μL) CICLO 7	PR	9	121,60	57,555	138	84-165	0,183
	PIA	7	169,14	78,433	174	136-230	
PLAQUETAS (10 ³ cel/μL) CICLO 8	PR	9	162,44	58,470	182	116,5-209	0,134
	PIA	5	218,80	70,850	191	159-292,5	
PLAQUETAS (10 ³ cel/μL) CICLO 9	PR	3	161,00	78,632	182	74-182(P ₅₀)	0,348
	PIA	2	233,50	54,447	233,5	195-233,5(P ₅₀)	

*Comparación entre grupos dosificados por PR y PIA. Test t de Student, ^aU de Mann-Whitney
 Abreviaturas: PR: peso real; PIA: peso ideal ajustado; DE: desviación estándar; IQR: rango intercuatílico.

Tabla 23. Valores medios de plaquetas (10³ cel/μL) de los pacientes objeto de estudio en los diferentes ciclos.

Variable analítica		N	Media	DE	Mediana	Rango IQR P ₂₅ -P ₇₅	P*
Criterio dosificación							
LEUCOCITOS (10 ³ cel/μL) CICLO 1	PR	103	6,5243	4,24735	5,98	3,87-7,9	0,292 ^a
	PIA	105	6,7905	3,80349	6,37	4,15-8,2	
LEUCOCITOS (10 ³ cel/μL) CICLO 2	PR	92	5,5761	3,00349	5,31	3,66-6,88	0,127 ^a
	PIA	91	5,9531	2,54387	5,7	4,02-7,74	
LEUCOCITOS (10 ³ cel/μL) CICLO 3	PR	81	5,7189	2,69458	5,28	4,135-6,42	0,690 ^a
	PIA	75	5,6751	2,20164	5,42	3,84-7,05	
LEUCOCITOS (10 ³ cel/μL) CICLO 4	PR	69	5,3341	2,12371	5,11	3,86-6,3	0,855
	PIA	61	5,3989	1,88423	5,22	4,12-6,39	
LEUCOCITOS (10 ³ cel/μL) CICLO 5	PR	41	5,5422	2,10662	5,08	3,61-7,18	0,767
	PIA	36	5,4119	1,68016	5,30	4,11-6,45	
LEUCOCITOS (10 ³ cel/μL) CICLO 6	PR	34	5,0979	2,21580	4,92	3,39-5,93	0,879
	PIA	26	5,0173	1,75921	4,81	3,85-6,06	
LEUCOCITOS (10 ³ cel/μL) CICLO 7	PR	9	5,4333	2,79172	5,02	3,49-6,76	0,829
	PIA	7	5,1771	1,42609	5	4,08-5,77	
LEUCOCITOS (10 ³ cel/μL) CICLO 8	PR	9	5,6078	2,95561	5,02	3,17-7,6	0,813
	PIA	5	5,2580	1,65693	5	5-6,73	
LEUCOCITOS (10 ³ cel/μL) CICLO 9	PR	3	4,9467	2,10690	5,05	2,79- 5,05(P ₅₀)	0,346
	PIA	2	6,8650	1,32229	6,86	5,93- 6,86(P ₅₀)	

*Comparación entre grupos dosificados por PR y PIA. Test t de Student, ^aU de Mann-Whitney
Abreviaturas: PR: peso real; PIA: peso ideal ajustado; DE: desviación estándar; IQR: rango intercuatílico.

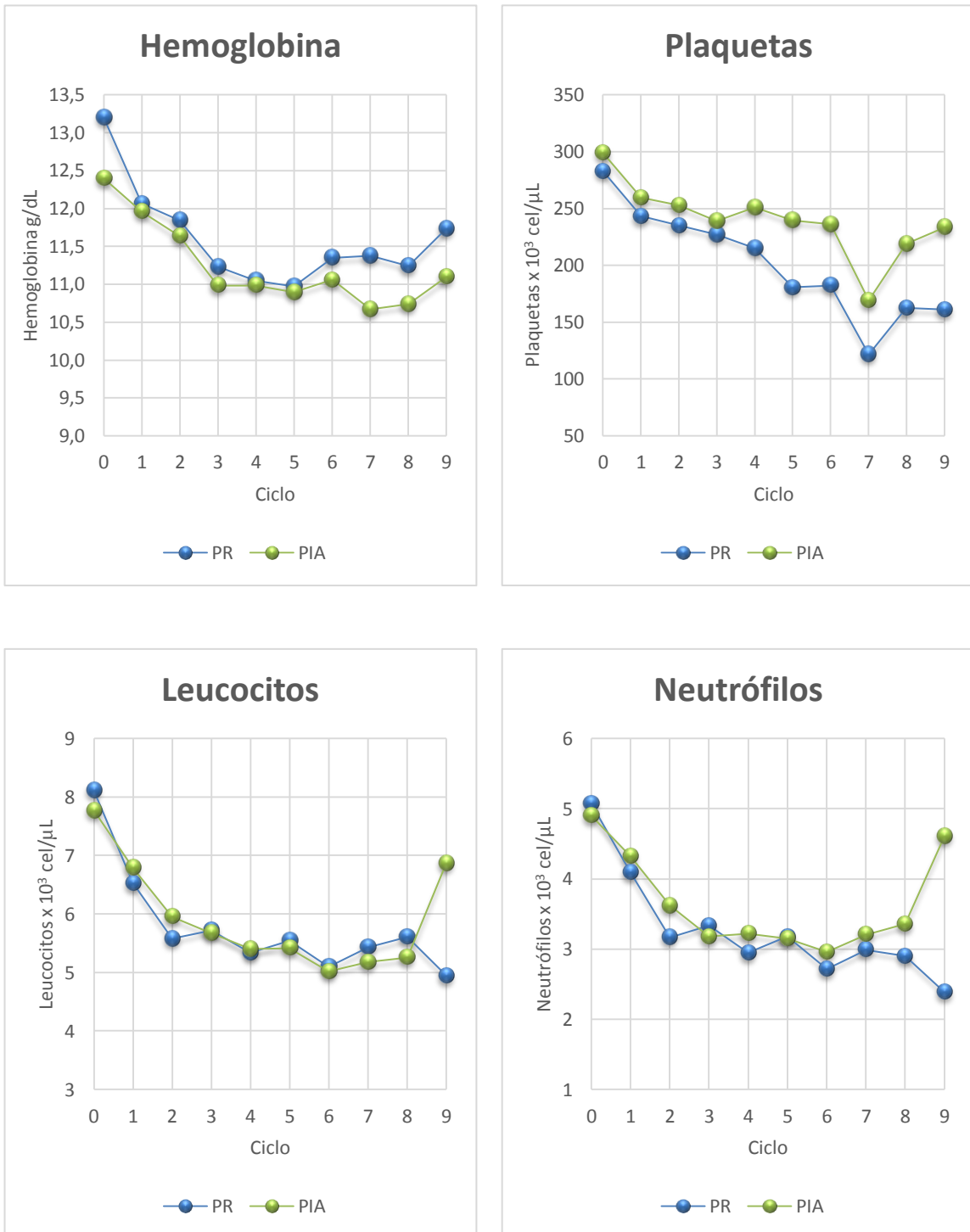
Tabla 24. Valores medios de leucocitos (10³ cel/μL) de los pacientes objeto de estudio en los diferentes ciclos.

Variable analítica		N	Media	DE	Mediana	Rango IQR P ₂₅ -P ₇₅	p*
Criterio dosificación							
NEUTROFILOS (10 ³ cel/μL) CICLO 1	PR	103	4,0869	3,88344	3,1	2,12-4,82	0,264 ^a
	PIA	105	4,3179	3,64301	3,58	2,28-5,10	
NEUTROFILOS (10 ³ cel/μL) CICLO 2	PR	92	3,1675	2,43131	2,63	1,59-4,29	0,063 ^a
	PIA	91	3,6179	2,22522	2,96	2,19-4,42	
NEUTROFILOS (10 ³ cel/μL) CICLO 3	PR	81	3,3342	2,28051	2,93	1,68-4,15	0,987 ^a
	PIA	75	3,1764	1,87922	2,85	2,07-3,96	
NEUTROFILOS (10 ³ cel/μL) CICLO 4	PR	69	2,9451	1,59939	2,79	1,79-3,74	0,683 ^a
	PIA	61	3,2187	1,85529	2,69	2,18-3,52	
NEUTROFILOS (10 ³ cel/μL) CICLO 5	PR	41	3,1790	1,57835	3	1,64-4,19	0,937
	PIA	36	3,1512	1,47682	2,93	2,15-3,65	
NEUTROFILOS (10 ³ cel/μL) CICLO 6	PR	34	2,7138	1,25107	2,65	1,63-3,13	0,399 ^a
	PIA	26	2,9589	1,30006	2,69	2,25-3,26	
NEUTROFILOS (10 ³ cel/μL) CICLO 7	PR	9	2,9900	1,68371	3,04	1,40-4,29	0,776
	PIA	7	3,2043	1,11782	2,88	2,73-4,05	
NEUTROFILOS (10 ³ cel/μL) CICLO 8	PR	9	2,9011	1,63026	2,72	1,44-4,24	0,605
	PIA	5	3,3560	1,32947	2,96	2,26-4	
NEUTROFILOS (10 ³ cel/μL) CICLO 9	PR	3	2,3867	1,44036	1,93	1,23-1,93(P ₅₀)	0,156
	PIA	2	4,6050	0,91217	4,6	3,96-4,60(P ₅₀)	

*Comparación entre grupos dosificados por PR y PIA. Test t de Student, ^a U de Mann-Whitney
Abreviaturas: PR: peso real; PIA: peso ideal ajustado; DE: desviación estándar; IQR: rango intercuatílico.

Tabla 25. Valores medios de neutrófilos (10³cel/μL) de los pacientes objeto de estudio en los diferentes ciclos.

Figura 9. Valores medios por ciclo de las principales variables analíticas.



2.4. TOXICIDAD DESARROLLADA DURANTE EL TRATAMIENTO ANALIZADA RESPECTO A LOS CICLOS ADMINISTRADOS.

Las Tablas 26 y 27 muestran los distintos episodios de toxicidad hematológica y no hematológica registrados en la población durante el periodo de estudio (en cuanto a número y porcentaje de ciclos administrados en los que los pacientes desarrollaron toxicidad de cualquier grado y de grado III-IV). El grupo de PR mostró una mayor tendencia al desarrollo de toxicidad, obteniendo valores significativos en los casos de trombopenia, neutropenia y elevación de la GOT de cualquier grado. Solo en el caso de mialgias la aparición de toxicidad fue significativamente mayor en el grupo dosificado por PIA. (Figura 10).

CRITERIO DOSIFICACIÓN		PR		PIA		OTROS CRITERIOS			
TOXICIDAD HEMATOLÓGICA	Ciclos totales	441	CICLOS	409	CICLOS	36	CICLOS	P*	
	Anemia	Cualquier grado	308/70%	440	272/66%	409	17/47,22%	36	0,274
		Grado 3-4	8/2%		10/2,4%		0		0,526
	Trombopenia	Cualquier grado	99/22,4%	441	63/15,4%	407	7/19,4%	36	<u>0,01</u>
		Grado 3-4	5/1,1%		3/0,73%		1/2,7%		0,551
	Leucopenia	Cualquier grado	157/35,6%	441	126/30,8%	408	6/16,66%	36	0,145
		Grado 3-4	13/2,9%		7/1,7%		1/2,7%		0,265
Neutropenia	Cualquier grado	114/25,85%	441	67/16,4%	408	3/8,33%	36	<u>0,001</u>	
	Grado 3-4	24/5,44%		24/5,88%		3/8,33%		0,669	

*Comparación entre grupos dosificados por PR y PIA. Variables cualitativas: test χ^2 .

Tabla 26. Episodios de toxicidad hematológica registrados en la población durante el periodo de estudio.

CRITERIO DOSIFICACIÓN		PR		PIA		OTROS CRITERIOS		P*	
TOXICIDAD NO HEMATOLÓGICA	Ciclos totales		441	CICLOS	409	CICLOS	36	CICLOS	
	Elevación GOT	Cualquier grado	31/8,33%	372	13/4,1%	312	4/12,12%	33	<u>0,027</u>
		Grado 3-4	4/10,7%		1/0,32%		0		0,248
	Elevación GPT	Cualquier grado	50/13,4%	373	45/14,1%	319	8/23,52%	34	0,789
		Grado 3-4	3/0,8%		1/0,31%		0		0,490
	Náuseas	Cualquier grado	59/13,37%	441	62/15,19%	408	1/2,7%	36	0,449
		Grado 3-4	2/0,45%		1/0,24%		0		0,609
	Vómitos	Cualquier grado	27/6,12%	441	18/4,41%	408	0	36	0,266
		Grado 3-4	2/0,45%		2/0,49%		0		0,938
	Diarrea	Cualquier grado	14/3,17%	441	17/4,16%	408	1/2,7%	36	0,441
		Grado 3-4	3/0,68%		4/0,98%		0		0,629
	Toxicidad digestiva sin especificar	Cualquier grado	1/0,22%	440	0	407	0	36	0,955
		Grado 3-4	1/0,22%		0		0		0,955
	Astenia	Cualquier grado	201/45,9%	438	185/45,34%	408	10/27,7%	36	0,873
		Grado 3-4	19/4,33%		29/7,1%		0		0,082
	Hiporexia	Cualquier grado	19/4,33%	440	8/1,96%	408	2/5,5%	36	<u>0,05</u>
		Grado 3-4	1/0,22%		0		0		0,335
	Neuropatía periférica	Cualquier grado	32/7,28%	439	45/11,08%	406	6/16,6%	36	0,056
		Grado 3-4	3/0,68%		3/0,73%		0		0,928
	Alopecia	Grado 1-2	97/22%	440	78/19,16%	407	3/8,33%	36	0,301
	Reacción infusional	Cualquier grado	6/1,36%	440	1/0,24%	406	2/5,5%	36	0,073
		Grado 3-4	2/0,45%		1/0,24%		0		0,611
	Mucositis	Cualquier grado	20/4,54%	440	17/4,17%	407	0	36	0,787
		Grado 3-4	1/0,22%		0		0		0,335
	Mialgias	Cualquier grado	2/0,45%	440	13/3,19%	407	0	36	<u>0,003</u>
		Grado 3-4	0		6/1,47%		0		<u>0,011</u>
	Rash cutáneo	Cualquier grado	1/0,22%	439	0	407	0	36	0,335
		Grado 3-4	0		0		0		-

*Comparación entre grupos dosificados por PR y PIA. Variables cualitativas: test χ^2 .

Abreviaturas: PR: peso real; PIA: peso ideal ajustado; GOT: transaminasa glutámico oxalacética; GPT: transaminasa glutámico-pirúvica.

Tabla 27. Episodios de toxicidad no hematológica registrados en la población durante el periodo de estudio.

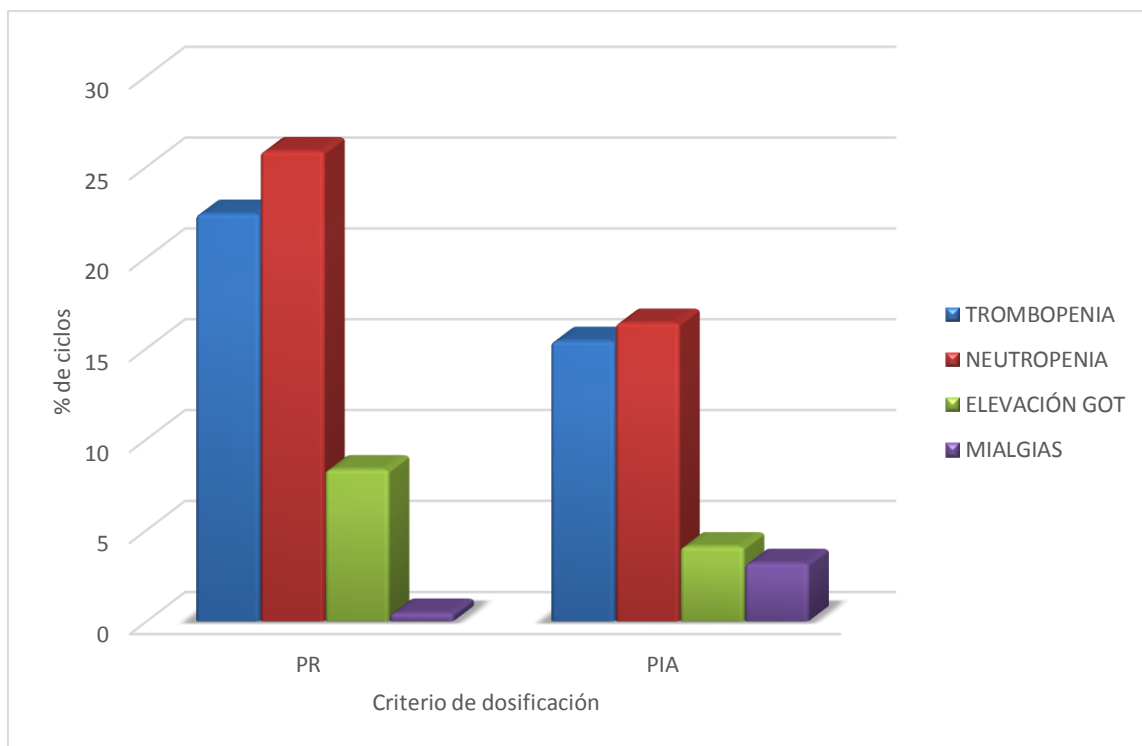


Figura 10. Toxicidades con diferencias estadísticamente significativas, en función del criterio de dosificación, expresadas en porcentaje de ciclos administrados en los que los pacientes desarrollaron toxicidad de cualquier grado.

3. ANALISIS DE LOS CRITERIOS EMPLEADOS, TOXICIDAD Y EFECTIVIDAD EN LOS DIAGNÓSTICOS MAYORITARIOS.

Los diagnósticos mayoritarios fueron cáncer de ovario, con 62 pacientes, y cáncer de pulmón no microcítico, con 48 pacientes.

A continuación se describen las características demográficas, antropométricas y clínicas de los pacientes; así como, las características relacionadas con el tratamiento, la evaluación de la toxicidad y efectividad según el criterio de dosificación empleado en ambos diagnósticos.

3.1. PACIENTES DIAGNOSTICADAS DE CÁNCER DE OVARIO.

3.1.1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS, ANTROPOMÉTRICAS Y CLÍNICAS DE LAS PACIENTES

Las principales características demográficas, antropométricas y clínicas de las pacientes con cáncer de ovario incluidas en el estudio se muestran en la Tabla 28.

Se incluyeron un total de 62 mujeres, con una edad media de $64,2 \pm 10,16$ años (rango 41-83).

Tres pacientes fueron diagnosticadas de tumor de células de la granulosa: una en estadio II-C (dosificada por PIA) y dos en estadio IV (dosificadas por PIA y PR). El resto fueron cánceres epiteliales cuya localización mayoritaria fue el ovario [PR: 66,7%(22/33) vs. PIA: 70,4%(19/27)] seguido de carcinomatosis peritoneal primaria [PR: 27,3%(9/33) vs. PIA: 22,2%(6/27)], y un caso de cáncer de trompa de Falopio en estadio III-C (dosificada según PR).

Las pacientes, al inicio del tratamiento estudiado, presentaban principalmente estadio III-C [37,1%(23) del total] y estadio IV de la enfermedad [41,9%(26)], mientras que solo un 14,5%(9) presentaban estadios tempranos (IA-IIA). La histología serosa fue la más común 90,4%(47/52) y en un 79,5%(35/44) los tumores eran pobremente diferenciados (grado 3). No se observan diferencias estadísticamente significativas en estos criterios entre los subgrupos dosificados por PR y PIA.

Los resultados muestran diferencias estadísticamente significativas entre el grupo dosificado por PR y el grupo dosificado por PIA en relación a las variables antropométricas. El grupo dosificado por PR mostró: menor peso que el grupo dosificado por PIA [\bar{X} = 80 (73,5-85) kg vs. \bar{X} = 85(79-89) kg, $p=0,015$] y menor IMC [\bar{X} = 33,2 (31,2-36,5) vs. \bar{X} = 36,9 (34,4-38,93) kg/m², $p=0,007$]. La distribución de las pacientes en función del grado de obesidad mostró un mayor porcentaje con obesidad grado ≥ 2 en el grupo dosificado por PIA [58,6% (17) vs. 41,4% (12), $p= 0,04$].

En ambos grupos la mediana de ECOG de los pacientes al inicio del tratamiento fue de 1.

CRITERIO DOSIFICACIÓN		PR	PIA	OTROS CRITERIOS	P*
Nº DE PACIENTES		33	27	2	
EDAD (años)		\tilde{X} = 66 (56,5-72,5)	\tilde{X} = 66 (55-72)	\tilde{X} = 49 (48-50)	0,917 ^a
PESO REAL (kg)		\tilde{X} = 80 (73,5-85)	\tilde{X} = 85 (79-89)	\tilde{X} = 117 (95-140)	0,015^a
PESO IDEAL AJUSTADO (kg)		\tilde{X} = 61 (56,9-63,9)	\tilde{X} = 62,4 (60-67)	\tilde{X} = 82,4 (66,7-98,1)	0,135 ^a
TALLA (cm)		153,61±6,04(144-165)	153,8±6,75(145-169)	164±12,7(155-173)	0,882
SUPERFICIE CORPORAL (m ²)		\tilde{X} = 1,8 (1,69-1,85)	\tilde{X} = 1,83 (1,75-1,92)	2,2±0,37(1,93-2,46)	0,141 ^a
SC > 2m ²		6,1%(2)	11,1%(3)	50%(1)	0,481
REDONDEO A SC = 2 m ²		3%(1)	3,7%(1)	50%(1)	0,885
IMC (kg/m ²)		\tilde{X} = 33,2 (31,2-36,5)	\tilde{X} = 36,9 (34,4-38,93)	\tilde{X} = 43,15 (39,5-49,7)	0,007^a
GRADO DE OBESIDAD	TOTAL	\tilde{X} = 1 (1-2)	\tilde{X} = 2 (1-2)	\tilde{X} = 2,5 (2-3)	0,128
	1	63,6%(21)	37%(10)	50%(1)	
	2	24,2%(8)	48,1%(13)	50%(1)	
	3	12,1%(4)	11,1%(3)	0	
	4	0	3,7%(1)	0	
ECOG INICIAL	TOTAL	\tilde{X} = 1 (0-1,5)	\tilde{X} = 1 (1-2)	\tilde{X} = 0 (0-0)	0,512
	0	33,3%(11)	22,2%(6)	100%(2)	
	1	42,4%(14)	37%(10)	0	
	2	18,2%(6)	25,9%(7)	0	
	3	6,1%(2)	14,8%(4)	0	
COMORBILIDAD	DIABETES	6,1%(2)	14,8%(4)	0	0,261
	HTA	51,5%(17)	63%(17)	0	0,373
	ENF.CARDIO	27,3%(9)	11,1%(3)	0	0,119
	IRC	3%(1)	0	0	0,362

* Comparación entre grupos dosificados por PR y PIA. Variables cuantitativas: test t de Student, ^a U de Mann Whitney. Variables cualitativas: test χ^2 ;
 Abreviaturas: PR: peso real; PIA: peso ideal ajustado; SC: superficie corporal; \tilde{X} : mediana; HTA: hipertensión arterial. IRC: insuficiencia renal crónica.

Tabla 28. Características demográficas, antropométricas y clínicas de las pacientes con cáncer de ovario.

CRITERIO DOSIFICACIÓN		PR	PIA	OTROS CRITERIOS	P*
Nº DE PACIENTES		33	27	2	
ESTADIOS DE LA FIGO	I A	0	3,7%(1)	0	0,609
	I C	12,1%(4)	11,1%(3)	0	
	II A	0	0	50%(1)	
	II B	0	3,7%(1)	0	
	II C	3%(1)	3,7%(1)	0	
	III A	0	3,7%(1)	0	
	III C	42,4%(14)	29,6%(8)	50%(1)	
	IV	42,4%(14)	44,4%(12)	0	
	I-II A	12,1%(4)	14,8%(4)	50%(1)	0,481
	II B - IV	87,9%(29)	85,2%(23)	50%(1)	
Nº DE PACIENTES		30	20	2	
HISTOLOGÍA	Seroso	96,7%(29)	80%(16)	100%(2)	0,195
	Mucinoso	0	5%(1)	0	
	Endometrioides	3,3%(1)	15%(3)	0	
Nº DE PACIENTES		24	18	2	
GRADO DE DIFERENCIACIÓN	Pobremente	83,3%(20)	72,2%(13)	100%(2)	0,612
	Moderadamente	4,2%(1)	11,1%(2)	0	
	Bien	12,5%(3)	16,7%(3)	0	

* Comparación entre grupos dosificados por PR y PIA. Variables cuantitativas: test t de Student, ^a U de Mann Whitney. Variables cualitativas: test χ^2 .
Abreviaturas: PR: peso real; PIA: peso ideal ajustado.

Tabla 28. Características demográficas, antropométricas y clínicas de las pacientes con cáncer de ovario.

Resultados

Las variables analíticas determinadas a las pacientes al inicio del tratamiento, están reflejadas en la Tabla 29. Los resultados muestran que las pacientes que fueron dosificadas por PIA iniciaron el tratamiento con valores de hemoglobina (g/dL) más bajos ($12,36 \pm 1,53$ vs. $13,7 \pm 1,6$, $p=0,002$) que las del grupo dosificado por PR.

CRITERIO DOSIFICACIÓN	PR	PIA	OTROS CRITERIOS	P*	
VARIABLES ANALÍTICAS AL INICIO DEL TRATAMIENTO	Cr (mg/dL)	$\bar{X}=0,74$ (0,7-0,95)	$\bar{X}=0,74$ (0,6-0,86)	$\bar{X}=0,73$ (0,65-0,82)	0,388 ^a
	CLCr (mL/min)	$\bar{X}=90,9$ (67,64-104,82)	$\bar{X}=77,40$ (63,75-88,47)	$\bar{X}=170$ (155-185)	0,078 ^a
	CLCr (mL/min) con PR	$89,5 \pm 24,3$ (40,6-145,2)	$104,3 \pm 25$ (60,7-155,3)	$170 \pm 21,3$ (155,3-185,4)	0,025
	Cr < 0,7 mg/dL	30,3%(10)	44,4%(12)	50%(1)	0,258
	Redondeo de Cr a 0,7 mg/dL	3%(1)	7,4 %(2)	0	0,439
	CLCr > 125 mL/min	3%(1)	0	100%(2)	0,362
	CLCr(PR) > 125 mL/min	3%(1)	25,9%(7)	100%(2)	0,009
	Hemoglobina (g/dL)	$13,7 \pm 1,6$ (10,4-16,3)	$12,36 \pm 1,53$ (8,1-16)	$12,15 \pm 0,49$ (11,8-12,5)	0,002
	Plaquetas x 10 ³ /μL	$\bar{X}=259$ (218-341)	$\bar{X}=238$ (200-351)	$\bar{X}=408$ (398-418)	0,619 ^a
	Leucocitos x 10 ³ /μL	$\bar{X}=8,5$ (7,47-11,35)	$\bar{X}=8,39$ (5,93-9,96)	$\bar{X}=8,9$ (4,81-13,10)	0,281 ^a
	Neutrófilos x 10 ³ /μL	$\bar{X}=5,1$ (3,83-6,39)	$\bar{X}=5,56$ (3,19-6,61)	$\bar{X}=6,77$ (2,55-11)	0,851 ^a
	GOT U/L	$\bar{X}=20$ (16-27,11)	$\bar{X}=17$ (14-28)	$\bar{X}=71$ (62-80)	0,465 ^a
	GPT U/L	$\bar{X}=22$ (10,5-33)	$\bar{X}=17$ (15-33)	$\bar{X}=37$ (25-50)	0,042^a

* Comparación entre grupos dosificados por PR y PIA. Variables cualitativas: test χ^2 ; Variables cuantitativas: test t de Student, ^a U de Mann-Whitney.
 Abreviaturas: PR: peso real; PIA: peso ideal ajustado; Cr: Creatinina; CLCr: Aclaramiento de creatinina; GOT: transaminasa glutámico oxalacética; GPT: transaminasa glutámico-pirúvica.

Tabla 29. Variables analíticas determinadas a las pacientes con cáncer de ovario al inicio del tratamiento.

3.1.2. CARACTERÍSTICAS RELACIONADAS CON EL TRATAMIENTO

Los fármacos antineoplásicos asociados al CBDCA en los diferentes esquemas farmacoterapéuticos de las pacientes tratadas se describen en la Tabla 30.

CRITERIO DOSIFICACIÓN		PR	PIA	OTROS CRITERIOS
FÁRMACO	Paclitaxel	75,8%(25)	85,2%(23)	50%(1)
	Gemcitabina	9,1%(3)	0	0
	Doxorrubicina liposomal pegilada	3%(1)	7,4%(2)	50%(1)
	Ciclofosfamida	12,1%(4)	7,4%(2)	0

Abreviaturas: PR: peso real; PIA: peso ideal ajustado

Tabla 30. Distribución de fármacos asociados a CBDCA en las pacientes con cáncer de ovario.

Como puede observarse en la Tabla 31, solo un 14,5% (9/62) de las pacientes recibieron el tratamiento como adyuvancia en enfermedad temprana (Estadios IA-IIA). La mayoría de los tratamientos (43,5%) se prescribieron como adyuvancia/1ª línea de tratamiento en pacientes con enfermedad avanzada (27/62) (de los cuales 6 incluyeron neoadyuvancia) y en un 41,9% como tratamiento de recaídas (26/62).

La individualización de la dosis de CBDCA se realizó para obtener un AUC objetivo de 5 mg/mL/min en un 69,7-74,1% de los pacientes en ambos grupos. Las dosis de CBDCA en el primer ciclo fueron mayores en el grupo dosificado por PR tal y como se muestra en la Tabla 31, aunque este resultado no mostró significación estadística.

Para la dosificación de CBDCA en aquellos pacientes con $Cr < 0,7$ mg/dL se redondeó este valor a 0,7 mg/dL en un 10% (1/10) de los pacientes dosificados por PR frente a un 16,6% (2/12) de los pacientes dosificados por PIA (Tabla 29).

En un 50%(1/2) de los pacientes dosificados por PR con $SC > 2$ m² se usó un valor de $SC = 2$ m² para la dosificación del fármaco asociado al CBDCA frente a un 33,3% (1/3) en el grupo dosificado por PIA (Tabla 28).

CRITERIO DOSIFICACIÓN		PR	PIA	OTROS CRITERIOS	P*	
VARIABLES RELACIONADAS CON EL TRATAMIENTO	INDICACIÓN DEL TTO	Adyuvancia (Enfermedad temprana)	12,1%(4)	14,8%(4)	50%(1)	0,091
		Neo/Adyuvancia/1ª línea (Enfermedad avanzada)	45,5%(15)	44,4%(12)	0	
		2ª línea	12,1%(4)	33,3%(9)	50%(1)	
		3ª línea	15,2%(5)	0	0	
		4ª línea o posteriores	15,2%(5)	7,4%(2)	0	
	Nº DE LÍNEAS PREVIAS	Líneas previas	$\bar{X}=0$ (0-2)	$\bar{X}=0$ (0-1)	$\bar{X}=0,5$ (0-1)	0,069
		0	57,6%(19)	59,2%(16)	50%(1)	
		1	12,1%(4)	33,3%(9)	50%(1)	
		2	15,2%(5)	0	0	
		4	9,1%(3)	0	0	
		5	3%(1)	0	0	
		7	3%(1)	3,7%(1)	0	
		9	0	3,7%(1)	0	
	AUC	AUC	$\bar{X}=5$ (5-5,5)	$\bar{X}=5$ (5-5)	$\bar{X}=5,5$ (5-6)	0,891
		4	6,1%(2)	3,7%(1)	0	
		5	69,7%(23)	74,1%(20)	50%(1)	
		6	24,2%(8)	22,2%(6)	50%(1)	
	Nº Total de ciclos		$\bar{X}=6$ (3-6)	$\bar{X}=6$ (4-6)	$\bar{X}=7,5$ (6-9)	0,932 ^a
Dosis CDBCA 1º ciclo		592,9±132,7 (335-850)	538,7±141,5 (330-820)	795±63,6 (750-840)	0,132	
Dosis de CDBCA 1º ciclo calculada con PR		592,9±132,7 (335-850)	673,9±164,3 (460-1050)	1152±141,3 (1052-1252)	0,039	

*Comparación entre grupos dosificados por PR y PIA. Variables cualitativas: test χ^2 ; Variables cuantitativas: test t de Student, ^a U de Mann-Whitney.

Abreviaturas: PR: peso real; PIA: peso ideal ajustado; \bar{X} : mediana; RDT: Radioterapia

Tabla 31. Variables relacionadas con el tratamiento en las pacientes con cáncer de ovario.

3.1.3. EVALUACIÓN DE LA TOXICIDAD EN FUNCIÓN DEL CRITERIO EMPLEADO.

3.1.3.1. RESULTADOS GLOBALES RESPECTO A REDUCCIONES DE DOSIS Y RETRASOS DE TRATAMIENTOS.

Los resultados muestran que, de forma global, el porcentaje de reducción de dosis y los días de retraso de tratamiento fueron mayores en el grupo dosificado por PR aunque estas diferencias no son estadísticamente significativas (Tabla 32). Tampoco se observan diferencias significativas en la intensidad de dosis recibida, respecto a la prevista.

CRITERIO DOSIFICACIÓN	PR	PIA	OTROS CRITERIOS	P*
Nº Total días retrasados	4,18±7,2(0-28)	1,74±4,5(0-21)	$\tilde{X}=0$ (0-0)	0,154
% Reducción total	8,18±13,7(0-50)	6,67±13,5(0-50)	0	0,660
IDR CBDCA	92,6±12,7(40-100)	94,75±7,48(75-100)	$\tilde{X}=100$ (100-100)	0,440
IDR Fármaco asociado	93,6±8,9(65-100)	92,44±14(54-100)	$\tilde{X}=100$ (100-100)	0,703
IDR Medio	92,3±12,62(40-100)	93,5±8,2(72-100)	$\tilde{X}=100$ (100-100)	0,663

*Comparación entre grupos dosificados por PR y PIA. Test U de Mann-Whitney.
Abreviaturas: PR: peso real; PIA: peso ideal ajustado; IDR: Intensidad de dosis relativa; \tilde{X} : mediana

Tabla 32. Retrasos, reducciones e intensidades de dosis en las pacientes con cáncer de ovario.

3.1.3.2. REDUCCIONES DE DOSIS Y RETRASOS DE TRATAMIENTOS ANALIZADOS POR PACIENTE.

Al analizar los datos por pacientes, se observó que hubo un mayor porcentaje en aquellos dosificados por PR que sufrieron reducción de dosis en algún ciclo 30,3%(10) frente a un 25,9%(7) de los pacientes dosificados por PIA ($p=0,708$), y que un 33,3%(11) de los pacientes del grupo dosificado por PR tuvieron algún retraso en el tratamiento frente al 18,5%(5), ($p=0,197$), aunque estas diferencias no son estadísticamente significativas. Las Figuras 11 y 12 muestran estos datos, mientras que en las Figuras 13 y 14 se representan gráficamente los pacientes que continúan recibiendo tratamiento en ciclos sucesivos y los que mantienen la dosis prevista inicialmente y no han sufrido retrasos.

Las principales causas de reducciones de dosis y retrasos en el tratamiento se describen en las Tablas 33 y 34.

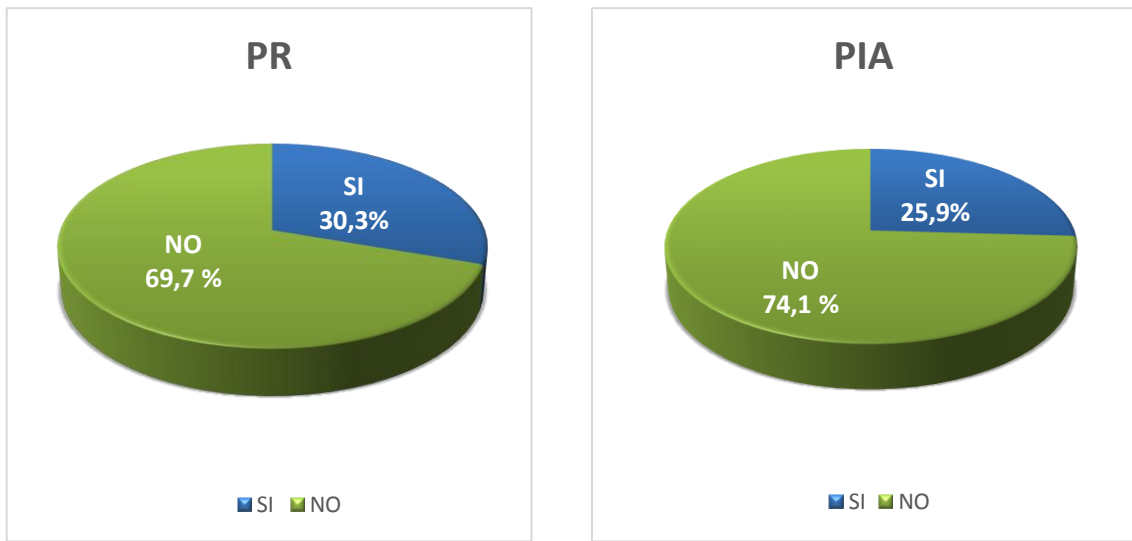


Figura 11. Porcentaje de pacientes con cáncer de ovario que sufrieron reducción de dosis durante el tratamiento.

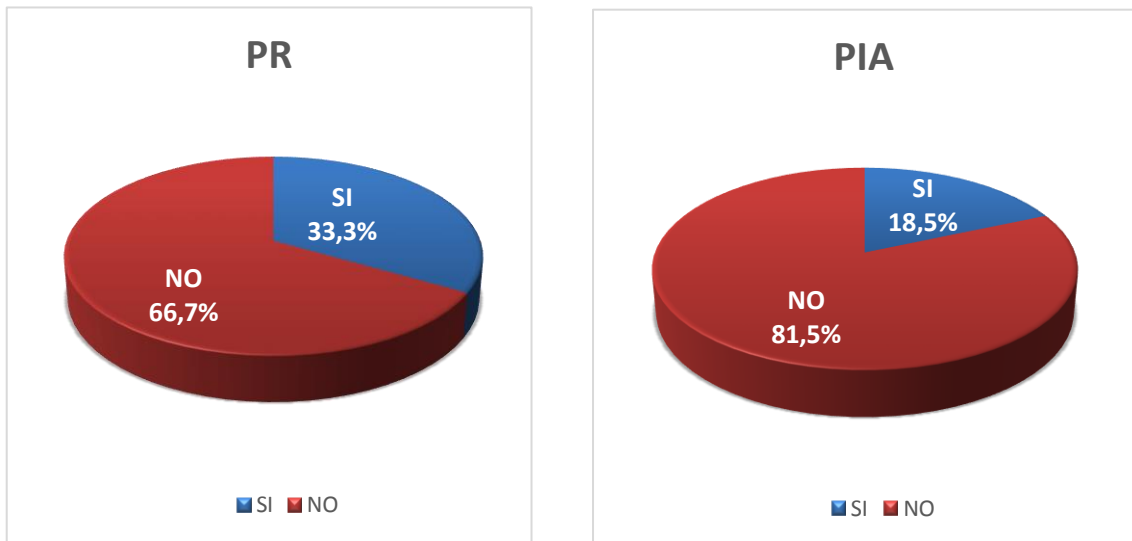


Figura 12. Porcentaje de pacientes con cáncer de ovario que sufrieron retrasos en el tratamiento.

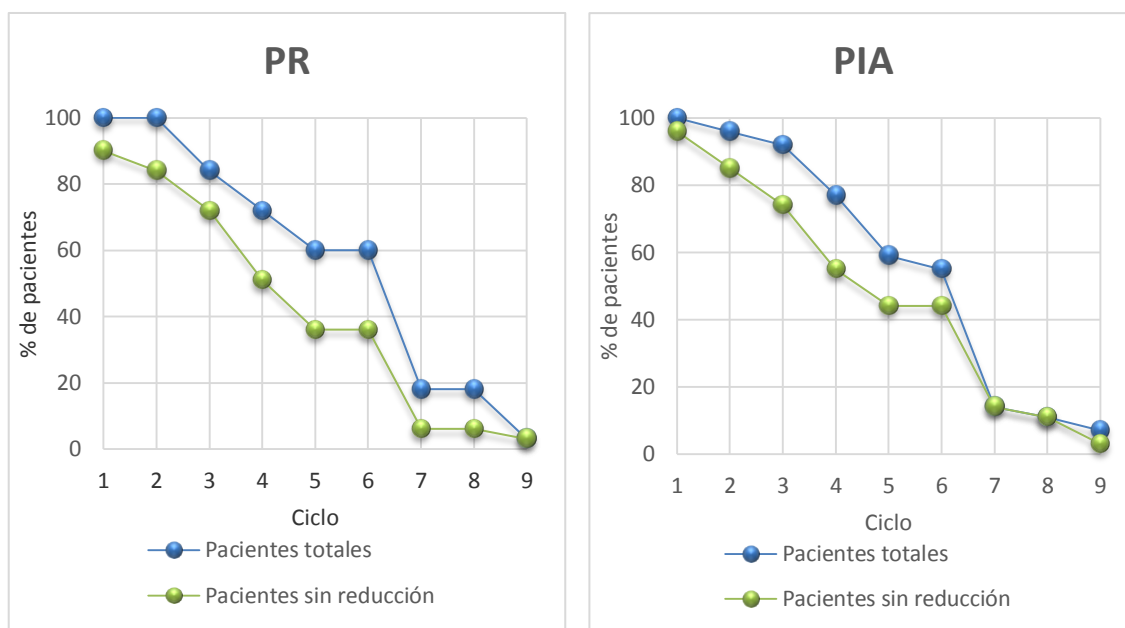


Figura 13. Porcentaje de pacientes con cáncer de ovario que siguen recibiendo el 100% de la dosis.

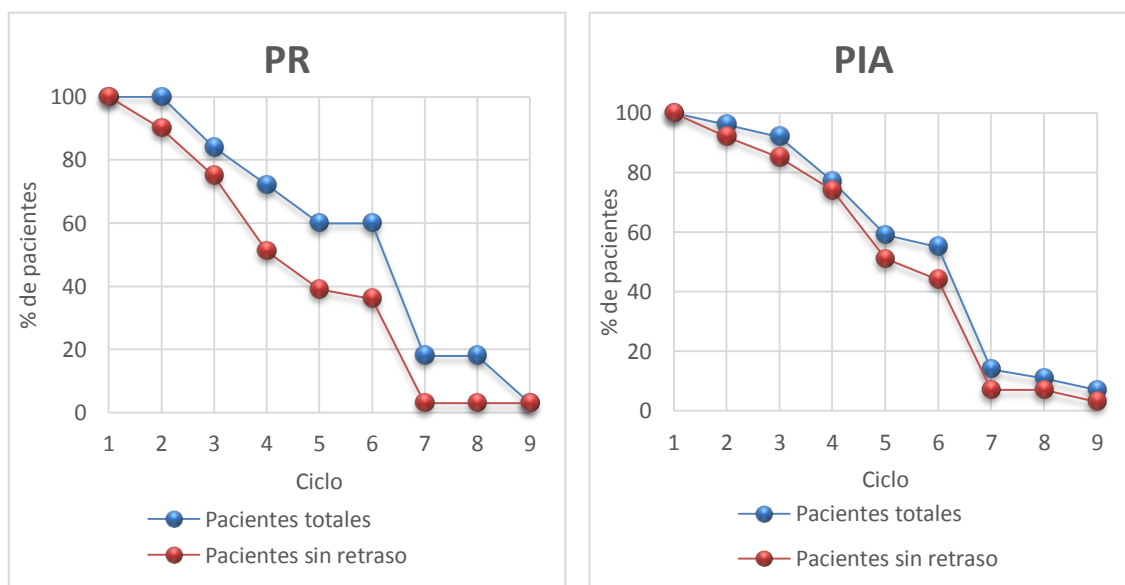


Figura 14. Porcentaje de pacientes con cáncer de ovario que no sufrieron retrasos durante el tratamiento.

Nº DE CICLO	CAUSAS DE REDUCCIONES DE DOSIS		TOX. NO HEMATOLOGICA				TOX. HEMATOLOGICA				ECOG3/4	P*
	CRITERIO DOSIS	N	CASOS CON REDUCCION	I/II	III/IV	I/II	III/IV	I/II	III/IV			
CICLO 1	PR	33	3/9,1%	6,1%(2)	0	0	0	0	0	0	3%(1)	0,427
	PIA	27	1/3,7%	0	0	0	0	0	0	0	3,7%(1)	
CICLO 2	PR	33	3/9,1%	3%(1)	0	0	0	0	0	0	61%(2)	0,680
	PIA	26	3/11,5%	7,7%(2)	0	0	0	0	0	0	3,8%(1)	
CICLO 3	PR	28	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,312
	PIA	25	2/8%	4%(1)	0	0	0	4%(1)	0	0	0	
CICLO 4	PR	24	3/12,5%	8,3%(2)	0	0	4,2%(1)	0	0	0	0	0,523
	PIA	21	2/9,5%	4,8%(1)	0	0	0	4,8%(1)	0	0	0	
CICLO 5	PR	20	2/10%	10%(2)	0	0	0	0	0	0	0	0,193
	PIA	16	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
CICLO 6	PR	20	1/5%	5%(1)	0	0	0	0	0	0	0	0,833
	PIA	15	1/6,6%	6,7%(1)	0	0	0	0	0	0	0	
CICLO 7	PR	6	2/33,3%	16,7%(1)	0	0	0	0	0	16,7%(1)	0	0,435
	PIA	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
CICLO 8	PR	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-
	PIA	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
CICLO 9	PR	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,386
	PIA	2	1/50,0%	0	0	50%(1)	0	0	0	0	0	

*Comparación entre grupos dosificados por PR y PIA. Variables cualitativas: test χ^2 .

Tabla 33. Porcentaje de pacientes con cáncer de ovario que sufrieron reducción de dosis en cada ciclo y causas

Nº DE CICLO	CAUSAS DE RETRASOS EN EL TRATAMIENTO			TOX. NO HEMATOLOGÍCA				TOX. HEMATOLOGÍCA				TROMBOPENIA	P*
	CRITERIO DOSIS	N	CASOS CON RETRASOS	I/II	III/IV	I/II	III/IV	I/II	III/IV	I/II	III/IV		
CICLO 2	PR	33	2/6%	3%(1)	0	3%(1)	0	3%(1)	0	0	0	0	0,415
	PIA	26	1/3,8%	0	0	0	0	0	0	3,8%(1)	0	0	
CICLO 3	PR	28	1/3,6%	3,6%(1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0,935
	PIA	25	1/4%	4%(1)	0	0	0	0	0	0	0	0	
CICLO 4	PR	24	5/20,8%	12,5%(3)	0	0	4,2%(1)	0	0	4,2%(1)	0	0	0,279
	PIA	21	1/4,8%	0	1/4,8%	0	0	0	0	0	0	0	
CICLO 5	PR	20	1/5%	0	0	0	0	0	0	5%(1)	0	0	0,514
	PIA	16	2/12,4%	6,2%(1)	0	0	0	0	0	6,2%(1)	0	0	
CICLO 6	PR	20	4/20%	0	0	10%(2)	0	10%(2)	0	10%(2)	0	0	0,409
	PIA	15	1/6,7%	0	0	6,7%(1)	0	6,7%(1)	0	0	0	0	
CICLO 7	PR	6	3/50%	16,7%(1)	0	16,7%(1)	0	16,7%(1)	0	0	16,7%(1)	0	0,414
	PIA	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
CICLO 8	PR	6	1/16,7%	0	0	0	0	0	0	0	16,7%(1)	0	0,453
	PIA	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
CICLO 9	PR	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-
	PIA	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

*Comparación entre grupos dosificados por PR y PIA. Variables cualitativas: test χ^2 .

Tabla 34. Porcentaje de pacientes con cáncer de ovario que sufrieron retrasos en el tratamiento en cada ciclo y causas.

3.1.3.3. RESULTADOS ANALIZADOS POR CICLOS RESPECTO A REDUCCIONES DE DOSIS Y RETRASOS DE TRATAMIENTOS.

También se analizaron las reducciones de dosis y los retrasos de tratamiento respecto al total de los ciclos administrados para cada grupo, obteniéndose los siguientes resultados:

De los 171 ciclos administrados en el grupo dosificado por PR en un 8,2%(14) se produjeron reducciones de dosis [2,9%(5) <25% de reducción y 5,2%(9) ≥25% de reducción) (Mediana=25%)].

De los 139 ciclos administrados en el grupo dosificado por PIA en un 7,9% (11) se produjeron reducciones de dosis [3,6%(5) <25% y 4,3%(6) ≥25%) (Mediana=25%)] p=0,930.

De los 171 ciclos administrados en el grupo dosificado por PR en un 11,7%(20) se produjeron retrasos en el tratamiento, siendo la mediana de días retrasados de 7 [11,1% (19) <15 días y 0,6%(1) ≥15 días].

De los 139 ciclos administrados en el grupo dosificado por PIA en un 5,7%(8) se produjeron retrasos en el tratamiento [5%(7) <15 días y 0,7%(1) ≥15 días]. (Mediana=7); p=0,07.

3.1.3.4. TOXICIDAD DESARROLLADA DURANTE EL TRATAMIENTO ANALIZADA RESPECTO A LOS PACIENTES TRATADOS.

El porcentaje de pacientes que desarrollaron toxicidad durante el tratamiento viene reflejado en la Tabla 35. De forma global no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos dosificados por PR y por PIA, en cuanto a estos valores globales.

CRITERIO DOSIFICACIÓN	PR		PIA		OTROS CRITERIOS		p*	
	Todos	Grado III/IV	Todos	Grado III/IV	Todos	Grado III/IV	P Todos	P Grado III/IV
Toxicidad								
Grados								
Anemia	81,8%(27)	3%(1)	77,8%(21)	3,7%(1)	50%(1)	0	0,697	0,885
Trombopenia	39,4%(13)	0	37%(10)	3,7%(1)	50%(1)	0	0,852	0,265
Leucopenia	60,6%(20)	3%(1)	55,6%(15)	7,4%(2)	50%(1)	0	0,693	0,439
Neutropenia	39,4%(13)	6,1%(2)	44,4%(12)	7,4%(2)	0	0	0,693	0,835
GOT (U/L)	18,2%(6)	6,1%(2)	3,7%(1)	0	50%(1)	0	0,082	0,193
GPT (U/L)	21,2%(7)	6,1%(2)	22,2%(6)	0	50%(1)	0	0,925	0,193
Náuseas	45,5%(15)	0	40,7%(11)	0	50%(1)	0	0,714	-
Vómitos	24,2%(8)	0	14,8%(8)	3,7%(1)	0	0	0,364	0,265
Diarrea	6,1%(2)	0	11,1%(3)	3,7%(1)	0	0	0,481	0,265
Astenia	60,6%(20)	6,1%(2)	59,3%(16)	7,4%(2)	100%(2)	0	0,916	0,835
Hiporexia	6,1%(2)	0	3,7%(1)	0	0	0	0,677	-
Neuropatía	21,2%(7)	3%(1)	22,2%(6)	0	50%(1)	0	0,925	0,362
Alopecia	36,4%(12)	0	40,7%(11)	0	0	0	0,729	0,364
Reacción infusional	9,1%(3)	6,1%(2)	3,7%(1)	3,7%(1)	50%(1)	0	0,405	0,677
Mucositis	9,1%(3)	0	11,1%(3)	0	0	0	0,795	-
Mialgia	0	0	11,1%(3)	3,7%(1)	0	0	0,171	0,265
Rash cutáneo	0	0	0	0	0	0	-	-

*Comparación entre grupos dosificados por PR y PIA. Variables cualitativas: test χ^2 .

Abreviaturas: PR: peso real; PIA: peso ideal ajustado; GOT: transaminasa glutámico oxalacética; GPT: transaminasa glutámico-pirúvica.

Tabla 35. Porcentaje de pacientes con cáncer de ovario que desarrollaron toxicidad durante el tratamiento.

Se analizaron las diferencias en cada ciclo entre los valores medios de las principales variables analíticas en los grupos mayoritarios. Se observó una reducción en los valores medios de hemoglobina en el grupo dosificado por PR siendo significativos en el ciclo 4 ($10,7 \pm 1,3$ vs. $11,6 \pm 1,2$, $p=0,025$) y ciclo 5 ($10,7 \pm 1,3$ vs. $11,6 \pm 0,9$, $p=0,04$) y en los valores medios de plaquetas en el ciclo 5 ($191,4 \pm 64,6$ vs. $241,3 \pm 78,7$, $p=0,044$). Los resultados obtenidos se muestran en las Tablas 36-39 y en la Figura 15.

Variable analítica		N	Media	DE	Mediana	Rango IQR P ₂₅ -P ₇₅	p*
Criterio dosificación							
HEMOGLOBINA (g/dL) CICLO 1	PR	33	11,739	2,1609	12	11,45-12,85	0,482 ^a
	PIA	26	11,900	2,0408	12,35	11,1-13,3	
HEMOGLOBINA (g/dL) CICLO 2	PR	33	11,652	1,0883	11,6	10,9-12,55	0,097 ^a
	PIA	26	12,042	1,3240	12,3	11,5-13,02	
HEMOGLOBINA (g/dL) CICLO 3	PR	28	11,025	1,2900	10,9	10,32-11,77	0,061
	PIA	24	11,658	1,0574	11,95	10,75-12,	
HEMOGLOBINA (g/dL) CICLO 4	PR	24	10,721	1,3702	10,95	9,6-11,37	0,025
	PIA	21	11,638	1,2690	12,1	10,7-12,55	
HEMOGLOBINA (g/dL) CICLO 5	PR	20	10,770	1,3955	10,75	10-12,7	0,04
	PIA	16	11,650	0,9791	11,75	11,1-1	
HEMOGLOBINA (g/dL) CICLO 6	PR	20	11,320	1,4270	11,4	10,25-12,7	0,509
	PIA	15	11,627	1,2227	11,9	10,6-12,9	
HEMOGLOBINA (g/dL) CICLO 7	PR	6	11,333	0,8335	11,45	10,6-12,07	0,922
	PIA	4	11,400	1,2728	11,95	10,1-12,15	
HEMOGLOBINA (g/dL) CICLO 8	PR	6	11,467	0,7146	11,55	10,72-12,1	0,774
	PIA	3	11,267	1,3650	11,9	9,7-12,12	
HEMOGLOBINA (g/dL) CICLO 9	PR	1	12,400	-	12,4	12,4-12,4	0,721
	PIA	2	11,100	2,2627	11,9	9,7-12,2	

*Comparación entre grupos dosificados por PR y PIA. Test t de Student, ^a U de Mann-Whitney.
Abreviaturas: PR: peso real; PIA: peso ideal ajustado; DE: desviación estándar; IQR: rango intercuatílico.

Tabla 36. Valores medio de hemoglobina (g/dL) de las pacientes con cáncer de ovario en los diferentes ciclos.

Variable analítica	Criterio dosificación	N	Media	DE	Mediana	Rango IQR P ₂₅ -P ₇₅	p*
PLAQUETAS (10 ³ cel/μL) CICLO 1	PR	33	268,52	102,122	249	210-329	0,672
	PIA	27	279,16	88,710	262	223-334	
PLAQUETAS (10 ³ cel/μL) CICLO 2	PR	33	229,48	90,536	217	165-281	0,167
	PIA	26	264,92	103,523	257,5	194,5-326	
PLAQUETAS (10 ³ cel/μL) CICLO 3	PR	28	238,54	111,318	222	162-299	0,833 ^a
	PIA	24	221,46	78,409	201	152-285,5	
PLAQUETAS (10 ³ cel/μL) CICLO 4	PR	24	216,96	65,044	210	182,25-260,5	0,650
	PIA	21	227,57	90,021	208	159,5-289,5	
PLAQUETAS (10 ³ cel/μL) CICLO 5	PR	20	191,40	64,608	178,5	131,25-238	0,044
	PIA	16	241,31	78,753	218	186-314	
PLAQUETAS (10 ³ cel/μL) CICLO 6	PR	20	190,80	75,653	199,5	127,5-233	0,146
	PIA	15	233,40	93,685	200	150-346	
PLAQUETAS (10 ³ cel/μL) CICLO 7	PR	6	140,00	44,484	139,5	100,25-182	0,104
	PIA	4	197,50	54,684	187	151,5-254	
PLAQUETAS (10 ³ cel/μL) CICLO 8	PR	6	181,83	27,448	184,5	157,5-203,5	0,638
	PIA	3	196,67	66,943	174	272-144	
PLAQUETAS (10 ³ cel/μL) CICLO 9	PR	1	182,00	-	182	182,182	0,581
	PIA	2	233,50	54,447	233,5	195-272	

*Comparación entre grupos dosificados por PR y PIA. Test t de Student, ^aU de Mann-Whitney
Abreviaturas: PR: peso real; PIA: peso ideal ajustado; DE: desviación estándar; IQR: rango intercuatílico.

Tabla 37. Valores medios de plaquetas (10³ cel/μL) de las pacientes con cáncer de ovario en los diferentes ciclos.

Variable analítica		N	Media	DE	Mediana	Rango IQR P ₂₅ -P ₇₅	p*
	Criterio dosificación						
LEUCOCITOS (10 ³ cel/μL) CICLO 1	PR	33	5,9924	1,98475	5,63	4,43-6,83	0,374
	PIA	27	6,4485	1,93443	6,59	4,48-8,11	
LEUCOCITOS (10 ³ cel/μL) CICLO 2	PR	33	5,1752	1,68273	5,19	3,9-6,25	0,159
	PIA	26	5,8688	2,04752	5,76	4,13-7,17	
LEUCOCITOS (10 ³ cel/μL) CICLO 3	PR	28	5,9157	2,73111	5,49	4,6-6,44	0,934 ^a
	PIA	24	5,6221	1,85113	5,5	4,59-6,85	
LEUCOCITOS (10 ³ cel/μL) CICLO 4	PR	24	5,6037	1,93976	5,45	4,26-6,31	0,590
	PIA	21	5,3029	1,74747	5,02	4,47-5,87	
LEUCOCITOS (10 ³ cel/μL) CICLO 5	PR	20	5,7635	1,99124	5,30	4,52-7,05	0,244
	PIA	16	5,0856	1,24970	5,22	4,22-5,61	
LEUCOCITOS (10 ³ cel/μL) CICLO 6	PR	20	5,8715	2,45476	5,14	4,06-6,87	0,240 ^a
	PIA	15	4,8200	1,27287	5	3,67-5,6	
LEUCOCITOS (10 ³ cel/μL) CICLO 7	PR	6	6,4933	2,74302	5,36	4,5-8,85	0,514
	PIA	4	5,4150	1,84580	5,26	3,74-7,23	
LEUCOCITOS (10 ³ cel/μL) CICLO 8	PR	6	6,8100	2,77231	6,43	4,51-9	0,467
	PIA	3	5,3767	2,25868	5	3,33-7,8	
LEUCOCITOS (10 ³ cel/μL) CICLO 9	PR	1	7,0000	-	7	7-7	0,947
	PIA	2	6,8650	1,32229	6,86	5,93-7,8	

*Comparación entre grupos dosificados por PR y PIA. Test t de Student, ^aU de Mann-Whitney
Abreviaturas: PR: peso real; PIA: peso ideal ajustado; DE: desviación estándar; IQR: rango intercuatílico.

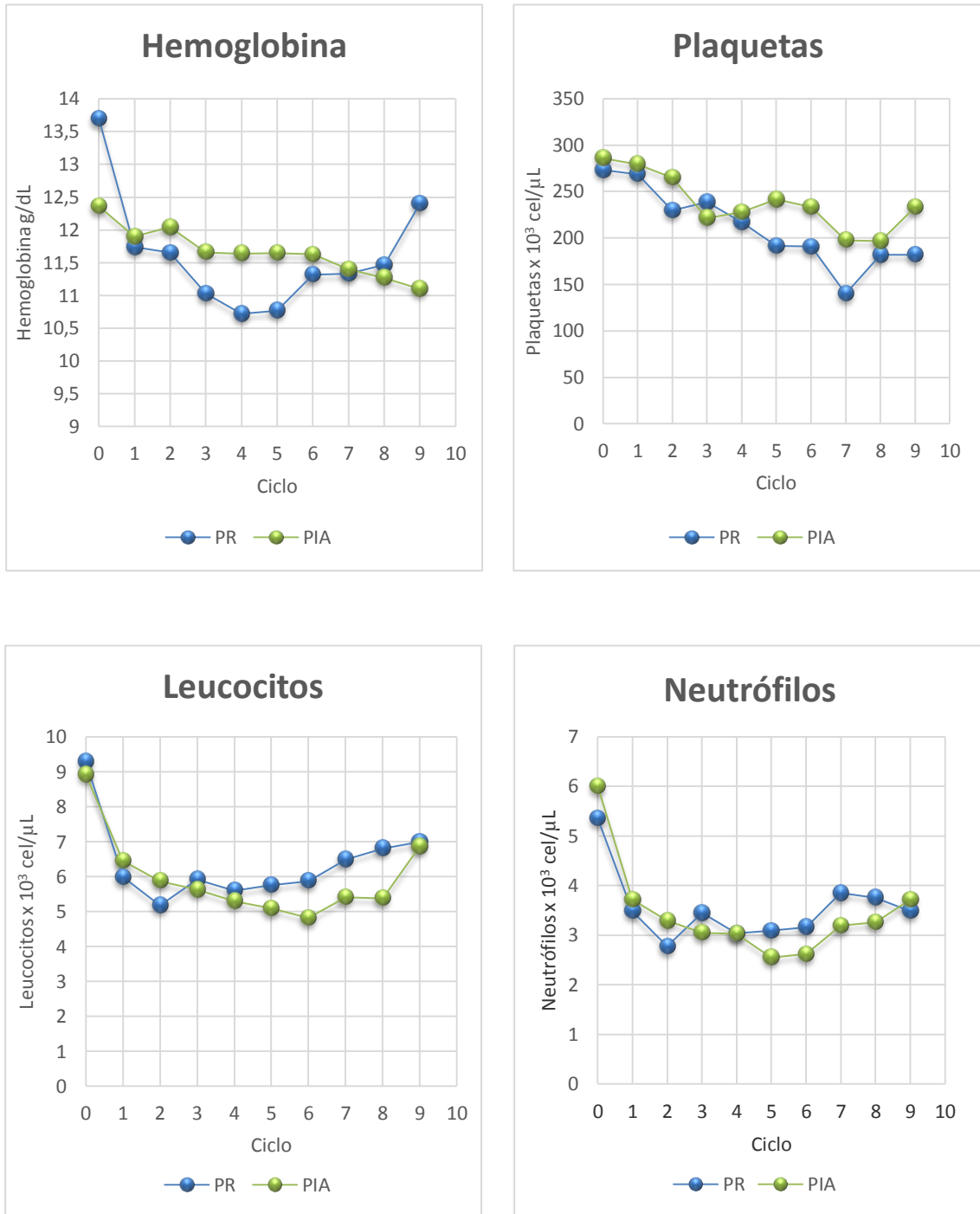
Tabla 38. Valores medios de leucocitos (10³cel/μL) de las pacientes con cáncer de ovario en los diferentes ciclos.

Variable analítica		N	Media	DE	Mediana	Rango IQR P ₂₅ -P ₇₅	p*
Criterio dosificación							
NEUTROFILOS (10 ³ cel/μL) CICLO 1	PR	33	3,4879	1,58642	3,12	2,31-4,21	0,543
	PIA	27	3,7167	1,23652	3,58	2,5-5,05	
NEUTROFILOS (10 ³ cel/μL) CICLO 2	PR	33	2,7773	1,36189	2,48	1,87-3,6	0,169 ^a
	PIA	26	3,2931	1,59451	2,95	2,24-3,86	
NEUTROFILOS (10 ³ cel/μL) CICLO 3	PR	28	3,4475	2,58931	2,99	1,75-3,74	0,927 ^a
	PIA	24	3,0496	1,26571	2,97	2,49-3,59	
NEUTROFILOS (10 ³ cel/μL) CICLO 4	PR	24	3,0354	1,85182	2,79	1,66-3,98	0,9 ^a
	PIA	21	3,0262	1,46615	2,82	2,25-3,12	
NEUTROFILOS (10 ³ cel/μL) CICLO 5	PR	20	3,0880	1,35781	2,97	1,76-4,06	0,169
	PIA	16	2,5481	0,80221	2,64	1,86-3,23	
NEUTROFILOS (10 ³ cel/μL) CICLO 6	PR	20	3,1625	1,37224	3,02	1,97-4,04	0,134
	PIA	15	2,6233	0,64642	2,66	2,15-3,21	
NEUTROFILOS (10 ³ cel/μL) CICLO 7	PR	6	3,8500	1,35106	3,16	2,93-5,5	0,257 ^a
	PIA	4	3,1925	1,46643	2,86	2,02-4,68	
NEUTROFILOS (10 ³ cel/μL) CICLO 8	PR	6	3,7533	1,24309	3,96	2,53-4,72	0,636
	PIA	3	3,2567	1,78912	2,73	1,79-5,25	
NEUTROFILOS (10 ³ cel/μL) CICLO 9	PR	33	3,4879	1,58642	4	4-4	0,684
	PIA	27	3,7167	1,23652	4,6	3,96-5,25	

*Comparación entre grupos dosificados por PR y PIA. Test t de Student, ^aU de Mann-Whitney
Abreviaturas: PR: peso real; PIA: peso ideal ajustado; DE: desviación estándar; IQR: rango intercuatílico.

Tabla 39. Valores medios de neutrófilos (10³ cel/μL) de las pacientes con cáncer de ovario en los diferentes ciclos.

Figura 15. Valores medios por ciclo de las principales variables analíticas de las pacientes con cáncer de ovario.



3.1.3.5. TOXICIDAD DESARROLLADA DURANTE EL TRATAMIENTO ANALIZADA RESPECTO A LOS CICLOS ADMINISTRADOS.

Las Tablas 40 y 41 muestran los distintos episodios de toxicidad hematológica y no hematológica registrados en la población durante el periodo de estudio (en cuanto a porcentaje de ciclos administrados en los que los pacientes desarrollaron toxicidad de cualquier grado y de grado III-IV). El grupo de PR mostró una mayor tendencia al desarrollo de toxicidad, obteniendo valores significativos en los casos de anemia y elevación de la GOT de cualquier grado y elevación de GPT grado III-IV. Solo en el caso de mialgias la toxicidad fue significativamente mayor en el grupo dosificado por PIA.

CRITERIO DOSIFICACIÓN		PR		PIA		OTROS CRITERIOS			
Ciclos totales		171	CICLOS	139	CICLOS	15	CICLOS	P*	
TOXICIDAD HEMATOLÓGICA	Anemia	Cualquier grado	69,6%(119)	171	54,7%(75)	137	26,6%(4)	15	0,007
		Grado 3-4	3,5%(6)		0,72%(1)		0		0,104
	Trombopenia	Cualquier grado	19,3%(33)	171	14,5%(20)	138	13,3%(2)	15	0,265
		Grado 3-4	0		0,72%(1)		0		0,265
	Leucopenia	Cualquier grado	27,4%(47)	171	26,6%(37)	139	6,6%(1)	15	0,864
		Grado 3-4	0,58%(1)		1,43%(2)		0		0,445
	Neutropenia	Cualquier grado	18,7%(32)	171	13%(18)	138	6,6%(1)	15	0,178
		Grado 3-4	1,75%(3)		1,44%(2)		6,6%(1)		0,833

*Comparación entre grupos dosificados por PR y PIA. Variables cualitativas: test χ^2 .

Tabla 40. Episodios de toxicidad hematológica registrados en las pacientes con cáncer de ovario durante el periodo de estudio.

CRITERIO DOSIFICACIÓN		PR		PIA		OTROS CRITERIOS		p
Ciclos totales		171	CICLOS	139	CICLOS	15	CICLOS	
Elevación GOT	Cualquier grado	10,16%(12)	118	1,12%(1)	89	33,3%(4)	12	<u>0,008</u>
	Grado 3-4	3,38%(4)		0		0		0,079
Elevación GPT	Cualquier grado	15,12%(18)	119	11,45%(11)	96	30,7%(4)	13	0,434
	Grado 3-4	4,2%(5)		0		0		<u>0,042</u>
Náuseas	Cualquier grado	21,6%(37)	171	21,7%(30)	138	6,6%(1)	15	0,919
	Grado 3-4	0		0		0		-
Vómitos	Cualquier grado	10,52%(18)	171	5,8%(8)	138	0	15	0,137
	Grado 3-4	0		0,72%(1)		0		0
Diarrea	Cualquier grado	1,75%(3)	171	2,17%(3)	138	0	15	0,790
	Grado 3-4	0		0		0		-
Astenia	Cualquier grado	47%(79)	168	44,1%(60)	136	26,6%(4)	15	0,654
	Grado 3-4	1,78%(3)		5,8%(8)		0		0,057
Hiporexia	Cualquier grado	0,58%(1)	171	1,44%(2)	138	0	15	0,441
	Grado 3-4	0		0		0		-
Neuropatía periférica	Cualquier grado	11,7%(19)	170	15,2%(21)	138	40%(6)	15	0,384
	Grado 3-4	1,17%(2)		0		0		0,201
Alopecia	Grado 1-2	28,8%(49)	170	28,9%(40)	138	0	15	0,949
Reacción infusional	Cualquier grado	2,35%(4)	170	0,72%(1)	138	6,6%(1)	15	0,263
	Grado 3-4	1,17%(2)		0,72%(1)		6,6%(1)		0,692
Mucositis	Cualquier grado	3,5%(6)	170	3,62%(5)	138	0	15	0,957
	Grado 3-4	0		0		0		-
Mialgias	Cualquier grado	0	170	6,5%(9)	138	0	15	<u>0,001</u>
	Grado 3-4	0		2,9%(4)		0		<u>0,025</u>

*Comparación entre grupos dosificados por PR y PIA. Variables cualitativas: test χ^2 .
 Abreviaturas: PR: peso real; PIA: peso ideal ajustado; GOT: transaminasa glutámico oxalacética;
 GPT: transaminasa glutámico-pirúvica.

Tabla 41. Episodios de toxicidad no hematológica registrados en las pacientes con cáncer de ovario durante el periodo de estudio.

3.1.4. SUPERVIVENCIA

Durante el periodo de estudio un total de 9 mujeres diagnosticadas de cáncer de ovario recibieron el tratamiento con CBDCA como adyuvancia en enfermedad temprana (I-IIA) y, de las 53 mujeres diagnosticadas en enfermedad avanzada (IIB-IV), un 50,9% (27/53) fueron tratadas con CBDCA en adyuvancia/1ª línea (11 con cirugía óptima recibieron el tratamiento con intención curativa, frente a 16 con cirugía subóptima o estadio IV que recibieron el tratamiento con intención paliativa). En un 49% (26/53) de las pacientes se prescribió el CBDCA como tratamiento de recaídas. En la Tabla 42 se desglosan las pacientes en función del criterio de dosificación empleado y el estadio e intención del tratamiento administrado.

CRITERIO DOSIFICACIÓN		PR	PIA	OTROS CRITERIOS	
Estadio e intención de tratamiento	Estadio I-II A (Adyuvancia)	12,1%(4)	14,8%(4)	50%(1)	
	II B - IV Adyuvancia/ 1ª línea	Total	45,5%(15)	44,4%(12)	0
		Cirugía óptima (adyuvancia)	21,2%(7)	14,8%(4)	0
		Paliativa 1ª línea	24,2%(8)	29,6%(8)	0
	Recaídas	42,4%(14)	40,7%(11)	50%(1)	

Tabla 42. Estadio e intención de tratamiento en pacientes con cáncer de ovario.

3.1.4.1. SUPERVIVENCIA GLOBAL

Una vez finalizado el periodo de seguimiento se analizó la situación de cada paciente. Los resultados se muestran en la Tabla 43.

ESTADO	VIVO	EXITUS	TOTAL (N=62)
Enfermedad temprana (I-IIA)	9	0	9
Enfermedad avanzada (IIB-IV)	Total	41	53
	Adyuvancia/1ª línea	23	27
	Recaída	18	26

Tabla 43. Estado de los pacientes al final del estudio.

Resultados

La Figura 16 muestra las curvas de supervivencia global en meses de la población total de estudio en función del criterio de dosificación, mediante el método de Kaplan-Meier.

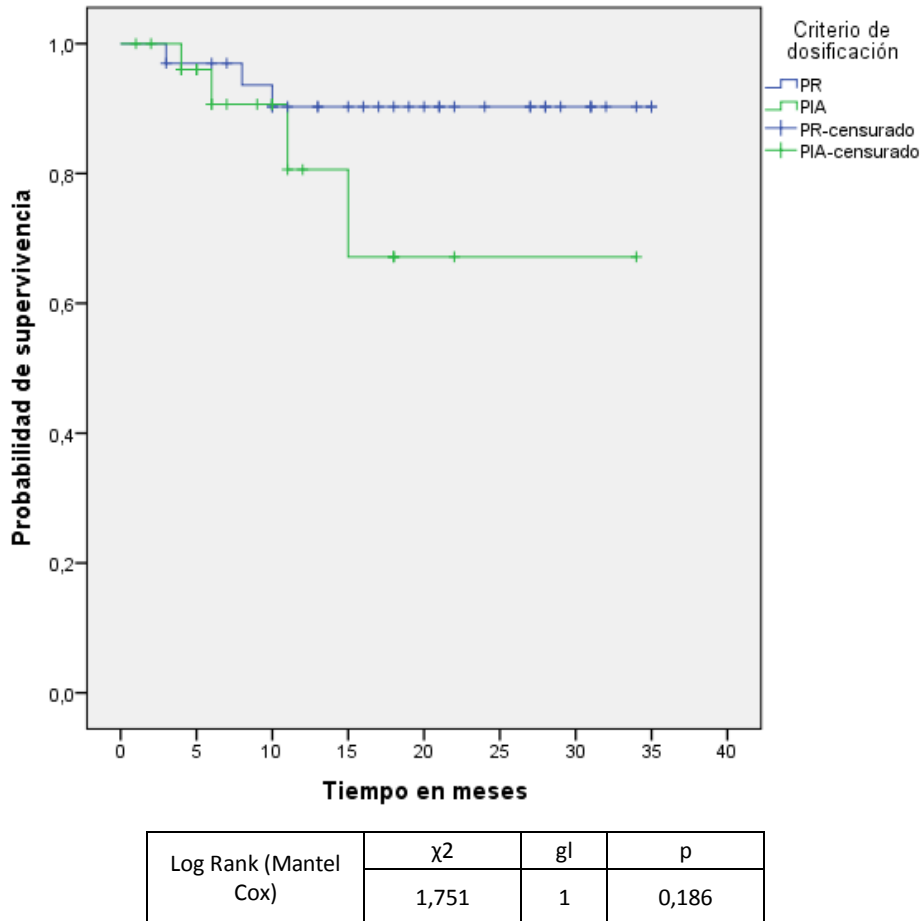


Figura 16. Supervivencia global de todas las pacientes diagnosticadas de cáncer de ovario.

La figura 17 muestra las curvas de SG para las pacientes de peor pronóstico que son aquellas pacientes que se trataron en recaída de la enfermedad.

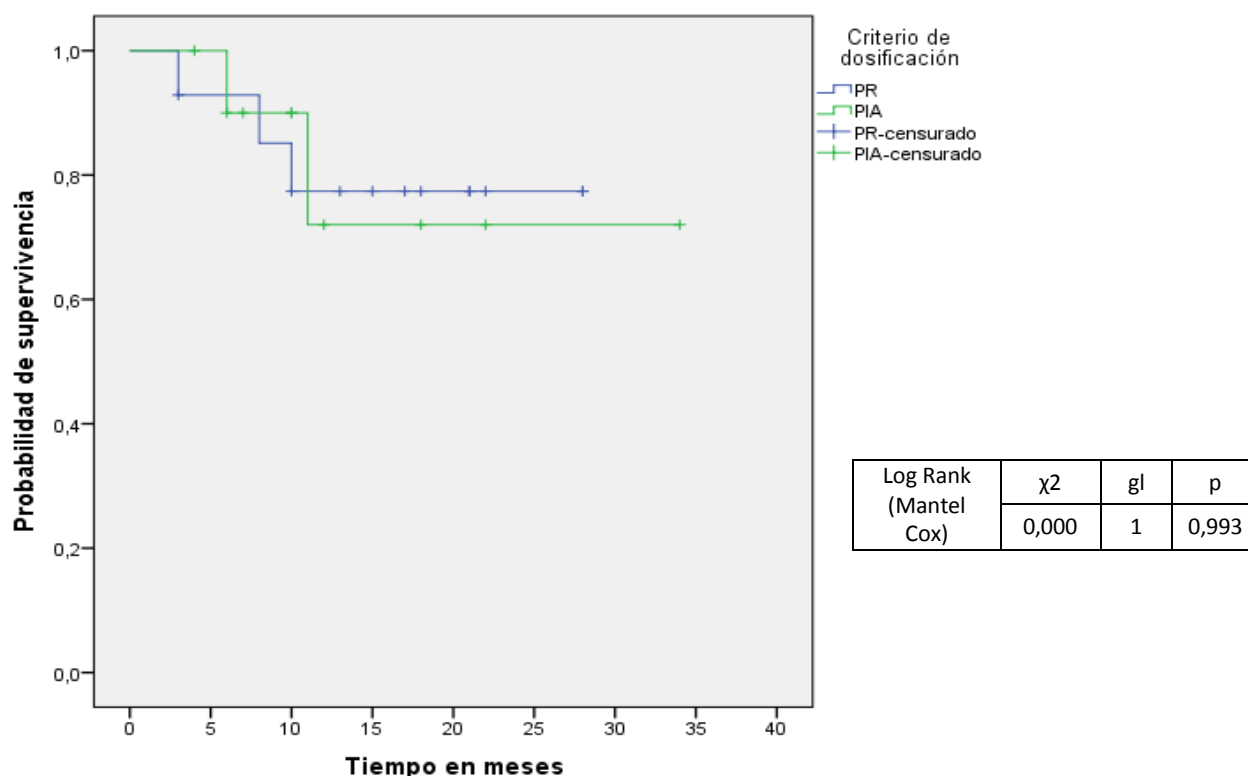


Figura 17. Supervivencia global de las pacientes con cáncer de ovario que se trataron en recaída de la enfermedad.

3.1.4.2. SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN

La supervivencia libre de progresión se midió en meses transcurridos desde el primer ciclo de tratamiento con carboplatino hasta progresión de la enfermedad o muerte por cualquier causa.

De las 9 pacientes con enfermedad temprana, solo 2 presentaron recaída dentro del periodo de estudio, por lo que no se determinó la supervivencia libre de enfermedad en este subgrupo.

De las 27 pacientes diagnosticadas en enfermedad avanzada (IIB-IV), tratadas con CBDCA en adyuvancia/1ª línea, un 68,8% (11/15) dosificadas por PR progresaron vs. 41,7% (5/12) de las pacientes en el grupo dosificado por PIA. El resto de datos fueron censurados a fecha de finalización del estudio o fecha de último contacto.

Los resultados analizados por grupos vienen reflejados en la Figura 18.

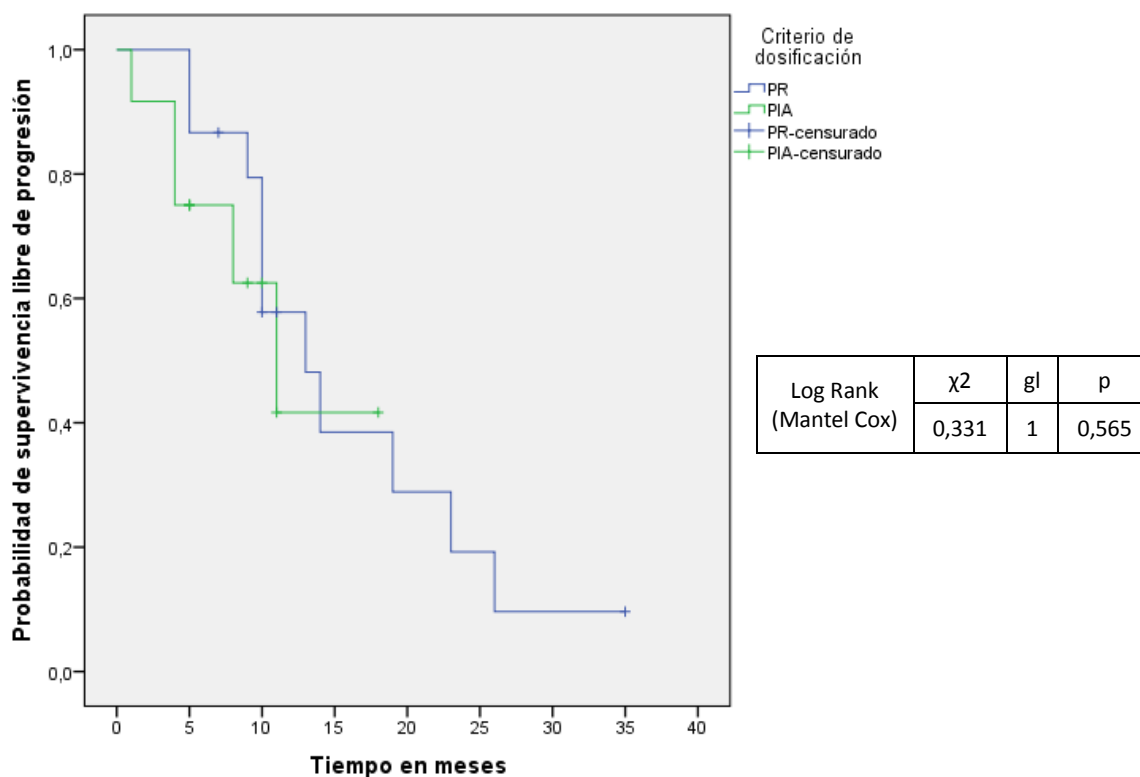


Figura 18. Supervivencia libre de progresión de las pacientes diagnosticadas de cáncer de ovario en enfermedad avanzada tratadas con CBDCA en adyuvancia/1ª línea.

La mediana de supervivencia libre de progresión tras recibir el primer tratamiento con CBDCA fue de 13 meses en el grupo dosificado por PR (IC al 95%: 7,2-18,7) vs. 11 meses en el grupo dosificado por PIA (IC al 95%: 5,4-16,6).

Eliminando de este grupo aquellas pacientes con cirugía óptima, que presentan mejor pronóstico, la SLP para las pacientes con cirugía subóptima o estadio IV, tratadas en primera línea, se recoge en la Figura 19.

La mediana de SLP en este subgrupo fue de 11 meses tanto para las pacientes dosificadas por PR como por PIA.

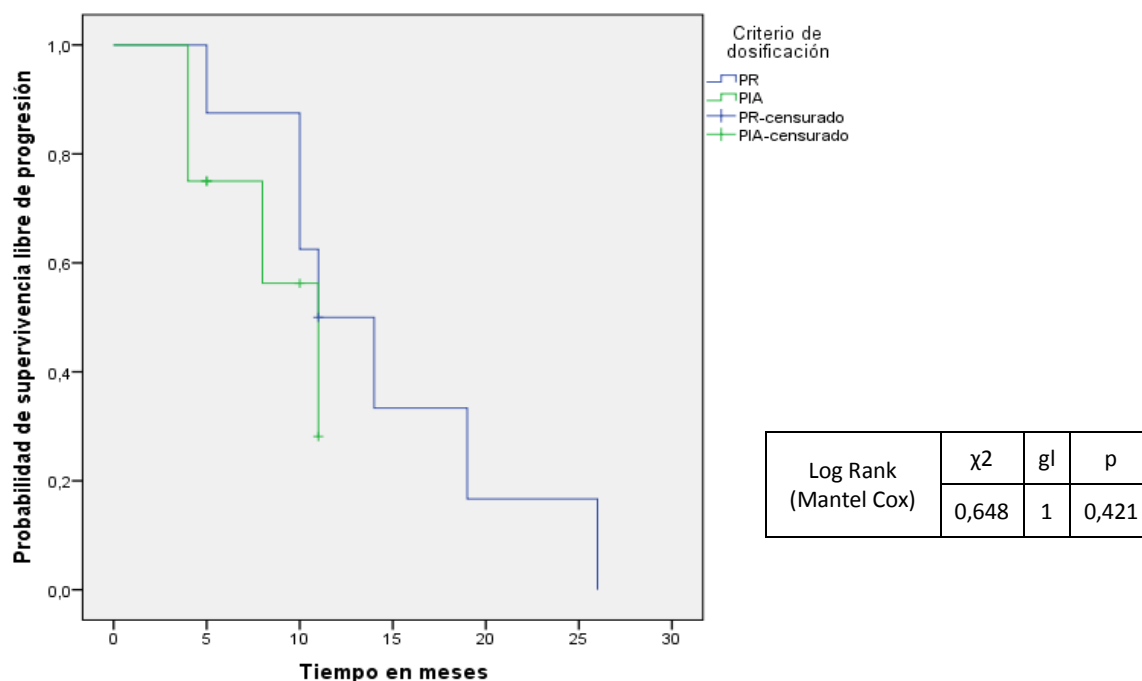


Figura 19. Supervivencia libre de progresión de las pacientes diagnosticadas de cáncer de ovario con cirugía subóptima o estadio IV tratadas en primera línea con CBDCA.

La SLP en el grupo de pacientes tratadas en recaída, viene recogida en la Figura 20 siendo la mediana de 8 meses en el grupo dosificado por PR (IC al 95%: 5,6-10,37) vs. 22 meses en el grupo dosificado por PIA, sin diferencias significativas por exceso de censuras tempranas en el grupo de PIA.

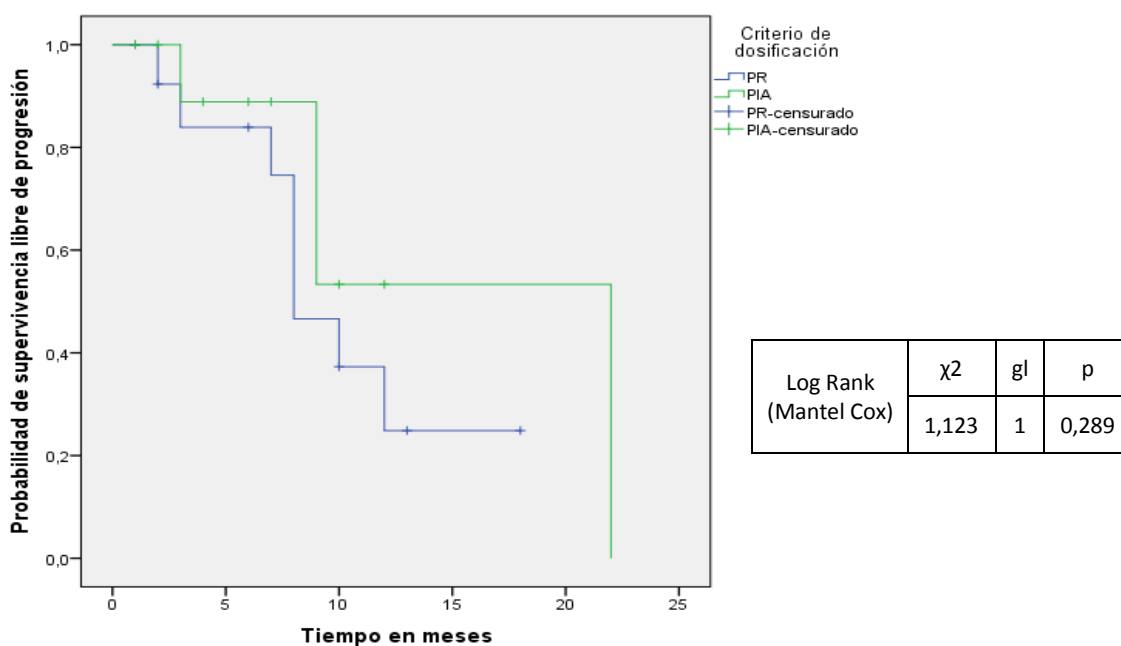


Figura 20. Supervivencia libre de progresión de las pacientes diagnosticadas de cáncer de ovario en recaída tratadas con CBDCA.

3.2. PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE CÁNCER DE PULMÓN NO MICROCÍTICO.

3.2.1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS, ANTROPOMÉTRICAS Y CLÍNICAS DE LOS PACIENTES

Las principales características demográficas, antropométricas y clínicas de los 48 pacientes con cáncer de pulmón no microcítico incluidos en el estudio se muestran en la Tabla 44. Se incluyeron un total de 38 hombres con una edad media de 64,9±8 años (rango 47-95) y 10 mujeres con una edad media de 63,9±11,1 años (rango 45-79).

Se utilizó el PR en 22 pacientes, el PIA en 24 y otros criterios en los 2 pacientes restantes. El grupo dosificado por PR mostró menor peso que el grupo dosificado por PIA (89,5±8,5 kg vs. 93,2±12,8 kg), así como menor SC (1,97±0,13 vs. 2±0,18 m²), e IMC [\bar{X} = 31,2 (30,44-35,1) vs. \bar{X} = 33,4 (31,4-35,6) kg/m²]. Estas diferencias entre el grupo dosificado por PR y el grupo dosificado por PIA en relación a las variables antropométricas no fueron estadísticamente significativas.

En ambos grupos la mediana de ECOG de los pacientes al inicio del tratamiento fue de 1.

La mayor parte de los pacientes se encontraban en estadio avanzado de la enfermedad (IV) (PR 68,2%(15) vs. PIA 58,3%(14), siendo el adenocarcinoma la histología más común en el grupo de PR [PR 45,5%(10) vs. PIA 45,8%(11)] y la de células escamosas la más común en el grupo dosificado por PIA [PR 41%(9) vs. PIA 50%(12)], aunque con una distribución bastante similar.

Respecto a las comorbilidades de los pacientes se observó que, en el grupo dosificado por PR, hubo una menor incidencia de diabetes e HTA y mayor incidencia de enfermedad cardiovascular e insuficiencia renal crónica. Estas diferencias no fueron significativas.

Un 31,8%(7) de los pacientes que se dosificaron por PR eran fumadores y un 54,5%(12) exfumadores vs. un 25%(6) y un 58,3%(14) de los pacientes dosificados por PIA.

CRITERIO DOSIFICACIÓN		PR	PIA	OTROS CRITERIOS	P*
Nº DE PACIENTES		22	24	2	
EDAD (años)		\bar{X} = 65 (61-69,25)	\bar{X} = 66 (60,25-70,75)	\bar{X} = 46 (45-47)	0,659 ^a
SEXO	HOMBRE	86,4%(19)	75%(18)	50%(1)	0,332
	MUJER	13,6%(3)	25%(6)	50%(1)	
PESO REAL (kg)		89,5±8,5(70-110)	93,2±12,8 (68-114)	92,2±8,8(86-98,5)	0,242
PESO IDEAL AJUSTADO (kg)		72,5±7 (56,7-83,6)	73,6±9 (55-88,2)	70,5±12(62-79)	0,642
TALLA (cm)		\bar{X} = 167,5 (164-172)	\bar{X} = 166,5 (162,5-172,5)	\bar{X} = 161,5 (152-171)	0,947 ^a
SUPERFICIE CORPORAL (m ²)		1,97±0,13 (1,65-2,2)	2±0,18 (1,6-2,3)	1,96±0,2 (1,8-2,1)	0,431
SC > 2m ²		40,9%(9)	50%(12)	50%(1)	0,536
REDONDEO A SC = 2 m ²		23,3%(6)	37,5%(9)	50%(1)	0,460
IMC (kg/m ²)		\bar{X} = 31,2 (30,44-35,1)	\bar{X} = 33,4 (31,4-35,6)	\bar{X} = 35,45 (33,7-37,2)	0,118 ^a
GRADO DE OBESIDAD	TOTAL	\bar{X} = 1 (1-2)	\bar{X} = 1 (1-2)	\bar{X} = 1,5 (1-2)	0,655
	1	72,7%(16)	66,7%(16)	50%(1)	
	2	27,3%(6)	33,3%(8)	50%(1)	
ECOG INICIAL	TOTAL	\bar{X} = 1 (1-2)	\bar{X} = 1 (1-1,75)	\bar{X} = 0,5 (0-1)	0,522
	0	18,2%(4)	12,5(3)	50%(1)	
	1	40,9%(9)	62,5%(15)	50%(1)	
	2	36,4%(8)	20,8%(5)	0	
	3	4,5%(1)	4,2%(1)	0	
ESTADIO	TOTAL	\bar{X} = 4 (3-4)	\bar{X} = 4 (3-4)	\bar{X} = 4 (4-4)	0,504
	I	0	8,3%(2)	0	
	II	4,5%(1)	4,2%(1)	0	
	IIIA	18,2%(4)	25%(6)	0	
	IIIB	9,1%(2)	4,2%(1)	0	
	IV	68,2%(15)	58,3%(14)	100%(2)	
HISTOLOGÍA	Adenocarcinoma	45,5%(10)	45,8%(11)	50%(1)	0,795
	Epidermoide	41%(9)	50%(12)	50%(1)	
	Células grandes	13,6%(3)	4,2%(1)	0	
COMORBILIDAD	DIABETES	27,3%(6)	33,3%(8)	0	0,655
	HTA	50%(11)	62,5%(15)	0	0,393
	ENF.CARDIO	36,4%(8)	16,7%(4)	0	0,129
	IRC	13,6%(3)	4,2%(1)	0	0,255
HÁBITO TABAQUICO	SI	31,8%(7)	25%(6)	0	0,866
	NO	13,6%(3)	16,7%(4)	0	
	EXFUMADOR	54,5%(12)	58,3%(14)	0	

* Comparación entre grupos dosificados por PR y PIA. Variables cuantitativas: test t de Student, ^a U de Mann Whitney. Variables cualitativas: test χ^2 ;

Abreviaturas: PR: peso real; PIA: peso ideal ajustado; SC: superficie corporal; \bar{X} : mediana. HTA: hipertensión arterial. IRC: insuficiencia renal crónica.

Tabla 44. Características demográficas, antropométricas y clínicas de los pacientes con CPNM.

Resultados

Las variables analíticas determinadas a los pacientes al inicio del tratamiento, quedan reflejadas en la Tabla 45. Los resultados mostraron que los pacientes que fueron dosificados por PIA iniciaron el tratamiento con valores de neutrófilos (\bar{X} =5,37 vs. \bar{X} =5,742, p=0,04) y de GPT (\bar{X} =14 vs. \bar{X} =17, p=0,042) más bajos que los del grupo dosificado por PR.

CRITERIO DOSIFICACIÓN	PR	PIA	OTROS CRITERIOS	P*
Cr (mg/dL)	0,99±0,25(0,68-1,60)	0,94±0,21(0,51-1,35)	0,74±0,077(0,69-0,8)	0,449
CLCr (mL/min)	96,04±25,06(59,57-135)	82,93±21,79 (44,36-120,72)	152,28±44,85 (120,56-184)	0,064
CLCr (mL/min) con PR	96,04±25(59,5-135)	103,4±33,5 (54,8-170,8)	152,5±45 (120,5-184,4)	0,409
Cr<0,7 mg/dL	13,6%(3)	12,5%(3)	50%(1)	0,909
Redondeo de Cr a 0,7 mg/dL	0	8,3%(2)	0	0,166
CLCr>125 mL/min	18,2%(4)	0	50%(1)	0,029
CLCr(PR)>125 mL/min	18,2%(4)	20,8%(5)	50%(1)	0,821
Hemoglobina (g/dL)	13,3±1,85(10-16)	12,7±1,53(9,1-15,3)	10,8±0,28(10,6-11)	0,274
Plaquetas x 10 ³ cel/μL	251±123(58-570)	294±86(144-495)	397±52,32(360-434)	0,182
Leucocitos x 10 ³ cel/μL	\bar{X} =10,25 (6,1-13,23)	\bar{X} =8,37 (6,77-11,2)	\bar{X} =5,57 (4,38-7,16)	0,085 ^a
Neutrófilos x 10 ³ cel/μL	\bar{X} =7,42 (4,12-9,85)	\bar{X} =5,37 (3,85-7,02)	\bar{X} =4,36 (3,62-5,11)	0,04^a
GOT U/L	\bar{X} =24 (15,5-46)	\bar{X} =18,5 (16-18,5)	\bar{X} =19 (18-20)	0,195 ^a
GPT U/L	\bar{X} =17 (15,50-46)	\bar{X} =14 (10,75-20,25)	\bar{X} =16 (16-16)	0,042^a

* Comparación entre grupos dosificados por PR y PIA. Variables cualitativas: test χ^2 ; Variables cuantitativas: test t de Student, ^a U de Mann-Whitney.
Abreviaturas: PR: peso real; PIA: peso ideal ajustado; Cr: Creatinina; CLCr: Aclaramiento de creatinina; GOT: transaminasa glutámico oxalacética; GPT: transaminasa glutámico-pirúvica.

Tabla 45. Variables analíticas determinadas a los pacientes con CPNM al inicio del tratamiento.

3.2.2. CARACTERÍSTICAS RELACIONADAS CON EL TRATAMIENTO

Los fármacos antineoplásicos asociados a CBDCA en los diferentes esquemas farmacoterapéuticos de los pacientes tratados se describen en la Tabla 46, siendo el más frecuente en ambos grupos el paclitaxel (50%).

CRITERIO DOSIFICACIÓN		PR	PIA	OTROS CRITERIOS
FÁRMACO ASOCIADO	Monoterapia	9,1%(2)	4,2%(1)	50%(1)
	Paclitaxel	50%(11)	50%(12)	50%(1)
	Gemcitabina	22,7%(5)	20,8%(5)	0
	Vinorelbina	4,5%(1)	25%(6)	0
	Pemetrexed	13,6%(3)	0	0

Abreviaturas: PR: peso real; PIA: peso ideal ajustado

Tabla 46. Distribución de fármacos asociados a CBDCA en pacientes con CPNM.

La mayoría de los tratamientos se prescribieron con intención paliativa en primera línea.

La individualización de la dosis de CBDCA se realizó para obtener un AUC objetivo de 5 mg/mL/min en un 54,5%(12)-58,3%(14) de los pacientes en ambos grupos. Las dosis de CBDCA en el primer ciclo fueron significativamente mayores en el grupo dosificado por PR tal y como se muestra en la Tabla 47.

Para la dosificación de CBDCA en aquellos pacientes con $Cr < 0,7$ mg/dL se redondeó este valor a 0,7 mg/dL en un 66,6% (2/3) de los pacientes dosificados por PIA y en ninguno de los dosificados por PR (Tabla 45).

En un 66,6%(6/9) de los pacientes dosificados por PR con $SC > 2$ m² se usó un valor de $SC = 2$ m² para la dosificación del fármaco asociado al CBDCA frente a un 75% (9/12) en el grupo dosificado por PIA (Tabla 44).

		CRITERIO DOSIFICACIÓN		PR	PIA	OTROS CRITERIOS	P*
VARIABLES RELACIONADAS CON EL TRATAMIENTO	INDICACIÓN DEL TTO	Enfermedad localizada (I-II)	Adyuvancia	4,5%(1)	8,3%(2)	0	0,748
			QMT-RDT	0	4,2%(1)	0	
		Enfermedad localmente avanzada (III)	1ª línea	27,3%(6)	25%(6)	0	
			QMT-RDT	18,2%(4)	25%(6)	0	
			QMT-cirugía	9,1%(2)	4,2%(1)	0	
		Enfermedad metastásica (IV)	Total	68,2%(15)	58,3%(14)	100%(2)	
			1ª línea	59,1%(13)	41,6%(10)	0	
			≥2 líneas	9,1%(2)	16,7%(4)	100%(2)	
	Nº DE LÍNEAS PREVIAS	Líneas previas		$\tilde{X}=0$ (0-0)	$\tilde{X}=0$ (0-0)	$\tilde{X}=1,5$ (0-1,5)	0,342 ^a
		0		90,9%(20)	79,2%(19)	50%(1)	
		1		0	12,5%(3)	0	
		2		4,5%(1)	8,3%(2)	0	
		3		4,5%(1)	0	50%(1)	
	AUC (mg/mL/min)	AUC		$\tilde{X}=5$ (5-6)	$\tilde{X}=5$ (5-5,75)	$\tilde{X}=5,5$ (5-5,5)	0,883 ^a
		3		0	8,3%(2)	0	
		4		18,2%(4)	8,3%(2)	0	
		5		54,5%(12)	58,3%(14)	50%(1)	
		6		27,3%(6)	25%(6)	50%(1)	
	Nº Total de ciclos		$\tilde{X}=4$ (2,5-4,25)	$\tilde{X}=4$ (2-4)	$\tilde{X}=3,5$ (1-3,5)	0,649 ^a	
	RDT Asociada		36,4%(8)	29,2%(7)	0	0,603	
Dosis CDBCA 1ºciclo		622,50±148,53 (340-920)	526,46±156,23 (155-800)	$\tilde{X}=775$ (750-800)	0,038		
Dosis de CDBCA 1ºciclo calculada con PR		622,50±148,53 (340-920)	624,89±181,11 (173,9-976)	809,76±89,42 (746,53-873)	0,961		

*Comparación entre grupos dosificados por PR y PIA. Variables cualitativas: test χ^2 ; Variables cuantitativas: test t de Student, ^a U de Mann-Whitney.

Abreviaturas: PR: peso real; PIA: peso ideal ajustado; \tilde{X} : mediana; RDT: Radioterapia

Tabla 47. Variables relacionadas con el tratamiento en pacientes con CPNM.

3.2.3. EVALUACIÓN DE LA TOXICIDAD EN FUNCIÓN DEL CRITERIO EMPLEADO.

3.2.3.1. RESULTADOS GLOBALES RESPECTO A REDUCCIONES DE DOSIS Y RETRASOS DE TRATAMIENTOS.

Los resultados muestran que no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos mayoritarios en las IDR, ni de carboplatino ni del fármaco asociado. Los pacientes dosificados por PR tuvieron mayor porcentaje de reducción total de dosis

y menos días de retraso en el tratamiento que el grupo dosificado por PIA (Tabla 48), pero estas diferencias tampoco son estadísticamente significativas.

CRITERIO DOSIFICACIÓN	PR	PIA	OTROS CRITERIOS	P*
Nº Total días retrasados	0,95±2,45(0-7)	2,75±5,5(0-21)	$\tilde{X}=0$ (0-0)	0,272
% Reducción total	4,18±7,2(0-28)	1,67±4,5(0-15)	0	0,585
IDR CBDCA	96,81±8,66(66-100)	95,8±7,8(67-100)	$\tilde{X}=100$ (100-100)	0,623
IDR Fármaco asociado	96,62±9(66-100)	92,2±14,9(40-100)	$\tilde{X}=100$ (100-100)	0,332
IDR Medio	96,8±8,6(66-100)	94±10,6(63-100)	$\tilde{X}=100$ (100-100)	0,223

*Comparación entre grupos dosificados por PR y PIA. Test U de Mann-Whitney.
Abreviaturas: PR: peso real; PIA: peso ideal ajustado; IDR: Intensidad de dosis relativa; \tilde{X} : mediana

Tabla 48. Retrasos, reducciones e intensidades de dosis en pacientes con CPNM.

3.2.3.2. REDUCCIONES DE DOSIS Y RETRASOS DE TRATAMIENTOS ANALIZADOS POR PACIENTE.

Al analizar los datos por pacientes, se observa que hubo un mayor porcentaje en el grupo dosificado por PR que sufrieron alguna reducción de dosis a lo largo del tratamiento 18,2%(4) frente a un 12,5%(3) de los pacientes dosificados por PIA ($p=0,592$), y que un 13,6%(3) de los pacientes del grupo dosificado por PR tuvieron algún retraso en el tratamiento frente al 25%(6), aunque estas diferencias no son estadísticamente significativas ($p=0,332$). Las Figuras 21 y 22 muestran estos datos, mientras que en las Figuras 23 y 24 se representan gráficamente los pacientes que continúan recibiendo tratamiento en ciclos sucesivos y los que mantienen la dosis prevista inicialmente y no han sufrido retrasos.

Las principales causas de reducciones de dosis y retrasos en el tratamiento se describen en las Tablas 49 y 50.

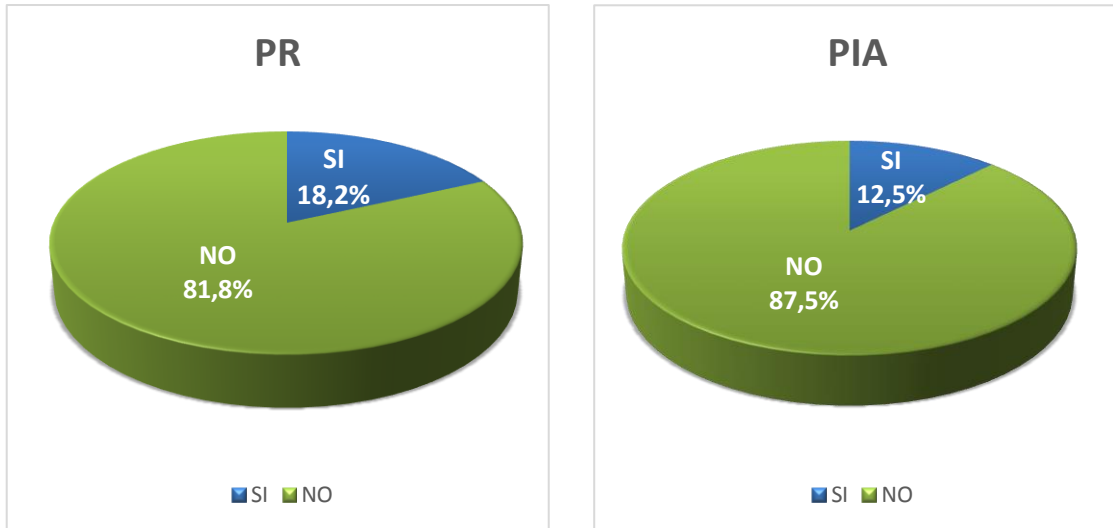


Figura 21. Porcentaje de pacientes con CPNM que sufrieron reducción de dosis durante el tratamiento.

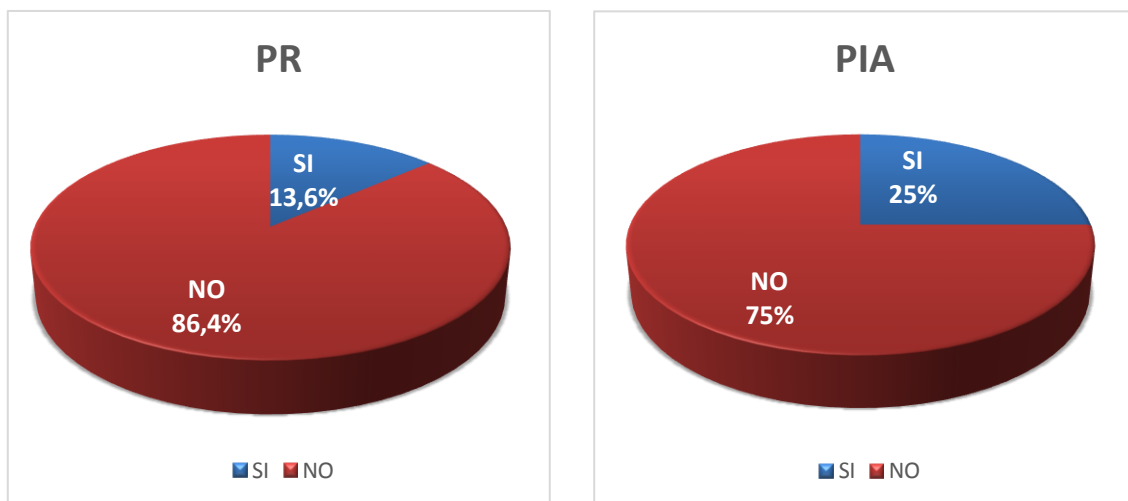


Figura 22. Porcentaje de pacientes con CPNM que sufrieron retrasos en el tratamiento.

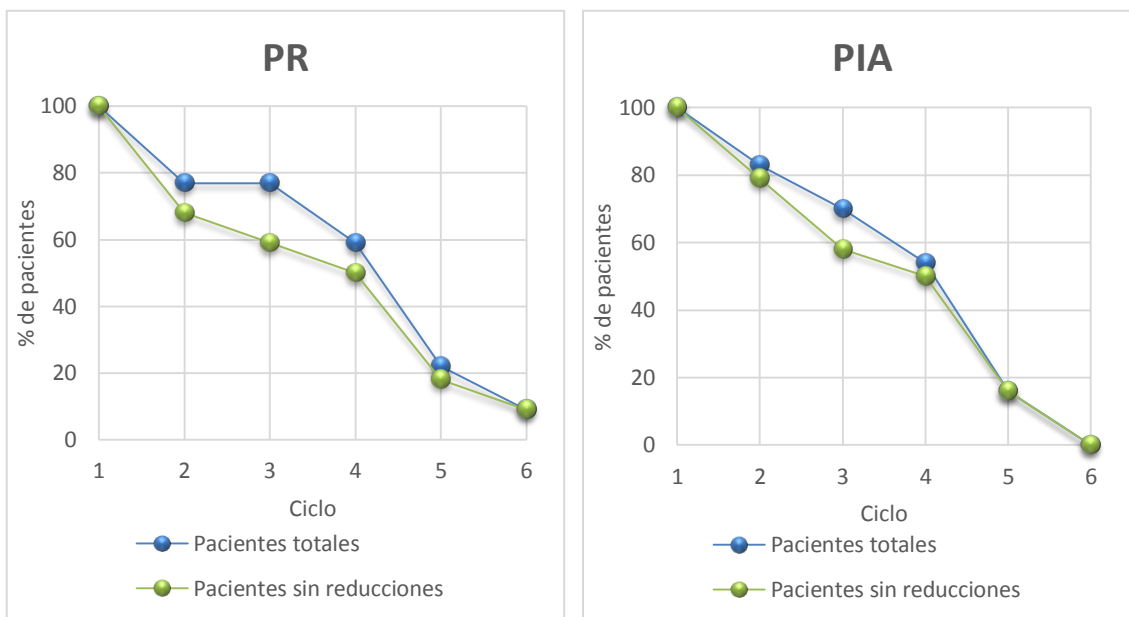


Figura 23. Porcentaje de pacientes con CPNM que siguen recibiendo el 100% de la dosis.

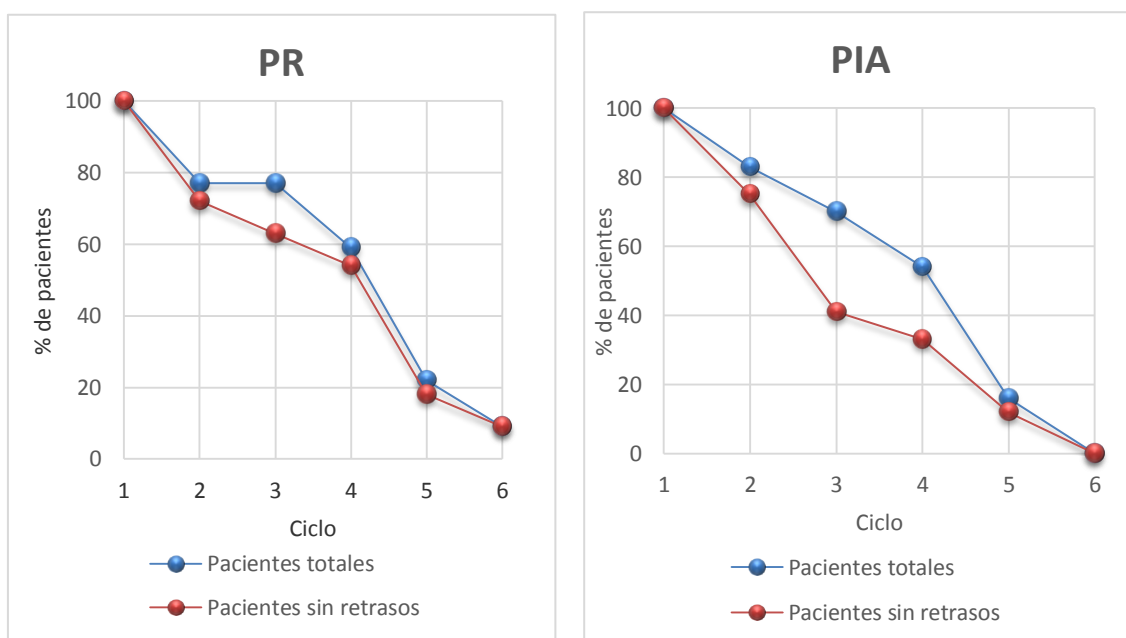


Figura 24. Porcentaje de pacientes con CPNM que no sufrieron retrasos durante el tratamiento.

Nº DE CICLO	CAUSAS DE REDUCCIONES DE DOSIS			TOX. NO HEMATOLOGÍA			TOX. HEMATOLOGÍA			TROMBOPENIA		ECOG3/4	P*
	CRITERIO DOSIS	N	CASOS CON REDUCCION	I/II	III/IV		I/II	III/IV		I/II	III/IV		
CICLO 1	PR	22	0	0	0		0	0		0	0	0	
	PIA	24	0	0	0		0	0		0	0		
CICLO 2	PR	17	2/11,7%	5,9%(1)	0		0	0		0	5,9%(1)	0,764	
	PIA	20	1/5%	0	0		0	5%(1)		0	0		
CICLO 3	PR	17	2/11,7%				5,9%(1)			0	0	0,901	
	PIA	17	2/11,7%	5,9%(1)	5,9%(1)		0	0		0	0		
CICLO 4	PR	13	1/7,7%	0	0		0	0		0	0	-	
	PIA	13	0	0	0		0	0		0	0		
CICLO 5	PR	5	0	-	-		-	-		-	-	-	
	PIA	4	0	-	-		-	-		-	-		
CICLO 6	PR	2	0	-	-		-	-		-	-	-	
	PIA	0	0	-	-		-	-		-	-		

*Comparación entre grupos dosificados por PR y PIA. Variables cualitativas: test χ^2 .

Tabla 49. Porcentaje de pacientes con CPNM que sufrieron reducción de dosis en cada ciclo y causas.

Nº DE CICLO	CAUSAS DE RETRASOS EN EL TRATAMIENTO			TOX. NO HEMATOLOGICA		TOX. HEMATOLOGICA		TROMBOPENIA		P*
	CRITERIO DOSIS	N	CASOS CON RETRASOS	I/II	III/IV	I/II	III/IV	I/II	III/IV	
CICLO 2	PR	17	2/11,76%	0	0	0	11,76%(2)	0	0	0,860
	PIA	20	2/10%	0	0	0	10%(2)	0	0	
CICLO 3	PR	17	3/17,6%	11,8%(2)	0	0	5,9%(1)	0	0	0,356
	PIA	17	5/29,41%	0	23,5%(4)	0	5,9%(1)	0	0	
CICLO 4	PR	13	0	0	0	0	0	0	0	-
	PIA	13	1/7,7%	0	7,7%(1)	0	0	0	0	
CICLO 5	PR	5	0	-	-	-	-	-	-	-
	PIA	4	0	-	-	-	-	-	-	
CICLO 6	PR	2	0	-	-	-	-	-	-	-
	PIA	0	0	-	-	-	-	-	-	

* Comparación entre grupos dosificados por PR y PIA. Variables cualitativas: test χ^2 .

Tabla 50. Porcentaje de pacientes con CPNM que sufrieron retrasos en el tratamiento en cada ciclo y causas

3.2.3.3. RESULTADOS ANALIZADOS POR CICLOS RESPECTO A REDUCCIONES DE DOSIS Y RETRASOS DE TRATAMIENTOS.

Se analizaron las reducciones de dosis y los retrasos de tratamiento respecto al total de los ciclos administrados para cada grupo, obteniéndose los siguientes resultados:

De los 76 ciclos administrados en el grupo dosificado por PR en un 6,6%(5) se produjeron reducciones de dosis [8,7%(4) <25% de reducción y 1,3%(1) ≥25% de reducción (Mediana=10%)].

De los 78 ciclos administrados en el grupo dosificado por PIA en un 3,8% (3) se produjeron reducciones de dosis, todas ellas menores a un 25%. (Mediana=15%); $p=0,445$.

De los 76 ciclos administrados en el grupo dosificado por PR en un 5,2%(4) se produjeron retrasos en el tratamiento, todos menores de 15 días, siendo la mediana de días retrasados de 7.

De los 78 ciclos administrados en el grupo dosificado por PIA en un 10,2%(8) se produjeron retrasos en el tratamiento [7,7%(6) <15 días y 2,5%(2) ≥15 días]. (Mediana=7); $p=0,248$.

3.2.3.4. TOXICIDAD DESARROLLADA DURANTE EL TRATAMIENTO ANALIZADA RESPECTO A LOS PACIENTES TRATADOS.

Los porcentajes de pacientes que desarrollaron toxicidades durante el tratamiento vienen reflejados en la Tabla 51.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos respecto a la aparición de toxicidades, ni en general, ni de grado III-IV. Solo se observó tendencia a mayor aparición de anemia de todos los grados en el grupo dosificado por PR, y a mayor riesgo de náuseas en el grupo dosificado por PIA.

CRITERIO DOSIFICACIÓN	PR		PIA		OTROS CRITERIOS		p*	
	Todos	Grado III/IV	Todos	Grado III/IV	Todos	Grado III/IV	P Todos	P Grado III/IV
Toxicidad								
Grados								
Anemia	95,5%(21)	4,5%(1)	75%(18)	12,5%(3)	50%(1)	0	0,054	0,339
Trombopenia	22,7%(5)	0	29,2%(7)	0	50%(1)	50%(1)	0,619	-
Leucopenia	36,4%(8)	0	45,8%(11)	0	50%(1)	0	0,515	-
Neutropenia	27,3%(6)	9,1%(2)	33,3%(8)	20,8%(5)	0	0	0,655	0,268
GOT (U/L)	18,2%(4)	0	12,5%(3)	0	0	0	0,592	-
GPT (U/L)	27,3%(6)	0	20,8%(5)	0	0	0	0,609	-
Náuseas	9,1%(2)	4,5%(1)	29,2%(7)	4,2%(1)	0	0	0,086	0,95
Vómitos	4,5%(1)	4,5%(1)	8,3%(2)	0	0	0	0,603	0,291
Diarrea	4,5%(1)	4,5%(1)	20,8%(5)	4,2%(1)	0	0	0,101	0,95
Toxicidad digestiva sin especificar	4,5%(1)	4,5%(1)	0	0	0	0	0,91	0,291
Astenia	40,9%(9)	18,2%(4)	58,3%(14)	29,2%(7)	50%(1)	0	0,238	0,383
Hiporexia	18,2%(4)	9,1%(2)	4,2%(1)	0	50%(1)	0	0,127	0,131
Neuropatía	13,6%(3)	0	20,8%(5)	8,3%(2)	0	0	0,520	0,166
Alopecia	4,5%(1)	0	16,7%(4)	4,2%(1)	0	0	0,187	0,333
Reacción infusional	4,5%(1)	0	0	0	50%(1)	0	0,291	-
Mucositis	9,1%(2)	0	16,7%(4)	0	0	0	0,446	-
Mialgia	0	0	4,2%(1)	4,2%(1)	0	0	0,333	0,333
Rash cutáneo	0	0	0	0	0	0	-	-

*Comparación entre grupos dosificados por PR y PIA. Variables cualitativas: test χ^2 .
Abreviaturas: PR: peso real; PIA: peso ideal ajustado; GOT: transaminasa glutámico oxalacética; GPT: transaminasa glutámico-pirúvica.

Tabla 51. Porcentaje de pacientes con CPNM que desarrollaron toxicidad durante el tratamiento.

Se analizaron las diferencias en cada ciclo entre los valores medios de las principales variables analíticas en los grupos mayoritarios. Dichos valores difieren poco en ambos grupos, no apareciendo diferencias significativas.

Los resultados obtenidos se muestran en las Tablas 52-55 y Figura 25.

Resultados

Variable analítica	Criterio dosificación	N	Media	DE	Mediana	Rango IQR P ₂₅ -P ₇₅	p*
HEMOGLOBINA (g/dL) CICLO 1	PR	22	12,757	1,8632	13,5	11,47-14,21	0,636 ^a
	PIA	24	12,387	2,3013	12,85	11,8-13,87	
HEMOGLOBINA (g/dL) CICLO 2	PR	17	12,706	1,7038	13	11,8-13,75	0,168
	PIA	20	11,950	1,5585	12	10,55-13,07	
HEMOGLOBINA (g/dL) CICLO 3	PR	17	12,129	1,4030	12,1	11,5-12,65	0,143
	PIA	17	11,276	1,8747	11,7	9,6-13,05	
HEMOGLOBINA (g/dL) CICLO 4	PR	13	12,201	1,4262	12,2	11,5-12,55	0,189
	PIA	13	11,323	1,8539	11	9,85-13,05	
HEMOGLOBINA (g/dL) CICLO 5	PR	5	12,260	1,1171	12,3	11,2-13,3	0,556
	PIA	4	11,750	1,3626	11,75	10,45-13,05	
HEMOGLOBINA (g/dL) CICLO 6	PR	2	13,400	0,2828	13,4	13,2-13,4	-
	PIA	0	-	-	-	-	

*Comparación entre grupos dosificados por PR y PIA. Test t de Student, ^aU de Mann-Whitney
Abreviaturas: PR: peso real; PIA: peso ideal ajustado; DE: desviación estándar; IQR: rango intercuatílico.

Tabla 52. Valores medio de hemoglobina (g/dL) de los pacientes con CPNM en los diferentes ciclos.

Variable analítica	Criterio dosificación	N	Media	DE	Mediana	Rango IQR P ₂₅ -P ₇₅	p*
PLAQUETAS (10 ³ cel/μL) CICLO 1	PR	22	272,82	129,104	235,5	168,7-358,75	0,255
	PIA	24	235,17	90,739	217,50	176,25-285,5	
PLAQUETAS (10 ³ cel/μL) CICLO 2	PR	17	250,29	94,596	227	191,5-349	0,582
	PIA	19	235,37	65,532	230	196-295	
PLAQUETAS (10 ³ cel/μL) CICLO 3	PR	17	259,24	108,970	219	201-313,5	0,920
	PIA	17	255,65	97,669	250	190,5-321,5	
PLAQUETAS (10 ³ cel/μL) CICLO 4	PR	13	252,69	97,501	219	185-297	0,683
	PIA	13	271,38	130,394	238	191,5-339,5	
PLAQUETAS (10 ³ cel/μL) CICLO 5	PR	5	200,60	61,695	206	148,5-250	0,368
	PIA	4	235,50	41,637	232,5	197-277	
PLAQUETAS (10 ³ cel/μL) CICLO 6	PR	2	170,50	64,347	170,5	125-170,5	-
	PIA	0	-	-	-	-	

*Comparación entre grupos dosificados por PR y PIA. Test t de Student, ^aU de Mann-Whitney
Abreviaturas: PR: peso real; PIA: peso ideal ajustado; DE: desviación estándar; IQR: rango intercuatílico.

Tabla 53. Valores medios de plaquetas (10³ cel/μL) de los pacientes con CPNM en los diferentes ciclos.

Variable analítica		N	Media	DE	Mediana	Rango IQR P ₂₅ -P ₇₅	p*
Criterio dosificación							
LEUCOCITOS (10 ³ cel/μL) CICLO 1	PR	22	8,3386	5,61415	7,31	4,92-10,19	0,843 ^a
	PIA	24	7,7667	4,00222	6,95	5,05-9,29	
LEUCOCITOS (10 ³ cel/μL) CICLO 2	PR	17	6,8359	3,42432	5,86	4,39-8,16	0,914
	PIA	20	6,9555	3,23854	6,26	4,64-8,09	
LEUCOCITOS (10 ³ cel/μL) CICLO 3	PR	17	7,3959	3,39486	6,04	4,79-10,08	0,358
	PIA	17	6,3941	2,84245	5,69	3,69-8,67	
LEUCOCITOS (10 ³ cel/μL) CICLO 4	PR	13	6,7469	2,18836	6,82	5,04-8,09	0,687
	PIA	13	6,3692	2,52467	6,34	4,8-8,2	
LEUCOCITOS (10 ³ cel/μL) CICLO 5	PR	5	7,0100	,96595	7,25	6,22-7,67	0,969
	PIA	4	7,0625	2,73655	6,34	4,9-9,93	
LEUCOCITOS (10 ³ cel/μL) CICLO 6	PR	2	5,6600	,93338	5,66	5-5,66	-
	PIA	0	-	-	-	-	

*Comparación entre grupos dosificados por PR y PIA. Test t de Student, ^aU de Mann-Whitney
Abreviaturas: PR: peso real; PIA: peso ideal ajustado; DE: desviación estándar; IQR: rango intercuatílico.

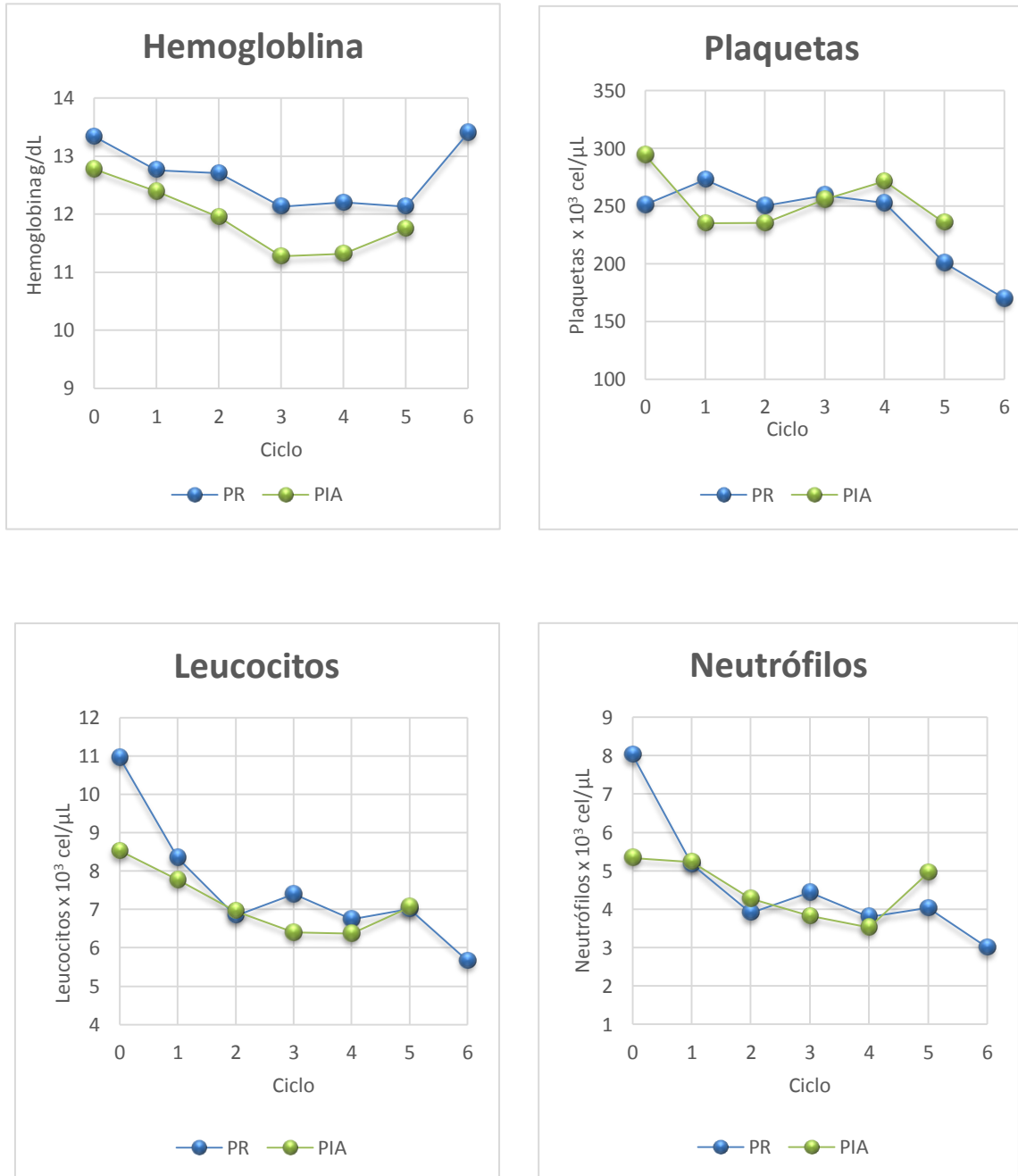
Tabla 54. Valores medios de leucocitos (10³cel/μL) de los pacientes con CPNM en los diferentes ciclos.

Variable analítica		N	Media	DE	Mediana	Rango IQR P ₂₅ -P ₇₅	p*
Criterio dosificación							
NEUTRÓFILOS (10 ³ cel/μL) CICLO 1	PR	22	5,1664	5,19165	3,94	2,29-6,36	0,895 ^a
	PIA	24	5,2296	4,46958	4,16	2,50-6,01	
NEUTRÓFILOS (10 ³ cel/μL) CICLO 2	PR	17	3,8994	2,65614	3,2	2,30-4,9	0,729 ^a
	PIA	20	4,2685	2,90468	3,44	2,15-5,46	
NEUTRÓFILOS (10 ³ cel/μL) CICLO 3	PR	17	4,4294	2,64360	3,30	2,11-6,29	0,502
	PIA	17	3,8200	2,59448	2,59	2,04-5,49	
NEUTRÓFILOS (10 ³ cel/μL) CICLO 4	PR	13	3,7992	1,46048	3,37	2,84-5,07	0,696
	PIA	13	3,5215	2,07340	2,69	2,21-4,36	
NEUTRÓFILOS (10 ³ cel/μL) CICLO 5	PR	5	4,0300	1,35497	4,15	2,78-5,21	0,556
	PIA	4	4,9475	2,99072	4,29	2,47-8,07	
NEUTRÓFILOS (10 ³ cel/μL) CICLO 6	PR	2	3,0200	,14142	3,02	2,92-3,02	-
	PIA	0	-	-	-	-	

*Comparación entre grupos dosificados por PR y PIA. Test t de Student, ^aU de Mann-Whitney
Abreviaturas: PR: peso real; PIA: peso ideal ajustado; DE: desviación estándar; IQR: rango intercuatílico.

Tabla 55. Valores medios de neutrófilos (10³cel/μL) de los pacientes con CPNM de estudio en los diferentes ciclos.

Figura 25. Valores medios por ciclo de las principales variables analíticas de los pacientes con CPNM.



3.2.3.5. TOXICIDAD DESARROLLADA DURANTE EL TRATAMIENTO ANALIZADA RESPECTO A LOS CICLOS ADMINISTRADOS.

Las Tablas 56 y 57 muestran los distintos episodios de toxicidad hematológica y no hematológica registrados en los pacientes con CPNM durante el periodo de estudio (en cuanto a porcentaje de ciclos administrados en los que los pacientes desarrollaron toxicidad de cualquier grado y de grado III-IV). El grupo dosificado por PIA mostró una mayor incidencia de astenia y alopecia, mientras que la hiporexia fue la única toxicidad con resultado significativamente mayor en el grupo dosificado por PR.

CRITERIO DOSIFICACIÓN		PR		PIA		OTROS CRITERIOS			
TOXICIDAD HEMATOLÓGICA	Ciclos totales		76	CICLOS	78	CICLOS	7	CICLOS	p
	Anemia	Cualquier grado	63,1%(48)	76	64,1%(50)	78	14,2%(1)	7	0,903
		Grado 3-4	1,3%(1)		3,8%(3)		0		0,324
	Trombopenia	Cualquier grado	9,2%(7)	76	11,68%(9)	77	14,2%(1)	7	0,636
		Grado 3-4	0		0		14,2%(1)		-
	Leucopenia	Cualquier grado	17,1%(13)	76	21,8%(17)	78	14,2%(1)	7	0,324
		Grado 3-4	0		0		0		-
	Neutropenia	Cualquier grado	11,8%(9)	76	11,5%(9)	78	14,2%(1)	7	0,953
		Grado 3-4	2,6%(2)		6,4%(5)		14,2%(1)		0,260

*Comparación entre grupos dosificados por PR y PIA. Variables cualitativas: test χ^2 .

Tabla 56. Episodios de toxicidad hematológica y no hematológica registrados en los pacientes con CPNM durante el periodo de estudio.

CRITERIO DOSIFICACIÓN		PR		PIA		OTROS CRITERIOS		p
Ciclos totales		76	CICLOS	78	CICLOS	15	CICLOS	
Elevación GOT	Cualquier grado	8,9%(6)	67	8,1%(4)	49	0	7	0,881
	Grado 3-4	0		0		0		-
Elevación GPT	Cualquier grado	22,3%(15)	67	12,2%(6)	49	0	7	0,161
	Grado 3-4	0		0		0		-
Náuseas	Cualquier grado	6,6%(5)	76	11,5%(9)	78	0	7	0,284
	Grado 3-4	1,3%(1)		1,28%(1)		0		0,985
Vómitos	Cualquier grado	1,3%(1)	76	2,5%(2)	78	0	7	0,575
	Grado 3-4	0		0		0		-
Diarrea	Cualquier grado	2,6%(2)	76	6,4%(5)	78	0	7	0,260
	Grado 3-4	1,3%(1)		0		0		0,309
Toxicidad digestiva sin especificar	Cualquier grado	1,3%(1)	76	0	78	0	7	0,309
	Grado 3-4	0		0		0		-
Astenia	Cualquier grado	34,2%(26)	76	53,8%(42)	78	28,5%(2)	7	0,014
	Grado 3-4	6,5%(5)		28,2%(22)		0		0,000
Hiporexia	Cualquier grado	9,2%(7)	76	1,28%(1)	78	28,5%(2)	7	0,014
	Grado 3-4	2,6%(2)		0		0		0,149
Neuropatía periférica	Cualquier grado	3,9%(3)	76	10,2%(8)	78	0	7	0,129
	Grado 3-4	0		0		0		-
Alopecia	Grado 1-2	1,3%(1)	76	10,2%(8)	78	0	7	0,018
Reacción infusional	Cualquier grado	1,3%(1)	76	0	78	14,2%(1)	7	0,309
	Grado 3-4	0		0		0		-
Mucositis	Cualquier grado	2,6%(2)	76	6,4%(5)	78	0	7	0,260
	Grado 3-4	0		0		0		-
Mialgias	Cualquier grado	0	76	2,5%(2)	78	0	7	0,160
	Grado 3-4	0		0		0		-

*Comparación entre grupos dosificados por PR y PIA. Variables cualitativas: test χ^2 .

Abreviaturas: PR: peso real; PIA: peso ideal ajustado; GOT: transaminasa glutámico oxalacética; -GPT: transaminasa glutámico-pirúvica.

Tabla 57. Episodios de toxicidad hematológica y no hematológica registrados en los pacientes con CPNM durante el periodo de estudio.

3.1.4 SUPERVIVENCIA

3.1.4.1. SUPERVIVENCIA GLOBAL

Durante el periodo de estudio un total de 28 pacientes diagnosticados de cáncer de pulmón no microcítico fueron tratados con CBDCA en 1ª línea de tratamiento con intención paliativa: 5 pacientes en estadio III y 23 pacientes en estadio IV de la enfermedad.

Un 75% (12/16) dosificados por PR fueron exitus vs. 66,6% (8/12) pacientes en el grupo dosificado por PIA. El resto de datos fueron censurados a fecha de finalización del estudio o fecha de último contacto.

La figura 26 muestra el resultado de la supervivencia global en meses de la población de estudio en función del criterio de dosificación, mediante el método de Kaplan-Meier.

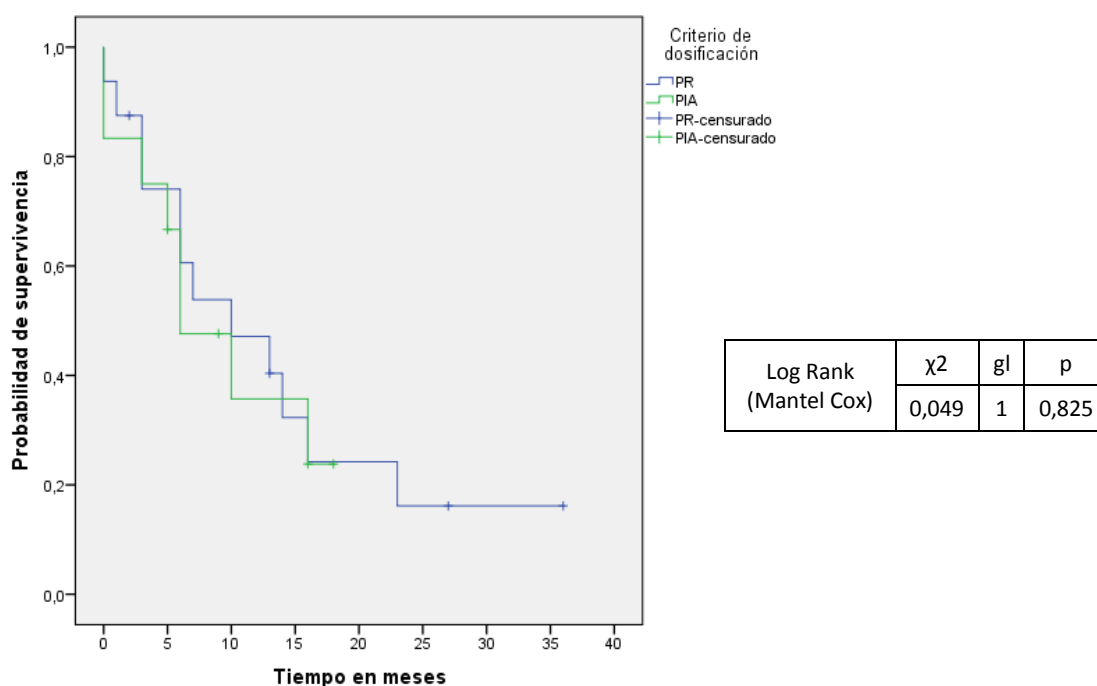


Figura 26. Supervivencia global de los pacientes diagnosticados con CPNM en estadio III/IV tratados en 1ª línea con intención paliativa.

La mediana de supervivencia global tras recibir el primer tratamiento con CBDCA fue de 10 meses en el grupo dosificado por PR (IC al 95%: 1,24-18,76) vs. 6 meses en el grupo dosificado por PIA (IC al 95%: 1,26-10,74), siendo la diferencia no significativa.

Resultados

3.1.4.2. SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN

La supervivencia libre de progresión se midió en meses transcurridos desde el primer tratamiento con carboplatino en primera línea hasta progresión de la enfermedad o muerte por cualquier causa.

De los pacientes diagnosticados en estadio III/IV, un 81,2%(13/16) dosificados por PR sufrieron el evento vs. un 66,6%(8/12) de los pacientes en el grupo dosificado por PIA.

El resto de datos fueron censurados a fecha de finalización del estudio o fecha de último contacto.

Se comparó la supervivencia libre de progresión en función del criterio de dosificación PR o PIA para los pacientes diagnosticados de cáncer de pulmón no microcítico en estadio III/IV en tratamiento con carboplatino en 1ª línea con intención paliativa (Figura 27).

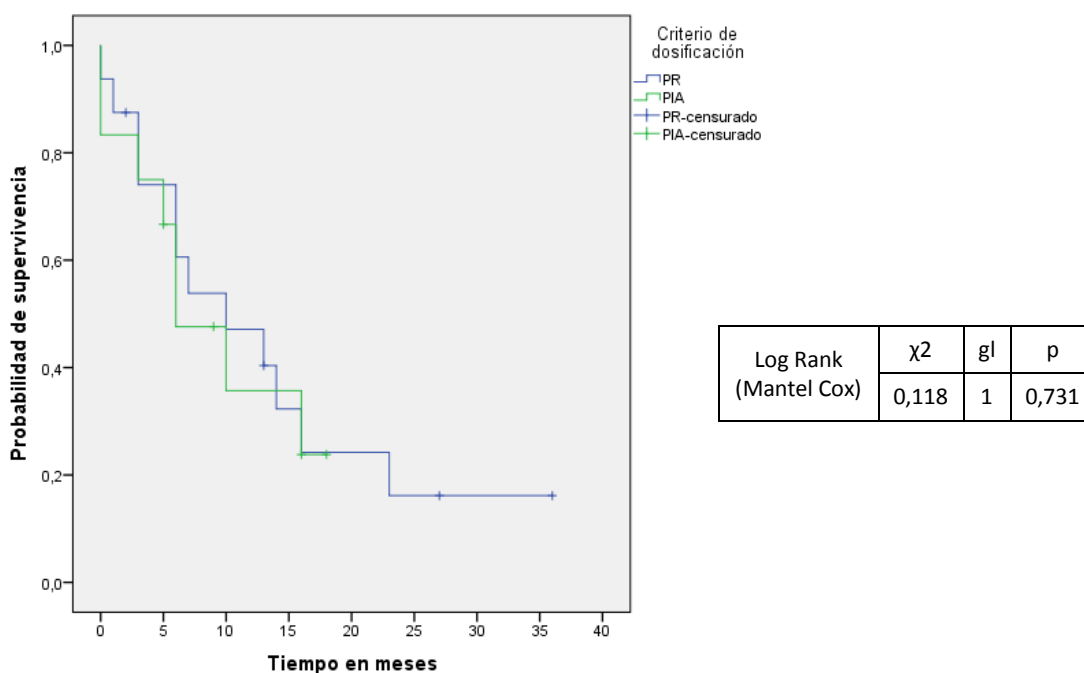


Figura 27. Supervivencia libre de progresión de los pacientes diagnosticados con CPNM en estadios III/IV tratados en 1ª línea con intención paliativa.

La mediana de supervivencia libre de progresión tras recibir el primer tratamiento con CBDCA fue de 4 meses en el grupo dosificado por PR (IC al 95%: 0,27-7,73) vs. 5 meses en el grupo dosificado por PIA (IC al 95%: 1,58-8,41).

VII. DISCUSIÓN

VII. DISCUSIÓN

Previo a la evaluación de los resultados obtenidos para cada objetivo planteado realizaremos un análisis de la muestra incluida en el estudio, respecto a sus principales características.

1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA MUESTRA

La muestra incluida en el estudio viene definida principalmente por las características demográficas (edad y sexo) y antropométricas (peso, talla, SC e IMC) de los pacientes, así como por el diagnóstico de base y el esquema de tratamiento prescrito.

1.1. CARACTERÍSTICAS ANTROPOMÉTRICAS Y DEMOGRÁFICAS

La población de mujeres en este estudio fue superior a la de hombres (56,3% frente a 43,7%) con una edad media de 64 ± 10 años (rango 41-83) frente a $65,2 \pm 9$ años (rango 37-95). Este mayor porcentaje de mujeres está justificado en base a dos aspectos: por una parte, una de las principales indicaciones del tratamiento con carboplatino es el cáncer de ovario²⁸; por otra, según los datos publicados en la Encuesta Nacional de Salud 2011-2012 y 2014, aunque la obesidad afecta en mayor proporción a los hombres que a las mujeres, esta tendencia se invierte a partir de los 65 años de edad²⁰⁸.

Las mujeres del presente estudio también presentaron un grado de obesidad mayor respecto a los hombres (Grado de obesidad ≥ 2 : 25,6% vs. 7,9% $p=0,0001$).

Los datos del último estudio publicado por la Sociedad Española de Cardiología, sitúan a la Región de Murcia como la cuarta comunidad autónoma con mayor prevalencia de sobrepeso (41,5%) y obesidad (23,9%) entre la población adulta (25-64 años)²⁰⁹. Según una encuesta realizada a 741 individuos de la Región de Murcia, en edades comprendidas entre los 25 y 65 años, un 21% de la población presentaba obesidad (Tipo I: 14,65%, Tipo II: 5,7%, Tipo III: 0,7%). La incidencia de obesidad fue mayor en el tramo de edades comprendido entre los 55 y 65 años (40,3%). En este rango de edad cabe destacar que el porcentaje de obesos fue ligeramente superior en mujeres, 41,2% frente a un 39,3% en hombres. Según la misma encuesta, el Área I de Salud de la

Discusión

Región de Murcia cuenta con un 21,8% de individuos obesos (Hombres: 25,9% vs. Mujeres: 18,1%), siendo la segunda Área de Salud con mayor porcentaje de individuos obesos²¹⁰.

Según el último estudio²¹¹ publicado por el Servicio de Epidemiología de la Consejería de Sanidad de la Región de Murcia, sobre la incidencia de cáncer, cada año se diagnostica un cáncer a 3500 hombres y 2400 mujeres en nuestra Región. La tasa de incidencia acumulada de 0 a 74 años fue de un 40% para hombres y de un 24% para mujeres, lo que supone que dos de cada 5 hombres y una de cada 4 mujeres serán diagnosticados de un cáncer antes de los 75 años. Las tasas de incidencia de cáncer en función de la edad fueron similares en ambos sexos hasta los 24 años, más altas en las mujeres en edades comprendidas entre los 25 y 49 años y, a partir de los 50 años, más elevadas en hombres.

En cuanto a la incidencia de cáncer en la población obesa, un estudio²¹² realizado en EE.UU con los datos del SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Result Program), estimó que en el año 2007, en los Estados Unidos, cerca de 33966 casos nuevos de cáncer en los hombres (4%) y 50535 en las mujeres (7%) podrían ser atribuibles a la obesidad. El porcentaje de casos atribuidos potencialmente a la obesidad varió mucho según los diferentes tipos de cáncer pero fue tan alto como el 40% para algunos cánceres, especialmente para el cáncer de endometrio y el adenocarcinoma de esófago.

Se han realizado múltiples estudios sobre el impacto de la obesidad en la supervivencia de pacientes con distintos tumores. Los principales, en pacientes con cánceres ginecológicos, incluyen un número considerable de pacientes obesas (70-241) con edades medias comprendidas entre los 50 y 70 años^{185,187,252,257}. En 2007, Modesitt y col. publicaron la serie más numerosa, hasta la fecha, incluyendo un total del 412 pacientes obesas, donde evalúan la seguridad y efectividad del tratamiento con doxorubicina y cisplatino en pacientes con cáncer endometrial en función del IMC²¹³.

Otros estudios han centrado sus objetivos en la evaluación de la toxicidad y/o efectividad de la quimioterapia, con esquemas que incluyen carboplatino, clasificando los pacientes en función del IMC. El número de pacientes obesos incluidos en estos

estudios es más limitado (8-71). El rango de edad de los pacientes incluidos en los estudios está comprendido entre 50 y 70 años^{251,253,255}.

El único estudio publicado hasta la fecha cuyo objetivo es la evaluación de la toxicidad de la quimioterapia en función del criterio de dosificación empleado (PR vs. PI) incluye un total de 105 pacientes obesos, con una media de edad alrededor de los 60 años²⁵⁸. Un aspecto importante a considerar es que este estudio es japonés y en los estudios realizados con población japonesa la obesidad viene definida a partir de un IMC>25^{214,258,253,255}.

En España, se han publicado dos estudios en relación a la dosificación de carboplatino en pacientes obesos. En el estudio de García y col.²⁵⁴ incluyen un total de 41 pacientes (IMC≥27) con una edad media de 65 años, mientras que el estudio de Cuesta y col.²¹⁵, tan solo incluye 6 pacientes con IMC>25 y una edad media de 56 años.

Como se ha comentado previamente, la Región de Murcia es la cuarta comunidad autónoma en España con mayor población de individuos obesos y el Área de Salud I, a la que pertenece el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, cuenta con un porcentaje elevado de esta población. Este hecho ha facilitado que el presente estudio incluya un número importante de pacientes obesos (IMC>30), muy superior a los publicados con anterioridad en nuestro medio, con una distribución de edad y sexo similares a las descritas en los principales estudios publicados al respecto.

1.2. DIAGNÓSTICO DE BASE

Los pacientes incluidos en el estudio estaban diagnosticados de diferentes tumores, siendo los diagnósticos de base mayoritarios: cáncer de ovario (28,8%), cáncer de pulmón no microcítico (22,3%), cáncer urotelial (11,6%) y cáncer de pulmón microcítico (7,5%), mientras que otros diagnósticos minoritarios supusieron el 29,8% de la muestra. Este hecho es consecuencia de que las principales indicaciones terapéuticas de carboplatino sean: carcinoma avanzado de ovario de origen epitelial, carcinoma pulmonar de células pequeñas en asociación con otros antineoplásicos y tratamiento neoadyuvante del carcinoma de vejiga invasivo (estadios B y C de Jewett) y de la enfermedad avanzada, formando parte de diversos regímenes de poliquimioterapia²⁸.

Discusión

Según datos publicados por el Servicio de Epidemiología de la Consejería de Sanidad de la Región de Murcia los diagnósticos de cáncer más frecuentes en la Región en hombres, durante el periodo 2008-2009, fueron: cáncer de próstata (22%), cáncer de pulmón (16%), cáncer colorectal (14%) y cáncer de vejiga urinaria (12%); mientras que en mujeres fueron: cáncer de mama (28%), cáncer colorectal (14%), cáncer de cuerpo de útero (7%) y cáncer de ovario (4%)²¹¹.

Se ha descrito mayor riesgo de determinados cánceres en población con sobrepeso y obesidad. Los relacionados inicialmente eran el cáncer de colon y recto, adenocarcinoma de esófago, carcinoma de células renales, cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas y el cáncer de endometrio. La Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer (IARC), tras una evaluación sobre los factores de riesgo asociados al cáncer, ha identificado ocho tipos de cáncer adicionales, concluyendo que la ausencia de exceso de grasa corporal reduce el riesgo de padecer cáncer de estómago, hígado, vesícula, páncreas, ovario y tiroides, así como meningioma y mieloma múltiple²¹⁶.

La mayoría de los estudios publicados que evalúan el efecto de la obesidad en la dosificación de fármacos antineoplásicos y/o su relación con la toxicidad y efectividad del tratamiento incluyen cohortes de pacientes diagnosticadas de cánceres ginecológicos, principalmente cáncer de ovario, lo cual coincide con el diagnóstico mayoritario de los pacientes incluidos en nuestro estudio^{185,187,252,255,256,257}.

En la Región de Murcia, el cáncer de ovario representa el 10% de los tumores malignos del aparato genital femenino. En el periodo 1983-2007 se diagnosticaron 1498 nuevos casos de cáncer de ovario. En las mujeres de la Región de Murcia, se observó un incremento continuado de los cánceres de ovario a partir de los 20 años de edad hasta los 49 años, apreciándose una estabilización con tasas de incidencia alrededor de 20/100.000 mujeres entre 50 y 64 años. En las mujeres mayores de 64 años las tasas se situaron en 35/100.000²¹⁷.

Respecto a los datos de cáncer de pulmón (segundo y cuarto diagnóstico mayoritario en nuestra población de estudio) el número de hombres en la Región de

Murcia diagnosticados de este tumor ha ido incrementándose paulatinamente desde 1983 hasta 2004. En el periodo 2003-2007 se han diagnosticado más de 500 casos nuevos cada año. Las tasas de incidencia empiezan a elevarse a partir de los 35 años de edad, en los mayores de 50 se presentan tasas mayores a 100/100.000 habitantes, y se alcanzan tasas superiores a 400/100000 en los grupos de edad de 70 y más años. En las mujeres, los últimos datos disponibles muestran que se diagnostican más de 80 casos nuevos al año. Las tasas de incidencia en mujeres ajustadas por edad se han duplicado a lo largo de los 25 años analizados, partiendo de tasas de 5/100.000 hasta alcanzar tasas de 12/100.000²¹⁸.

Los estudios publicados centrados en la evaluación de la toxicidad y/o efectividad de la quimioterapia, específicamente con esquemas que incluyen carboplatino, clasificando los pacientes en función del IMC, incluyen pacientes diagnosticados de diversos tumores, derivado de las principales indicaciones del tratamiento con carboplatino. Kashiwabara y col.²⁵³, realizan su estudio principalmente en mujeres obesas con cáncer de pulmón. García y col.²⁵⁴, incluyeron en su población pacientes diagnosticados de cáncer de vejiga, tumores ginecológicos, cáncer de pulmón, de pene y laringe.

El estudio de Miyahara y col.²⁵⁸, es el único que incluyó una cohorte de pacientes con tumores hematológicos a parte de los pacientes con tumores sólidos (cáncer de pulmón no microcítico, mama, gástrico, colorectal y otros).

1.3. ESQUEMAS DE TRATAMIENTO

Los principales esquemas de tratamiento utilizados en nuestra población de estudio, acorde a los principales diagnósticos e indicaciones, están respaldados por la bibliografía y las principales guías clínicas:

- Carboplatino AUC 5-6 + Paclitaxel 175 mg/m² c/21 en un 37,7%(81) de los pacientes, indicado principalmente en el tratamiento de cáncer de pulmón no microcítico^{219,220} y ovario^{221,222}.
- Carboplatino AUC 5 + gemcitabina 1000 mg/m² c/21d en un 8,8%(19), indicado mayoritariamente en cáncer urotelial²²³ y cáncer de pulmón no microcítico²²⁴.

Discusión

- Carboplatino AUC 2 + gemcitabina 1000 mg/m² c/14d 4,7% (10) con indicación en cáncer urotelial^{225,226}
- Carboplatino AUC 2 + paclitaxel 80 mg/m² semanal en un 10,2%(22), indicado en el tratamiento de cáncer de pulmón y ovario²¹⁹⁻²²².
- Carboplatino AUC 5 + Etopósido 80-100 mg/m² (tres días) c/21d, en un 9,3% (20) de los casos, con indicación principal en cáncer microcítico de pulmón^{227,228,229}.

2. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS EN LA POBLACIÓN GLOBAL

2.1. DESCRIPCIÓN DE LOS CRITERIOS DE DOSIFICACIÓN DE CARBOPLATINO EN PACIENTES OBESOS EN LA PRÁCTICA CLÍNICA HABITUAL.

2.1.1. MÉTODO DE DOSIFICACIÓN DE CARBOPLATINO

En el 100% de los casos estudiados (215), el método de dosificación fue para un AUC objetivo. Esta práctica coincide con las recomendaciones actuales en la mayoría de indicaciones oncológicas en adultos y con la mayor parte de los ensayos clínicos realizados en este ámbito²¹⁹⁻²²⁶. El principal motivo es la obtención de una mejor correlación entre dosis y eficacia/toxicidad mediante este método, tal y como evidenciaron los estudios realizados por Duffull y col.²⁷ y Mário L. de Lemos⁶⁰.

En nuestro estudio, todos los pacientes fueron dosificados mediante la fórmula de Calvert⁶³, utilizada ampliamente en ensayos clínicos^{96,103,200} y en la práctica clínica habitual^{190,230} y avalada por múltiples estudios^{32,61,74}. El uso de esta fórmula reduce la variabilidad interindividual respecto a la dosificación por superficie corporal^{63,231}.

Otras fórmulas, como la de Chatelut⁷² que estima el aclaramiento de carboplatino, son menos empleadas ya que no existe experiencia en ensayos clínicos e incluso otros autores han cuestionado su validez^{74,75}. Tampoco la fórmula de Bénétzet⁷⁵, desarrollada a partir de la de Chatelut para mejorar su validez en pacientes obesos, se ha incorporado a la práctica asistencial. En el estudio de Herrington y col.¹⁹⁶ donde evaluaron la fórmula más adecuada para la dosificación de carboplatino en una cohorte de pacientes con IMC>27, la fórmula de Bénétzet fue la que mostró menor precisión

(RMSE= 39,1%) y mayor error, sobrestimando un 30% el valor de AUC [(MPE $30 \pm 5,9$ (IC 95% =17,1-42,4)].

Una encuesta nacional, llevada a cabo recientemente por el grupo GEDEFO, pone de manifiesto que el 100% de los hospitales españoles utilizan la fórmula de Calvert para la dosificación del carboplatino²³⁰. Estos datos están en concordancia con la encuesta realizada en EE.UU en 2010 por la HOPA (Hematology/Oncology Pharmacy Association) donde el 98,3% de los encuestados, empleó también esta misma fórmula¹⁹⁰.

2.1.2. MÉTODO DE DETERMINACIÓN O ESTIMACIÓN DE LA TASA DE FILTRACIÓN GLOMERULAR

En el presente estudio, no se ha determinado en ningún caso la TFG por métodos isotópicos, ni mediante la recogida de orina de 24h. En todos los casos se ha realizado la estimación de la TFG mediante el empleo de la fórmula de Cockcroft-Gault.

La determinación de la TFG en la fórmula de Calvert se obtuvo mediante la medida directa usando el aclaramiento de ⁵¹Cr-EDTA. Los métodos más precisos son aquellos que emplean EDTA, DTPA, iotalamato o iohexol, generalmente marcados con un radioisótopo. Múltiples estudios han puesto de manifiesto la idoneidad de su uso, especialmente en poblaciones con características diferentes a la población media (como es el caso de los pacientes obesos)^{232,233} y en el ámbito de enfermedades curables (como es el caso de los tumores germinales)^{137,234,235}. No obstante, estas técnicas son complejas, costosas y no suelen utilizarse en la práctica habitual.

La medida del ClCr a partir de orina de 24h se considera un método más preciso que la estimación, especialmente en pacientes que tienen variaciones en la producción de creatinina, aunque también es una técnica engorrosa y sujeta a errores, derivados principalmente de una recogida incompleta de orina y de incrementos en la secreción de creatinina^{236,237}. Diversas sociedades científicas y documentos de consenso en nefrología, indican que la medida del aclaramiento de creatinina mediante la recogida de orina de 24 horas no mejora, salvo en determinadas circunstancias, la estimación del filtrado glomerular obtenido a partir de las ecuaciones^{105,123}; sin embargo, consideran entre las excepciones el ajuste de dosis de fármacos de eliminación renal y elevada

Discusión

toxicidad, como es el caso del carboplatino, o en pacientes con $IMC > 35 \text{ kg/m}^2$. De hecho, múltiples estudios utilizan esta determinación como estándar con el que comparar la estimación mediante distintas fórmulas^{66,133,136,238,239}. A pesar de ello, la British Oncology Pharmacy Association (BOPA), en su "Guidance to support BOPA Clinical Verification Standard", desaconseja su utilización para la dosificación de carboplatino¹¹⁴.

Actualmente, disponemos de diversas fórmulas y recomendaciones para la estimación de la TFG:

El grupo norteamericano GOG (Gynecologic Oncology Group), responsable de múltiples EC que incluyen carboplatino en los esquemas de tratamiento, empleaba históricamente la fórmula de Jelliffe⁹⁹. En 2008, Wright y col.²⁵¹ publican un estudio retrospectivo, en pacientes tratadas dentro de un protocolo del grupo GOG, analizando los resultados en función del IMC; los autores observan menor toxicidad y una tendencia a mayor riesgo de progresión, en el grupo de pacientes obesas, que podría estar relacionada con una infraestimación de la función renal e infradosificación del carboplatino al usar la fórmula de Jelliffe en esta población. Los autores plantean la necesidad de usar fórmulas que incorporen el peso corporal para la dosificación del carboplatino. Así, tras las recomendaciones emitidas en 2010 por la FDA para la dosificación de carboplatino y siendo la fórmula de CG la más recomendada para la dosificación de fármacos en pacientes con insuficiencia renal, el GOG incorporó en 2011 la fórmula de CG para la estimación de la TFG, en su última guía de dosificación de carboplatino¹⁰³.

Otros grupos, como la BOPA (British Oncology Pharmacy Association) recomiendan en sus guías de validación¹¹⁴ el empleo de la fórmula de Wright¹¹³ o, en menor medida, la de CG¹⁰⁶. Esta asociación se inclina preferiblemente por la fórmula de Wright argumentando que ha mostrado una mejor precisión que la fórmula de Jelliffe y de CG y ha sido desarrollada a partir de una población de pacientes oncológicos¹¹³. En pacientes obesos en particular, sin embargo, recomienda realizar la medida directa de la TFG en vez de estimarla mediante fórmulas. De hecho, autores como Nelson y col.¹⁹³, describen sobreestimación del aclaramiento en pacientes obesos al usar la fórmula de Wright, sin mostrar ventajas frente a CG con un descriptor de peso ajustado. La

utilización de la fórmula de Wright no se ha generalizado fuera del ámbito en el que se desarrolló.

Recientemente, se han incorporado a la práctica asistencial dos fórmulas nuevas, utilizando para la determinación de creatinina sérica el método de referencia IDMS: la ecuación del estudio MDRD (“Modification of Diet in Renal Disease”)¹¹⁶ y la CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation)¹²⁵. Estas fórmulas se desarrollaron con la intención de identificar pacientes con insuficiencia renal en estadios tempranos y su principal utilidad es clasificar los pacientes en función de su grado de insuficiencia renal. El uso de ambas fórmulas para la dosificación de fármacos sigue siendo un tema controvertido en la actualidad, con autores que defienden el uso indistinto de la fórmula MDRD y CG^{136,138-140}, y otros que incluso apuntan a un mejor ajuste utilizando CKD-EPI¹³⁷. Sin embargo, hoy en día su uso no está recomendado, en general, para la dosificación de fármacos debido a la falta de estudios farmacocinéticos. De hecho, hasta 2008 la fórmula de CG fue la única recomendada por la FDA para la realización de estudios de ajustes de dosis en el ámbito de los estudios de registro de fármacos. En ese año, la ACPS-CP (Advisory Committee for Pharmaceutical Science and Clinical Pharmacology) publicó un informe preliminar donde incorporaba la fórmula MDRD para la realización de estudios farmacocinéticos, incorporándose en la guías de la FDA de 2010^{240,241,242}. En el ámbito europeo, la EMA (Agencia Europea del Medicamento), ha incorporado recientemente tanto la fórmula MDRD como la CKD-EPI para la realización de los estudios farmacocinéticos de ajustes de dosis de medicamentos en pacientes con insuficiencia renal²⁴³.

Numerosos estudios publicados se centran en las discordancias entre las dosis de fármacos en general derivadas de utilizar la ecuación de CG o MDRD, reportando dosificaciones diferentes entre un 10-40% de los casos¹³⁶. Autores como Ainsworth y col.¹³⁹ o las guías BOPA¹¹⁴ no recomiendan usar MDRD para la dosificación de carboplatino en particular, mientras que Dowling y col.¹²⁴, no recomiendan MDRD ni CKD-EPI para la dosificación de fármacos en general en población anciana.

En 2016, se publicó un estudio¹⁹⁹ en el que se evalúa el uso de diferentes fórmulas de estimación de la TFG, frente a su medida con radioisótopos, específicamente para la dosificación de fármacos en pacientes obesos. Los autores

Discusión

observan una buena concordancia al usar la fórmula de CG con un descriptor de peso ajustado (ver punto 2.1.4). Este estudio propone el uso de la fórmula MDRD (individualizada o no normalizada para $S=1,73m^2$), como alternativa a CG, para guiar la dosificación de fármacos en población obesa, ya que su exactitud fue similar a CG (usando PIA), y ligeramente superior a CKD-EPI (también individualizada).

A pesar de las diferentes fórmulas existentes y los múltiples estudios realizados, la fórmula de CG sigue siendo la más empleada para valorar la función renal y ajustar la dosificación de fármacos antineoplásicos en general y de carboplatino en particular^{105,106,190,230}. Además, esta fórmula ha sido empleada en estudios con poblaciones donde la estimación es especialmente difícil como los obesos y/o ancianos¹³⁶.

En la encuesta del grupo GEDEFO la fórmula más utilizada fue la de Cockcroft-Gault (83,9%) y, en menor medida, la MDRD (11,3%) y la CKD-EPI (4,8%)²³⁰. El estudio previo llevado a cabo por Anglada y col.¹³⁵ también reflejó este mismo resultado: Cockcroft-Gault (80%) vs. MDRD (10%).

La sociedad estadounidense HOPA realizó dos encuestas sobre este tema, la primera en 2010 y la segunda en 2013. Ambas ponen de manifiesto que la fórmula más empleada para la dosificación de carboplatino en su ámbito es la de CG, en mayor proporción incluso al ámbito español. Además se observa el aumento de utilización de esta fórmula, frente a la de Jelliffe, a raíz de las recomendaciones del grupo GOG: datos encuesta 2010 [CG (89,3%), Jelliffe (37,9%), otras (3,5%), MDRD(2,5%)] vs. datos encuesta 2013 [CG (96,1%), Jelliffe (2,1%), otras (1,3%), MDRD(2,5%)]^{190,244}.

2.1.3. AJUSTES EN LOS VALORES DE CREATININA SÉRICA Y ACLARAMIENTO DE CREATININA

Cuando se emplean fórmulas de estimación de la función renal para dosificar el carboplatino, como es la práctica habitual en nuestro estudio y en la práctica clínica de nuestro entorno^{135,215}, es muy importante no olvidar que estas fórmulas solo serán

fiables en pacientes con creatinina sérica estable. Existen además situaciones en las cuales aparecen valores reducidos de Cr sérica que no reflejan un aumento en la tasa de filtración glomerular, sino una menor producción, bien asociada a una dieta baja en proteínas (dieta vegetariana, malnutrición...) o bien a una masa muscular reducida (amputación de miembros, caquexia...) o en pacientes con insuficiencia hepática¹¹². En estos casos, la utilización del dato real de Cr sérica en la fórmula de CG originará una sobreestimación del ClCr que se traducirá en sobredosificación de carboplatino.

A este problema hay que añadir el hecho de que al aplicar los nuevos estándares de determinación de creatinina se obtienen datos menores, especialmente con creatininas $\leq 0,7$ mg/dL, por lo que se sobreestima el aclaramiento respecto a los métodos/estudios previos.

Ambos hechos motivaron el que se recogiera esta información en los pacientes incluidos en el estudio, observándose valores de Cr inferiores a 0,7 mg/dL en 58 pacientes. De ellos, solo en 14 se realizó ajuste de creatinina a un valor de 0,7 mg/dL.

Se han realizado estudios proponiendo estrategias de redondeo de Cr sérica a valores entre 0,6 y 1 mg/dL, aunque las poblaciones son heterogéneas y es difícil extraer conclusiones^{196,245}. Así, Herrington y col.¹⁹⁶, proponen el uso de un valor mínimo de 0,8 mg/dL en pacientes caquéticos, mientras que Dooley y col.²⁴⁵, describen que el uso de un valor mínimo de 0,68 mg/dL, al calcular la TFG mediante la fórmula de CG, solo mejora el ajuste para pacientes con un ClCr ≤ 100 mL/min. En 2013, Dowling y col.¹²⁴ evalúan la estrategia de redondeo de Cr sérica a 1 mg/dl, en pacientes ancianos, observando infraestimación del ClCr, por lo que desaconsejan su uso, al igual que otros autores (Smythe y col. 1994)²⁴⁶. Estos estudios se realizaron antes de la estandarización de los métodos de determinación de creatinina.

La encuesta del 2010 de la HOPA muestra que un 55,5% de los encuestados realizaban redondeos de Cr sérica para la estimación de la TFG y posterior dosificación de carboplatino. Los valores mínimos utilizados fueron: 0,8 mg/dL (44,9%), 0,7 mg/dL (26,7%), 1 mg/dL (24,4%), 0,9 mg/dL (4%)¹⁹⁰. Estos datos reflejan la estrategia previa a la estandarización de la determinación y las recomendaciones derivadas de la misma.

Discusión

El NCI-CTPE, en su carta informativa del año 2010, indica que es preferible realizar medida de la TFG en lugar de estimación con el dato de Cr sérica cuando se trate de pacientes con características diferentes a la media y recomiendan usar un valor mínimo de Cr de 0,6 mg/dL, cuando se realice estimación de la TGF en pacientes con valores anormalmente bajos de Cr sérica⁹⁶.

Las recomendaciones actuales del grupo GOG¹⁰³ e instituciones como el Memorial Sloan Kettering Cancer Center²⁴⁷, asumen un valor mínimo de Cr de 0,7 mg/dL, al estimar el aclaramiento. Este valor intenta compensar el hecho ya comentado de que los nuevos métodos de determinación aportan valores inferiores a los previos, principalmente en los valores bajos de Cr. Este fue el valor de corte seleccionado para nuestro estudio, dado que el Servicio de Análisis Clínicos del HCUVA utiliza métodos de determinación de creatinina homologados con el estándar IDMS.

Otro método para minimizar el riesgo de sobredosificación de carboplatino al usar métodos de estimación en lugar de medir la TFG, es la utilización de un ClCr máximo en las fórmulas de estimación:

La FDA, en la alerta emitida en 2010 a raíz de la estandarización de las técnicas de determinación de Cr sérica, aconseja la implantación de una estrategia de dosis máxima cuando se utilicen ClCr estimados. La dosis máxima recomendada se basa en un ClCr estimado con un tope de 125 mL/min (para pacientes con función renal normal)²⁰⁰. En 2012 la ASCO²⁰¹, en su guía para la dosificación de antineoplásicos en pacientes adultos obesos con cáncer, asume como propia esta recomendación establecida previamente por la FDA.

Las encuestas de la HOPA reflejan una utilización creciente de esta estrategia, usada por el 85,6% de los encuestados en 2013 (frente a un 48% en 2010), siendo el valor de 125 mL/min el máximo de ClCr más utilizado (72%)^{190,244}. En las encuestas españolas se observa un seguimiento muy desigual en la aplicación de estos criterios^{135,230}.

En nuestra población de estudio, 20 pacientes presentaron unas cifras estimadas de ClCr superiores a 125 mL/min; de ellos, solo en el 20% (4/20) se siguió la recomendación de la FDA, utilizando este valor como máximo para el cálculo de la dosis de carboplatino.

En un paciente, 5% (1/20), se empleó un valor fijo de Cl de carboplatino, igual a 140 mL/min, basándose en las recomendaciones de Ekhardt y col.¹⁹⁸. En su estudio, publicado en 2009, este dato poblacional de aclaramiento de carboplatino, obtenido por métodos bayesianos, presentó un buen ajuste tanto en pacientes con peso normal como en pacientes con sobrepeso u obesidad. No obstante, esta recomendación tampoco se ha generalizado en la práctica asistencial.

Finalmente, bien por redondeos en el dato de Cr sérica, ajuste a ClCr máximo de 125 mL/min o aclaramiento de carboplatino fijo de 140 mL/min, solo en 15 pacientes (7%) se dosificó el carboplatino con dosis superiores a las recomendadas por la FDA.

2.1.4. DESCRIPTORES DE PESO UTILIZADOS EN LA FÓRMULA DE COCKCROFT-GAULT

La dosificación de fármacos en pacientes obesos resulta especialmente difícil, no solo por las variaciones farmacocinéticas debidas a cambios en el volumen de distribución de los fármacos, sino también por las dificultades en la evaluación de la función renal con precisión²⁴⁸.

La fórmula de CG presenta ciertas limitaciones cuando se emplea en individuos obesos o en pacientes con variaciones de Cr sérica. Fue desarrollada a partir de individuos con un peso medio de 72 kg y función renal estable, cuestionándose por ello la fiabilidad de las estimaciones de los valores de ClCr en pacientes obesos. Los mismos autores que la desarrollaron sugieren, en el artículo publicado en 1976, el uso del PI o el PM en dichas poblaciones; sin embargo, no existen datos directos que apoyen esta recomendación¹⁰⁶.

Ante la incertidumbre del comportamiento de la fórmula de CG en pacientes obesos se han realizado múltiples estudios para dilucidar cuál es el descriptor de peso que mejor se ajusta en la ecuación, comparando las estimaciones obtenidas con la medida del ClCr. Existe amplia evidencia de que el uso del PR en la fórmula de CG en

Discusión

pacientes obesos sobrestima el valor del ClCr^{191,192,193,195-197, 244,249} lo que puede llevar a una sobredosificación de carboplatino y como consecuencia a un mayor riesgo de aparición de toxicidad. Por el contrario, diversos estudios apuntan a una infraestimación del valor de ClCr cuando se emplea el PI^{192,193,195}. Autores como Demirovic y col.¹⁹¹ y Pai y col.²⁵⁰ apuestan por el uso del PM en la fórmula de CG como mejor predictor de peso en estos pacientes, aunque los resultados del estudio de Winter y col.¹⁹⁴ mostraron una infraestimación del valor de ClCr al usar dicho descriptor.

Se ha propuesto, con gran aceptación, el uso del PIA como alternativa al PR en pacientes obesos. Este descriptor de peso, trasladado a la fórmula de CG, ha mostrado los mejores resultados al compararlo con los descriptores descritos previamente^{192,193,194,195,199}. De hecho, en el estudio publicado recientemente por Bouquegneau y col.¹⁹⁹, la fórmula de CG con PIA mostró la mayor exactitud en la estimación del ClCr, respecto a la determinación de la TFG con radioisótopos, frente a la utilización del PR y frente a otras fórmulas (como se ha descrito en el apartado 2.1.2).

Los estudios centrados particularmente en la dosificación de carboplatino mediante la estimación del ClCr, utilizando la fórmula de CG, ponen de manifiesto que el PIA es el descriptor que mejor ajuste proporciona en pacientes obesos^{196,197,198}.

En general, todos los estudios revelan una gran variabilidad interindividual en los pacientes con obesidad cuando se utiliza la fórmula de CG para estimar el ClCr y la dosificación ulterior de carboplatino. En caso de utilizar este método, el PIA es el descriptor de peso, de uso habitual, que mejor ajuste proporciona en esta población. De hecho, las últimas guías de dosificación de carboplatino publicadas por el GOG¹⁰³ y el Memorial Sloan Kettering Cancer Center²⁴⁷ han incorporado la recomendación de uso del PIA en la fórmula de CG en pacientes con $IMC \geq 25$ kg/m².

Los datos disponibles en España indican que el PIA es el descriptor de peso comúnmente empleado como alternativa al PR, para la estimación del aclaramiento de creatinina mediante la fórmula de CG, en pacientes obesos. No obstante, hay una tendencia superior de uso del PR frente al PIA, como se puso de manifiesto en la encuesta realizada por Anglada y col.¹³⁵ (el 84% utilizó el PR mientras que solo el 12%

empleó el PIA) y en la encuesta realizada por GEDEF0 (59,6% de los encuestados usó el PR frente a un 26,9% que usó el PIA)²³⁰. Sin embargo, los datos de las encuestas americanas, muestran un mayor uso del PIA frente a otros descriptores de peso, en la dosificación de carboplatino en pacientes obesos: datos de la encuesta del 2010 [PR (41,9%), PIA (46,5%), PI (11,6%)] vs. datos de la encuesta del 2013 [PR (35,3%), PIA (61,6%), PI (3,1%)]^{190,244}.

En el presente estudio, al estimar el CICr mediante la fórmula de CG, se han empleado en proporciones similares dos descriptores de peso: En 103 pacientes la estimación se realizó mediante el uso del PR mientras que en 105 se utilizó el PIA.

Cabe destacar que, en el estudio, la distribución de los pacientes en función del criterio de dosificación y el año de inicio del tratamiento varió, usándose el PR mayoritariamente en los pacientes que iniciaron tratamiento en el año 2012, hasta invertirse los criterios de dosificación en el año 2014, usando principalmente el PIA. Este hecho viene justificado porque los principales estudios¹⁹³⁻¹⁹⁵ que avalan el uso del PIA en la fórmula de CG en pacientes obesos, la guía de la ASCO para la dosificación de antineoplásicos en pacientes adultos obesos con cáncer²⁰¹ y las guías de dosificación de carboplatino^{103,247} fueron publicados durante el año 2012. A finales de este año, el Servicio de Farmacia realizó una sesión informativa sobre el tema, dirigida al Servicio de Oncología, haciendo hincapié en estas recomendaciones. A partir de este momento, se sugirió de forma activa el uso del PIA ante cada prescripción de carboplatino en pacientes con $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$.

Esta tendencia también se observa en las dos encuestas publicadas en nuestro ámbito, con un incremento en la utilización del PIA en la realizada por GEDEF0 en 2016²³⁰, frente a la de Anglada y col.¹³⁵, que se realizó en 2012. Del mismo modo, las encuestas americanas realizadas en los años 2010 y 2013 ponen de manifiesto un incremento del uso del PIA frente al PR en la más reciente^{190,244}.

2.1.5. ESTUDIO GENERAL DE LA POBLACIÓN EN FUNCIÓN DEL CRITERIO DE DOSIFICACIÓN EMPLEADO

Los grupos de pacientes dosificados por PR y PIA son homogéneos en cuanto a la edad, sexo, ECOG inicial, estadio de la enfermedad y comorbilidades (exceptuando la diabetes), como se desprende de la aplicación del test de la χ^2 , pero no lo son respecto a los parámetros antropométricos: peso ($p=0,002$), superficie corporal ($p=0,011$) e IMC ($p=0,001$), grado de obesidad ≥ 2 ($p=0,048$) y la presencia de diabetes ($p=0,004$). Los pacientes dosificados por PIA mostraron un mayor peso, SC, IMC y grado de obesidad ≥ 2 , motivo que pudo influir en el clínico para la elección de este criterio para la dosificación, ante la apreciación subjetiva de un mayor riesgo de toxicidad por el uso de dosis absolutas mayores.

Asimismo, el grupo dosificado por otros criterios, estaba compuesto por pacientes con los valores más elevados de IMC. Este grupo se vio afectado por un mayor porcentaje de redondeos de dosis a $SC=2 \text{ m}^2$ para el fármaco asociado al carboplatino. Aplicar dosis reducidas o un valor fijo de SC para la dosificación en pacientes obesos es una estrategia empleada clásicamente para evitar la aparición de una mayor toxicidad en pacientes obesos respecto a los no obesos, pero puede ser causa de un peor pronóstico en este tipo de pacientes¹⁸³. Esta estrategia está desaconsejada actualmente, tal como queda reflejado en las recomendaciones de la ASCO²⁰¹.

Al calcular el ClCr mediante la fórmula de CG usando el PR o el PIA se observaron valores significativamente mayores en el grupo de PR ($p=0,001$) sobrepasando en un 10,7% de los casos un ClCr (mL/min) ≥ 125 mL/min, frente a un 2,9% en el grupo dosificado por PIA. El grupo dosificado por otros criterios fue el que presentaba un mayor valor medio de ClCr (mL/min), sobrepasando el valor de 125 mL/min en un 85,7% (6/7) de los casos. En este grupo, un 66,6% (4/6) fue dosificado para un ClCr de 125 mL/min según recomendaciones de la FDA²⁰⁰ y en un 16,6% (1/6) según la recomendación de Ekhart y col¹⁹⁸.

Las recomendaciones del GOG¹⁰³ sobre el uso de un valor de creatinina igual a 0,7 en los casos en los que este valor fuese $<0,7$ se aplicó en ambos grupos por igual (PIA 23,1% vs. PR 24,1%).

2.2. EVALUACIÓN DE LA TOXICIDAD EN LA POBLACIÓN DE ESTUDIO EN FUNCIÓN DEL CRITERIO EMPLEADO PARA LA DOSIFICACIÓN

Múltiples estudios se han centrado en analizar si existen diferencias en toxicidad y/o efectividad al usar el peso real para la dosificación de antineoplásicos en pacientes obesos frente a los no obesos^{185,187,251-258,263}.

En general, estos estudios concluyen que no existen estas diferencias y que se debería usar el PR en pacientes obesos, en línea con lo recomendado en las guías de ASCO²⁰¹. Estos resultados y estas recomendaciones también suelen aparecer en estudios donde se incluyen pacientes tratados con esquemas basados en carboplatino, como los publicados por Kamimura y col., en 2016²⁵⁵, Barret y col., en 2008²⁵⁷ o Schwartz y col., en 2009²⁶³. Sin embargo, al revisar la metodología de estos estudios, se observa que la dosificación del carboplatino se ha realizado, total o mayoritariamente, usando la fórmula de Jelliffe, que no incluye el peso corporal (Kamimura y col., Schwartz y col.), o bien con determinación directa de la TFG (Barret y col.). Por tanto, la recomendación de usar el PR derivada de estos estudios solo aplicaría a los fármacos asociados al carboplatino.

Se han publicado otros estudios que evalúan la toxicidad y/o efectividad del tratamiento con carboplatino al utilizar el peso real en la fórmula de CG estratificando a los pacientes en función del IMC^{185,187}. En 2016, Gutiérrez y col.²⁵⁶, publican un estudio en el que describen mayor toxicidad, así como mayor utilización de tratamientos de soporte (filgrastim, eritropoyetina y transfusiones de concentrados de hematíes), en los pacientes con sobrepeso u obesidad (IMC>27), dosificados por peso real, frente a los pacientes con IMC<27 Kg/m². También cabe destacar el estudio de Kashiwabara y col.²⁵³, publicado en 2013, que describe diferencias significativas en la aparición de neutropenia grado IV en las pacientes con sobrepeso u obesidad dosificadas con PR (43% vs. 24%), que se traduce en reducciones de dosis en el 2º ciclo en un 39% de las pacientes, frente a un 13% de aquellas con normopeso (p<0,05). Este estudio está realizado en población japonesa, donde la clasificación de sobrepeso/obesidad es distinta a la población occidental, y los autores, a pesar de estos resultados, defienden el uso del peso real; cabe destacar que se excluyeron del estudio 9 pacientes con IMC>35 que habían sido

Discusión

dosificadas con otros criterios y a las que se les administraron dosis menores que si se hubiera utilizado el peso real.

Otro estudio japonés, publicado en 2013 por Miyahara y col.²⁵⁸, comparó el uso del PR frente al PI en pacientes obesos con cáncer, describiendo diferencias significativas en la incidencia de toxicidad hematológica de grado III-IV en pacientes con tumores sólidos. Sin embargo este estudio presenta múltiples limitaciones: incluye un grupo muy heterogéneo de pacientes con patologías oncológicas y hematológicas, en tratamiento con múltiples esquemas (solo 20 con carboplatino); el peso ideal claramente subestima la dosificación en pacientes obesos, según se desprende de estudios previos y, de hecho, los propios autores discuten que sus resultados sugieren que la dosificación resultante de su uso es subterapéutica.

Cabe destacar, además, que el diseño de todos estos estudios es retrospectivo, al igual que el presente estudio.

A pesar de la controversia actual sobre los descriptores de peso a utilizar en la fórmula de CG²⁵⁹, en la revisión bibliográfica realizada no se han encontrado estudios que específicamente incluyan la comparación entre PR y PIA, en la dosificación de carboplatino en pacientes obesos, en términos de toxicidad; solo en términos de estimación del aclaramiento en función del descriptor de peso (ver punto 2.1.4) o de concordancia entre el cálculo de dosis respecto a otros métodos de estimación o determinación de la TFG (ver punto 2.1.2).

2.2.1. REDUCCIONES DE DOSIS, RETRASOS EN EL TRATAMIENTO E INTENSIDAD DE DOSIS

Partiendo de la idea de que la utilización del PR en la fórmula de CG, puede sobreestimar el ClCr en pacientes obesos, originando sobredosificación de carboplatino y, en consecuencia, mayor riesgo de toxicidad, se estudió de forma global si en esta población se producían más reducciones de dosis o retrasos en el tratamiento, respecto a la población dosificada con el PIA. Estas reducciones y retrasos de tratamiento, motivadas por la toxicidad, podrían a su vez resultar en una efectividad reducida en estos pacientes.

Los resultados globales de nuestro estudio mostraron una tendencia a un mayor porcentaje de pacientes que precisa reducción de dosis en algún ciclo en el grupo dosificado por PR (PR=31,1% vs. PIA=20%) así como a un porcentaje de reducción global de dosis también mayor (PR=7,4% vs. PIA=4,7%). Las diferencias, no obstante, no alcanzaron la significación estadística ($p=0,07$) y no se observaron diferencias en la intensidad de dosis recibida en ambos grupos. También se observó esta tendencia en la necesidad de reducción de dosis específicamente tras el 1º ciclo, aunque con porcentajes bajos en ambos grupos (PR=6,8% vs. PIA=1,9%) ($p=0,083$).

Hay varios factores que han podido contribuir a que no se detecten diferencias significativas en este punto:

En primer lugar el hecho de que los grupos no fueron homogéneos. Como se ha comentado previamente, el grupo dosificado por PIA presentaba una media mayor de peso real, SC, IMC y mayor porcentaje de pacientes con obesidad de grado mayor o igual a 2. Además este grupo incluía más pacientes con diabetes. El uso del peso real en esta población habría supuesto el uso de dosis medias mayores de las empleadas en el grupo dosificado por peso real. Aparentemente hubo una tendencia a utilizar el PIA en pacientes que a juicio del médico podían ser más susceptibles de toxicidad.

También hay que tener en cuenta que no se ha recogido el uso de tratamientos de soporte, incluyendo factores estimulantes de colonias, tanto en profilaxis primaria como secundaria. Un desbalance en este punto también habría podido condicionar los resultados. De hecho, como ya se ha comentado, Gutiérrez y col.²⁵⁶ describieron mayores requerimientos de tratamientos de soporte (filgrastim, eritropoyetina y transfusiones de concentrados de hematíes), en los pacientes con sobrepeso u obesidad dosificados por peso real, frente a pacientes con normopeso.

En el estudio de Gutiérrez y col.²⁵⁶ también se observó un incremento estadísticamente significativo en cuanto a modificaciones en el esquema de quimioterapia en las pacientes con $IMC > 27 \text{ kg/m}^2$ (76,2%), dosificadas por PR, frente a aquellas con $IMC < 27 \text{ kg/m}^2$ (38,7%) ($p < 0,01$). Estos cambios se produjeron en forma de retrasos en el tratamiento, reducciones de dosis o suspensiones definitivas. Por su parte, Kashiwabara y col.²⁵³, en su estudio con una cohorte de 127 pacientes con cáncer de

Discusión

pulmón en tratamiento con carboplatino AUC=6 y paclitaxel 200 mg/m², no hallaron diferencias estadísticamente significativas en: el número de ciclos que se retrasaron por toxicidad [IMC>25=90% vs. IMC<25=85%], el porcentaje ciclos que sufrieron retrasos en el tratamiento [IMC>25=67% vs. IMC<25=63%] y en la intensidad de dosis recibida de carboplatino [IMC>25=120±30 vs. IMC<25=124±28, p=0,323]. Sin embargo, sí encontraron diferencias estadísticamente significativas al analizar las reducciones de dosis debidas a neutropenia grado 4, siendo éstas más frecuentes en el grupo de pacientes con IMC>25 [IMC>25= 39% vs. IMC<25 =13%, p=0,003].

En 2007, Garcia y col.²⁵⁴, realizan una aproximación al tema analizando una cohorte de 35 pacientes oncológicos con IMC>27 kg/m² y Cr ≥0,7 mg/dL tratados con carboplatino. Tomando como referencia la dosis teórica (calculada con PIA en la fórmula de CG) frente a la dosis real utilizada en los pacientes, observaron una sobredosificación media del 8%. No encontraron diferencias estadísticamente significativas al estudiar la relación entre la sobredosificación y el porcentaje medio de reducción de dosis por toxicidad [No sobredosificados: 19,41% vs. Sobredosificados: 13,18% p= 0,49]. Este estudio, no obstante, no tenía potencia estadística para valorar esta hipótesis, además de presentar otras múltiples limitaciones metodológicas. De hecho una diferencia de dosis media del 8%, respecto a la teórica, no se consideraría relevante clínicamente.

2.2.2. TOXICIDAD DESARROLLADA DURANTE EL TRATAMIENTO

Como se ha descrito anteriormente (ver apartado 2.1.4), el uso del PR en la fórmula de CG, implica el riesgo de sobreestimar el aclaramiento y en consecuencia sobredosificar el carboplatino, lo que puede traducirse en un incremento de la toxicidad en los pacientes dosificados por este criterio.

Al analizar los datos de toxicidad cabe destacar que se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de pacientes que desarrollaron reacciones a la infusión, que fue mayor en el grupo dosificado por PR (4,8% vs. 1%, p=0,001), aunque sin diferencias en la aparición de reacciones infusionales graves. Este dato difícilmente puede relacionarse con el uso de un descriptor de peso. La incidencia de aparición de reacción infusional a carboplatino se ve aumentada en pacientes pretratados, llegando a un 44% en pacientes tratados en tercera línea^{43,50}. En nuestra

población dosificada por PR un 14,6%(15) de los pacientes fueron tratados con carboplatino en 3º línea o superior frente a un 7,6%(8) en el grupo dosificado por PIA. Aunque estas diferencias no son estadísticamente significativas, podrían haber influido en este resultado.

La toxicidad más característica del carboplatino es la trombopenia. En el grupo dosificado por PR se observó una mayor reducción en los valores medios de plaquetas a lo largo del tratamiento, de forma que la diferencia llega a ser significativa en los ciclos 4º a 6º. Este hallazgo sí parece estar relacionado con la dosis. De hecho, al analizar la toxicidad referida a los ciclos administrados, el grupo dosificado por PR presentó una tendencia mayor al desarrollo de diversas toxicidades, alcanzándose diferencias estadísticamente significativas en la trombopenia, neutropenia, aumento de GOT e hiporexia (de cualquier grado). Estas diferencias se produjeron a pesar de que el grupo dosificado por PR incluía, como se ha comentado previamente, pacientes menos obesos y con menos comorbilidades, en concreto diabetes e hipertensión, convirtiéndolo en un grupo con menor riesgo teórico de toxicidad.

La mielosupresión parece ser más común y más grave en los pacientes pretratados (especialmente con regímenes que contienen cisplatino), pacientes que estén recibiendo radioterapia y en aquellos con insuficiencia renal. Los pacientes con mal estado funcional también parecen estar en mayor riesgo de leucopenia y trombocitopenia severas²⁶⁰. En nuestro estudio, las poblaciones en ambos grupos eran homogéneas en estos aspectos, sugiriendo así que la mayor toxicidad observada en este grupo de pacientes pudiera ser debida al uso del PR para la dosificación del carboplatino.

Las únicas toxicidades de aparición más frecuente en el grupo dosificado por PIA fueron las mialgias, con diferencias estadísticamente significativas ($p=0,003$), y la neuropatía periférica, que rozó la significación estadística ($p=0,056$). No hay que olvidar que en este grupo la incidencia de comorbilidades fue mayor, especialmente diabetes e hipertensión. El riesgo de neuropatía periférica pudo estar relacionado con un mayor porcentaje de paciente en este grupo tratados con vinorelbina o, principalmente, con el hecho de que en esta cohorte de pacientes la incidencia de diabetes fuese mayor. Según el NIDDK (National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases) cerca de un

Discusión

60-70% de las personas diabéticas sufren algún tipo de neuropatía, aumentado el riesgo de padecerla con la edad, niveles de glucemia mal controlados, así como en personas con hipertensión arterial, sobrepeso y dislipemias (hipercolesterolemia)²⁶¹.

La aparición de mialgias es una toxicidad característica del uso de taxanos, si bien en este caso su utilización fue similar en ambos grupos, por lo que no justificaría las diferencias observadas. Esta toxicidad podría también relacionarse con un mayor consumo de estatinas para el tratamiento de la hipercolesterolemia²⁶², dato que no fue recogido en el presente estudio.

En cuanto a los datos relevantes de otros estudios destacar, como ya se ha comentado previamente, que ha quedado bastante establecido el mayor riesgo de toxicidad en los pacientes obesos en los que se utiliza el PR para estimar el ClCr y dosificar consecuentemente el carboplatino, respecto a los pacientes con normopeso. Así, en el estudio de Gutiérrez y col.²⁵⁶, se observó mayor incidencia de toxicidad hematológica de grado III-IV, especialmente trombocitopenia; mientras que Kashiwabara y col.²⁵³, describen mayor riesgo de neutropenia grado IV. Estos estudios apoyarían indirectamente los resultados de nuestro estudio; sin embargo, no se dispone de otros estudios que comparen el uso de PR frente a PIA en pacientes obesos que nos permitan confirmar o refutar nuestros hallazgos.

En el estudio ya mencionado de Miyahara y col.²⁵⁸, observaron mayor toxicidad al dosificar quimioterapia en general mediante el PR en lugar del PI, en población obesa, describiendo que las diferencias en toxicidad fueron mayores para el subgrupo de pacientes con mayor IMC. Estos autores también sugieren la posible relación entre la toxicidad y la presencia de comorbilidades, en concreto diabetes, hipertensión, insuficiencia renal y/o hepática. Ambos datos apoyarían que el grupo dosificado por PIA en nuestro estudio, en condiciones de práctica clínica, podría tener mayor riesgo de toxicidad (mayor IMC, más comorbilidades) que se vio compensado por el uso del descriptor de peso ajustado, en lugar del dato real.

3. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS EN LOS DIAGNÓSTICOS MAYORITARIOS

3.1. PACIENTES DIAGNOSTICADAS DE CÁNCER DE OVARIO.

El número de pacientes obesas diagnosticadas de cáncer de ovario incluidas en el estudio fue considerable, con 62 pacientes totales, siendo superior a otros estudios retrospectivos publicados previamente, como el de Gutiérrez y col.²⁵⁶ y Cuesta-Grueso y col.²¹⁵.

El método de determinación de la dosis de carboplatino, al igual que en el resto de pacientes, fue mediante la fórmula de Calvert, para un AUC objetivo y, en todos los casos, se utilizó la fórmula de CG para la estimación del ClCr. Por tanto, para este subgrupo aplicarían los comentarios realizados al respecto para la población global.

La utilización del PR fue ligeramente superior al PIA (33 vs. 27 pacientes). Los grupos dosificados en función de estos criterios de peso fueron bastante homogéneos en cuanto a edad, porcentaje de estadios tempranos, intención del tratamiento y AUC objetivo. Sin embargo, al igual que en la población global, cabe destacar que el grupo dosificado por PIA presentaba diferencias estadísticamente significativas en cuanto a mayor peso, IMC y porcentaje de pacientes con obesidad de grado mayor o igual a 2. Más pacientes dosificadas por PIA presentaban además peor ECOG (2-3) y los valores iniciales de hemoglobina fueron más bajos que en las pacientes del grupo de PR. Por lo tanto, a priori, el grupo dosificado por PIA era un grupo susceptible de presentar peor tolerancia, lo que probablemente influyó en la elección de este criterio para la dosificación, por parte de los médicos responsables.

Las diferencias de peso entre ambos grupos se traducen en diferencias significativas en la estimación del ClCr, si se hubiera utilizado el PR, que habría originado diferencias significativas en la dosificación del carboplatino, respecto al grupo en el que sí se usó este PR.

Se observó una tendencia a mayores retrasos en los tratamientos y reducciones de dosis en el grupo dosificado por PR, sin diferencias estadísticamente significativas. Al analizar la toxicidad desarrollada respecto a los ciclos administrados, el grupo dosificado por PR fue más propenso al desarrollo de toxicidad, en particular anemia de cualquier

Discusión

grado y elevación de transaminasas. No hubo diferencias en la aparición de trombocitopenia. Destacar una vez más que esta mayor tendencia a la aparición de toxicidad al dosificar por PR se observó a pesar de que el grupo dosificado por este criterio presentaba menor índice de obesidad, menos casos de ECOG 2-3 y valores iniciales de hemoglobina superiores. Todo ello hace suponer que el uso del PR en el grupo dosificado por PIA habría originado diferencias muy superiores de toxicidad. Como en los resultados de la población global, tan solo en el caso de mialgias la toxicidad fue significativamente mayor en el grupo dosificado por PIA. En este caso, la utilización de taxanos (concretamente paclitaxel) fue superior en el grupo dosificado por PIA (85% vs. 75%), lo que pudo influir en la mayor aparición de esta toxicidad.

Con respecto a otros estudios de dosificación de carboplatino en pacientes obesas con cáncer de ovario u otros tumores ginecológicos, destacar que en los estudios de Schwartz y col.²⁶³, Wright y col.²⁵¹ y Kamimura y col.²⁵⁵ no se observó un aumento de toxicidad en las mujeres obesas frente a las no obesas al dosificar la quimioterapia por peso real. No obstante, es importante matizar que la dosificación de carboplatino en estos estudios se realizó mayoritariamente empleando la fórmula de Jelliffe, la cual no incluye la variable SC ni el peso del paciente. Tampoco en el estudio de Cuesta-Grueso y col.²¹⁵, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en términos de toxicidad entre pacientes obesas y con normopeso. A pesar de que en este estudio sí se empleó la fórmula de CG con PR para la dosificación de carboplatino, está limitado por el escaso número de pacientes incluidas en el mismo [19 pacientes (6 con sobrepeso/obesidad)]. Gutiérrez y col.²⁵⁶ sí que observaron una mayor incidencia de toxicidad hematológica de grado III-IV, especialmente trombocitopenia, en el grupo dosificado por CG-PR [61 pacientes (21 con sobrepeso/obesidad)]. Estos autores también describen mayor uso de tratamientos de soporte (G-CSF, eritropoyetina y transfusiones de concentrados de hematíes) y más necesidad de reducciones de dosis en las pacientes obesas, dosificadas por PR, respecto a las pacientes con normopeso. Estos datos apoyan indirectamente nuestros resultados, sugiriendo que el uso del PR en esta población se asocia a mayor toxicidad, por lo que debería valorarse el uso del PIA.

En cuanto a los datos de efectividad, no se observaron diferencias significativas en SLP o SG en los subgrupos estudiados. En adyuvancia/1ª línea de enfermedad avanzada no se obtuvieron diferencias en SLP ni al analizar todas las pacientes ni al analizar solo aquellas con cirugía subóptima o estadio IV. Aunque estos datos apuntan a que no es negativo en términos de efectividad el uso del PIA en la dosificación del carboplatino en pacientes obesas hay que señalar las múltiples limitaciones del presente estudio para extraer conclusiones ya que se trata de un diseño retrospectivo, con grupos heterogéneos y baja n.

La obesidad se ha considerado como un factor pronóstico negativo para la supervivencia en pacientes con tumores ginecológicos¹⁵⁵. Sin embargo, a día de hoy, la influencia de la obesidad en la supervivencia de las pacientes con cáncer de ovario no está del todo establecida debido a los resultados contradictorios de varios estudios publicados^{185,187, 230,251,252,257,264}.

En el estudio de Pavelka y col.²⁶⁴, con pacientes en enfermedad avanzada tratadas en adyuvancia con esquemas que incluían carboplatino, las pacientes obesas presentaron peores resultados tanto en términos de SG como de SLP frente a pacientes de bajo peso y peso normal. Cabe destacar las limitaciones de este estudio retrospectivo, donde no se aportan datos sobre reducciones de dosis ni del método de dosificación del carboplatino. Los resultados del ensayo fase III, SCOTROC I²⁵⁷, no mostraron diferencias significativas en SG y SLP en las pacientes con cáncer de ovario (IC-IV) tratadas con paclitaxel/carboplatino en 1º línea. Es importante tener en cuenta que, en este ensayo, la TFG fue medida empleando métodos isotópicos o mediante orina de 24h, siendo éstos los métodos más preciso para la dosificación de carboplatino. Los estudios de Wright y col.²⁵¹ y Backes y col.²⁶⁵ tampoco encontraron diferencias en cuanto a SLP y SG al estratificar a las pacientes en función del IMC empleando la fórmula de Jelliffe para la dosificación de carboplatino. Otros autores, como Au-Yeung y col.¹⁸⁵, y Bandera y col.¹⁸⁷, observan en sus estudios que las cohortes de pacientes obesas reciben una IDR <85% en mayor proporción que las que las pacientes de peso normal. Los resultados de estos dos estudios muestran que las pacientes que recibieron una IDR <85% presentaron peores resultados en términos de efectividad. Sin embargo, no se describe el método de dosificación de carboplatino en la mayoría de pacientes y no se

Discusión

especifica si esa IDR reducida se debe a la dosificación inicial o a más retrasos y reducciones de dosis posteriores.

Los datos de SLP obtenidos en la población de estudio tratada en 1ª línea/adyuvancia de enfermedad avanzada (11-13 meses), están en consonancia con los descritos en población similar incluida en EC. Así, el estudio GOG 218²⁶⁶, en pacientes con estadios III-IV y enfermedad residual mayor de 1 cm, describe SLP de 10,3 meses para el grupo tratado con la quimioterapia estándar. En el estudio ICON-7²⁶⁷ la SLP fue de 10,5 meses para la cohorte de pacientes con características similares al estudio GOG 218. Estos datos parecen indicar que el uso del PIA no ha sido deletéreo en términos de SLP a pesar de tratarse de población no seleccionada, tratada en condiciones de práctica clínica.

3.2. PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE CÁNCER DE PULMÓN NO MICROCÍTICO

Se incluyeron un total de 48 pacientes obesos con cáncer de pulmón no microcítico, muestra considerable, teniendo en cuenta los escasos trabajos publicados que incorporan pacientes obesos con esta patología (Kashiwabara y col.)²⁵³.

Para la dosificación de carboplatino, en todos los casos, se empleó la fórmula de Calvert, para un AUC objetivo, utilizando la fórmula de CG para la estimación de la TFG. Como consecuencia, para esta cohorte de pacientes, se pueden atribuir los comentarios previos realizados al respecto que hacen referencia a la población general (ver apartado 2.1).

El PR y el PIA se emplearon en proporciones similares (22 vs. 24). Ambos grupos fueron homogéneos en cuanto a la edad, histología del tumor, intención del tratamiento y AUC objetivo. Solo cabe destacar un mayor porcentaje de pacientes con enfermedad avanzada y con ECOG 2-3 y un menor porcentaje de pacientes tratados en 2ª o posteriores líneas, en el grupo dosificado por PR. A diferencia de lo descrito para la población global y para las pacientes con cáncer de ovario, no hubo diferencias significativas en peso, superficie corporal ni IMC entre los grupos dosificados por PR y por PIA. El uso del PIA originó diferencias significativas en la dosis inicial de carboplatino.

Esta diferencia en la dosis inicial no se ha relacionado con diferencias significativas en términos de toxicidad hematológica ni en términos de efectividad entre los dos grupos analizados. Los resultados, no obstante, no permiten extraer conclusiones ya que la muestra ha sido muy heterogénea, permitiendo el análisis agrupado de pocos pacientes.

En cuanto a toxicidades no hematológicas, la hiporexia fue significativamente superior a lo largo de los ciclos administrados en el grupo dosificado por PR, quizás asociado a un mayor porcentaje de pacientes con peor ECOG (2-3) o en tratamiento con radioterapia. El grupo dosificado por PIA mostró una mayor incidencia de astenia y alopecia. Las diferencias en la utilización de fármacos entre ambos grupos consistieron en el uso de pemetrexed en varios pacientes, solo en el grupo de PR (3 vs. 0 pacientes) y mayor utilización de vinorelbina en el grupo de PIA (6 vs. 1 paciente). La vinorelbina se asocia con estas toxicidades, aunque en proporciones no muy elevadas: astenia (36%) y alopecia (12%)²⁶⁸.

De la bibliografía revisada, el único estudio centrado en cáncer de pulmón, que incluye pacientes obesos, fue el realizado por Kashiwabara y col.²⁵³ quienes analizaron los resultados en términos de toxicidad y efectividad, en función del IMC, en pacientes dosificadas utilizando el PR para los cálculos. Como se ha comentado previamente, los autores solo encontraron diferencias estadísticamente significativas al analizar la aparición de neutropenia grado 4, siendo más frecuente en el grupo de pacientes con IMC>25 (definición de obesidad en población japonesa). En este grupo, un 39% requirió reducción de dosis en el 2º ciclo frente al 13% de las pacientes con IMC<25. Kashiwabara y col., no encontraron diferencias en términos de SG (mediana aproximada de 9,5 meses) y SLP (mediana 3,4-3,9 meses) en pacientes en estadios avanzados de la enfermedad en función del IMC.

Los resultados del estudio de Kashiwabara y col., así como los datos de SG obtenidos en el meta-análisis publicado por Ardizzoni y col.²⁶⁹, con tratamientos de 1ª línea basados en carboplatino (mediana 8,4 meses) y la SLP descrita en el EC de primera línea con la combinación paclitaxel-carboplatino, por Socinski y col.²⁷⁰ (mediana 5,8 meses), son similares a los obtenidos en el presente estudio.

4. PUNTOS FUERTES Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Los principales puntos fuertes del estudio serían:

La revisión extensa de los métodos de dosificación de carboplatino y los criterios recomendados, especialmente en población obesa, con las bases bibliográficas que apoyan las recomendaciones.

Las encuestas realizadas a nivel nacional habían puesto de manifiesto disparidad de criterios en general, al dosificar el carboplatino, siendo escasa la información en pacientes obesos en particular. Se trata del primer estudio que explicita los métodos y criterios de dosificación en esta población, en nuestro ámbito de trabajo, poniendo el foco en un problema no siempre bien conocido.

El estudio incluye un número elevado de pacientes obesos tratados en condiciones de práctica clínica, reflejando la situación real.

Las recomendaciones actuales de dosificación de carboplatino en población obesa apuntan al empleo del peso ideal ajustado como mejor descriptor de peso para estimar, mediante la fórmula de CG, la TFG y posterior dosificación mediante la fórmula de Calvert. Este estudio es, hasta la fecha, el primero centrado en pacientes obesos tratados con carboplatino, en donde se han evaluado la toxicidad y efectividad en función del uso del peso real y peso ideal ajustado, criterios de dosificación mayoritarios en la práctica clínica habitual en nuestro entorno.

Respecto a las limitaciones, cabe señalar que el hecho de ser un estudio retrospectivo, puede haber ocasionado pérdida de información, especialmente en la recogida de datos de las toxicidades cualitativas de las historias clínicas de los pacientes.

También destacar la heterogeneidad de la muestra y que, al tratarse de práctica clínica, los grupos no resultaron balanceados en términos de grado de obesidad y comorbilidades, poniendo de manifiesto una tendencia a usar el PIA en población con peores características basales, lo que ha limitado la comparación de toxicidad entre ambas estrategias.

Por último, el estudio de efectividad en los diagnósticos mayoritarios, cuenta con un número de pacientes limitado y una muestra heterogénea que han condicionado la extracción de conclusiones como hubiese sido deseable.

VIII. CONCLUSIONES

VIII. CONCLUSIONES

1. El empleo de la fórmula de Calvert, para un AUC objetivo y utilización de la fórmula de Cockcroft Gault para la estimación de la tasa de filtración glomerular ha sido el método de dosificación de carboplatino en la práctica clínica habitual en el HCUVA.

2. Los descriptores de peso utilizados en la fórmula de CG fueron el peso real y el peso ideal ajustado en proporciones similares.

3. Las estrategias de dosificación mediante la utilización de dosis máximas o dosis fija han sido minoritarias.

4. Se observó una mayor utilización del peso ideal ajustado en pacientes con mayor obesidad, así como en pacientes con diabetes.

5. En la población general, la tendencia al desarrollo de toxicidad durante el tratamiento fue mayor en el grupo dosificado por peso real.

6. En el análisis de toxicidad por ciclos administrados, el grupo dosificado por peso real desarrolló mayor toxicidad, alcanzando diferencias significativas en trombopenia, neutropenia, elevación de la GOT e hiporexia.

7. Los diagnósticos mayoritarios en el presente estudio fueron el cáncer de ovario y el cáncer de pulmón no microcítico. La efectividad en términos de supervivencia global y supervivencia libre de progresión, al comparar los grupos dosificados por peso real y peso ideal ajustado dentro de cada patología, no mostraron diferencias estadísticamente significativas.

IX. BIBLIOGRAFÍA

IX. BIBLIOGRAFIA

¹ Rosenberg B, Van Camp L, Krigas T. Inhibition of cell division in *Escherichia coli* by electrolysis products from a platinum electrode. *Nature*. 1965; 205(4972):698-699.

² Von Hoff DD, Schilsky R, Reichert CM, Reddick RL, Rozenzweig M, Young RC. Toxic side effects of cis-dichlorodiammineplatinum(II) in man. *Cancer Treat. Rep.* 1979; 63(9-10):1527-31.

³ Wong E, Giandomenico CM. Current status of platinum-based antitumor drugs. *Chem. Rev.* 1999;99(9):2451-66.

⁴ Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products [Internet]. [Accessdata.fda.gov](http://www.accessdata.fda.gov). 2017 [citado 26 Febrero 2017]. Disponible en: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=SearchDrugDetails>.

⁵ Mong S, Huang CH, Prestayko AW, Crooke ST. Effects of second generation platinum analogs on isolated PM-2 DNA and their cytotoxicity in vitro and in vivo. *Cancer Res.* 1980; 40(9):3318-24.

⁶ Micetick KC, Barnes D, Erickson LC. A comparative study of the cytotoxicity and DNA-damaging effects of cis-(dimamino) (1,1-cyclobutanedicarboxylato)-platinum (II) and cis-diamminedichloroplatinum (II) on L1210 cells. *Cancer Res.* 1985; 45(9):4043-7.

⁷ GR, Morris CR, Atkins LM, Smith AB. Binding of an antitumor platinum compound to cells as influenced by physical factors and pharmacologically active agents. *Cancer Res.* 1973; 33(4):813-818.

⁸ Binks SP, Dobrota M. Kinetics and mechanism of uptake of platinum-based pharmaceuticals by the rat small intestine. *Biochem Pharmacol.* 1990; 40(6):1329-1336.

⁹ Byfield JE, Calabro-Jones PM. Carrier-dependent and carrier-independent transport of anti-cancer alkylating agents. *Nature.* 1981; 294(5838):281-283.

¹⁰ Andrews PA, Mann SC, Huynh HH, Albright KD. Role of the Na⁺, K⁺-adenosine triphosphatase in the accumulation of cis-diamminedichloroplatinum(II) in human ovarian carcinoma cells. *Cancer Res.* 1991; 51(14):3677–3681.

¹¹ Hall MD, Okabe M, Shen DW, Liang XJ, Gottesman MM. The role of cellular accumulation in determining sensitivity to platinum-based chemotherapy. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2008; 48:495–535.

¹² Natarajan G, Malathi R, Holler E. Increased DNA-binding activity of carboplatin in the presence of nucleophiles and human breast cancer MCF-7 cell cytoplasmic extracts: activation theory revisited. *Biochem. Pharmacol.* 1999; 58(10), 1625-29.

¹³ J. Flores. *Quimioterapia antineoplásica II. Agentes alquilantes. Antibióticos. Agentes varios.* En: J.Flores, JA. Armijo, A. Mediavilla editores. *Farmacología humana* 3ª ed. Barcelona: Másson; 1997. p. 1039-61.

¹⁴ Lippard SJ, Berg JM. *Principles of Bioinorganic Chemistry.* Illustrated edition. Mill Valley, California: University Science Books; 1994.

¹⁵ González VM, Fuertes MA, Alonso C, Pérez JM. Is cisplatin-induced cell death always produced by apoptosis? *Mol Pharmacol.* 2001; 59(4):657-63.

¹⁶ Jamieson ER, Lippard SJ. Structure, Recognition, and Processing of Cisplatin-DNA Adducts. *Chem. Rev.* 1999; 99(9): 2467-98.

¹⁷ Crul M, van Waardenburg RC, Beijnen JH, Schellens JH. DNA-based drug interactions of cisplatin. *Cancer Treat Rev.* 2002; 28(6):291-303.

¹⁸ Payet D, Gaucheron F, Sip, M, Leng M. Instability of the monofunctional adducts in cis-[Pt(NH₃)₂(N7-N-methyl-2-diazapyrenium)Cl](2⁺)-modified DNA: rates of cross-linking reactions in cis-platinum-modified DNA. *Nucleic Acids Res.* 1993; 21(25): 5846-51.

¹⁹ Chaney SG, Campbell SL, Temple B, Bassett E, Wu Y, Faldu M. Protein interactions with platinum-DNA adducts: from structure to function. *J Inorg Biochem.* 2004; 98(10):1551–59.

-
- ²⁰ Yang XL, Wang AH. Structural studies of atom-specific anticancer drugs acting on DNA. *Pharmacol. Ther.* 1999; 83(3):181-215.
- ²¹ Sorenson CM, Eastman A. Mechanism of cis-diamminedichloroplatinum(II)-induced cytotoxicity: Role of G2 arrest and DNA double-strand breaks. *Cancer Res.* 1988; 48(16):4484-8.
- ²² Sorenson CM, Eastman A. "Mechanism of cis-diamminedichloroplatinum (II)-induced cytotoxicity: role of G2 arrest and DNA double-strand breaks." *Cancer Res.* 1988; 48(16):4484-8.
- ²³ Van Hennik MB, van der Vijgh WJ, Klein I, Vermorken JB, Pinedo HM. Human pharmacokinetics of carboplatin after oral administration. *Cancer Chemother Pharmacol* 1989; 23(2): 126-7.
- ²⁴ Castro Nuñez I, Echarri Arrieta E, Ferriols Lisart F, García Silva A, Martínez Cutillas J, Oliveras Areas M. Monografías de los medicamentos citostáticos. Medicamentos citostáticos. SEFH. 1ª ed. electronica. 2006. p. 52.
- ²⁵ Van der Vijgh, W. J. Clinical pharmacokinetics of carboplatin. *Clinical pharmacokinetics.* 1991; 21(4); 242-61.
- ²⁶ Wagstaff AJ, Ward A, Benfield P, Heel RC. Carboplatin. A preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in the treatment of cancer. *Drugs.* 1989; 37(2):162-90.
- ²⁷ Duffull SB, Robinson BA. Clinical pharmacokinetics and dose optimisation of carboplatin. *Clinical pharmacokinetics.* 1997; 33(3); 161-183.
- ²⁸ Ficha Técnica Paraplatin. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios 2017 [citado 26 Febrero 2017]. Disponible en:
https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/58520/58520_ft.pdf
- ²⁹ Gaver RC, Colombo N, Green MD, George AM, Deeb G, Morris. The disposition of carboplatin in ovarian cancer patients. *Cancer chemotherapy and pharmacology.* 1988; 22(3); 263-270.
- ³⁰ Murry DJ, Sandlund JT, Stricklin LM, Rodman JH. Pharmacokinetics and acute renal effects of continuously infused carboplatin. *Clin Pharmacol Ther.* 1993; 54(4):374-80.

³¹ Sørensen BT, Strömngren A, Jakobsen P, Nielsen JT, Andersen LS, Jakobsen A. Renal handling of carboplatin. *Cancer chemotherapy and pharmacology*. 1992; 30(4); 317-320.

³² Calvert AH. Dose optimisation of carboplatin in adults. *Anticancer research*. 1993; 14(6A); 2273-2278.

³³ Carboplatin: Drug information. [Internet]. [consultada 26 febrero 2017]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/carboplatin-drug-information?source=search_result&search=carboplatin&selectedTitle=1~150

³⁴ Hartmann, Jörg Thomás, Hans-Peter Lipp. "Toxicity of platinum compounds." *Expert opinion on pharmacotherapy*. 2003; 4(6); 889-901.

³⁵ National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology. Antiemesis. Version 1.2017. [Internet]. 22 de febrero 2017 [consultada 26 febrero 2017]. Disponible en: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/antiemesis.pdf

³⁶ McDonald BR, Kirmani S, Vasquez M, Mehta RL. Acute renal failure associated with the use of intraperitoneal carboplatin: a report of two cases and review of the literature. *Am J Med*. 1991; 90(3): 386-91.

³⁷ Ries F, Klastersky J. Nephrotoxicity induced by cancer chemotherapy with special emphasis on cisplatin toxicity. *Am J Kidney Dis*. 1986; 8(5):368-79.

³⁸ Vogelzang NJ. Nephrotoxicity from chemotherapy: prevention and management. *Oncology (Williston Park)* 1991; 5(10):97-102.

³⁹ Ettinger LJ, Gaynon PS, Krailo MD. A phase II study of carboplatin in children with recurrent or progressive solid tumors. A report from the Childrens Cancer Group. *Cancer*. 1994; 73(4):1297-301.

⁴⁰ Lokich J, Anderson N. Carboplatin versus cisplatin in solid tumors: an analysis of the literature. *Ann Oncol*. 1998; 9(1):13-21.

-
- ⁴¹ Cavaletti G, Bogling G, Zincone A, et al. Neuro- and ototoxicity of high-dose carboplatin treatment in poor prognosis ovarian cancer patients. *Anticancer Res.* 1998; 18(5B):3797-3802.
- ⁴² O'Brien MER, Tonge K, Blake P et al. Blindness associated with high-dose carboplatin. *Lancet.* 1992; 339:558.
- ⁴³ M. Markman, A. Kennedy, K. Webster et al. "Clinical features of hypersensitivity reactions to carboplatin," *Journal of Clinical Oncology.* 1999; 17(4); 1141–45.
- ⁴⁴ Nektaria M, Ekaterini S, Loannis K, Leonidas M, Muhammad Wasif S. Hypersensitivity reactions associated with platinum antineoplastic agents: a systematic review. *Metal-based drugs.* 2010.
- ⁴⁵ H. Kook, K. M. Kim, S. H. Choi et al. Life-threatening carboplatin hypersensitivity during conditioning for autologous PBSC transplantation: successful rechallenge after desensitization. *Bone Marrow Transplantation.* 1998; 21(7); 727–729.
- ⁴⁶ S. Sliesoraitis and P. J. Chikhale. Carboplatin hypersensitivity. *International Journal of Gynecological Cance.* 2005; 15(1); 13–18.
- ⁴⁷ H. Sugimoto, T. Iwamoto, Y. Murashima, T. Tabata, N. Sagawa, and M. Okuda. Risk factors contributing to the development of carboplatin-related delayed hypersensitivity reactions in Japanese patients with gynecologic cancers. *Cancer Chemother and Pharmacol.* 2010. 67(2):415-9.
- ⁴⁸ A. V. Hoekstra, J. A. Hurteau, C. V. Kirschner, and G. C. Rodriguez. The combination of monthly carboplatin and weekly paclitaxel is highly active for the treatment of recurrent ovarian cancer. *Gynecologic Oncology.* 2009; 115(3); 377–381.
- ⁴⁹ Markman M, Zanotti K, Kulp B, Peterson G, Markman M. Relationship between a history of systemic allergic reactions and risk of subsequent carboplatin hypersensitivity. *Gynecol Oncol.* 2003; 89(3):514-6.
- ⁵⁰ J. S. Morgan, M. Adams, and M. D. MASON, "Hypersensitivity reactions to carboplatin given to patients with relapsed ovarian carcinoma," *European Journal of Cancer.* 1994; 30(8); 1205–1206.

⁵¹ P. G. Rose, N. Fusco, M. Smrekar, K. Mossbrugger, and M. Rodriguez. Successful administration of carboplatin in patients with clinically documented carboplatin hypersensitivity. *Gynecol Oncol.* 2003; 89(3); 429–433.

⁵² G. M. Shepherd. Hypersensitivity reactions to chemotherapeutic drugs. *Clinical Reviews in Allergy and Immunology.* 2003; 24(3); 253–262.

⁵³ E. Syrigou, K. Syrigos, and M. W. Saif. Hypersensitivity reactions to oxaliplatin and other antineoplastic agents. *Current Allergy and Asthma Reports.* 2008; 8(1); 56–62.

⁵⁴ O. Cromwell, J. Pepys, W. E. Parish, and E. G. Hughes. Specific IgE antibodies to platinum salts in sensitized workers. *Clinical Allergy.* 1979; 9(2); 109–117.

⁵⁵ MY. Lee, MH. Yang, JH. Liu et al. Severe anaphylactic reactions in patients receiving oxaliplatin therapy: a rare but potentially fatal complication. *Supportive Care in Cancer.* 2007; 15(1); 89–93.

⁵⁶ S. R. McWhinney, R. M. Goldberg, and H. L. McLeod. Platinum neurotoxicity pharmacogenetics. *Molecular Cancer Therapeutics.* 2009; 8(1); 10–16.

⁵⁷ M. J. McKeage. Comparative adverse effect profiles of platinum drug. *Drug Safety.* 1995; 13(4); 228–244.

⁵⁸ O. Heinzlef, J. P. Lotz, and E. Rouillet. Severe neuropathy after high dose carboplatin in three patients receiving multidrug chemotherapy. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry.* 1998; 64(5); 667–669.

⁵⁹ Travis LB, Holowaty EJ, Bergfeldt K, Lynch CF, Kohler BA, et al. Risk of leukemia after platinum-based chemotherapy for ovarian cancer. *New England Journal of Medicine.* 1999; 340(5); 351-357.

⁶⁰ De Lemos, ML. Application of the area under the curve of carboplatin in predicting toxicity and efficacy. *Cancer treatment reviews.* 1998; 24(6); 407-414.

⁶¹ Van Warmerdam LJC, Rodenhuis S, ten Bokkel Huinink WW, Maes RAA, Beijnen JH. The use of the Calvert formula to determine the optimal carboplatin dosage. *J Cancer Res Clin Oncol*.1995; 121; 478-486.

⁶² Dooley MJ, Poole SG. Poor correlation between body surface area and glomerular filtration rate. *Cancer chemotherapy and pharmacology*.2000; 46(6); 523-526.

⁶³ Calvert AH, Newell DR, Gumbrell LA, O'Reilly S, Burnell M, Boxcall FE et al. Carboplatin dosage: prospective evaluation of a simple formula based on renal function. *J Clin Oncol*. 1989; 7(11); 1748-56.

⁶⁴ De Jonge ME, Huitema DR, Schellens JHM, Rodenhuis S, Beijnen JH. Individualised cancer chemotherapy: strategies and performance of prospective studies on therapeutic drug monitoring with dose adaptation. *Clin Pharmacokinet* 2005; 44: 147-173.

⁶⁵ Rousseau A, Marquet P, Debord J, Sabot C, Lachatre G. Adaptive control methods for the dose individualisation of anticancer drugs. *Clin Pharmacokinet* 2000; 38(4):315-353.

⁶⁶ Egorin MJ, Van Echo DA, Tipping SJ, et al. Pharmacokinetics and dosage reduction of cis-diammine (1,1-cyclobutanedi-carboxylato) platinum in patients with impaired renal function. *Cancer Res* 1984; 44: 5432-8.

⁶⁷ Fish RG, Shelley MD, Griffiths H, Adams M. Correspondence re: MJ Egorin et al. Pharmacokinetics and Dosage Reduction of cis-Diammine (1,1-cyclobutanedicarboxylato) platinum in Patients with Impaired Renal Function. *Cancer Res*. 1987; 44: 5432–5438.

⁶⁸ Taguchi, Saijo N, Miura K, et al. Prediction of haematological toxicity of carboplatin by creatinine clearance rate. *Jpn J Cancer Res* 1987; 78(9): 977-82.

⁶⁹ Fish RG, Shelley MD, Griffiths H, MASON M, Adams M, James K. A dosing scheme for carboplatin in adult cancer patients based upon pre-infusion renal function and platelet count. *Anti-cancer drugs*. 1994; 5(5); 527-532.

⁷⁰ Harland SJ, Newell DR, Siddik ZH et al: Pharmacokinetics of cis-diammine- 1,1 -cyclobutane dicarboxylate platinum (II) in patients with normal and impaired renal function. *Cancer Res.* 1984; 44(4); 1693-1697.

⁷¹ Calvert AH, Harland SJ, Newell DR, et al: Phase I studies with carboplatin at The Royal Marsden Hospital. *Cancer Treat Rev.* 1985; 12; 51-57.

⁷² Chatelut E, Canal P, Brummer V, et al. Prediction of carboplatin clearance from standard morphological and biological patient characteristics. *J Natl Cancer Inst.* 1995; 87; 573-80.

⁷³ Van Warmerdam LJ, Rodenhuis S, Wim W, Maes RA, Beijnen JH. Evaluation of formulas using the serum creatinine level to calculate the optimal dosage of carboplatin. *Cancer chemotherapy and pharmacology.* 1995; 37(3); 266-270.

⁷⁴ Dooley MJ, Poole SG, Rischin D, Webster LK. Dosificación de carboplatino: sesgo por sexos y estimaciones inexactas del porcentaje de filtración glomerular. *European Journal of Cancer (Ed. Española)* 2002; 2; 125-32.

⁷⁵ Bénézet S, Guimbaud R, Chatelut E, Chevreau E, Bugat R, Canal P. How to predict carboplatin clearance from standard morphological and biological characteristics in obese patients. *Annals of oncology.* 1997; 8(6); 607-609.

⁷⁶ Sorensen BT, Stromgren A, Jakobsen P, et al. A limited sampling method for estimation of the carboplatin area under the curve. *Cancer Chemother Pharmacol* 1993; 3(1); 324-7.

⁷⁷ Van Warrnerdam LJC, Rodenhuis S, van Tellingen O, et al. Validation of a limited sampling model for carboplatin in a high-dose chemotherapy combination. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1994; 35; 179-81.

⁷⁸ Ghazal-Aswad S, Calvert AH, Newell DR. A single-sample assay for the estimation of the area under the free carboplatino plasma concentration versus time curve. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1996; 37(5); 429-34.

-
- ⁷⁹ Miyazaki M, Fujiwara Y, Takahashi T, Isobe T, Ohune T, et al. Limited sampling models for estimation of the carboplatin area under the curve. *Anticancer Res.* 1997; 17(6D); 4571-5.
- ⁸⁰ Asai G, Ando Y, Saka H, Ando M, Sugiura S, Sakai S et al. Estimation of the area under the concentration-versus-time curve of carboplatino following irinotecan using a limited sampling model. *Eur J Clin Pharmacol.* 1998; 54(9-10); 725-7.
- ⁸¹ Shen M, Schilder RJ, Obasaju C, Gallo JM. Population pharmacokinetic and limited sampling models for carboplatino administered in high-dose combination regimens with peripheral blood stem cell support. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2002; 50(3); 243-50.
- ⁸² Duffull SB, Begg EJ, Robinson BA, et al. A sequential Bayesian algorithm for dose individualisation of carboplatin. *Cancer Chemother Pharmacol* 1997; 39: 317-26.
- ⁸³ Guillet P, Monjanel S, Nicoara A, Duffaud F, Lacarelle B, Bagarry-Liegey D, et al. A Bayesian dosing method for carboplatin given by continuous infusion over 120 h. *Cancer Chemother Pharmacol* 1997; 40; 143-9.
- ⁸⁴ Huitema AD, Mathôt RA, Tibben MM, Schellens JH, Rodenhuis S, Beijnen JH. Validation of techniques for the prediction of carboplatin exposure: application of Bayesian methods. *Clin Pharmacol Ther.* 2000; 67(6); 621-30.
- ⁸⁵ Maddox DA, Brenner BM: Glomerular ultrafiltration. En: Brenner BM, Rector FC, eds. *Brenner and Rector's The Kidney Vol 1.* Philadelphia, USA: WB Saunders, 2004; 353-412.
- ⁸⁶ Perrone RD, Steinman TI, Beck GJ, Skibinski CI, Royal HD, Lawlor M, Hunsicker LG: Utility of radioisotopic filtration markers in chronic renal insufficiency: simultaneous comparison of 125I-iothalamate, 169Yb-DTPA, 99mTc-DTPA, and inulin. *The Modification of Diet in Renal Disease Study.* *Am J Kidney Dis.* 1990; 16; 224-35, 1990.
- ⁸⁷ Gunn IR. Biological variation of serum and urine creatinine and creatinine clearance. *Ann Clin Biochem.* 1989; 26; 302-3.

⁸⁸ Weber JA, Van Zanten AP: Interferences in current methods for measurements of creatinine. Clin Chem. 1991; 37; 695-700.

⁸⁹ Perrone RD, Madias NE, Levey AS. Serum creatinine as an index of renal function: New insights into old concepts. Clin Chem. 1992; 38; 1933–1953.

⁹⁰ Duncan L, Heathcote J, Djurdjev O, Levin A. Screening for renal disease using serum creatinine: who are we missing? Nephrol Dial Transplant. 2001; 16: 1042-6.

⁹¹ Lamb EJ, O’Riordan SE, Delaney MP. Kidney function in older people: pathology, assessment and management. Clin Chim Acta. 2003; 334: 25-40.

⁹² Swedko PJ, Clark HD, Paramsothy K, Akbari A: Serum creatinine is an inadequate screening test for renal failure in elderly patients. Arch Intern Med. 2003; 163: 356-60.

⁹³ Hartman AE. Accuracy of creatinine results reported by participants in the CAP Chemistry Survey Program. Archives of Pathology and Laboratory Medicine. 1985; 109: 1068–1071.

⁹⁴ Jaffe M. Uber den niederschlag, welchen pikrinsaure in normalen hrn erzeugt und uber eine neue reaccion des kreatinins. Physiol Chem 1886; 10: 391-400.

⁹⁵ Perazzi B, Angerosa M. Creatinine in blood: analytical quality and influence on the estimation of Glomerular Filtration Rate. Acta de bioquímica clínica latinoamericana. 2011; 45(2): 265-272.

⁹⁶ Cancer Therapy Evaluation Program. Follow-up for information letter regarding AUC-Based dosing of carboplatin [Internet]. 22 de Octubre de 2010. [citado 26 Febrero 2017]. Disponible en: https://ctep.cancer.gov/content/docs/carboplatin_information_letter.pdf

⁹⁷ Gowans EM, Fraser CG. Biological variation of serum and urine creatinine and creatinine clearance: ramifications for interpretation of results and patient care. Ann Clin Biochem. 1988; 25: 259-63.

⁹⁸ Payne RB. Creatinine clearance and glomerular filtration rate. Ann Clin Biochem. 2000; 37: 98-9.

⁹⁹ Jelliffe RW and Jelliffe SM: Estimation of Creatinine Clearance from Changing Serum Creatinine Levels. *Lancet*. 1971; 298 (7726); 710.

¹⁰⁰ Jelliffe R. Creatinine clearance Bedside estimate. *Ann Intern Med*. 1973; 79:604.

¹⁰¹ Jelliffe R. Estimation of creatinine clearance in patients with unstable renal function, without a urine specimen. *Am J Nephrol*. 2002; 22:320-4.

¹⁰² Seller-Pérez, G., et al. Concordancia en pacientes críticos entre las ecuaciones diseñadas para la estimación del filtrado glomerular y el aclaramiento de creatinina en orina de 24h. *Medicina Intensiva*. 2010; 34(5): 294-302.

¹⁰³ Roisin O’Cearbhaill. Special report. New Guidelines for Carboplatin Dosing. Newsletter Gynecologic Oncology Group. [internet] Abril 2012. [consultada 26 febrero 2017]. Disponible en: <http://www.gog.org/Spring2012newsletter.pdf>

¹⁰⁴ Nagao S, Fujiwara K, Imafuku N, Kagawa R, Kozuka Y, Oda T et al. Difference of carboplatin clearance estimated by the Cockcroft–Gault, Jelliffe, Modified-Jelliffe, Wright, or Chatelut formula. *Gynecol Oncol*. 2005; 99: 327–333.

¹⁰⁵ National Kidney foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39(1):S1–266.

¹⁰⁶ Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976; 16: 31–41.

¹⁰⁷ Ando Y, Saka HMA, Sakai S and Shimokata K. Adjustment of creatinine clearance improves accuracy of Calvert’s formula for carboplatin dosing. *Br J Cancer*. 1997; 76: 1067–1071.

¹⁰⁸ Okamoto H, Nagatomo A, Kunitoh H, Kunikane and Watanabe K. Prediction of carboplatin clearance: comparison of the performance of three formulae. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1998; 42: 307–312.

¹⁰⁹ Calvert AH. A review of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of combination carboplatin/paclitaxel. *Semin Oncol.* 1997; 24: S85–S90.

¹¹⁰ Levey, AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N and Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: A new prediction equation. *Ann Intern Med.* 1999; 130: 461–470.

¹¹¹ Salazar DE and Corcoran GB. Predicting creatinine clearance and renal drug clearance in obese patients from estimated fat-free body mass. *Am J Med.* 1988; 84: 1053–1060.

¹¹² Lesley A Inker, MD, MS Ronald D Perrone, MD. Assessment of kidney function. [Internet]. Waltham (MA): UpToDate; 2014 [consultada 26 febrero 2017]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>.

¹¹³ Wright JG, Boddy AV, Highley M, Fenwick J, McGill A, & Calvert AH. Estimation of glomerular filtration rate in cancer patients. *British journal of cancer.* 2001; 84(4): 452.

¹¹⁴ British Oncology Pharmacy Association. Guidance to Support BOPA Standards for Clinical Pharmacy Verification of Prescriptions for Cancer Medicines. v1.5. Revisado:5-2010. [consultada 26 febrero 2017]. Disponible en: <http://www.bopawebsite.org/publications/guidelines-standards>.

¹¹⁵ Leader, W. Greg, Tsuneo Tsubaki, and Mary HH Chandler. "Creatinine-clearance estimates for predicting gentamicin pharmacokinetic values in obese patients." *American journal of hospital pharmacy.* 1994; 51(17): 2125-2130.

¹¹⁶ The Modification of Diet in Renal Disease Study: design, methods, and results from the feasibility study. *Am J Kidney Dis.* 1992; 20:18-33.

¹¹⁷ Levey AS, Greene T, Kusek JW, Beck GJ. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine. *J Am Soc Nephrol.* 2000; 11 (suppl):A08028.

-
- ¹¹⁸ Lewis J, Agodoa L, Cheek D, Greene T, Middleton J, O'Connor D et al. Comparison of cross-sectional renal function measurements in African Americans with hypertensive nephrosclerosis and of primary formulas to estimate glomerular filtration rate. *Am J Kidney Dis.* 2001; 38: 744-53.
- ¹¹⁹ Bostom AG, Kronenberg F, Ritz E. Predictive performance of renal function equations for patients with chronic kidney disease and normal serum creatinine levels. *J Am Soc Nephrol.* 2002; 13: 2140-4.
- ¹²⁰ Vervoort G, Willems HL, Wetzels JF. Assessment of glomerular filtration rate in healthy subjects and normoalbuminuric diabetic patients: validity of a new (MDRD) prediction equation. *Nephrol Dial Transplant.* 2002; 17: 1909-13.
- ¹²¹ Pierrat A, Gravier E, Saunders C, Caira MV, Ait-Djafer Z, Legras B. Predicting GFR in children and adults: a comparison of the Cockcroft-Gault, Schwartz, and modification of diet in renal disease formulas. *Kidney Int.* 2003; 64: 1425-36.
- ¹²² Hallan S, Asberg A, Lindberg M, Johnsen H. Validation of the Modification of Diet in Renal Disease formula for estimating GFR with special emphasis on calibration of the serum creatinine assay. *Am J Kidney Dis.* 2004; 44: 84-93.
- ¹²³ Gracia S, Montañés R, Bover J, Cases A, Deulofeu R, Martín de Francisco AL, y col. Documento de consenso: Recomendaciones sobre la utilización de ecuaciones para la estimación del filtrado glomerular en adultos. *Nefrología.* 2006; 26(6), 658-65.
- ¹²⁴ Dowling, Thomás C., et al. Glomerular filtration rate equations overestimate creatinine clearance in older individuals enrolled in the Baltimore longitudinal study on aging: impact on renal drug dosing." *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy.* 2013; 33(9): 912-921.
- ¹²⁵ Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009; 150: 604-12.
- ¹²⁶ Miller WG, Myers GL, Ashwood ER, et al. Creatinine measurement: state of the art in accuracy and interlaboratory harmonization. *Arch Pathol Lab Med.* 2005; 129: 297-304.

¹²⁷ White SL, Polkinghorne KR, Atkins RC, Chadban SJ. Comparison of the Prevalence and Mortality Risk of CKD in Australia Using the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) and Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study GFR Estimating Equations: The AusDiab (Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle) Study. *Am J Kidney Dis.* 2010; 55(4): 660-70.

¹²⁸ White CA, Akbari A, Doucette S, Fergusson D, Knoll GA. Estimating glomerular filtration rate in kidney transplantation: Is the new chronic kidney disease epidemiology collaboration equation any better? *Clin Chem.* 2010; 56: 474-7.

¹²⁹ Lane BR, Demirjian S, Weight CJ, Larson BT, Poggio ED, Campbell SC. Performance of the Chronic Kidney Disease-Epidemiology Study Equations for Estimating Glomerular Filtration Rate Before and After Nephrectomy. *J Urol* 2010; 183: 896-902.

¹³⁰ Orskov B, Borresen ML, Feldt-Rasmussen B, Østergaard O, Laursen I, Strandgaard S. Estimating glomerular filtration rate using the new CKD-EPI equation and other equations in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Nephrol.* 2010 ;31: 53-7.

¹³¹ Montañés R, Samper AO, Gracia S, Bover J, Ballarín JA. Valoración de la nueva ecuación CKD-EPI para la estimación del filtrado glomerular. *Nefrología* 2010; 30(2):185-94.

¹³² Johnson D. Caring for Australians with Renal Impairment (CARI). The CARI guidelines. Evaluation of renal function. *Nephrology (Carlton).* 2005;10(4):133-76.

¹³³ Eppenga, Willemijn L, et al. Drug therapy management in patients with renal impairment: how to use creatinine-based formulas in clinical practice. *Eur J Cancer* 2016; 72(12): 1433-1439.

¹³⁴ Bookman MA, McGuire III WP, Kilpatrick D, et al. Carboplatin and paclitaxel in ovarian carcinoma: a phase I study of the Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol.* 1996; 14(6):1895–902.

¹³⁵ Anglada-Martínez H, Riu-Viladoms G, do Pazo-Oubiña F, Molas-Ferrer G, Mangues-Bafalluy I, Codina-Jané C, Creus-Baró N. Dosing of chemotherapy in obese and cachectic patients: results of a national survey. *Int J Clin Pharm.* 2014 Jun; 36(3):589-95.

-
- ¹³⁶ Nyman HA, Dowling TC, Hudson JQ, Peter WL, Joy MS, Nolin TD. Comparative evaluation of the Cockcroft-Gault Equation and the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) study equation for drug dosing: an opinion of the Nephrology Practice and Research Network of the American College of Clinical Pharmacy. *Pharmacotherapy*. 2011; 31(11):1130-44.
- ¹³⁷ Shepherd ST, Gillen G, Morrison P, Forte C, Macpherson IR, White JD, Mark PB. Performance of formulae based estimates of glomerular filtration rate for carboplatin dosing in stage 1 seminoma. *Eur J Cancer*. 2014 Mar; 50(5):944-52.
- ¹³⁸ National Kidney Disease Education Program: CKD and drug dosing: Information for providers. [internet]. [consultado 26 de Febrero 2017]. Disponible en:
at: <http://www.niddk.nih.gov/health-information/health-communication-programs/nkdep/a-z/ckd-drug-dosing/Pages/CKD-drug-dosing.aspx>
- ¹³⁹ Ainsworth NL, Marshall A, Hatcher H, Whitehead L, Whitfield GA, Earl HM. Evaluation of glomerular filtration rate estimation by Cockcroft-Gault, Jelliffe, Wright and Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) formulae in oncology patients. *Ann Oncol*. 2012; 23(7):1845-53.
- ¹⁴⁰ Shord SS, Bressler LR, Radhakrishnan L, Chen N, Villano JL. Evaluation of the Modified Diet in Renal Disease equation for calculation of carboplatin dose. *Ann Pharmacother*. 2009; 43(2):235-41.
- ¹⁴¹ Lin J, Knight EL, Hogan ML, Singh AK. A comparison of prediction equations for estimating glomerular filtration rate in adults without kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2003; 14(10): 2573-80.
- ¹⁴² Verhave JC, Fesler P, Ribstein J, du Cailar G, Mimran A. Estimation of renal function in subjects with normal serum creatinine levels: influence of age and body mass index. *Am J Kidney Dis*. 2005; 46:233-41.
- ¹⁴³ Froissart M, Rossert J, Jacquot C, Paillard M, Houillier P. Predictive performance of the modification of diet in renal disease and CockcroftGault equations for estimating renal function. *J Am Soc Nephrol*. 2005; 16:763-73.

¹⁴⁴ Rigalleau V, Lasseur C, Perlemoine C, Barthe N, Raffaitin C, de La Faille R, et al. A simplified CockcroftGault formula to improve the prediction of the glomerular filtration rate in diabetic patients. *Diabetes Metab.* 2006; 32:56-62.

¹⁴⁵ Cirillo M, Anastasio P, De Santo NG. Relationship of gender, age, and body mass index to errors in predicted kidney function. *Nephrol Dial Transplant.* 2005; 20:1791-8.

¹⁴⁶ Chudleigh RA, Dunseath G, Peter R, Harvey JN, Ollerton RL, Luzio S, Owens DR. Influence of body weight on the performance of glomerular filtration rate estimators in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2008; 31:479.

¹⁴⁷ Rostoker G, Andrivet P, Pham I, Griuncelli M, Adnot S. A modified CockcroftGault formula taking into account the body surface area gives a more accurate estimation of the glomerular filtration rate. *J Nephrol.* 2007;20: 576-85.

¹⁴⁸ Organización Mundial de la Salud. Obesidad y sobrepeso. [Internet]. [consultada 26 febrero 2017]. Disponible en: <http://www.who.int/topics/obesity/es>.

¹⁴⁹ Leykin Y, Miotto L, Pellis T. Pharmacokinetic considerations in the obese. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2011; 25(1):27-36.

¹⁵⁰ Benegas JR, Rodríguez-Artalejo F. Estudio de Nutrición y Riesgo Cardiovascular en España (ENRICA). [Internet]. [consultada 26 febrero 2017]. Disponible en: http://premsa.gencat.cat/pres_fsvp/docs/2011/07/11/17/21/3a4a4254-d025-45d1-b8d4-40a42c0f852f.pdf.

¹⁵¹ Salas-Salvadó J, Rubio MA, Barbany M, Moreno B; Grupo Colaborativo de la SEEDO. Consenso SEEDO 2007 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios. *Med Clin (Barc).* 2007; 128:184-96.

¹⁵² Ewertz, M. et al. Effect of obesity on prognosis after early-stage breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29: 25–31.

-
- ¹⁵³ Bastarrachea, J., Hortobagyi, G. N., Smith, T. L., Kau, S. W. & Buzdar, A. U. Obesity as an adverse prognostic factor for patients receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Ann. Intern. Med.* 1994; 120: 18–25.
- ¹⁵⁴ Niraula, S., Ocana, A., Ennis, M. & Goodwin, P. J. Body size and breast cancer prognosis in relation to hormone receptor and menopausal status: a meta-analysis. *Breast Cancer Res. Treat.* 2012; 134: 769–781.
- ¹⁵⁵ Calle, E. E., Rodriguez, C., Walker-Thurmond, K. & Thun, M. J. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U. S. adults. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 1625–1638.
- ¹⁵⁶ Hanley MJ, Abernethy DR, Greenblatt DJ. Effect of obesity on the pharmacokinetics of drugs in humans. *Clin Pharmacokinet.* 2010; 49(2):71-87.
- ¹⁵⁷ Morrish GA, Pai MP, Green B. The effects of obesity on drug pharmacokinetics in humans. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2011; 7(6):697-706.
- ¹⁵⁸ Duffull SB, Dooley MJ, Green B, Poole SG, Kirkpatrick CM. A standard weight descriptor for dose adjustment in the obese patient. *Clin Pharmacokinet.* 2004; 43(15):1167-78.
- ¹⁵⁹ Green B, Duffull SB. What is the best size descriptor to use for pharmacokinetic studies in the obese? *Br J Clin Pharmacol.* 2004; 58:119-33.
- ¹⁶⁰ Du Bois D, Du Bois EF. Clinical calorimetry: tenth paper. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Arch Intern Med.* 1916; 17: 863
- ¹⁶¹ Mosteller RD. Simplified calculation of body-surface area. *N Engl J Med.* 1987; 317: 1098
- ¹⁶² Boyd E. The growth of the surface area of the human body, University of Minnesota Press, Minneapolis 1935. *Journal of the American Statistical Association.* 1936.
- ¹⁶³ Gehan EA, George SL. Estimation of human body surface area from height and weight. *Cancer Chemother Rep.* 1970; 54:225.

¹⁶⁴ Haycock GB, Schwartz GJ, Wisotsky DH. Geometric method for measuring body surface area: A height weight formula validated in infants, children and adults. *J Pediatr.* 1978; 93:62.

¹⁶⁵ Field KM, Kosmider S, Jefford M, et al. Chemotherapy dosing strategies in the obese, elderly, and thin patient: results of a nationwide survey. *J Oncol Pract.* 2008; 4: 108-13.

¹⁶⁶ Griggs JJ, Sorbero MES, Lyman GH. Undertreatment of obese women receiving breast cancer chemotherapy. *Arch Int Med* 2005; 165: 1267–73.

¹⁶⁷ Madarnas Y, Sawka CA, Franssen E, Bjarnason GA. Are medical oncologists biased in their treatment of the large woman with breast cancer? *Breast Cancer Res Treat.* 2001; 66:123–33.

¹⁶⁸ Raman, Rachna, et al. "Effect of Body Mass Index—and Actual Weight—Based Neoadjuvant Chemotherapy Doses on Pathologic Complete Response in Operable Breast Cancer." *Clinical breast cancer.* 2016; 16(6): 480-486.

¹⁶⁹ Devine BJ. Gentamicin therapy. *Drug Intell Clin Pharm.* 1974; 8: 650-5.

¹⁷⁰ Rathbun EN, Pace N. The determination of total body fat by means of the body specific gravity. *J Biol Chem.* 1945; 158: 667–76.

¹⁷¹ Garrow J, Webster J. Quetelet's index (W/H) as a measure of fatness. *Int J Obes* 1985; 9: 147–53.

¹⁷² Janmahasatian S, Duffull SB, Ash S, et al. Quantification of lean body weight. *Clin Pharmacokinet* 2005; 44: 1051-65.

¹⁷³ Green B, Duffull SB. Caution when lean body weight is used as a size descriptor for obese subjects. *Clin Pharmacol Ther.* 2002; 72: 743-4.

¹⁷⁴ Han PY, Duffull SB, Kirkpatrick CM, et al: Dosing in obesity: A simple solution to a big problem. *Clin Pharmacol Ther* 82:505-508, 2007.

-
- ¹⁷⁵ Reeves GK, Pirie K, Beral V, et al. La incidencia de cancer y la mortalidad en relación con el índice de masa corporal en el Estudio del Millón de Mujeres: estudio de cohorte. *BMJ*. 2007; 335: 1134.
- ¹⁷⁶ Hanna R. K., et al. Predictors of reduced relative dose intensity and its relationship to mortality in women receiving multi-agent chemotherapy for epithelial ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* 2013; 129: 74–80.
- ¹⁷⁷ Sinicrope F. A., et al. Body mass index at diagnosis and survival among colon cancer patients enrolled in clinical trials of adjuvant chemotherapy. *Cancer*. 2013; 119: 1528–1536.
- ¹⁷⁸ Lyman G. H., Dale D. C. & Crawford J. Incidence and predictors of low dose-intensity in adjuvant breast cancer chemotherapy: a nationwide study of community practices. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21; 4524–4531.
- ¹⁷⁹ Lyman GH., Dale DC., Friedberg J., Crawford J. & Fisher R. I. Incidence and predictors of low chemotherapy dose-intensity in aggressive non-Hodgkin's lymphoma: a nationwide study. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22:4302–4311.
- ¹⁸⁰ Lyman GH. Impact of chemotherapy dose intensity on cancer patient outcomes. *J. Natl Compr. Canc. Netw.* 2009 ; 7 : 99–108.
- ¹⁸¹ Griggs JJ., et al. Effect of patient socioeconomic status and body mass index on the quality of breast cancer adjuvant chemotherapy. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25:277–284.
- ¹⁸² Berclaz G, Li S, Price KN, et al. Body mass index as a prognostic feature in operable breast cancer: the International Breast Cancer Study Group experience. *Ann Oncol.* 2004; 15:875.
- ¹⁸³ Rosner GL, Hargis JB, Hollis DR, et al. Relationship between toxicity and obesity in women receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer: results from cancer and leukemia group B study 8541. *J Clin Oncol.* 1996; 14: 3000.
- ¹⁸⁴ Colleoni M, Li S, Gelber RD, et al. Relation between chemotherapy dose, oestrogen receptor expression, and body-mass index. *Lancet.* 2005; 366:1108.

¹⁸⁵ Au-Yeung G, Webb PM, DeFazio A, et al. Impact of obesity on chemotherapy dosing for women with advanced stage serous ovarian cancer in the Australian Ovarian Cancer Study (AOCS). *Gynecol Oncol*. 2014; 133:16.

¹⁸⁶ Horowitz NS, Wright AA. Impact of obesity on chemotherapy management and outcomes in women with gynecologic malignancies. *Gynecol Oncol*. 2015; 138:201.

¹⁸⁷ Bandera EV, Lee VS, Rodriguez-Rodriguez L, et al. Impact of Chemotherapy Dosing on Ovarian Cancer Survival According to Body Mass Index. *JAMA Oncol*. 2015; 1:737.

¹⁸⁸ Dignam JJ, Polite BN, Yothers G, et al. Body mass index and outcomes in patients who receive adjuvant chemotherapy for colon cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2006; 98:1647.

¹⁸⁹ Hourdequin KC, Schpero WL, McKenna DR, et al. Toxic effect of chemotherapy dosing using actual body weight in obese versus normal-weight patients: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol*. 2013; 24:2952.

¹⁹⁰ Judith A. Smith. The Controversy Remains, a Consensus Is Needed: How to Assess Renal Function for Dosing Carboplatin. *Hematology/Oncology Pharmacy Association Newsletter* 2010. [Internet]. [consultada 26 febrero 2017]. Disponible en: <http://www.hoparx.org/images/hopa/membership/newsletters/Volume-7-Issue-4-2010.pdf>

¹⁹¹ Demirovic JA, Pai AB, Pai MP: Estimation of creatinine clearance in morbidly obese patients. *Am J Health Syst Pharm*. 2009; 66:642-648.

¹⁹² Wilhelm SM, Kale-Pradhan PB. Estimating creatinine clearance: a meta-analysis. *Pharmacotherapy*. 2011; 31(7):658-64.

¹⁹³ Nelson WK, Formica RN Jr, Cooper DL, Schwartz PE, Rutherford TJ. An analysis of measured and estimated creatinine clearance rates in normal weight, overweight, and obese patients with gynecologic cancers. *J Oncol Pharm Pract*. 2012; 18(3):323-32.

¹⁹⁴ Winter MA, Guhr KN, Berg GM. Impact of various body weights and serum creatinine concentrations on the bias and accuracy of the Cockcroft-Gault equation. *Pharmacotherapy*. 2012; 32(7):604-12.

¹⁹⁵ Park EJ, Pai MP, Dong T, Zhang J, Ko CW, Lawrence, et al. The influence of body size descriptors on the estimation of kidney function in normal weight, overweight, obese, and morbidly obese adults. *Annals of Pharmacotherapy*. 2012; 46(3), 317-328.

¹⁹⁶ Herrington JD, Tran HT, Riggs MW. Prospective evaluation of carboplatin AUC dosing in patients with a BMI ≥ 27 or cachexia. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2006 Jan; 57(2):241-7.

¹⁹⁷ Kaag, D. Carboplatin dose calculation in lung cancer patients with low serum creatinine concentrations using CKD-EPI and Cockcroft–Gault with different weight descriptors. *Lung Cancer*. 2013; 79(1): 54-58.

¹⁹⁸ Ekhart C, Rodenhuis S, Schellens JH, Beijnen JH, Huitema AD. Carboplatin dosing in overweight and obese patients with normal renal function, does weight matter? *Cancer Chemother Pharmacol*. 2009; 64(1):115-22.

¹⁹⁹ Bouquegneau A, Vidal-Petiot E, Moranne O, Mariat C, Boffa JJ, Vrtovsni F et al. Based equations for the adjustment of drug dosage in an obese population." *British journal of clinical pharmacology*. 2016: 81(2): 349-361.

²⁰⁰ FDA Approved Drug Products. Carboplatin dosing. [Internet]. 27 de noviembre 2015. [consultada 26 febrero 2017]. Disponible en: <http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDER/ucm228974.htm>

²⁰¹ Griggs JJ, Mangu PB, Anderson H, Balaban EP, Dignam JJ, et al. American Society of Clinical Oncology. Appropriate chemotherapy dosing for obese adult patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2012; 1; 30(13):1553-61.

²⁰² Chagnac A, Weinstein T, Herman M, et al. The effect of weight loss on renal function in patients with severe obesity. *J Am Soc Nephrol*. 2003; 14(6): 1480–1486.

²⁰³ Ramírez Roig C, Barceló Cárcelos A, Turrez Frieiro EV, Olmos Jiménez R, Alonso Romero JL, Díaz-Carrasco MS. Dosificación de carboplatino en pacientes obesos. I Congreso Nacional de Oncología Médica y Farmacia Oncológica. Tendiendo Puentes. Toledo, España, Noviembre 2013. Póster.

²⁰⁴ Memoria del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca del año 2007. Actualizado: 1-2007. [Internet]. [consultada 26 febrero 2017]. Disponible en: <http://www.murciasalud.es/pagina.php?id=45991&idsec=347>.

²⁰⁵ Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. 1982; 5:649-55.

²⁰⁶ Hryniuk W, Goodyear M. The calculation or received dose intensity. *J Clin Oncol* 1990; 8: 1935-37.

²⁰⁷ Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 4.0. National Cancer Institute 2013. [Internet]. [consultada 26 febrero 2017]. Disponible en: http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_8.5x11.pdf

²⁰⁸ Instituto Nacional de Estadística. Encuesta Europea de Salud en España Año 2014. [Internet]. 21 de octubre de 2015. [consultada 26 febrero 2017]. Disponible en: <http://www.ine.es/prensa/np937.pdf>

²⁰⁹ Aranceta-Bartrina, J., Pérez-Rodrigo, C., Alberdi-Aresti, G., Ramos-Carrera, N., & Lázaro-Másedo, S. Prevalencia de obesidad general y obesidad abdominal en la población adulta española (25–64 años) 2014–2015: estudio ENPE. *Revista Española de Cardiología*. 2016; 69(6):579-587.

²¹⁰ López Hernández, F. A., & Ruiz Marín, M. El factor espacial como determinante de la obesidad en la Región de Murcia. Departamento de Métodos Cuantitativos e Informáticos Universidad Politécnica de Cartagena. [Internet]. Enero de 2015. [consultada 26 febrero 2017]. Disponible en: <https://www.researchgate.net/publication/26524962> El factor espacial como determinante de la obesidad en la Region de Murcia.

²¹¹ Chirlaque MD, Tortosa J, Valera I, Párraga E, Salmerón D, Navarro C. Incidencia de cáncer en la Región de Murcia. Periodo 2008-2009. [Internet]. Noviembre de 2012. [consultada 26 febrero 2017]. Disponible en: <http://www.murciasalud.es>.

²¹² Polednak, Anthony P. "Estimating the number of US incident cancers attributable to obesity and the impact on temporal trends in incidence rates for obesity-related cancers." *Cancer detection and prevention*. 2008; 32(3): 190-199.

²¹³ Modesitt, S. C., Tian, C., Kryscio, R., Thigpen, J. T., Randall, M. E., et al. Impact of body mass index on treatment outcomes in endometrial cancer patients receiving doxorubicin and cisplatin: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecologic oncology*. 2007: 105(1); 59-65.

²¹⁴ Japan Society for the Study of Obesity. New criteria for 'Obesity Disease' in Japan. *Circ J*.2002; 66:987–992.

²¹⁵ Cuesta-Grueso, C, Poquet-Jornet JE, Gasent Blesa JM, Valdivia Perez A, Moreno Royo L. Toxicity and effectiveness of carboplatin in obese or overweight patients with ovarian cancer. *Eur J Clin Pharm* 2015; 17(6): 402-10.

²¹⁶ Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, Grosse Y, Bianchini F, Straif K. Body Fatness and Cancer. Viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med*. 2016; 375(8):794-798.

²¹⁷ Chirlaque MD, Tortosa J, Valera I, Párraga E, Salmerón D, Navarro C. Cáncer de ovario en la Región de Murcia. [Internet]. Noviembre de 2012. [consultada 26 febrero 2017]. Disponible en: <http://www.murciasalud.es>

²¹⁸ Salmerón D, Chirlaque MD, Cruz MJ, Valera I, Párraga ME, Tortosa J, Navarro C. Incidencia y tendencia de los tumores relacionados con el tabaco. Región de Murcia, 1983-2007. Murcia: Consejería de Sanidad y Política Social, 2013. Informes Epidemiológicos 6/13.

²¹⁹ S. Novello, F. Barlesi, R. Califano, T. Cufer, S. Ekman, M. Giaj Levra. Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2016; 27 (suppl 5): v1-v27.

²²⁰ NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non-Small Cell Lung Cancer. [Internet]. Noviembre de 2016. [consultada 26 febrero 2017]. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf

²²¹ Du Bois A., Lück HJ., Meier W., Adams HP., et al. A randomized clinical trial of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 2003; 95(17): 1320-1329.

²²² NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Epithelial Ovarian Cancer/Fallopian Tube Cancer/Primary Peritoneal Cancer & Less Common Histopathologies. [Internet]. Enero de 2016. [consultada 26 febrero 2017]. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian_blocks.pdf

²²³ Bellmunt J., de Wit R., Albanell J., et al. A feasibility study of carboplatin with fixed dose of gemcitabine in 'unfit' patients with advanced bladder cancer. *European Journal of Cancer*. 2001; 37(17): 2212-2215.

²²⁴ Sederholm C., Hillerdal, G., Lamberg K., Kölbeck K., et al. Phase III trial of gemcitabine plus carboplatin versus single-agent gemcitabine in the treatment of locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: The Swedish Lung Cancer Study Group. *Journal of Clinical Oncology*. 2005; 23(33), 8380-8388.

²²⁵ NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Bladder Cancer. [Internet]. Diciembre de 2016. [consultada 26 febrero 2017]. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bladder.pdf

²²⁶ J. Bellmunt, A. Orsola, J. J. Leow, T. Wiegel, M. De Santis, A. Horwich. Bladder Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2014; 25 (3): 40-48.

²²⁷ Okamoto, H., Watanabe, K., Kunikane, H., Yokoyama, A., et al. Randomised phase III trial of carboplatin plus etoposide vs split doses of cisplatin plus etoposide in elderly or poor-risk patients with extensive disease small-cell lung cancer: JCOG 9702. *British journal of cancer*. 2017; 97(2): 162-169.

²²⁸ Viren, M., Liippo, K., Ojala, A., Helle, L., Hinkka, et al. Carboplatin and etoposide in extensive small cell lung cancer. *Acta Oncologica*. 1994; 33(8): 921-924.

²²⁹ Socinski, M. A., Smit, E. F., Lorigan, P., Konduri, K et al. Phase III study of pemetrexed plus carboplatin compared with etoposide plus carboplatin in chemotherapy-naive patients with extensive-stage small-cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2009; 27(28):4787-4792.

²³⁰ Cuesta-Grueso C, Díaz-X MS, Burgos-San José A, Cajaraville-X G, Poquet-Jornet JE, Gasent-Blesa JM. Encuesta sobre criterios de dosificación del carboplatino en España. IV Congreso Nacional de Oncología Médica y Farmacia Oncológica. Tendiendo Puentes". Toledo, España, Noviembre 2016. Póster.

²³¹ Alberts DS, Dorr RT. New Perspectives on an Old Friend: Optimizing Carboplatin for the Treatment of Solid Tumors. *Oncologist*. 1998;3(1):15-34.

²³² Murray, Anthony W., et al. "Assessment of glomerular filtration rate measurement with plasma sampling: a technical review." *Journal of nuclear medicine technology*. 2013; 41(2): 67-75.

²³³ Stevens LA, Levey AS. Measured GFR as a confirmatory test for estimated GFR. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20:2305.

²³⁴ Quinton A, Lewis P, Ali P, Morgan C, Bertelli G. A comparison of measured and estimated glomerular filtration rate for carboplatin dose calculation in stage I testicular seminoma. *Med Oncol*. 2013; 30(3):661.

²³⁵ Cathomas R, Klingbiel D, Geldart TR, Mead GM, Ellis S, Wheeler M, Simmonds P, Nagaraj N, von Moos R et al. Relevant risk of carboplatin underdosing in cancer patients with normal renal function using estimated GFR: lessons from a stage I seminoma cohort. *Ann Oncol*. 2014;25(8):1591-7.

²³⁶ Lesley A Inker, Ronald D Perrone. Assessment of kidney function. [Internet]. Waltham (MA): UpToDate; 2014 [consultada 26 febrero 2017]. Disponible en: [http:// www.uptodate.com/](http://www.uptodate.com/).

²³⁷ Ix JH, Wassel CL, Stevens LA, et al. Equations to estimate creatinine excretion rate: the CKD epidemiology collaboration. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011; 6:184.

²³⁸ O'Connell MB, Dwinell AM, Bannick-Mohrland SD. Predictive performance of equations to estimate creatinine clearance in hospitalized elderly patients. *Ann Pharmacother* 1992;26:627– 35.

²³⁹ Drusano GL, Muncie HL, Hoopes JM, Damron DJ, Warren JW. Commonly used methods of estimating creatinine clearance are inadequate for elderly debilitated nursing home patients. *J Am Geriatr Soc* 1988; 36:437–41.

²⁴⁰ US Food and Drug Administration. Preliminary Concept Paper: Pharmacokinetics in Patients with Impaired Renal Function—Study Design, Data Analysis and Impact on Dosing and Labeling. [Internet]. Marzo de 2008. [consultada 26 febrero 2017]. Disponible en: <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/08/briefing/2008-4351b1-01-FDA.pdf>.

²⁴¹ Richardson, Michelle M. "Precision versus approximation: the trade off in assessing kidney function and drug dosing." *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 2010; 30(8): 758-761.

²⁴² Center for Drug Evaluation and Research, U.S. Food and Drug Administration. Guidance for industry. Pharmacokinetics in patients with impaired renal function—study design, data analysis, and impact on dosing and labeling. [Internet]. Mayo de 1998. [consultada 26 febrero 2017]. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm072127.pdf>. Accessed June 30, 2010

²⁴³ European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of the pharmacokinetics of 4 medicinal products in patients with decreased renal function. [Internet]. Febrero de 2014. [consultada 26 febrero 2017]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/02/WC500162133.pdf.

²⁴⁴ Jon Herrington, Judith Smith, Scott Soefje. Carboplatin Dosing A-U-C is as Easy as 1-2-3. *Hematology/Oncology Pharmacy Association* (2014). [Internet]. 20 de enero de 2014. [consultada 26 febrero 2017]. Disponible en: <http://central.hoparx.org/HigherLogic/System/DownloadDocumentFile.ashx?DocumentFileKey=33dc99fc-97f5-403b-a29b-a2f7c87e73b0>

²⁴⁵ Dooley, M. J., Singh, S., & Rischin, D. Rounding of low serum creatinine levels and consequent impact on accuracy of bedside estimates of renal function in cancer patients. *British journal of cancer*. 2004; 90(5): 991-995.

²⁴⁶ Smythe, M., Hoffman, J., Kizy, K., & Dmuchowski, C. Estimating creatinine clearance in elderly patients with low serum creatinine concentrations. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 1994; 51(2): 198-204.

²⁴⁷ Roisin O'Cearbhaill, MD and Paul S. Sabbatini, MD. Memorial Sloan Kettering Cancer Center. New Guidelines for Carboplatin Dosing. [Internet]. 1 de septiembre de 2012. [consultada 26 febrero 2017]. Disponible en: <https://www.mskcc.org/clinical-updates/new-guidelines-carboplatin-dosing>.

²⁴⁸ Hanley MJ, Abernethy DR, Greenblatt DJ. Effect of obesity on the pharmacokinetics of drugs in humans. *Clin Pharmacokinet*. 2010; 49: 71–87.

²⁴⁹ Saracino A, Morrone LF, Suriano V, Fanelli M, Rubini G, Coratelli P. A simple method for correcting overestimated glomerular filtration rate in obese subjects evaluated by the Cockcroft and Gault formula: a comparison with 51Cr EDTA clearance. *Clin Nephrol*. 2004; 62: 97–103.

²⁵⁰ Pai MP. Estimating the glomerular filtration rate in obese adult patients for drug dosing. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2010; 17: 53–62.

²⁵¹ Wright JD, Tian C, Mutch DG, et al. Carboplatin dosing in obese women with ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*. 2008; 109(3):353-8.

²⁵² Matthews KS, Straughn JM, Jr., Kemper MK, et al. The effect of obesity on survival in patients with ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2009; 112(2):389-93.

²⁵³ Kashiwabara, K., Yamane, H., & Tanaka, H. Toxicity and prognosis in overweight and obese women with lung cancer receiving carboplatin-paclitaxel doublet chemotherapy. *Cancer investigation*. 2013; 31(4), 251-257.

²⁵⁴ García Palomo, M. G., Clemente, Y. C., Fernández, R. D., Sesmero, J. M., Bolaños, A. I., & Muniesa, B. H. Análisis retrospectivo de la dosificación de carboplatino y relación con su toxicidad en pacientes oncológicos. *Farmacia Hospitalaria*. 2007; 31(4): 218-222.

²⁵⁵ Kamimura, K., Matsumoto, Y., Zhou, Q., Moriyama, M., & Saijo, Y. Myelosuppression by chemotherapy in obese patients with gynecological cancers. *Cancer chemotherapy and pharmacology*. 2016;78(3): 633-641.

²⁵⁶ Gutierrez F., Gonzalez-de-la-Fuente GA., Nazco GJ., Oramás J., et al. (2016). Hematological toxicity of carboplatin for gynecological cancer according to body mass index. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2016;1:7.

²⁵⁷ Barrett SV., Paul J., Hay A., Vasey PA., Kaye SB., & Glasspool RM. Does body mass index affect progression-free or overall survival in patients with ovarian cancer? Results from SCOTROC I trial. *Annals of oncology*. 2008: 19(5); 898-902.

²⁵⁸ Miyahara T., Mochinaga S., Kimura S., Aragane N., et al. Effects of tumor type, degree of obesity, and chemotherapy regimen on chemotherapy dose intensity in obese cancer patients. *Cancer chemotherapy and pharmacology*. 2013; 71(1):175-182.

²⁵⁹ Brown, Daniel L., Andrew J. Másselink, and Christina D. Lalla. "Functional range of creatinine clearance for renal drug dosing: a practical solution to the controversy of which weight to use in the Cockcroft-Gault equation." *Annals of Pharmacotherapy*. 2013; 47 (7-8): 1039-1044.

²⁶⁰ Carboplatin Monograph for Professionals - Drugs.com [Internet]. Drugs.com. 2017 [consultado 26 Febrero 2017]. Disponible en: <https://www.drugs.com/monograph/carboplatin.html>

²⁶¹ National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Neuropatía diabética. [Internet]. [consultado 26 Febrero 2017]. Disponible en: <https://www.niddk.nih.gov/health-information/informacion-de-la-salud/diabetes/prevenir-problemas-diabetes/neuropatas-diabeticas-dano-nervios-personas-diabetes>

²⁶² Robert S Rosenson, MD. Statins: Actions, side effects, and administration. UpToDate; 2017 [consultada 26 febrero 2017]. Disponible en:

https://www.uptodate.com/contents/statins-actions-side-effects-and-administration?source=search_result&search=estatinas&selectedTitle=1~150

²⁶³ Schwartz, Joanna, Beth Toste, and Don S. Dizon. "Chemotherapy toxicity in gynecologic cancer patients with a body surface area (BSA)> 2 m²." *Gynecologic oncology*. 2009; 114(1): 53-56.

²⁶⁴ Pavelka JC, Brown RS, Karlan BY, Cass I, Leuchter RS, Legasse LD, et al. Effect of obesity on survival in epithelial ovarian cancer. *Cancer* 2006; 107:1520–4.

²⁶⁵ Backes FJ, Nagel CI, Bussewitz E, Donner J, Hade E, Salani R. The impact of body weight on ovarian cancer outcomes. *Int J Gynecol Cancer*. 2011; 21(9):1601-1605.

²⁶⁶ Burger, Robert A., et al. "Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer." *New England Journal of Medicine*. 2011; 365(26): 2473-2483.

²⁶⁷ Oza, Amit M., et al. "Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): overall survival results of a phase 3 randomised trial." *The Lancet Oncology*. 2015; 16(8): 928-936.

²⁶⁸ Vinorelbine - FDA prescribing information, side effects and uses [Internet]. *Drugs.com*. 2017 [consultado 26 Febrero2017]. Disponible en: <https://www.drugs.com/pro/vinorelbine.html>
<https://www.drugs.com/pro/vinorelbine.html>

²⁶⁹ Ardizzoni A, Boni L, Tiseo M, Fossella FV, Schiller JH, Paesmans M et al. "Cisplatin- versus carboplatin-based chemotherapy in first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: an individual patient data meta-analysis". *J Natl Cancer Inst*. 2007 Jun 6;99(11):847-57.

²⁷⁰ Socinski MA, Bondarenko I, Karaseva NA, Makhson AM, Vynnychenko I, Okamoto I et al. "Weekly nab-paclitaxel in combination with carboplatin versus solvent-based paclitaxel plus carboplatin as first-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer: final results of a phase III trial". *J Clin Oncol*. 2012 Jun 10;30(17):2055-62.