

Universidad CEU Cardenal Herrera

Departamento de Ciencias Biomédicas



**EFFECTIVIDAD Y TOXICIDAD
DE CARBOPLATINO
EN PACIENTES OBESOS
O CON SOBREPESO**

TESIS DOCTORAL

Presentada por:

Cristina Cuesta Grueso

Dirigida por:

Dr. Jaime Eduardo Poquet Jornet

Dr. Juan Manuel Gasent Blesa

VALENCIA

2016

Universidad CEU Cardenal Herrera

Departamento de Ciencias Biomédicas



**EFFECTIVIDAD Y TOXICIDAD
DE CARBOPLATINO
EN PACIENTES OBESOS
O CON SOBREPESO**

TESIS DOCTORAL

Presentada por:

Cristina Cuesta Grueso

Dirigida por:

Dr. Jaime Eduardo Poquet Jornet

Dr. Juan Manuel Gasent Blesa

VALENCIA

2016

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar quiero agradecer a mis directores, los Doctores Jaime E. Poquet y Juan M. Gasent, su tiempo, su apoyo, sus conocimientos, y su total confianza en mi capacidad para la realización de esta tesis.

Al CEIC del Hospital Universitario de La Ribera, por aceptar mi estudio para poderlo llevar a cabo.

A la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad CEU-Cardenal Herrera, por aceptar mi proyecto en el Consejo de Departamento de Ciencias Biomédicas. A Carmen Sánchez y a las Doctoras Verónica Veses y M^a Inmaculada Almansa, por facilitarme los trámites de inscripción y depósito de mi tesis. Agradecimiento a la Dra. Lucrecia Moreno, Vicedecana de Farmacia, por su interés y apoyo en mi trabajo de investigación.

Al Comité de Investigación de Marina Salud, por valorar positivamente mi proyecto y permitirme realizarlo en el Departamento de Salud de Denia.

A Antonio Valdivia porque sus conocimientos en estadística me han servido de apoyo para el análisis de mis resultados.

A Enrique España, clave en la obtención de los artículos que he necesitado para el análisis de la literatura científica relacionada con mi proyecto.

A mis padres, por brindarme la oportunidad de tener una carrera académica que ha sido la base de mi carrera profesional. Su paciencia ante tantas horas de estudio en mi vida. Siempre me han animado a seguir, convencidos de que yo podía conseguirlo. Gracias papá, sé que me escuchas. Gracias mamá. Es a vosotros a quien debo todos los valores y principios que me habéis inculcado desde pequeña. A vosotros, a quien debo toda la fuerza y energía que hacen falta para ver, en los obstáculos, oportunidades de superación.

A mi esposo, Jose, por afianzar mi seguridad, fundamental para desarrollar un gran proyecto como éste. Por creer en mi, en todo lo que me proponga. Por ser motor de mi vida.

A mi familia y amigos porque, sin saberlo, me dan fuerzas para afrontar los retos con ilusión.

A todos y cada uno, MUCHAS GRACIAS.

ABREVIATURAS

ASHP: American Society of Hospital Pharmacist

ASCO: American Society of Clinical Oncology

AUC: Área bajo la curva de concentraciones plasmáticas frente al tiempo

BUN: Nitrógeno ureico en sangre

CEIC: Comité Ético de Investigación Clínica

Cl: Aclaramiento

ClCr: Aclaramiento de creatinina

Clr: Aclaramiento renal

Crs: Creatinina sérica

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events

DTPA: Ácido dietilentriaminopentaacético

EDTA: Ácido. Etilendiaminotetraacético

EE: Enfermedad estable

FDA: Food and Drug Administration

FIGO: The International Federation of Gynecology and Obstetrics

GEDEFO: Grupo Español de Farmacia Oncológica

GOG: Gynecologic Oncology Group

CSF: Factores estimulantes de colonias de granulocitos

ID: Intensidad de dosis

IDMS: Dilución isotópica-espectrometría de masas (isotope dilution mass spectrometry)

IDR: Intensidad de dosis relativa

IMC: Índice de masa corporal

MDRD: Modified Diet in Renal Diseases

NAIVE: Pacientes tratados con quimioterapia de primera línea

NCCN: National Comprehensive Cancer Network

NCI: National Cancer Institute

OMS: Organización Mundial de la Salud (WHO: World Health Organization)

PE: Progresión de la enfermedad

PNT: Procedimientos normalizados de trabajo

PVL: Precio de venta del laboratorio

RAN: Recuento absoluto de neutrófilos

RAO: Retención aguda de orina

RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors

RIC: Rango intercuartílico

RC: Respuesta completa

RP: Respuesta parcial

SG: Supervivencia global

SLP: Supervivencia libre de progresión

TC: Tomografía Computerizada

TFG: Tasa de filtración glomerular

TP: Tiempo hasta la progresión

TR: Tasa de respuesta global

VIH: Virus de la Inmunodeficiencia Humana

ÍNDICE

ÍNDICE DE CONTENIDOS

I. INTRODUCCIÓN	21
I.1. Impacto socioeconómico del cáncer.....	21
I.2. Tratamiento farmacológico antineoplásico	24
I.2.1. Modalidades del tratamiento farmacológico antineoplásico.	25
I.2.1.1 Según la finalidad.....	25
I.2.1.2. Según el modo de administración.....	25
I.2.1.3 Según el mecanismo de acción.....	26
I.2.2. Intensidad de dosis.....	28
I.3. Medidas de respuesta en oncología.....	29
I.4. Toxicidad en oncología	30
I.4.1. Neutropenia.....	32
I.4.2. Trombopenia.	33
I.4.3. Anemia.	33
I.5. Reseña histórica del tratamiento antineoplásico	34
I.6. Obesidad y cáncer	37
I.7. Circuito farmacoterapéutico del tratamiento del cáncer desde la perspectiva del hospital.....	38
I.8. Carboplatino.....	40
I.8.1. Propiedades fisicoquímicas	41
I.8.2. Mecanismo de acción.....	42
I.8.3. Indicaciones	43
I.8.4. Posología	43
I.8.5. Efectos adversos.....	48
I.8.6. Farmacocinética	50
I.8.6.1. Distribución.....	50
I.8.6.2. Eliminación.....	51
I.8.7. Elaboración de mezclas con carboplatino.....	52
I.8.8. Administración.....	53
I.8.9. Esquemas de quimioterapia con carboplatino	53
I.8.9.1. Cáncer de ovario	53

I.8.9.2. Cáncer de pulmón	54
I.8.9.3. Cáncer de cabeza y cuello	57
I.8.9.4. Cáncer de vejiga	57
I.8.9.5. Otros tipos de tumor	58
II. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS	61
II.1. Justificación.....	61
II.2. Objetivos	63
II.2.1. Principal	63
II.2.2. Secundarios	63
III. MATERIAL Y MÉTODOS:	67
III. 1. Diseño del estudio	67
III.1.1. Tipo de estudio.....	67
III.1.2. Población de estudio	67
III.1.3. Tamaño muestral	68
III. 2. Obtención de los datos	68
III.2.1. Fuente de información.....	68
III.2.2. Métodos para la obtención de los datos	69
III.2.3. Explotación de los datos.....	69
III.3. Variables e instrumentos de medida	70
III.3.1. Variables de medición de la efectividad.....	70
III.3.2. Variables de medición de la toxicidad.....	70
III.3.3. Obtención de las variables	71
III.4. Plan de trabajo	73
III.5. Análisis de los datos	74
III.6. Aspectos éticos	76
III.6.1. Evaluación beneficio-riesgo para los sujetos de investigación.....	76
III.6.2. Consideraciones sobre información a los sujetos y consentimiento informado.	77
III.6.3. Confidencialidad de los datos.....	77
III.6.4. Interferencia con los hábitos de prescripción del médico.....	78

III.6.5. Financiación y conflicto de intereses	78
III.6.6. Manejo y comunicación de reacciones adversas.....	78
III.7. Control de calidad.....	78
III.8. Limitaciones del diseño, de la fuente de información y de los métodos de análisis	79
IV. RESULTADOS	83
IV.1. Características basales de los pacientes	83
IV.2. Tratamiento quimioterápico recibido.....	89
IV.2.1. Esquemas de quimioterapia.....	89
IV.2.2. Ciclos de quimioterapia administrados	90
IV.2.3. Dosis de carboplatino, intensidad de dosis e intensidad de dosis relativa	91
IV.3. Medidas de efectividad	96
IV.3.1. Supervivencia Global (SG).....	96
IV.3.1.1. Factores que pueden influir en la Supervivencia Global: análisis bivariante	97
IV.3.1.2. Factores que pueden influir en la Supervivencia Global: análisis multivariante.....	109
IV.3.2. Tiempo hasta Progresión	111
IV.3.2.1. Factores que pueden influir en la variable Tiempo hasta Progresión: análisis bivariante.....	112
IV.3.2.2. Factores que pueden influir en el Tiempo hasta la Progresión: análisis multivariante.....	125
IV.3.3. Supervivencia Libre de Progresión.....	127
IV.3.3.1. Factores que pueden influir en la Supervivencia Libre de Progresión: análisis bivariante.....	128
IV.3.3.2. Factores que pueden influir en la Supervivencia Libre de Progresión: análisis multivariante	142
IV.3.4. Tasa de Respuesta Global.....	145
IV.3.4.1. Factores que pueden influir en la Tasa de Respuesta Global: análisis bivariante	145
IV.3.4.2. Factores que pueden influir en la tasa de respuesta: análisis multivariante	153
IV.3.5. Estudio de la efectividad en el cáncer de pulmón.....	154
IV.3.5.1. Supervivencia global	154
IV.3.5.2. Tiempo Hasta Progresión.....	159
IV.3.5.3. Supervivencia Libre de Progresión.....	164

IV.3.5.4. Tasa de Respuesta Global.....	169
IV.4. Medidas de toxicidad	173
IV.4.1. Proporción de retrasos en los ciclos de quimioterapia.....	174
IV.4.1.1. Variables explicativas que pueden influir en los retrasos de ciclos: análisis bivalente	177
IV.4.1.2. Variables explicativas que pueden influir en el número de retrasos de tratamiento: análisis multivalente	185
IV.4.2. Proporción de reducciones de dosis de carboplatino	188
IV.4.2.1. Variables explicativas que pueden influir en las reducciones de dosis: análisis bivalente.....	191
IV.4.2.2. Factores que pueden influir en el número de reducciones de dosis: análisis multivalente.....	201
IV.4.3. Proporción de pacientes que sufren toxicidad hematológica en cada ciclo de quimioterapia.....	202
IV.5. Profilaxis y tratamiento de la toxicidad hematológica.....	206
IV.5.1. Factores estimulantes de colonias de granulocitos (G-CSF)	206
IV.5.2. Epoetina y transfusiones de concentrados de hematíes.....	207
IV.5.3. Transfusión de plaquetas	207
V. DISCUSIÓN	210
V.1. Efectividad y toxicidad del carboplatino.....	211
V.1.1. Variables incluidas en el análisis bivalente y multivalente que pueden afectar a la efectividad o toxicidad	214
V.2. Fórmula para el cálculo de dosis de carboplatino	239
V.2.1. Límites en la Crs para la estimación del CICr.....	239
V.2.2. Límites en el peso para la estimación del CICr.....	244
V.3. Limitaciones del estudio.....	245
V.3.1. Tamaño de muestra	245
V.3.2. Limitaciones del diseño, de la fuente de información y de los métodos de análisis	248
VI. CONCLUSIONES	253
VII. BIBLIOGRAFÍA	257
VIII. ANEXOS.....	273

Anexo 1: fórmulas para la estimación del CICr	273
Anexo 2: hoja de anonimización de los registros	276
Anexo 3. Hoja de recogida de datos.....	277
Anexo 4: Clasificación del estudio por la AEMPS.....	279
Anexo 5: Informe del Comité Ético de Investigación Clínica.....	280
Anexo 6: Autorización del National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®).	282

INTRODUCCIÓN

I. INTRODUCCIÓN:

I.1. Impacto socioeconómico del cáncer.

El cáncer se encuentra entre las 10 primeras causas de fallecimiento en el mundo según los datos recogidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS), concretamente, el cáncer de pulmón. En el 2012 se produjeron 1,6 millones de defunciones por este tipo de cáncer de un total de 56 millones de defunciones en el mundo (2,9%) (OMS, 2014).

No obstante, su distribución geográfica no es uniforme, a mayor nivel de ingreso de un país, mayor número de causas de defunción relacionadas con el cáncer. Así, en los países de ingreso bajo y bajo-medio no aparece el cáncer entre las 10 principales causas de fallecimiento, mientras que en los de ingreso medio-alto aparece el cáncer de pulmón, hígado y estómago y en los de ingreso alto destacan el de pulmón, cáncer colorrectal y el de mama (OMS, 2014).

Europa es una zona clasificada de ingreso alto según el Banco Mundial (The World Bank, 2015). Según el informe Globocan 2012 (Ferlay J, 2013), los tumores con mayor tasa de mortalidad en Europa en 2012 fueron los de mama, próstata, colorrectal y pulmón. Este informe fue publicado por la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (Organismo especializado para el cáncer de la OMS) y cuenta con datos a nivel mundial del año 2012 sobre incidencia, prevalencia y mortalidad por cáncer.

En España hubo un total de 215.534 casos de cáncer en 2012, con una tasa de incidencia estandarizada por edad de 249,1 casos por cada 100.000 habitantes y año (Ferlay, 2012). Fue la segunda causa de mortalidad en España, precedida sólo por las enfermedades cardiovasculares y la diabetes (OMS, 2015a). Los cinco tumores más frecuentes fueron: el cáncer colorrectal (15% del total), el de próstata (12,9%), el de pulmón (12,1%), mama (11,7%) y vejiga (6,4%). El cáncer de pulmón fue el de mayor tasa de mortalidad, con 22,8 casos por cada 100.000 habitantes y año en 2012, seguido por colorrectal, mama, próstata y páncreas (12,3; 11,9; 8,6 y 5,5 casos por cada 100.000 habitantes y año, respectivamente) (Ferlay J, 2013).

Distribuidos por género, el cáncer más frecuente en varones fue el de próstata (21,7% del total de tumores en España), seguido por el de pulmón (16,9%), colorrectal (15%), vejiga (9%) y los que engloban cabeza y cuello (5,8%), con una tasa de

incidencia estandarizada por edad de 65,2; 52,5; 43,9; 26 y 19,9 casos por cada 100.000 habitantes y año, respectivamente. Estos tumores fueron, junto con el de estómago, los seis de mayor tasa de mortalidad, encabezados por el de pulmón con una tasa estandarizada por edad de 40,3 casos por cada 100.000 habitantes y año.

En mujeres, el cáncer de mama fue el más frecuente (29%), seguido por el colorrectal (14,8%), cuerpo de útero (5,9%), pulmón (5,7%) y ovario (3,7%), con una tasa de incidencia estandarizada por edad de 67,3; 24,2; 11,6; 11,3 y 7,7 casos por cada 100.000 habitantes y año, respectivamente. El cáncer de mama fue el de mayor tasa de mortalidad, con 11,9 casos por cada 100.000 habitantes y año, seguido por el colorrectal, pulmón, páncreas y ovario.

A pesar de estas cifras, la mortalidad por cáncer ha disminuido en los últimos años. En España, se ha producido un descenso del 13%, pero a nivel mundial, este descenso ha llegado a ser entorno al 25% en países como Suiza, Luxemburgo, la República Checa y Estados Unidos. En otros países, sin embargo, ha aumentado, como ocurre en Sudáfrica, Corea o Brasil (OECD, 2013).

Esta disminución de la mortalidad por cáncer ha ido acompañada de un aumento en la esperanza de vida. En 2013 la esperanza de vida al nacimiento en España era de 85,6 años en mujeres y 80 años en hombres, lo que supone un incremento de 4,9 años en mujeres y 6,5 años en hombres respecto al año 1991. La tendencia sigue en aumento, de forma que para el año 2063 se espera una esperanza de vida al nacimiento de 94,3 años en mujeres y de 91 años en hombres (INE, 2015).

Por lo tanto, la situación actual es de un aumento de la prevalencia del cáncer, debida en parte, a un descenso de la mortalidad por el mismo y a un aumento de la esperanza de vida de la población en general.

En los últimos 10 años se ha registrado en España una media de 25 nuevos principios activos por año. Concretamente, en 2014 se registraron 35 nuevos principios activos, de los cuales 13 pertenecen al grupo de antineoplásicos, lo que supone casi 37% del total de principios activos registrados en 2014. (Panorama actual del medicamento, 2015).

Haciendo análisis del gasto en medicamentos en 2013 por los hospitales públicos del SNS, entre los 15 primeros principios activos figuran cuatro utilizados en el

tratamiento antineoplásico, concretamente el trastuzumab, bevacizumab, rituximab e imatinib (MSSSI, 2013).

En 2013, el 8,1% del gasto total (PVL) en medicamentos efectuado por los hospitales públicos del SNS corresponde a los antineoplásicos (anticuerpos monoclonales). En términos absolutos, este valor corresponde a 428,2 millones de euros. Es el segundo subgrupo farmacológico (ATC4) de mayor consumo, superado únicamente por los inmunosupresores (Inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa), que suponen en 12,1% del total del gasto (639,9 millones de euros) (MSSSI, 2013). En el cuarto puesto, se encuentran otros antineoplásicos, los inhibidores directos de la protein-quinasa (288,1 millones de euros).

Pero el gasto en medicamentos supone sólo el 17% del gasto sanitario público español, que abarca más dimensiones, como el gasto en servicios hospitalarios y especializados. Éste fue de 61.710 millones de euros en 2013 (5,9% PIB, 1.309€ por habitante), lo que supone el 60,6% del gasto sanitario público español, con una tasa anual media de variación en el periodo 2009-2013 de un -3,3% (el PIB se redujo, en términos medios anuales, un 0,7%) (Lillo JM, 2015)

Por otro lado, los costes del cáncer no sólo abarcan los costes relacionados con los servicios sanitarios, como la atención primaria, especializada y la farmacia, sino que existen costes indirectos relacionados con pérdida de productividad tanto del paciente como de los familiares.

Un informe publicado en 2013 (Luengo-Fernandez R, 2013) presenta cifras incluyendo todos los costes del cáncer en la Unión Europea, en total y por países. Según este informe, los costes totales del cáncer en la Unión Europea ascendieron a más de 126 billones en 2009. El 44% del total de estos costes corresponden al cáncer de pulmón, mama, colorectal y próstata, coincidiendo con los tumores de mayor incidencia en Europa según el informe Globocan 2012. Del total del coste relacionado con el cáncer en Europa, más de 9 billones corresponden a España.

Analizando sólo los costes sanitarios, éstos ascendieron a 51 billones de euros de los cuales más de 4 billones corresponden a España. De esta forma España se sitúa en el cuarto país de la Unión Europea con mayor coste sanitario relacionado con el cáncer en términos absolutos, por debajo de Alemania, Italia y Reino Unido. En términos relativos, este coste supone el 4% del total del gasto sanitario en nuestro país. Los

autores del informe encontraron una relación positiva entre el gasto sanitario relacionado con el cáncer y el nivel de ingreso de cada país así como con la incidencia de cáncer.

I.2. Tratamiento farmacológico antineoplásico.

El organismo está formado por órganos y tejidos que a su vez están formados por células que contienen en su núcleo el material genético: el ADN. Estas células pueden sufrir en algún momento una pérdida de control en los mecanismos que regulan su capacidad de diferenciación y proliferación, produciéndose un crecimiento descontrolado de las mismas dando lugar a un tumor primario local.

La proliferación excesiva de estas células puede producir invasión a tejidos adyacentes, infiltrando y formando un nuevo tumor en otro órgano o tejido y compresión de estructuras vecinas, o incluso migrar a través del torrente circulatorio (sanguíneo o linfático) a otros órganos o tejidos, donde puede mantener su capacidad de crecer y proliferar (metástasis).

El tratamiento del cáncer tiene como objetivo prioritario la **curación** del tumor, es decir, conseguir la erradicación completa de las células cancerosas. Pero si la curación no es posible, el objetivo es **paliativo**, es decir, reducir el tamaño del tumor o el número de células para prolongar la supervivencia con la mejor calidad de vida posible.

Para ello, se tienen en cuenta métodos farmacológicos, quirúrgicos y radioterápicos. La utilización de alguno de ellos, de varios o de todos depende del tipo, estadio y localización del tumor.

En lo que se refiere al tratamiento farmacológico antineoplásico, éste incluye fármacos citotóxicos, hormonoterapia, inmunoterapia y fármacos dirigidos contra dianas moleculares.

La finalidad del tratamiento, modo de administración y mecanismo de acción de los fármacos implicados, ofrece diferentes opciones, como se detalla a continuación.

I.2.1. Modalidades del tratamiento farmacológico antineoplásico.

I.2.1.1. Según la finalidad

Existen tres modalidades del tratamiento farmacológico antineoplásico:

- **Quimioterapia adyuvante:** en muchas ocasiones la estrategia terapéutica del cáncer cuenta con una resección previa del tumor mediante cirugía, seguido de quimioterapia, radioterapia o ambas, para minimizar el número de células tumorales residuales. En esta situación, la quimioterapia es adyuvante a la cirugía.
- **Quimioterapia neoadyuvante:** si, previo a la cirugía, es necesario reducir el tamaño del tumor, se puede administrar quimioterapia o radioterapia y posteriormente intervenir quirúrgicamente. En esta situación la quimioterapia es neoadyuvante. Además, esta modalidad permite valorar la sensibilidad del tumor a los citotóxicos empleados.
- **Quimioterapia paliativa:** cuando la finalidad del tratamiento no es curativa sino la de paliar los síntomas.

I.2.1.2. Según el modo de administración

Los antineoplásicos pueden administrarse solos en monoterapia o bien en combinación, constituyendo un esquema de tratamiento. Los quimioterápicos se combinan evitando aquellos con toxicidades similares y priorizando la combinación de fármacos con mecanismos de acción diferentes buscando, de esta forma, maximizar la eficacia y minimizar el desarrollo de resistencias.

Los esquemas de quimioterapia que se utilizan en la práctica asistencial son esquemas protocolizados consensuados en el hospital y basados en guías de práctica clínica como las del National Comprehensive Cancer Network (NCCN) y que son resultado de la investigación científica en el campo de la Oncología, fundamentalmente mediante el desarrollo de ensayos clínicos.

En cada esquema y para cada indicación queda protocolizado los fármacos que lo comprenden, dosis (mg/m², mg/Kg o AUC), vía de administración, día de administración de cada uno de ellos y frecuencia de administración del ciclo completo.

I.2.1.3. Según el mecanismo de acción

Hay una serie de fármacos antineoplásicos que actúan directamente sobre el ciclo celular (sobre el ADN o sobre la mitosis), otros que no interfieren con el ciclo celular sino con factores extracelulares y otros que potencian las defensas inmunológicas:

- **Antineoplásicos que actúan sobre el ADN:**

- **Agentes alquilantes:** se unen al ADN por enlaces covalentes mediante sus grupos alquilo, en la misma cadena o entre las dos cadenas de la doble hélice, impidiendo replicación y transcripción. Pertenecen a este grupo las mostazas nitrogenadas (ifosfamida, ciclofosfamida, etc), entre otros.

- **Complejos de platino:** se unen al ADN mediante enlaces con el ión Platino, en la misma cadena o entre las dos cadenas de la doble hélice, impidiendo su división y síntesis. Pertenecen a este grupo el cisplatino, carboplatino y oxaliplatino.

- **Antimetabolitos:** son análogos de bases púricas y pirimidínicas, incorporándose al ADN y ARN en su síntesis, dando lugar a cadenas defectuosas. Entre ellos se encuentran los análogos del ácido fólico, como el pemetrexed o el metotrexato; los análogos de purinas, como la fludarabina; y los análogos de pirimidinas, como la gemcitabina, el fluorouracilo y la capecitabina.

- **Antibióticos citostáticos:** de origen bacteriano, con mecanismos de acción diversos, como la doxorubicina y la epirubicina.

- **Antineoplásicos que interfieren con topoisomerasas:** las topoisomerasas son enzimas que desempeñan un papel fundamental en los procesos de replicación, transcripción y reparación del ADN. En este grupo se encuentran los

derivados de la epipodofilotoxina, como el etopósido, y las camptotecinas como el irinotecán y el topotecán.

- **Antineoplásicos inhibidores de la mitosis, paso que precede a la división celular:**

- **Alcaloides de la vinca:** impiden la polimerización de la tubulina para formar microtúbulos de forma que se impide la migración de los cromosomas a ambos polos de la célula durante la mitosis. Pertenecen a este grupo la vincristina, vinblastina, vinorelbina.

- **Taxanos:** promueven la formación de microtúbulos anómalos a partir de la tubulina por lo que la mitosis tampoco puede ser efectiva. Este grupo incluye el paclitaxel y el docetaxel.

- **Antineoplásicos que actúan sobre factores extracelulares de división celular:**

- **Hormonales:** bloquean receptores hormonales o bien inhiben la formación de hormonas o su secreción. Se utilizan en tumores con crecimiento dependiente de hormonas, como los de próstata, mama y endometrio y entre ellos se encuentran el tamoxifeno, y el exemestano y la bicalutamida.

- **Inhibidores de protein-quinasas:** inhiben enzimas implicadas en la proliferación, angiogénesis y metástasis tumoral. Pertenecen a este grupo el erlotinib, imatinib, sorafenib, etc.

- **Interferones,** que inducen la expresión de determinados genes y la represión de otros a través de mecanismo inmunológicos.

- **Potenciadores de defensas inmunológicas:**

- **Interleukinas:** estimulan la proliferación y activación de células T, B y NK, como la Interleukina-2 o aldesleukina.

- **Anticuerpos monoclonales:** se unen a receptores específicos de la superficie de las células. En este grupo se encuentran el trastuzumab, rituximab, panitumumab, etc...

- **Inhibidores del Factor de necrosis tumoral (anti TNF)**
- **BCG:** Bacilo de Calmette-Guérin.

I.2.2. Intensidad de dosis

Sea adyuvante, neoadyuvante o paliativa la finalidad del tratamiento quimioterápico, se administre en monoterapia o en poliquimioterapia, una vez seleccionado un esquema de quimioterapia con unos fármacos y unas dosis determinadas, es importante que el paciente, en la medida de lo posible, reciba las dosis programadas.

Pero esto no siempre es posible, puesto que, como consecuencia de la toxicidad de la quimioterapia, en ocasiones es necesario recurrir a la disminución de dosis o al incremento del intervalo terapéutico mediante retrasos de ciclos. Esto a su vez puede afectar a la efectividad del tratamiento.

Por ello, el objetivo es que el paciente reciba la mayor parte de las dosis programadas.

Los términos para describir la dosis recibida son la **intensidad de dosis (ID)** y la **intensidad de dosis relativa (IDR)** (Hryniuk WM, 1987; Hryniuk WM, 1990).

La ID hace referencia a la cantidad de fármaco que recibe un paciente en un tiempo determinado y se expresa en $\text{mg/m}^2/\text{semana}$.

La IDR relaciona la cantidad de fármaco recibida con la programada al plantear un esquema de quimioterapia, de forma que a mayor dosis recibida, mayor IDR.

Cuando se trata de esquemas de quimioterapia que combinan varios fármacos, puede calcularse una **IDR promedio** a partir de la IDR de cada antineoplásico.

Existe una relación positiva entre la intensidad de dosis y la respuesta del tumor al tratamiento. Así, se ha visto una relación positiva entre la IDR y la tasa de respuesta en algunos tumores como el cáncer de mama y en los linfomas y una IDR por encima del 85% es un factor predictivo positivo para la supervivencia global y el tiempo hasta la progresión de la enfermedad (Lyman GH, 2009)

I.3. Medidas de respuesta en oncología

Para evaluar la eficacia del tratamiento en oncología históricamente se ha considerado como variable principal la Supervivencia Global (SG) (Pazdur R, 2008). Pero teniendo en cuenta que no sólo es importante el tiempo que se prolonga la vida con el tratamiento, sino cómo es ese tiempo para el paciente, es decir, la calidad de vida, existen otras variables que tienen en cuenta el impacto de la toxicidad del tratamiento, el control de síntomas o el componente social, psicológico, espiritual, familiar y financiero.

La SG, el dato más relevante para evaluar la eficacia del tratamiento, puede tener el inconveniente de que es necesario un largo periodo de seguimiento de los pacientes y además no se corresponde sólo con la eficacia de un tratamiento determinado sino que incluye también todo lo que ocurra tras finalización de éste, ya sea uno o varios cambios de esquema de tratamiento o el traslado del paciente a cuidados paliativos.

Por ello, además de la SG, suelen emplearse variables subrogadas, como son (Pazdur R, 2008):

-Supervivencia Libre de Progresión (SLP), definida como el tiempo desde el inicio del tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o fallecimiento del paciente,

-Tiempo Hasta Progresión (TP), definido como el tiempo desde el inicio del tratamiento hasta progresión de la enfermedad y

-Tasa de Respuesta Global (TR), que incluye la Respuesta Parcial (RP) y la Respuesta Completa (RC).

Para poder emplear estas variables es necesario poder medir la respuesta a los tratamientos y establecer si existe progresión de la enfermedad, enfermedad estable, respuesta parcial o respuesta completa. Para ello se emplean los criterios **RECIST** (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) (Eisenhauer, 2009), que permiten monitorizar el tratamiento mediante medidas de los tumores, obtenidas con técnicas de imagen reproducibles como son la Tomografía Computerizada (TC), la Resonancia Magnética (RM) y la Tomografía por Emisión de Positrones (PET).

Mediante los criterios RECIST se puede definir:

- **Progresión de la Enfermedad (PE):** aumento de al menos un 20% en la suma de los tamaños de los tumores, con un incremento absoluto de al menos 5 mm, o aparición de una nueva lesión.
- **Enfermedad Estable (EE):** no existe suficiente incremento de las lesiones como para calificarlo de PE ni suficiente reducción como para calificarlo de respuesta.
- **Respuesta Completa (RC):** desaparición de todas las lesiones. Cualquier nódulo debe tener una reducción a un tamaño inferior a 10mm.
- **Respuesta Parcial (RP):** reducción de al menos un 30% en la suma de diámetros de las lesiones respecto del tamaño inicial.

I.4. Toxicidad en oncología

Los fármacos antineoplásicos tienen una especificidad relativa por las células tumorales. Además de actuar sobre éstas, son activos sobre células que se encuentran en rápida división, como ocurre con la médula ósea, causando mielosupresión (supresión de la médula ósea). También son frecuentes los efectos adversos sobre la piel, el cabello y el sistema gastrointestinal.

La mayoría de estos efectos desaparecen gradualmente después de que termina el tratamiento, pero estos fármacos pueden producir otros efectos irreversibles como miocardiopatía, insuficiencia renal crónica o esterilidad.

Existen varias escalas que gradúan la toxicidad de los fármacos antineoplásicos. Una de ellas, utilizada habitualmente en la práctica clínica, es la Common Terminology Criteria for Adverse Events (**CTCAE** versión 4.03, 2010), publicada por el National Cancer Institute (NCI, 2010). Esta escala contiene 26 categorías de efectos adversos, basándose en aspectos anatómicos o fisiopatológicos y la escala de gravedad va del 1 (leve) al 5 (muerte del paciente).

La toxicidad hematológica es el principal efecto adverso limitante de dosis de los antineoplásicos. Está incluida como una de las 26 categorías de la CTCAE. Mielotoxicidad grave corresponde a un grado 3 y 4 en la escala de gravedad.

La mielosupresión conlleva la reducción del recuento de células plasmáticas: glóbulos rojos o eritrocitos, trombocitos o plaquetas y leucocitos, ocasionando anemia, trombopenia o plaquetopenia, y leucopenia, respectivamente. La leucopenia suele caracterizarse por una disminución del número de neutrófilos sanguíneos, por lo que habitualmente en oncología se evalúa la neutropenia en lugar de la leucopenia.

Tras la administración del tratamiento antineoplásico, el recuento de células plasmáticas va disminuyendo a consecuencia de la toxicidad sobre la médula ósea. El término “*nadir*” hace referencia al recuento de células plasmáticas más bajo que alcanza el paciente tras la administración de un ciclo de quimioterapia. Tras el *nadir*, el recuento se va recuperando hasta alcanzar los valores normales de nuevo. Este periodo de tiempo de recuperación marca el intervalo entre ciclos de tratamiento.

El grado de mielosupresión (leve, moderada o grave) depende del fármaco antineoplásico (dosis, vía de administración, combinación con otros antineoplásicos), pero también del paciente (edad superior a 65 años, quimioterapia o radioterapia previas, estado nutricional y reserva de la médula ósea).

En el caso del carboplatino, el *nadir* se alcanza a los 14-15 días en terapia combinada, con recuperación a los 21 días, mientras que en monoterapia se alcanza a los 21 días. El *nadir* de los taxanos, utilizados frecuentemente junto con carboplatino, se alcanza a los 7-14 días con recuperación el día 21 (CGCOF, 2015; Micromedex, 2015).

Pero no siempre el recuento de células plasmáticas está recuperado en el tiempo teórico, por lo que es necesario, previo a cada ciclo de quimioterapia, realizar una analítica de sangre.

Si el recuento de células plasmáticas no se ha recuperado, es necesario reducir dosis de antineoplásicos o retrasar ciclos de esquemas de quimioterapia, lo que conlleva a una menor dosis total recibida por el paciente en un tiempo determinado (menor ID) y que no se administre la dosis total programada al inicio del tratamiento (menor IDR).

Además puede ser necesaria la administración de eritropoyetina (estimula la diferenciación y maduración de precursores de eritrocitos), de factores estimulantes de colonias de granulocitos (G-CSF) o de transfusiones de glóbulos rojos o plaquetas.

La neutropenia puede ocasionar infecciones graves que ponen en riesgo la vida del paciente.

I.4.1. Neutropenia.

La Neutropenia es el efecto adverso hematológico más frecuente. Se define como la reducción del recuento absoluto de neutrófilos (RAN) por debajo de $2 \times 10^3/\text{mL}$ según la escala CTCAE. El intervalo normal del RAN se sitúa entre $2-7,5 \times 10^3/\text{mL}$. El riesgo de infección aumenta cuando el RAN se encuentra por debajo de $0,5 \times 10^3/\text{mL}$ o $1 \times 10^3/\text{mL}$ con riesgo de disminuir por debajo de $0,5 \times 10^3/\text{mL}$ en las próximas 48 horas. En estos casos, si además coexiste fiebre $\geq 38,3^\circ\text{C}$ (temperatura oral) o $\geq 38^\circ\text{C}$ durante al menos una hora, se trata de neutropenia febril. La neutropenia febril es una urgencia oncológica y requiere ingreso del paciente (NCCN, 2015a).

La administración de G-CSF debe realizarse sólo en los casos en que esté recomendado, puesto que no están exentos de riesgos.

Como profilaxis primaria (antes del primer ciclo de quimioterapia), su administración depende del riesgo de desarrollar neutropenia febril: deben administrarse si el riesgo es elevado y se debe considerar si es moderado. En pacientes de bajo riesgo no está recomendada su administración. El riesgo depende de una serie de factores que son el tipo de tumor, el esquema de quimioterapia, factores que dependen del paciente (edad ≥ 65 años, quimioterapia o radioterapia previas, neutropenia, estado funcional, insuficiencia hepática o renal o pacientes infectados por el VIH) y si la intención del tratamiento es curativa o paliativa. Además, pacientes con quimioterapia a altas dosis (como ocurre previamente al trasplante de progenitores hematopoyéticos) o con dosis densas (estrategia de intensificación de dosis mediante intervalos entre ciclos más reducidos), también estaría indicado el uso de G-CSF. (NCCN, 2015a; Carrato A, 2009; Crawford, 2010).

Posteriormente, se debe hacer reevaluación antes de cada ciclo de quimioterapia y, según el NCCN se debe administrar G-CSF (profilaxis secundaria) en los casos en que en el ciclo previo haya ocurrido un caso de neutropenia febril o neutropenia limitante de dosis y no se haya administrado G-CSF, mientras que en los casos que el paciente ya ha recibido G-CSF, debe considerarse reducción de dosis o retrasar el tratamiento (NCCN. Myeloid Growth Factors. v1.2015). El uso de G-CSF estaría justificado en los pacientes con quimioterapia con intención curativa, puesto que una reducción de dosis o retraso del ciclo de quimioterapia puede comprometer la eficacia del tratamiento. Para pacientes con quimioterapia paliativa se recomienda reducir quimioterapia o retrasar ciclos tras episodios de neutropenia y fiebre (Carrato, 2009).

I.4.2. Trombopenia.

El recuento normal de trombocitos se sitúa entre 150 y 400e-3/mcL, existiendo trombopenia cuando baja de 150e-3/mcL, según la escala CTCAE. Debido a su implicación en la coagulación de la sangre, la trombopenia supone riesgo de sangrado para el paciente. En el paciente oncológico, la principal causa de trombopenia es la quimioterapia y la radiación, aunque también puede estar originada por infiltración de células cancerígenas en la médula ósea, por efectos adversos de medicamentos o por una infección.

Cuando aparece, tras descartar otras causas, debe recurrirse a la disminución de dosis o retraso del ciclo de tratamiento, especialmente si la intención de la quimioterapia no es curativa y, en cualquier caso, debe recurrirse a la transfusión de plaquetas cuando el recuento baja de 10e-3/mcL o si existe sangrado activo.

I.4.3. Anemia.

Los eritrocitos se ven menos afectados que neutrófilos y trombocitos, pues su vida media es bastante superior (aproximadamente 120 días) que la de neutrófilos y trombocitos (6-12 horas y 7-10 días, respectivamente). Por ello, y porque es

acumulativa, la aparición o empeoramiento de la anemia si es que existía de base, suele objetivarse trascurridos varios ciclos de quimioterapia.

Igual que ocurre con la trombocitopenia, la quimioterapia no es la única causa de anemia. En primer lugar, la anemia es un proceso que ocurre normalmente en el paciente oncológico, puesto que en esta situación, aumenta la destrucción de glóbulos rojos, disminuye su producción y además pueden existir pérdidas por sangrado. La insuficiencia renal o mal estado nutricional también contribuyen a la aparición de anemia en estos pacientes.

Para el manejo de la anemia primero deben descartarse deficiencias nutricionales, como de hierro y suplementarse si es necesario.

La anemia asintomática y sin comorbilidades sólo requiere seguimiento. Si existen comorbilidades puede valorarse la necesidad de transfundir o de administrar factores estimulantes de la eritropoyesis y si la anemia es sintomática debería transfundirse o administrar factores estimulantes. Epoetina es la denominación genérica de las eritropoyetinas recombinantes humanas.

Ambas opciones, las transfusiones de concentrados de hematíes y la administración de epoetina, tienen sus beneficios y sus riesgos, pero la recomendación es que para pacientes con quimioterapia con intención paliativa se puede emplear una u otra opción, según las preferencias del paciente, mientras que si la intención es curativa, la epoetina no estaría recomendada, a no ser que el paciente rechace transfusiones por motivos religiosos. Todo ello, siempre, teniendo en cuenta que si existe sangrado activo, la transfusión es una medida de urgencia (NCCN, 2016a).

I.5. Reseña histórica del tratamiento antineoplásico.

Históricamente, el abordaje terapéutico del cáncer comenzó con la cirugía. En el año 1809 McDowell realizó con éxito en EEUU la primera extirpación de un tumor, concretamente un tumor de ovario.

El término “quimioterapia” fue acuñado cerca del año 1900 por Paul Ehrlich y sus inicios no fueron para un uso oncológico sino como sustancias químicas para combatir

protozoos y bacterias que causaban infecciones. Ehrlich testaba diferentes sustancias químicas para combatir enfermedades en ratones y ésta fue la base para que George Clowes, unos diez años más tarde, estudiase diferentes sustancias químicas para combatir el cáncer en ratones portadores de tumores.

La terapia hormonal fue introducida en 1939 por Charles Huggins, quien, basándose en las observaciones de Beatson sobre los efectos de los estrógenos en el cáncer de mama, trató hombres con cáncer de próstata con hormonas.

Los primeros fármacos citotóxicos que se utilizaron en la práctica clínica fueron los agentes alquilantes, cuyo efecto antiproliferativo se descubrió durante la segunda guerra mundial, concretamente dentro de un programa secreto con gases de los EEUU en el que se observó que la exposición al gas mostaza resultaba en depleción de la médula ósea y de los nódulos linfáticos. Esa observación dio lugar al estudio del uso terapéutico del gas mostaza por Goodman and Gilman, farmacólogos que, junto con el cirujano torácico Gustaf Lindskog, administraron en 1943 mostaza nitrogenada a un paciente con Linfoma no Hodgkin, aunque los resultados no fueron publicados hasta 1946 debido al carácter secreto del uso de gas mostaza. A partir de ese año, el uso de mostazas nitrogenadas para combatir linfomas se extendió rápidamente por los Estados Unidos.

Poco después de la segunda guerra mundial, Sidney Farber utilizó análogos del ácido fólico para tratar leucemias linfoblásticas agudas en niños, consiguiendo remisiones.

A partir de entonces comenzaron a desarrollarse toda clase de antimetabolitos, incluyendo antifolatos, fluoropirimidinas y análogos de pirimidinas. Desarrollo que se continuó con el descubrimiento del efecto antitumoral de los alcaloides de la vinca y que dió lugar a todo el arsenal de fármacos citotóxicos que conocemos hoy en día.

En los últimos 30 años se ha producido un gran avance en el conocimiento de los mecanismos moleculares y de la fisiopatología del cáncer, lo que ha permitido el desarrollo de nuevos fármacos con mecanismos de acción diferente al de los citotóxicos, como los inhibidores de la tirosinkinasa y los anticuerpos monoclonales (DeVita VT Jr, 2008; DeVita VT, 2011).

Actualmente, las áreas de estudio en oncología incluyen el estudio de marcadores moleculares que ayuden a discernir qué pacientes se pueden beneficiar sustancialmente de cada fármaco antineoplásico, en términos de aumento de la supervivencia y tiempo libre de progresión con la menor toxicidad posible.

El término quimioterapia hoy en día se atribuye a los fármacos citotóxicos exclusivamente, aunque si se hace referencia a un esquema formado por varios fármacos, citotóxicos o no, es común referirse a “esquemas de quimioterapia”.

La vía de administración de los fármacos antineoplásicos también ha ido cambiando. Hace pocos años prácticamente todos los antineoplásicos eran de administración intravenosa. Sin embargo, fueron apareciendo nuevos fármacos de administración oral, que permiten la administración del medicamento en el domicilio del paciente y elimina las complicaciones asociadas a la administración de medicamentos por vía intravenosa. Sin embargo, los efectos adversos de la quimioterapia oral no tienen por qué ser menores, incluso algunos autores plantean que la falta de adherencia puede repercutir en una peor efectividad (Marin, 2010; Hershman DL, 2011). Hoy en día cada vez son más los antineoplásicos de administración oral.

La vía intravenosa, sin embargo, sigue siendo la vía de administración principal de antineoplásicos que actúan sobre el ciclo celular, como es el caso del carboplatino. Los pacientes acuden al hospital periódicamente, puesto que previo a cada ciclo de tratamiento, el oncólogo realiza el seguimiento clínico del paciente, evaluando la evolución del tumor y monitorizando las toxicidades que puedan presentarse a causa de la quimioterapia. Estas toxicidades obligan a que se retrasen ciclos o se reduzcan dosis de los fármacos. En el primer caso, el paciente volverá a la consulta posteriormente para evaluar su recuperación y la posibilidad de recibir el tratamiento y en el segundo caso, el paciente recibirá el tratamiento pero con dosis inferiores a las pautadas previamente para evitar la aparición de toxicidades nuevamente.

En cualquiera de las dos situaciones, el paciente no recibe la dosis de forma completa por lo que las toxicidades pueden repercutir en una falta de eficacia de los tratamientos antitumorales.

I.6. Obesidad y cáncer.

El sobrepeso y la obesidad pueden definirse por el índice de masa corporal (IMC), que es la relación entre el peso de una persona (Kg) y el cuadrado de la talla (m):

$$\text{IMC} = \text{Peso} / (\text{Talla})^2$$

El IMC se puede utilizar como screening para el sobrepeso y la obesidad, puesto que, según la definición de la Organización Mundial de la Salud (OMS), existe sobrepeso a partir de un $\text{IMC} \geq 25 \text{Kg/m}^2$ y obesidad a partir de un $\text{IMC} \geq 30 \text{Kg/m}^2$ (OMS, 2015a). Los valores normales de IMC son entre $18,5$ - $24,9 \text{Kg/m}^2$. Por debajo de $18,5 \text{Kg/m}^2$, se considera bajo peso.

La obesidad aumenta el riesgo de desarrollar algunas enfermedades, entre las que se encuentran enfermedades cardiovasculares y la diabetes. En el caso del cáncer, se ha detectado un riesgo aumentado en algunos tipos de cáncer. Además, la obesidad puede ser factor de peor respuesta al tratamiento, aunque los resultados de estudios en este sentido tampoco son concluyentes para todos los tipos de tumores, sólo para mama, próstata y cáncer colorrectal. No obstante, la investigación sobre la relación entre obesidad y cáncer es reciente (ASCO, 2014).

Generalmente, los fármacos citotóxicos se dosifican por superficie corporal. En pacientes normopesos, esto no suele ser un problema, puesto que la dosis se calcula exactamente por superficie corporal real en el primer ciclo y las modificaciones de dosis en ciclos sucesivos se basan principalmente en la posterior aparición de toxicidades.

Pero en pacientes obesos o con sobrepeso, el cálculo de dosis ha generado cierto debate. En ocasiones se ha calculado en base al peso ideal o ajustado del paciente o limitando la superficie corporal a 2m^2 , según práctica clínica de cada centro o incluso de cada facultativo, con la intención de no administrar una dosis elevada que conduzca a una mayor toxicidad. La American Society of Clinical Oncology (ASCO) en el 2012 recomendó la administración de dosis plenas de fármacos quimioterápicos en obesos (salvo contadas excepciones) y posterior control de toxicidades y modificaciones de dosis igual que las realizadas en pacientes normopesos (Griggs JJ, 2012). Esta Sociedad considera que el límite de dosis carece de fundamento por no mostrar mayor toxicidad en pacientes obesos que en normopesos con cálculo de dosis con peso real.

Según la OMS, en 2014 alrededor del 13% de la población adulta mundial (11% de los hombres y 15% de las mujeres) eran obesos y el 39% (38% de los hombres y 40% de las mujeres) tenían sobrepeso (OMS, 2015b).

En España, el porcentaje de población adulta obesa o con sobrepeso ha ido aumentando con los años: en 1987 el porcentaje de obesidad en la población adulta era del 7,4%, mientras que en la actualidad el porcentaje se eleva al 17% (18% de los hombres y 16% de las mujeres), incluso el 36,7% tiene sobrepeso (MSSSI, 2013).

En lo que se refiere al sobrepeso y obesidad en pacientes con cáncer en tratamiento con quimioterapia, entorno a un 30% de los mismos tienen sobrepeso y un 6-19% son obesos (Aguirrezabal A, 2013; Barrett, 2013; Buendía S, 2013; Ekhart, 2009; Sparreboom, 2007).

Por lo tanto, el problema de la dosificación de quimioterapia en pacientes obesos o con sobrepeso se presenta en la práctica clínica con cierta frecuencia.

I.7. Circuito farmacoterapéutico del tratamiento del cáncer desde la perspectiva del hospital.

Los fármacos citotóxicos engloban un amplio grupo de medicamentos con mecanismos de acción muy diversos, pero con la característica común de interrumpir el ciclo celular en alguno de sus estadios. Son fármacos con elevada toxicidad potencial y existen datos que indican que la exposición continua y prolongada a pequeñas dosis puede tener efectos mutagénicos, embriotóxicos, teratogénicos y carcinogénicos.

Por ello, las mezclas intravenosas que contienen citotóxicos deben elaborarse por personal cualificado en unas instalaciones adecuadas que garanticen la seguridad del manipulador y del medio ambiente así como preservar la esterilidad del medicamento a administrar, siguiendo los Procedimientos Normalizados de Trabajo (PNT) de cada centro. Estas instalaciones generalmente se encuentran en los Servicios de Farmacia de Hospital, en la Unidad de Citostáticos, y deben contar con una cabina de flujo laminar vertical de seguridad biológica clase IIB o III (aisladores) (CISNS, 2003).

Tomando como referencia el plan de calidad según la European Foundation for Quality Management (EFQM), el Servicio de Farmacia de un hospital debe estar organizado horizontalmente por procesos clave (Atención Farmacéutica), y evitar la fragmentación inducida por la estructura vertical de funciones. De esta forma el paciente es el eje central en torno al cual se justifican todas las actividades sanitarias (Poveda JL, 2004).

Existen, además, procesos estratégicos y de soporte que sustentan los procesos clave. En el caso de la Atención Farmacéutica al paciente oncohematológico como proceso clave, los procesos de soporte que más influyen son la Prescripción y Validación Farmacéutica y la Elaboración y Acondicionamiento del tratamiento antineoplásico aunque, desde una perspectiva amplia se puede considerar como tales, además, la Información y Selección de medicamentos o la Gestión de Ensayos Clínicos y medicamentos especiales (Cuesta C, 2010).

Las particularidades de la clínica de los pacientes oncohematológicos, junto con el perfil de toxicidad de los medicamentos citotóxicos y su elevado coste, hace de esta Unidad una diana para el desarrollo de elementos estratégicos que garanticen la seguridad del paciente y la calidad asistencial.

La política de calidad marca las pautas, requisitos y elementos necesarios que debe reunir la Unidad de Citostáticos para asegurar una Atención Farmacéutica de calidad. Entre estos elementos se encuentran: la elaboración de PNT, la Atención Farmacéutica para la prevención de Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM) así como la revisión y evaluación periódica de la calidad.

El proceso de Prescripción y Validación se inicia con la prescripción de los tratamientos por parte del oncólogo el día que el paciente acude a la consulta, para su administración el mismo día o en los posteriores.

Esta prescripción se basa en esquemas de quimioterapia consensuados para los diferentes tipos de tumor, de forma que un esquema contiene la información de los fármacos antineoplásicos que se pautan, la dosis de cada uno de ellos, periodicidad con que debe administrarse el esquema y vía de administración. Es muy recomendable que estos esquemas incluyan la premedicación que corresponde a cada esquema para evitar o disminuir la toxicidad (antieméticos, antihistamínicos, etc).

Con la validación del tratamiento, el farmacéutico se implica directamente en la idoneidad de cada tratamiento pautado, corresponsabilizándose en la prescripción, de forma que cada paciente recibe el medicamento adecuado según su patología, el día correcto, a la dosis adecuada según sus funciones renal y hepática, medidas antropométricas, etc.

El farmacéutico también se responsabiliza de los proceso de Elaboración y Acondicionamiento, mediante el establecimiento de los PNT de elaboración de cada tratamiento de quimioterapia, donde queda perfectamente identificado el medicamento y el volumen necesario de éste, en qué debe diluirse, en cuánto volumen, acondicionamiento y estabilidad.

Además, su implicación en la administración del medicamento adquiere un papel importante al marcar pautas en cuanto a la vía a utilizar, velocidad y medidas de actuación frente a accidentes en la administración, como ocurre con las extravasaciones.

El circuito farmacoterapéutico se completa con la administración del tratamiento antineoplásico y registro por parte del personal de enfermería.

De esta forma, el farmacéutico no sólo aporta una mayor efectividad al circuito, sino que la Atención Farmacéutica repercute en los resultados de los pacientes al contribuir a una mayor efectividad de los tratamientos con la menor toxicidad posible.

I.8. Carboplatino

El carboplatino pertenece a un grupo de fármacos antineoplásicos llamados complejos de platino por contener en su estructura molecular un átomo de este metal.

El cisplatino fue el primero del grupo de los análogos del platino en mostrar eficacia antitumoral. El carboplatino y el oxaliplatino son dos derivados del cisplatino que aparecieron en la búsqueda de derivados con mejor perfil de toxicidad.

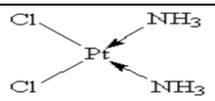
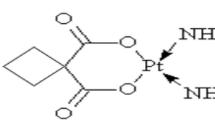
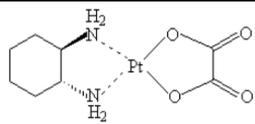
I.8.1. Propiedades fisicoquímicas

La estructura molecular de los derivados del platino está formada por un átomo central de platino unido a dos grupos amonios. Los otros dos ligandos varían según la molécula (Figura 1).

El platino del carboplatino está unido a un grupo ciclobutanodicarboxilato en el lugar donde cisplatino contiene dos átomos de cloro. Es este grupo el que hace posible su menor toxicidad, puesto que le confiere mayor estabilidad química que los cloruros del cisplatino (ASHP, 2012).

El platino del oxaliplatino está unido a un grupo diaminociclohexano y a un grupo oxalato. En el plasma, el grupo oxalato es desplazado formando complejos reactivos. El grupo diaminociclohexano es el que le confiere mayor grado de inhibición de la síntesis del ADN y toxicidad celular que el cisplatino (ASHP, 2012).

Figura 1. Estructura molecular, denominación química y fórmula empírica de los derivados del platino (CGCOF, 2015).

Principio activo	Denominación química	Fórmula empírica
 <p>Cisplatino</p>	(SP-4-2)-Diaminodicloroplatino	$\text{Cl}_2\text{H}_6\text{N}_2\text{Pt}$
 <p>Carboplatino</p>	(SP-4-2)-Diamino[1,1-ciclobutanodicarboxilato(2-)]platino	$\text{C}_6\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4\text{Pt}$
 <p>Oxaliplatino</p>	[(SP-4-2-(1R-trans)]-(1,2-ciclohexanodiamina-N,N')[etanodioato(2-)-O,O']platino	$\text{C}_8\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4\text{Pt}$

El peso molecular del carboplatino es de 371,25g/mol (CGCOF, 2015; Micromedex, 2015). Se presenta como un polvo cristalino incoloro, bastante soluble en agua y muy poco soluble en etanol y acetona. Su solubilidad en agua es superior a la de cisplatino (14g/L vs 1g/L). Una solución acuosa al 1% tiene un pH de 5 a 7 (ASHP, 2012; Micromedex 2015).

Se comercializa como dilución acuosa en una concentración de 10mg/mL contenida en viales estériles que deben almacenarse a 25°C y protegidos de la luz. Las presentaciones que pueden encontrarse en la industria farmacéutica son: carboplatino 10mg/mL vial 5mL, 15mL, 45mL y 60mL.

I.8.2. Mecanismo de acción

El mecanismo de acción es común para todos los derivados del platino: reaccionan con los ácidos nucleicos del ADN y con proteínas intracelulares. Para ello, deben atravesar la membrana plasmática y ser activados por hidrólisis en el interior de las células.

Forman enlaces covalentes con la adenina y la guanina del ADN, principalmente en la misma hebra, aunque también puede formar enlaces intercatenarios. De esta forma se inhibe la replicación y la transcripción interfiriendo en la síntesis del ADN. Además, interfieren en la síntesis proteica y del ARN, pero en menor medida (ASHP, 2012; Flórez J, 2008a).

Tras la administración intravenosa, deben ser activados para que adquieran su actividad antineoplásica. En ambientes con altas concentraciones de cloro, como es el plasma, los complejos de platino no están ionizados, por lo que pueden penetrar al interior de las células. Una vez dentro de la célula, en presencia de bajas concentraciones de cloro, estos compuestos sufren hidrólisis, formándose complejos de platino cargados positivamente (electrófilos) capaces de reaccionar con los grupos nucleófilos del ADN.

En el caso del cisplatino, son los cloruros los que resultan desplazados por agua. El grupo carboxilato del carboplatino, al conferirle mayor estabilidad química, hace que se active de forma más lenta que cisplatino. Estudios in vivo e in vitro indican que las

diferencias en la toxicidad celular entre el cisplatino y el carboplatino se deben a su cinética de interacción con el ADN: así, el carboplatino, al tener una menor velocidad de activación, produce menor toxicidad celular, tanto en actividad como en tiempo para producir las uniones al ADN. Son necesarias, por tanto, mayores concentraciones de carboplatino para alcanzar el mismo grado de unión al ADN. (Micromedex 2015; ASHP, 2012).

Existen mecanismos de resistencia por alteración del transporte celular del fármaco, por acumulación en el interior de la célula de glutatión y otros compuestos ricos en grupos sulfhidrilo (SH) que pueden inactivar el fármaco y por un aumento de proteínas MMR (*mismatch repair*) reparadoras del ADN. La actividad de estas proteínas reparadoras contribuye a la resistencia cruzada entre cisplatino y carboplatino pero que no es compartida con oxaliplatino por poder actuar con independencia de dichas proteínas (ASHP, 2012; Flórez J, 2008a).

I.8.3. Indicaciones

Las indicaciones aprobadas para el carboplatino en España son: cáncer de ovario avanzado; cáncer de pulmón, asociado a otros quimioterápicos; tumores epidermoides de cabeza y cuello, asociado a otros quimioterápicos; cáncer de vejiga invasivo y avanzado, asociado a otros quimioterápicos (AEMPS, 2015).

I.8.4. Posología

La dosis se puede calcular por superficie corporal, ajustándola según situación clínica, función renal y repuesta hematológica del paciente (ASHP, 2012)

Sin embargo, puesto que el carboplatino es un fármaco con eliminación mayoritariamente renal y considerando la relación entre el área bajo la curva de concentraciones plasmáticas frente al tiempo (AUC) del platino libre y el grado de trombocitopenia y neutropenia (Van der Vijgh WJF, 1991) se recomienda emplear fórmulas que permitan ajustar la dosis según la función renal y el AUC (ASHP, 2012).

La fórmula que corresponde al cálculo de dosis de un medicamento con farmacocinética lineal es (Flórez J, 2008b):

$$\text{Dosis (mg)} = \text{AUC (mg/mL/min)} \times \text{CI (mL/min)} / f$$

Donde f es la fracción de absorción biodisponible, es decir, la fracción de dosis que llega a la circulación sistémica de forma inalterada. En el caso de la administración intravenosa, la dosis absorbida es igual a la administrada, por lo que $f=1$. El AUC es el área bajo la curva de concentraciones plasmáticas del fármaco frente al tiempo y CI es su aclaramiento plasmático.

Las AUC recomendadas para el carboplatino son:

- **5-7mg/mL/min** al utilizar carboplatino en monoterapia sin tratamiento previo.
- **4-6mg/mL/min** al utilizar carboplatino en monoterapia con tratamiento previo y al utilizar carboplatino en combinación con otro citotóxico sin tratamiento previo.

El aclaramiento total tiene en cuenta tanto el aclaramiento renal (Cl_r), por filtración glomerular y secreción tubular, como el aclaramiento por metabolismo hepático. Dada la predominante eliminación renal del carboplatino, se puede asumir que el Cl carboplatino = Cl_r carboplatino.

Así, la dosis de carboplatino (vía intravenosa) puede calcularse:

$$\text{Dosis (mg)} = \text{AUC (mg/mL/min)} \times \text{Clr carboplatino (mL/min)}$$

Las fórmulas que se utilizan para estimar la dosis de carboplatino son la de Calvert y la de Chatelut.

La fórmula de Calvert (Calvert AH, 1989), ampliamente utilizada en la práctica clínica, se obtuvo a partir del estudio de la farmacocinética del carboplatino en 18 pacientes y utiliza la Tasa de Filtración Glomerular (TFG) como aproximación al Cl_r del carboplatino:

$$\text{Clr del carboplatino} = \text{TFG (mL/min)} + 25$$

De forma que la dosis de carboplatino puede estimarse de la siguiente manera:

$$\text{Dosis (mg)} = \text{AUC (mg/mL/min)} \times (\text{TFG (mL/min)} + 25)$$

La validez de esta fórmula fue establecida utilizando el Cl de $^{51}\text{Cr-EDTA}$ como medida de la TFG. Pero este método es caro y no está disponible fácilmente. Otro radioisótopo empleado para medir directamente la TFG es el $^{99\text{m}}\text{Tc-DTPA}$. Para la medición del aclaramiento de creatinina (ClCr) se puede recurrir también a la medición de la creatinina en orina de 24 horas, método difícil de reproducir en la práctica clínica. Por ello, se han ido desarrollando fórmulas matemáticas para la estimación del ClCr.

Entre ellas se encuentra la de Cockcroft-Gault (Cockcroft DW, 1976), que incluye como variables el peso, la edad, el género y la Crs.

También existen otras fórmulas que estiman el ClCr, como la de Jelliffe (Jelliffe RW, 1973), la Modified Diet in Renal Diseases o MDRD, también conocida como MDRD-6 por contener en un principio seis variables (Levey AS, 1999) y que posteriormente se modificó de seis a cuatro variables por lo que pasó a conocerse como MDRD-4 (Levey AS, 2000), la MDRD-4 IDMS (Levey AS, 2006), la Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration o CKD-EPI (Levey AS, 2009), aunque su empleo es inferior al de Cockcroft-Gault. Otras fórmulas, como la de Wright (Wright JG, 2001), estiman la TFG. En el Anexo 1 se detallan estas fórmulas.

Sólo la fórmula de Cockcroft-Gault y la de Wright incluyen el peso como variable (Wright incluye la superficie corporal, que depende del peso). Las demás estiman la función renal normalizada a una superficie corporal de $1,73\text{m}^2$. No existe un consenso claro acerca del peso más adecuado (real, ideal o ajustado) a utilizar en la fórmula de Cockcroft-Gault cuando se calcula la dosis de carboplatino en pacientes obesos o con sobrepeso.

Por otro lado, la fórmula de Chatelut para el cálculo de dosis de carboplatino (Chatelut E, 1995) fue propuesta después que la de Calvert, aunque no es tan ampliamente utilizada. La fórmula incluye directamente el cálculo de dosis de carboplatino a partir del peso, edad, género y Crs del paciente:

$$\text{Dosis (mg)} = \text{AUC (mg/mL/min)} \times 0,134 \times \text{peso} + (218 \times \text{peso} \times (1 - 0,00457 \times \text{edad}) - (1 - 0,314 \times \text{sexo})) / \text{Crs}$$

Peso en Kg, edad en años, sexo (hombre=0; mujer=1), Crs ($\mu\text{Mol/L}$)

Diferentes estudios han analizado la exactitud y precisión de las fórmulas anteriormente citadas. Los resultados no son uniformes, como se resume a continuación, quizás por no contemplar el mismo tipo de pacientes, puesto que en unos casos no eran pacientes oncológicos, en otros sí lo eran pero la mayoría mujeres, y otros excluyen pacientes con insuficiencia renal.

Chatelut *et al.* (Chatelut E, 1995) estudiaron la farmacocinética de carboplatino en pacientes con diferentes tumores tratados con esquemas diferentes. Compararon las correlaciones entre el CI del carboplatino obtenido con su fórmula, el estimado con la fórmula del Calvert con medición de la TFG con $^{99\text{m}}\text{Tc-DTPA}$ y con $^{51}\text{Cr-EDTA}$ y el estimado utilizando la fórmula de Cockcroft-Gault, frente al CI observado de carboplatino. La mejor correlación fue la obtenida con la fórmula que propusieron ellos a partir del estudio farmacocinético. El método que utiliza $^{51}\text{Cr-EDTA}$ obtuvo mejor correlación que la estimación del CICr mediante la fórmula de Cockcroft-Gault. La peor correlación se obtuvo midiendo la TFG con $^{99\text{m}}\text{Tc-DTPA}$, pero en este estudio se determinó la TFG calculando consumo renal del radiofármaco y no con determinaciones en sangre. En 2002 Dooley *et al.* (Dooley MJ, 2002) encontraron una buena correlación entre la determinación de la TFG mediante $^{99\text{m}}\text{Tc-DTPA}$, midiendo radiactividad a partir de muestras de sangre, respecto de $^{51}\text{Cr-EDTA}$, aceptando la precisión de ambos métodos.

Además, Chatelut *et al.* (Chatelut E, 1995) propusieron un límite superior para el CI carboplatino (202 mL/min) a fin de evitar sobredosificaciones, y es el máximo CI que ellos obtuvieron y que incluyeron en las estimaciones para llegar a la fórmula matemática que propusieron.

Dos años más tarde los mismos autores se cuestionan la validez de esta fórmula para pacientes obesos (Bénézer S, 1997). En su fórmula, el CI de carboplatino depende del cociente peso/Crs. La menor proporción de masa magra en obesos que en otros pacientes puede hacer que este cociente sobreestime el CI de carboplatino y no sea adecuado para esta población. Por ello, buscaron la mejor variable que puede sustituir al peso en la fórmula: estudiaron de forma retrospectiva la subpoblación obesa de su estudio anterior (25 pacientes) y propusieron utilizar una media entre el peso real y el ideal, puesto que utilizando el peso real sobreestimaban el CI de carboplatino y empleando peso ideal lo infraestimaban.

Robinson *et al.* (Robinson BA, 1990) se plantearon la validez de la ecuación de Cockcroft-Gault y la compararon con la medición de la Cr en orina de 24 horas y la utilización de isótopos radiactivos ($^{99m}\text{Tc-DTPA}$) en 106 pacientes oncológicos que recibieron cisplatino, carboplatino o metotrexato. Concluyeron que la fórmula de Cockcroft-Gault puede ser utilizada en este tipo de pacientes, aunque la forma más exacta de obtener la TFG es la utilización de isótopos radiactivos.

La fórmula de Jelliffe era comúnmente utilizada en los estudios del Gynecologic Oncology Group (GOG), debido a la concordancia encontrada entre el AUC medida y el AUC objetivo en un estudio en 38 pacientes con cáncer de ovario tratadas con paclitaxel y carboplatino. En este estudio, la dosis de carboplatino se calculó utilizando la fórmula de Calvert y con el CICr estimado por Jelliffe (Bookman MA, 1996). Sin embargo, esta fórmula (Jelliffe) ha mostrado ser bastante imprecisa e infraestimar el CI de carboplatino en diferentes tipos de cáncer (Wright JG, 2001; Dooley MJ, 2002; Nagao S, 2005). Más tarde, el GOG cambió de la fórmula de Jelliffe a la de Cockcroft-Gault para estimar el CICr.

Hay autores que han propuesto un factor de corrección para la fórmula de Calvert cuando se utiliza Cockcroft-Gault o Jelliffe, ya que ambas infraestimaron la TFG determinada por $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ en un estudio retrospectivo sobre 122 pacientes con cáncer (Dooley MJ, 2002), aunque los mismos autores advirtieron de la falta de validez de estos factores de corrección. En el estudio se comparó la dosis de carboplatino obtenida por Chatelut y por Calvert con las fórmulas de Cockcroft-Gault y de Jelliffe. Encontraron diferencias entre ambas fórmulas (Chatelut y Calvert) por género, puesto que las dosis calculadas con la fórmula de Chatelut fueron inferiores que las calculadas por la de Calvert en las mujeres (hasta un cuarto de las mujeres habría recibido una dosis un 20% inferior que la estimada por Calvert) y superiores en el caso de los hombres (un tercio de pacientes habría recibido al menos un 20% más de la dosis estimada por Calvert).

Tanto la fórmula de Cockcroft-Gault, Jelliffe como la de Wright se obtuvieron en pacientes con función renal normal. Para pacientes con $\text{TFG} < 60 \text{ mL/min}$ el National Kidney Foundation y el National Kidney Disease Education Program en Estados Unidos utiliza la MDRD, que mostró ser más exacta que Cockcroft-Gault (Levey AS, 1999). En el 2009, una modificación de la anterior, la CKD-EPI, mejoró el sesgo de la misma en pacientes con TFG entre $60\text{-}90 \text{ mL/min}/1,73 \text{ m}^2$. Sin embargo, estas fórmulas se desarrollaron en pacientes no oncológicos.

De Lemos *et al.* (De Lemos ML, 2006) se plantearon la validez de la fórmula MDRD para dosificar el carboplatino mediante la fórmula de Calvert en mujeres con tumores ginecológicos y para ello comparan la TFG obtenido por medición del ^{99m}Tc -DTPA con las fórmulas que estiman el ClCr. MDRD resultó ser significativamente más precisa que Cockcroft-Gault (pero similares en exactitud) y Wright, siendo Jelliffe la que tiene el mayor sesgo respecto a radioisótopos. Todas infraestiman la TFG. En concordancia con lo expuesto para la TFG se obtienen los resultados de dosis: todas infraestiman dosis, pero Jelliffe es que da el sesgo más grande.

Nagao *et al.* (Nagao S, 2005) estudiaron la correlación entre las fórmulas de Cockcroft-Gault, Jelliffe, Wright y Chatelut para estimar el Cl de carboplatino en japonesas con tumores ginecológicos. En sus resultados observaron que para el intervalo de superficie corporal entre $1,5$ - $1,75\text{m}^2$ serían equivalentes pero que para una superficie corporal $<1,5\text{m}^2$ la de Jelliffe sobreestima el Cl de carboplatino respecto de las demás y para una superficie corporal $>1,75\text{m}^2$ lo infraestima.

Ainsworth *et al.* (Ainsworth NL, 2012) evaluaron la exactitud y la precisión de las fórmulas de Cockcroft-Gault, Jelliffe, Wright y MDRD comparadas el Cl de ^{51}Cr -EDTA en 660 pacientes oncológicos que recibieron carboplatino. A pesar de que las 4 fórmulas son inexactas e imprecisas, la que obtuvo menor sesgo fue Cockcroft-Gault y es la que ellos recomendaron cuando no pueda utilizarse ^{51}Cr -EDTA. Además, recomendaron no utilizar la de Jelliffe ni MDRD para el cálculo de dosis de quimioterapia.

Por todo ello, la fórmula más recomendada y utilizada en la práctica clínica es la de Cockcroft-Gault.

I.8.5. Efectos adversos

El carboplatino es menos neurotóxico, nefrotóxico y ototóxico y produce menos emesis que el cisplatino. Sin embargo, posee una mayor capacidad mielosupresora que es dosis dependiente y limitante de la dosis (CGCOF, 2015; Micromedex, 2015). Por ello, aunque el carboplatino tiene eficacia similar al cisplatino en muchas aplicaciones terapéuticas, el carboplatino se prefiere en pacientes con fallo renal o que no toleran gran volumen de hidratación o con riesgo elevado de ototoxicidad o neurotoxicidad, mientras que el cisplatino se prefiere en pacientes con depleción de la médula ósea con

riesgo elevado de sepsis o en tratamiento anticoagulante. (ASHP, 2012; Micromedex 2015).

Mientras la mielosupresión causada por carboplatino es una toxicidad moderada y reversible, puede ser grave en pacientes que han recibido previamente otros agentes citotóxicos mielosupresores (especialmente cisplatino) o radioterapia, o bien de forma concomitante o bien aquellos con la función renal alterada (ASHP, 2012; CGCOF, 2015; Micromedex, 2015).

Además, existe una relación lineal entre el AUC y el porcentaje de reducción en el recuento de plaquetas, tanto en pacientes previamente tratados con quimioterapia como en los que no han sido previamente tratados. (Van der Vijgh WJF, 1991).

La principal toxicidad de la médula ósea es la trombocitopenia (35-62%), pero también produce leucopenia (26-71%), neutropenia (16-67%) y anemia (21-90%). (ASHP, 2012; Flórez J, 2008a; Micromedex, 2015). El *nadir* suele alcanzarse el día 21 cuando el carboplatino se utiliza en monoterapia y el día 15 cuando se utiliza en combinación junto con otros agentes quimioterápicos, como se ha mencionado (CGCOF, 2015; Micromedex, 2015). Por ello, antes de cada ciclo, se deben determinar los valores de plaquetas, leucocitos, neutrófilos y hemoglobina en sangre. No debe administrarse el siguiente ciclo, cuando se administra en monoterapia, hasta que los valores hematológicos se hayan recuperado. Tanto en monoterapia como en terapia combinada, está contraindicado cuando la mielotoxicidad es grave (CGCOF, 2015; Micromedex, 2015).

Con las dosis habituales de carboplatino no es necesario administrar de forma rutinaria epoetina o G-CSF (ASHP, 2012).

Otros efectos adversos relacionados con el carboplatino son la alopecia (2-50%); trastornos metabólicos como hipocalcemia (29-31%), hipokalemia (20-28%), hipomagnesemia (29-43%) e hiponatremia (29-47%); trastornos del sistema gastrointestinal como dolor abdominal (17%), diarrea (6%), náuseas (75-80%) y vómitos (65-81%); hepáticos, con elevación de las enzimas hepáticas (15-19%); renales con elevación de la creatinina sérica (6-10%), además de dolor (23%).

I.8.6. Farmacocinética

El carboplatino tiene una baja biodisponibilidad por vía oral, lo que hace necesario recurrir a otras vías como la intraperitoneal y la intravenosa, siendo esta última la empleada habitualmente en la práctica clínica y a la que se refiere este trabajo. No se han observado diferencias en la farmacocinética de carboplatino entre dosis bajas o altas ni cuando se ha empleado sólo o en combinación (Van der Vijgh WJ, 1991). Presenta una farmacocinética lineal (de primer orden) que se ajusta a un modelo bicompartimental.

Se une lentamente a las proteínas plasmáticas de forma irreversible, por desplazamiento de su grupo 1,1-ciclobutanodicarboxilato por el grupo amino o sulfhidrilo de las proteínas. Los complejos que se forman son similares a los obtenidos con cisplatino por desplazamiento de sus átomos de cloro, aunque en este último caso la unión a las proteínas plasmáticas es más rápida (Van der Vijgh WJ, 1991).

El platino libre está formado por el carboplatino y los metabolitos de éste que no se unen a las proteínas plasmáticas y es el que tiene la capacidad citotóxica (antitumoral y causante de su toxicidad). El platino total es el platino unido y no unido a proteínas plasmáticas. Una vez eliminado el platino libre del plasma, el carboplatino que ha reaccionado con las proteínas plasmáticas equivale al carboplatino total. (ASHP, 2012; Van der Vijgh WJ, 1991).

Tras la administración intravenosa, las curvas de concentración frente al tiempo de carboplatino, platino total y platino libre son similares hasta las seis primeras horas. Esto es debido a la elevada estabilidad química del carboplatino y su lenta unión a las proteínas plasmáticas. A las cuatro horas tras la infusión iv de carboplatino, menos del 24% del platino se encuentra unido a proteínas plasmáticas mientras que a las 24 horas lo está el 87% (ASHP, 2012; Van der Vijgh WJ, 1991; Micromedex, 2015).

Para el platino libre, el valor de la semivida de la fase inicial (t_{α}) es de 83 a 96 minutos y en la fase final, la semivida (t_{β}) es de seis horas aproximadamente. La eliminación del platino total tiene una semivida inicial similar, mientras que en la fase final, la semivida puede ser superior a 24 horas. (AEMPS, 2015; Micromedex, 2015).

- Distribución

El carboplatino se distribuye por los tejidos pero de forma menos extensa que el cisplatino dada su mayor solubilidad acuosa (14g/L frente a 1g/L). Se han encontrado mayores concentraciones en tejidos que en plasma. En los tejidos donde mayor concentración se ha encontrado es en los tejidos tumorales de pulmón e hígado. También se ha encontrado concentraciones elevadas en otros tejidos tumorales y en los riñones, hígado y piel. Además penetra en los eritrocitos, donde alcanza concentraciones de 2,5 μ Mol/L a las seis horas tras una infusión intravenosa de 350mg/m², comparables con las obtenidas con cisplatino a dosis de 100mg/m². Sin embargo, en el cerebro, cerebelo y tejido graso las concentraciones que se han encontrado han sido bajas (ASHP, 2012; Van der Vijgh WJ, 1991; Micromedex, 2015).

El volumen de distribución del platino libre es de 16-17 litros (Micromedex, 2015).

Se desconoce si carboplatino o sus metabolitos de platino atraviesan la placenta o se distribuyen a la leche materna (Micromedex, 2015).

- Eliminación

Durante la fase de distribución se produce una rápida eliminación renal (en las primeras 6 horas tras la administración se produce la mayor parte de la excreción). Esta fase es seguida por una fase de eliminación renal más lenta (AEMPS, 2015; Van der Vijgh WJ, 1991). La excreción renal es mayoritariamente por filtración glomerular, al contrario que cisplatino, que es principalmente por secreción tubular. Esto es debido a que el carboplatino es más hidrosoluble que cisplatino. (Van der Vijgh WJ, 1991; Micromedex, 2015).

El aclaramiento plasmático es de 4,4 a 8,8L/h en pacientes con función renal normal (CICr \geq 60mL/min). En pacientes con disfunción renal el aclaramiento disminuye (Micromedex, 2015).

No hay datos suficientes para saber si se elimina también por heces. Se elimina por diálisis y hemodiálisis, pero no por diálisis peritoneal (ASHP, 2012; Micromedex, 2015).

I.8.7. Elaboración de mezclas con carboplatino

El carboplatino se comercializa como solución concentrada de 10mg/mL. La estabilidad de los viales tras su apertura es de 14 días a 25°C (ASHP, 2012). Para su administración intravenosa, debe diluirse. Su dilución puede realizarse en suero glucosado al 5% o suero fisiológico 0,9%, en concentraciones de hasta 0,5mg/mL como límite inferior (CGCOF, 2015; Micromedex, 2015).

En un principio, se recomendó no diluir en suero fisiológico 0,9% puesto que el carboplatino ha mostrado degradarse parcialmente a cisplatino en presencia de cloro. Sin embargo, posteriormente se observaron pérdidas de carboplatino muy bajas en diluciones en suero fisiológico, como una pérdida del 8% en 24 horas a una concentración de 7mg/mL, lo que llevó a modificar la recomendación y actualmente se considera que puede diluirse tanto el glucosado 5% como el fisiológico 0,9%. (ASHP, 2012; Trissel LA, 2009; Van der Vijgh WJF, 1991).

Su estabilidad en soluciones glucosadas al 5% y a concentraciones entre 0,5 y 4mg/mL ha mostrado ser de hasta 21 días a temperatura ambiente o en nevera y protegido de la luz. En suero fisiológico 0,9%, las concentraciones estudiadas han mostrado estabilidad de hasta 24 horas a temperatura ambiente (Trissel LA, 2009). Por ello, en los centros donde se administra suele estar protocolizada su preparación en suero glucosado al 5%, en un volumen de 250mL que permite obtener concentraciones entre 0,5-4mg/mL para las dosis habitualmente prescritas.

El margen de pH de máxima estabilidad es entre 4 y 6,5. Su degradación aumenta a partir de 6,5. Su mezcla con otros fármacos podría degradarlo, como ocurre con el fluorouracilo, ya que el pH resultante está en torno a 8,7. Sí que ha mostrado ser compatible con otros citostáticos, como el etopósido, pero a concentraciones de ambos citotóxicos muy concretas (Trissel LA, 2009). Por ello, en la práctica clínica la dilución de carboplatino se prepara sin ningún aditivo.

I.8.8. Administración

El carboplatino debe administrarse en perfusión intravenosa de 15 a 60 minutos o más (ASHP, 2012). No es necesaria la hidratación pre y post administración que se realiza con cisplatino.

Tiene un riesgo emetógeno moderado según la ASCO por lo que se recomienda la administración de un antiemético, concretamente un antagonista 5-HT₃, como el ondansetrón, granisetron y tropisetron, y un corticoide que habitualmente es dexametasona (Basch E, 2011).

Tanto la gemcitabina, como el paclitaxel como el etopósido tienen un poder emetógeno bajo, por lo que, un esquema de quimioterapia que contenga cualquiera de ellos junto con carboplatino, tendrá un potencial emetógeno moderado, correspondiente al carboplatino, por ser el de mayor poder emetógeno de la combinación (Basch E, 2011).

De esta forma, en cualquier régimen de quimioterapia que contenga carboplatino, solo o en combinación, debe premedicarse al paciente con un antagonista 5-HT₃ y un corticoide administrados por vía intravenosa.

I.8.9. Esquemas de quimioterapia con carboplatino

I.8.9.1. Cáncer de ovario

El principal factor pronóstico en el cáncer de ovario es la extensión de la enfermedad, valorada según la clasificación en estadios de la FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics). También lo son el grado histológico, la ruptura de la cápsula antes o durante la cirugía, y la edad (del Campo JM, 2015).

Existen marcadores biológicos que se relacionan con la respuesta, como la expresión de p21, que se asocia a respuesta a quimioterapia basada en platino, o la

glicoproteína P, cuya ausencia de expresión se asocia a mayor respuesta a quimioterapia. Sin embargo, estos marcadores aún no se utilizan en nuestra práctica clínica (González A, 2003).

El tratamiento inicial es la cirugía siempre que sea posible, con quimioterapia adyuvante que incluya un platino. En el tratamiento del cáncer de ovario avanzado el estándar del tratamiento intravenoso consiste en la combinación de un taxano, generalmente paclitaxel, y carboplatino. El paclitaxel puede sustituirse por docetaxel en pacientes con neuropatía. Si es necesaria la quimioterapia neoadyuvante, se suelen administrar 3-6 ciclos y completar tras la cirugía hasta un total de 6-8 ciclos. Igual que en la adyuvancia, los esquemas están basados en la combinación de carboplatino y paclitaxel (NCCN, 2015b).

Los esquemas recomendados en adyuvancia por el NCCN para la administración intravenosa son:

1. Paclitaxel $175\text{mg}/\text{m}^2$ en perfusión de tres horas seguido de carboplatino AUC 5-6 en perfusión de 30-60 minutos. El ciclo se repite cada tres semanas, un total de seis ciclos.
2. Paclitaxel $80\text{mg}/\text{m}^2$ en perfusión de una hora los días 1, 8 y 15 seguido de carboplatino AUC 5-6 en perfusión de 30-60 minutos el día 1. El ciclo se repite cada tres semanas, un total de 6 ciclos.
3. Paclitaxel $60\text{mg}/\text{m}^2$ en perfusión de una hora seguido de carboplatino AUC 2 en perfusión de 30-60 minutos. El ciclo se repite cada semana, un total de 18 ciclos.

I.8.9.2. Cáncer de pulmón

El principal factor pronóstico que determina la supervivencia de los pacientes con cáncer de pulmón es la extensión tumoral. Además, son factores pronóstico el estado funcional del paciente, el género y la pérdida de peso (Midthun DE, 2016).

De las variedades histológicas que existen, el cáncer de pulmón microcítico, que representa el 15% de los casos mientras que el no microcítico representa el 85%. Éste

último incluye el cáncer de pulmón escamoso, el de células grandes y el adenocarcinoma.

El tratamiento del cáncer de pulmón depende de la variedad histológica y extensión tumoral principalmente, pero también de las características moleculares y la situación clínica de los pacientes (Midthun DE, 2016).

En cuanto a marcadores predictivos de respuesta, algunos estudios han relacionado algunos biomarcadores con la respuesta a la quimioterapia convencional como es el caso del gen ERCC1, con datos que sugieren que éste es un buen marcador de resistencia a platinos, aunque todavía no parecen tener consistencia para aplicarlos en la práctica clínica (Besse B, 2013; Reed E, 2006;). Se ha postulado y se sigue investigando sobre el papel del EGFR como factor pronóstico negativo y que condiciona una mala respuesta a inhibidores tirosin-kinasa en cáncer de pulmón no microcítico (Rulli E, 2015). La expresión de la enzima timidilatosintetasa también parece tener un papel en la terapéutica del cáncer de pulmón no microcítico, fundamentalmente con el pemetrexed, puesto que la baja expresión de esta enzima en histología no escamosa podría ser la responsable de la superioridad de pemetrexed frente a gemcitabina combinados con cisplatino (Scagliotti GV, 2008; Sun JM, 2011).

- **Cáncer de pulmón no microcítico**

Los pacientes con estadios I, II o casos seleccionados IIIA son subsidiarios de tratamiento con intención curativa con cirugía, quimioterapia, radioterapia o una combinación de ellos (a excepción del estadio IA, estaría indicada la quimioterapia adyuvante). Para pacientes con enfermedad localmente avanzada (IIIA y IIIB) y metastásica (IV) está indicada la quimioterapia con intención paliativa. Además, puede conseguirse la reseccabilidad de un tumor según la respuesta obtenida con quimioterapia neoadyuvante (Midthun DE, 2016).

Los esquemas de quimioterapia recomendados por el NCCN, tanto en adyuvancia como en neoadyuvancia, están basados en cisplatino en combinación junto con vinorelbina, etopósido, vinblastina, gemcitabina, docetaxel y pemetrexed. La combinación con pemetrexed está restringida a histología no escamosa. En pacientes con comorbilidades o con fallo renal o que no toleran gran volumen de hidratación o con

riesgo elevado de ototoxicidad o neurotoxicidad, el esquema de elección es la combinación de carboplatino con paclitaxel.

El esquema recomendado es paclitaxel $200\text{mg}/\text{m}^2$ seguido de carboplatino AUC 6. El ciclo se repite cada tres semanas, hasta un total de cuatro/seis ciclos (NCCN, 2016b).

Sin embargo, en la práctica clínica habitual es frecuente la dosificación tanto de paclitaxel como de carboplatino a dosis más bajas, similares a las empleadas en el cáncer de ovario, de forma que el esquema que se suele utilizar es paclitaxel $175\text{mg}/\text{m}^2$ seguido de carboplatino AUC 5-6.

Esta combinación es también la más utilizada en la enfermedad localmente avanzada y metastásica, puesto que es mejor tolerado que las combinaciones con cisplatino. En histología no escamosa se puede asociar bevacizumab a la quimioterapia, continuando en monoterapia en mantenimiento, una vez finalizada ésta (Midthun DE, 2016).

- **Cáncer de pulmón microcítico**

En la mayoría de pacientes está indicada la quimioterapia, puesto que se presenta al diagnóstico como enfermedad diseminada, en la cual no está indicada la cirugía (Midthun DE, 2016)

Los esquemas de quimioterapia recomendados por el NCCN están basados principalmente en cisplatino o carboplatino junto con etopósido. Es habitual la combinación de quimioterapia con radioterapia, en cuyo caso el citotóxico de elección es el cisplatino por ser radiosensibilizante. Además, muchos pacientes reciben de forma profiláctica radioterapia holocraneal, puesto que son frecuentes las metástasis cerebrales en este tipo de tumor (NCCN, 2016c). El esquema de combinación de carboplatino con etopósido es el siguiente:

Carboplatino AUC 5-6, día 1 y etopósido $100\text{mg}/\text{m}^2$ los días 1, 2 y 3. El ciclo se repite cada 21 días, hasta un máximo de cuatro/seis ciclos.

I.8.9.3. Cáncer de cabeza y cuello

Estadíos I y II se tratan con cirugía, radioterapia o ambas. Es en la enfermedad localmente avanzada donde la radioterapia adquiere importancia, generalmente combinada con quimioterapia. Por otro lado, el manejo de la enfermedad diseminada se basa en el empleo de quimioterapia. Los esquemas de quimioterapia recomendados por el NCCN están basados en platinos, (cisplatino o carboplatino). Hay gran variedad de esquemas recomendados y además varían en función de la localización de tumor, del estadio del tumor y de si se administran solos o de forma concomitante con radioterapia.

Los esquemas con carboplatino incluyen carboplatino en monoterapia y junto con otros fármacos, como 5-fluorouracilo, paclitaxel o cetuximab (NCCN, 2015c).

I.8.9.4. Cáncer de vejiga

El carcinoma urotelial (de células transicionales) es el tipo histológico más frecuente (90% de los casos) de los tumores de vejiga. El factor pronóstico más importante en la enfermedad localmente avanzada (infiltrante) es la invasión de las diversas capas de la vejiga por el tumor y la afectación ganglionar. El tratamiento de estas neoplasias, suele realizarse con la combinación de quimioterapia seguida de cistectomía radical o radioterapia.

Existen factores biológicos que se correlacionan con la respuesta, como la sobreexpresión ERCC1, que no se determina en nuestros pacientes.

En adyuvancia y neoadyuvancia los esquemas recomendados por el NCCN están basados en cisplatino en combinación con otro citotóxicos. En este contexto no es habitual el empleo del carboplatino como alternativa a cisplatino. En la enfermedad avanzada con metástasis suele utilizarse en primera línea la combinación de cisplatino con gemcitabina, y únicamente el carboplatino para casos con contraindicación a cisplatino o en situaciones especiales. Otras alternativas continúan siendo los esquemas tipo MVAC de combinación (NCCN, 2015d).

I.8.9.5. Otros tipos de tumor

Además de las indicaciones autorizadas en ficha técnica, existen otros tumores para los cuales se emplea el carboplatino como tratamiento quimioterápico. Entre ellos se encuentran el cáncer de endometrio, cérvix, melanoma maligno, mesotelioma, colon y recto, esófago y tumores germinales.

JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

II. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

II.1. Justificación

Se estima que entorno al 30% de los pacientes con cáncer en tratamiento con quimioterapia tienen sobrepeso y un 6-19% son obesos. Por lo tanto, el problema de la dosificación de quimioterapia en pacientes obesos o con sobrepeso se presenta en la práctica clínica con una frecuencia no despreciable.

Según ficha técnica, el carboplatino puede ser una opción de tratamiento para tres de los cinco tumores más frecuentes en varones (pulmón, vejiga y cabeza y cuello) y para dos de los más frecuentes en mujeres (pulmón y ovario), según el informe Globocan 2012.

La mayor parte de los citostáticos se dosifican por superficie corporal. En el caso del carboplatino, debido a su eliminación mayoritariamente renal y considerando la relación que existe entre el AUC y el grado de toxicidad hematológica, se recomienda emplear fórmulas que permitan ajustar la dosis según la función renal y el AUC. La fórmula más utilizada es la de Calvert, que incluye la tasa de filtración glomerular (TFG) como variable.

Existen varias formas de estimar la TFG en la fórmula de Calvert. Una de ellas es la utilización de fórmulas que utilizan el CICr como aproximación a la TFG, como son la fórmula de Cockcroft-Gault, la de Jelliffe, o MDRD, entre otras. En nuestro centro utilizamos la de Cockcroft-Gault, que incluye la variable peso.

La estimación del CICr puede ser muy diferente en función del peso empleado en el cálculo (peso real, ideal o ajustado), sobretodo en pacientes obesos o con sobrepeso, puesto que las diferencias entre el peso real y el peso ideal o ajustado son mayores que en pacientes con peso normal. Estas diferencias en la estimación del CICr pueden dar lugar a diferencias en la dosis de carboplatino obtenida por la fórmula de Calvert.

El principal problema de obtener dosis diferentes según el peso empleado en la fórmula de Cockcroft-Gault, es que se traduzcan en diferencias en cuanto a efectividad o toxicidad del tratamiento quimioterápico.

No existe un consenso acerca del peso que se debe utilizar en la fórmula de Cockcroft-Gault, lo que nos muestra un escenario de variabilidad en la toma de decisiones para el cálculo de dosis de carboplatino en la práctica clínica diaria.

En nuestro centro, por consenso entre los Servicios de Farmacia y Oncología Médica, el peso que utilizamos es el peso real, por lo que con este estudio pretendemos dar respuesta a si esta decisión es la adecuada para la correcta dosificación de los pacientes con cáncer, obesos o con sobrepeso, tratados con carboplatino.

II.2. Objetivos

II.2.1 Principal

Evaluar el impacto en la efectividad y toxicidad del carboplatino al utilizar el peso real en la fórmula de Calvert para el cálculo de dosis del mismo en pacientes con cáncer obesos o con sobrepeso respecto de los pacientes normopesos.

II.2.2. Secundarios

Analizar las diferencias en cuanto efectividad de los pacientes con cáncer obesos o con sobrepeso respecto de los pacientes normopesos a través de las variables de efectividad (definidas en el apartado de Metodología):

- ✓ Supervivencia libre de progresión (SLP),
- ✓ Supervivencia global (SG),
- ✓ Tiempo hasta progresión (TP)
- ✓ Tasa de respuesta (TR).

Analizar las diferencias en cuanto toxicidad de los pacientes con cáncer obesos o con sobrepeso respecto en los pacientes normopesos a través de las variables de toxicidad (definidas en el apartado de Metodología):

- ✓ Proporción de reducciones de dosis de carboplatino,
- ✓ Proporción de retrasos en los ciclos de quimioterapia,
- ✓ Proporción de pacientes que sufren toxicidad hematológica.

MATERIAL Y MÉTODOS

III. MATERIAL Y MÉTODOS

III. 1. Diseño del estudio

III.1.1.Tipo de estudio

Se trata de un estudio de cohortes retrospectivo de los pacientes con cáncer que iniciaron tratamiento con carboplatino en nuestro centro entre los años 2012 y 2013, como parte de un esquema de quimioterapia.

Las dos cohortes de pacientes las formaron los pacientes clasificados como “normopesos” (IMC 18,5-24,9Kg/m² según la OMS) y los clasificados como “sobrepeso” y “obesidad” (IMC: IMC≥25Kg/m²según la OMS) (OMS, 2015c).

III.1.2. Población de estudio

Los pacientes incluidos en el presente estudio pertenecen al Hospital de Denia (Marina Salud), del Departamento de Salud de Denia de la Comunidad Valenciana.

- **Criterios de inclusión:** se incluyeron todos los pacientes con cáncer que iniciaron tratamiento con carboplatino en nuestro centro entre los años 2012 y 2013, como parte de un esquema de quimioterapia.

- **Criterios de exclusión:** se excluyeron aquellos pacientes que:
 - sólo recibieron un ciclo de quimioterapia,
 - el AUC pautado de carboplatino no fue entre 4-7,
 - no se ajustaron a un esquema de quimioterapia consensuado en nuestro centro,
 - su IMC era inferior a18,5Kg/m² (peso insuficiente según categorías de la OMS),
 - recibieron de forma concomitante radioterapia con intención curativa.

Los pacientes se clasificaron en dos grupos según el IMC: IMC≥25Kg/m² (sobrepeso u obesidad según categorías de la OMS) o IMC 18,5-29,5Kg/m² (peso normal según categorías de la OMS).

III.1.3. Tamaño muestral

No se realizó un cálculo estricto del tamaño de muestra ya que se analizaron todos los pacientes que cumplían los criterios de inclusión. Puesto que este estudio es retrospectivo y los pacientes ya han sido tratados, el tamaño muestral es el que se deriva de la práctica clínica habitual, sin poderse modificar.

De acuerdo con el registro de pacientes que iniciaron tratamiento con carboplatino entre los años 2012-2013, se estimó que el estudio incluiría unos 90 pacientes. Según la razón estimada entre pacientes normopeso y pacientes obesos o con sobrepeso de 1,35 (Aguirrezabal A, 2013; Barrett, 2013; Buendía S, 2013; Ekhart, 2009; Sparreboom, 2007), de los 90 pacientes, el 42,5% podrían ser obesos o con sobrepeso, lo que resultaría en unos 38 pacientes obesos o con sobrepeso y 52 pacientes en el grupo de los normopeso.

A partir de los resultados de Kashiwabara *et al.* (Kashiwabara K, 2013) se estimó una tasa de respuesta en pacientes normopesos del 24% y en pacientes con obesidad o sobrepeso del 23%. Asumiendo en nuestra muestra una razón entre pacientes normopeso y pacientes obesos o con sobrepeso de 1,35, para un nivel de confianza del 95% y una potencia del 80% sería necesario contar con un tamaño muestral de 57.670 pacientes.

III. 2. Obtención de los datos

III.2.1. Fuente de información

Los datos fueron extraídos de la aplicación informática PowerChart® de la Historia Clínica Electrónica Cerner Millenium® implementada en el Departamento de Salud de Denia. Esta historia está completamente integrada por lo que pueden consultarse las hojas de evolución de todos los profesionales sanitarios, prescripción de medicamentos, resultados de laboratorio, constantes vitales, pruebas diagnósticas, etc.

III.2.2. Métodos para la obtención de los datos

Los pacientes que se incluyeron se obtuvieron en un primer momento a partir de un registro interno del Área Clínica de Farmacia en el constan los pacientes tratados cada día en el Hospital de Día y el tratamiento recibido. A partir de este registro, se obtuvo el listado de pacientes que iniciaron tratamiento con carboplatino entre los años 2012-2013. Este listado cuenta con los datos de Nombre y Apellidos del paciente, Número de Historia y medicamentos administrados y fecha de administración.

Se revisó la Historia Clínica de todos los pacientes de este listado en la solución PowerChart® de la Historia Clínica Electrónica Cerner Millennium® implementada en el Departamento de Salud de Denia.

Se asignó un código a cada paciente (Anexo 2) que fue el que figuró en la hoja de recogida de datos (Anexo 3) y en la base de datos realizada para el registro de datos y análisis posterior. Esto aseguró la anonimización de los pacientes.

Los datos que se revisaron de la Historia Clínica Electrónica y que posteriormente se registraron (cada código de paciente corresponde con un registro) fueron los que figuran en el Anexo 3 y que se especifican en el punto de *Recogida de datos*.

Se excluyeron los pacientes que cumplían con los criterios de exclusión.

III.2.3. Explotación de los datos

Una vez revisada la Historia Clínica de cada paciente y recogida la información necesaria según el apartado *Métodos para la obtención de los datos*, se analizaron las variables de efectividad y toxicidad según se detalla en los apartados *Variables e instrumentos de medida* y *Análisis de los datos*.

III.3. Variables e instrumentos de medida

Las variables que se analizaron, en cada grupo de tratamiento, fueron:

III.3.1. Variables de medición de la efectividad:

- **Supervivencia global (SG)**, definida como el tiempo desde el inicio del tratamiento hasta el fallecimiento.
- **Tiempo hasta progresión (TP)**, definido como el tiempo desde el inicio del tratamiento hasta progresión de la enfermedad. Progresión de la enfermedad: cuando se estima un aumento superior al 25 por ciento en la suma de los tamaños de los tumores o aparece alguna lesión nueva. Los pacientes se siguieron hasta diciembre de 2014 inclusive.
- **Supervivencia libre de progresión (SLP)**, definida como el tiempo desde el inicio del tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o fallecimiento.
- **Tasa de respuesta global (TR)**, definida como la suma de respuestas parciales (RP) y respuestas completas (RC) definidas por los criterios internacionales RECIST v1.1 (Eisenhauer, 2009), expuestos en la introducción.

III.3.2. Variables de medición de la toxicidad:

- **Proporción de reducciones de dosis de carboplatino**, definidas como dosis pautadas con una reducción respecto del esquema planificado al inicio del tratamiento de al menos el 15%. Si ya se hubiese producido una reducción en un paciente, se considera otra reducción de dosis si hubiese reducción de al menos el 15% respecto de la dosis anterior.
- **Proporción de retrasos en los ciclos de quimioterapia**, definidos como ciclos en los que no se administra quimioterapia por toxicidad. Un retraso debe ser de al menos siete días respecto del día que correspondería quimioterapia en función del esquema planificado al inicio del tratamiento, para considerarse como tal.

- **Proporción de pacientes que sufren toxicidad hematológica** el día planificado de administración del ciclo de quimioterapia, tanto para ciclos administrados como retrasados. La toxicidad hematológica se evaluó de acuerdo con la Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) versión 4.03 (CTCAE, 2010).

III.3.3. Obtención de las variables

Para la obtención de estas variables fue necesario recoger los siguientes datos (Anexo 3):

- Datos basales (previos al primer ciclo de quimioterapia).
- Datos del tratamiento farmacológico.
- Datos del curso de la enfermedad.
- Datos correspondientes a cada ciclo de quimioterapia.

- ***Datos basales***

Los datos basales incluidos fueron: fecha de nacimiento, género, diagnóstico, peso (Kg), talla (cm), Crs (mg/dL), y medida del estado funcional según la escala ECOG (The Eastern Cooperative Oncology Group score). La escala ECOG tiene seis valores posibles entre 0-5, siendo 0 el mejor estado funcional y 5 el peor estado funcional. Además de estos datos recogidos de la historia clínica, se calculó el Índice de Masa Corporal (IMC) para cada paciente en el momento previo al primer ciclo de quimioterapia, según la fórmula $IMC = \text{peso} / \text{altura}^2$ (Kg/m²).

- ***Datos del tratamiento farmacológico***

Los datos correspondientes al tratamiento farmacológico fueron: fecha de inicio del tratamiento (primer ciclo de quimioterapia), intención terapéutica, AUC de carboplatino, dosis total de carboplatino (mg), frecuencia de administración del mismo, medicamento que forma parte del esquema de quimioterapia además del carboplatino (Medicamento 2), dosis (mg/m²), dosis total (mg) y frecuencia de administración, ciclos totales de quimioterapia administrados y motivo de finalización del tratamiento. Así mismo, se recogió si el paciente ya había llevado quimioterapia (QT) o el tratamiento

actual se trataba de una primera línea, si había recibido quimioterapia o radioterapia (RT) en los 12 meses previos al inicio del esquema actual y si había recibido cisplatino en la misma línea de quimioterapia que la actual.

En todos los pacientes el cálculo de dosis de carboplatino se realizó a partir de la Fórmula de Calvert, empleando la ecuación de Cockcroft-Gault para la estimación del CrCl. En esta fórmula se empleó el **peso real** del paciente y el valor de la Crs correspondiente al último valor obtenido, como mucho, dentro del mes anterior al cálculo de la dosis. La Crs se determinó por el método de Jaffé (ADVIA 1800, Siemens USA).

- ***Datos del curso de la enfermedad***

Los datos correspondientes al curso de la enfermedad fueron: fecha de RP, fecha de RC, fecha de progresión de la enfermedad y fecha de fallecimiento. Tanto la RP, la RC y la progresión de la enfermedad se encontraron registradas en la historia clínica en los informes de pruebas diagnósticas del Servicio de Radiología y en las notas clínicas de Oncología, y se definieron por los criterios internacionales RECIST v1.1 (Eisenhauer EA, 2009).

- ***Datos correspondientes a cada ciclo de quimioterapia***

Los datos correspondientes a cada ciclo de quimioterapia para cada paciente fueron: número de ciclo, si sufrió retraso ese ciclo, fecha de administración, peso (Kg), Crs (mg/dL), resultados del hemograma (hemoglobina, g/dL; leucocitos, e-3/mcL; trombocitos, e-3/mcL y neutrófilos, e-3/mcL), dosis total administrada de cada medicamento, si sufrió reducción de dosis de carboplatino, si existió reducción de dosis del Medicamento 2, así como la administración o no de epoetina o de factores estimulantes de colonias de granulocitos (G-CSF) o de transfusiones. Los datos del hemograma correspondientes al día de los retrasos de ciclo también fueron recogidos.

A partir de los datos del hemograma, se asignó a cada valor el grado de toxicidad hematológica de acuerdo con la Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) versión 4.03 (CTCAE, 2010), que también fue registrado en la hoja de recogida de datos.

III.4. Plan de trabajo

Etapa 1: Autorización para la realización del estudio

Se solicitó la clasificación del estudio a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

El estudio fue clasificado como “Estudio Posautorización con otro diseño diferente al de seguimiento prospectivo (EPA-OD)” por el Departamento de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios con fecha 26 de noviembre de 2015, otorgándosele el código: **JEP-CAR-2015-01**(Anexo 4).

Una vez obtenida la clasificación, se solicitó al Comité Ético para la Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Universitario de la Ribera la autorización para realizar el estudio en nuestro centro. El estudio fue autorizado el 4 de febrero del 2016 por el CEIC citado (Anexo 5).

Etapa 2: Recogida de datos de los pacientes según hoja de recogida de datos

Se revisó la historia clínica de los pacientes que iniciaron tratamiento con carboplatino entre los años 2012-2013 en la aplicación informática PowerChart® de la Historia Clínica Electrónica Cerner Millennium® implementada en el Departamento de Salud de Denia.

Para cada paciente que, tras revisión de la historia clínica, cumplía los criterios de inclusión y no los de exclusión, se recogieron a partir de la Historia Clínica Electrónica los datos que figuran en el Anexo 3.

Además de los datos recogidos directamente de la historia clínica, se calculó el Índice de Masa Corporal (IMC) para cada paciente, como se ha expuesto en el apartado *Datos para la obtención de las variables* y el grado de toxicidad hematológica de acuerdo con la Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) versión 4.03 (CTCAE, 2010).

Etapa 3: Registro de los datos

Los datos fueron introducidos en una base de datos creada al efecto. El formulario para el registro de datos comprendía las variables del Anexo 3.

Etapa 4: Análisis de los datos

Se analizaron los datos recogidos y las variables de efectividad y toxicidad descrita anteriormente.

III.5. Análisis de los datos

La descripción de las variables cuantitativas incluyó la media y la desviación estándar en el caso de variables que siguieron una distribución normal, y la mediana y rango intercuartílico en caso de variables que no siguieron una distribución normal. Para valorar si la distribución presentaba diferencias estadísticamente significativas respecto a una distribución normal se empleó el test de Shapiro-Francia, considerándose la distribución significativamente distinta de una normal si el valor p fue menor de 0,05. La descripción se completó con un análisis gráfico con histogramas y diagramas de cajas, en caso necesario.

La descripción de las variables cualitativas se realizó con frecuencias absolutas y relativas. El análisis se completó con gráficos de barras y diagramas de sectores en caso necesario.

Para la comparación de variables cuantitativas entre grupos y sin diferencia estadísticamente significativa de una distribución normal, se empleó la prueba de la t de Student. En el caso de distribución significativamente distinta de una normal se emplearon pruebas no paramétricas para el contraste de hipótesis (test de Mann Whitney en el caso de dos grupos; prueba de Kruskal-Wallis para comparaciones entre más de tres grupos).

Para la comparación entre grupos de variables cualitativas se emplearon tablas de contingencia, utilizando para el contraste de hipótesis los estadísticos Ji cuadrado (frecuencias esperadas ≥ 5) o test exacto de Fisher (frecuencias esperadas < 5) cuando fue necesario.

Para la comparación de la SG, SLP, TP y TR entre grupos (análisis bivariante), se emplearon curvas de Kaplan-Meier, realizando el contraste de hipótesis por medio del test de Log-Rank; cuando las comparaciones se hicieron en función de variables explicativas continuas se empleó la regresión de Cox bivariante.

Para el análisis multivariante de la SLP, SG, TP y TR se realizaron modelos por medio de regresión de Cox, que se construyeron con un procedimiento hacia atrás incluyendo inicialmente las variables con una asociación definida por un valor $p < 0,20$ en los análisis bivariantes, eliminando secuencialmente del modelo las variables no significativas con comprobación en cada paso de que no disminuían significativamente la verosimilitud del mismo (test de razón de verosimilitudes, $p < 0,10$). En este caso la postestimación se realizó por medio del análisis de los residuos de Schoenfeld.

En el caso de la TR, el análisis de los residuos de Schoenfeld indicó que la regresión de Cox no era válida al no respetarse el supuesto de riesgos proporcionales ($p = 0,0028$). Al existir problemas de validez en el análisis de todo el periodo de estudio por medio de análisis de supervivencia y al producirse todas las respuestas en el primer año de seguimiento, completamos el análisis utilizando una variable respuesta dicotómica (respuesta sí/no) y realizando un análisis bivariante mediante regresión logística. Para el análisis multivariante se empleó regresión logística múltiple. El modelo se construyó con un procedimiento hacia atrás incluyendo inicialmente las variables con una asociación definida por un valor $p < 0,20$ en los análisis bivariantes, eliminando secuencialmente del modelo las variables no significativas con comprobación en cada paso de que no disminuían significativamente la verosimilitud del mismo (test de razón de verosimilitudes, $p < 0,10$). Se realizó postestimación de los modelos finales por medio del test de Hosmer-Lemeshow y el cálculo del área bajo la curva ROC.

Para analizar el riesgo de toxicidad empleamos la regresión logística con datos agrupados: la variable resultado es el número de ciclos retrasados o con reducción de dosis. En cada análisis se tuvo en cuenta el número total de ciclos observados en los

que fue posible un retraso o reducción de dosis. Una vez analizada la asociación con cada variable explicativa (análisis bivariante), se incluyeron en el modelo multivariante sólo aquellas variables que presentaron al menos una significación en la asociación de $p < 0,20$. En cada modelo se retiraron las variables que no aportaron verosimilitud al mismo, con comprobación de cada paso por medio del test de razón de verosimilitudes ($p < 0,10$). Se realizó postestimación de los modelos finales por medio del test de Hosmer-Lemeshow y el cálculo del área bajo la curva ROC. No se realizó análisis bivariate y multivariante de los factores que influyen en la proporción de pacientes que sufren toxicidad hematológica puesto que ésta es la principal causa de retrasos de ciclos o reducciones de dosis de quimioterapia en el contexto del paciente oncológico en tratamiento con quimioterapia y consideramos que su estudio ya está incluido en los anteriores.

Para analizar los datos se empleó el programa informático Microsoft Excel y los programas estadísticos Stata 9.1. y Epidat 4.1.

Las diferencias se consideraron estadísticamente significativas con un valor $p < 0,05$, salvo aquellos casos en los que se ha indicado otro valor.

III.6. Aspectos éticos

Se solicitó al Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Universitario de La Ribera autorización para realizar el estudio.

El CEIC aceptó la realización del estudio en el Hospital de Denia con fecha 4/02/16 (Anexo 5).

III.6.1. Evaluación beneficio-riesgo para los sujetos de investigación

Se trata de un estudio observacional retrospectivo, por lo que el periodo de observación es posterior a la sucesión de los hechos, tanto de la exposición (tratamiento con carboplatino) como del efecto (medidas de efectividad y toxicidad).

Por ello, no hubo ningún tipo de intervención por parte de los investigadores que pudiese afectar al tratamiento ni curso de la enfermedad de los pacientes.

Por este mismo motivo, no supuso ningún potencial perjuicio físico, psíquico o social a los pacientes incluidos.

III.6.2. Consideraciones sobre información a los sujetos y consentimiento informado.

Se trata de un estudio retrospectivo que surgió de una cuestión planteada en el día a día de la práctica clínica, que no supuso modificación en el tratamiento habitual o pudo implicar algún daño colateral a los pacientes.

Por las propias características de los pacientes, se estimó que en el momento de inicio del estudio, la mayor parte de los pacientes podrían ser éxitos.

Por ello, fue solicitado al CEIC evaluador la exención de la necesidad de proporcionar una Hoja de Información al paciente y de solicitar el Consentimiento Informado a los pacientes del presente estudio.

III.6.3. Confidencialidad de los datos

La investigadora principal (Cristina Cuesta) asignó un código de identificación a cada registro obtenido por cada paciente para proteger la identidad del mismo y dicho código fué el que se utilizó en el manejo de los datos (Anexo 2). Así mismo, estos códigos quedaron custodiados por la propia investigadora y fueron los que figuraron en la hoja de recogida de datos (Anexo 3) y en la base de datos para el registro y análisis global, asegurando de esta forma la confidencialidad de los datos de los pacientes.

Se actuó de acuerdo con la normativa vigente de protección de datos de carácter personal y se cumplió, en lo que procedió, con la declaración de Helsinki (AMM, 2013) y la Normas de Buena Práctica Clínica.

III.6.4. Interferencia con los hábitos de prescripción del médico

En ningún caso se interfirió con los hábitos de prescripción del médico, puesto que este estudio es retrospectivo.

III.6.5. Financiación y conflicto de intereses

No existió financiación externa ni conflicto de intereses para la realización de la investigación. Los gastos económicos corrieron a cargo de la doctoranda.

III.6.6. Manejo y comunicación de reacciones adversas

Si se hubiesen detectado reacciones adversas relacionados con la administración de carboplatino, Cristina Cuesta habría consensuado con el equipo investigador del estudio si su gravedad o excepcionalidad aconsejan notificar la Reacción Adversa al Medicamento (RAM) a través del Centro regional de Farmacovigilancia de la Comunidad Valenciana.

III.7. Control de calidad

Se procedió a la validación, por medio de un muestreo aleatorio de los datos recogidos para garantizar que se registraron correctamente antes de proceder a realizar el análisis estadístico de los resultados.

III.8. Limitaciones del diseño, de la fuente de información y de los métodos de análisis

Al ser un estudio retrospectivo pudo ocurrir que faltara algún dato de algún registro, y que no se pudiese recuperar la información. Sin embargo, al contar con una Historia Clínica Electrónica en el Hospital totalmente integrada, la información fue completa.

El estudio no contó con una asignación aleatoria de los pacientes al grupo de normopeso o al grupo de sobrepeso/obesidad, ya que no fue posible la asignación aleatoria de este factor de riesgo. La ausencia de una asignación aleatoria hace que, a priori, no pueda garantizarse que ambos grupos sean similares en todas las características relevantes salvo el IMC. Para evitar sesgos en relación con otras variables relevantes, a parte del IMC, se realizó en cada caso un análisis multivariante.

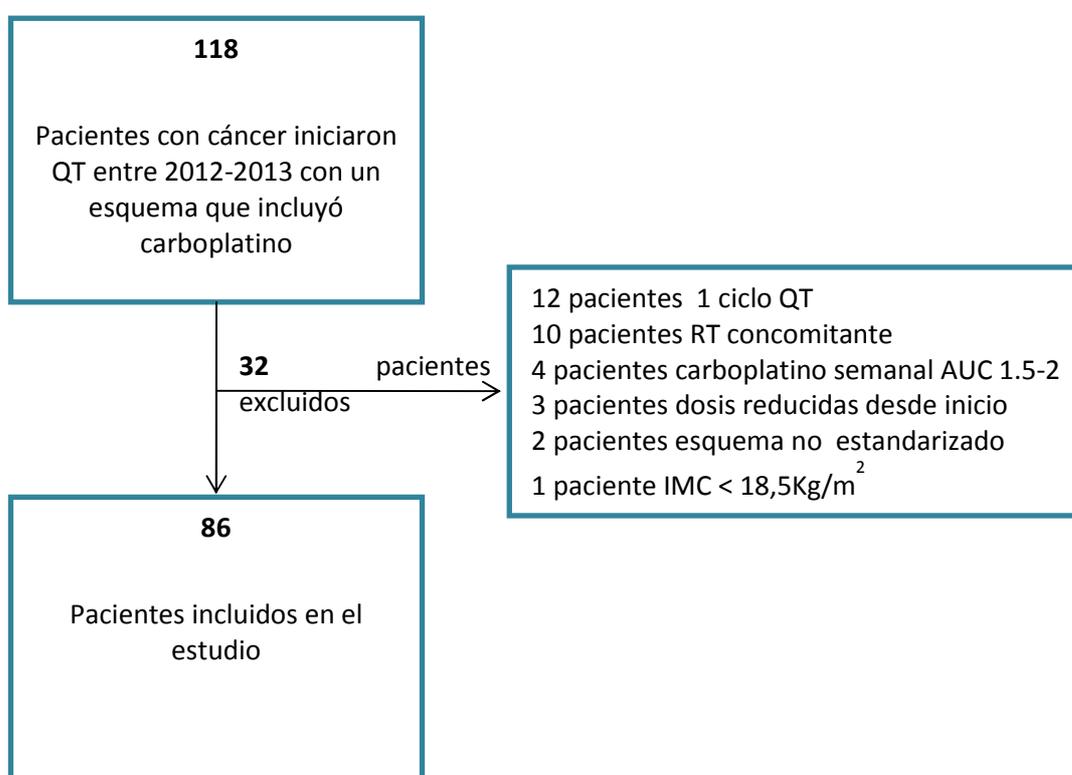
Por otro lado, el estudio se realizó solamente sobre los pacientes que cumplían los criterios de inclusión y que iniciaron tratamiento con carboplatino entre los años 2012 y 2013, pudiendo esta limitación afectar a la potencia del estudio realizado.

RESULTADOS

IV. RESULTADOS:

Entre enero de 2012 y diciembre de 2013 iniciaron un esquema de quimioterapia que incluyó carboplatino un total de 118 pacientes con diagnóstico de cáncer. De ellos, se excluyeron 32, por lo que el total de pacientes incluidos en el estudio fue de 86.

Figura 2. Pacientes incluidos y excluidos en el estudio



IV.1. Características basales de los pacientes

La tabla 1 recoge las características basales de los pacientes al inicio del tratamiento quimioterápico.

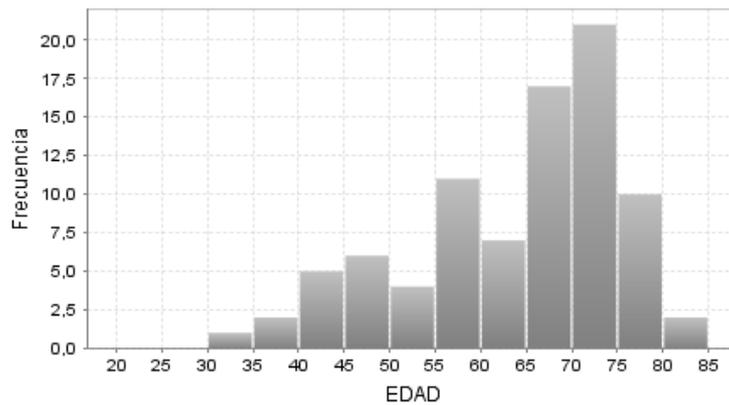
Tabla 1. Características basales de los pacientes incluidos

	Total	IMC = 18,5-24,9	IMC ≥25	p
Pacientes, n	86	43	43	
Edad, mediana (RIC)	67,8 (16,4)	64,3 (17,9)	69,1 (8,3)	0,042*
Género masculino, número (%)	44 (51,0%)	15 (34,9%)	29 (66,4%)	0,005*
Peso (kg), media (DE)	69,8 (13,2)	59,5 (6,9)	80,1 (9,4)	<0,001*
Talla (cm), media (DE)	166,2 (6,7)	165,0 (6,8)	167,4 (6,5)	0,092
IMC, mediana (RIC)	25,2 (6,4)	21,5 (3,1)	27,9 (4,3)	<0,001*
Crp (mg/dL), mediana (RIC)	0,8 (0,5)	0,7 (0,4)	1,0 (0,6)	0,001*
Hemoglobina (g/dL), media (DE)	12,6 (1,8)	12,4 (1,8)	12,9 (1,7)	0,199
Leucocitos (e-3/mcL), mediana (RIC)	8,3 (3,2)	8,2 (2,9)	8,3 (3,8)	1,000
Trombocitos (e-3/mcL), mediana (RIC)	303,5 (194,5)	333,0 (229,0)	282,0 (163,0)	0,079
Neutrófilos(e-3/mcL), mediana (RIC)	5,7 (3,3)	5,7 (3,5)	5,9 (3,2)	1,000
ECOG				0,4349
0	38 (44,2%)	19 (44,2%)	19 (44,2%)	
1	37 (43,0%)	16 (37,2%)	21 (48,8%)	
2	11(12,8%)	8 (18,6%)	3 (7,1%)	

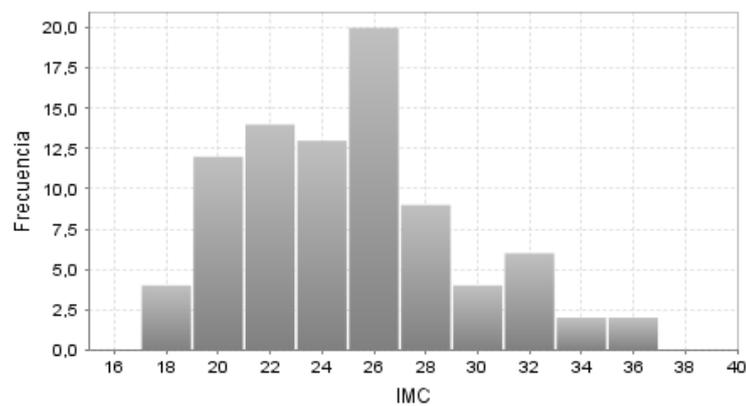
*Diferencia estadísticamente significativa

Las variables cuantitativas continuas peso, talla y hemoglobina, siguieron una distribución normal según la prueba de Shapiro-Francia, por lo que se expresan como media (desviación estándar, DE), mientras que la edad, IMC, Crp, leucocitos, trombocitos y neutrófilos, no la siguieron por lo que se expresan como mediana (rango intercuartílico, RIC). Las variables cualitativas se expresan en números absolutos (porcentajes).

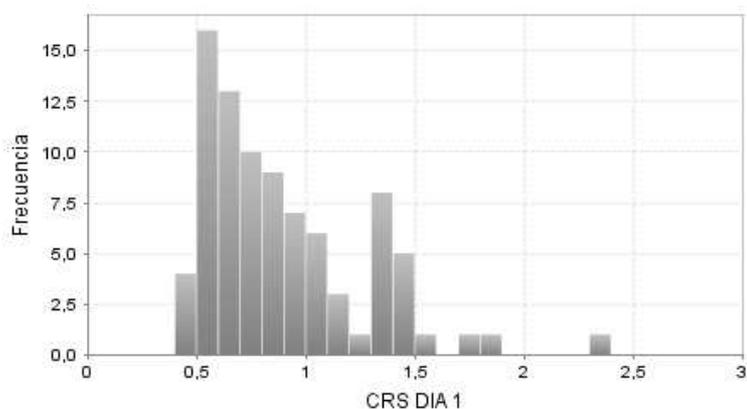
La siguiente figura muestra el histograma de frecuencias para la variable edad:

Figura 3. Histograma de frecuencias absolutas para la variable edad

La siguiente figura muestra el histograma de frecuencias para la variable IMC:

Figura 4. Histograma de frecuencias absolutas para la variable IMC

La siguiente figura muestra el histograma de frecuencias para la variable Crs:

Figura 5. Histograma de frecuencias absolutas para la variable Crs

Las variables talla y hemoglobina no muestran diferencias estadísticamente significativas entre grupos de IMC (test t de Student), así como tampoco el recuento de leucocitos, trombocitos y neutrófilos (test U de Mann-Whitney, prueba no paramétrica)

y el estado funcional (ECOG) (prueba ji-cuadrado). Se cumple el supuesto de igualdad de varianzas para la variable talla (prueba de Levene, $p=0,468$), así como para la hemoglobina (prueba de Levene, $p=0,677$), por lo que el empleo de la prueba estadística “t de Student” para contrastar las variables talla y hemoglobina entre grupos es válida.

Las variables edad, IMC y Crs muestran diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos de IMC (test U de Mann-Whitney, prueba no paramétrica), así como la variable peso (test t de Student) y la proporción entre varones y mujeres (prueba ji-cuadrado). Se cumple el supuesto de igualdad de varianzas para la variable peso (prueba de Levene, $p=0,052$) por lo que el empleo de la prueba estadística “t de Student” para contrastar esta variable es válida.

Los siguientes diagramas de cajas muestran la dispersión de estas variables en cada grupo de IMC (2 categorías: normopesos $IMC_CAT2=0$; obesos o con sobrepeso $IMC_CAT2=1$).

Figura 6. Diagrama de cajas para la variable edad, por grupo de IMC

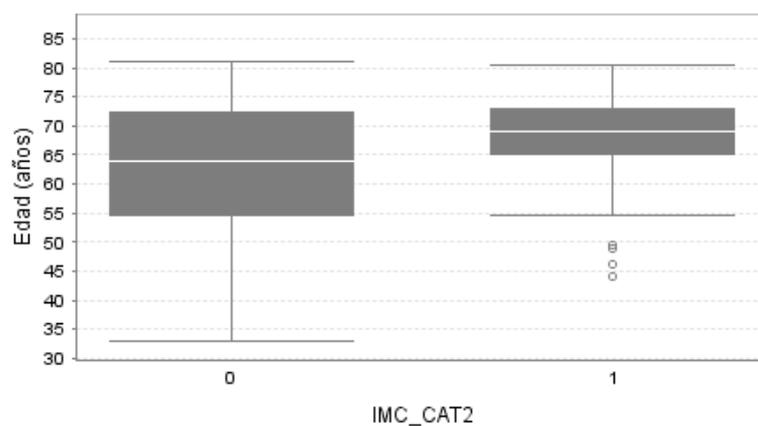


Figura 7. Diagrama de cajas para la variable Crs, por grupo de IMC

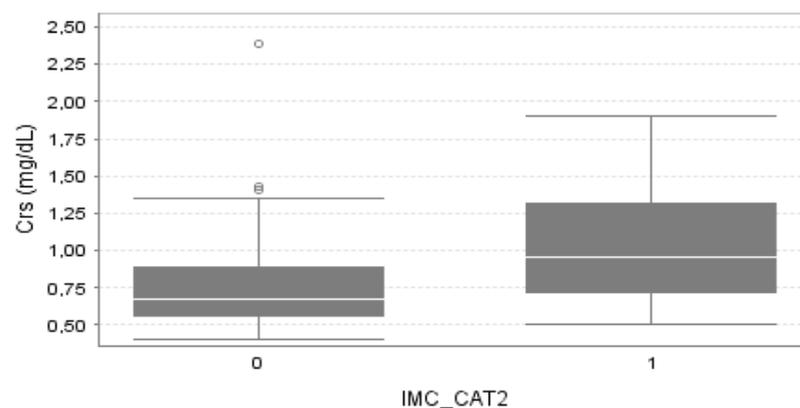


Figura 8. Diagrama de cajas para la variable peso, por grupo de IMC

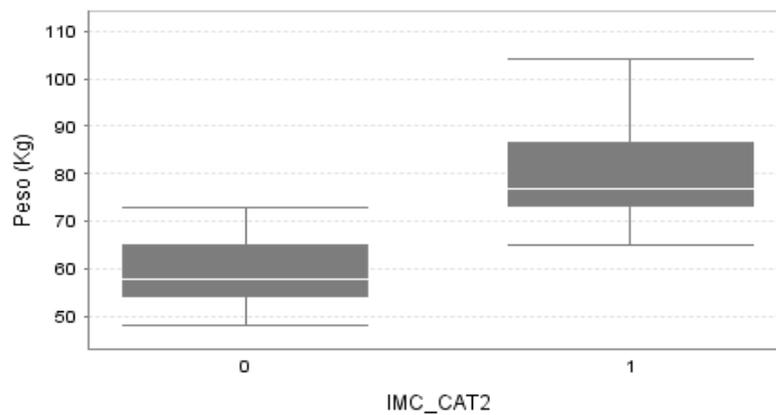
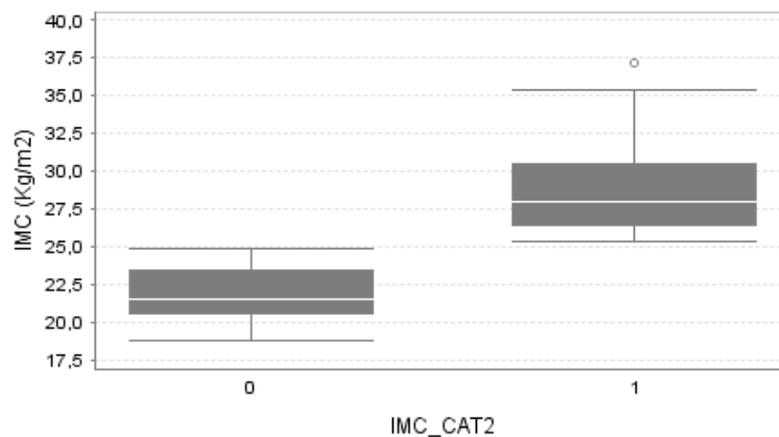


Figura 9. Diagrama de cajas para la variable IMC, por grupo de IMC



La distribución de los pacientes por tipos de tumor se muestra en la figura 10. El 94% presentaron tumores de pulmón, ovario y endometrio. La histología y extensión tumoral de cada uno de ellos se recoge en la tabla 2.

Figura 10. Distribución de los pacientes por tipo de tumor (n°;%).

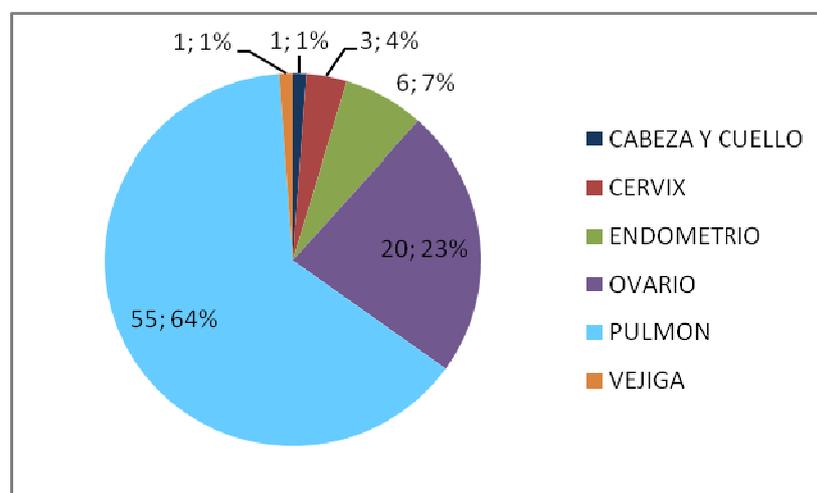


Tabla 2. Histología y extensión tumoral por tipo de tumor.

Diagnóstico	Total (n=86)	IMC = 18,5-24,9 (n=43)	IMC ≥25 (n=43)
Cabeza y cuello: Carcinoma epidermoide localmente avanzado	1	0	1
Cérvix	3	3	0
Carcinoma estadio IB1 de FIGO	1	1	0
Carcinoma estadio IIIA de FIGO	1	1	0
Adenocarcinoma estadio IIB de FIGO	1	1	0
Endometrio	6	2	4
Adenocarcinoma estadio IB de FIGO	3	2	1
Adenocarcinoma estadio IIIA de FIGO	1	0	1
Adenocarcinoma estadio IIIC de FIGO	1	0	1
Adenocarcinoma Estadio IVB de FIGO	1	0	1
Ovario	20	14	6
Carcinoma estadio IC de FIGO	1	1	0
Carcinoma estadio IIIA de FIGO	2	2	0
Carcinoma estadio IIIB de FIGO	1	1	0
Carcinoma estadio IIIC de FIGO	10	5	5
Carcinoma estadio IV de FIGO	3	2	1
Adenocarcinoma estadio IIIB	1	1	0
Adenocarcinoma estadio IIIC	1	1	0
Adenocarcinoma estadio IV	1	1	0
Pulmón	55	23	32
Adenocarcinoma localmente avanzado	10	4	6
Adenocarcinoma metastásico	10	5	5
Carcinoma escamoso localmente avanzado	11	4	7
Carcinoma escamoso metastásico	7	3	4
Carcinoma microcítico localmente avanzado	7	3	4
Carcinoma microcítico metastásico	7	2	5
CNCG* localmente avanzado	1	0	1
CNCG* metastásico	2	2	0
Vejiga: Carcinoma de vejiga de alto grado	1	1	0

*Carcinoma neuroendocrino de célula grande

IV.2. Tratamiento quimioterápico recibido

IV.2.1. Esquemas de quimioterapia

Los fármacos antineoplásicos que comprenden cada esquema de quimioterapia pautado así como sus dosis, forma y frecuencia de administración se muestran en la siguiente tabla.

Tabla 3. Descripción de los esquemas de quimioterapia pautados.

Esquema	Citotóxico	Administración	Dosis	Frecuencia
CARBO/5FU	CARBOPLATINO	IV 30 min	AUC = 5	Q21D
	FLUOROURACILO	IV IC 4 días	4000 mg/m ²	Q21D
CARBO/PACLI	CARBOPLATINO	IV 30 min	AUC = 4-6	Q21D
	PACLITAXEL	IV 3 horas	175 mg/m ²	Q21D
CARBO MONOT	CARBOPLATINO	IV 30 min	AUC = 5	Q21D
CARBO/GEM	CARBOPLATINO	IV 30 min	AUC = 4-5	Q21D
	GEMCITABINA	IV 30 min	1000 mg/m ²	D 1 y 8 Q21D
CARBO/VNB	CARBOPLATINO	IV 30 min	AUC = 5	Q21D
	VINORELBINA	IV 15 min	25 mg/m ²	D 1 y 8 Q21D
	o bien VINORELBINA	ORAL	80mg/m ²	D 1 y 8 Q21D
CARBO/PEME	CARBOPLATINO	IV 30 min	AUC = 4-5	Q21D
	PEMETREXED	IV 15 min	500 mg/m ²	Q21D
CARBO/ETOPO SIDO	CARBOPLATINO	IV 30 min	AUC = 5	Q21D/Q28D
	ETOPOSIDO	IV 60 min	100 mg/m ²	D 1,2,3,Q21D

IV= administración intravenosa; AUC= Área bajo la curva de concentraciones plasmáticas frente al tiempo; Q21D= intervalo de administración cada 21 días

El esquema Carbo/Pacli fue el más pautado (53,5%), como se muestra en la tabla 4.

Tabla 4. Distribución de los esquemas de quimioterapia administrados.

Esquemas de quimioterapia	Total (n=86)	IMC = 18,5-24,9 (n=43)	IMC ≥25 (n=43)
CARBO/PACLI	46 (53,5%)	26 (60,5%)	20 (46,5%)
CARBO/ETOPOSIDO	17 (19,7%)*	7 (16,2%)	10 (23,3%)
CARBO/VNB	8 (9,3%)	3 (7,0%)	5 (11,6%)
CARBO/PEME	8 (9,3%)	4 (9,3%)	4 (9,3%)
CARBO/GEM	5 (5,8%)	3 (7,0%)	2 (4,7%)
CARBO/5FU	1 (1,2%)	0 (0,0%)	1 (2,3%)
CARBO MONOT	1 (1,2%)	0 (0,0%)	1 (2,3%)

*Cuatro de ellos recibieron el esquema cada 28 días: dos pertenecían al grupo de normopesos y dos al grupo de obesos/sobrepeso

IV.2.2. Ciclos de quimioterapia administrados

Los pacientes recibieron entre dos y siete ciclos de quimioterapia cada uno, siendo la mediana de seis ciclos por paciente. Esto supone un total de 411 ciclos recibidos entre los 86 pacientes incluidos en el estudio (tabla 5). Desglosado por IMC, los pacientes con IMC=18,5-24,9Kg/m² recibieron un total de 211 ciclos y los pacientes con un IMC≥25 Kg/m² un total de 200 ciclos de quimioterapia.

Gran parte de los ciclos administrados corresponde a pacientes con cáncer de pulmón (tabla 6).

Tabla 5. Frecuencias absolutas y relativas del nº de ciclos administrados.

Nº de ciclos recibidos	Total		IMC = 18,5-24,9		IMC ≥25	
	Nº pacientes	Ciclos	Nº pacientes	Ciclos	Nº pacientes	Ciclos
2	8 (9,3%)	16	2 (4,6%)	4	6 (14,0%)	12
3	15 (17,4%)	45	9 (21,0%)	27	6 (14,0%)	18
4	12 (14,0%)	48	6 (14,0%)	24	6 (14,0%)	24
5	7 (8,1%)	35	2 (4,6%)	10	5 (11,6%)	25
6	41 (47,7%)	246	22 (51,2%)	132	19 (44,1%)	114
7	3 (3,5%)	21	2 (4,6%)	14	1 (2,3%)	7
Total	86 (100%)	411	43 (100%)	211	43 (100%)	200

Tabla 6. Número de ciclos por tipo de tumor.

	Total pacientes	IMC = 18,5-24,9	IMC ≥25
Pulmón	235 (57,2%)	98 (46,5%)	137 (68,5%)
Ovario	119 (29,0%)	83 (39,3%)	36 (18,0%)
Endometrio	36 (8,8%)	12 (5,7%)	24 (12,0%)
Cervix	15 (3,6%)	15 (7,1%)	0 (0,0%)
Cabeza y cuello	3 (0,7%)	0 (0,0%)	3 (1,5%)
Vejiga	3 (0,7%)	3 (1,4%)	0 (0,0%)
Total	411 (100,0%)	211 (100,0%)	200 (100,0%)

IV.2.3. Dosis de carboplatino, intensidad de dosis e intensidad de dosis relativa

El AUC de carboplatino pautado en la mayor parte de los casos fue de 5 (86,0%). La siguiente tabla muestra la distribución de las AUC pautadas en total y por grupos de IMC.

Tabla 7. Tabla de frecuencias de las AUC de carboplatino pautadas

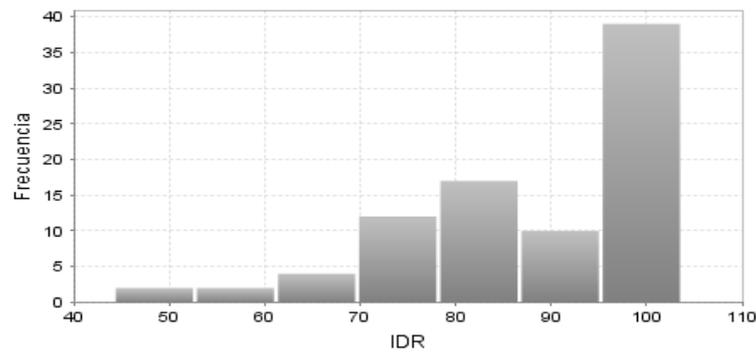
AUC carboplatino	Total pacientes (n=86)	IMC = 18,5-24,9 (n=43)	IMC ≥25 (n=43)
4	3 (3,5%)	2 (4,7%)	1 (2,3%)
5	74 (86,0%)	32 (74,4%)	42 (97,7%)
6	9 (10,5%)	9 (20,9%)	0 (0,00%)

Las dosis de carboplatino recibidas, expresadas como intensidad de dosis (ID) e intensidad de dosis relativa (IDR) se muestran en la siguiente tabla:

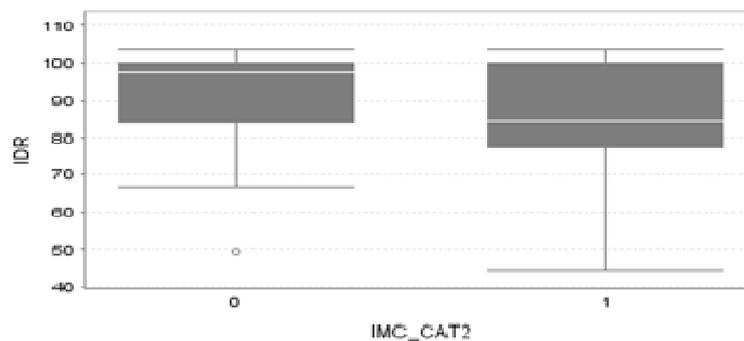
Tabla 8. Dosis de carboplatino recibidas

	Total (n=86)	IMC = 18,5-24,9 (n=43)	IMC ≥25 (n=43)
ID, media (SD),mg/m ² /semana,	104,2 (32,9)	111,8 (32,8)	96,6 (31,4)
IDR, mediana (RIC), %	92,2 (21,0)	97,4 (16,9)	84,2 (22,8)

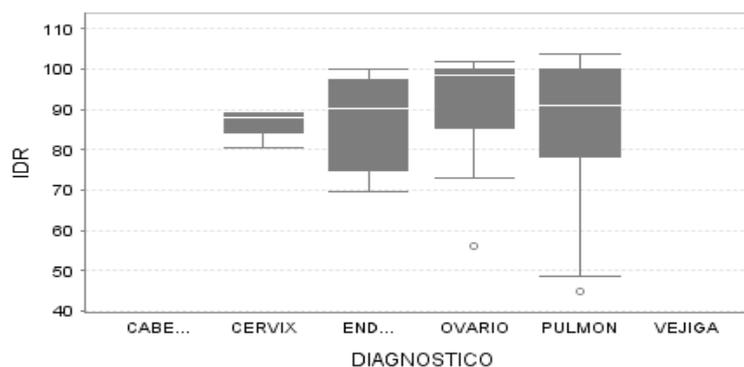
La siguiente figura muestra las frecuencias de la IDR de carboplatino en el total de la muestra. La distribución no cumple el supuesto de normalidad (test Shapiro-Francia, $p < 0,001$).

Figura 11. Distribución de frecuencia de las IDR

Los pacientes con $IMC=18,5-24,9\text{Kg/m}^2$ ($IMC_CAT=0$) presentaron IDR superiores respecto a los pacientes con $IMC\geq 25\text{Kg/m}^2$ ($IMC_CAT=1$) (figura 12), aunque las diferencias no alcanzan significación estadística (Mann-Whitney, $p=0,1882$).

Figura 12. Diagrama de cajas de las IDR por grupos de IMC

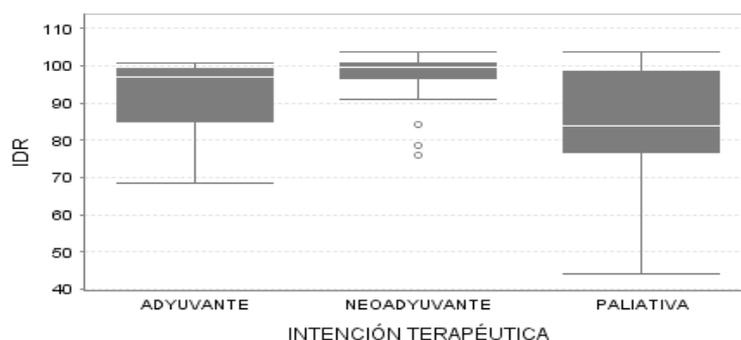
La siguiente figura muestra la dispersión de las IDR por tipo de tumor. La asociación de la IDR con el tipo de tumor no es estadísticamente significativa (Kruskal-Wallis, $p=0,3584$).

Figura 13. Diagrama de cajas de las IDR por tipo de tumor

La IDR fue máxima en el caso de la intención terapéutica neoadyuvante, presentando en este caso una variabilidad muy inferior a la observada en el caso de la adyuvante y paliativa. Las diferencias entre grupos son estadísticamente significativas (Kruskal-Wallis, $p=0,0012$).

La siguiente figura muestra la dispersión de las IDR por intención terapéutica:

Figura 14. Diagrama de cajas de las IDR por intención terapéutica



Cincuenta y tres pacientes alcanzaron una IDR $\geq 85\%$ (61,6%), siendo superior en el grupo de normopesos (tabla 9). La diferencia es estadísticamente significativa (prueba ji-cuadrado, $p=0,015$).

Tabla 9. IDR alcanzada por los pacientes del estudio

	Total (n=86)	IMC = 18,5-24,9 (n=43)	IMC ≥ 25 (n=43)
Pacientes IDR <85%	33 (38,4%)	11 (25,6%)	22 (51,2%)
Pacientes IDR $\geq 85\%$	53 (61,6%)	32 (74,4%)	21 (48,8%)

De los 53 pacientes que alcanzaron el 85% de la IDR, 39 superaron el 95% (45,3%). Los otros 14 pacientes alcanzaron el 85% pero no llegaron al 95% de la IDR por diferentes motivos, que se recogen en la tabla 10.

La misma tabla recoge los motivos por los que los pacientes no alcanzaron el 85% de la IDR. En 30 de estos 33 pacientes (90,9%) el motivo se debe a reducciones de dosis y retrasos de ciclo por toxicidad, acompañados o no de otros motivos no relacionados con toxicidad.

Tabla 10. Causas de no alcanzar el 85% de la IDR

	Total	IMC=18,5-24,9	IMC ≥ 25
IDR < 85%			
<i>Relacionados con toxicidad</i>			
Reducciones de dosis y retrasos de ciclo exclusivamente	24	10 (41,7%)	14 (58,3%)
Reducciones de dosis y retrasos de ciclo y otros motivos no relacionados con toxicidad*	6	1 (16,7%)	5 (83,3%)
<i>No relacionados con toxicidad</i>			
Ingresos por causas no toxicidad quimioterapia (rao, síndrome vena-cava)	2	0 (0,0%)	2 (100,0%)
Resultados del TC	1	0 (0,0%)	1 (100,0%)
Total	33	11 (33,3%)	22 (66,7%)
IDR 85-95%			
<i>Relacionados con toxicidad</i>			
Reducciones de dosis y retrasos de ciclo exclusivamente	8	5 (62,5%)	3 (37,5%)
Reducciones de dosis y retrasos de ciclo y otros motivos no relacionados con toxicidad**	1	1 (100,0%)	0 (0,0%)
<i>No relacionados con toxicidad</i>			
Una cita se programa una semana más tarde y otra no acude	1	1 (100,1%)	0 (0,0%)
Resultados del TC	1	1 (100,1%)	0 (0,0%)
Decalaje propio de citaciones	3	1 (33,3%)	2 (66,7%)
Total	14	9 (64,3%)	5 (35,7%)

* Intervenciones quirúrgicas al margen del tumor (extracción dentaria, cataratas, linfadenectomía), espera resultados del TC, se citó a las 4 semanas en lugar de 3, no acudió a la cita. ** Se postpuso un tratamiento hasta disponer de los resultados del TC

IV.3. Medidas de efectividad

Las variables estudiadas para medir la efectividad fueron la Supervivencia Global (SG), Tiempo hasta Progresión (TP), Supervivencia Libre de Progresión (SLP) y la Tasa de Respuesta Global (TR).

A continuación se describe cada una de estas variables, así como el análisis bivariante y multivariante de los factores que pueden influir en ellas.

IV.3.1. Supervivencia Global (SG)

De los 86 pacientes en total, 56 (65,1%) fueron éxitos a lo largo del seguimiento. El tiempo total de seguimiento fue de 1.247,9 meses. El seguimiento máximo fue de 35,4 meses hasta éxitus o fin de seguimiento.

La figura 15 muestra la función de supervivencia, por el método de Kaplan y Meier, para la variable SG, con las observaciones censuradas en rojo. La tabla 11 muestra la tabla de vida de los pacientes incluidos en el estudio, con los fallecimientos (deaths) y observaciones censuradas (lost): a los 12 meses, la probabilidad de continuar vivos (IC 41,3-62,2%) era del 52,3%, mientras que a los dos años, este valor desciende al 33,7% (IC 23,4-44,3%).

Figura 15. Supervivencia Global de todos los pacientes (Kaplan y Meier)

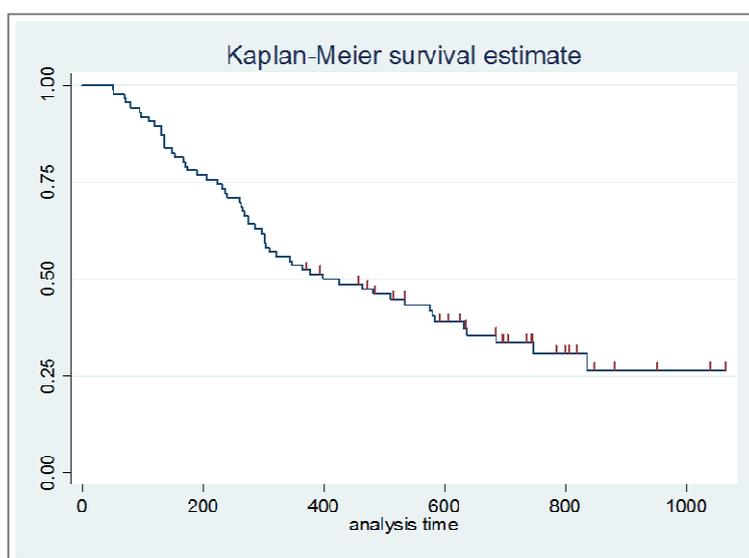


Tabla 11. Tabla de vida de todos los pacientes, SG

Interval(Days)	Total	Deaths	Lost	Survival	Error	[95% Conf. Int.]	
0 365	86	41	0	0.5233	0.0539	0.4130	0.6223
365 730	45	13	17	0.3369	0.0541	0.2339	0.4427
730 1095	15	2	13	0.2576	0.0641	0.1432	0.3881

IV.3.1.1. Factores que pueden influir en la Supervivencia Global: análisis bivariante

Se ha realizado un análisis bivariante para estudiar la asociación de la SG en función del IMC del paciente (dos y tres categorías), tipo de tumor, edad, género, estado funcional (escala ECOG), intención terapéutica, AUC de carboplatino, creatinina sérica, pacientes en primera línea de tratamiento, intensidad de dosis relativa y pacientes que no alcanzan el 85% de la IDR.

a) Índice de masa corporal (IMC)

a.1) Dos categorías: $IMC = 18,5-24,9 \text{ Kg/m}^2$ frente a $IMC \geq 25 \text{ Kg/m}^2$

La figura 16 muestra la función de supervivencia (SG) para ambos grupos de IMC, por el método de Kaplan y Meier, con las observaciones censuradas en verde. Como se observa, los pacientes con $IMC \geq 25 \text{ Kg/m}^2$ ($IMC_cat2=1$) tienden hacia una SG inferior respecto de los pacientes con $IMC=18,5-24,9 \text{ Kg/m}^2$ ($IMC_cat2=0$) a partir del primer año. Sin embargo, no se observa diferencia estadísticamente significativa entre ambas curvas (test de Log-rank, $p=0,1399$).

La tabla 12 muestra la tabla de vida de los pacientes incluidos en el estudio por grupos de IMC, con los fallecimientos (deaths) y observaciones censuradas (lost).

Figura 16. Supervivencia Global, dos categorías de IMC (Kaplan y Meier)

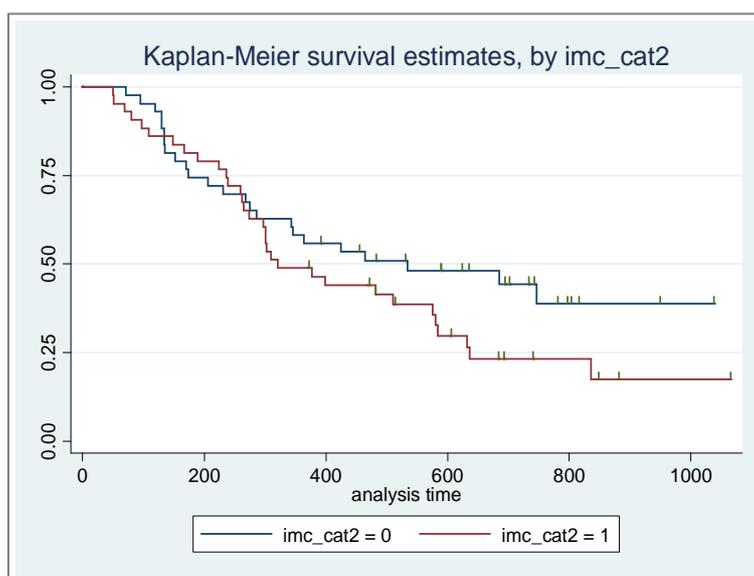


Tabla 12. Tabla de vida por grupos de IMC (dos categorías), SG

Interval (Days)	Total	Deaths	Lost	Survival	Error	[95% Conf. Int.]	

IMC_cat2 = 0							
0 365	43	19	0	0.5581	0.0757	0.3985	0.6910
365 730	24	4	10	0.4406	0.0794	0.2834	0.5870
730 1095	10	1	9	0.3605	0.0973	0.1802	0.5448
IMC_cat2 = 1							
0 365	43	22	0	0.4884	0.0762	0.3334	0.6265
365 730	21	9	7	0.2372	0.0691	0.1177	0.3800
730 1095	5	1	4	0.1581	0.0793	0.0432	0.3388

a.2) Tres categorías: IMC = 18,5-24,9 Kg/m²; IMC = 25-29,9; IMC ≥ 30 Kg/m²

La figura 17 muestra la función de supervivencia (SG) para los tres grupos de IMC, por el método de Kaplan y Meier, con las observaciones censuradas en naranja. IMC_cat3=0 corresponde a normopesos (IMC=18,5-24,9Kg/m²), IMC_cat3=1 corresponde a pacientes con sobrepeso (IMC=25-29,9Kg/m²) y IMC_cat3=2 corresponde a pacientes obesos (IMC≥30Kg/m²). Observamos una tendencia hacia una SG inferior en los pacientes con sobrepeso (1), respecto de normopesos (0) y

pacientes obesos (2) a partir del primer año. No obstante, tampoco se observa diferencia estadísticamente significativa entre las curvas (test de Log-rank, $p=0,2435$).

La tabla 13 muestra la tabla de vida de los pacientes incluidos en el estudio por grupos de IMC (3 grupos), con los fallecimientos (deaths) y observaciones censuradas (lost).

Figura 17. Supervivencia Global, 3 categorías de IMC (Kaplan y Meier)

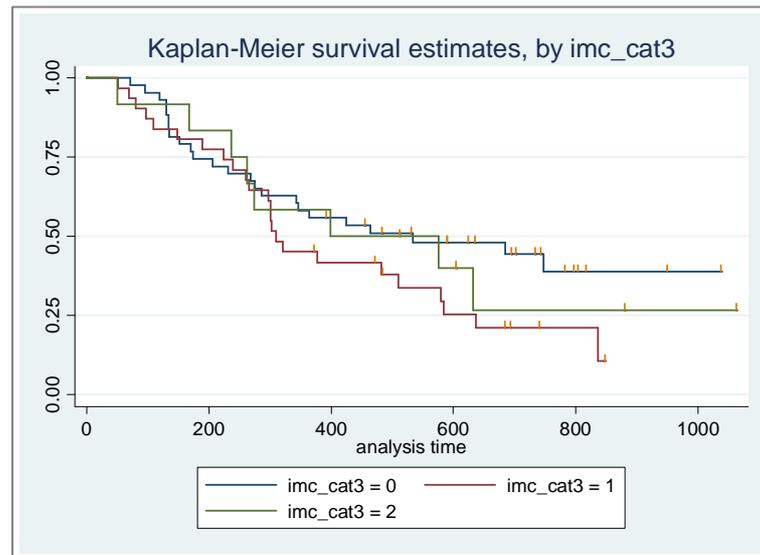


Tabla 13. Tabla de vida por grupos de IMC (tres categorías, SG)

Interval (Days)	Total	Deaths	Lost	Survival	Error	[95% Conf. Int.]

IMC_cat3 = 0						
0 365	43	19	0	0.5581	0.0757	0.3985 0.6910
365 730	24	4	10	0.4406	0.0794	0.2834 0.5870
730 1095	10	1	9	0.3605	0.0973	0.1802 0.5448
IMC_cat3 = 1						
0 365	31	17	0	0.4516	0.0894	0.2739 0.6139
365 730	14	6	5	0.2160	0.0791	0.0865 0.3831
730 1095	3	1	2	0.1080	0.0860	0.0113 0.3316
IMC_cat3 = 2						
0 365	12	5	0	0.5833	0.1423	0.2701 0.8009
365 730	7	3	2	0.2917	0.1387	0.0724 0.5609
1095	2	0	2	0.2917	0.1387	0.0724 0.5609

b) Tipo de tumor

La figura 18 muestra la función de supervivencia (SG) por tipo de tumor, por el método de Kaplan y Meier, con las observaciones censuradas en azul. Como puede observarse, al comparar la SG por tipo de tumor se observa mayor SG en los pacientes con cáncer de ovario, endometrio o cervix respecto a cáncer de pulmón. Las diferencias entre curvas son estadísticamente significativas (test de Log-rank, $p < 0,0001$).

La tabla 14 muestra la tabla de vida de los pacientes incluidos en el estudio por tipo de tumor, con los fallecimientos (deaths) y observaciones censuradas (lost).

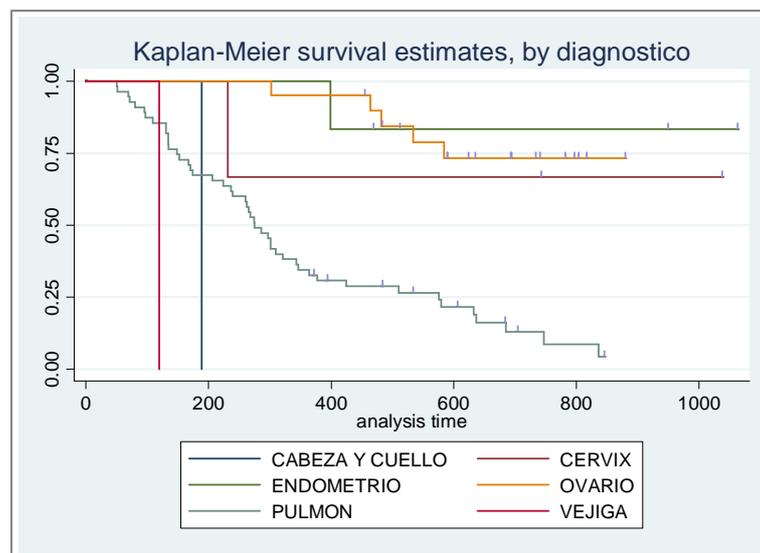
Figura 18. Supervivencia Global por tipo de tumor (Kaplan y Meier)

Tabla 14. Tabla de vida por tipo de tumor, SG

Interval (Days)	Total	Deaths	Lost	Survival	Error	[95% Conf. Int.]	

CABEZA Y CUELLO							
0 365	1	1	0	0.0000	.	.	.
CERVIX							
0 365	3	1	0	0.6667	0.2722	0.0541	0.9452
730 1095	2	0	2	0.6667	0.2722	0.0541	0.9452
ENDOMETRIO							
365 730	6	1	2	0.8000	0.1789	0.2038	0.9692
730 1095	3	0	3	0.8000	0.1789	0.2038	0.9692
OVARIO							
0 365	20	1	0	0.9500	0.0487	0.6947	0.9928
365 730	19	4	8	0.6967	0.1142	0.4151	0.8619
730 1095	7	0	7	0.6967	0.1142	0.4151	0.8619
PULMON							
0 365	55	37	0	0.3273	0.0633	0.2084	0.4513
365 730	18	8	7	0.1467	0.0513	0.0644	0.2611
730 1095	3	2	1	0.0293	0.0385	0.0007	0.1822
VEJIGA							
0 365	1	1	0	0.0000	.	.	.

c) Edad

La SG disminuye significativamente al aumentar la edad (Hazard Ratio 1,05; IC95% 1,02-1,08; $p < 0,001$), como puede observarse en la siguiente tabla:

Tabla 15. Regresión de COX de la variable edad, SG

Cox regression -- Breslow method for ties							
No. of subjects =	86	Number of obs =	86				
No. of failures =	56						
Time at risk =	37438						
				LR chi2(1) =	14.76		
Log likelihood =	-212.88953			Prob > chi2 =	0.0001		

_t	Haz. Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]		

Edad (por año)	1.048697	.0140879	3.54	0.000	1.021446	1.076676	

d) Género

La figura 19 muestra la función de supervivencia (SG) por género, por el método de Kaplan y Meier, con las observaciones censuradas en verde. Al comparar la SG por género se observan diferencias significativas entre hombres (sexo_cat=1) y mujeres (sexo_cat=2) con una SG superior en éstas (test de Log-rank, $p < 0,0001$).

La tabla 16 muestra la tabla de vida de los pacientes incluidos en el estudio por género, con los fallecimientos (deaths) y observaciones censuradas (lost).

Figura 19. Supervivencia Global por género (Kaplan y Meier)

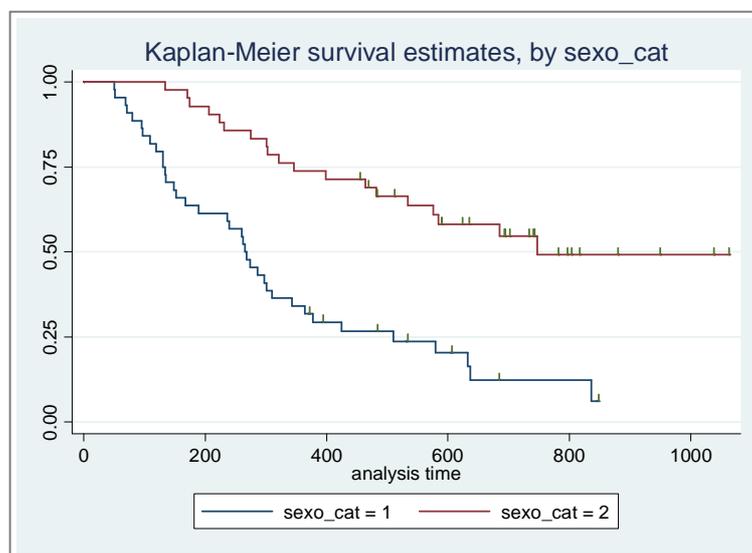


Tabla 16. Tabla de vida por género, SG

Interval (Days)	Total	Deaths	Lost	Survival	Error	[95% Conf. Int.]	

sexo_cat = 1							
0 365	44	30	0	0.3182	0.0702	0.1881	0.4562
365 730	14	6	6	0.1446	0.0575	0.0555	0.2745
730 1095	2	1	1	0.0482	0.0589	0.0013	0.2523
sexo_cat = 2							
0 365	42	11	0	0.7381	0.0678	0.5772	0.8455
365 730	31	7	11	0.5355	0.0817	0.3649	0.6791
730 1095	13	1	12	0.4590	0.0996	0.2606	0.6370

e) Estado funcional (performance status, PS) por la escala ECOG

La figura 20 muestra la función de supervivencia (SG) según el estado funcional (performance status, PS) por la escala ECOG, por el método de Kaplan y Meier, con las observaciones censuradas en naranja. Se observa diferencias estadísticamente significativa entre las curvas, con una mayor SG para los pacientes con un ECOG de 0 (PS=0) (test de Log-rank, $p=0,0434$).

La tabla 17 muestra la tabla de vida de los pacientes incluidos en el estudio por estado funcional, con los fallecimientos (deaths) y observaciones censuradas (lost).

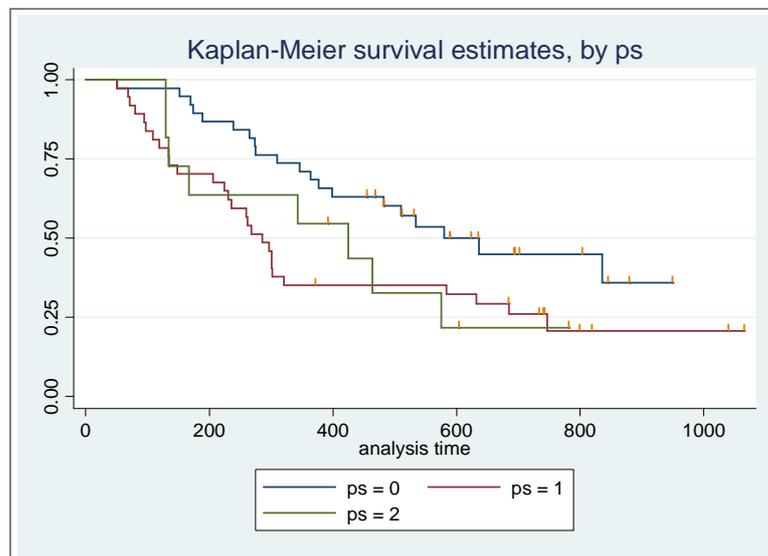
Figura 20. Supervivencia Global por estado funcional (Kaplan y Meier)

Tabla 17. Tabla de vida por estado funcional, SG

Interval (Days)	Total	Deaths	Lost	Survival	Error	[95% Conf. Int.]

PS = 0						
0 365	38	12	0	0.6842	0.0754	0.5115 0.8067
365 730	26	7	13	0.4386	0.0887	0.2637 0.6007
730 1095	6	1	5	0.3133	0.1234	0.1046 0.5506
PS = 1						
0 365	37	24	0	0.3514	0.0785	0.2040 0.5025
365 730	13	3	2	0.2635	0.0734	0.1342 0.4125
730 1095	8	1	7	0.2050	0.0770	0.0803 0.3694
PS = 2						
0 365	11	5	0	0.5455	0.1501	0.2285 0.7796
365 730	6	3	2	0.2182	0.1337	0.0350 0.5008
730 1095	1	0	1	0.2182	0.1337	0.0350 0.5008

f) Intención terapéutica

La figura 21 muestra la función de supervivencia (SG) según la intención terapéutica, por el método de Kaplan y Meier, con las observaciones censuradas en naranja. Existen diferencias estadísticamente significativas entre las tres curvas (test de Log-rank, $p=0,0001$) siendo la SG superior para el caso de la adyuvante e inferior para paliativa.

La tabla 18 muestra la tabla de vida de los pacientes incluidos en el estudio por la intención terapéutica, con los fallecimientos (deaths) y observaciones censuradas (lost).

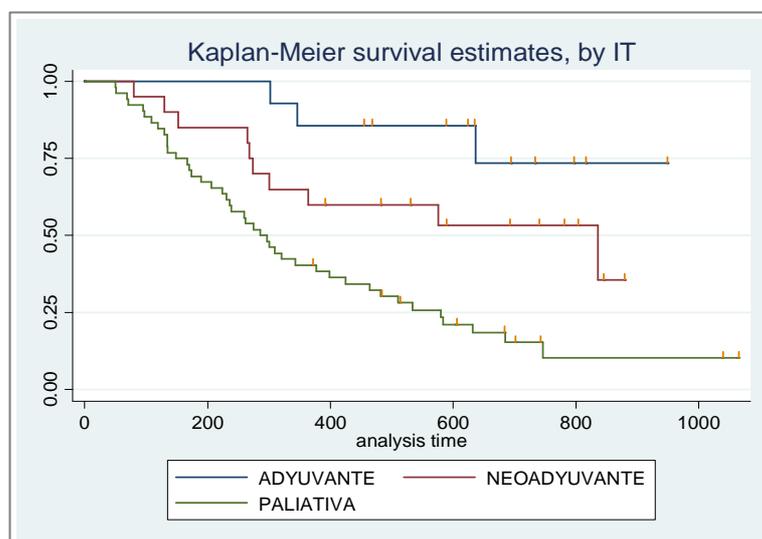
Figura 21. Supervivencia Global por intención terapéutica (Kaplan y Meier)

Tabla 18. Tabla de vida por intención terapéutica, SG

Interval (Days)	Total	Deaths	Lost	Survival	Error	[95% Conf. Int.]

ADYUVANTE						
0 365	14	2	0	0.8571	0.0935	0.5394 0.9622
365 730	12	1	6	0.7619	0.1224	0.4209 0.9181
730 1095	5	0	5	0.7619	0.1224	0.4209 0.9181
NEOADYUVANTE						
0 365	20	8	0	0.6000	0.1095	0.3573 0.7760
365 730	12	1	5	0.5368	0.1148	0.2952 0.7282
730 1095	6	1	5	0.3835	0.1534	0.1140 0.6550
PALIATIVA						
0 365	52	31	0	0.4038	0.0680	0.2711 0.5326
365 730	21	11	6	0.1571	0.0534	0.0704 0.2749
730 1095	4	1	3	0.0942	0.0583	0.0193 0.2432

g) AUC de carboplatino

La figura 22 muestra la función de supervivencia (SG) según el AUC de carboplatino pautaado, por el método de Kaplan y Meier, con las observaciones censuradas en naranja. Al comparar la SG por AUC, no se observan diferencias estadísticamente significativas entre curvas (test de Log-rank, $p=0,1239$).

La tabla 19 muestra la tabla de vida de los pacientes incluidos en el estudio por AUC, con los fallecimientos (deaths) y observaciones censuradas (lost).

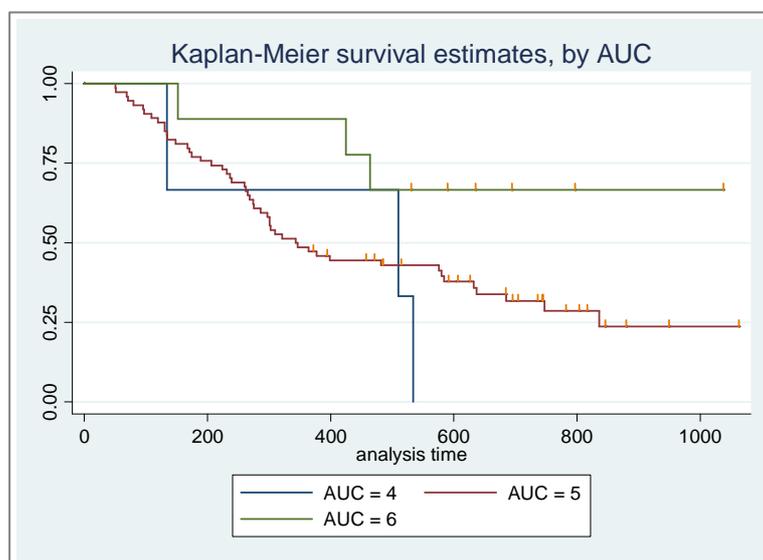
Figura 22. Supervivencia Global por AUC (Kaplan y Meier)

Tabla 19. Tabla de vida por AUC de carboplatino, SG

Interval (Days)	Total	Deaths	Lost	Survival	Error	[95% Conf. Int.]

AUC = 4						
0 365	3	1	0	0.6667	0.2722	0.0541 0.9452
365 730	2	2	0	0.0000	.	. .
AUC = 5						
0 365	74	39	0	0.4730	0.0580	0.3562 0.5810
365 730	35	9	13	0.3236	0.0572	0.2157 0.4361
730 1095	13	2	11	0.2373	0.0670	0.1208 0.3757
AUC = 6						
0 365	9	1	0	0.8889	0.1048	0.4330 0.9836
365 730	8	2	4	0.5926	0.1848	0.1859 0.8498
730 1095	2	0	2	0.5926	0.1848	0.1859 0.8498

h) Creatinina sérica (Crs)

La SG empeora significativamente en relación con el incremento de la Crs basal (Hazard Ratio 2,62; IC95% 1,32-5,19; p=0,006) (tabla 20).

Tabla 20. Regresión de COX de la variable Crs, SG

```

Cox regression -- Breslow method for ties
No. of subjects =          86                Number of obs   =          86
No. of failures =          56
Time at risk    =          37438

LR chi2(1)      =          7.02
Log likelihood = -216.76085                Prob > chi2     =          0.0081
-----
      _t | Haz. Ratio  Std. Err.      z    P>|z|    [95% Conf. Interval]
-----+-----
Cr sérica      2.616839   .9144879    2.75  0.006    1.319209    5.190871
-----+-----

```

i) Primera línea de tratamiento

La figura 23 muestra la función de supervivencia (SG) de los pacientes que recibieron tratamiento de quimioterapia de primera línea (naive=1) y de los pacientes que habían recibido previamente otras líneas (naive=0), por el método de Kaplan y

Meier, con las observaciones censuradas en verde. No se observan diferencias estadísticamente significativas entre ambas curvas (test de Log-rank, $p=0,3972$).

La tabla 21 muestra la tabla de vida de los pacientes incluidos en el estudio por línea de tratamiento, con los fallecimientos (deaths) y observaciones censuradas (lost).

Figura 23. Supervivencia Global por línea de tratamiento (Kaplan y Meier)

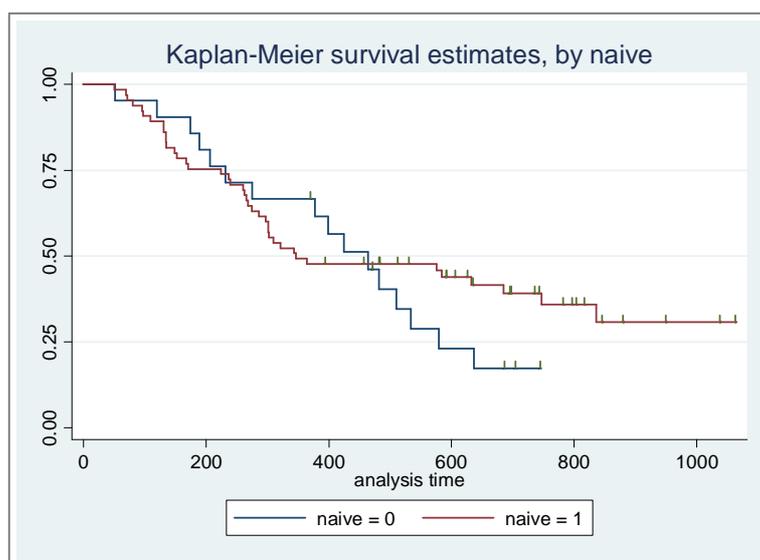


Tabla 21. Tabla de vida por línea de tratamiento, SG

Interval (Days)	Total	Deaths	Lost	Survival	Error	[95% Conf. Int.]

naive = 0						
0 365	21	7	0	0.6667	0.1029	0.4254 0.8250
365 730	14	9	4	0.1667	0.0872	0.0418 0.3639
730 1095	1	0	1	0.1667	0.0872	0.0418 0.3639
naive = 1						
0 365	65	34	0	0.4769	0.0620	0.3520 0.5916
365 730	31	4	13	0.3991	0.0629	0.2764 0.5188
730 1095	14	2	12	0.2993	0.0772	0.1598 0.4523

j) Intensidad de dosis relativa (IDR) de carboplatino

Al analizar la IDR de carboplatino como variable continua, la asociación con la SG no alcanza la significación estadística (Hazard Ratio 0,99; IC95% 0,97-1,00; $p=0,129$) (tabla 22).

Tabla 22. Regresión de COX de la variable IDR de carboplatino, SG

```

Cox regression -- Breslow method for ties
No. of subjects =          86          Number of obs   =          86
No. of failures =          56
Time at risk    =          37438
Log likelihood  = -219.19062
LR chi2(1)     =          2.16
Prob > chi2    =          0.1420
-----
_t | Haz. Ratio  Std. Err.      z    P>|z|    [95% Conf. Interval]
-----+-----
IDR |   .9858487   .009245    -1.52  0.129    .9678944    1.004136
-----

```

k) Pacientes que no alcanzan el 85% de la IDR

La siguiente figura muestra la función de supervivencia (SG) de los pacientes que alcanzaron el 85% de la IDR (IDR_menor_85=0) y de los pacientes que no la alcanzaron (IDR_menor_85=1), por el método de Kaplan y Meier, con las observaciones censuradas en verde. La SG es significativamente inferior en pacientes con IDR<85% (1) (test de Log-rank, $p=0,0443$).

La tabla 23 muestra la tabla de vida de los pacientes incluidos en el estudio según alcancen o no el 85% de la IDR, con los fallecimientos (deaths) y observaciones censuradas (lost).

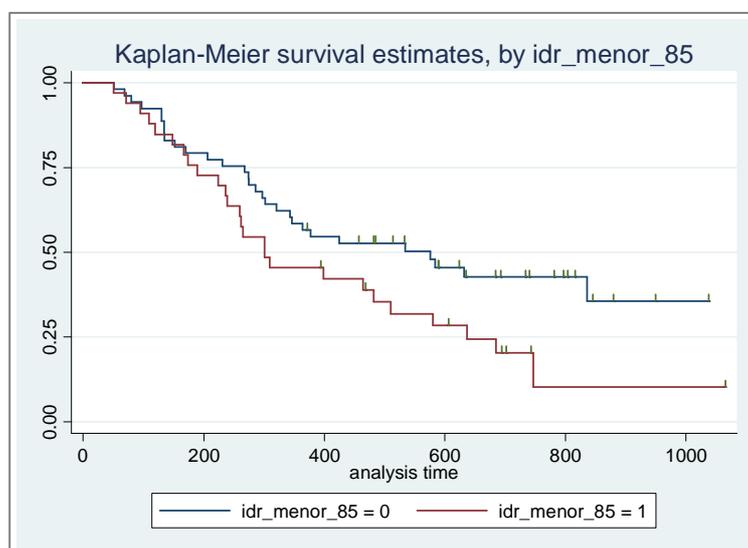
Figura 24. Supervivencia Global según los pacientes alcancen o no el 85% de la IDR (Kaplan y Meier)

Tabla 23. Tabla de vida según los pacientes alcancen o no el 85% de la IDR, SG

Interval (Days)	Total	Deaths	Lost	Survival	Error	[95% Conf. Int.]	

IDR_menor_85=0							
0 365	53	23	0	0.5660	0.0681	0.4227	0.6865
365 730	30	6	12	0.4245	0.0715	0.2838	0.5583
730 1095	12	1	11	0.3592	0.0853	0.1994	0.5220
IDR_menor_85=1							
0 365	33	18	0	0.4545	0.0867	0.2818	0.6121
365 730	15	7	5	0.2000	0.0743	0.0796	0.3593
730 1095	3	1	2	0.1000	0.0799	0.0106	0.3114

IV.3.1.2. Factores que pueden influir en la Supervivencia Global: análisis multivariante

Para el análisis multivariante seleccionamos las variables con $p < 0,20$ en el análisis bivariante. El modelo de regresión logística inicial, se muestra en la tabla 24.

Eliminamos secuencialmente las variables que no aportaban verosimilitud significativa al modelo (likelihood ratio test, $p < 0,10$). La tabla 25 muestra el modelo de regresión final, en el que mantuvimos en el modelo la variable IMC para valorar la asociación ajustada con SG. Según nuestros resultados, el IMC (normopesos frente a obesos o con sobrepeso) no se asocia de forma independiente con la SG (Hazard Ratio 0,95; IC95%: 0,54-1,66; $p = 0,849$). Las variables que presentan asociación ajustada con SG estadísticamente significativa en el modelo son:

- Tipo de tumor: el riesgo de fallecer es significativamente inferior en endometrio (Hazard Ratio 0,10; IC95%: 0,01-0,79; $p = 0,029$) u ovario (Hazard Ratio 0,22; IC95%: 0,08-0,61; $p = 0,004$) respecto a pulmón.
- Intención terapéutica: el riesgo de fallecer es significativamente superior en paliativa respecto a neoadyuvante (Hazard Ratio 2,16; IC95%: 0,03-4,49; $p = 0,040$).

Se realizó postestimación del modelo por medio del análisis de los residuos de Schoenfeld ($p=0,2352$).

Tabla 24. Regresión de COX para las variables explicativas de la Supervivencia Global (Breslow method for ties), modelo inicial

```

Cox regression -- Breslow method for ties
No. of subjects =          86                Number of obs   =          86
No. of failures =          56
Time at risk    =        37438

LR chi2(17)      =        52.07
Log likelihood   =   -194.23456             Prob > chi2     =        0.0000
-----
      _t | Haz. Ratio  Std. Err.      z    P>|z|      [95% Conf. Interval]
-----+-----
imc_cat2 = 0      1.0 (referencia)
imc_cat2 = 1 |   .6899055   .2625153   -0.98   0.329   .3272651   1.454385
PULMON          1.0 (referencia)
CABEZA Y CUELLO | .0403418   .0642307   -2.02   0.044   .0017803   .9141298
CERVIX         | .0386796   .0610461   -2.06   0.039   .0017542   .8528842
ENDOMETRIO    | .0754103   .0983227   -1.98   0.047   .005856   .9710882
OVARIO          |   .2350819   .2686749   -1.27   0.205   .0250254   2.208293
VEJIGA          |   .8345515   1.347538   -0.11   0.911   .0352396   19.76405
sexo_cat = 1     1.0 (referencia)
sexo_cat = 2 |   .7179334   .3202719   -0.74   0.458   .2994753   1.721105
edad            |   1.00816    .0198783    0.41   0.680   .9699425   1.047883
PS = 0          1.0 (referencia)
PS = 1          |   1.5459     .5693239    1.18   0.237   .7511052   3.181719
PS = 2          |   1.220042   .5739225    0.42   0.672   .4852434   3.067541
NEOADYUVANTE   |   1.0 (referencia)
ADYUVANTE      |   .7220868   .5252394   -0.45   0.654   .1735534   3.004317
PALIATIVA      |   1.890123   .8390938    1.43   0.152   .7917915    4.512
AUC = 4        1.0 (referencia)
AUC = 5        |   .5747344   .3938198   -0.81   0.419   .1500398   2.201547
AUC = 6        |   .3578176   .3308333   -1.11   0.266   .0584322   2.191145
crs_dia_1      |   1.412133   .7654368    0.64   0.524   .4880761   4.085671
IDR            |   .9979742   .0119588   -0.17   0.866   .9748084   1.02169
-----

```

Tabla 25. Regresión de COX para las variables explicativas de la Supervivencia Global (Breslow method for ties), modelo final

```

Cox regression -- Breslow method for ties
No. of subjects =          86                Number of obs   =          86
No. of failures =          56
Time at risk    =         37438

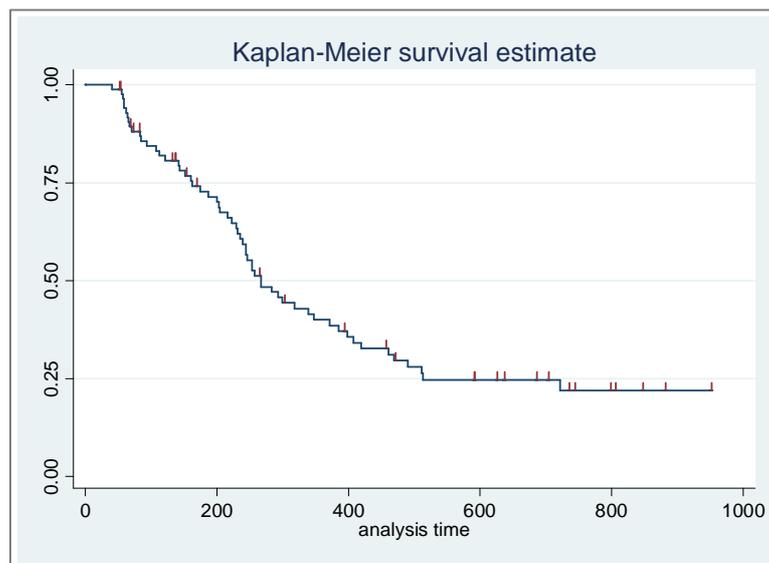
LR chi2(8)      =          47.62
Log likelihood  =        -196.4568          Prob > chi2     =          0.0000
-----
      _t | Haz. Ratio  Std. Err.      z    P>|z|      [95% Conf. Interval]
-----+-----
imc_cat2 = 0      1.0 (referencia)
imc_cat2 = 1 |   .9467788   .2719413   -0.19   0.849   .5392122   1.662407
PULMON          1.0 (referencia)
CABEZA Y CUELLO |   2.32745   2.412808    0.81   0.415   .3051135   17.75413
CERVIX          |   .141968   .1474424   -1.88   0.060   .0185424   1.086963
ENDOMETRIO      |   .1031245 .1072276 -2.18 0.029 .0134367 .7914632
OVARIO         |   .2217393 .1153043 -2.90 0.004 .0800237 .6144222
VEJIGA          |   5.843679   6.287019    1.64   0.101   .7094261   48.13551
NEOADYUVANTE    |   1.0 (referencia)
ADYUVANTE       |   0.7076421   .4932956   -0.50   0.620   .1804858   2.774497
PALIATIVA      |   2.156665 0.8079066 2.05 0.040 1.034939 4.494182
-----

```

IV.3.2. Tiempo hasta Progresión

De los 86 pacientes en total, 57 (66,3%) progresaron a lo largo del seguimiento. El tiempo total de seguimiento fue de 893,3 meses. El seguimiento máximo fue de 31,7 meses hasta progresión o fin de seguimiento.

La siguiente figura muestra la función de supervivencia, por el método de Kaplan y Meier, para la variable Tiempo hasta Progresión (TP), con las observaciones censuradas en rojo. La tabla 26 muestra la tabla de vida de los pacientes incluidos en el estudio, con los eventos de progresión de la enfermedad (Deaths) y observaciones censuradas (lost): a los 12 meses los pacientes tienen un 42,5% de probabilidad de no haber progresado en su enfermedad (IC 41,3-62,2%), mientras que a los dos años, este valor desciende al 22,6% (IC 23,4-44,3%).

Figura 25. Tiempo hasta Progresión de todos los pacientes (Kaplan y Meier)**Tabla 26. Tabla de vida de todos los pacientes, TP**

Interval (Days)	Total	Deaths	Lost	Survival	Error	[95% Conf. Int.]
0 365	86	46	12	0.4250	0.0553	0.3158 0.5298
365 730	28	11	9	0.2261	0.0527	0.1324 0.3350
730 1095	8	0	8	0.2261	0.0527	0.1324 0.3350

IV.3.2.1. Factores que pueden influir en la variable Tiempo hasta Progresión: análisis bivalente

Se ha realizado un análisis bivalente para estudiar la asociación del TP en función del IMC del paciente (dos y tres categorías), tipo de tumor, edad, género, estado funcional (escala ECOG), intención terapéutica, AUC de carboplatino, creatinina sérica, pacientes con primera línea de tratamiento, intensidad de dosis relativa y pacientes que no alcanzan el 85% de la IDR.

a) Índice de masa corporal (IMC)

a.1) Dos categorías: $IMC = 18,5-24,9 \text{ Kg/m}^2$ frente a $IMC \geq 25 \text{ Kg/m}^2$

La siguiente figura muestra la función de supervivencia (TP) para ambos grupo de IMC, por el método de Kaplan y Meier, con las observaciones censuradas en verde.

Al comparar el TP entre pacientes con $IMC=18,5-24,9\text{Kg/m}^2$ ($IMC_cat2=0$) frente a $IMC\geq 25\text{Kg/m}^2$ ($IMC_cat2=1$), se observa que estos últimos tienden hacia un TP inferior a partir del primer año, aunque no se observan diferencias estadísticamente significativas entre ambas curvas (test de Log-rank, $p=0,1209$).

La tabla 27 muestra la tabla de vida de los pacientes incluidos en el estudio por grupos de IMC (2 categorías), con los eventos de progresión de la enfermedad (Deaths) y observaciones censuradas (lost).

Figura 26. Tiempo hasta Progresión, dos categorías de IMC (Kaplan y Meier)

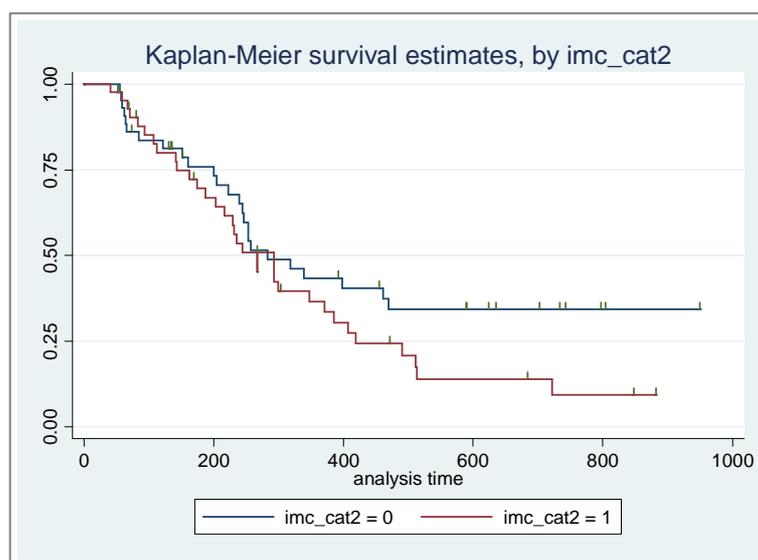


Tabla 27. Tabla de vida por IMC (dos categorías), TP

Interval (Days)	Total	Deaths	Lost	Survival	Error	[95% Conf. Int.]

imc_cat2 = 0						
0 365	43	22	5	0.4568	0.0783	0.3003 0.6003
365 730	16	3	7	0.3472	0.0811	0.1957 0.5035
730 1095	6	0	6	0.3472	0.0811	0.1957 0.5035
imc_cat2 = 1						
0 365	43	24	7	0.3924	0.0777	0.2426 0.5391
365 730	12	8	2	0.1070	0.0568	0.0285 0.2458
730 1095	2	0	2	0.1070	0.0568	0.0285 0.2458

a.2) Tres categorías: IMC = 18,5-24,9 Kg/m²; IMC = 25-29,9; IMC ≥ 30 Kg/m²

La siguiente figura muestra la función de supervivencia (TP) para los tres grupos de IMC, por el método de Kaplan y Meier, con las observaciones censuradas en naranja. Al comparar el TP entre los pacientes de los tres grupos de IMC, IMC=18,5-24,9Kg/m² (IMC_cat3=0); IMC=25-29,9Kg/m² (IMC_cat3=1); IMC≥30 Kg/m² (IMC_cat3=2), tampoco se observan diferencias estadísticamente significativas entre las curvas (test de Log-rank, p=0,1489).

La tabla 28 muestra la tabla de vida de los pacientes incluidos en el estudio estudio por grupos de IMC (3 categorías), con los eventos de progresión de la enfermedad (Deaths) y observaciones censuradas (lost).

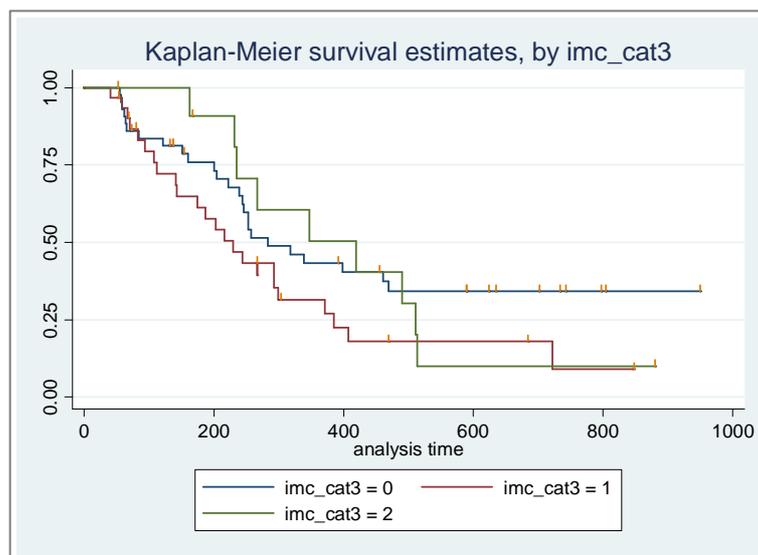
Figura 27. Tiempo hasta Progresión, tres categorías de IMC (Kaplan y Meier)

Tabla 28. Tabla de vida por IMC (tres categorías), TP

Interval (Days)	Total	Deaths	Lost	Survival	Error	[95% Conf. Int.]	

imc_cat3 = 0							
0 365	43	22	5	0.4568	0.0783	0.3003	0.6003
365 730	16	3	7	0.3472	0.0811	0.1957	0.5035
730 1095	6	0	6	0.3472	0.0811	0.1957	0.5035
imc_cat3 = 1							
0 365	31	19	5	0.3333	0.0883	0.1716	0.5042
365 730	7	4	2	0.1111	0.0706	0.0208	0.2874
730 1095	1	0	1	0.1111	0.0706	0.0208	0.2874
imc_cat3 = 2							
0 365	12	5	2	0.5455	0.1501	0.2285	0.7796
365 730	5	4	0	0.1091	0.1021	0.0063	0.3798
730 1095	1	0	1	0.1091	0.1021	0.0063	0.3798

b) Tipo de tumor

La siguiente figura muestra la función de supervivencia (TP) por tipo de tumor, por el método de Kaplan y Meier, con las observaciones censuradas en azul. Se observa un TP menor en neoplasias pulmonares respecto a cáncer de ovario o endometrio. Las diferencias entre curvas son estadísticamente significativas (test de Log-rank, $p < 0,0001$). En la figura, diagnóstico hace referencia a tipo de tumor.

La tabla 29 muestra la tabla de vida (evento progresión de la enfermedad) de los pacientes incluidos en el estudio por tipo de tumor, con los eventos de progresión de la enfermedad (Deaths) y observaciones censuradas (lost).

Figura 28. Tiempo hasta Progresión por tipo de tumor (Kaplan y Meier)

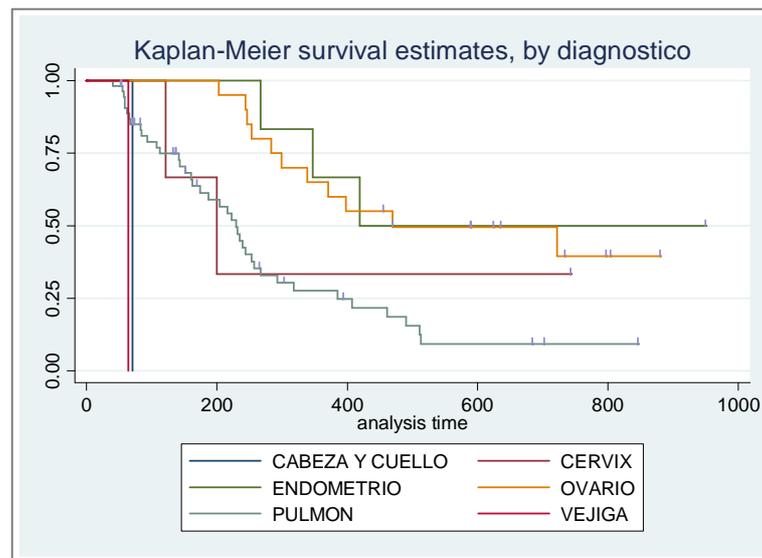


Tabla 29. Tabla de vida por tipo de tumor, TP

Interval (Days)	Total	Deaths	Lost	Survival	Error	[95% Conf. Int.]

CABEZA Y CUELLO						
0 365	1	1	0	0.0000	.	.
CERVIX						
0 365	3	2	0	0.3333	0.2722	0.0090 0.7741
730 1095	1	0	1	0.3333	0.2722	0.0090 0.7741
ENDOMETRIO						
0 365	6	2	0	0.6667	0.1925	0.1946 0.9044
365 730	4	1	1	0.4762	0.2117	0.0906 0.7951
730 1095	2	0	2	0.4762	0.2117	0.0906 0.7951
OVARIO						
0 365	20	7	0	0.6500	0.1067	0.4030 0.8153
365 730	13	4	5	0.4024	0.1177	0.1811 0.6157
730 1095	4	0	4	0.4024	0.1177	0.1811 0.6157
PULMON						
0 365	55	33	12	0.3265	0.0670	0.2013 0.4578
365 730	10	6	3	0.0960	0.0547	0.0230 0.2334
730 1095	1	0	1	0.0960	0.0547	0.0230 0.2334
VEJIGA						
0 365	1	1	0	0.0000	.	.

c) Edad

El TP disminuye significativamente al aumentar la edad (Hazard ratio 1,036; IC95% 1,011-1,062; p=0,004).

Tabla 30. Regresión de COX de la variable edad, TP

```
Cox regression -- Breslow method for ties
No. of subjects =          86          Number of obs   =          86
No. of failures =          57
Time at risk    =         26798

Log likelihood   =   -211.27878      LR chi2(1)      =          9.19
                                          Prob > chi2    =          0.0024
```

_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
_t	Haz. Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
edad	1.036216	.0127896	2.88	0.004	1.01145	1.061589
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----

d) Género

La siguiente figura muestra la función de supervivencia (TP) por género, por el método de Kaplan y Meier, con las observaciones censuradas en verde. Se observa un menor TP en hombres (sexo_cat=1) respecto a mujeres (sexo_cat=2) (test de Log-rank, p=0,0080).

La tabla 31 muestra la tabla de vida de los pacientes incluidos en el estudio por género, con los eventos de progresión de la enfermedad (Deaths) y observaciones censuradas (lost).

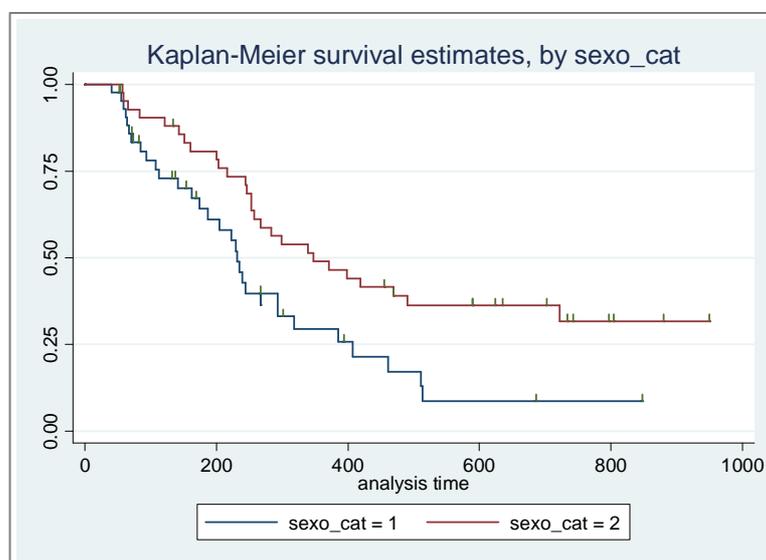
Figura 29. Tiempo hasta Progresión por género (Kaplan y Meier)

Tabla 31. Tabla de vida por género, TP

Interval (Days)	Total	Deaths	Lost	Survival	Error	[95% Conf. Int.]

sexo_cat = 1						
0 365	44	25	11	0.3506	0.0769	0.2061 0.4989
365 730	8	5	2	0.1002	0.0638	0.0191 0.2625
730 1095	1	0	1	0.1002	0.0638	0.0191 0.2625
sexo_cat = 2						
0 365	42	21	1	0.4940	0.0776	0.3358 0.6340
365 730	20	6	7	0.3143	0.0766	0.1741 0.4648
730 1095	7	0	7	0.3143	0.0766	0.1741 0.4648

e) Estado funcional (performance status, PS) por la escala ECOG

La siguiente figura muestra la función de supervivencia (TP) según el estado funcional (performance status, PS) por la escala ECOG, por el método de Kaplan y Meier, con las observaciones censuradas en naranja. Al comparar el TP por estado funcional, se observan diferencias significativas entre curvas (test de Log-rank, $p=0,0471$), con menor TP en pacientes con un ECOG de 1 (PS=1).

La tabla 32 muestra la tabla de vida de los pacientes incluidos en el estudio por estado funcional, con los eventos de progresión de la enfermedad (Deaths) y observaciones censuradas (lost).

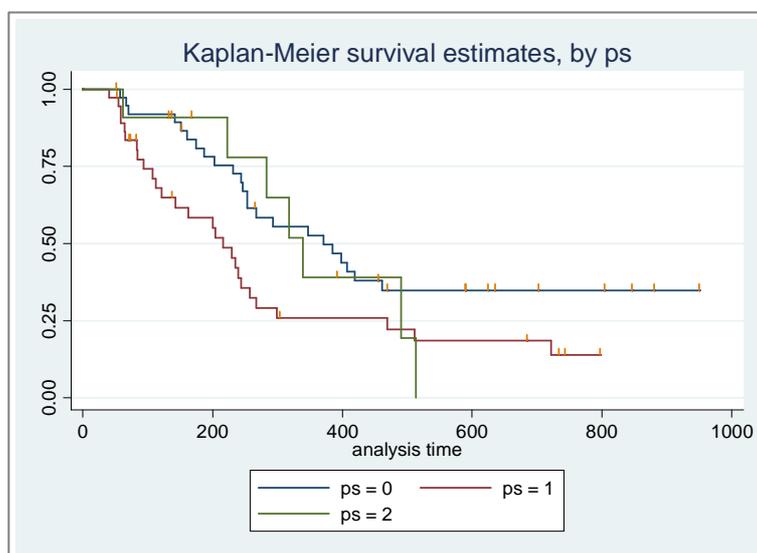
Figura 30. Tiempo hasta Progresión según estado funcional (ECOG) (Kaplan y Meier)

Tabla 32. Tabla de vida por estado funcional, TP

Interval (Days)	Total	Deaths	Lost	Survival	Error	[95% Conf. Int.]

PS = 0						
0 365	38	17	3	0.5342	0.0826	0.3619 0.6793
365 730	18	6	7	0.3132	0.0844	0.1605 0.4787
730 1095	5	0	5	0.3132	0.0844	0.1605 0.4787
PS = 1						
0 365	37	24	6	0.2941	0.0781	0.1537 0.4495
365 730	7	3	1	0.1584	0.0713	0.0511 0.3192
730 1095	3	0	3	0.1584	0.0713	0.0511 0.3192
PS = 2						
0 365	11	5	3	0.4737	0.1620	0.1600 0.7374
365 730	3	2	1	0.0947	0.1241	0.0009 0.4527

f) Intención terapéutica

La siguiente figura muestra la función de supervivencia (TP) según la intención terapéutica, por el método de Kaplan y Meier, con las observaciones censuradas en naranja. Se observa un TP menor en el caso de la intención paliativa (test de Log-rank, $p < 0,0001$).

La tabla 33 muestra la tabla de vida según la intención terapéutica, con los eventos de progresión de la enfermedad (Deaths) y observaciones censuradas (lost).

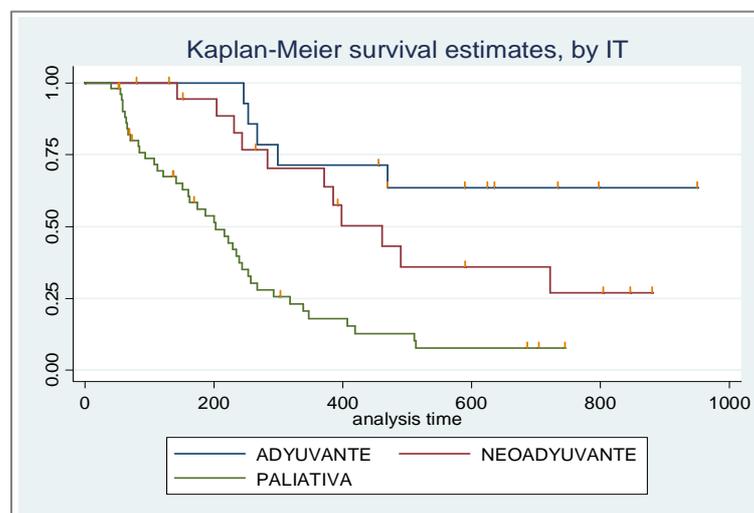
Figura 31. Tiempo hasta Progresión según la intención terapéutica (Kaplan y Meier)

Tabla 33. Tabla de vida según la intención terapéutica, TP

Interval (Days)	Total	Deaths	Lost	Survival	Error	[95% Conf. Int.]

ADYUVANTE						
0 365	14	4	0	0.7143	0.1207	0.4063 0.8819
365 730	10	1	5	0.6190	0.1371	0.3054 0.8237
730 1095	4	0	4	0.6190	0.1371	0.3054 0.8237
NEOADYUVANTE						
0 365	20	5	4	0.7222	0.1056	0.4562 0.8738
365 730	11	6	2	0.2889	0.1196	0.0919 0.5241
730 1095	3	0	3	0.2889	0.1196	0.0919 0.5241
PALIATIVA						
0 365	52	37	8	0.2292	0.0607	0.1230 0.3549
365 730	7	4	2	0.0764	0.0485	0.0154 0.2049
730 1095	1	0	1	0.0764	0.0485	0.0154 0.2049

g) AUC de carboplatino

La siguiente figura muestra la función de supervivencia (TP) según el AUC del carboplatino, por el método de Kaplan y Meier, con las observaciones censuradas en naranja. No se observan diferencias estadísticamente significativas entre curvas (test de Log-rank, $p=0,1022$).

La tabla 34 muestra la tabla de vida de los pacientes incluidos en el estudio según AUC, con los eventos de progresión de la enfermedad (Deaths) y observaciones censuradas (lost).

Figura 32. Tiempo hasta Progresión según el AUC de carboplatino (Kaplan y Meier)

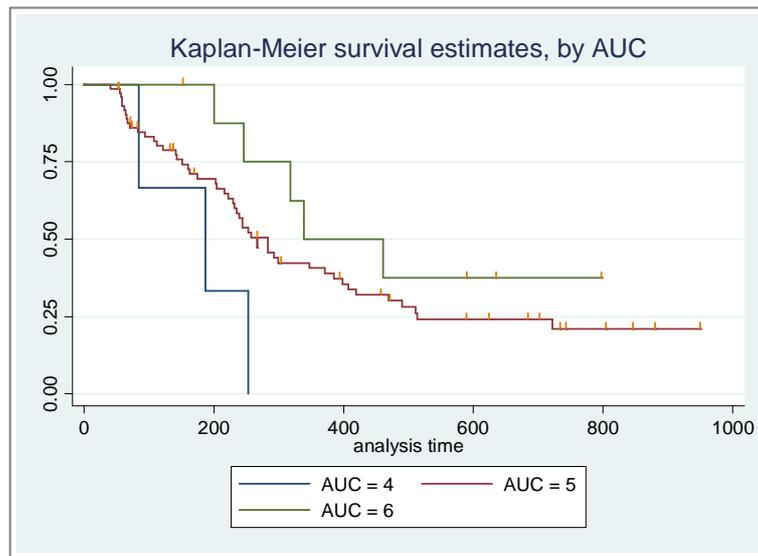


Tabla 34. Tabla de vida según AUC de carboplatino, TP

Interval (Days)	Total	Deaths	Lost	Survival	Error	[95% Conf. Int.]

AUC = 4						
0 365	3	3	0	0.0000	.	.
AUC = 5						
0 365	74	39	11	0.4307	0.0598	0.3123 0.5435
365 730	24	10	7	0.2206	0.0566	0.1215 0.3383
730 1095	7	0	7	0.2206	0.0566	0.1215 0.3383
AUC = 6						
0 365	9	4	1	0.5294	0.1712	0.1785 0.7908
365 730	4	1	2	0.3529	0.1838	0.0623 0.6765
730 1095	1	0	1	0.3529	0.1838	0.0623 0.6765

h) Creatinina sérica (Crs)

No se observan diferencias estadísticamente significativas en el TP en función de la Cr basal (Hazard Ratio 1,452; IC95% 0,725-2,908; p=0,293).

Tabla 35. Regresión de COX de la variable Crs, TP

```

Cox regression -- Breslow method for ties
No. of subjects =          86          Number of obs =          86
No. of failures =          57
Time at risk    =         26798
Log likelihood  =   -215.33903
LR chi2(1)     =          1.07
Prob > chi2    =          0.3018
-----
      _t | Haz. Ratio  Std. Err.      z    P>|z|    [95% Conf. Interval]
-----+-----
 crs_dia_1 |   1.451901   .5144958    1.05  0.293   .7249452   2.907829
-----+-----

```

i) Primera línea de tratamiento

La siguiente figura muestra la función de supervivencia (TP) de los pacientes que recibieron tratamiento de quimioterapia de primera línea (naive=1) y de los pacientes que ya han recibido previamente otras líneas (naive=0), por el método de Kaplan y Meier, con las observaciones censuradas en verde. No se observan diferencias estadísticamente significativas entre ambas curvas (test de Log-rank, $p=0,4214$).

La tabla 36 muestra la tabla de vida de los pacientes incluidos en el estudio por línea de tratamiento, con los eventos de progresión de la enfermedad (Deaths) y observaciones censuradas (lost).

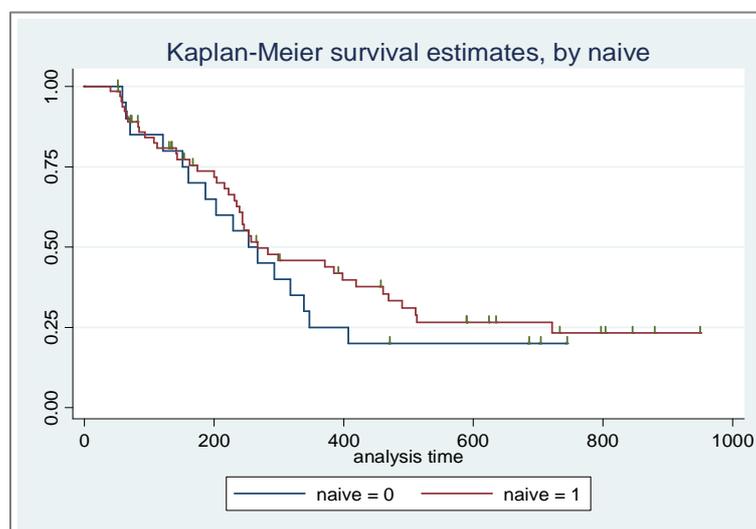
Figura 33. Tiempo hasta Progresión según la línea de tratamiento (Kaplan y Meier)

Tabla 36. Tabla de vida según la línea de tratamiento, TP

Interval (Days)	Total	Deaths	Lost	Survival	Error	[95% Conf. Int.]

naive = 0						
0 365	21	15	1	0.2683	0.0979	0.1038 0.4657
365 730	5	1	3	0.1916	0.0953	0.0508 0.4002
730 1095	1	0	1	0.1916	0.0953	0.0508 0.4002
naive = 1						
0 365	65	31	11	0.4790	0.0648	0.3482 0.5984
365 730	23	10	6	0.2395	0.0626	0.1294 0.3683
730 1095	7	0	7	0.2395	0.0626	0.1294 0.3683

j) Intensidad de dosis relativa (IDR) de carboplatino

Al analizar la IDR de carboplatino como variable continua se observa tendencia a la asociación con TP, aunque sin alcanzar significación estadística (regresión de Cox bivariante: $p=0,077$).

Tabla 37. Regresión de COX de la variable IDR, TP

Cox regression -- Breslow method for ties					
No. of subjects =	86	Number of obs =	86		
No. of failures =	57				
Time at risk =	26798				
		LR chi2(1) =	2.86		
Log likelihood =	-214.44024	Prob > chi2 =	0.0906		

_t	Haz. Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
IDR	.9837658	.0090998	-1.77	0.077	.9660913 1.001764

k) Pacientes que no alcanzan el 85% de la IDR

La siguiente figura muestra la función de supervivencia (TP) de los pacientes que alcanzaron el 85% de la IDR (IDR_menor_85=0) y de los pacientes que no alcanzaron (IDR_menor_85=1), por el método de Kaplan y Meier, con las observaciones censuradas en verde. El TP muestra una tendencia a ser inferior en

pacientes con IDR<85% respecto a pacientes que alcanzaron el 85% de la IDR, aunque la diferencia no es estadísticamente significativa (test de Log-rank, $p=0,0673$).

La tabla 38 muestra la tabla de vida de los pacientes incluidos en el estudio según alcancen (1) o no (0) el 85% de la IDR, con los eventos de progresión de la enfermedad (Deaths) y observaciones censuradas (lost).

Figura 34. Tiempo hasta Progresión según los pacientes alcancen o no el 85% de la IDR (Kaplan y Meier)

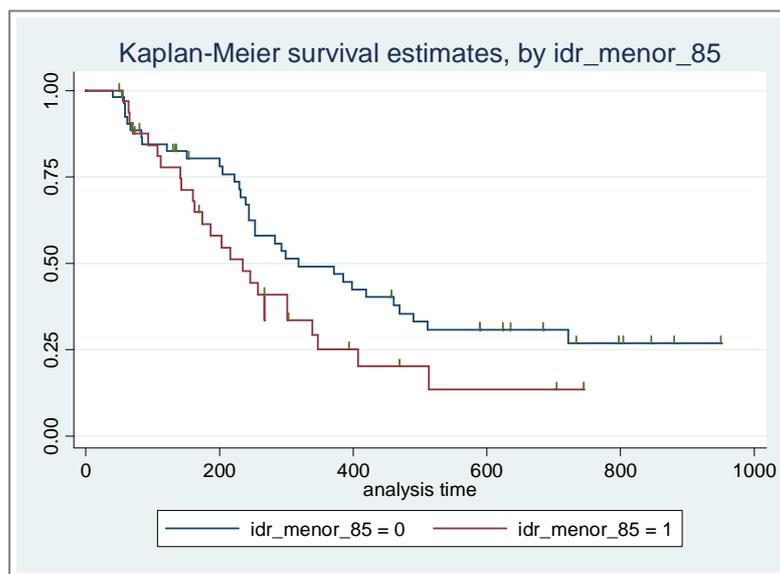


Tabla 38. Tabla de vida según los pacientes alcancen o no el 85% IDR, TP

Interval (Days)	Total	Deaths	Lost	Survival	Error	[95% Conf. Int.]

idr_menor_85 = 0						
0 365	53	24	7	0.5152	0.0710	0.3690 0.6432
365 730	22	9	6	0.2711	0.0699	0.1464 0.4121
730 1095	7	0	7	0.2711	0.0699	0.1464 0.4121
idr_menor_85 = 1						
0 365	33	22	5	0.2787	0.0812	0.1357 0.4417
365 730	6	2	3	0.1548	0.0793	0.0409 0.3366
730 1095	1	0	1	0.1548	0.0793	0.0409 0.3366

IV.3.2.2. Factores que pueden influir en el Tiempo hasta la Progresión: análisis multivariante

Para el análisis multivariante seleccionamos las variables con $p < 0,20$ en el análisis bivariante. El modelo de regresión logística inicial, se muestra en la tabla 39.

Eliminamos secuencialmente las variables que no aportaban verosimilitud significativa al modelo (likelihood ratio test, $p < 0,10$). La tabla 40 muestra el modelo de regresión final, en el que mantuvimos en el modelo la variable IMC para valorar la asociación ajustada con TP. Según nuestros resultados, el IMC (normopesos frente a obesos o con sobrepeso) no se asocia de forma independiente con el TP (Hazard Ratio 0,95; IC95%: 0,52-1,71; $p=0,853$). Las variables que presentan asociación ajustada con TP en el modelo son:

- Tipo de tumor: el riesgo de progresión de la enfermedad tiende a ser superior en cáncer de vejiga (Hazard Ratio 8,70; IC95%: 1,00-75,70; $p=0,050$) o cabeza y cuello (Hazard Ratio 5,95; IC95%: 0,73-48,36; $p=0,095$) respecto a pulmón, aunque sin alcanzar significación estadística.
- Intención terapéutica: el riesgo de progresión de la enfermedad es significativamente superior en paliativa respecto a neoadyuvante (Hazard Ratio 2,87; IC95%: 1,39-5,96; $p=0,005$).

Se realizó postestimación del modelo por medio del análisis de los residuos de Schoenfeld ($p=0,2352$).

Tabla 39. Regresión de COX de las variables explicativas del Tiempo hasta Progresión (Breslow method for ties), modelo inicial

```

Cox regression -- Breslow method for ties
No. of subjects =          86                Number of obs   =          86
No. of failures =          57
Time at risk    =         26798

LR chi2(16)      =          41.80
Log likelihood   =        -194.972          Prob > chi2      =          0.0004
-----+-----
      _t | Haz. Ratio  Std. Err.      z    P>|z|      [95% Conf. Interval]
-----+-----
imc_cat2 = 0      1.0 (referencia)
imc_cat2 = 1 | .9994759   .3745776    -0.00  0.999    .4794729    2.083438
PULMON           1.0 (referencia)
CABEZA Y CUELLO | .019516   .0291771   -2.63  0.008    .0010419    .3655661
CERVIX         | .0199392   .0275212   -2.84  0.005    .001333     .298251
ENDOMETRIO    | .029812    .0387946   -2.70  0.007    .0023266    .382002
OVARIO        | .0783742   .0914615   -2.18  0.029    .0079586    .771813
VEJIGA          | .8182779   1.304121   -0.13  0.900    .0360004    18.59918
sexo_cat = 1     1.0 (referencia)
sexo_cat = 2 | 1.83272    .8122369    1.37  0.172    .7688736    4.368549
edad            | 1.014621    .0184554    0.80  0.425    .9790862    1.051445
PS = 0          1.0 (referencia)
PS = 1          | 1.358171    .5305684    0.78  0.433    .6315874    2.920624
PS = 2          | .7234922    .3508437   -0.67  0.504    .2796791    1.871577
NEOADYUVANTE   | 1.0 (referencia)
ADYUVANTE      | .6060758    .3737676   -0.81  0.417    .1809631    2.02985
PALIATIVA      | 2.407642    1.1434      1.85  0.064    .9491879    6.10705
AUC = 4         1.0 (referencia)
AUC = 5        | .3712253    .2653534   -1.39  0.166    .0914524    1.506884
AUC = 6        | .4475538    .3746431   -0.96  0.337    .0867586    2.308756
IDR            | .9984018    .0124601   -0.13  0.898    .9742768    1.023124
-----+-----

```

Tabla 40. Regresión de COX de las variables explicativas del Tiempo hasta Progresión (Breslow method for ties), modelo final

```

Cox regression -- Breslow method for ties
No. of subjects =          86                Number of obs   =          86
No. of failures =          57
Time at risk    =         26798

LR chi2(8)      =          35.55
Log likelihood  =        -198.09555         Prob > chi2     =          0.0000
-----
      _t | Haz. Ratio  Std. Err.      z    P>|z|      [95% Conf. Interval]
-----+-----
imc_cat2 = 0      1.0 (referencia)
imc_cat2 =      | .9456659   .2844254    -0.19   0.853    .5244742    1.705106
PULMON          | 1.0 (referencia)
CABEZA Y CUELLO|  5.945957  6.358282    1.67   0.095    .7311278    48.35598
CERVIX         |  .4088786  .3144117   -1.16   0.245    .0905845    1.84559
ENDOMETRIO    |  .3720753  .2320553   -1.59   0.113    .1095859    1.263301
OVARIO        |  .618054   .2522763   -1.18   0.238    .2777053    1.375525
VEJIGA        |  8.705989  9.607021    1.96   0.050    1.0012      75.70339
NEOADYUVANTE  | 1.0 (referencia)
ADYUVANTE     |  .629647   .3646212   -0.80   0.424    .2023841    1.958926
PALIATIVA    |  2.874563  1.06924    2.84   0.005    1.386608    5.959227
-----

```

IV.3.3. Supervivencia Libre de Progresión

De los 86 pacientes en total, 69 (80,2%) fueron éxitos o progresaron en su enfermedad a lo largo del seguimiento. El tiempo total de seguimiento fue de 893,3 meses. El seguimiento máximo fue de 31,7 meses hasta éxitos o progresión de la enfermedad o fin de seguimiento. La siguiente figura muestra la función de supervivencia, por el método de Kaplan y Meier, para la variable SLP, con las observaciones censuradas en rojo.

La tabla 41 muestra la tabla de vida de los pacientes incluidos en el estudio, con los eventos de fallecimientos o progresión de la enfermedad (deaths) y observaciones censuradas (lost): a los 12 meses, la probabilidad de continuar vivos o sin progresión de la enfermedad era del 32,6% (IC 23,0-42,5%), mientras que a los dos años, este valor desciende al 17,3% (IC 9,9-26,5%).

Figura 35. Supervivencia Libre de Progresión de todos los pacientes (Kaplan y Meier)

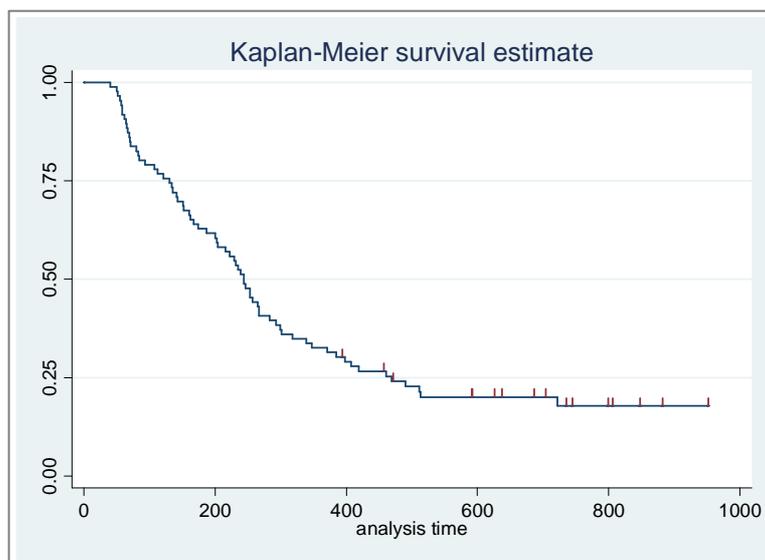


Tabla 41. Tabla de vida de todos los pacientes, SLP

Interval (Days)	Total	Deaths	Lost	Survival	Error	[95% Conf. Int.]
0 365	86	58	0	0.3256	0.0505	0.2296 0.4250
365 730	28	11	9	0.1732	0.0430	0.0989 0.2648
730 1095	8	0	8	0.1732	0.0430	0.0989 0.2648

IV.3.3.1. Factores que pueden influir en la Supervivencia Libre de Progresión: análisis bivalente

Se ha realizado un análisis bivalente para estudiar la asociación de la SLP en función del IMC del paciente (dos y tres categorías), tipo de tumor, edad, género, estado funcional (escala ECOG), intención terapéutica, AUC de carboplatino, Creatinina sérica, pacientes con primera línea de tratamiento, intensidad de dosis relativa y pacientes que no alcanzan el 85% de la IDR.

a) Índice de masa corporal (IMC)**a.1) Dos categorías: IMC = 18,5-24,9 Kg/m² frente a IMC ≥ 25 Kg/m²**

La siguiente figura muestra la función de supervivencia (SLP) para ambos grupos de IMC, por el método de Kaplan y Meier, con las observaciones censuradas en verde. Tal como se observa, los pacientes con IMC≥25Kg/m² (IMC_cat2=1) tienden hacia una SLP inferior respecto de los pacientes con IMC=18,5-24,9Kg/m² (IMC_cat2=0) a partir del primer año, aunque sin diferencias estadísticamente significativas entre ambas curvas (test de Log-rank, p=0,0923).

La tabla 42 muestra la tabla de vida de los pacientes incluidos en el estudio por grupos de IMC, con los fallecimientos o progresión de la enfermedad (deaths) y observaciones censuradas (lost).

Figura 36. Supervivencia Libre de Progresión, dos categorías de IMC (Kaplan y Meier)

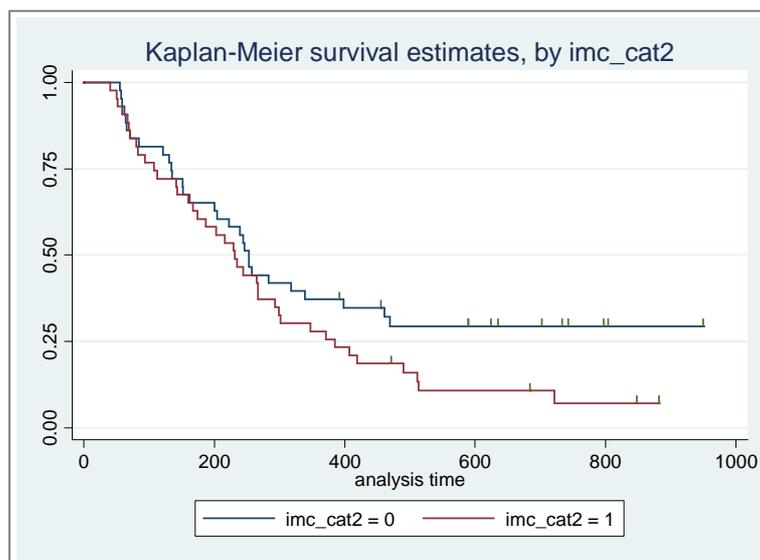


Tabla 42. Tabla de vida por grupos de IMC (dos categorías), SLP

Interval (Days)	Total	Deaths	Lost	Survival	Error	[95% Conf. Int.]

imc_cat2 = 0						
0 365	43	27	0	0.3721	0.0737	0.2313 0.5130
365 730	16	3	7	0.2828	0.0718	0.1536 0.4267
730 1095	6	0	6	0.2828	0.0718	0.1536 0.4267
imc_cat2 = 1						
0 365	43	31	0	0.2791	0.0684	0.1557 0.4165
365 730	12	8	2	0.0761	0.0419	0.0200 0.1836
730 1095	2	0	2	0.0761	0.0419	0.0200 0.1836

a.2) Tres categorías: IMC = 18,5-24,9 Kg/m²; IMC = 25-29,9; IMC ≥ 30 Kg/m²

La siguiente figura muestra la función de supervivencia (SLP) para los tres grupos de IMC, por el método de Kaplan y Meier, con las observaciones censuradas en naranja. Como puede observarse, al comparar la SLP entre los pacientes de los tres grupos de IMC, IMC=18,5-24,9Kg/m² (IMC_cat3=0); IMC=25-29,9Kg/m² (IMC_cat3=1); IMC≥30Kg/m² (IMC_cat3=2), se observa una curva inferior para los pacientes con sobrepeso (1), respecto de normopesos (0) y pacientes obesos (2). No obstante, las diferencias entre las curvas no son estadísticamente significativas (test de Log-rank, p=0,1174).

La tabla 43 muestra la tabla de vida de los pacientes incluidos en el estudio por grupos de IMC, con los fallecimientos o progresión de la enfermedad (deaths) y observaciones censuradas (lost).

Figura 37. Supervivencia Libre de Progresión, 3 categorías de IMC (Kaplan y Meier)

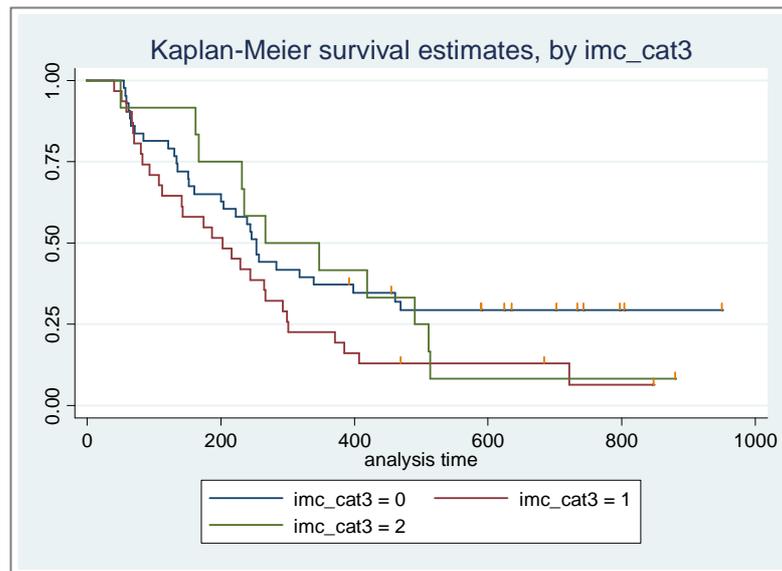


Tabla 43. Tabla de vida por grupos de IMC (tres categorías), SLP

Interval (Days)	Total	Deaths	Lost	Survival	Error	[95% Conf. Int.]

imc_cat3 = 0						
0 365	43	27	0	0.3721	0.0737	0.2313 0.5130
365 730	16	3	7	0.2828	0.0718	0.1536 0.4267
730 1095	6	0	6	0.2828	0.0718	0.1536 0.4267
imc_cat3 = 1						
0 365	31	24	0	0.2258	0.0751	0.0997 0.3828
365 730	7	4	2	0.0753	0.0502	0.0138 0.2099
730 1095	1	0	1	0.0753	0.0502	0.0138 0.2099
imc_cat3 = 2						
0 365	12	7	0	0.4167	0.1423	0.1525 0.6653
365 730	5	4	0	0.0833	0.0798	0.0051 0.3111
730 1095	1	0	1	0.0833	0.0798	0.0051 0.3111

b) Tipo de tumor

La siguiente figura muestra la función de supervivencia (SLP) por tipo de tumor, por el método de Kaplan y Meier, con las observaciones censuradas en azul. Como puede observarse, la SLP es inferior en cáncer de pulmón respecto a cáncer de ovario

o endometrio. Las diferencias entre curvas son estadísticamente significativas (test de Log-rank, $p < 0,0001$).

La tabla 44 muestra la tabla de vida de los pacientes incluidos en el estudio por tipo de tumor, con los fallecimientos o progresión de la enfermedad (deaths) y observaciones censuradas (lost).

Figura 38. Supervivencia Libre de Progresión por tipo de tumor (Kaplan y Meier)

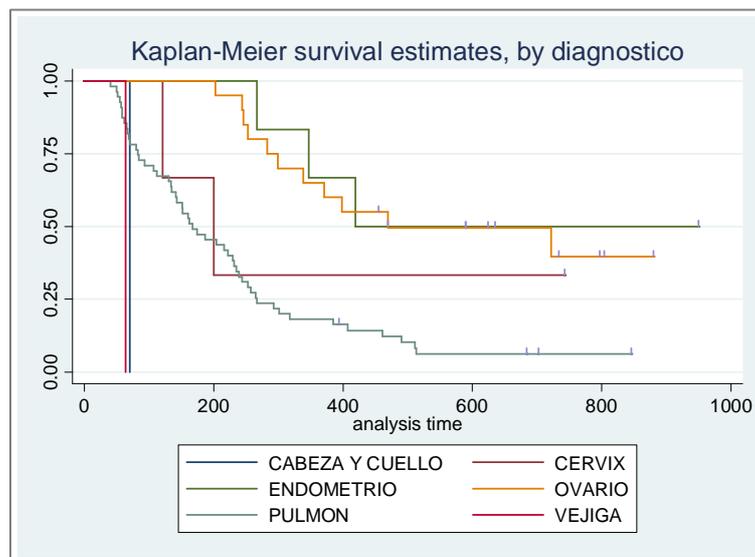


Tabla 44. Tabla de vida por tipo de tumor, SLP

Interval (Days)	Total	Deaths	Lost	Survival	Error	[95% Conf. Int.]	

CABEZA Y CUELLO							
0 365	1	1	0	0.0000	.	.	.
CERVIX							
0 365	3	2	0	0.3333	0.2722	0.0090	0.7741
730 1095	1	0	1	0.3333	0.2722	0.0090	0.7741
ENDOMETRIO							
0 365	6	2	0	0.6667	0.1925	0.1946	0.9044
365 730	4	1	1	0.4762	0.2117	0.0906	0.7951
730 1095	2	0	2	0.4762	0.2117	0.0906	0.7951
OVARIO							
0 365	20	7	0	0.6500	0.1067	0.4030	0.8153
365 730	13	4	5	0.4024	0.1177	0.1811	0.6157
730 1095	4	0	4	0.4024	0.1177	0.1811	0.6157
PULMON							
0 365	55	45	0	0.1818	0.0520	0.0936	0.2932
365 730	10	6	3	0.0535	0.0323	0.0125	0.1415
730 1095	1	0	1	0.0535	0.0323	0.0125	0.1415
VEJIGA							
0 365	1	1	0	0.0000	.	.	.

c) Edad

La SLP disminuye significativamente al aumentar la edad (Hazard Ratio 1,040; IC95% 1,017-1,063; p=0,001) (tabla 45).

Tabla 45. Regresión de COX de la variable edad, SLP

Cox regression -- Breslow method for ties						
No. of subjects =	86	Number of obs =	86			
No. of failures =	69					
Time at risk =	26798					
		LR chi2(1) =	12.91			
Log likelihood =	-258.85808	Prob > chi2 =	0.0003			

_t	Haz. Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
-----+						
edad	1.039754	.0119682	3.39	0.001	1.016559	1.063478

d) Género

La siguiente figura muestra la función de supervivencia (SLP) por género, por el método de Kaplan y Meier, con las observaciones censuradas en verde. Al comparar la SLP por género se observan diferencias estadísticamente significativas entre hombres (sexo_cat=1) y mujeres (sexo_cat=2), con una SLP superior en éstas (test de Log-rank, $p < 0,0001$).

La tabla 46 muestra la tabla de vida de los pacientes incluidos en el estudio por género, con los fallecimientos o progresión de la enfermedad (deaths) y observaciones censuradas (lost).

Figura 39. Supervivencia Libre de Progresión por género (Kaplan y Meier)

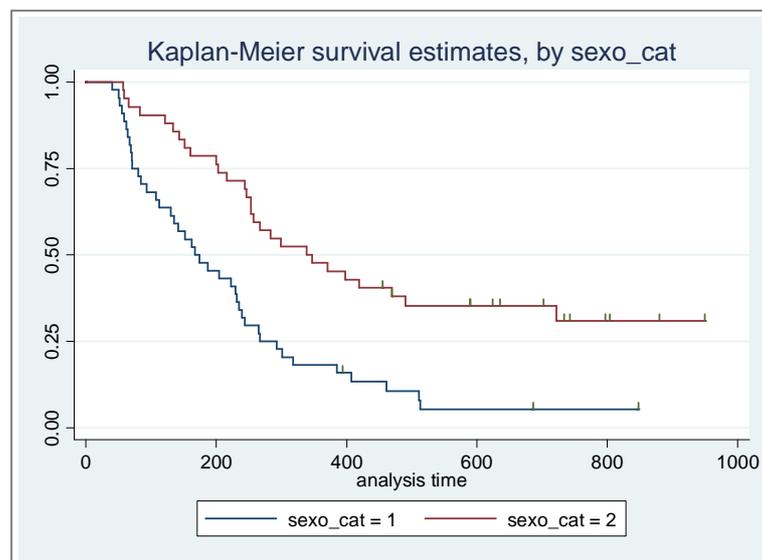


Tabla 46. Tabla de vida por género, SLP

Interval (Days)	Total	Deaths	Lost	Survival	Error	[95% Conf. Int.]	

sexo_cat = 1							
0 365	44	36	0	0.1818	0.0581	0.0852	0.3072
365 730	8	5	2	0.0519	0.0352	0.0097	0.1515
730 1095	1	0	1	0.0519	0.0352	0.0097	0.1515
sexo_cat = 2							
0 365	42	22	0	0.4762	0.0771	0.3205	0.6164
365 730	20	6	7	0.3030	0.0747	0.1670	0.4509
730 1095	7	0	7	0.3030	0.0747	0.1670	0.4509

e) Estado funcional (performance status, PS) por la escala ECOG

La siguiente figura muestra la función de supervivencia (SLP) según el estado funcional (performance status, PS) por la escala ECOG, por el método de Kaplan y Meier, para la variable SLP, con las observaciones censuradas en rojo. Se observa diferencia estadísticamente significativa entre las curvas con una menor SLP para los pacientes con un ECOG de 1 (PS=1) (test de Log-rank, $p=0,0154$).

La tabla 47 muestra la tabla de vida de los pacientes incluidos en el estudio por estado funcional, con los fallecimientos o progresión de la enfermedad (deaths) y observaciones censuradas (lost).

Figura 40. Supervivencia Libre de Progresión por estado funcional (Kaplan y Meier)

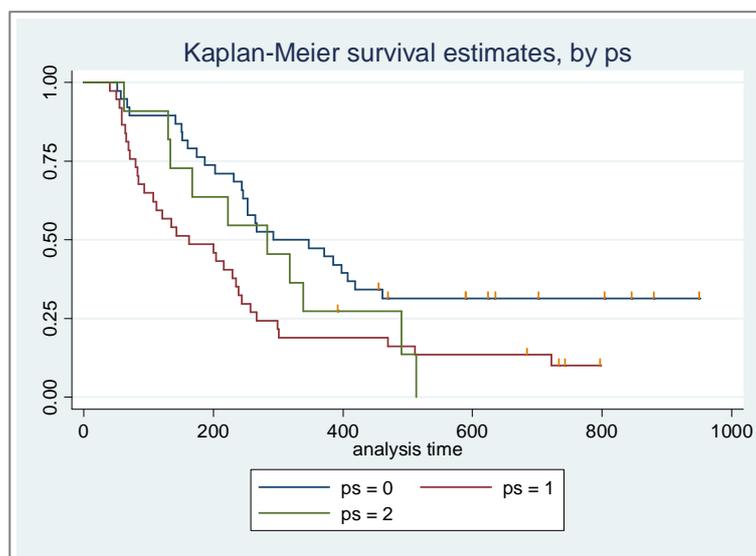


Tabla 47. Tabla de vida por estado funcional, SLP

Interval (Days)	Total	Deaths	Lost	Survival	Error	[95% Conf. Int.]

ps = 0						
0 365	38	20	0	0.4737	0.0810	0.3103 0.6206
365 730	18	6	7	0.2777	0.0775	0.1403 0.4334
730 1095	5	0	5	0.2777	0.0775	0.1403 0.4334
ps = 1						
0 365	37	30	0	0.1892	0.0644	0.0833 0.3278
365 730	7	3	1	0.1019	0.0507	0.0302 0.2253
730 1095	3	0	3	0.1019	0.0507	0.0302 0.2253
ps = 2						
0 365	11	8	0	0.2727	0.1343	0.0652 0.5389
365 730	3	2	1	0.0545	0.0740	0.0007 0.3118

f) Intención terapéutica

La siguiente figura muestra la función de supervivencia (SLP) según la intención terapéutica, por el método de Kaplan y Meier, con las observaciones censuradas en naranja. Al comparar la SLP por intención terapéutica, se observa una supervivencia significativamente inferior en relación con la intención paliativa (test de Log-rank, $p < 0,0001$).

La tabla 48 muestra la tabla de vida de los pacientes incluidos en el estudio por la intención terapéutica, con los fallecimientos o progresión de la enfermedad (deaths) y observaciones censuradas (lost).

Figura 41. Supervivencia Libre de Progresión por intención terapéutica (Kaplan y Meier)

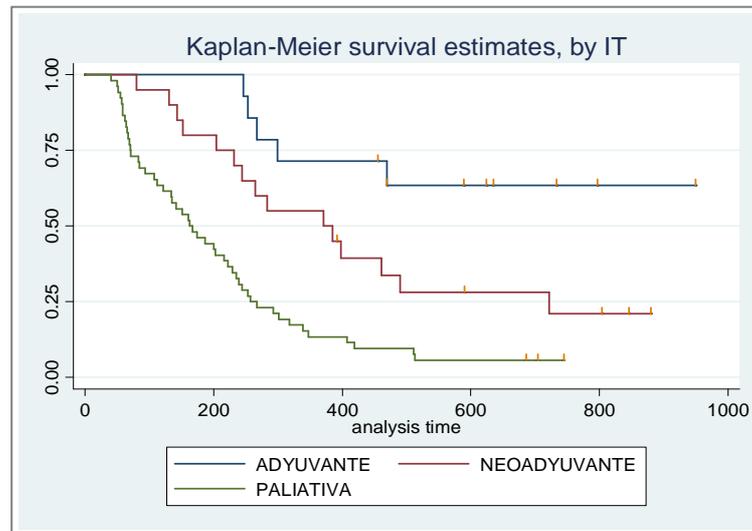


Tabla 48. Tabla de vida por intención terapéutica, SLP

Interval (Days)	Total	Deaths	Lost	Survival	Error	[95% Conf. Int.]	

ADYUVANTE							
0 365	14	4	0	0.7143	0.1207	0.4063	0.8819
365 730	10	1	5	0.6190	0.1371	0.3054	0.8237
730 1095	4	0	4	0.6190	0.1371	0.3054	0.8237
NEOADYUVANTE							
0 365	20	9	0	0.5500	0.1112	0.3134	0.7349
365 730	11	6	2	0.2200	0.0961	0.0696	0.4231
730 1095	3	0	3	0.2200	0.0961	0.0696	0.4231
PALIATIVA							
0 365	52	45	0	0.1346	0.0473	0.0591	0.2412
365 730	7	4	2	0.0449	0.0303	0.0086	0.1319
730 1095	1	0	1	0.0449	0.0303	0.0086	0.1319

g) AUC de carboplatino

La siguiente figura muestra la función de supervivencia según el AUC de carboplatino pautado, por el método de Kaplan y Meier, para la variable SLP, con las observaciones censuradas en naranja. Al comparar la SLP por AUC, no se observan diferencias estadísticamente significativas entre curvas (test de Log-rank, $p=0,1949$).

La tabla 49 muestra la tabla de vida de los pacientes incluidos en el estudio por AUC, con los fallecimientos o progresión de la enfermedad (deaths) y observaciones censuradas (lost).

Figura 42. Supervivencia Libre de Progresión por AUC (Kaplan y Meier)

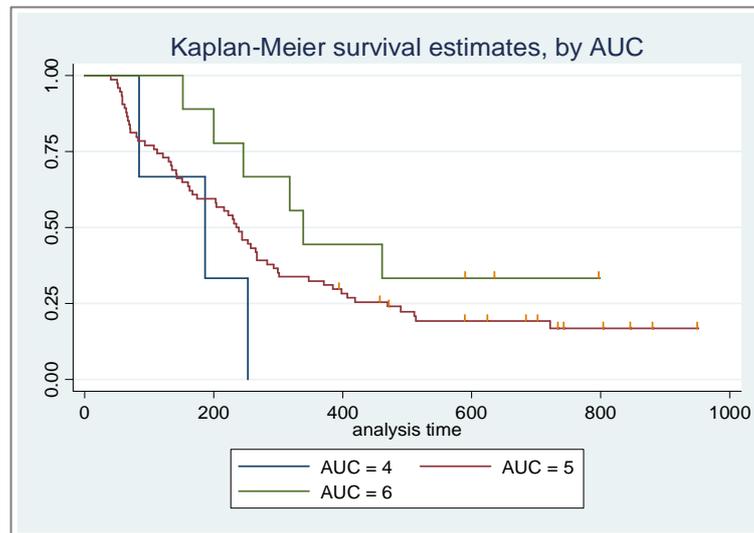


Tabla 49. Tabla de vida por AUC de carboplatino, SLP

Interval (Days)	Total	Deaths	Lost	Survival	Error	[95% Conf. Int.]

AUC = 4						
0 365	3	3	0	0.0000	.	.
AUC = 5						
0 365	74	50	0	0.3243	0.0544	0.2214 0.4314
365 730	24	10	7	0.1661	0.0454	0.0890 0.2639
730 1095	7	0	7	0.1661	0.0454	0.0890 0.2639
AUC = 6						
0 365	9	5	0	0.4444	0.1656	0.1359 0.7193
365 730	4	1	2	0.2963	0.1638	0.0516 0.6070
730 1095	1	0	1	0.2963	0.1638	0.0516 0.6070

h) Creatinina sérica (Crs)

No se observa diferencia estadísticamente significativa en la SLP en función de creatinina sérica (Hazard Ratio 1,662; IC95% 0,897-3,080; p=0,106).

Tabla 50. Regresión de COX de la variable Crs

```

Cox regression -- Breslow method for ties
No. of subjects =          86                Number of obs   =          86
No. of failures =          69
Time at risk    =          26798
Log likelihood  =   -264.07287
LR chi2(1)     =          2.48
Prob > chi2    =          0.1153
-----
      _t | Haz. Ratio   Std. Err.      z    P>|z|     [95% Conf. Interval]
-----+-----
 crs_dia_1 |   1.662282   .5231516     1.61   0.106     .8970471   3.080306
-----

```

i) Primera línea de tratamiento

La siguiente figura muestra la función de supervivencia (SLP) de los pacientes que reciben tratamiento de quimioterapia de primera línea (naive=1) y de los pacientes que ya han recibido previamente otras líneas (naive=0), por el método de Kaplan y Meier, para la variable SLP, con las observaciones censuradas en verde. No se observan diferencias estadísticamente significativas entre curvas (test de Log-rank, $p=0,8667$).

La tabla 51 muestra la tabla de vida de los pacientes incluidos en el estudio por línea de tratamiento, con los fallecimientos o progresión de la enfermedad (deaths) y observaciones censuradas (lost).

Figura 43. Supervivencia Libre de Progresión por línea de tratamiento (Kaplan y Meier)

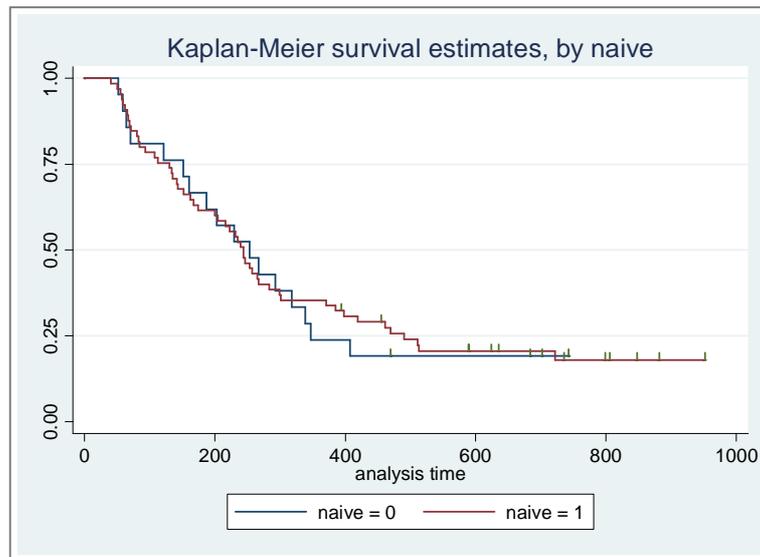


Tabla 51. Tabla de vida por tipo de tumor, SLP

Interval (Days)	Total	Deaths	Lost	Survival	Error	[95% Conf. Int.]

naive = 0						
0 365	21	16	0	0.2381	0.0929	0.0867 0.4308
365 730	5	1	3	0.1701	0.0878	0.0434 0.3677
730 1095	1	0	1	0.1701	0.0878	0.0434 0.3677
naive = 1						
0 365	65	42	0	0.3538	0.0593	0.2404 0.4690
365 730	23	10	6	0.1769	0.0494	0.0929 0.2830
730 1095	7	0	7	0.1769	0.0494	0.0929 0.2830

j) Intensidad de dosis relativa (IDR) de carboplatino

Al analizar la IDR de carboplatino como variable continua, la asociación con la SLP no alcanza significación estadística (regresión de Cox, $p=0,124$).

Tabla 52. Regresión de COX de la variable IDR de carboplatino, SLP

```

Cox regression -- Breslow method for ties
No. of subjects =          86          Number of obs   =          86
No. of failures =          69
Time at risk    =         26798
Log likelihood  =   -264.21291
LR chi2(1)     =          2.20
Prob > chi2    =          0.1380
-----
   _t | Haz. Ratio   Std. Err.      z    P>|z|    [95% Conf. Interval]
-----+-----
   IDR |   .9869647   .0084254   -1.54   0.124   .9705886   1.003617
-----

```

k) Pacientes que no alcanzan el 85% de la IDR

La siguiente figura muestra la función de supervivencia (SLP) de los pacientes que alcanzan el 85% de la IDR (IDR_menor_85=0) y de los pacientes que no la alcanzan (IDR_menor_85=1), por el método de Kaplan y Meier, con las observaciones censuradas en verde. Como puede observarse, la SLP es menor en pacientes con IDR<85% (1), aunque las diferencias no alcanzan significación estadística (Log-rank, $p=0,0698$).

La tabla 53 muestra la tabla de vida de los pacientes incluidos en el estudio según alcancen (0) o no (1) el 85% de la IDR, con los fallecimientos o progresión de la enfermedad (deaths) y observaciones censuradas (lost).

Figura 44. Supervivencia Libre de Progresión según los pacientes alcancen o no el 85% de la IDR (Kaplan y Meier)

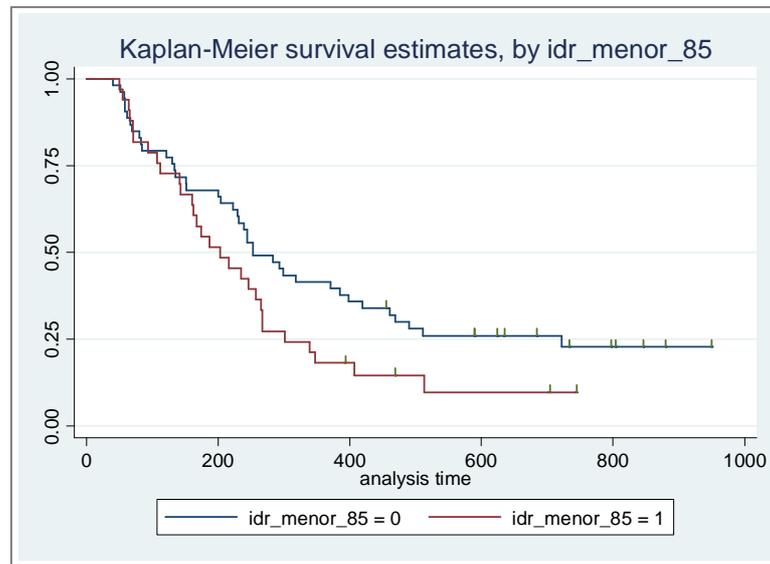


Tabla 53. Tabla de vida según los pacientes alcancen o no el 85% IDR, SLP

Interval (Days)	Total	Deaths	Lost	Survival	Error	[95% Conf. Int.]	

idr_menor_85 = 0							
0 365	53	31	0	0.4151	0.0677	0.2823	0.5426
365 730	22	9	6	0.2185	0.0594	0.1154	0.3425
730 1095	7	0	7	0.2185	0.0594	0.1154	0.3425
idr_menor_85 = 1							
0 365	33	27	0	0.1818	0.0671	0.0738	0.3279
365 730	6	2	3	0.1010	0.0566	0.0247	0.2418
730 1095	1	0	1	0.1010	0.0566	0.0247	0.2418

IV.3.3.2. Factores que pueden influir en la Supervivencia Libre de Progresión: análisis multivariante

Para el análisis multivariante seleccionaron las variables con $p < 0,20$ en el análisis bivariante. El modelo de regresión logística inicial, se muestra en la tabla 54.

Tabla 54. Regresión de COX de las variables explicativas de la Supervivencia Libre de Progresión (Breslow method for ties), modelo inicial

Cox regression -- Breslow method for ties

```

No. of subjects =          86                Number of obs   =          86
No. of failures =          69
Time at risk    =         26798

LR chi2(16)     =          48.01
Log likelihood  =        -241.30789         Prob > chi2     =          0.0000

```

_t	Haz. Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
imc_cat2 = 0	1.0 (referencia)				
imc_cat2 = 1	.9157064	.3180245	-0.25	0.800	.4635902 1.808749
PULMON	1.0 (referencia)				
CABEZA Y CUELLO	.035785	.0535201	-2.23	0.026	.0019083 .6710558
CERVIX	.0338449	.0452318	-2.53	0.011	.0024655 .4645968
ENDOMETRIO	.0486637	.0608388	-2.42	0.016	.004198 .5641167
OVARIO	.1298535	.1470041	-1.80	0.071	.0141198 1.194206
VEJIGA	.8264123	1.315989	-0.12	0.905	.036453 18.73529
sexo_cat = 1	1.0 (referencia)				
sexo_cat = 2	1.205491	.4872188	0.46	0.644	.5459297 2.661895
edad	1.015322	.0174196	0.89	0.375	.9817476 1.050044
PS = 0	1.0 (referencia)				
PS = 1	1.53664	.5170602	1.28	0.202	.7946092 2.971604
PS = 2	.9414189	.3789128	-0.15	0.881	.427742 2.071973
NEOADYUVANTE	1.0 (referencia)				
ADYUVANTE	.5238024	.3072425	-1.10	0.270	.1659148 1.653674
PALIATIVA	1.79608	.6947752	1.51	0.130	.841505 3.833495
AUC = 4	1.0 (referencia)				
AUC = 5	.5868787	.4012818	-0.78	0.436	.1536506 2.241623
AUC =6	.6015774	.4828977	-0.63	0.527	.1247428 2.901131
crs_dia_1	.692707	.3600406	-0.71	0.480	.2501094 1.918532
IDR	1.00246	.0111298	0.22	0.825	.9808815 1.024513

Eliminamos secuencialmente las variables que no aportaban verosimilitud significativa al modelo y mantuvimos en el mismo la variable IMC para valorar la asociación ajustada con la SLP (likelihood ratio test, $p < 0,10$). La tabla 55 muestra el modelo de regresión final, en el que mantuvimos en el modelo la variable IMC para valorar la asociación ajustada con la SLP. Según nuestros resultados, el IMC (normopesos frente a obesos o con sobrepeso) no se asocia de forma independiente

con la SLP (Hazard Ratio 0,91; IC95%: 0,54-1,54; p=0,732). Las variables que presentan asociación ajustada con SLP en el modelo son:

- Tipo de tumor: el riesgo de fallecer o de progresión de la enfermedad es inferior en endometrio u ovario respecto a pulmón, con diferencia estadísticamente significativa en el caso de ovario (Hazard Ratio 0,46; IC95%: 0,21-0,98; p=0,043) y tendencia a la significación en endometrio (Hazard Ratio 0,31; IC95%: 0,09-1,03; p=0,057).
- Intención terapéutica: el riesgo de fallecer o de progresión de la enfermedad es significativamente superior en el contexto de la quimioterapia paliativa respecto a la neoadyuvante (Hazard Ratio 2,27; IC95%: 1,21-4,23; p=0,010).

Se realizó postestimación del modelo por medio del análisis de los residuos de Schoenfeld (p=0,2721).

Tabla 55. Regresión de COX de las variables explicativas de la Supervivencia Libre de Progresión (Breslow method for ties), modelo final

```

Cox regression -- Breslow method for ties
No. of subjects =          86                Number of obs   =          86
No. of failures =          69
Time at risk    =          26798
Log likelihood   = -244.01589                LR chi2(8)      =          42.59
                                                Prob > chi2     =          0.0000
-----+-----
      _t | Haz. Ratio  Std. Err.      z    P>|z|    [95% Conf. Interval]
-----+-----
imc_cat2 = 0      1.0 (referencia)
imc_cat2 = 1 |   .9127742   .2436474   -0.34   0.732   .540943   1.540193
PULMON           1.0 (referencia)
CABEZA Y CUELLO|  4.409708   4.638686    1.41   0.158   .5610595  34.65858
CERVIX          |   .3376355   .2551289   -1.44   0.151   .0767805  1.484722
ENDOMETRIO      |   .3080799   .190442    -1.90   0.057   .0917248  1.034761
OVARIO        |   .4569644   .1771139   -2.02 0.043 .2137799 .9767823
VEJIGA          |   6.277114   6.763415    1.70   0.088   .7596511  51.86876
NEOADYUVANTE    |   1.0 (referencia)
ADYUVANTE       |   .5349129   .297436    -1.13   0.261   .1798772  1.590706
PALIATIVA     |   2.266296   .7219537    2.57 0.010 1.213828 4.231325
-----+-----

```

IV.3.4. Tasa de Respuesta Global

Se realizó el análisis de la asociación de los factores que pueden influir en la Tasa de Respuesta Global (TR) mediante el análisis bivariante de cada uno con la TR y posteriormente el análisis multivariante mediante el análisis de supervivencia, como en los casos anteriores. La TR incluye las Respuestas Completas (RC) y las Respuestas Parciales (RP).

Tras ajustar por intención terapéutica, no se observaron diferencias significativas en la tasa de respuesta en función del IMC ($p=0,595$). No obstante, el análisis de los residuos de Schoenfeld mostró que la regresión de Cox no es válida en este caso al no respetarse el supuesto de riesgos proporcionales ($p=0,0028$).

Puesto que existían problemas de validez en el análisis de todo el periodo de estudio al producirse todas las respuestas en el primer año de seguimiento, completamos el análisis utilizando una variable respuesta dicotómica (respuesta sí/no). Los resultados se expresan utilizando esta variable dicotómica.

IV.3.4.1. Factores que pueden influir en la Tasa de Respuesta Global: análisis bivariante

a) Índice de masa corporal (IMC)

a.1) Dos categorías: IMC = 18,5-24,9 Kg/m² frente a IMC \geq 25 Kg/m²

La siguiente tabla muestra las diferencias entre la proporción de pacientes que respondieron frente a los que no, en ambos grupos de IMC, IMC=18,5-24,9Kg/m² (IMC_cat2=0); IMC \geq 25Kg/m² (IMC_cat2=1). No se observa diferencia estadísticamente significativa en la proporción de respuesta en función de IMC (Ji cuadrado, $p=1,000$).

Tabla 56. Proporción de pacientes que responden (TR) por grupos de IMC (2 categorías)

IMC_CAT2	RP_o_RC		Total
	no	sí	
0	20	23	43
	46.51	53.49	100.00
1	20	23	43
	46.51	53.49	100.00
Total	40	46	86
	46.51	53.49	100.00

Pearson chi2(1) = 0.0000 Pr = 1.000

a.2) Tres categorías: IMC = 18,5-24,9 Kg/m²; IMC = 25-29,9; IMC ≥ 30 Kg/m²

La siguiente tabla muestra las diferencias entre la proporción de pacientes que respondieron frente a los que no, entre los tres grupos de IMC, IMC=18,5-24,9Kg/m² (IMC_cat3=0); IMC=25-29,9Kg/m² (IMC_cat3=1); IMC≥30 Kg/m² (IMC_cat3=2). Tampoco se observa diferencia estadísticamente significativa al estratificar en tres niveles de IMC (test exacto de Fisher: p=0,956).

Tabla 57. Proporción de pacientes que responden (TR) por grupos de IMC (3 categorías)

IMC_CAT3	RP_o_RC		Total
	no	sí	
0	20	23	43
	46.51	53.49	100.00
1	15	16	31
	48.39	51.61	100.00
2	5	7	12
	41.67	58.33	100.00
Total	40	46	86
	46.51	53.49	100.00

Fisher's exact = 0.956

b) Tipo de tumor

La siguiente tabla muestra las diferencias entre la proporción de pacientes que respondieron frente a los que no, entre los diferentes tipos de tumor. No se observan diferencias significativas entre los diferentes tipos de tumor (test exacto de Fisher: $p=0,362$).

Tabla 58. Proporción de pacientes que responden (TR) por tipo de tumor

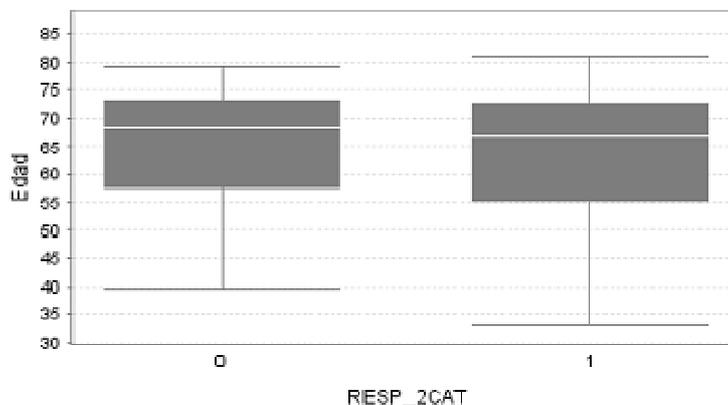
TIPO TUMOR	RP_o_RC		Total
	no	sí	
CABEZA Y CUELLO	1	0	1
	100.00	0.00	100.00
CERVIX	1	2	3
	33.33	66.67	100.00
ENDOMETRIO	1	5	6
	16.67	83.33	100.00
OVARIO	8	12	20
	40.00	60.00	100.00
PULMON	28	27	55
	50.91	49.09	100.00
VEJIGA	1	0	1
	100.00	0.00	100.00
Total	40	46	86
	46.51	53.49	100.00

Fisher's exact = 0.362

c) Edad

El siguiente gráfico muestra la dispersión de las edades de los pacientes que respondieron (1) frente a los que no (0). No se observa diferencia estadísticamente significativa en la proporción de respuesta por edad (Mann-Whitney, $p=0,3387$).

Figura 45. Distribución de la edad en el grupo de pacientes que responden (1) y que no responden (0)



d) Género

La siguiente tabla muestra las diferencias entre la proporción de pacientes que respondieron frente a los que no, por género (hombres; sexo_cat=1 respecto a mujeres; sexo_cat=2). No se observan diferencias por género (Ji cuadrado, $p=0,273$).

Tabla 59. Proporción de pacientes que responden (TR) por género

SEXO_CAT	RP_o_RC		Total
	no	sí	
1	23	21	44
	52.27	47.73	100.00
2	17	25	42
	40.48	59.52	100.00
Total	40	46	86
	46.51	53.49	100.00

Pearson $\chi^2(1) = 1.2020$ Pr = 0.273

e) Estado funcional (performance status, PS) por la escala ECOG

La siguiente tabla muestra las diferencias entre la proporción de pacientes que respondieron frente a los que no, según el estado funcional (performance status, PS) por la escala ECOG. No se observa diferencia estadísticamente significativa al comparar la TR por estado funcional (test exacto de Fisher: $p=0,954$).

Tabla 60. Proporción de pacientes que responden (TR) por estado funcional (ECOG)

PS	RP_o_RC		Total
	no	sí	
0	17	21	38
	44.74	55.26	100.00
1	18	19	37
	48.65	51.35	100.00
2	5	6	11
	45.45	54.55	100.00
Total	40	46	86
	46.51	53.49	100.00

Fisher's exact = 0.954

f) Intención terapéutica

La siguiente tabla muestra las diferencias entre la proporción de pacientes que respondieron frente a los que no, según la intención terapéutica. Se observa diferencia estadísticamente significativa en la proporción de respuesta en función de la intención terapéutica (90% de respuesta en QT neoadyuvante, 35,7% en adyuvante y 44,2% en paliativa) (Ji cuadrado, $p=0,001$).

Tabla 61. Proporción de pacientes que responden (TR) por intención terapéutica

Intención terapéutica	RP_o_RC		Total
	no	sí	
NEADYUVANTE	2	18	20
	10.00	90.00	100.00
ADYUVANTE	9	5	14
	64.29	35.71	100.00
PALIATIVA	29	23	52
	55.77	44.23	100.00
Total	40	46	86
	46.51	53.49	100.00

Pearson chi2(2) = 14.2861 Pr = 0.001

g) AUC de carboplatino

La siguiente tabla muestra la diferencia entre la proporción de pacientes que respondieron frente a los que no, según el AUC de carboplatino pautado (4,5 o 6). No se observan diferencias significativas en función de AUC (test exacto de Fisher, $p=0,294$).

Tabla 62. Proporción de pacientes que responden (TR) por AUC

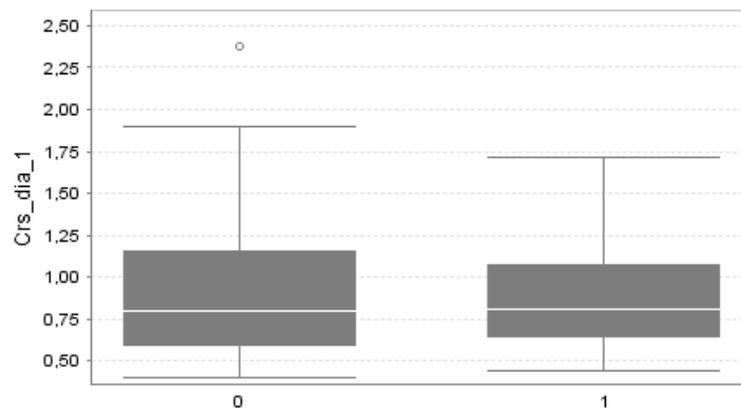
AUC	RP_o_RC		Total
	no	sí	
4	1	2	3
	33.33	66.67	100.00
5	37	37	74
	50.00	50.00	100.00
6	2	7	9
	22.22	77.78	100.00
Total	40	46	86
	46.51	53.49	100.00

Fisher's exact = 0.294

h) Creatinina sérica (Crs)

El siguiente gráfico muestra la dispersión de la Crs basal (día 1) de los pacientes que respondieron (1) frente a los que no (0). No se observa diferencia estadísticamente significativa en función de la Crs (Mann-Whitney, $p=0,7096$).

Figura 46. Distribución de la Crs en el grupo de pacientes que responden (1) y que no responden (0)

***i) Primera línea de tratamiento***

La siguiente tabla muestra las diferencias entre la proporción de pacientes que respondieron frente a los que no, según los pacientes reciben tratamiento de quimioterapia de primera línea (naive=1) y de los pacientes que ya han recibido previamente otras líneas (naive=0). No existe diferencia estadísticamente significativa según los pacientes hayan recibido otras líneas de tratamiento o no (Ji cuadrado, $p=0,261$).

Tabla 63. Proporción de pacientes que responden (TR) según los pacientes hayan recibido (0) o no (1) alguna línea de tratamiento previo.

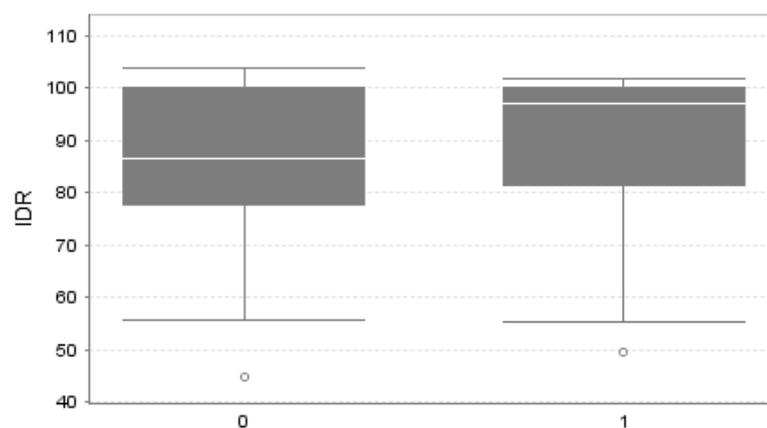
NAIVE	RP_o_RC		Total
	No	Sí	
0	12	9	21
	57.14	42.86	100.00
1	28	37	65
	43.08	56.92	100.00
Total	40	46	86
	46.51	53.49	100.00

Pearson chi2(1) = 0.8618 Pr = 0.261

j) Intensidad de dosis relativa (IDR) de carboplatino

El siguiente gráfico muestra la dispersión de la IDR de carboplatino de los pacientes que respondieron (1) frente a los que no (0). No existen diferencias significativas según IDR de carboplatino (Mann-Whitney, $p=0,3738$).

Figura 47. Distribución de la IDR de carboplatino en el grupo de pacientes que responden (1) y que no responden (0)



k) Pacientes que no alcanzan el 85% de la IDR

La siguiente tabla muestra las diferencias entre la proporción de pacientes que alcanzaron el 85% de la IDR (IDR_menor_85=0) y de los que no la alcanzan (IDR_menor_85=1). No existen diferencias según la IDR alcance o no el 85% (Ji cuadrado, $p=0,463$).

Tabla 64. Proporción de pacientes que responden (TR) según los pacientes alcancen o no el 85% de la IDR de carboplatino.

IDR_menor_85	RP_o_RC		Total
	no	sí	
0	23	30	53
	43.40	56.60	100.00
1	17	16	33
	51.52	48.48	100.00
Total	40	46	86
	46.51	53.49	100.00

Pearson chi2(1) = 0.5388 Pr = 0.463

IV.3.4.2. Factores que pueden influir en la tasa de respuesta: análisis multivariante

Todas las variables, excepto la intención terapéutica, obtuvieron una $p>0,20$ en el análisis bivariante, por lo que esta variable es la única que seleccionó en el análisis multivariante. Además, mantuvimos en el modelo la variable IMC para valorar la asociación ajustada con la TR.

Al ajustar con regresión logística la asociación de la TR con el IMC por la asociación de la TR con la intención terapéutica, siguen sin observarse diferencias significativas en función del IMC (OR 0,92; IC95% 0,35-2,41; $p=0,867$). La TR es significativamente inferior en el contexto de la quimioterapia adyuvante (OR 0,06; IC95% 0,015-0,38; $p=0,003$) o paliativa (OR 0,09; IC95% 0,02-0,42; $p=0,002$) respecto de la neoadyuvante.

La postestimación del modelo indicó buen ajuste del mismo (test de Hosmer-Lemeshow, $p=0,9978$).

Tabla 65. Regresión logística de las variables explicativas de la TR, modelo final

Logistic regression	Number of obs	=	86
	LR chi2(3)	=	16.18
	Prob > chi2	=	0.0010
Log likelihood = -51.308897	Pseudo R2	=	0.1362

RP_o_RC	Odds Ratio	Std. Err.	z P> z [95% Conf. Interval]

imc_cat2 = 0	1.0 (referencia)		
imc_cat2 = 1	.9206387	.4537398	-0.17 0.867 .3504062 2.418837
NEOADYUVANTE	1.0 (referencia)		
ADYUVANTE	.0602358	.0568144	-2.98 0.003 .0094842 .3825675
PALIATIVA	.0886159	.0705847	-3.04 0.002 .0185998 .4221964

IV.3.5. Estudio de la efectividad en el cáncer de pulmón

El análisis bivalente mostró una SG, SLP y TP menor para los pacientes con cáncer de pulmón, que representa el 64% de nuestros pacientes. Por ello, los autores consideramos conveniente estudiar la efectividad en este grupo de pacientes.

Realizamos el análisis bivalente en función de las mismas variables explicativas que para el total de los pacientes, añadiendo además la histología y la extensión tumoral, por ser posibles factores pronósticos en el curso de la enfermedad.

IV.3.5.1. Supervivencia global

En el análisis bivalente no observamos asociación en este grupo de pacientes entre la SG y el IMC (dos y tres categorías), la edad, género, estado funcional (escala ECOG), intención terapéutica, AUC de carboplatino, creatinina sérica, pacientes con primera línea de tratamiento, intensidad de dosis relativa o que los pacientes no alcancen el 85% de la IDR.

El análisis bivariante de los factores histología y extensión tumoral, así como el análisis multivariante en cáncer de pulmón, de las variables que obtuvieron una $p < 0,20$ en el análisis bivariante en este grupo de pacientes se exponen a continuación.

a) Histología

Al comparar la SG por histología en los pacientes con cáncer de pulmón (figura 48), se observa una supervivencia inferior en cáncer de pulmón microcítico y neuroendocrino de células grandes, con diferencias estadísticamente significativas entre grupos (test de Log-rank, $p=0,0324$). La tabla 66 muestra la tabla de vida de los pacientes con cáncer de pulmón según la histología, con los fallecimientos (deaths) y observaciones censuradas (lost).

Figura 48. Supervivencia Global según la histología en cáncer de pulmón (Kaplan y Meier)

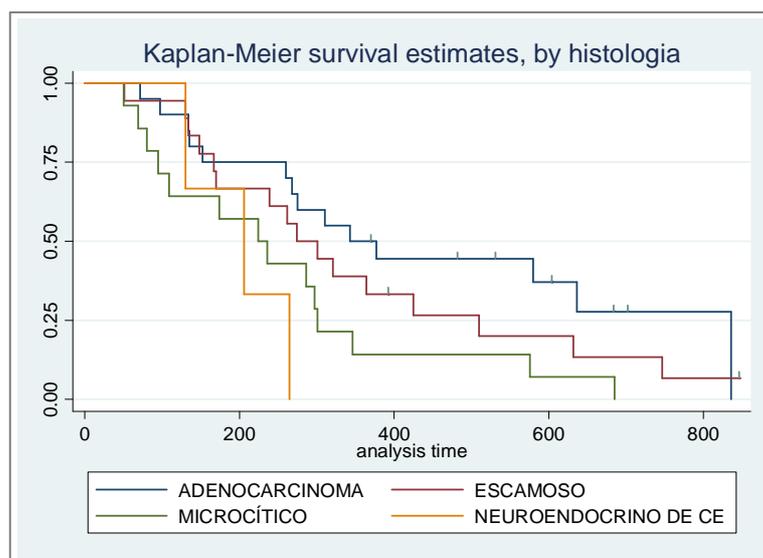


Tabla 66. Tabla de vida según histología en cáncer de pulmón, SG.

Interval(Days)	Total	Deaths	Lost	Survival	Error	[95% Conf. Int.]

ADENOCARCINOMA						
0 365	20	10	0	0.5000	0.1118	0.2713 0.6919
365 730	10	3	6	0.2857	0.1133	0.0974 0.5098
730 1095	1	1	0	0.0000	.	. .
ESCAMOSO						
0 365	18	12	0	0.3333	0.1111	0.1365 0.5454
365 730	6	3	1	0.1515	0.0869	0.0326 0.3535
730 1095	2	1	1	0.0505	0.0651	0.0009 0.2779
MICROCÍTICO						
0 365	14	12	0	0.1429	0.0935	0.0232 0.3655
365 730	2	2	0	0.0000	.	. .
NEUROENDOCRINO DE CELULAS GRANDES						
0 365	3	3	0	0.0000	.	. .

b) Extensión tumoral

Al comparar la SG por extensión tumoral en los pacientes con cáncer de pulmón (figura 49), tumor localmente avanzado (extensión_tumoral=0) o metastásico (extensión_tumoral=1), no se observan diferencias estadísticamente significativas (test de Log-rank, $p=0,3821$). La tabla 67 muestra la tabla de vida de los pacientes con cáncer de pulmón según la extensión tumoral, con los fallecimientos (deaths) y observaciones censuradas (lost).

Figura 49. Supervivencia Global según la extensión tumoral en cáncer de pulmón (Kaplan y Meier)

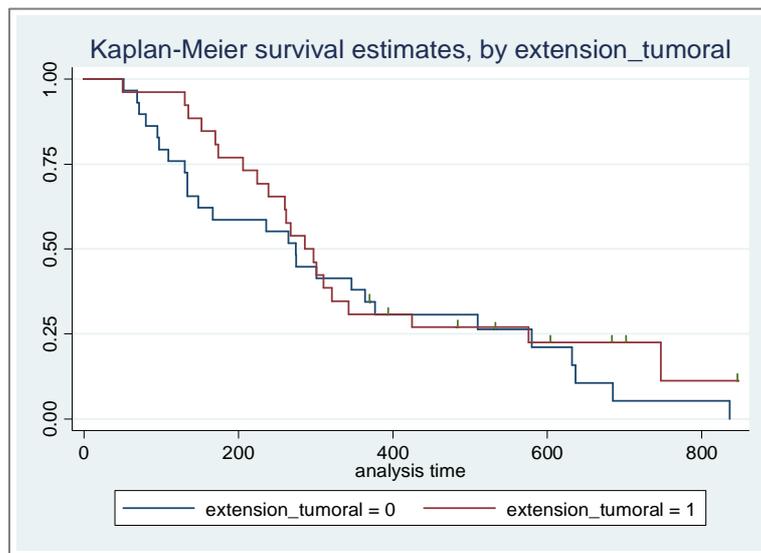


Tabla 67. Tabla de vida según extensión tumoral en cáncer de pulmón, SG.

Interval(Days)	Total	Deaths	Lost	Survival	Error	[95% Conf. Int.]

extension_tumoral = 0						
0 365	365	29	19	0	0.3448	0.0883 0.1817 0.5145
365 730	730	10	6	3	0.1014	0.0598 0.0225 0.2513
730 1095	1095	1	1	0	0.0000	. . .
extension_tumoral = 1						
0 365	365	26	18	0	0.3077	0.0905 0.1463 0.4855
365 730	730	8	2	4	0.2051	0.0845 0.0715 0.3862
730 1095	1095	2	1	1	0.0684	0.0838 0.0014 0.3344

c) Análisis multivariante

Seleccionamos las variables con $p < 0,20$ en el análisis bivariante (PS e histología) y mantuvimos la variable IMC para valorar la asociación ajustada con la SG (tabla 68). Eliminamos secuencialmente las variables que no aportaban verosimilitud significativa al modelo (likelihood ratio test, $p < 0,10$). La tabla 69 muestra el modelo de regresión final, que muestra que el IMC (normopesos frente a obesos o con sobrepeso) no se asocia de forma independiente con la SG en pacientes con cáncer de pulmón (Hazard Ratio 0,93; IC95%: 0,51-1,69; $p=0,811$). Las variables que presentan asociación ajustada con SG estadísticamente significativa en el modelo es la histología:

- Histología: el riesgo de fallecer es significativamente superior en cáncer de pulmón microcítico (Hazard Ratio 2,50; IC95%: 1,17-5,34; $p=0,018$) o neuroendocrino (Hazard Ratio 3,99; IC95%: 1,09-14,69; $p=0,037$) respecto a adenocarcinoma.

Se realizó postestimación del modelo por medio del análisis de los residuos de Schoenfeld ($p=0,9648$).

Tabla 68. Regresión de COX para las variables explicativas de la Supervivencia Global en cáncer de pulmón (Breslow method for ties), modelo inicial

```

Cox regression -- Breslow method for ties
No. of subjects =          55                Number of obs   =          55
No. of failures =          47
Time at risk    =        18090
Log likelihood  =   -147.38999
LR chi2(6)     =          9.72
Prob > chi2    =          0.1369
-----
      _t | Haz. Ratio  Std. Err.      z    P>|z|     [95% Conf. Interval]
-----+-----
imc_cat2 = 0      1.0 (referencia)
imc_cat2 = 1 |   .9411747   .2890713    -0.20   0.844    .5155054   1.718333
ADENOCARCINOMA  1.0 (referencia)
ESCAMOSO      |   1.299739   .4929586     0.69   0.489    .6180404   2.733353
MICROCÍTICO    |   2.025454   .8408394     1.70   0.089    .8977552   4.569693
NEUROENDOCRINO | 3.790593   2.539528     1.99   0.047    1.019625   14.09205
PS = 0         1.0 (referencia)
PS = 1         |   1.631448   .5837316     1.37   0.171    .8091211   3.289523
PS = 2         |   1.206338   .5730086     0.39   0.693    .4754992   3.060472
-----+-----

```

Tabla 69. Regresión de COX para las variables explicativas de la Supervivencia Global en cáncer de pulmón (Breslow method for ties), modelo final

```

Cox regression -- Breslow method for ties
No. of subjects =          55          Number of obs   =          55
No. of failures =          47
Time at risk    =         18090
Log likelihood  =       -148.3695
LR chi2(4)     =           7.76
Prob > chi2    =          0.1007
-----
      _t | Haz. Ratio  Std. Err.      z    P>|z|    [95% Conf. Interval]
-----+-----
imc_cat2 = 0      1.0 (referencia)
imc_cat2 = 1 |   .9300469   .2822176   -0.24   0.811   .5131123   1.685766
ADENOCARCINOMA  1.0 (referencia)
ESCAMOSO      |   1.441595   .5324972    0.99   0.322   .6989177   2.97345
MICROCÍTICO    |   2.497543   .968693     2.36   0.018   1.167797   5.341444
NEUROENDOCRINO|   3.994976   2.653608     2.09   0.037   1.086713  14.68633
-----

```

IV.3.5.2. Tiempo Hasta Progresión

En el análisis bivariante no observamos asociación en este grupo de pacientes entre el TP y el IMC (dos y tres categorías), la edad, género, estado funcional (escala ECOG), intención terapéutica, AUC de carboplatino, creatinina sérica, pacientes con primera línea de tratamiento, intensidad de dosis relativa o que los pacientes no alcancen el 85% de la IDR.

El análisis bivariante de los factores histología y extensión tumoral, así como el análisis multivariante en cáncer de pulmón, de las variables que obtuvieron una $p < 0,20$ en el análisis bivariante en este grupo de pacientes se exponen a continuación.

a) Histología

Al comparar el TP por histología en los pacientes con cáncer de pulmón (figura 50), se observa una progresión más rápida en cáncer de pulmón microcítico o neuroendocrino de células grandes respecto a las demás histologías, aunque las diferencias entre curvas no son estadísticamente significativas (test de Log-rank,

$p=0,1509$). La tabla 70 muestra la tabla de vida (TP) de los pacientes con cáncer de pulmón según la histología, con los eventos de progresión de la enfermedad (deaths) y observaciones censuradas (lost).

Figura 50. Tiempo hasta progresión según la histología en cáncer de pulmón (Kaplan y Meier)

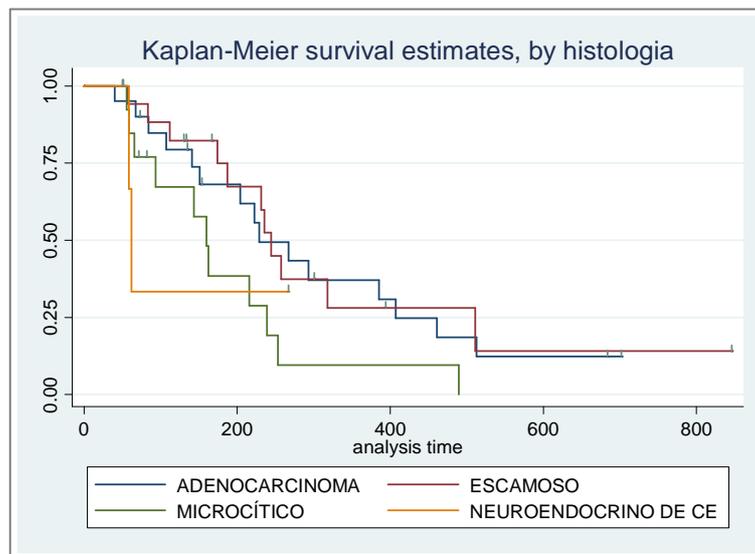


Tabla 70. Tabla de vida según histología en cáncer de pulmón, TP.

Interval(Days)	Total	Deaths	Lost	Survival	Error	[95% Conf. Int.]

ADENOCARCINOMA						
0 365	20	11	3	0.4054	0.1141	0.1894 0.6126
365 730	6	4	2	0.0811	0.0760	0.0054 0.2985
ESCAMOSO						
0 365	18	10	5	0.3548	0.1215	0.1380 0.5816
365 730	3	1	1	0.2129	0.1319	0.0336 0.4939
730 1095	1	0	1	0.2129	0.1319	0.0336 0.4939
MICROCÍTICO						
0 365	14	10	3	0.2000	0.1131	0.0406 0.4457
365 730	1	1	0	0.0000	.	. .
NEUROENDOCRINO DE CELULAS GRANDES						
0 365	3	2	1	0.2000	0.2530	0.0005 0.7083

b) Extensión tumoral

Al comparar el TP por extensión tumoral, tumor localmente avanzado (0) o metastásico (1), en los pacientes con cáncer de pulmón (figura 51), no se observan diferencias estadísticamente significativas (test de Log-rank, $p=0,9159$). La tabla 71 muestra la tabla de vida (TP) de los pacientes con cáncer de pulmón según la extensión tumoral, con los eventos de progresión de la enfermedad (deaths) y observaciones censuradas (lost).

Figura 51. Tiempo hasta progresión según la extensión tumoral en cáncer de pulmón (Kaplan y Meier)

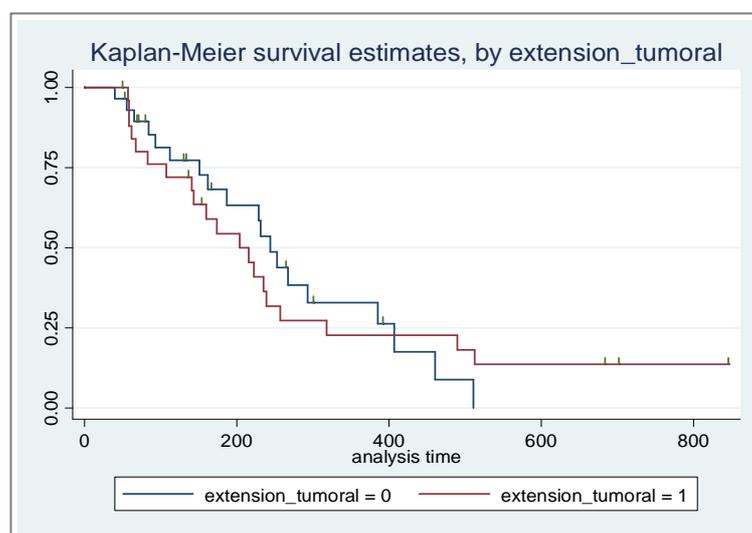


Tabla 71. Tabla de vida según extensión tumoral en cáncer de pulmón, TP.

Interval(Days)	Total	Deaths	Lost	Survival	Error	[95% Conf. Int.]

extension_tumoral = 0						
0	365	29	15	9	0.3878	0.0984 0.2015 0.5710
365	730	5	4	1	0.0431	0.0585 0.0007 0.2594
extension_tumoral = 1						
0	365	26	18	3	0.2653	0.0892 0.1130 0.4460
365	730	5	2	2	0.1327	0.0799 0.0267 0.3244
730	1095	1	0	1	0.1327	0.0799 0.0267 0.3244

c) Análisis multivariante

Seleccionamos las variables con $p < 0,20$ (PS, histología, intención terapéutica y Crs) en el análisis bivariante y mantuvimos la variable IMC para valorar la asociación ajustada con el TP (tabla 72). Eliminamos secuencialmente las variables que no aportaban verosimilitud significativa al modelo (likelihood ratio test, $p < 0,10$). La tabla 73 muestra el modelo de regresión final, que muestra que el IMC (normopesos frente a obesos o con sobrepeso) no se asocia de forma independiente con el TP en pacientes con cáncer de pulmón (Hazard Ratio 0,81; IC95%: 0,42-1,57; $p = 0,537$). Las variables que se asocian independientemente con el TP son:

- Histología: riesgo de progresión de la enfermedad mayor en tumor microcítico respecto a adenocarcinoma (Hazard Ratio 2,72; IC95%: 1,16-6,40; $p = 0,021$), y tendencia a progresión mayor en tumor neuroendocrino (Hazard Ratio 3,94; IC95%: 0,78-19,90; $p = 0,097$).
- Intención terapéutica: mayor riesgo de progresión de la enfermedad en intención paliativa respecto a neoadyuvante ($p = 0,019$).

Se realizó postestimación del modelo por medio del análisis de los residuos de Schoenfeld ($p = 0,3709$).

Tabla 72. Regresión de COX para las variables explicativas del Tiempo hasta Progresión en cáncer de pulmón (Breslow method for ties), modelo inicial

```

Cox regression -- Breslow method for ties
No. of subjects =          55          Number of obs   =          55
No. of failures =          39
Time at risk    =          12263

Log likelihood = -115.29477          LR chi2(9)       =          14.09
                                          Prob > chi2    =          0.1193
-----+-----
      _t | Haz. Ratio  Std. Err.      z    P>|z|    [95% Conf. Interval]
-----+-----
imc_cat2 = 0      1.0 (referencia)
imc_cat2 = 1 |   .8162513   .320911   -0.52   0.606   .3777219   1.763907
ADENOCARCINOMA   1.0 (referencia)
ESCAMOSO         |   1.033706   .4444697   0.08   0.939   .4450413   2.40101
MICROCÍTICO      |   2.502995   1.197477   1.92   0.055   .9800089   6.392782
NEUROENDOCRINO   |   3.81387    3.146057   1.62   0.105   .7572004   19.20972
PS = 0           1.0 (referencia)
PS = 1           |   1.196238   .5360181   0.40   0.689   .4970564   2.878919
PS = 2           |   .6077299   .3334286  -0.91   0.364   .2073491   1.781226
ADYUVANTE        1.0 (referencia)
NEOADYUVANTE     |   .8453526   .766644   -0.19   0.853   .1429189   5.000187
PALIATIVA        |   1.968353   1.664315   0.80   0.423   .375302    10.32346
CREATININA       |   .7975037   .4607805  -0.39   0.695   .2569962   2.474792
-----+-----

```

Tabla 73. Regresión de COX para las variables explicativas del Tiempo hasta Progresión en cáncer de pulmón (Breslow method for ties), modelo final

```

Cox regression -- Breslow method for ties
No. of subjects =          55                Number of obs   =          55
No. of failures =          39
Time at risk    =         12263
Log likelihood  =   -116.33603
LR chi2(6)     =          12.00
Prob > chi2    =          0.0619
-----
      _t | Haz. Ratio  Std. Err.      z    P>|z|    [95% Conf. Interval]
-----+-----
imc_cat2 = 0      1.0 (referencia)
imc_cat2 = 1 |   .8130766   .2725704   -0.62   0.537   .4214832   1.568493
ADENOCARCINOMA  1.0 (referencia)
ESCAMOSO |   1.054123   .4309817    0.13   0.897   .4730146   2.349134
MICROCÍTICO |   2.723721   1.186626    2.30   0.021   1.159645   6.397349
NEUROENDOCRINO |   3.940299   3.254614    1.66   0.097   .7806428   19.88868
NEOADYUVANTE    1.0 (referencia)
ADYUVANTE |   1.481395   1.261471    0.46   0.644   .2791492   7.861497
PALIATIVA |   2.903892   1.315341    2.35   0.019   1.195148   7.055681
-----

```

IV.3.5.3. Supervivencia Libre de Progresión

En cuanto a la SLP, en el análisis bivalente no se observó asociación en este grupo de pacientes entre esta variable de efectividad y el IMC (dos y tres categorías), la edad, género, estado funcional (escala ECOG), intención terapéutica, AUC de carboplatino, creatinina sérica, pacientes con primeralínea de tratamiento, intensidad de dosis relativa o que los pacientes no alcancen el 85% de la IDR.

El análisis bivalente de los factores histología y extensión tumoral, así como el análisis multivalente en cáncer de pulmón, de las variables que obtuvieron una $p < 0,20$ en el análisis bivalente en este grupo de pacientes se exponen a continuación.

a) Histología

Al comparar la SLP por histología en los pacientes con cáncer de pulmón, se observa una SLP menor en tumores microcíticos y neuroendocrinos de células grandes, aunque las diferencias no alcanzan significación estadística (Log-rank, $p=0,1006$). La tabla 74 muestra la tabla de vida de los pacientes con cáncer de pulmón según la histología, con los eventos de éxitus o progresión de la enfermedad (deaths) y observaciones censuradas (lost).

Figura 52. Supervivencia Libre de Progresión según la histología en pacientes con cáncer de pulmón (Kaplan y Meier)

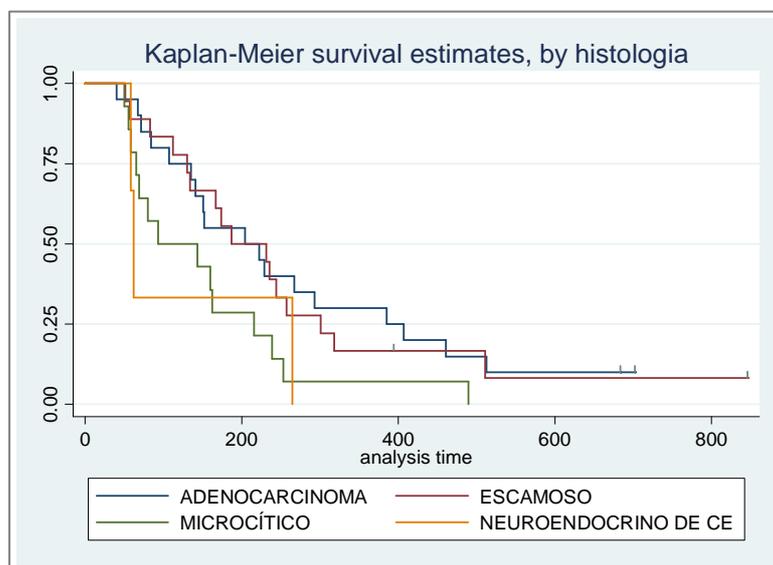


Tabla 74. Tabla de vida según histología en cáncer de pulmón, SLP.

Interval(Days)	Total	Deaths	Lost	Survival	Error	[95% Conf. Int.]

ADENOCARCINOMA						
0 365	20	14	0	0.3000	0.1025	0.1225 0.5014
365 730	6	4	2	0.0600	0.0574	0.0042 0.2360
ESCAMOSO						
0 365	18	15	0	0.1667	0.0878	0.0412 0.3654
365 730	3	1	1	0.1000	0.0738	0.0134 0.2927
730 1095	1	0	1	0.1000	0.0738	0.0134 0.2927
MICROCÍTICO						
0 365	14	13	0	0.0714	0.0688	0.0045 0.2752
365 730	1	1	0	0.0000	.	.
NEUROENDOCRINO DE CELULAS GRANDES						
0 365	3	3	0	0.0000	.	.

b) Extensión tumoral

Al comparar la SLP en función de la extensión, tumor localmente avanzado (0) o metastásico (1), no se observan diferencias significativas entre curvas (test de Log-rank, $p=0,5004$). La tabla 75 muestra la tabla de vida de los pacientes con cáncer de pulmón según la extensión tumoral, con los eventos de éxitus o progresión de la enfermedad (deaths) y observaciones censuradas (lost).

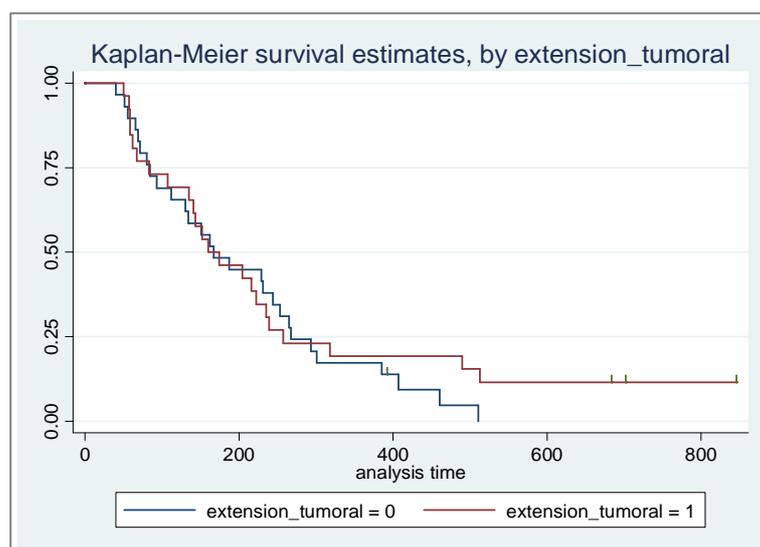
Figura 53. Supervivencia Libre de Progresión para los pacientes con cáncer de pulmón, en función de la extensión tumoral (Kaplan y Meier)

Tabla 75. Tabla de vida según extensión tumoral en cáncer de pulmón, variable SLP.

Interval(Days)	Total	Deaths	Lost	Survival	Error	[95% Conf. Int.]	

extension_tumoral = 0							
0 365	29	24	0	0.1724	0.0701	0.0629	0.3273
365 730	5	4	1	0.0192	0.0267	0.0004	0.1378
extension_tumoral = 1							
0 365	26	21	0	0.1923	0.0773	0.0701	0.3597
365 730	5	2	2	0.0962	0.0617	0.0182	0.2544
730 1095	1	0	1	0.0962	0.0617	0.0182	0.2544

c) Análisis multivariante

Seleccionamos las variables con $p < 0,20$ en el análisis bivariante (PS, histología e intención terapéutica) y mantuvimos en el mismo la variable IMC para valorar la asociación ajustada con SLP (tabla76).

Tabla 76. Regresión de COX de las variables explicativas de la Supervivencia Libre de Progresión en cáncer de pulmón (Breslow method

for ties), modelo inicial

Cox regression -- Breslow method for ties

No. of subjects =	55	Number of obs =	55
No. of failures =	51		
Time at risk =	12263		
		LR chi2(8) =	14.24
Log likelihood =	-157.23968	Prob > chi2 =	0.0758

_t	Haz. Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
-----+-----					
imc_cat2 = 0	1.0 (referencia)				
imc_cat2 = 1	.7272905	.2171757	-1.07	0.286	.4050711 1.305824
ADENOCARCINOMA	1.0 (referencia)				
ESCAMOSO	1.135372	.4151065	0.35	0.728	.5545337 2.3246
MICROCÍTICO	2.299712	.9434661	2.03	0.042	1.029116 5.139043
NEUROENDOCRINO	3.953319	2.682878	2.03	0.043	1.045449 14.94929
PS = 0	1.0 (referencia)				
PS = 1	1.38556	.5416692	0.83	0.404	.6439579 2.981213
PS = 2	.7874195	.3545941	-0.53	0.596	.3257538 1.903368
NEOADYUVANTE	1.0 (referencia)				
ADYUVANTE	.9931798	.8163918	-0.01	0.993	.1983087 4.974093
PALIATIVA	1.882671	.7563971	1.57	0.115	.8566212 4.13771

Eliminamos secuencialmente las variables que no aportaban verosimilitud significativa al modelo (likelihood ratio test, $p < 0,10$). La tabla 77 muestra el modelo de regresión final, que muestra que el IMC (normopesos frente a obesos o con sobrepeso) no se asocia de forma independiente con la SG en pacientes con cáncer de pulmón (Hazard Ratio 0,93; IC95%: 0,51-1,69; $p = 0,811$). Las variables que presentan asociación ajustada estadísticamente significativa con SLP son:

- Histología: riesgo de éxitus o progresión de la enfermedad significativamente superior en tumores microcíticos (Hazard Ratio 2,61; IC95%: 1,23-5,51; $p = 0,012$) y neuroendocrinos (Hazard Ratio 4,05; IC95%: 1,07-15,38; $p = 0,040$) respecto de adenocarcinoma.
- Intención terapéutica: riesgo significativamente superior en el contexto de quimioterapia paliativa respecto a neoadyuvante (Hazard Ratio 2,27; IC95%: 1,10-4,67; $p = 0,026$).

Se realizó postestimación del modelo por medio del análisis de los residuos de Schoenfeld ($p=0,7367$).

Tabla 77. Regresión de COX de las variables explicativas de la Supervivencia Libre de Progresión en cáncer de pulmón (Breslow method for ties), modelo final

```

Cox regression -- Breslow method for ties
No. of subjects =          55                Number of obs   =          55
No. of failures =          51
Time at risk    =          12263
LR chi2(6)      =          12.41
Log likelihood  = -158.15466                Prob > chi2     =          0.0535
-----
      _t | Haz. Ratio   Std. Err.      z    P>|z|     [95% Conf. Interval]
-----+-----
imc_cat2 = 0      1.0 (referencia)
imc_cat2 = 1 |   .7931043   .2310112    -0.80   0.426    .4481226    1.403666
ADENOCARCINOMA   1.0 (referencia)
ESCAMOSO         |   1.189188   .4186407     0.49   0.623    .5964774    2.370864
MICROCÍTICO     |   2.607841   .9958425    2.51  0.012    1.233779    5.5122
NEUROENDOCRINO |   4.049271   2.757632    2.05  0.040    1.06584    15.38373
NEOADYUVANTE     1.0 (referencia)
ADYUVANTE        |   1.006941   .8117455     0.01   0.993    .2073994    4.888778
PALIATIVA       |   2.26941    .834724     2.23  0.026    1.103641    4.666572
-----

```

IV.3.5.4. Tasa de Respuesta Global

En el análisis bivariante no observamos asociación en este grupo de pacientes entre la TR y el IMC (dos y tres categorías), la edad, género, estado funcional (escala ECOG), AUC de carboplatino, creatinina sérica, pacientes con primera línea de tratamiento, intensidad de dosis relativa o que los pacientes no alcancen el 85% de la IDR. Sin embargo, la intención terapéutica se asoció significativamente con la proporción de respuesta (test exacto de Fisher, $p<0,001$): el 92,3% de los pacientes con tratamiento neoadyuvante presentaron respuesta, en comparación con un 37,5% en el caso de quimioterapia paliativa.

El análisis bivariante de los factores histología y extensión tumoral, así como el análisis multivariante en cáncer de pulmón, de las variables que obtuvieron una $p < 0,20$ en el análisis bivariante en este grupo de pacientes se exponen a continuación.

a) Histología

Al comparar la TR por histología en los pacientes con cáncer de pulmón (tabla 78), se observó una TR inferior en tumores neuroendocrinos, sin significación estadística (test exacto de Fisher, $p=1,000$).

Tabla 78. Proporción de pacientes con cáncer de pulmón que responden (TR) según la histología del tumor.

HISTOLOGÍA	RP_o_RC		Total
	0	1	
ADENOCARCINOMA	10 50.00	10 50.00	20 100.00
ESCAMOSO	9 50.00	9 50.00	18 100.00
MICROCÍTICO	7 50.00	7 50.00	14 100.00
NEUROENDOCRINO DE CEL			
GRANDES	2 66.67	1 33.33	3 100.00
Total	28 50.91	27 49.09	55 100.00
Fisher's exact =		1.000	

b) Extensión tumoral

Al comparar la TR por la extensión tumoral, tumor localmente avanzado (0) o metastásico (1), no se observaron diferencias estadísticamente significativas (prueba ji cuadrado, $p=1,080$).

Tabla 79. Proporción de pacientes con cáncer de pulmón que responden (TR) según la extensión tumoral del tumor.

Extension Tumoral	RP_o_RC		Total
	0	1	
0	18 62.07	11 37.93	29 100.00
1	10 38.46	16 61.54	26 100.00
Total	28 50.91	27 49.09	55 100.00

Pearson chi2(1) = 3.0571 Pr = 0.080

c) Análisis multivariante

Seleccionamos las variables con $p < 0,20$ en el análisis bivariante (edad, AUC, intención terapéutica y extensión tumoral) y mantuvimos en el mismo la variable IMC para valorar la asociación ajustada con la TR. El modelo de regresión logística inicial se muestra en la tabla 80. Quedan excluidos del análisis aquellos pacientes en tratamiento con intención adyuvante, ya que predice perfectamente el resultado (como es de esperar en cáncer de pulmón, ninguno de los pacientes con quimioterapia adyuvante presentó respuesta), así como los tres pacientes con AUC de carboplatino de 6, puesto que todos presentan respuesta.

Eliminamos secuencialmente las variables que no aportaban verosimilitud significativa al modelo (likelihood ratio test, $p < 0,10$). La tabla 81 muestra el modelo de regresión final, en el que mantuvimos la variable IMC para valorar la asociación ajustada con la TR. Según nuestros resultados, el IMC (normopesos frente a obesos o con sobrepeso) no se asocia de forma independiente con la TR (Hazard Ratio 0,99; IC95%: 0,25-3,85; $p=0,987$). Las variables que presentan asociación ajustada estadísticamente significativa con la TR en el modelo son:

- Edad: La respuesta disminuye significativamente en relación con el aumento de edad (Hazard Ratio 0,90; IC95%: 0,82-0,98; $p=0,019$).

- Intención terapéutica: La intención paliativa presenta una probabilidad ajustada de respuesta significativamente inferior respecto a la neoadyuvante (Hazard Ratio 0,03; IC95%: 0,00-0,32; p=0,003).

El modelo presentó un buen ajuste (test de Hosmer-Lemeshow, p=0,2208).

Tabla 80. Regresión logística las variables explicativas de la TR en pacientes con cáncer de pulmón, modelo inicial

```

note: _IAUC_6 != 0 predicts success perfectly
      _IAUC_6 dropped and 3 obs not used
note: _IIT_2 != 0 predicts failure perfectly
      _IIT_2 dropped and 2 obs not used

Logistic regression                                Number of obs   =           50
                                                    LR chi2(5)      =           21.00
                                                    Prob > chi2     =           0.0008
Log likelihood = -24.118972                       Pseudo R2       =           0.3033
-----+-----
      RP_o_RC | Odds Ratio   Std. Err.      z    P>|z|     [95% Conf. Interval]
-----+-----
imc_cat2 = 0      1.0 (referencia)
imc_cat2 = 1 |    1.15458   .8498405     0.20  0.845     .2728278     4.88607
edad            |    .9062235   .0437463    -2.04  0.041     .8244135     .9961518
AUC = 4          1.0 (referencia)
AUC = 5          |    .9879816   1.288966    -0.01  0.993     .0766006    12.74282
AUC = 6          |      excluida del análisis
NEOADYUVANTE    1.0 (referencia)
ADYUVANTE        excluida del análisis
PALIATIVA      |    .0220803  .0279873   -3.01 0.003    .0018411    .2648027
Extensión=0     |    1.0 (referencia)
Extensión=1     |    3.58149   2.762419     1.65  0.098     .7898201    16.2405
-----+-----

```

Tabla 81. Regresión logística las variables explicativas de la TR en pacientes con cáncer de pulmón, modelo final

```

note: _IIT_2 != 0 predicts failure perfectly
      _IIT_2 dropped and 2 obs not used
Logistic regression                               Number of obs   =           53
                                                    LR chi2(3)      =           20.57
                                                    Prob > chi2     =           0.0001
Log likelihood = -26.440937                       Pseudo R2       =           0.2801
-----+-----
      RP_o_RC | Odds Ratio   Std. Err.      z    P>|z|    [95% Conf. Interval]
-----+-----
imc_cat2 = 0          1.0 (referencia)
imc_cat2 = 1 |         .988592   .6860533    -0.02  0.987    .2536931    3.852348
Edad                |         .8978942   .0413528    -2.34  0.019    .8203946    .9827149
NEOADYUVANTE        1.0 (referencia)
ADYUVANTE           excluida del análisis
PALIATIVA           |         .0341653   .0388447    -2.97  0.003    .0036796    .3172277
-----+-----

```

IV.4. Medidas de toxicidad

Las variables estudiadas para medir la toxicidad fueron la proporción de retrasos en los ciclos de quimioterapia, proporción de reducciones de dosis de carboplatino y proporción de pacientes que sufren toxicidad hematológica el día planificado de administración del ciclo de quimioterapia, tanto para ciclos administrados como retrasados.

Además, analizamos el riesgo de toxicidad por medio de regresión logística con datos agrupados para las variables resultado: número de ciclos retrasados y ciclos con reducción de dosis. Las variables explicativas analizadas fueron: IMC del paciente (dos y tres categorías), tipo de tumor, edad, género, estado funcional (escala ECOG), intención terapéutica, AUC de carboplatino, creatinina sérica, pacientes tratados en los 12 meses previos, pacientes que han recibido cisplatino en la misma línea de tratamiento, CICr<60mL/min (CICr calculado a partir de la Crs por la fórmula de Cockcroft-Gault) y esquema de quimioterapia. Las variables IDR y pacientes que alcanzan una IDR del 85% fueron analizadas por regresión pero no incluídas en el análisis multivariante, por ser factor de exposición y de respuesta a la vez.

En cada análisis se tuvo en cuenta el número total de ciclos administrados exceptuando el primero, puesto que en dicho ciclo no es posible la aparición de los eventos de toxicidad estudiados. Por ello, el número de ciclos en el total de pacientes es de 325 ciclos potenciales, sobre los 411 administrados: 168 potenciales en el grupo de normopesos (211 administrados) y 157 en el grupo de obesos o con sobrepeso (200 administrados). En cada modelo se retiraron las variables que no aportaban verosimilitud al mismo, con comprobación de cada paso por medio del test de razón de verosimilitudes ($p < 0,10$).

A continuación se describe cada una de estas variables.

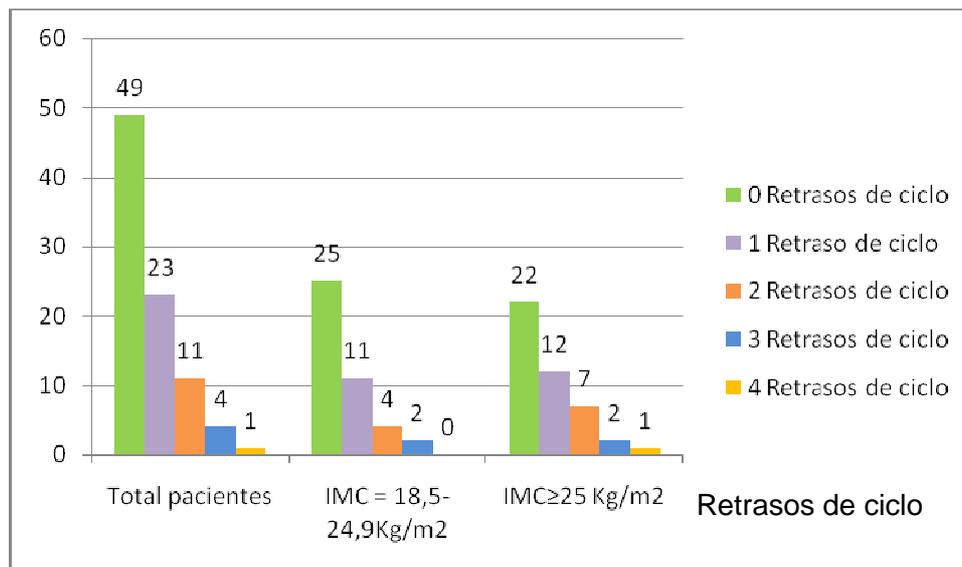
IV.4.1. Proporción de retrasos en los ciclos de quimioterapia

En total, 39 pacientes de los 86 incluidos en el estudio (45,3%) sufrieron algún retraso de ciclo de quimioterapia por toxicidad (tabla 82). De ellos, el 51,2% pertenecieron al grupo de pacientes con $IMC \geq 25 \text{ Kg/m}^2$. A pesar de que la proporción de pacientes con retrasos de ciclos fue superior en el grupo con $IMC \geq 25 \text{ Kg/m}^2$, la diferencia no fue estadísticamente significativa (prueba ji-cuadrado, $p = 0,279$).

Tabla 82. Pacientes con ciclos retrasados

	Total (n=86)	IMC = 18,5-24,9 (n=43)	IMC \geq 25 (n=43)
Pacientes con ciclos retrasados (%)	39 (45,3%)	17 (39,5%)	22 (51,2%)

Veintitres de estos pacientes (59,0%) sufrieron un solo retraso de ciclo de quimioterapia, 11 pacientes (28,2%) sufrieron dos retrasos y el resto (12,8%) sufrieron entre tres y cuatro retrasos (figura 54).

Figura 54. Número de retrasos de ciclo por paciente.

Esto supuso un total de 61 retrasos de tratamiento sobre los 325 ciclos potenciales de sufrir retrasos (tabla 83). El porcentaje de ciclos retrasados fue superior en el grupo con $IMC \geq 25 \text{ Kg/m}^2$ (22,9%) que en el grupo con $IMC = 18,5-24,9 \text{ Kg/m}^2$ (14,9%). Sin embargo, la diferencia no fue estadísticamente significativa (prueba ji-cuadrado, $p=0,063$). El 55,8% de los retrasos fue de 7 días, mientras que el 11,5% fue de 14 días.

Tabla 83. Número de ciclos retrasados

	Total	IMC=18,5-24,9	IMC≥25
Ciclos retrasados, n (%)	61(18,8%)	25 (14,9%)	36 (22,9%)
Ciclos no retrasados, n (%)	264 (81,2%)	143(85,1%)	121 (77,1%)
Total	325 (100%)	168 (100%)	157 (100%)

La siguiente tabla muestra los retrasos de ciclos de quimioterapia que se produjeron en cada ciclo de tratamiento, en el total de pacientes y por grupo de IMC. Aproximadamente el 64,0% de los retrasos de ciclos ocurrieron entre el 2º y el 4º ciclo de tratamiento.

**Tabla 84. Ciclos retrasados según el número de ciclo de quimioterapia
(n, % acumulado)**

	Ciclo						
	2º	3º	4º	5º	6º	7º	Total
Retrasos de tratamiento	14 (23,0)	16 (49,2)	9 (63,9)	14 (86,9)	7 (98,4)	1 (100,0)	61 (100,0)
IMC=18,5-24,9	6 (24,0)	5 (44,0)	5 (64,0)	5 (84,0)	3 (96,0)	1 (100,0)	25 (100,0)
IMC≥25	8 (22,2)	11 (52,8)	4 (63,9)	9 (88,9)	4 (100,0)	0 (100,0)	36 (100,0)

Desglosado por tipo de tumor, el 52 % de los ciclos retrasados corresponden a pacientes con cáncer de pulmón, el 36% a pacientes con cáncer de ovario, el 8% a pacientes con cáncer de cérvix y el 4% a pacientes con cáncer de vejiga. Los pacientes con cáncer de endometrio y cabeza y cuello no sufrieron ningún retraso de ciclo de quimioterapia.

Los motivos de los retrasos de ciclo de quimioterapia fueron por toxicidad hematológica en 52 de los 61 ciclos retrasados (85,2%), de forma que el 16% de todos los ciclos administrados susceptibles de sufrir retraso, se retrasaron por toxicidad hematológica. La diferencia de proporciones entre ambos grupos de IMC en cuanto a toxicidad hematológica, no fue estadísticamente significativa (prueba ji-cuadrado, $p=0,075$).

Tabla 85. Descripción de las toxicidades que motivaron retrasos de ciclo (número de eventos)

	Total (325 ciclos)	IMC = 18,5-24,9 (168 ciclos)	IMC ≥ 25 (157 ciclos)
Toxicidad hematológica	52	21	31
Infección vías respiratorias	1	1	0
Neuropatía periférica grado 2-3	1	1	0
Mialgias grado 3	1	0	1
Diarrea grado 2-3	4	2	2
Hipocalcemia severa	2	0	2

La frecuencia de toxicidad hematológica grado 3-4 y de ingresos por neutropenia febril se muestra en la tabla 86.

Tabla 86. Descripción de la toxicidad hematológica grado 3-4 y neutropenias febriles observada en los ciclos retrasados número de eventos)

	Total (325 ciclos)	IMC = 18,5-24,9 (168 ciclos)	IMC ≥ 25 (157 ciclos)
Trombopenia grado 3-4	4	2	2
Neutropenia grado 3-4	7	1	6
Leucopenia grado 3-4	6	1	5
Anemia grado 3-4	6	2	4
Neutropenia febril	7	6	1
Total	30	12	18

IV.4.1.1. Variables explicativas que pueden influir en los retrasos de ciclos: análisis bivalente

a) Índice de masa corporal (IMC)

a.1) Dos categorías: IMC = 18,5-24,9 Kg/m² frente a IMC ≥ 25 Kg/m²

La regresión logística muestra una tendencia hacia un mayor riesgo de sufrir retrasos de ciclos de tratamiento en pacientes obesos o con sobrepeso (IMC_cat2=1), respecto de normopesos (IMC_cat2=0), aunque esta tendencia no es significativa estadísticamente (OR 1,70; IC95% 0,97-2,99; p=0,065).

Tabla 87. Influencia de la variable explicativa IMC (2 categorías) en el número de retrasos de ciclos de tratamiento

Logistic regression for grouped data	Number of obs	=	325
	LR chi2(1)	=	3.46
	Prob > chi2	=	0.0630
Log likelihood = -155.20052	Pseudo R2	=	0.0110

_outcome	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
imc_cat2 = 0	1.0 (referencia)				
imc_cat2 = 1	1.701818	.4903932	1.85	0.065	.9674584 2.993602

a.2) Tres categorías: IMC = 18,5-24,9 Kg/m²; IMC = 25-29,9; IMC ≥ 30 Kg/m²

La regresión logística muestra que el riesgo de retrasos de ciclos de tratamiento es significativamente superior en pacientes obesos (IMC_cat3=2) respecto de normopesos (IMC_cat3=0) (OR 2,16; IC95% 1,02-4,57; p=0,043). Sin embargo, no existe diferencia entre el riesgo de retrasos de ciclos entre pacientes con sobrepeso (IMC_cat3=1) y normopesos (IMC_cat3=0).

Tabla 88. Influencia de la variable explicativa IMC (3 categorías) en el número de retrasos de ciclos de tratamiento

Logistic regression for grouped data	Number of obs	=	325
	LR chi2(2)	=	4.31
	Prob > chi2	=	0.1157
Log likelihood = -154.77261	Pseudo R2	=	0.0137

_outcome	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
imc_cat3 = 0	1.0 (referencia)				
imc_cat3 = 1	1.498095	.4839388	1.25	0.211	.7953726 2.821683
imc_cat3 = 2	2.164324	.825424	2.02	0.043	1.024928 4.570369

b) Tipo de tumor

La regresión logística muestra que no existe diferencia estadísticamente significativa en el riesgo de retrasos de ciclos de tratamiento entre los diferentes tipos de tumor, excepto con ovario, en el que el riesgo es significativamente inferior (OR 0,38; IC95% 0,18-0,80; $p=0,011$). Se eliminaron del modelo las observaciones de cabeza y cuello por predecir perfectamente el resultado.

Tabla 89. Influencia de la variable explicativa tipo de tumor en el número de retrasos de ciclos de tratamiento

Logistic regression for grouped data	Number of obs	=	323
	LR chi2(4)	=	8.52
	Prob > chi2	=	0.0743
Log likelihood = -149.29614	Pseudo R2	=	0.0277

_outcome	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
-----+-----						
PULMON	1.0 (referencia)					
CERVIX	.6780488	.5388609	-0.49	0.625	.1428208	3.219069
ENDOMETRIO	.6780488	.3533568	-0.75	0.456	.2441562	1.883017
OVARIO	.3809263	.1439571	-2.55	0.011	.1816187	.7989532
VEJIGA	3.390244	4.832239	0.86	0.392	.2074829	55.39616

c) Edad

La regresión logística muestra que no existe diferencia estadísticamente significativa en el riesgo de retrasos de ciclos de tratamiento en relación con la edad (OR 1,02; IC95% 0,99-1,04; $p=0,209$).

Tabla 90. Influencia de la variable explicativa edad en el número de retrasos de ciclos de tratamiento

Logistic regression for grouped data	Number of obs	=	325
	LR chi2(1)	=	1.63
	Prob > chi2	=	0.2012
Log likelihood = -156.11256	Pseudo R2	=	0.0052

_outcome	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
-----+-----						
Edad	1.015868	.0127345	1.26	0.209	.991213	1.041136

d) Género

La regresión logística muestra que no existe diferencia estadísticamente significativa en el riesgo de retrasos de ciclos de tratamiento entre varones (sexo_cat=1) y mujeres (sexo_cat=2), aunque existe tendencia a que el riesgo sea menor en mujeres (OR 0,58; IC95% 0,33-1,01; p=0,055).

Tabla 91. Influencia de la variable explicativa género en el número de retrasos de ciclos de tratamiento

Logistic regression for grouped data		Number of obs	=	325	
		LR chi2(1)	=	3.69	
		Prob > chi2	=	0.0549	
Log likelihood = -155.08601		Pseudo R2	=	0.0117	

_outcome	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
-----+-----					
sexo_cat = 1	1.0 (referencia)				
sexo_cat = 2	.5782667	.1653201	-1.92	0.055	.3302015 1.012692

e) Estado funcional (performance status, PS) por la escala ECOG

La regresión logística muestra que no existe diferencia estadísticamente significativa en el riesgo de retrasos de ciclos de tratamiento entre pacientes según el estado funcional (performance status, PS) por la escala ECOG.

Tabla 92. Influencia de la variable explicativa estado funcional en el número de retrasos de ciclos de tratamiento

Logistic regression for grouped data		Number of obs	=	325	
		LR chi2(2)	=	0.13	
		Prob > chi2	=	0.9389	
Log likelihood = -156.86624		Pseudo R2	=	0.0004	

_outcome	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
-----+-----					
PS = 0	1.0 (referencia)				
PS = 1	1.103774	.3339645	0.33	0.744	.6100076 1.997215
PS = 2	.984375	.459354	-0.03	0.973	.3944131 2.4568

f) Intención terapéutica

La regresión logística muestra que hay mayor riesgo de sufrir retrasos de ciclos de tratamiento en quimioterapia paliativa frente a neoadyuvante ($p < 0,001$; OR 9,45; IC95% 2,85-31,34) y tendencia a que el riesgo sea mayor en quimioterapia adyuvante frente a neoadyuvante (OR 3,75; IC95% 0,95-14,8; $p = 0,059$).

Tabla 93. Influencia de la variable explicativa intención terapéutica en el número de retrasos de ciclos de tratamiento

Logistic regression for grouped data		Number of obs	=	325		
		LR chi2(2)	=	25.39		
		Prob > chi2	=	0.0000		
Log likelihood = -144.23297		Pseudo R2	=	0.0809		

_outcome		Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
-----+-----						
NEOADYUVANTE		1.0 (referencia)				
ADYUVANTE		3.753086	2.627187	1.89	0.059	.9517909 14.79911
PALIATIVA		9.452736	5.780516	3.67	0.000	2.851233 31.3388

g) AUC de carboplatino

La regresión logística muestra que no existe diferencia estadísticamente significativa en el riesgo de retrasos de ciclos de tratamiento en relación con el AUC.

Tabla 94. Influencia de la variable explicativa AUC de carboplatino en el número de retrasos de ciclos de tratamiento

Logistic regression for grouped data		Number of obs	=	325		
		LR chi2(2)	=	1.09		
		Prob > chi2	=	0.5793		
Log likelihood = -156.38335		Pseudo R2	=	0.0035		

outcome		Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
-----+-----						
AUC = 4		1.0 (referencia)				
AUC = 5		2.431193	2.576898	0.84	0.402	.3045117 19.41042
AUC = 6		1.944444	2.191825	0.59	0.555	.2134521 17.71294

h) Creatinina sérica (Crs)

La regresión logística muestra que no existe diferencia estadísticamente significativa en el riesgo de retrasos de ciclos de quimioterapia en relación con la Crs (OR 1,41; IC95% 0,67-2,99; p=0,364).

Tabla 95. Influencia de la variable explicativa Crs en el número de retrasos de ciclos de tratamiento

Logistic regression for grouped data		Number of obs	=	325	
		LR chi2(1)	=	0.81	
		Prob > chi2	=	0.3695	
Log likelihood = -156.52664		Pseudo R2	=	0.0026	

_outcome	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z 	[95% Conf. Interval]
-----+-----					
Crs	1.414435	.5402912	0.91	0.364	.6690181 2.990392

i) Tratados en los 12 meses previos al inicio del tratamiento con carboplatino

La regresión logística muestra que el riesgo de sufrir retrasos de ciclos de quimioterapia es superior en pacientes que han sido tratados con quimioterapia o radioterapia en los 12 meses previos al inicio del tratamiento con carboplatino (trat_12m=1) respecto de los que no lo han sido (trat_12m=0) (OR 1,94; IC95% 1,05-3,59; p=0,034).

Tabla 96. Influencia de la variable explicativa tratados en los 12 meses previos (trat_12m) en el número de retrasos de ciclos de tratamiento

Logistic regression for grouped data		Number of obs	=	325	
		LR chi2(1)	=	4.30	
		Prob > chi2	=	0.0382	
Log likelihood = -154.78103		Pseudo R2	=	0.0137	

_outcome	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z 	[95% Conf. Interval]
-----+-----					
trat_12m = 0	1.0 (referencia)				
trat_12m = 1	1.942016	.6079393	2.12	0.034	1.051448 3.586886

j) Intensidad de dosis relativa (IDR)

La regresión logística muestra que existe diferencia significativa en el número de ciclos retrasados en relación con la IDR: a mayor IDR, menor número de retrasos de ciclos de tratamiento (OR 0,91; IC95% 0,88-0,94; $p < 0,001$).

Tabla 97. Influencia de la variable explicativa IDR en el número de retrasos de ciclos de tratamiento

Logistic regression for grouped data	Number of obs	=	325
	LR chi2(1)	=	69.52
	Prob > chi2	=	0.0000
Log likelihood = -122.16691	Pseudo R2	=	0.2215

_outcome	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
IDR	.9107763	.0122	-6.98	0.000	.8871759 .9350045

k) Pacientes que no alcanzan el 85% de la IDR (IDR<85%)

La regresión logística muestra que existe diferencia significativa en el número de ciclos retrasados entre pacientes que alcanzan el 85% de la IDR (IDR_menor_85=0) y que no la alcanzan (IDR_menor_85=1), siendo mayor el riesgo en pacientes que no alcanzan el 85% de la IDR (OR 12,50; IC95% 6,27-24,94; $p < 0,001$).

Tabla 98. Influencia de la variable explicativa IDR<85% en el número de retrasos de ciclos de tratamiento

Logistic regression for grouped data	Number of obs	=	325
	LR chi2(1)	=	65.96
	Prob > chi2	=	0.0000
Log likelihood = -123.94778	Pseudo R2	=	0.2102

_outcome	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
idr_menor_85 = 0	1.0 (referencia)				
idr_menor_85 = 1	12.50128	4.404833	7.17	0.000	6.266619 24.93882

l) ClCr<60mL/h (alteración de la función renal)

La regresión logística muestra que no existe diferencia estadísticamente significativa en el riesgo de retrasos de ciclos de quimioterapia en relación con un ClCr<60mL/min (OR 0,64; IC95% 0,31-1,33; p=0,232).

Tabla 99. Influencia de la variable explicativa ClCr<60mL/h en el número de retrasos de ciclos de tratamiento

Logistic regression for grouped data	Number of obs	=	325
	LR chi2(1)	=	1.53
	Prob > chi2	=	0.2167
Log likelihood = -156.16614	Pseudo R2	=	0.0049

_outcome	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
ClCr≥60mL/min	1.0 (referencia)				
ClCr<60mL/min	.6388362	.2396167	-1.19	0.232	.3062797 1.33248

m) Tratados previamente con cisplatino

La regresión logística muestra que no existe diferencia estadísticamente significativa en el riesgo de retrasos de ciclos de quimioterapia en relación con haber sido tratado (trat_cis=1) o no (trat_cis=0) previamente con cisplatino en la misma línea de quimioterapia que se tratan con carboplatino (OR 1,20; IC95% 0,46-3,10; p=0,707).

Tabla 100. Influencia de la variable explicativa tratados previamente con cisplatino (trat_cis) en el número de retrasos de ciclos de tratamiento

Logistic regression for grouped data	Number of obs	=	325
	LR chi2(1)	=	0.14
	Prob > chi2	=	0.7105
Log likelihood = -156.86043	Pseudo R2	=	0.0004

_outcome	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
trat_cis = 0	1.0 (referencia)				
trat_cis = 1	1.2	.5810222	0.38	0.707	.4645603 3.099705

n) Esquema de quimioterapia

La regresión logística muestra que no existe diferencia estadísticamente significativa en el riesgo de retrasos de ciclos de quimioterapia en relación con el esquema de quimioterapia pautado, excepto con el esquema que incluye etopósido además de carboplatino, en el que el riesgo es superior frente al esquema que incluye paclitaxel (OR 2,17; IC95% 1,08-4,36; $p=0,030$). Se excluyeron del análisis los resultados con fluorouracilo y carboplatino en monoterapia por predecir esta variable perfectamente el resultado (sólo un paciente en cada caso).

Tabla 101. Influencia de la variable explicativa esquema de quimioterapia en el número de retrasos de ciclos de tratamiento

Logistic regression for grouped data		Number of obs	=	318		
		LR chi2(4)	=	5.22		
		Prob > chi2	=	0.2654		
Log likelihood = -149.92863		Pseudo R2	=	0.0171		

_outcome	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	

PACLITAXEL	1.0 (referencia)					
ETOPOSIDO	2.166113	.7737756	2.16	0.030	1.075514	4.362606
GEMCITABINA	1.663265	1.002492	0.84	0.399	.5104119	5.420037
PEMETREXED	1.518634	.7623392	0.83	0.405	.5677513	4.062074
VINORELBINA	1.819196	1.003612	1.08	0.278	.6170068	5.363759

IV.4.1.2. Variables explicativas que pueden influir en el número de retrasos de tratamiento: análisis multivariante

Para el análisis multivariante se seleccionaron las variables con $p<0,20$ en el análisis bivariante. El modelo de regresión logística inicial, se muestra en la tabla 102.

Tras eliminar secuencialmente las variables no significativas para el modelo, quedó el siguiente modelo final (tabla 103).

Tabla 102. Análisis de regresión logística para las variables explicativas de los retrasos de ciclos de tratamiento, modelo inicial

Logistic regression for grouped data	Number of obs	=	318			
	LR chi2(13)	=	29.30			
	Prob > chi2	=	0.0059			
Log likelihood = -137.89119	Pseudo R2	=	0.0960			

_outcome	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z 	[95% Conf. Interval]	

imc_cat2 = 0	1.0 (referencia)					
imc_cat2 = 1	1.637646	.6135001	1.32	0.188	.7858508	3.412713
PULMON	1.0 (referencia)					
CERVIX	.9013324	.8735913	-0.11	0.915	.1348595	6.024047
ENDOMETRIO	.6879492	.5289366	-0.49	0.627	.1524409	3.10464
OVARIO	.9071886	.6650499	-0.13	0.894	.2156211	3.81684
VEJIGA	3.983826	6.541213	0.84	0.400	.159469	99.5232
sexo_cat = 1	1.0 (referencia)					
sexo_cat = 2	.9522623	.4721203	-0.10	0.921	.3603637	2.516357
NEOADYUVANTE	1.0 (referencia)					
ADYUVANTE	6.238818	4.757506	2.40	0.016	1.399605	27.80988
PALIATIVA	8.437114	5.376055	3.35	0.001	2.420002	29.41522
trat_12m = 0	1.0 (referencia)					
trat_12m = 1	1.174383	.4944845	0.38	0.703	.5145218	2.6805
PACLITAXEL	1.0 (referencia)					
ETOPOSIDO	.5340883	.4960879	-0.68	0.500	.0864917	3.298007
GEMCITABINA	.5822529	.2865081	-1.10	0.272	.2219538	1.527428
PEMETREXED	.5219571	.3588089	-0.95	0.344	.135673	2.008058
VINORELBINA	.705774	.4609016	-0.53	0.594	.1962427	2.53827

Tabla 103. Análisis de regresión logística para las variables explicativas de los retrasos de ciclos de tratamiento, modelo final

Logistic regression for grouped data		Number of obs	=	325	
		LR chi2(3)	=	26.93	
		Prob > chi2	=	0.0000	
Log likelihood = -143.46587		Pseudo R2	=	0.0858	

_outcome	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z 	[95% Conf. Interval]

imc_cat2 = 0	1.0 (referencia)				
imc_cat2 = 1	1.466173	.4551479	1.23	0.218	.7978925 2.694176
NEOADYUVANTE	1.0 (referencia)				
ADYUVANTE	4.27275	3.031558	2.05	0.041	1.063584 17.16498
PALIATIVA	9.219617	5.644164	3.63	0.000	2.777251 30.60628

Según nuestros resultados, el IMC (normopesos frente a obesos o con sobrepeso) no se asocia de forma independiente con los retrasos de ciclos de quimioterapia (OR 1,47; IC95% 0,80-2,69; p=0,218). La variable que presenta asociación ajustada estadísticamente significativa en el modelo final es la intención terapéutica:

- Intención terapéutica: la intención adyuvante se asocia con un mayor riesgo de retraso de ciclos respecto a la neoadyuvante (OR 4,27; IC95% 1,06-17,16; p=0,041); la intención paliativa se asocia significativamente con un mayor riesgo de retraso de ciclos respecto a la neoadyuvante (OR 9,22; IC95% 2,78-30,61; p<0,001), incluso el riesgo llega a ser más de nueve veces superior en los pacientes con quimioterapia paliativa

Puesto que en el análisis bivariante se obtuvo relación entre el IMC con tres categorías y el número de retrasos, hemos creído conveniente realizar el análisis multivariante teniendo en cuenta estas tres categorías. Al ajustar por intención terapéutica desaparece la asociación entre retrasos de ciclos y cada una de las categorías de IMC (tabla 104).

Tabla 104. Análisis de regresión logística para las variables explicativas de retrasos de ciclos de tratamiento (3 categorías de IMC)

Logistic regression for grouped data		Number of obs	=	325	
		LR chi2(4)	=	26.99	
		Prob > chi2	=	0.0000	
Log likelihood = -143.43348		Pseudo R2	=	0.0860	

_outcome	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z 	[95% Conf. Interval]

imc_cat3 = 0	1.0 (referencia)				
imc_cat3 = 1	1.413936	.4844806	1.01	0.312	.7223843 2.767523
imc_cat3 = 2	1.569737	.6419099	1.10	0.270	.704282 3.498705
NEOADYUVANTE	1.0 (referencia)				
ADYUVANTE	4.271939	3.031013	2.05	0.041	1.063367 17.16196
PALIATIVA	9.109404	5.592898	3.60	0.000	2.7345 30.34603

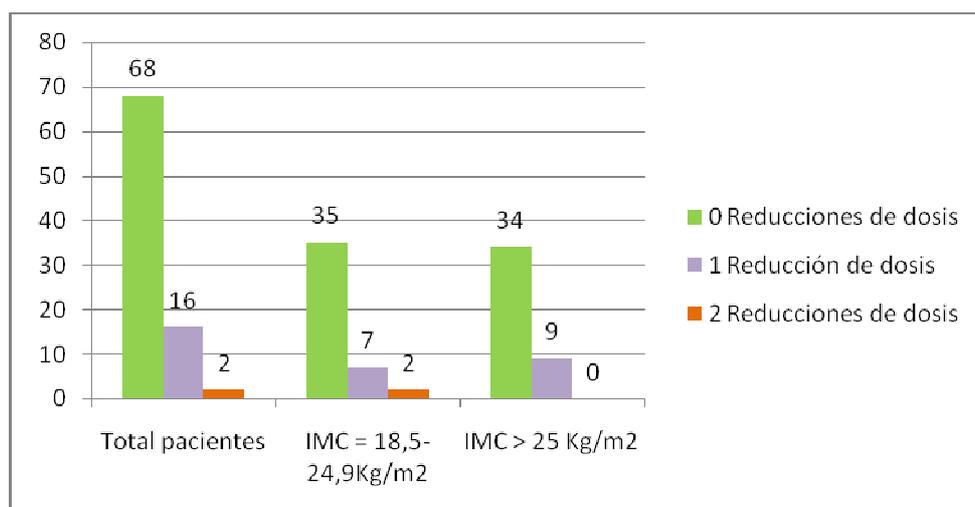
IV.4.2. Proporción de reducciones de dosis de carboplatino

En total, 18 pacientes de los 86 incluidos en el estudio (20,9%) sufrieron alguna reducción en la dosis de carboplatino (tabla 105). El porcentaje de pacientes con reducciones de dosis fue el mismo en ambos grupos de IMC.

Tabla 105. Pacientes con reducción de dosis de carboplatino

	Total (n=86)	IMC = 18,5-24,9 (n=43)	IMC ≥ 25 (n=43)
Pacientes con reducciones de dosis (%)	18 (20,9%)	9 (20,9%)	9 (20,9%)

En la mayoría de pacientes que sufrieron reducción de dosis, ésta ocurrió sólo en un ciclo de quimioterapia (88,9%), mientras que sólo dos pacientes sufrieron reducción de dosis en dos ciclos (figura 55).

Figura 55. Número de pacientes con reducciones de dosis por toxicidad.

Esto supuso un total de 20 ciclos con reducción de dosis sobre los 325 ciclos potenciales de sufrir reducciones de dosis (tabla 106). El porcentaje de ciclos con reducción de dosis fue superior en el grupo con $IMC=18,5-24,9Kg/m^2$ (6,5%) que en el grupo con $IMC\geq 25Kg/m^2$ (5,7%). Sin embargo, la diferencia no fue estadísticamente significativa (prueba ji-cuadrado, $p=0,737$). Las reducciones de dosis fueron de entre un 20 y un 30% de la dosis de carboplatino (en más de la mitad de los casos de un 25%).

Tabla 106. Número de ciclos con reducción de dosis

	Total	IMC=18,5-24,9	IMC \geq 25
Ciclos con reducción, n (%)	20 (6,2%)	11 (6,5%)	9 (5,7%)
Ciclos sin reducción, n (%)	305 (93,8%)	157 (93,5%)	148 (94,3%)
Total, n (%)	325 (100%)	168 (100%)	157 (100%)

La siguiente tabla muestra las reducciones de dosis de carboplatino que se producen en cada ciclo de tratamiento, en el total de pacientes y por grupo de IMC. Aproximadamente el 70,0% de las reducciones de dosis ocurren entre el segundo y el cuarto ciclo de tratamiento.

Tabla 107. Reducciones de dosis de carboplatino según el número de ciclo de quimioterapia (n, % acumulado)

	Ciclo						
	2º	3º	4º	5º	6º	7º	Total
Reducciones de dosis (% acumulado)	2 (10,0)	9 (55,0)	3 (70,0)	1 (75,0)	5 (100,0)	0 (100,0)	20 (100,0)
IMC = 18,5-24,9Kg/m ² (% acumulado)	2 (18,2)	3 (45,5)	2 (63,6)	1 (72,7)	3 (100,0)	0 (100,0)	11 (100,0)
IMC >25 Kg/m ² (% acumulado)	0 (0,0)	6 (66,7)	1 (77,8)	0 (77,8)	2 (100,0)	0 (100,0)	9 (100,0)

Desglosado por tipo de tumor, el 45,5% de los ciclos con reducción de dosis corresponde a pacientes con cáncer de pulmón, el 36,4% a pacientes con cáncer de ovario y el 18,2% a pacientes con cáncer de cérvix. En los pacientes con cáncer de endometrio, vejiga y cabeza y cuello no hubo reducción de dosis en ningún ciclo.

Las reducciones de dosis fueron por toxicidad hematológica en quince de los ciclos (75,0%). La diferencia de proporciones entre ambos grupos de IMC en cuanto a ciclos reducidos por toxicidad hematológica no fue estadísticamente significativa (prueba ji-cuadrado; $p=0,875$).

No hubo leucopenias, trombopenias ni neutropenias grado 3-4 en los ciclos con reducciones de dosis. Sólo se observó una anemia grado 3 (IMC \geq 25Kg/m²), y la dosis se administró, reducida, tras ser transfundido el paciente.

Tabla 108. Descripción de las toxicidades que motivaron reducciones de dosis (número de eventos)

	Total (325 ciclos)	IMC = 18,5-24,9 (168 ciclos)	IMC ≥ 25 (157 ciclos)
Toxicidad hematológica	15*	8*	7
Parestesias grado 2-3	2	2	0
Neuropatía periférica grado 2-3	2	1	1
Mialgias grado 3	1	1	0
Diarrea grado 2-3	1	0	1

**En uno de los ciclos la reducción fue por parestesias y por un ingreso previo por neutropenia febril, por lo que aparece en ambas casillas, toxicidad hematológica y parestesias.*

IV.4.2.1. Variables explicativas que pueden influir en las reducciones de dosis: análisis bivariante

a) Índice de masa corporal (IMC)

a.1) Dos categorías: IMC = 18,5-24,9 Kg/m² frente a IMC ≥ 25 Kg/m²

La regresión logística muestra que no existen diferencia estadísticamente significativa en el riesgo de reducción de dosis de carboplatino entre pacientes obesos o con sobrepeso frente a pacientes normopesos (OR 0,87; IC95% 0,35-2,15; p=0,760).

Tabla 109. Influencia de la variable explicativa IMC (2 categorías) en el número de reducciones de dosis de carboplatino

Logistic regression for grouped data	Number of obs	=	325
	LR chi2(1)	=	0.09
	Prob > chi2	=	0.7597
Log likelihood = -75.086663	Pseudo R2	=	0.0006

_outcome	Odds Ratio	Std. Err.	z P> z [95% Conf. Interval]

imc_cat2 = 0	1.0 (referencia)		
imc_cat2 = 1	.8679361	.402582	-0.31 0.760 .3496777 2.154307

a.2) Tres categorías: IMC = 18,5-24,9 Kg/m²; IMC = 25-29,9; IMC ≥ 30 Kg/m²

La regresión logística muestra que no existe diferencia estadísticamente significativa en el riesgo de reducción de dosis de carboplatino entre los tres grupos de IMC, normopesos (IMC_cat3=0), con sobrepeso (IMC_cat3=1) y obesos (IMC_cat3=2).

Tabla 110. Influencia de la variable explicativa IMC (3 categorías) en el número de reducciones de dosis de carboplatino

Logistic regression for grouped data		Number of obs	=	325		
		LR chi2(2)	=	0.58		
		Prob > chi2	=	0.7475		
Log likelihood = -74.842435		Pseudo R2	=	0.0039		

_outcome		Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]

Imc_cat3 = 0		1.0 (referencia)				
Imc_cat3 = 1		1.009183	.5048302	0.02	0.985	.3785887 2.690122
Imc_cat3 = 2		.5825603	.4578509	-0.69	0.492	.124841 2.718471

b) Tipo de tumor

La regresión logística muestra que no existe diferencia estadísticamente significativa en el riesgo de sufrir reducciones de dosis de carboplatino entre los diferentes tipos de tumor. Se eliminaron del modelo las observaciones de cáncer de cabeza y cuello y de vejiga por predecir perfectamente el resultado.

Tabla 111. Influencia de la variable explicativa tipo de tumor en el número de reducciones de dosis de carboplatino

Logistic regression for grouped data	Number of obs	=	321
	LR chi2(3)	=	3.13
	Prob > chi2	=	0.3727
Log likelihood = -73.315109	Pseudo R2	=	0.0209

_outcome	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
PULMON	1.0 (referencia)				
CERVIX	3.072727	2.56499	1.34	0.179	.598377 15.77877
ENDOMETRIO	1.707071	1.166813	0.78	0.434	.4471365 6.517228
OVARIO	.64689	.3867042	-0.73	0.466	.200443 2.087709

c) Edad

La regresión logística muestra que no existe diferencia estadísticamente significativa en el riesgo de reducciones de dosis en relación a la edad (OR 1,01; IC95% 0,97-1,05; p=0,748).

Tabla 112. Influencia de la variable explicativa edad en el número de reducciones de dosis de carboplatino

Logistic regression for grouped data	Number of obs	=	325
	LR chi2(1)	=	0.10
	Prob > chi2	=	0.7462
Log likelihood = -75.081075	Pseudo R2	=	0.0007

_outcome	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
edad	1.006402	.0200035	0.32	0.748	.9679496 1.046382

d) Género

La regresión logística muestra que no existe diferencia estadísticamente significativa en el riesgo de reducciones de dosis entre varones (sexo_cat=1) y mujeres (sexo_cat=2) (OR 1,14; IC95% 0,45-2,88; p=0,774).

Tabla 113. Influencia de la variable explicativa género en el número de reducciones de dosis de carboplatino

Logistic regression for grouped data	Number of obs	=	325
	LR chi2(1)	=	0.08
	Prob > chi2	=	0.7736
Log likelihood = -75.092055	Pseudo R2	=	0.0006

_outcome	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
-----+-----					
sexo_cat = 1	1.0 (referencia)				
sexo_cat = 2	1.144509	.5388789	0.29	0.774	.454821 2.880034

e) Estado funcional (performance status, PS) por la escala ECOG

La regresión logística muestra que no existe diferencia significativa en el riesgo de reducciones de dosis en relación al estado funcional (performance status, PS) por la escala ECOG. (OR 0,95; IC95% 0,38-2,37; p=0,915). Se eliminaron los pacientes con ECOG=2 por predecir perfectamente el resultado.

Tabla 114. Influencia de la variable explicativa estado funcional en el número de reducciones de dosis de carboplatino

Logistic regression for grouped data	Number of obs	=	286
	LR chi2(1)	=	0.01
	Prob > chi2	=	0.9145
Log likelihood = -72.483228	Pseudo R2	=	0.0001

_outcome	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
-----+-----					
PS = 0	1.0 (referencia)				
PS = 1	.9512195	.4432553	-0.11	0.915	.3816212 2.370986

Para evitar la pérdida de información, utilizamos la variable estado funcional como variable cuantitativa y valoramos el riesgo de sufrir reducciones de dosis al incrementar la puntuación ECOG, no resultando tampoco diferencia estadísticamente significativa en el riesgo calculado de esta forma (OR 0,61; IC95% 0,29-1,28; p=0,191).

Tabla 115. Influencia de la variable explicativa estado funcional (cuantitativa) en el número de reducciones de dosis de carboplatino

Logistic regression for grouped data	Number of obs	=	325
	LR chi2(1)	=	1.87
	Prob > chi2	=	0.1718
Log likelihood = -74.199673	Pseudo R2	=	0.0124

_outcome	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
PS	.6095166	.2306985	-1.31	0.191	.2902757 1.279854

f) Intención terapéutica

La regresión logística con la intención neoadyuvante, adyuvante y paliativa, no calcula de forma adecuada las diferencias entre éstas en cuanto a riesgos de reducciones de dosis (tabla 116). El motivo es porque en la categoría neoadyuvante no se observan reducciones de dosis.

Tabla 116. Influencia de la variable explicativa intención terapéutica en el número de reducciones de dosis de carboplatino

Logistic regression for grouped data	Number of obs	=	325
	LR chi2(2)	=	11.81
	Prob > chi2	=	0.0027
Log likelihood = -69.227723	Pseudo R2	=	0.0786

_outcome	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
NEOADYUVANTE	1.0 (referencia)				
ADYUVANTE	1.61e+07
PALIATIVA	1.23e+07	6317244	31.91	0.000	4528517 3.37e+07

Por ello, consideramos adecuado unificar la categoría neoadyuvante con la adyuvante, puesto que ambas corresponden a una intención curativa, frente a la paliativa (tabla 117). Así, la regresión logística muestra que no existe diferencia estadísticamente significativa en el riesgo reducción de dosis en relación con la intención terapéutica (OR 1,85; IC95% 0,63-4,95; p=0,219).

Tabla 117. Influencia de la variable explicativa intención terapéutica (curativa o paliativa) en el número de reducciones de dosis de carboplatino

Logistic regression for grouped data	Number of obs	=	325
	LR chi2(1)	=	1.61
	Prob > chi2	=	0.2044
Log likelihood = -74.328135	Pseudo R2	=	0.0107

_outcome	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
CURATIVA	1.0 (referencia)				
PALIATIVA	1.852941	.929033	1.23	0.219	.6935595 4.950391

g) AUC de carboplatino

La regresión logística con el AUC no calcula de forma adecuada las diferencias de riesgo entre las diferentes AUC de carboplatino en cuanto a reducciones de dosis (tabla 118).

Tabla 118. Influencia de la variable explicativa AUC de carboplatino en el número de reducciones de dosis de carboplatino

Logistic regression for grouped data	Number of obs	=	325
	LR chi2(2)	=	1.69
	Prob > chi2	=	0.4297
Log likelihood = -74.288824	Pseudo R2	=	0.0112

_outcome	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
AUC = 4	1.0 (referencia)				
AUC = 5	1.07e+07	8149960	21.18	0.000	2385372 4.77e+07
AUC = 6	7312754

Por ello, para evitar pérdida de información, utilizamos la variable AUC como variable cuantitativa (tabla 119). Así, la regresión logística muestra que no existen diferencia estadísticamente significativa en el riesgo reducción de dosis en relación con el AUC de carboplatino (OR 1,01; IC95% 0,32-3,17; p=0,986).

Tabla 119. Influencia de la variable explicativa AUC de carboplatino (cuantitativa) en el número de reducciones de dosis de carboplatino

Logistic regression for grouped data	Number of obs	=	325
	LR chi2(1)	=	0.00
	Prob > chi2	=	0.9857
Log likelihood = -75.133286	Pseudo R2	=	0.0000

_outcome	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
AUC	1.010517	.5887965	0.02	0.986	.3225337 3.166008

h) Creatinina sérica (Crs)

La regresión logística muestra que no existe diferencia significativa en el riesgo de reducción de dosis en relación con la Crs (OR 1,10; IC95% 0,32-3,82; p=0,877).

Tabla 120. Influencia de la variable explicativa Crs en el número de reducciones de dosis de carboplatino

Logistic regression for grouped data	Number of obs	=	325
	LR chi2(1)	=	0.02
	Prob > chi2	=	0.8778
Log likelihood = -75.121625	Pseudo R2	=	0.0002

_outcome	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
Crs	1.102923	.6987449	0.15	0.877	.3186217 3.817814

i) Tratados en los 12 meses previos al inicio del tratamiento con carboplatino

La regresión logística muestra que no existe diferencia estadísticamente significativa en el riesgo de sufrir reducciones de dosis en relación con que los pacientes hayan sido tratados (trat_12m=1) o no (trat_12m=0) en los 12 meses previos con quimioterapia o radioterapia (OR 1,95; IC95% 0,75-5,08; p=0,172).

Tabla 121. Influencia de la variable explicativa tratados en los 12 meses previos (trat_12m) en el número de reducciones de dosis de carboplatino

Logistic regression for grouped data	Number of obs	=	325
	LR chi2(1)	=	1.74
	Prob > chi2	=	0.1868
Log likelihood = -74.261955	Pseudo R2	=	0.0116

_outcome	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
trat_12m = 0	1.0 (referencia)				
trat_12m = 1	1.949883	.9534801	1.37	0.172	.7477849 5.08441

j) Intensidad de dosis relativa (IDR)

La regresión logística muestra que existe diferencia estadísticamente significativa en el riesgo de reducciones de dosis en relación con la IDR: a mayor IDR, menor número de reducciones de dosis de carboplatino (OR 0,93; IC95% 0,91-0,96; $p < 0,001$).

Tabla 123. Influencia de la variable explicativa IDR en el número de reducciones de dosis de carboplatino

Logistic regression for grouped data	Number of obs	=	325
	LR chi2(1)	=	22.44
	Prob > chi2	=	0.0000
Log likelihood = -63.915614	Pseudo R2	=	0.1493

_outcome	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
IDR	.9329515	.0137685	-4.70	0.000	.9063524 .9603313

k) Pacientes que no alcanzan el 85% de la IDR (IDR<85%)

La regresión logística muestra que existe diferencia significativa en el número de reducciones de dosis de carboplatino entre pacientes que alcanzan el 85% de la IDR (IDR_menor_85=0) y que no la alcanzan (IDR_menor_85=1), siendo mayor el

riesgo de reducción de dosis en pacientes que no alcanzan el 85% de la IDR (OR 8,45; IC95% 2,75-25,94; $p < 0,001$).

Tabla 124. Influencia de la variable explicativa IDR<85% en el número de reducciones de dosis de carboplatino

Logistic regression for grouped data	Number of obs	=	325
	LR chi2(1)	=	18.14
	Prob > chi2	=	0.0000
Log likelihood = -66.062489	Pseudo R2	=	0.1207

_outcome	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
-----+					
idr_menor_85 = 0	1.0	(referencia)			
idr_menor_85 = 1	8.44898	4.835392	3.73	0.000	2.752058 25.93887

I) ClCr<60mL/h (alteración de la función renal)

La regresión logística muestra que no existe diferencia estadísticamente significativa en el riesgo de reducción de dosis en relación con un ClCr<60mL/min (OR 0,87; IC95% 0,28-2,69; $p = 0,811$).

Tabla 125. Influencia de la variable explicativa ClCr<60mL/h en el número de reducciones de dosis de carboplatino

Logistic regression for grouped data	Number of obs	=	325
	LR chi2(1)	=	0.06
	Prob > chi2	=	0.8087
Log likelihood = -75.104127	Pseudo R2	=	0.0004

_outcome	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
-----+					
ClCr≥60mL/min	1.0	(referencia)			
ClCr<60mL/min	.8713235	.501615	-0.24	0.811	.2819347 2.692839

m) Tratados previamente con cisplatino

La regresión logística muestra que no existe diferencia estadísticamente significativa en el riesgo de reducciones de dosis en relación con haber sido tratado (trat_cis=1) o no (trat_cis=0) previamente con cisplatino en la misma línea de quimioterapia que se tratan con carboplatino (OR 0,54; IC95% 0,07-4,20; p=0,558).

Tabla 126. Influencia de la variable explicativa tratados previamente con cisplatino (trat_cis) en el número de reducciones de dosis de carboplatino

Logistic regression for grouped data	Number of obs	=	325
	LR chi2(1)	=	0.41
	Prob > chi2	=	0.5231
Log likelihood = -74.929566	Pseudo R2	=	0.0027

_outcome	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
trat_cis = 0	1.0 (referencia)				
trat_cis = 1	.5419103	.5666125	-0.59	0.558	.0698112 4.206586

n) Esquema de quimioterapia

La regresión logística muestra que no existe diferencia estadísticamente significativa en el riesgo de reducciones de dosis en relación con el esquema de quimioterapia pautado. Se excluyeron del análisis los resultados con fluorouracilo, gemcitabina o monoterapia con carboplatino por predecir estas variables perfectamente el resultado.

Tabla 127. Influencia de la variable explicativa esquema de quimioterapia en el número de reducciones de dosis de carboplatino

Logistic regression for grouped data	Number of obs	=	300
	LR chi2(3)	=	0.85
	Prob > chi2	=	0.8381
Log likelihood = -73.055305	Pseudo R2	=	0.0058

_outcome	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
PACLITAXEL	1.0 (referencia)				
ETOPOSIDO	1.087571	.6390439	0.14	0.886	.3437964 3.440437
PEMETREXED	.4910714	.560746	-0.62	0.533	.0523808 4.603806
VINORELBINA	.6875	.7893332	-0.33	0.744	.072442 6.524618

IV.4.2.2. Factores que pueden influir en el número de reducciones de dosis: análisis multivariante

Para el análisis multivariante se seleccionaron las variables con $p < 0,20$ en el análisis bivariante. El modelo de regresión logística inicial (tabla 128) ajusta la asociación entre IMC y reducciones de dosis por las siguientes variables: tipo de tumor, ECOG y tratamiento en los 12 meses previos. Se eliminan del modelo los datos de cáncer de cabeza y cuello y vejiga por predecir perfectamente el resultado.

Eliminamos todas las variables de ajuste secuencialmente por no aportar verosimilitud al modelo, por lo que el modelo final incluye solamente el IMC sin variables de ajuste. Según nuestros resultados, el IMC (normopesos frente a obesos o con sobrepeso) no se asocia de forma independiente con las reducciones de dosis de carboplatino (OR 0,87; IC95% 0,35-2,15; $p=0,760$).

Tabla 128. Análisis de regresión logística para las variables explicativas de las reducciones de dosis de carboplatino, modelo inicial

Logistic regression for grouped data	Number of obs	=	321
	LR chi2(6)	=	7.23
	Prob > chi2	=	0.3002
Log likelihood = -71.2632	Pseudo R2	=	0.0483

_outcome		Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
-----+						
imc_cat2 = 0		1.0 (referencia)				
imc_cat2 = 1		.8069996	.4140433	-0.42	0.676	.2952239 2.205947
PULMON		1.0 (referencia)				
CERVIX		4.282535	3.973941	1.57	0.117	.694762 26.39769
ENDOMETRIO		1.446658	1.060218	0.50	0.614	.3439876 6.083998
OVARIO		.6475524	.4356242	-0.65	0.518	.1732412 2.420465
PS = 0		1.0 (referencia)				
PS = 1		.578291	.2546787	-1.24	0.214	.2439374 1.370928
trat_12m = 0		1.0 (referencia)				
trat_12m = 1		1.920879	1.066338	1.18	0.240	.6471018 5.702004

Tabla 129. Análisis de regresión logística para las variables explicativas de las reducciones de dosis de carboplatino, modelo final

Logistic regression for grouped data	Number of obs	=	325
	LR chi2(1)	=	0.09
	Prob > chi2	=	0.7597
Log likelihood = -75.086663	Pseudo R2	=	0.0006

_outcome		Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
-----+						
imc_cat2 = 0		1.0 (referencia)				
imc_cat2 = 1		.8679361	.402582	-0.31	0.760	.3496777 2.154307

IV.4.3. Proporción de pacientes que sufren toxicidad hematológica en cada ciclo de quimioterapia

La siguiente tabla muestra la toxicidad hematológica grados 3-4 observada en todos los ciclos de tratamiento susceptibles de mostrar toxicidad incluyendo, tanto ciclos administrados, como ciclos que se retrasan. Entre paréntesis se muestran los eventos que corresponden a ciclos que se retrasan.

Como puede observarse, la mayor parte de la toxicidad hematológica está englobada en los retrasos de ciclos, siendo todas las toxicidades grados 3-4 y neutropenias febriles ocurridas en los retrasos de ciclos. Por tanto, consideramos que el análisis de las variables explicativas que influyen en la toxicidad hematológica están ya recogidos en el apartado del análisis bivalente y multivalente correspondiente a los retrasos de ciclos.

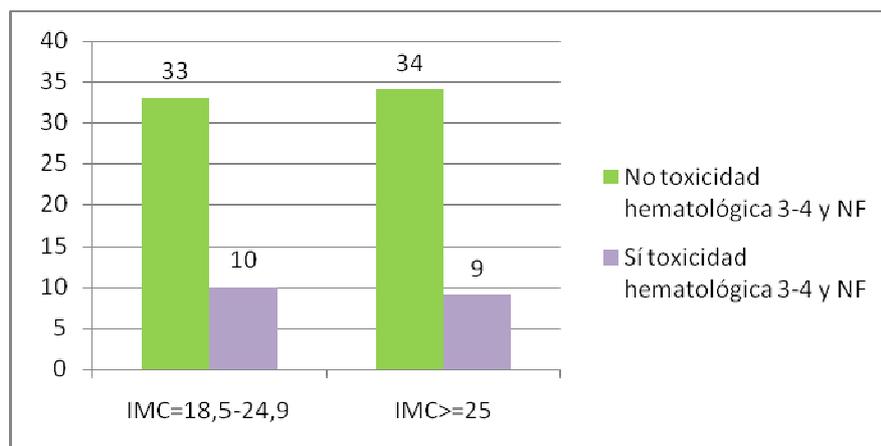
El recuento de células plasmáticas siempre es previo a la administración del citotóxico para valorar la posible toxicidad generada en el ciclo anterior antes de administrar el siguiente. El primer ciclo de cada paciente se excluye puesto que no hay ciclo previo que genere toxicidad hematológica.

Tabla 130. Toxicidad hematológica observada en ciclos administrados y retrasados, eventos totales (eventos en ciclos que se retrasan)

	Ciclo								
	2º (n=86)	3º (n=78)	4º (n=63)	5º (n=51)	6º (n=44)	7º (n=3)	Total (n=325)	IMC = 18,5-24,9 (n=168)	IMC >25 (n=157)
Anemia									
Grado 3	1 (0)	3 (2)	2 (1)	2 (2)	2 (1)	0	10 (6)	2 (2)	8 (4)
Grado 4	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Neutropenia									
Grado 3	2 (2)	0	1 (1)	1 (1)	1 (1)	0	5 (5)	1 (1)	4 (4)
Grado 4	1 (1)	0	0	1 (1)	0	0	2 (2)	0	2 (2)
Trombopenia									
Grado 3	1 (1)	0	2 (2)	1 (1)	0	0	4 (4)	2 (2)	2 (2)
Grado 4	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Leucopenia									
Grado 3	1 (1)	0	0	2 (2)	1 (1)	1 (1)	5 (5)	1 (1)	4 (4)
Grado 4	1 (1)	0	0	0	0	0	1 (1)	0	1 (1)
Neutropenia febril									
	3 (3)	1 (1)	2 (2)	0	1 (1)	0	7 (7)	6 (6)	1 (1)
Total									
	10 (9)	4 (3)	7 (6)	7(7)	5 (4)	1 (1)	34 (30)	12 (12)	22 (18)

El siguiente gráfico muestra la proporción de pacientes con toxicidad hematológica grados 3-4 en uno o más ciclos de tratamiento de quimioterapia, incluidos los que experimentaron una neutropenia febril. La diferencia entre la proporción de pacientes con toxicidad hematológica grado 3-4, en el grupo de normopesos (23,3%) respecto de obesos o con sobrepeso (20,0%) no es estadísticamente significativa (prueba ji-cuadrado, $p=0,795$).

Figura 56. Número de pacientes que experimentan toxicidad hematológica grados 3-4, neutropenias febriles inclusive (NF), en función del IMC



En cuanto al recuento de células plasmáticas, éste fue disminuyendo a lo largo de los ciclos de quimioterapia, como se observa en las siguientes figuras, que describen la dispersión de las determinaciones de hemoglobina (figura 57), neutrófilos (figura 58), trombocitos (figura 59) y linfocitos (figura 60) de los pacientes, en cada uno de los ciclos. No están incluidos los ciclos retrasados, sino sólo aquellos en los que se administró quimioterapia, incluido el primero, que muestra el recuento de células plasmáticas basal.

Figura 57. Diagrama de dispersión de las determinaciones de hemoglobina de los pacientes en cada uno de los ciclos de quimioterapia.

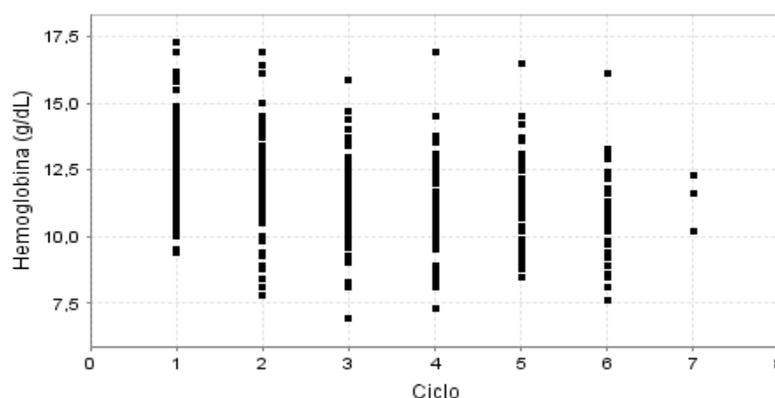


Figura 58. Diagrama de dispersión de las determinaciones de neutrófilos de los pacientes en cada uno de los ciclos de quimioterapia.

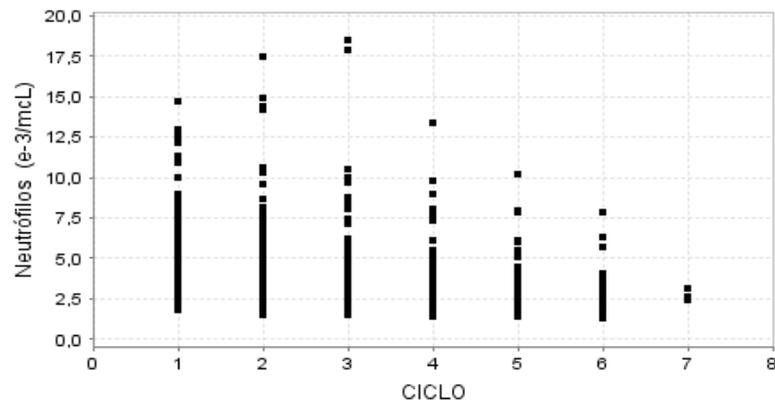


Figura 59. Diagrama de dispersión de las determinaciones de trombocitos de los pacientes en cada uno de los ciclos de quimioterapia.

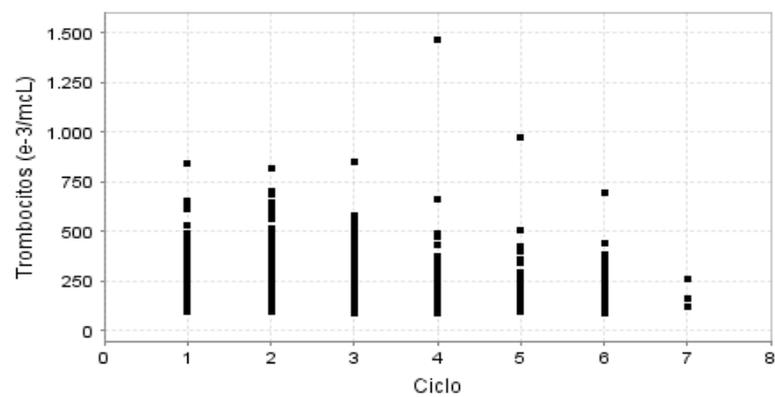
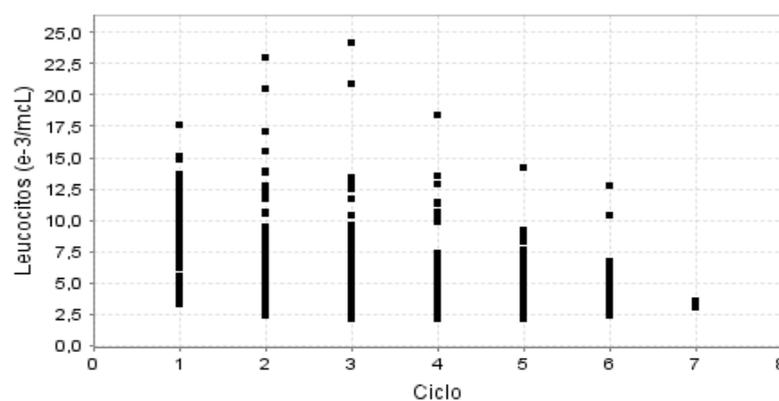


Figura 60. Diagrama de dispersión de las determinaciones de leucocitos de los pacientes en cada uno de los ciclos de quimioterapia.



IV.5. Profilaxis y tratamiento de la toxicidad hematológica

IV.5.1. Factores estimulantes de colonias de granulocitos (G-CSF)

Ninguno de nuestros pacientes llevó pauta de G-CSF como profilaxis primaria.

Doce pacientes de los 86 totales recibieron G-CSF, siete de los cuales (58,3%) tenían un IMC ≥ 25 Kg/m². Todos ellos recibieron G-CSF a dosis de 30MU al día, durante 3-7 días. Por el contrario, 74 pacientes no recibieron G-CSF, 27 de los cuales (36,5%) tenían un IMC ≥ 25 Kg/m².

Las ID de carboplatino recibidas, en función de haber recibido o no G-CSF, así como el porcentaje de pacientes que alcanzó una IDR superior al 85%, se muestran en la tabla 131.

Tabla 131. Intensidad de dosis en los pacientes según hayan recibido o no G-CSF

	G-CSF (n=12)	No G-CSF (n=74)
ID, media (SD), mg/m ² /semana	75,9 (8,7)	90,2 (13,1)
IDR \geq 85%, n (%)	1 (8,3%)	52 (70,3%)

El 100% de los pacientes que recibieron G-CSF, sufrieron entre uno y tres retrasos de ciclos (tabla 132). De ellos, siete (58,3%) pertenecían al grupo de obesos o con sobrepeso. De los 74 pacientes que no recibieron G-CSF, sufrieron entre uno y cuatro retrasos de ciclo 27 pacientes (36,5%), de los cuales 15 (55,6%) pertenecían al grupo de obesos o con sobrepeso.

El 41,7% de los pacientes que recibieron G-CSF sufrieron reducciones de dosis (tabla 132). De ellos, dos pertenecían al grupo de obesos o con sobrepeso (40,0%). De los 74 pacientes que no recibieron G-CSF, sufrieron reducciones de dosis 13 pacientes, de los cuales siete pertenecían al grupo de obesos o con sobrepeso (53,8%).

Tabla 132. Pacientes con retrasos de ciclos de quimioterapia y reducciones de dosis de carboplatino, según hayan recibido o no G-CSF

	G-CSF (n=12)	No G-CSF (n=74)
Pacientes con retrasos de ciclos, n (%)	12 (100%)	27 (36,5%)
Pacientes con reducciones de dosis, n (%)	5 (41,7%)	13 (17,6%)

IV.5.2. Epetina y transfusiones de concentrados de hematíes

La anemia por sí sola no fue motivo de retrasos de ciclos de quimioterapia o de reducciones de dosis de carboplatino. Se manejó con la administración de epoetina alfa o con transfusión de concentrados de hematíes, según criterio clínico.

Doce pacientes recibieron epoetina alfa, siete de ellos pertenecieron al grupo $IMC \geq 25 \text{Kg/m}^2$ (58,3%), mientras que 19 pacientes recibieron transfusión de concentrados de hematíes, 14 de los cuales pertenecieron al grupo con $IMC \geq 25 \text{Kg/m}^2$ (73,7%).

IV.5.3. Transfusión de plaquetas

Ningún paciente requirió transfusión de plaquetas, puesto que ningún paciente tuvo un recuento de plaquetas inferior a $10 \times 10^3/\text{mL}$. La trombopenia se manejó mediante retrasos de ciclos de quimioterapia y reducciones de dosis de carboplatino.

DISCUSIÓN

V.DISCUSIÓN

V.1. Efectividad y toxicidad del carboplatino

El principal efecto adverso del carboplatino y que limita su dosis es la supresión de la médula ósea, que se puede manifestar con trombocitopenia, leucopenia, neutropenia y anemia (Micromedex, 2015). La mielosupresión, con dosis habituales de carboplatino, suele manejarse con reducciones de dosis y retrasos de ciclos de tratamiento, como se ha comentado en la introducción, lo que puede repercutir en una menor efectividad del tratamiento farmacológico. Por lo tanto, es de suma importancia conseguir una mínima toxicidad del tratamiento quimioterápico.

Los fármacos citotóxicos se dosifican habitualmente por superficie corporal. En pacientes normopesos ($IMC=18,5-24,9Kg/m^2$), la dosis de citotóxicos que resultan de este cálculo son las que suelen administrarse. Sin embargo, en pacientes obesos y pacientes con sobrepeso, se han utilizado límites en el cálculo de dosis a fin de evitar toxicidades relacionadas con la posible sobrexposición al fármaco. Estos límites incluyen utilizar el peso ideal o el peso ajustado en el cálculo de la superficie corporal, o la limitación de la misma a un máximo de $2m^2$. Esta práctica, según advirtió la ASCO en el 2012 (Griggs JJ, 2012), puede repercutir en unos peores resultados en cuanto a supervivencia global, por lo que esta Sociedad recomendó administrar dosis plenas de estos fármacos y calcular la superficie corporal con el peso real del paciente.

A diferencia de otros citostáticos, para dosificar el carboplatino se recomienda emplear fórmulas que permitan ajustar la dosis según la función renal (ASHP, 2012), como las fórmulas de Calvert y de Chatelut.

La de Calvert es la más utilizada en la práctica clínica, como recogen los datos obtenidos de una encuesta a nivel nacional en España (datos aún no publicados) en 2015 promovida por el grupo GEDEFO (Grupo Español de Farmacia Oncológica) dirigida a los Servicios de Farmacia de Hospitales con actividad en oncología. El cuestionario se envió a 185 los Servicios de Farmacia de 185 hospitales, de los cuales 62 cumplimentaron la encuesta (33,5%), incluyendo nuestro centro. El 100% de los hospitales que respondieron a la encuesta utilizan la fórmula de Calvert para el cálculo de dosis de carboplatino.

Los métodos más exactos para la estimación de la TFG en la fórmula de Calvert son los que utilizan isótopos radiactivos pero, debido a su falta de disponibilidad y a que son métodos caros, en la práctica clínica lo habitual es utilizar fórmulas que estiman el ClCr, siendo la más recomendada, como se ha expuesto en la introducción, la de Cockcroft-Gault. Los resultados de la encuesta promovida por el grupo GEDEFO muestran que mayoría de los hospitales (83,9%), estiman el ClCr mediante una fórmula, siendo la más utilizada la de Cockcroft-Gault (80,7%). El 11,3% señalaron que utilizan MDRD-4 IDMS, el 4,8% CKD-EPI y dos hospitales señalaron Cockcroft-Gault y otra fórmula en pacientes seleccionados (Jellife en un caso y MDRD en otro).

Por lo tanto, lo habitual es dosificar el carboplatino a partir de la fórmula de Calvert, con estimación del ClCr con Cockcroft-Gault, en la que aparece el peso del paciente como variable.

Según las recomendaciones de dosificación de medicamentos citotóxicos de la ASCO (Griggs JJ, 2012), aunque no se especifique directamente, en esta fórmula debería utilizarse el peso real. Por otro lado, el GOG recomienda utilizar el peso ajustado (O’Cearbhaill R, 2012).

Pero no sólo existe disparidad entre las distintas recomendaciones, sino que la diversidad en el peso que se utiliza en la dosificación del carboplatino es una realidad que queda patente en la encuesta promovida por el grupo GEDEFO, como comentaremos más adelante.

En nuestra práctica clínica habitual, de la que parte este estudio, las dosis de carboplatino se calcularon mediante la fórmula de Calvert, con Cockcroft-Gault para la estimación de la TFG, utilizando el peso real del paciente, tanto en pacientes normopesos como en pacientes obesos o con sobrepeso.

Para evaluar si esta dosificación es adecuada en términos de efectividad y toxicidad, en el presente estudio analizamos la influencia del IMC en cada una de ellas mediante análisis bivariante. Además, realizamos el estudio bivariante con cada factor que pudiese influir en la efectividad o toxicidad, según lo publicado acerca de este tema, las características basales que mostraron diferencia estadísticamente significativa entre grupos de IMC y nuestro criterio como expertos en el tema. El

análisis bivariante fue complementado con el análisis multivariante de las variables explicativas, tal como se ha expuesto en los resultados.

En cuanto a las características basales, las que mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de IMC de los pacientes incluidos fueron: el peso, la edad, el género y la Crs.

Las diferencias en el peso eran esperables puesto que la clasificación entre grupos es por IMC, que a su vez depende del peso, por lo que sólo incluimos en el análisis la edad, el género y la Crs.

En el resto de variables no se encontraron diferencias entre grupos de IMC, como se ha expuesto en los resultados, por lo que en un principio estas variables no influyeron en los resultados obtenidos.

Por otro lado, cada tipo de tumor puede tener sus factores pronósticos propios, como se ha indicado en la introducción de este trabajo, por lo que la SG, SLP y TP podría variar de un tipo de cáncer a otro, siendo ésta otra de las variables incluidas en el estudio.

La intención terapéutica puede influir también en los resultados. Como hemos comentado, el manejo de la toxicidad hematológica puede variar de una situación a otra, dependiendo de si la intención terapéutica es paliativa o es curativa. La quimioterapia paliativa corresponde a tumores más avanzados, en los que el tratamiento puede ser menos agresivo para facilitar una calidad de vida mejor al paciente.

También decidimos incluir en el estudio de la efectividad si el paciente se trataba como primera línea o si ya había recibido otras líneas de tratamiento. Los resultados esperables de respuesta en una primera línea de tratamiento son habitualmente mejores que los esperables en segundas o terceras líneas, debido al desarrollo de resistencias cruzadas y a la selección de clones celulares capaces de sobrevivir a los tratamientos antineoplásicos.

En el caso de la toxicidad, decidimos emplear el término “no tratado en los 12 meses previos” puesto que, a pesar de que uno de los factores de riesgo de sufrir

toxicidad hematológica es haber sido tratado previamente, consideramos que tras 12 meses sin quimioterapia ni radioterapia, el riesgo puede ser el mismo que en un paciente no tratado previamente.

Como hemos indicado en la introducción, en el cáncer de pulmón (64% de nuestros pacientes) el principal factor pronóstico es la extensión tumoral y el estado funcional, además de la histología, que influye de manera determinante en la selección terapéutica. Para este tipo de tumor decidimos estos dos factores, que no pueden incluirse de una misma forma en todos los tipos de tumor. Así, en el cáncer de pulmón se utiliza el concepto de tumor localmente avanzado o metastásico, que se basa en la clasificación TNM, para referirse a la extensión tumoral, mientras que en el caso del cáncer de ovario, la extensión de la enfermedad se valora según la clasificación de la FIGO.

A continuación discutimos los resultados del análisis bivariante y multivariante de las variables explicativas seleccionadas.

V.1.1. Variables incluías en el análisis bivariante y multivariante que pueden afectar a la efectividad o toxicidad

a) Índice de masa corporal (IMC)

En nuestro estudio, la SG, el TP y la SLP tienden a ser superiores a partir del primer año en los pacientes con $IMC=18,5-24,9Kg/m^2$ frente a $IMC\geq 25Kg/m^2$ según las curvas de supervivencia por el método de Kaplan y Meier, aunque la diferencia no es estadísticamente significativa. Sin embargo, al separar pacientes obesos de pacientes con sobrepeso, generando tres categorías (normopesos, con sobrepeso y obesos), la tendencia observada con el IMC desaparece, incluso los pacientes obesos tienden hacia mejores resultados que los pacientes con sobrepeso.

Esta tendencia también desaparece en el análisis multivariante, que muestra que el riesgo relativo, tanto de fallecer como de progresión de la enfermedad, tras ajustar por tipo de tumor e intención terapéutica, es prácticamente similar en pacientes obesos o con sobrepeso respecto de los pacientes normopesos.

En el grupo de pacientes con $IMC=18,5-24,9Kg/m^2$, el 53,5% tenían cáncer de pulmón y un paciente cáncer de vejiga. El resto eran pacientes con cáncer de endometrio y cérvix con mejor pronóstico que el cáncer de pulmón. Además, el 51,2% de los pacientes recibieron quimioterapia paliativa, mientras que el 48,8% recibieron quimioterapia adyuvante o neoadyuvante, con mejor pronóstico que la anterior.

El 77,4% de los pacientes con $IMC=24,9-29,9Kg/m^2$ tenían cáncer de pulmón y un paciente cabeza y cuello, que son dos tipos de tumor con los peores pronósticos, junto con el de vejiga. Esta proporción es superior a la observada en los pacientes con $IMC=18,5-24,9Kg/m^2$. Además, en el 67,7% de los pacientes de este grupo la quimioterapia se administró con intención paliativa, proporción también superior a la obtenida en el grupo de $IMC=18,5-24,9Kg/m^2$. Pensamos que ambos, tipo de tumor e intención terapéutica, contribuyen a que el grupo de pacientes con sobrepeso haya obtenido peor pronóstico que el grupo de pacientes normopesos.

En el caso de pacientes con $IMC \geq 30Kg/m^2$, el 66,7% eran pacientes con cáncer de pulmón, proporción inferior a la obtenida en el grupo con $IMC=24,9-29,9Kg/m^2$ y ninguno de ellos con cáncer de vejiga o cabeza y cuello. A pesar de que el 75,0% recibieron quimioterapia paliativa, pensamos que el tipo de tumor en este caso ha contribuido a obtener mejores resultados que el grupo con $IMC=24,9-29,9Kg/m^2$.

En cuanto a la TR, tampoco existe diferencia por grupos de IMC, por lo que

Por lo tanto, consideramos que las diferentes proporciones de pacientes con cáncer de pulmón, vejiga y cabeza y cuello entre los diferentes grupos de IMC, así como la diferente proporción de pacientes con quimioterapia paliativa, justifican las diferencias encontradas entre pacientes normopesos, con sobrepeso y obesos, no siendo el IMC por sí solo variable explicativa de la supervivencia y que la efectividad del tratamiento antineoplásico que incluye carboplatino no varía en función del IMC en nuestros pacientes, al dosificar el mismo utilizando el peso real en la fórmula de Cockcroft-Gault.

En cuanto a toxicidad, el 45,3% de los pacientes incluidos en nuestro estudio sufrieron algún retraso en los ciclos previstos por toxicidad. Por grupos de IMC, éstos ocurrieron en el 39,5% de los pacientes obesos o con sobrepeso y en el 51,2% del grupo de normopesos. Esto provocó un total de 61 retrasos de tratamiento sobre los

325 ciclos potenciales de sufrir retrasos. En total se retrasaron el 14,9% de los ciclos del grupo de normopesos y el 22,9% de los ciclos del grupo de sobrepeso/obesidad.

A pesar de que el riesgo de sufrir algún retraso de ciclo de quimioterapia frente a no sufrirlo, ajustado por la intención terapéutica, es un 46,6% superior en el grupo de obesos y con sobrepeso, no existen diferencias significativas respecto de normopesos. Quizás esta tendencia hacia un mayor número de retrasos en obesos o con sobrepeso se deba al grupo de obesos, con un mayor número de ciclos retrasados frente a los pacientes normopesos, al separar pacientes obesos de pacientes con sobrepeso, generando tres categorías (normopesos, con sobrepeso y obesos).

No obstante, en el análisis multivariante, desaparece la asociación entre el IMC con las tres categorías, al ajustar por intención terapéutica. Los autores atribuimos esta falta de asociación del IMC con el número de retrasos de ciclos de quimioterapia a la asociación significativa que existe entre la intención terapéutica y el número de retrasos (intención paliativa se asocia a mayor número de retrasos), puesto que el 75,0% de los 12 pacientes obesos de nuestro estudio estaban tratados con quimioterapia paliativa, frente al 67,7% de los pacientes con sobrepeso y al 51,2% de los pacientes normopesos.

En cuanto a reducciones de dosis de quimioterapia, el 20,9% de los pacientes sufrieron alguna reducción. Por grupos de IMC, las reducciones ocurrieron, en la misma proporción, en el 20,9% de los pacientes obesos o con sobrepeso y en pacientes normopesos. En total, se registraron 20 ciclos con reducción de dosis sobre los 325 ciclos potenciales de sufrir reducciones de dosis. En total se realizaron reducciones de dosis en el 6,5% de los ciclos del grupo de normopesos y el 5,7% de los ciclos del grupo de sobrepeso/obesidad, sin diferencia estadísticamente significativa en el riesgo de reducción de dosis entre ambos grupos.

Como era de esperar, puesto que la mayor parte de retrasos de ciclos y reducciones de dosis se deben a toxicidad hematológica, no hemos observado diferencia estadísticamente significativa en la proporción de pacientes que experimentaron toxicidad hematológica grado 3-4, neutropenias febriles inclusive, entre pacientes obesos o con sobrepeso respecto de normopesos.

De esta forma, consideramos que la toxicidad del tratamiento quimioterápico que incluye carboplatino no varía en función del IMC, al dosificar el mismo utilizando el peso real en la fórmula de Cockcroft-Gault, al igual que ocurre en el caso de la efectividad.

Otros autores han publicado acerca de diferencias en cuanto a efectividad y toxicidad entre grupos de IMC, como se discute a continuación:

García *et al.* (García M, 2007) estudiaron la relación entre sobredosificación de carboplatino en el primer ciclo (entendida como diferencias estadísticamente significativas entre la dosis recibida calculada con peso real y dosis teórica calculada con peso ajustado) y el número de reducciones de dosis en los ciclos posteriores por toxicidad, en pacientes con diferentes tipos de tumor, incluyendo pulmón, vejiga y ovario. Únicamente parte de los pacientes con $IMC \geq 27 \text{Kg/m}^2$ resultaban sobredosificados según este cálculo, sin poder establecer tampoco estos autores asociación entre la sobredosificación teórica y las reducciones de dosis de quimioterapia. El IMC de 27Kg/m^2 que utilizaron para definir sobrepeso/obesidad ha sido utilizado por otros autores y según la Sociedad Española de Nutrición Parenteral y Enteral (SENPE) y la Sociedad Española de Geriatria y Gerontología, sería el recomendado en población anciana (SENPE-SEGG, 2015). No obstante, el IMC más utilizado en estudios con pacientes oncológicos para definir sobrepeso/obesidad es de 25Kg/m^2 , que es el que hemos utilizado en el presente estudio.

Barrett *et al.* (Barrett SV, 2008) analizaron los resultados del ensayo clínico Scottish Randomised Trial in Ovarian Cancer (SCOTROC) I study, un estudio fase III en que se evalúa la eficacia de carboplatino/paclitaxel frente a carboplatino/docetaxel en 1.077 pacientes (582 normopesas, 305 con sobrepeso y 129 obesas) con cáncer peritoneal o de ovario estadios IC-IV: compararon los resultados de SLP y SG según el IMC de los pacientes, sin observar, como en nuestro estudio, diferencias entre pacientes normopesos, pacientes con sobrepeso y pacientes obesos. La dosis de carboplatino se calculó con la fórmula de Calvert, midiendo la TFG con isótopos radiactivos o estimando el CICr mediante el método de la recogida de orina de 24 horas.

Estos dos métodos no necesitan emplear la variable peso y obtienen una estimación de la función renal más exacta que las estimaciones mediante fórmulas. Por

lo tanto, según los resultados de Barrett *et al.*, si hubiese diferencias entre grupos de IMC en estudios que hayan estimado la TFG mediante fórmulas matemáticas, podrían deberse a las variables utilizadas en dichas fórmulas, como ocurre al seleccionar el peso real, ideal o ajustado.

Wright *et al.* (Wright JD, 2008), como parte del GOG, estudiaron de forma retrospectiva 387 pacientes con cáncer de ovario epitelial tratadas con carboplatino y paclitaxel para evaluar las diferencias, en cuanto a toxicidad y efectividad, entre grupos de IMC (194 normopesas, 122 con sobrepeso y 71 obesas). El cálculo de dosis de carboplatino fue a partir de la Fórmula de Calvert, con la TFG estimada con la fórmula de Jelliffe, que no incluye el peso como variable.

En cuanto a efectividad, observaron una tendencia a una menor SLP en obesos. En cuanto a toxicidad, observaron menos trombocitopenias, leucopenia y granulocitopenias moderadas o severas en obesas que en normopesas. El porcentaje de pacientes con retrasos de ciclo fue del 69,1% en normopesos frente a un 49,2% en obesos o con sobrepeso (40,9% obesos, 54,1% sobrepeso). Así mismo, el porcentaje de pacientes con reducciones dosis fue del 34% en normopesos frente a un 17% en obesos o con sobrepeso (21,1% obesos, 14,8% sobrepeso). Las diferencias en cuanto a reducciones y retrasos resultaron estadísticamente significativas entre grupos de IMC.

Los resultados obtenidos por Wright *et al.*, en cuanto a efectividad y toxicidad, les llevó a plantearse si estarían infradosificando en obesas y a que deberían realizar más estudios utilizando fórmulas que incluyan el peso en el cálculo de dosis de carboplatino. De hecho, el mismo grupo (GOG), recomendó más tarde utilizar la fórmula de Cockcroft-Gault para estimar la TFG en el cálculo de dosis de carboplatino (O’Cearbhaill R, 2012).

Kashiwabara *et al.* (Kashiwabara K, 2013) estudiaron retrospectivamente a 127 mujeres con cáncer de pulmón no microcítico tratadas con carboplatino y paclitaxel (42 mujeres obesas o con sobrepeso, 85 normopesas). Utilizaron el peso real en la fórmula de Cockcroft-Gault y además, recalcularon la dosis teórica de carboplatino que debían haber recibido los pacientes teniendo en cuenta el CICr máximo recomendado por la ASCO (125mL/min).

No observaron diferencias entre ambos grupos de IMC, en cuanto a TR, Supervivencia Libre de Enfermedad y SG.

Tampoco observaron diferencias en el número de ciclos retrasados, con un porcentaje de dos o más retrasos en el 90% de los pacientes obesos o con sobrepeso y del 85% en normopesos. Las reducciones de dosis llegaron a ocurrir en el 50% de los pacientes obesos/con sobrepeso y el 21% de los normopesos en el segundo ciclo, aunque sin diferencias estadísticamente significativas. La única toxicidad que fue estadísticamente significativa entre grupos de IMC fueron las neutropenias grado 4 en el segundo ciclo que motivaron reducciones de dosis, superiores en el grupo de obesos o con sobrepeso. Por otro lado, cuando compararon dosis recibidas con dosis calculadas con la recomendación de la ASCO, no encontraron diferencias en la frecuencia de neutropenias encontradas en el grupo que estaría sobredosificado respecto al normodosificado.

Con los resultados obtenidos en su estudio en cuanto a efectividad y toxicidad, Kashiwabara *et al.* recomendaron emplear el peso real en la fórmula de Cockcroft-Gault en obesos y con sobrepeso puesto que consideraron que no está aumentado el riesgo de toxicidad relacionado con la dosis.

Llama la atención el porcentaje elevado de retrasos de ciclos en ambos grupos de IMC encontrados por Kashiwaraba *et al.*, así como el elevado porcentaje de retrasos en normopesos que encontraron Wright *et al.* En nuestro estudio, no hemos obtenido porcentajes de pacientes con retrasos de ciclos tan elevados.

Una posible explicación de estas diferencias podría ser las dosis de carboplatino administradas: mientras que en nuestro estudio el 86% de los pacientes llevaban pauta de carboplatino AUC 5, en el estudio de Kashiwabara *et al.* el AUC era de 6 y en el de Wright *et al.* de 7,5.

De hecho, Gómez *et al.* (Gómez D, 2011) encontraron una proporción de retrasos (18% de los ciclos) y una proporción de reducciones de dosis (11% de los ciclos) más en consonancia a la nuestra, en un estudio que evaluaba la toxicidad y adherencia en cáncer de pulmón no microcítico de un esquema que incluía carboplatino (CICr con la fórmula de Cockcroft-Gault en la fórmula de Calvert) en el que la mayoría de pacientes (84,0%) llevaron pauta de carboplatino de 5.

Wright *et al.* observaron mayor proporción de pacientes con retrasos de ciclos y reducciones de dosis en normopesos, al contrario que Kashiwabara *et al.*. En nuestro estudio los resultados en cuanto a pacientes con retrasos de ciclos apuntan hacia la misma dirección que los de Kashiwabara *et al.* y de forma contraria a los de Wright *et al.*, aunque sin significación estadística en nuestro caso, respecto a este último estudio.

Sin embargo, nuestros resultados previos obtenidos en el grupo de pacientes con cáncer de ovario incluidos en este estudio (Cuesta C, 2015), mostraron un riesgo relativo de sufrir un retraso de ciclo o reducción de dosis de 4,2 veces y 1,2 veces, respectivamente, superior en las pacientes con normopeso, lo que va en consonancia con el estudio de Wright *et al.*, también realizado en cáncer de ovario. Estos resultados previos los obtuvimos sin ajustar por las variables explicativas que pudieron influir en los resultados de toxicidad, mientras que en el presente estudio, se ha tenido en cuenta el factor tipo de tumor mediante análisis multivariante.

Es interesante el trabajo de Denduluri *et al.* (Denduluri N, 2015), que estudiaron retrasos de ciclos, reducciones de dosis e intensidad de dosis relativa en más de 16.000 pacientes con diferentes tipos de tumores tratados con diferentes esquemas de quimioterapia. Observaron entre un 22,9% y un 88,4% de pacientes con retrasos de ciclos y entre un 22,3% y un 93,11% de reducciones de dosis, lo que muestra un amplio margen en el número de estos eventos en función del esquema de quimioterapia pautado y del tipo de tumor. Además, la proporción de reducciones de dosis la calcularon respecto al esquema planificado para cada paciente al inicio de la quimioterapia y respecto del régimen estándar. Ambas formas de calcular la proporción de reducciones de dosis mostraron valores muy diferentes, asimilándose más a nuestros resultados la proporción de reducciones de dosis calculada respecto del régimen planificado, que es la que hemos utilizado.

b) Tipo de tumor

Tal como era de esperar según los datos de mortalidad del informe Globocan 2012 (Ferlay J, 2013), los pacientes incluidos con cáncer de pulmón son los que han

mostrado peor pronóstico, sobretodo, comparándolos con los grupos de pacientes con neoplasias de ovario y endometrio.

Según este informe, la mortalidad por cáncer en España fue encabezada en 2012 por el cáncer de pulmón, con una tasa estandarizada por edad de 22,8 casos por cada 100.000 habitantes y año. En orden de mayor a menor mortalidad, teniendo en cuenta los tipos de cáncer que aparecen en nuestro estudio, al cáncer de pulmón le sigue el cáncer de vejiga, el de cabeza y cuello y muy por detrás, el cáncer de ovario. En nuestro estudio sólo hay un paciente con cáncer de vejiga y otro con cáncer de cabeza y cuello, por lo que consideramos que no podemos aportar conocimiento de la SG de estos pacientes, lo cual tampoco era nuestro objetivo.

En cuanto a la progresión de la enfermedad, la tendencia que observamos es de un TP menor en los tumores de cabeza y cuello y los de vejiga, con respecto de los de pulmón. Igual que en el caso de la SG, consideramos que no disponemos de un número de pacientes adecuado para describir la progresión en estos tipos de tumores.

En lo que se refiere a toxicidad, en el análisis multivariante desaparece la tendencia hacia un menor riesgo de retrasos de ciclo de tratamiento en pacientes con cáncer de ovario. Tampoco hay diferencias en cuanto a reducciones de dosis por tipo de tumor.

En el estudio de Denduluri *et al.* (Denduluri N, 2015), al que nos hemos referido en el apartado anterior, los retrasos de ciclos de quimioterapia y las reducciones de dosis de carboplatino fueron más frecuentes en pacientes con cáncer colorrectal, pulmón no microcítico y ovario, que en cáncer de mama, lo que nos muestra una diferencia por tipo de tumor, sobretodo respecto del cáncer de mama. No obstante, los esquemas estudiados incluyen citotóxicos muy diferentes, y sólo un esquema de pulmón y uno de ovario incluye carboplatino, por lo que lo interesante de este estudio es que la proporción de pacientes con retrasos de ciclos o reducciones de dosis parece similar entre cáncer de pulmón no microcítico y cáncer de ovario, que comprenden la mayor parte de nuestros pacientes, lo que está en consonancia con la falta de asociación observada en nuestro estudio entre el tipo de tumor y estas dos medidas de toxicidad.

c) Edad

Según nuestros resultados, la edad se asocia a una SG menor y a una progresión más rápida de la enfermedad, aunque en el análisis multivariante, la asociación desaparece. En cuanto a respuesta al tratamiento, tampoco existen diferencias por edad entre los pacientes que responden y los que no responden al tratamiento.

Por grupos de IMC, la mediana de edad es de 69,1 años en el grupo de pacientes obesos o con sobrepeso, mientras que en el grupo de normopesos la mediana de edad es de 64,3 años. Los autores pensamos que la diferencia de medianas de edad entre ambos grupos de IMC (4,8 años), aunque sea estadísticamente significativa, como se expresa en los resultados, no es clínicamente relevante.

Según el informe Globocan 2012 (Ferlay J, 2013), en España la mortalidad por cáncer en el grupo de edad entre 15 y 39 años fue de 9,2 casos por cada 100.000 habitantes y año en 2012, aumentando progresivamente de forma que en el grupo de entre 60 y 64 años la mortalidad fue de 365,2 casos por cada 100.000 habitantes y año, entre 65 y 69 años de 513,7 y en el grupo entre 70 y 74 años, llegó a ser de 711,9 casos por cada 100.000 habitantes y año.

La causa de la falta de asociación entre la edad y la supervivencia y TP en el análisis multivariante de nuestro estudio la atribuimos, por un lado, a la asociación entre el tipo de tumor y la edad y por otro, a la asociación entre la intención terapéutica y la edad, que hacen que la edad desaparezca como variable explicativa en el modelo final.

El 55,8% de nuestros pacientes se encuentran entre los 65 y 74 años de edad, siendo el paciente más joven una mujer de 32 años con cáncer de cérvix y el de mayor edad un varón de 81 años con cáncer de pulmón. El 87% de los pacientes de nuestro estudio son pacientes con cáncer de pulmón o de ovario (64% y 23%, respectivamente), con diferencias importantes en la edad: la mediana de edad de los pacientes con cáncer de pulmón es de 69,6 años (RIC=9,2), mientras que la mediana de edad de los pacientes con cáncer de ovario es de 55,2 años (RIC=17,3). Los pacientes con cáncer de pulmón han mostrado una SG y una SLP significativamente

inferior a los pacientes con cáncer de ovario, por lo que consideramos que la variable que está relacionada con la efectividad en nuestro estudio no es la edad sino el tipo de tumor.

Por otro lado, la mediana de edad de los pacientes con quimioterapia paliativa (66,7 años, RIC=10,2) es superior sobretodo a la de los pacientes con quimioterapia adyuvante (54,6 años, RIC=17,9), por lo que la asociación entre la edad y la intención terapéutica puede hacer desaparecer la edad del análisis multivariante, como variable explicativa.

En cuanto a toxicidad, el grado de mielosupresión (leve, moderada o grave) de los agentes citotóxicos depende del propio fármaco, pero también depende en parte de características del paciente, entre las que se encuentra la edad superior a 65 años, como se indica en la introducción. En nuestro estudio, el grupo de normopesos se sitúa por debajo de los 65 años y el grupo de obesos o con sobrepeso por encima de dicha edad. A pesar de ello, la diferencia entre el número de pacientes que muestran toxicidad hematológica grados 3-4 no es diferente según los pacientes tengan más o menos de 65 años y el análisis multivariante muestra que no existen diferencias en el número de retrasos de ciclos ni reducciones de dosis en relación con la edad. Por ello, los autores pensamos que en el caso de la toxicidad, la diferencia de medianas de edad entre ambos grupos tampoco es clínicamente significativa.

d) Género

En nuestro estudio hemos observado diferencias por género en la SG, TP y SLP de nuestros pacientes, siendo superiores estas variables en mujeres. Sin embargo, en el análisis multivariante de las variables de efectividad, el género desaparece. En cuanto a la TR, no existen diferencias por género.

Según los datos del informe Globocan 2012, la mortalidad en 2012 fue superior en varones que en mujeres: hubo 63.579 muertes por cáncer en varones y 39.183 muertes por cáncer en mujeres, y el riesgo de morir por cáncer antes de los 75 años de edad es del 14,1% en varones y del 6,7% en mujeres.

El 64% de los pacientes incluidos en nuestro estudio son pacientes con cáncer de pulmón, tumor con mayor incidencia en hombres (52,5 casos por cada 100.000 habitantes y año) que en mujeres (11,3 casos por cada 100.000 habitantes y año) (Ferlay J, 2013), lo que coincide con nuestros resultados puesto que el 76,4% de los pacientes con cáncer de pulmón eran varones. El siguiente tumor más frecuente entre nuestros pacientes, el cáncer de ovario, es exclusivo de mujeres y como se ha mencionado anteriormente, cuenta con un pronóstico mucho más favorable que el cáncer de pulmón, por lo que no es de extrañar, que la asociación género y efectividad desaparezca cuando ajustamos por tipo de tumor.

Además, tampoco hemos observado asociación entre las variables de efectividad en los pacientes con cáncer de pulmón, lo que atribuimos a la elevada proporción de pacientes con quimioterapia paliativa (72,7% de nuestros pacientes), con peor pronóstico que la quimioterapia con intención curativa.

En cuanto a toxicidad, no observamos diferencias en el número de retrasos de ciclos de quimioterapia ni reducciones de dosis en relación con el género.

Por todo ello, la diferencia de proporciones de varones y mujeres entre grupos de IMC, con un 66,4% de varones en el grupo de obesos o con sobrepeso y un 34,9% en el grupo de normopesos, no influye en los resultados de efectividad ni de toxicidad.

e) Estado funcional (performance status, PS) por la escala ECOG

Al comparar la SG, TP y SLP por estado funcional en nuestro estudio, se observan diferencias significativas. La mayor SG corresponde a un ECOG de 0, mientras que los pacientes que progresan de forma más rápida y tienen una menor SLP son los que tienen un ECOG de 1. Sin embargo, en el análisis multivariante, el ECOG desaparece.

Además, en el caso de que el ECOG hubiese influido en los resultados de eficacia de nuestro estudio, habría afectado por igual a ambos grupos de IMC. El 44,2% de nuestros pacientes tenían un ECOG de 0, el 43,0% tenían un ECOG de 1 y

el 12,8% un ECOG de 2, siendo la diferencia en las proporciones de pacientes con cada estado funcional entre ambos grupos de IMC no significativa.

El estado funcional es factor pronóstico en tumores como el cáncer de pulmón. Sin embargo, en nuestro estudio no observamos esta relación, quizás porque el tamaño de la muestra no sea el suficiente para detectarla.

En cuanto a toxicidad, tampoco observamos diferencias en el número de ciclos retrasados ni reducciones de dosis en relación con el estado funcional. La toxicidad hematológica grados 3-4 o neutropenias febriles fue similar entre ECOG 0 y 1 y nula para los pacientes con ECOG 2.

f) Intención terapéutica

Como hemos mencionado en los apartados anteriores, los pacientes con quimioterapia paliativa tienen peor supervivencia que los pacientes con quimioterapia curativa (neoadyuvante o adyuvante) y una progresión más rápida, lo que conlleva una peor SLP, tal y como es esperable dado el contexto clínico. Esta tendencia se mantiene en nuestro estudio en el análisis multivariante. En los pacientes con cáncer de pulmón, la falta de asociación entre la supervivencia y la intención terapéutica la atribuimos al bajo número de pacientes en adyuvancia.

En cuanto a la TR, la diferencia observada entre quimioterapia neoadyuvante y paliativa, con peor TR en paliativa, puede deberse a las diferencias de dosis empleadas, superiores en el caso de la neoadyuvante. El objetivo de la quimioterapia paliativa no es curar la enfermedad, a diferencia de la quimioterapia adyuvante o neoadyuvante. El objetivo es paliar los síntomas, mejorar la calidad de vida del paciente. Por ello es esperable que la TR no sea muy elevada.

La TR en quimioterapia adyuvante no difiere mucho de la quimioterapia paliativa. En un principio, cabría esperar que la TR en adyuvancia fuese del 0%, como ocurre en nuestros pacientes con cáncer de pulmón. Una vez extirpado el tumor, no sería esperable una respuesta en términos de reducción del mismo. Sin embargo, los

pacientes que responden en este estudio son pacientes con cáncer de ovario, tumor en el que tras la cirugía, la eliminación de tejido tumoral puede no ser completa.

En cuanto a toxicidad, también se observa un mayor número de ciclos retrasados, aunque no de dosis reducidas, en pacientes con quimioterapia paliativa, frente a la quimioterapia neoadyuvante. Esta relación se mantiene en el análisis multivariante.

La mayor proporción de retrasos observados en intención paliativa está relacionado con la mayor toxicidad observada, puesto que el 68% de los pacientes que sufren toxicidad hematológica grados 3-4 o neutropenias febriles llevaron quimioterapia paliativa.

g) AUC de carboplatino

No hemos encontrado diferencia estadísticamente significativa en las medidas de efectividad entre los pacientes que llevaron pauta un AUC 4, 5 o 6 de carboplatino, ni en el total de nuestros pacientes ni en el grupo de pacientes con cáncer de pulmón.

Tampoco hemos observado diferencias entre el número de retrasos y reducciones de dosis en relación con el AUC. La proporción de pacientes que mostraron toxicidad hematológica fue del 33,3% en pacientes con AUC 4 de carboplatino, del 21,6% en pacientes con AUC 5 y del 22,2% en pacientes con AUC 6.

Como se ha mencionado en la introducción de este estudio, las AUC recomendadas para el carboplatino son entre 5-7 al utilizar carboplatino en monoterapia sin tratamiento previo y entre 4-6 en pacientes tratados previamente. En combinación, las AUC buscadas son entre 4-6. En nuestro estudio sólo hay un paciente con carboplatino en monoterapia, por lo que lo esperado es que las AUC de carboplatino pautadas se encuentren entre 4-6. La elección de un AUC de 4, 5 o 6, depende de una serie de criterios clínicos, como el estado funcional, la existencia de comorbilidades y el hemograma basal, que se escapan del objetivo de este estudio.

Según la bibliografía científica, la relación del AUC del carboplatino con la toxicidad es clara, mientras que la relación con la efectividad es confusa (Duffull SB 1997; Jodrell DI 1992). El 86% de nuestros pacientes llevó pautado un AUC de 5, tan sólo tres llevaron un AUC de 4 y nueve un AUC de 6. En los pacientes con cáncer de pulmón, la proporción de pacientes con AUC de 5 llegó a ser del 91%. Por ello, consideramos que a partir de nuestro estudio es difícil establecer relación entre AUC y efectividad o toxicidad, puesto que es una limitación el bajo número de pacientes con AUC diferente de 5.

h) Creatinina sérica (Crs)

No hemos observado asociación entre la Crs y el TP, SLP ni TR, aunque sí que observamos una peor SG al aumentar la Crs. Sin embargo, esta asociación desaparece en el análisis multivariante. En los pacientes con cáncer de pulmón, tampoco se observa asociación entre la Crs y las variables de efectividad estudiadas.

Tampoco hemos observado diferencias en retrasos de ciclos o reducciones de dosis en relación con la Crs.

La Crs es una de las características basales que muestra diferencia estadísticamente significativa entre grupos de IMC. Esta diferencia puede ser debida a la mayor proporción de varones en el grupo de obesos/sobrepeso (66,4%) frente al grupo de normopesos (34,9%). Los varones tienden a mayores valores de la Crs, puesto que es un producto de la degradación muscular y la proporción de masa muscular es superior en varones que en mujeres.

Los valores de Crs en suero o plasma esperados en mujeres son entre 0,5-1,1mg/dL, mientras que en varones son entre 0,7-1,3mg/dL (Tietz NW, 1995).

Por tanto, los valores de Crs de base en ambos grupos de IMC podemos considerar que entran dentro de la normalidad en una muestra en la que la proporción de varones en obesos/sobrepeso es superior al grupo de normopesos y no consideramos que existan diferencias entre grupos que puedan influir en nuestros resultados. En todo caso, la influencia sería de las diferencias de género en cada

grupo de IMC, variable comentada previamente. De hecho, en el grupo de pacientes con cáncer de ovario cuyos resultados publicamos previamente, no se encontró diferencia estadísticamente significativa en la Crs entre grupos de IMC (Cuesta C, 2015).

En cuanto a la peor SG observada en relación con la Crs en el análisis bivalente, consideramos que esta asociación desaparece en el multivariante tras ajustar por tipo de tumor porque el 95,5% de los varones tenían cáncer de pulmón, tumor con los peores resultados de supervivencia.

i) CICr<60mL/h (alteración de la función renal)

La mielosupresión causada por carboplatino puede ser grave en pacientes que han recibido previamente o de forma concomitante otros agentes citotóxicos mielosupresores (especialmente cisplatino) o radioterapia, y en aquellos pacientes con la función renal alterada (Micromedex, 2015, ASHP, 2012).

Por ello las variables CICr<60mL/min, pacientes tratados los 12 meses previos y esquema de quimioterapia sólo las hemos incluido en el aparatado de toxicidad.

Hemos considerado una tasa de filtración glomerular (TFG)<60mL/min, estimada como CICr<60mL/min como marcador de función renal alterada. Aunque por sí solo no diferencia insuficiencia renal aguda de insuficiencia renal crónica (IRC), es un marcador de la filtración glomerular. El carboplatino se elimina mayoritariamente de esta forma. Además, en la IRC, hay un déficit de epoetina endógena que repercute en un déficit en la eritropoyesis, originando anemia. En este trabajo no hemos estudiado la IRC como factor de riesgo de mielotoxicidad, puesto que la definición de IRC incluye una TFG<60mL/min y lesión renal (anomalías estructurales o funcionales del riñón durante al menos tres meses), variable no recogida en nuestro estudio.

Veinte pacientes (23,3%) tenían un CICr<60mL/min en el momento basal, antes del inicio del tratamiento con quimioterapia, 11 de los cuales pertenecían al grupo de obesos/con sobrepeso. De ellos, un paciente sufrió una reducción de dosis y un retraso de ciclo de tratamiento, otro paciente una reducción de dosis y otros dos

pacientes un retraso de ciclo cada uno. De los nueve pacientes normopesos con $\text{ClCr} < 60 \text{ mL/min}$, dos de ellos sufrieron una reducción y un retraso de ciclo de quimioterapia, uno sufrió tres retrasos de ciclo y dos un retraso de ciclo. Además, la proporción de pacientes con $\text{ClCr} < 60 \text{ mL/min}$ en el grupo de obesos o con sobrepeso que mostraron toxicidad hematológica grados 3-4, neutropenias febriles inclusive, fue inferior que en el grupo de normopesos (31,6% frente a 68,4%, respectivamente).

En nuestro estudio no hemos observado relación entre función renal alterada y el número de ciclos retrasados o reducciones de dosis ni toxicidad hematológica grados 3-4, lo cual es esperable puesto que las dosis de carboplatino que recibieron los pacientes la calculamos con la fórmula de Calvert, teniendo en cuenta la función renal.

j) Primera línea de tratamiento y Tratados en los 12 meses previos al inicio del tratamiento con carboplatino

No hemos observado asociación entre que el paciente se haya tratado previamente o sea naive para quimioterapia y las variables de efectividad, SG, TP, SLP y TR. Tan sólo una tendencia a progresar más rápidamente en los pacientes que son tratados con segundas o posteriores líneas de quimioterapia. Tampoco hemos observado asociación en los pacientes con cáncer de pulmón.

No hemos recogido las líneas previas de tratamiento quimioterápico, sólo si el paciente fue tratado previamente con quimioterapia o radioterapia o no lo fue. De los 21 pacientes que habían recibido tratamiento previo, diez llevaron otra línea de quimioterapia, entre dos semanas y dos años antes (47,6%) de iniciar el tratamiento actual; ocho pacientes recibieron radioterapia previamente, entre dos semanas y cinco años antes (38,1%) y tres pacientes (14,3%) llevaron quimioterapia y radioterapia entre uno y dos años antes.

Los pacientes que recibieron previamente cisplatino y que se sustituyó por carboplatino por toxicidad dentro de la misma línea, se han incluido como naive si con el inicio del esquema con cisplatino iniciaron la primera línea de quimioterapia, y como

tratados previamente si ya había recibido antes del cisplatino otra línea de quimioterapia.

Estudiar el efecto de la quimioterapia previa, frente a radioterapia previa, quimioterapia y radioterapia previa y los no tratados previamente, no es objetivo de este estudio, ni consideramos adecuado realizarlo con tan pocos pacientes con tratamiento previo diferente, como se acaba de exponer.

No obstante, de los 86 pacientes, 68 no habían sido tratados previamente ni con quimioterapia ni con radioterapia, lo cual supone que gran parte de nuestros pacientes (79,1%) eran naive. En estos pacientes, se observa una menor tendencia a la progresión.

En cuanto a la toxicidad, la variable que hemos seleccionado difiere de la anterior porque hemos acotado a los 12 meses previos, considerando que más allá de los 12 meses, la influencia de la quimioterapia en la toxicidad puede ser la misma que un paciente tratado por primera vez.

Son factores de sufrir mielotoxicidad más grave los pacientes tratados previamente con quimioterapia, pero sobretudo los que son tratados con cisplatino. Por ello, en el caso de la toxicidad hemos analizado por separado la influencia del tratamiento previo con cisplatino, en la misma línea de quimioterapia.

Nuestro estudio no muestra diferencia en cuanto a número de ciclos retrasados o reducciones de dosis en relación con que los pacientes hayan sido tratados en 12 meses previos con quimioterapia o radioterapia, ni con que hayan recibido cisplatino previamente.

La toxicidad hematológica grados 3-4 o neutropenias febriles fueron más frecuentes en pacientes no tratados en los 12 meses previos ni con cisplatino, aunque sin significación estadística, lo que lo atribuimos al elevado número de pacientes que no han sido tratados previamente y no a un mayor riesgo de toxicidad.

k) Esquema de quimioterapia

No hemos observado diferencias significativas en el número de ciclos retrasados entre pacientes con un esquema de quimioterapia que incluyó gemcitabina, pemetrexed o vinorelbina, además de carboplatino, frente a los que llevaron un esquema que incluyó paclitaxel, además de carboplatino. Sí hemos observado diferencias entre los pacientes que llevaron un esquema de quimioterapia que incluyó etopósido frente a los que llevaron un esquema de quimioterapia que incluyó paclitaxel, siendo el riesgo de retraso más del doble en los pacientes que llevaron pautado etopósido, frente a los que llevaron paclitaxel, además de carboplatino. No obstante, las diferencias desaparecen en el análisis multivariante, donde la única variable explicativa que queda es la intención terapéutica.

No obstante, el 50% de los pacientes con toxicidad grado 3-4 tratados con carboplatino y paclitaxel, sufrieron anemia o leucopenia grado 3-4. Éstas no ocasionaron retrasos de ciclos o reducciones de dosis por sí solas, puesto que, en el caso de la anemia grado 3-4, se trataron con transfusiones el mismo día, previamente a la administración del ciclo. Por ello, las diferencias en toxicidades por esquema de quimioterapia no se ven reflejadas en diferencias en el número de retrasos de ciclo o reducciones de dosis.

En cuanto a reducciones de dosis no hemos observado diferencias en relación al citotóxico que acompañó a carboplatino en el esquema de quimioterapia.

En ambos casos, reducciones y retrasos, no hemos observado diferencias entre grupos de IMC, ni al ajustar por intención terapéutica en el caso de retrasos de ciclos, como se observa en los resultados presentados.

1) Intensidad de dosis relativa (IDR) de carboplatino y pacientes que no alcanzan el 85% de la IDR

En nuestro estudio, existe tendencia a una progresión más rápida y una supervivencia menor al disminuir la intensidad de dosis relativa (IDR), es decir, al disminuir la dosis que recibe un paciente en el tiempo respecto de la que tenía programada en un principio cuando se pautó el esquema de quimioterapia. No

obstante, esta tendencia no es estadísticamente significativa y de hecho, desaparece en el análisis multivariante.

Teniendo en cuenta la proporción de pacientes que recibieron menos del 85% de la dosis programada (IDR<85%), la SG es inferior a los que recibieron al menos el 85%. Además, existe una tendencia a una progresión más rápida en los pacientes que recibieron menos del 85% de la dosis programada. No obstante, esta tendencia no es estadísticamente significativa y desaparece en el análisis multivariante, igual que desaparece la asociación con la SG.

Con la TR no hemos observado asociación, ni con la IDR ni con que los pacientes hayan recibido al menos el 85% de la dosis.

Como se ha comentado previamente en la introducción, en la literatura científica aparece documentada una relación positiva entre la IDR y la TR al tratamiento en algunos tumores como el cáncer de mama y en los linfomas, mientras que una IDR por encima del 85% es un factor predictivo positivo para la SG y el TP de la enfermedad (Lyman GH, 2009).

Además, esta relación entre la IDR y la respuesta se ha visto tanto en neoadyuvancia, adyuvancia y en quimioterapia paliativa y tanto en estadios tempranos como avanzado de la enfermedad.

En cáncer de mama metastásico la relación entre la IDR y la tasa de respuesta queda constatada en una revisión realizada por Hryniuk (Hryniuk W, 1984). En quimioterapia adyuvante en cáncer de mama también se ha observado un incremento en la supervivencia en relación con la ID (Wood WC, 1994). En neoadyuvancia, se ha relacionado una mayor IDR (concretamente el mantenimiento de una IDR por encima del 75%) con una mayor SG y mayor TR en pacientes con cáncer de cabeza y cuello localmente avanzado (Campo M, 2002).

Una IDR por encima del 85% se ha asociado a una mayor SG y SLP, en cáncer de mama, colorrectal, pulmón, ovario o linfomas, en estadios tempranos (I-III) (Lyman GH, 2009).

Pero la relación entre IDR y respuesta no sólo aparece como positiva en la literatura científica. Así, McGuire *et al.* no observaron mayor respuesta (TR, SLP o SG) con dosis densas de quimioterapia (mayor dosis por unidad de tiempo) en adyuvancia en cáncer de ovario (McGuire WP, 1995), aunque sí una mayor toxicidad. Lewis IJ *et al.* tampoco observaron una mayor SG ni SLP al utilizar dosis densas (reducción del intervalo entre ciclos) en osteosarcoma no metastásico (Lewis IJ, 2007).

En cáncer de pulmón, microcítico y no microcítico, los resultados son contradictorios, puesto que una mayor intensidad de dosis se relaciona en unos casos con mayor efectividad y en otros los resultados no son concluyentes e incluso se relacionan con peor efectividad (Crawford J, 2004).

No es de extrañar que exista esta relación entre la intensidad de dosis y la efectividad en los estudios, pues a mayor dosis, podríamos esperar mayor efecto. Sin embargo, la intensidad de dosis no es el único factor relacionado con la efectividad del tratamiento, puesto que existen factores individuales del paciente, como ya comentaron Hryniuk *et al.* (Hriniuk W, 1984), como la distribución del fármaco, la carga tumoral y la sensibilidad propia de cada tumor al tratamiento. Quizás esto pueda explicar la falta de relación entre la IDR y los resultados de efectividad en nuestro estudio. Pero esto es algo que ni ha sido evaluado en los estudios que relacionan la intensidad de dosis con la respuesta al tratamiento, ni nosotros hemos recogido de la historia clínica de nuestros pacientes, puesto que se escapa del objetivo de este estudio.

En el estudio de Denduluri *et al.* (Denduluri N, 2015), la proporción de pacientes que no alcanzaron el 85% de la IDR depende del tipo de tumor y del esquema terapéutico utilizado, desde el 15,6% en pacientes con cáncer de mama con un esquema terapéutico concreto al 87,6% en pacientes con cáncer colorrectal con otro esquema concreto. A pesar de estas diferencias tan grandes, la diferencia entre pacientes con cáncer de pulmón y pacientes con cáncer de ovario, que comprenden la mayor parte de nuestros pacientes, no fue tan grande. Además, la IDR la calcularon de las dos formas posibles, respecto del régimen estándar y respecto del régimen planificado para cada paciente al inicio de la quimioterapia, obteniendo un porcentaje de pacientes con IDR<85% más elevado cuando el comparador es el régimen de referencia. Estas diferentes formas de calcular la IDR pueden repercutir en que

algunos autores hayan encontrado relación entre ID y medidas de efectividad mientras que otros no.

En nuestro estudio, los pacientes normopesos alcanzaron en mayor proporción una IDR de carboplatino del 85% (74,4%) que los pacientes obesos o con sobrepeso (48,8%), lo cual no ha repercutido en una diferencia en cuanto efectividad o toxicidad entre grupos de IMC, como hemos comentado.

Au-Yeung *et al.* (Au-Yeung G, 2014) también encontraron mayor proporción de pacientes con IDR de carboplatino $\geq 85\%$ en normopesas (61%) y en pacientes con sobrepeso (61%) que en obesas (33%), al estudiar 333 pacientes con cáncer de ovario (estadios III-IV), tratadas con carboplatino (dosificado por peso real) y paclitaxel, en primera línea de tratamiento. Sin embargo, las reducciones de dosis y retrasos de ciclos de quimioterapia se hicieron en la misma proporción entre grupos de IMC, por lo que la menor IDR en obesas la atribuyeron a limitaciones en la dosis carboplatino por parte de los prescriptores, más frecuentes en obesas, sobretudo por redondeo de la dosis total de carboplatino, por criterio desconocido. La IDR, tanto de carboplatino, como de paclitaxel, como la IDR promedio entre ambas, no tuvo impacto en la SG, comparando aquellos pacientes que habían alcanzado una IDR del 85% frente a los que no. Tampoco fue diferente la SG ni la SLP entre los tres grupos de IMC, a pesar de que los pacientes obesos recibieron menor IDR. La única relación que encontraron fue entre la SLP y los pacientes que habían alcanzado una IDR del 85% de carboplatino sólo, frente a los que no.

Kashiwabara *et al.* (Kashiwabara K, 2013) no observaron diferencias en la efectividad entre grupos de IMC (normopesos frente a obesos y con sobrepeso), ni diferencia en la intensidad de dosis de carboplatino por grupos, aunque sí una diferencia pequeña pero estadísticamente significativa en la intensidad de dosis de paclitaxel entre grupos de IMC. Este estudio se realizó en mujeres con cáncer de pulmón no microcítico, con quimioterapia de primera línea, adyuvante y paliativa. La dosis de carboplatino se calculó con peso real y no se utilizó límite de dosis. No obstante, la intensidad de dosis que emplearon estos autores fue superior a la intensidad de dosis de nuestro estudio. Como hemos comentado anteriormente, el AUC objetivo de carboplatino fue de 6 mientras que en el 86% de nuestros pacientes recibieron carboplatino con una dosis calculada según AUC de 5.

Barrett *et al.* (Barrett SV, 2008) tampoco encontraron diferencia entre la IDR de carboplatino ni la IDR de paclitaxel entre grupos de IMC (normopesos, sobrepeso y obesidad) en pacientes con cáncer de ovario (estadios IC-IV), ni hubo diferencias en cuanto a efectividad entre grupos. Tampoco utilizaron límite de dosis, ni en la dosis total ni en la TFG, puesto que utilizaron isótopos radiactivos para medirla.

Como puede observarse, hay autores, como Au Yeung *et al.* (Au-Yeung G, 2014), que utilizaron tanto la IDR de carboplatino, como la IDR de paclitaxel, como la IDR promedio de carboplatino y paclitaxel, para relacionarla con la efectividad del tratamiento. Hryniuk *et al.* utilizaron la IDR promedio (Hryniuk W, 1984), mientras que Campo *et al.* (Campo M, 2002), utilizaron la IDR de cisplatino y la IDR de fluorouracilo para evaluar la relación dosis-respuesta. Kashiwabara *et al.* (Kashiwabara K, 2013), sin embargo, utilizaron la intensidad de dosis de carboplatino y la intensidad de dosis de paclitaxel para compararla entre grupos de IMC y Barret *et al.* (Barrett SV, 2008), la IDR de carboplatino y la de paclitaxel. Gómez Herrero *et al.* (Gómez Herrero D, 2011) utilizaron la IDR de carboplatino y la IDR de gemcitabina para describir la toxicidad y adherencia en cáncer de pulmón no microcítico avanzado, mientras que Quiñones *et al.* (Quiñones C, 2007) utilizaron la IDR promedio entre los citostáticos que comprenden los esquemas de quimioterapia en el cáncer de mama.

En nuestro estudio, hemos utilizado la IDR de carboplatino para relacionarla con la efectividad y la toxicidad. El porcentaje de pacientes que obtuvimos con una IDR superior al 85%, calculándola como el promedio entre IDR del carboplatino y del otro citotóxico que formaba parte del esquema de quimioterapia, fue similar al porcentaje obtenido teniendo en cuenta sólo la IDR del carboplatino, puesto que en la mayoría de casos las reducciones de dosis y retrasos de ciclo de quimioterapia se aplicaron a ambos fármacos. Únicamente en tres pacientes la IDR promedio disminuyó respecto de la IDR de carboplatino, pero en los tres casos se mantiene o por encima o por debajo del corte de IDR 85%: en dos casos la IDR promedio se mantuvo por encima del 85% y en un caso la IDR promedio se mantuvo por debajo del 85%. En los tres casos la reducción en la IDR promedio respecto de la del carboplatino se debió a reducciones de dosis únicamente de paclitaxel por neurotoxicidad.

Por lo tanto, al ser similares las IDR del carboplatino y la IDR promedio en la mayoría de los pacientes y variar únicamente en tres pacientes debido a toxicidad hematológica por paclitaxel, hemos considerado adecuado utilizar la IDR del

carboplatino para evaluar la efectividad y la toxicidad del tratamiento quimioterápico al calcular la dosis del carboplatino por peso real.

Desde el NCCN advirtieron de la variabilidad en la publicación de las toxicidades hematológicas de los diferentes esquemas de quimioterapia. No todos los autores expresan toxicidad en los mismos términos (unos sólo neutropenias y neutropenias febriles, otros mielotoxicidad en general, etc), además muy pocos dan el dato de intensidad de dosis para relacionarlo con la toxicidad o se limitan a dar porcentaje de pacientes que alcanzan una determinada IDR. Las diferencias en mielotoxicidad se deben tanto a factores individuales de la población como a variedad en la intensidad de dosis recibida, por lo que este dato, la intensidad de dosis, debería aparecer siempre (NCCN, 2015a).

La IDR y el porcentaje de pacientes que alcanzan el 85% de la misma son medidas que aparecen en los diferentes estudios como causa y consecuencia de la toxicidad. Una mayor IDR se ha relacionado con mayor toxicidad, pero una mayor toxicidad, origina más reducciones de dosis y retrasos de tratamiento, lo que da lugar a una menor IDR. Por lo tanto, no sólo es factor causal sino que puede ser consecuencia de la toxicidad. Por ello, en nuestro estudio hemos optado por realizar la regresión logística con la IDR para ver la asociación con la toxicidad, pero no la hemos incluido en el análisis multivariante.

Como era de esperar, existe una fuerte relación entre la IDR y la proporción de retrasos de ciclos, reducciones de dosis y toxicidad hematológica grados 3-4, incluidas neutropenias febriles (prueba ji-cuadrado en los tres casos, $p < 0,001$). Esto no significa que los motivos de no alcanzar una determinada IDR se deban 100% a la toxicidad.

Hemos observado mayor proporción de pacientes que muestran toxicidad hematológica grados 3-4 en los pacientes con $IDR < 85\%$. El 90,9% de los pacientes no alcanzó el 85% de IDR por motivos entre los que se ven involucrados los retrasos de ciclo y reducciones de dosis. Pero dentro de estos pacientes, hasta un 25% no alcanzó la IDR del 85% por toxicidad pero también por motivos ajenos a la misma: un 18,2% no la alcanzó por esperar a resultados del TC para evaluación del tumor o por otros motivos no relacionados con toxicidad.

El porcentaje de pacientes que, alcanzando el 85% no llegó al 95% de la IDR por motivos entre los que se ven involucrados los retrasos de ciclo y reducciones de dosis fue del 64,3%, mientras que no alcanzaron el 95% de IDR, por otros motivos, el 35,7% de los pacientes.

Por otro lado, el 45% de los pacientes superaron el 95% de la IDR. Los autores consideramos no significativo el que un paciente alcance el 95 o el 100%, puesto que es fácil que se puedan producir discrepancias en las citas de los pacientes con sus médicos (y por tanto cuando se les administra la quimioterapia), debido a festividades o por necesidades de los pacientes, que originen desajustes en las citaciones.

Sin embargo, en los estudios anteriormente citados, como los de Kashiwabara (Kashiwabara K, 2013), Wright (Wright JD, 2008 y Denduluri (Denduluri N, 2015), relacionaron una mayor o menor IDR exclusivamente con retrasos de ciclos de quimioterapia y reducciones de dosis por toxicidad. En nuestro estudio, las modificaciones de intervalos entre dos ciclos no intencionadas, originadas por diferentes motivos, como las citaciones, también pueden repercutir en una menor IDR.

Una IDR por debajo del 85% se observa más frecuentemente en los pacientes con $IMC \geq 25 \text{Kg/m}^2$ (66,7%). Sin embargo, el $IMC \geq 25 \text{Kg/m}^2$ o inferior a 25Kg/m^2 no presenta una asociación ajustada estadísticamente significativa con los retrasos de ciclos ni reducciones de dosis, por lo que consideramos que la diferencia de pacientes que no alcanzan una IDR del 85% entre grupos de IMC, no se debe a mayor o menor toxicidad.

m) Histología y extensión tumoral en cáncer de pulmón

Los pacientes con cáncer de pulmón constituyen el grupo más grande de pacientes de nuestro estudio (64%) y, como hemos comentado, los que muestran mayor mortalidad. Por ello, hemos creído conveniente el estudio en este tipo de cáncer de otras variables que influyen en el pronóstico y que son la histología y la extensión tumoral. Son variables relacionadas con la efectividad por lo que los autores hemos considerado oportuno no incluirlas en el estudio de la toxicidad.

A pesar de que en algunos estudios se ha observado diferente pronóstico entre diferentes histologías (adenocarcinomas y carcinomas de células escamosas), la asociación entre el pronóstico del cáncer de pulmón y la histología parece no ser tan clara (Midthun DE). Hemos observado una SG inferior en tumores de pulmón microcíticos o neuroendocrinos de células grandes respecto a la de los adenocarcinomas. En cuanto al TP, hemos observado una tendencia a una progresión más rápida en microcíticos o neuroendocrinos de células grandes respecto a las demás histologías, asociación que se establece en el análisis multivariante para los microcíticos respecto de los adenocarcinomas. Sin embargo, la tasa de respuesta no observamos que sea diferente en función de la histología del tumor.

En cuanto a extensión tumoral, al comparar la SG, SLP, TP y TR de los pacientes con cáncer de pulmón, no hemos observado diferencias estadísticamente significativas entre de los tumores localmente avanzados y los metastásicos. La metástasis es factor pronóstico en tumores microcíticos de pulmón según algunos autores mientras que para otros no lo es (Bremnes RM, 2003; Dearing MP 1990). En cáncer de pulmón no microcítico esta asociación si parece más clara (Hoang T, 2005; Jeremic B, 2003).

No obstante, en tumores no microcíticos de pulmón, el estadio según la clasificación TNM es el factor que mayor impacto tiene en el pronóstico, no sólo si existen metástasis (Midthun DE). La variable que hemos estudiado, si es localmente avanzado o existen metástasis, engloba varios estadios TNM en los localmente avanzados.

Tanto en lo que se refiere a histología como a extensión tumoral, como se ha mencionado en la introducción, han ido apareciendo biomarcadores que pueden ser factor pronóstico en el cáncer de pulmón así como en otros tipos de tumores. Quizás estos biomarcadores estén mejor relacionados que la histología o la extensión tumoral. La utilización en la práctica clínica de estos biomarcadores todavía no se realiza de manera rutinaria, salvo algunas excepciones. Por ello, no se han tenido en cuenta en la realización de este estudio.

V.2. Fórmula para el cálculo de dosis de carboplatino

Como hemos comentado, la fórmula de Calvert es la más utilizada en la práctica clínica para el cálculo de dosis de carboplatino (100% de los hospitales que respondieron a la encuesta promovida por el grupo GEDEFO), utilizando una fórmula para la estimación del ClCr, siendo mayoritariamente empleada la de Cockcroft-Gault (80,7% de los hospitales). Entre las otras fórmulas empleadas, el 11,3% de los hospitales manifestaron utilizar MDRD-4 IDMS, el 4,8% CKD-EPI y dos hospitales Cockcroft-Gault y otra fórmula en pacientes seleccionados (Jellife en un caso y MDRD en otro).

En nuestro centro la dosis de carboplatino la calculamos mediante la fórmula de Calvert, con estimación del ClCr con la fórmula de Cockcroft-Gault para todos los pacientes, lo que coincide con la mayoría de los hospitales que respondieron la encuesta.

Como se ha mencionado anteriormente, en la fórmula de Cockcroft-Gault aparece el peso como variable, por lo que la estimación del ClCr puede ser muy diferente en función del peso empleado en el cálculo (peso real, ideal o ajustado), sobretodo en pacientes obesos o con sobrepeso, puesto que las diferencias entre el peso real y el peso ideal o ajustado son mayores que en pacientes con peso normal. El ClCr también puede variar en función del valor de Crs. Los diferentes valores en el ClCr según los valores de peso y Crs utilizados pueden traducirse en diferencias importantes en la dosis de carboplatino calculada.

Diferentes autores han discutido acerca de cuál es el peso que debe utilizarse en la fórmula de Cockcroft-Gault y de posibles limitaciones en la Crs a fin de evitar sobredosificaciones, como exponemos a continuación.

V.2.1. Límites en la Crs para la estimación del ClCr

Uno de los principales inconvenientes de las fórmulas para el cálculo de dosis de carboplatino es que están basadas en la Crs la cual, además de depender de la función renal también depende de la masa muscular, la dieta o la excreción extrarenal.

En pacientes caquéticos, una Crs baja puede ser debido a malnutrición y no a una TFG elevada, puesto que la Crs es producto de la degradación proteica muscular principalmente y disminuye cuando hay un déficit de ésta. En obesos, no debe asociarse un mayor peso con una mayor Crs, puesto que en estos casos un peso elevado no es equivalente a mayor masa muscular sino a mayor masa grasa.

Así, Dooley *et al.* (Dooley MJ, 2004) propusieron un ajuste de la Crs a un valor de 0,67 mg/dL en la fórmula de Cockcroft-Gault para la estimación de la TFG para todos aquellos pacientes con ClCr estimado ≤ 100 mL/min y Crs $< 0,67$ mg/dL. Herrington *et al.* (Herrington JD, 2006) también propusieron ajustar la Crs, concretamente a un valor de 0,8 mg/dL para valores inferiores en pacientes caquéticos (IMC < 27 Kg/m² y Crs $< 0,8$ mg/dL), puesto que obtuvieron dosis de carboplatino más exactas que utilizando la Crs medida en plasma.

Otros autores también propusieron ajustes en el Cl del carboplatino. Así, Chatelut *et al.* (Chatelut E, 1995) propusieron un límite superior para el Cl carboplatino (202 mL/min) a fin de evitar sobredosificaciones, y es el máximo Cl que ellos obtuvieron y que incluyeron en las estimaciones para llegar a la fórmula matemática que propusieron.

Además, el valor medido de la Crs puede variar dependiendo del método de laboratorio empleado. En el 2006, el National Kidney Disease Education Program (Myers GL, 2006) publicó las recomendaciones para recalibrar los ensayos (o test) de determinación de la Cr sérica mediante el método de referencia de la dilución isotópica-espectrometría de masas (isotope dilution mass spectrometry, IDMS). A finales de 2010 todos los laboratorios de Estados Unidos debían tener incorporado este método.

En 2010 la FDA advirtió (FDA, 2010) de que este método parece infraestimar la Crs, lo que puede dar lugar a sobreestimaciones de la TFG en pacientes con función renal normal. Por lo tanto, las dosis de carboplatino estimadas midiendo el valor de la Crs con el método de la IDMS, pueden ser superiores a las que corresponden lo que podría resultar en una mayor toxicidad del fármaco.

Por ello, la FDA recomendó limitar el valor de la TFG en la fórmula de Calvert a 125 mL/min o bien el valor de la Crs a 0,6 mg/dL, en pacientes con función renal normal

para evitar sobredosificaciones de carboplatino, cuando se utiliza el método IDMS. Por lo tanto, las dosis máximas de carboplatino son:

- ✓ para un AUC 4, 600mg;
- ✓ para un AUC de 5, 750mg;
- ✓ para un AUC de 6, 900mg.

Las recomendaciones de la ASCO (Griggs JJ, 2012) no dicen cuál es la fórmula que se debe emplear para estimar la TFG en la fórmula de Calvert, pero sí que incluyen la recomendación de la FDA del 2010, de utilizar el límite de 125 mL/min en la TFG para evitar sobredosificaciones.

También a partir de entonces el GOG dejó de utilizar la fórmula de Jelliffe y empezaron a utilizar la de Cockcroft-Gault en la fórmula de Calvert, para el cálculo de dosis de carboplatino, incluyendo, de esta forma, el peso en la estimación del ClCr (O’Cearbhaill R, 2012). Sin embargo, este grupo recomienda utilizar el peso ajustado en lugar del peso real en pacientes con $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$, lo que no se corresponde con las recomendaciones de la ASCO de dosificar por peso real los agentes citotóxicos. Además, debido a que la fórmula de Cockcroft-Gault se ha visto que puede sobreestimar el Cl de carboplatino en pacientes con valores de Crs anormalmente bajos, lo que puede repercutir en sobredosificaciones y mayor toxicidad, recomiendan utilizar un valor mínimo de Crs de 0,6mg/dL para estimar la TFG, que luego se aumentó a 0,7mg/dL debido a que los métodos basados en el IDMS tienden a mostrar valores de Crs más bajos que los métodos no IDMS.

La ASCO no hace distinción por IMC de los pacientes al recomendar el máximo de 125mL/min en el ClCr. La eliminación de los fármacos con excreción mayoritariamente renal puede diferir en obesos, observándose incrementos del 9% en la eliminación por cada incremento de $0,2 \text{ m}^2$ de superficie corporal (Griggs JJ, 2012). En el caso de citotóxicos, un estudio de la farmacocinética de ocho de estos medicamentos mostró un incremento del Cl en pacientes obesos, pero en el caso del carboplatino el incremento no fue estadísticamente significativo (Sparreboom A, 2007). Por lo tanto, limitaciones de dosis de carboplatino basadas en un aclaramiento del carboplatino en obesos diferente al de pacientes normopesos, carecerían de fundamento.

De los Servicios de Farmacia que cumplimentaron la encuesta mencionada anteriormente, sólo el 6,5% no utilizan ningún límite al calcular la dosis de carboplatino. El 54,8% utilizan el ClCr máximo de 125mL/min recomendado por la ASCO, el 19,3% limitan por el ClCr y por un valor de Crs mínimo, el 11,3% limitan por un valor de Crs mínimo y en el resto de casos, los encuestados indicaron otra opción, como redondeo de dosis final o no indicaron ninguna opción.

Los valores de Crs mínima que se utilizan en estos hospitales también varía. En seis casos utilizan un mínimo de Crs de 0,6mg/dL, en cuatro un valor de 0,7 mg/dL, y en el resto de hospitales, cada uno un valor diferente: 1mg/dL; 0,67mg/dL; 0,65mg/dL; 0,5mg/dL; 0,4mg/dL; 0,36mg/dL; 0,6-0,7mg/dL; 0,5mg/dL en mujeres y 0,7mg/dL en hombres.

En nuestro estudio la Crs se determinó por el método de Jaffé (ADVIA 1800, Siemens USA) utilizando como procedimiento de medida de referencia la IDMS. Por lo tanto, sería necesario, según recomendaciones de la FDA, limitar el Cl a 125mL/min o bien la Crs a 0,7mg/dL para evitar sobredosificaciones de carboplatino. En la encuesta enviada a los diferentes Servicios de Farmacia no se incluyó ningún ítem que hiciese referencia al método de determinación de la Crs. No obstante, hoy en día se puede asumir que se siguen las recomendaciones de calibrar los test de determinación de la Crs mediante el método de referencia de la IDMS en todos los centros.

En nuestro centro, el criterio que se llevó a cabo desde el 2009 y persistía entre los años 2011 y 2012, periodo en el que fueron tratados los pacientes de nuestro estudio, fue de limitar la Crs a 0,65mg/dL. Este valor se consensuó entre los Servicios de Farmacia y Oncología de nuestro centro, en virtud de los resultados de los trabajos de Herrington *et al.* y de Dooley *et al.* (Herrington JD, 2006; Dooley MJ, 2004).

Posteriormente, a partir de principios del 2015, comenzamos a utilizar el límite del ClCr máximo de 125mL/min recomendado por la ASCO, debido a la implementación en nuestra historia clínica informatizada de un módulo de prescripción en oncología que incorporaba dicho límite.

Consideramos que nuestros resultados hubiesen sido similares si en lugar de acotar por Crs mínima a 0,65mg/dL, hubiésemos acotado por ClCr máximo de 125mL/min, según lo que exponemos a continuación.

Del total de nuestros pacientes, once tenían un $\text{ClCr} > 125 \text{ mL/min}$ en el primer ciclo de quimioterapia, estimado por la fórmula de Cockcroft-Gault (cinco de ellos tenían cáncer de pulmón, cinco de ovario y uno de cabeza y cuello). De ellos, nueve tenían una CrS en analítica $< 0,65 \text{ mg/dL}$, por lo que el ClCr para calcular la dosis de carboplatino se estimó con un límite de CrS mínima de $0,65 \text{ mg/dL}$. En siete pacientes el ClCr obtenido de esta forma resultó ser $< 125 \text{ mL/min}$ y sólo en dos pacientes fue superior a 125 mL/min . Se trata de dos pacientes con cáncer de ovario, con $\text{IMC} = 31 \text{ Kg/m}^2$ en un caso y de 27 Kg/m^2 en otro, que obtuvieron un ClCr de 157 y 127 mL/min , respectivamente. Ninguna de las dos pacientes sufrió ninguna reducción de dosis ni retraso de ciclo, como ya publicamos previamente (Cuesta C, 2015).

Los otros dos pacientes con $\text{ClCr} > 125 \text{ mL/min}$ tenían unas CrS al inicio del primer ciclo $> 0,65 \text{ mg/dL}$, por lo que no se hizo ajuste de dosis acotando el ClCr a un máximo ni acotando la CrS a un mínimo. Se trata de un paciente con cáncer de pulmón con $\text{IMC} = 31 \text{ Kg/m}^2$ y otro con cáncer de cabeza y cuello con un $\text{IMC} = 29 \text{ Kg/m}^2$. El primero sufrió un retraso en el segundo ciclo, por mialgias grado 3. El segundo sufrió dos retrasos, correspondientes a los ciclos segundo y quinto, ambos por toxicidad hematológica, con trombopenia grado 3 y neutropenia grado 4 en el primer retraso y trombopenia y neutropenia grado 3 en el segundo retraso. No obstante, un total de ocho ciclos, correspondientes a siete pacientes diferentes, entre los que se encuentra el caso en cuestión, sufrieron retraso de ciclo por toxicidad hematológica con neutropenia o trombopenia grado 3-4.

Por ello, consideramos no significativo el que haya un caso en el que no se haya ajustado por ClCr a un máximo de 125 mL/min y haya sufrido toxicidad hematológica grado 3-4, para considerar que la toxicidad se deba a la ausencia de ese ajuste.

Las dosis administradas en estos 11 pacientes con $\text{ClCr} > 125 \text{ mL/min}$ fueron en cuatro pacientes entre un 1,3 y un 16,7% superiores con el ajuste de CrS mínima a $0,65 \text{ mg/dL}$ (en los casos que la CrS fue inferior a este valor) que si se hubiesen acotado a un ClCr máximo de 125 mL/min , mientras que en siete pacientes fueron entre un 4,2 y un 41,5% inferiores con el ajuste de CrS a $0,65 \text{ mg/dL}$.

Entre los cuatro pacientes con dosis superiores con el ajuste de CrS si procedía se encuentran los dos pacientes con $\text{CrS} > 0,65 \text{ mg/dL}$, que como ya se ha mencionado,

uno sufrió un retraso de ciclo y el otro dos retrasos. Los otros dos pacientes no sufrieron reducciones de dosis ni retrasos de ciclo. De los siete pacientes con dosis administrada inferior a si se hubiese acotado a un ClCr máximo de 125mL/min, tres pacientes sufrieron un retraso de ciclo.

Consideramos que la diferencia entre las proporciones de pacientes con dosis superior y dosis inferior a la que se hubiese obtenido con el ClCr máximo de 125mL/min (2/4 frente a 3/7, respectivamente), dentro de los pacientes que sufrieron retrasos de ciclo, no son significativas.

V.2.2. Límites en el peso para la estimación del ClCr

En pacientes obesos o con sobrepeso es en los que la diferencia entre los ClCr según el peso utilizado (real, ajustado o ideal) puede dar lugar a diferencias importantes en la dosis de carboplatino obtenida por la fórmula de Calvert.

La preocupación de estas diferencias es que puedan suponer sobredosificaciones de carboplatino y por ello, algunos autores han publicado acerca del impacto de la utilización del peso real en obesos o con sobrepeso para el cálculo del ClCr en la fórmula de Cockcroft-Gault.

Herrington *et al.* (Herrington JD, 2006) observaron dosificaciones de carboplatino más exactas utilizando el peso ajustado que con el peso real en la fórmula de Cockcroft-Gault en 19 pacientes obesos o con sobrepeso ($IMC \geq 27 \text{Kg/m}^2$ y $Cr_{\text{ser}} \geq 0,7 \text{mg/dL}$). Ekhart *et al.* (Ekhart C, 2009) también estudiaron cuál es el mejor peso (real, ajustado o ideal) a utilizar en la fórmula de Cockcroft-Gault en 240 pacientes con diferentes tumores tratados con diferentes esquemas que incluyen todos carboplatino. Para ello compararon el Cl del carboplatino obtenido por Calvert con Cockcroft-Gault para la estimación del ClCr y Cl del carboplatino calculado a partir de los datos de concentraciones plasmáticas de carboplatino frente al tiempo. En sobrepeso y obesos, el peso ajustado y el real sobreestimaron el Cl de carboplatino. El peso ideal lo infraestimó. Sin embargo, el que obtuvo menor sesgo e imprecisión es el peso ajustado.

Ainsworth *et al.* (Ainsworth NL, 2012) en su estudio, además de comparar las diferentes fórmulas que estiman el CICr en la fórmula de Calvert, también analizaron si es más adecuado utilizar el peso real, ideal o ajustado en los pacientes con un peso > 30% del peso ideal en estas fórmulas. Para este grupo de pacientes (peso > 30% del peso ideal) recomiendan utilizar peso ideal + 30% de éste en la fórmula de Cockcroft-Gault, puesto que el peso ideal infraestima la TFG considerablemente y puede repercutir en infradosificaciones.

En la encuesta realizada a los diferentes Servicios de Farmacia, el peso habitualmente utilizado en la fórmula de Cockcroft-Gault es el peso real para normopesos y pacientes con sobrepeso (94,2% y 86,5%, respectivamente). En pacientes obesos o con obesidad mórbida, el uso del peso ideal y el ajustado adquiere mayor importancia que en normopesos y sobrepeso.

En pacientes obesos el 60% de los hospitales contestaron que utilizan el peso real, el 27% el peso ajustado y el 10% el peso ideal. En pacientes con obesidad mórbida el 31% de los hospitales contestaron que utilizan el peso real, el 12% el peso ajustado y el 50% el peso ideal.

Queda así de manifiesto la falta de un consenso que permita trabajar a todos los Servicios de Farmacia de Hospital con actividad en Oncología en una misma línea en cuanto a la dosificación del carboplatino se refiere.

En nuestro centro utilizamos el peso real en todos los casos, no habiéndose observado diferencias en cuanto a efectividad o toxicidad del carboplatino entre pacientes obesos o con sobrepeso respecto de normopesos, como se ha expuesto.

V.3. Limitaciones del estudio

V.3.1. Tamaño de muestra

No se realizó al inicio del estudio un cálculo estricto del tamaño muestral puesto que fue un estudio retrospectivo y los pacientes ya habían sido tratados.

El tamaño muestral es el que se deriva de la práctica clínica habitual, sin poderse modificar. Por lo tanto, se analizaron todos los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión y que recibieron carboplatino entre los años 2012 y 2013.

Nuestro centro se abrió en 2009, con traslado progresivo de pacientes y de personal sanitario, por lo que fue necesario un tiempo hasta que todos los pacientes tratados en el hospital de Día del antiguo hospital pasaron a ser pacientes de este centro. Por otro lado, la historia clínica informatizada ha ido actualizándose y mejorando desde entonces, considerándose óptima por los autores en cuanto a extracción de datos a partir de 2012.

Al inicio del estudio se estimó que, para un nivel de confianza del 95% y una potencia del 80%, sería necesario un tamaño muestral de 57.670 pacientes. Esta estimación se realizó a partir del estudio de Kashiwabara *et al.* (Kashiwabara K, 2013) y de la proporción entre obesos o con sobrepeso y normopesos tratados con quimioterapia encontrados en la literatura científica (Aguirrezabal A, 2013; Barrett, 2013; Buendía S, 2013; Ekhart, 2009; Sparreboom, 2007). Kashiwabara *et al.* estudiaron retrospectivamente a 127 mujeres con cáncer de pulmón no microcítico tratadas con carboplatino y paclitaxel (42 mujeres obesas o con sobrepeso, 85 normopesas).

Los datos del estudio de Kashiwabara *et al.* que tuvimos en cuenta para obtener el tamaño muestral fueron la tasa de respuesta en pacientes normopesos (24%) y en pacientes con obesidad o sobrepeso (23%), Los retrasos de ciclo por toxicidad por grupos no los tuvimos en cuenta porque consideramos, a priori, que no se ajustaban a nuestra práctica clínica, por ser un porcentaje muy elevado en ambos grupos (dos o más ciclos se retrasaron en un 90% de los ciclos en pacientes con sobrepeso y obesos y en un 85% de los ciclos en normopesos).

En base a los datos disponibles de estudios en pacientes con cáncer obesos o sobrepesos y que están en tratamiento con quimioterapia, se asumió una razón entre pacientes normopeso y sobrepeso/obesidad de 1,35.

En nuestro estudio, se incluyeron en total 86 pacientes (43 en el grupo de normopesos y 43 en el grupo de obesos o con sobrepeso).

La proporción de ciclos retrasados frente a no retrasados entre pacientes con $IMC \geq 25 \text{Kg/m}^2$ y con $IMC = 18,5-24,9 \text{Kg/m}^2$ proporciona una potencia a nuestro estudio del 44,9%. Para obtener una potencia del 80%, con una razón entre ciclos recibidos en pacientes con $IMC \geq 25 \text{Kg/m}^2$ y ciclos recibidos en pacientes con $IMC = 18,5-24,9 \text{Kg/m}^2$ de 0,93 ciclos (157/168), habríamos necesitado incluir en el estudio un total de 753 ciclos, de los cuales 390 en el grupo de pacientes con $IMC \geq 25 \text{Kg/m}^2$ y 363 en el grupo de pacientes con $IMC = 18,5-24,9 \text{Kg/m}^2$.

Teniendo en cuenta que el 73,3 % de todos los pacientes recibieron entre cuatro y seis ciclos de quioterapia, y que el primer ciclo no lo tuvimos en cuenta para analizar la toxicidad, habríamos necesitado incluir entre 150 y 251 pacientes, lo que supone una muestra entre el doble y el triple de la nuestra.

La proporción de ciclos con reducción de dosis frente a ciclos sin reducción de dosis de carboplatino entre pacientes con $IMC \geq 25 \text{Kg/m}^2$ y con $IMC = 18,5-24,9 \text{Kg/m}^2$ proporciona una potencia a nuestro estudio del 4,9%. Para obtener una potencia del 80%, con una razón entre ciclos recibidos en pacientes con $IMC \geq 25 \text{Kg/m}^2$ y ciclos recibidos en pacientes con $IMC = 18,5-24,9 \text{Kg/m}^2$ de 0,93 ciclos (157/168), habríamos necesitado incluir en el estudio 28.109 ciclos, de los cuales 14.564 en el grupo de pacientes con $IMC \geq 25 \text{Kg/m}^2$ y 13.545 en el grupo de pacientes con $IMC = 18,5-24,9 \text{Kg/m}^2$.

Teniendo en cuenta que el 73,3% de todos los pacientes reciben entre cuatro y seis ciclos de quimioterapia, y que el primer ciclo no lo tuvimos en cuenta para analizar la toxicidad, habríamos necesitado incluir entre 5.640 y 9.400 pacientes, lo que supone una muestra entre 65 y 110 veces superior a la nuestra. Esto supone ampliar nuestro estudio entre unos 33 y 55 años de periodo de observación, lo cual consideramos inviable, o bien ampliar el número de sujetos mediante un estudio multicéntrico.

Por tanto, el número de pacientes incluidos en nuestro estudio nos proporciona una potencia estadística baja, que no alcanza el 80% para detectar diferencias estadísticamente significativas, y dado el número elevado de pacientes necesarios para alcanzar una potencia estadística del 80%, necesitaríamos al menos 33 años para conseguirlo.

V.3.2. Limitaciones del diseño, de la fuente de información y de los métodos de análisis

1. El estudio no cuenta con una asignación aleatoria de los pacientes al grupo de normopeso o al grupo de sobrepeso/obesidad, ya que, al ser un estudio retrospectivo, no es posible la asignación aleatoria de este factor de riesgo. La ausencia de una asignación aleatoria hace que, a priori, no pueda garantizarse que ambos grupos sean similares en todas las características relevantes salvo el IMC. Para evitar sesgos en relación con otras variables relevantes, a parte del IMC, se realizó un análisis multivariante en el que se incluyeron las características que de base mostraron diferencias significativas entre grupos de IMC.

2. Por otro lado, el estudio no se diseñó para recoger todas las toxicidades que ocurren en cada ciclo de quimioterapia, sino sólo aquellas que repercuten en una modificación de la dosis o retrasos de ciclos de tratamiento. Otras toxicidades menores, como la astenia, la mucosistis no grave y la alopecia, no han sido registradas en este estudio.

3. La toxicidad hematológica grados 3-4, neutropenias febriles inclusive, no se ha analizado mediante análisis multivariante, en primer lugar por considerar los autores que los factores que pueden repercutir en ellas ya se han analizado en el multivariante con el número de retrasos de ciclos y reducciones de dosis de quimioterapia, y en segundo lugar por ser eventos muy poco frecuentes en relación con el número de ciclos administrados.

4. El criterio empleado en nuestro centro de limitar la Crs a un mínimo de 0,65mg/dL, puede ser discutible. No cuenta con ninguna referencia bibliográfica y no se ajusta a las recomendaciones de la ASCO. Sin embargo, consideramos que el límite recomendado por esta Sociedad, no habría modificado nuestros resultados.

5. La intensidad de dosis es analizada en algunos estudios como IDR de cada citostático, y en otros como la IDR promedio entre los citostáticos que comprenden el esquema. Incluso se ha publicado otra forma de calcularla que tiene en cuenta el efecto citotóxico de cada fármaco y el sinergismo entre los citotóxicos del esquema de

quimioterapia, aunque ésta ha sido menos utilizada. En nuestro estudio, hemos empleado la IDR de carboplatino para relacionarla con la efectividad y la toxicidad. El porcentaje de pacientes que obtuvimos con una IDR promedio superior al 85% entre carboplatino y el otro citostático del esquema, es similar a los resultados obtenidos teniendo en cuenta sólo la IDR de carboplatino, puesto que en la mayoría de casos las reducciones de dosis y retrasos de ciclo se han aplicado a ambos fármacos. Por ello los autores consideramos que este aspecto no debería modificar nuestros resultados.

6. Existen dos formas de calcular la IDR, una de ellas en tomando como referencia el esquema recomendado (dosis e intervalo de cada citotóxico) por las sociedades científicas, y la otra es tomando como referencia el esquema consensuado en cada centro. En nuestro estudio se ha seguido el segundo método. Así, en nuestro centro el esquema consensuado con carboplatino y etopósido en pulmón puede ser pautado cada 21 o cada 28 días, dependiendo de la intención terapéutica y estado funcional del paciente, entre otras, como ocurre en cuatro pacientes de nuestro estudio. En estos cuatro pacientes se ha calculado la IDR en base a un intervalo de cada 28 días y en el resto de pacientes con este esquema, en base a un intervalo de cada 21 días.

7. No hemos tenido en cuenta el estado nutricional como factor de riesgo que puede afectar a la toxicidad, a pesar de que el mal estado nutricional es factor de riesgo de mielosupresión de los agentes citotóxicos. El estado nutricional requiere una valoración nutricional completa, con unos parámetros clínicos y analíticos que se escapan del objetivo de este estudio y que no hemos registrado.

8. Tampoco hemos tenido en cuenta la radioterapia concomitante, a pesar de ser factor de riesgo de mielotoxicidad más grave en pacientes tratados con carboplatino, junto con haber sido tratados previamente con quimioterapia, especialmente esquemas que incluyen cisplatino, y tratamiento concomitante con otros quimioterápicos así como la función renal alterada. Este factor ha sido incluso criterio de exclusión, puesto que el sinergismo existente entre quimioterapia y radioterapia podría confundir los resultados y porque se estimó que el número de pacientes con radioterapia concomitante podría ser muy bajo, lo que no afectaría mucho al tamaño muestral.

9. Así mismo, no hemos tenido en cuenta en el análisis bivariante y multivariante de la toxicidad el que los pacientes hayan recibido factores estimulantes de colonias de granulocitos (G-CSF) o de la eritropoyesis ni las transfusiones. Hemos asumido que su empleo ha seguido las recomendaciones descritas en la introducción, por lo que el ajuste de su uso a estas recomendaciones no se ha evaluado. El uso profiláctico de G-CSF ha permitido administrar la intensidad de dosis programada en algunos estudios, aunque no parece que se obtenga beneficio en términos de supervivencia global (Doorduijn JK, 2003; Gatzemeier U, 2000; Kuderer NM, 2007; Muhonen T, 1996; Timmer-Bonte JN, 2005). Sin embargo, en nuestro estudio, ningún paciente recibió G-CSF como profilaxis primaria sino todos como profilaxis secundaria, por toxicidad hematológica, con retraso de ciclos de tratamiento o reducciones de dosis. Por ello, en nuestro caso, no es de extrañar que la IDR ha sido inferior en los pacientes con G-CSF y la administración de G-CSF no ha ayudado a evitar los retrasos de ciclos ni reducciones de dosis.

El uso rutinario de G-CSF como profilaxis primaria no está recomendado, porque no está exento de riesgos y sólo debe administrarse si el riesgo de desarrollar neutropenia febril es elevado. Su uso está más extendido en pacientes con quimioterapia a altas dosis, administrado previamente al trasplante de progenitores hematopoyéticos o con dosis densas de quimioterapia, que no es en ningún caso nuestro escenario.

CONCLUSIONES

VI. CONCLUSIONES

1. En nuestro estudio no hemos observado diferencias estadísticamente significativas en cuanto a efectividad ni toxicidad en pacientes con cáncer obesos o con sobrepeso respecto de normopesos al calcular la dosis de carboplatino para un AUC objetivo de 4-6 y utilizando el peso real en la estimación de la TFG en la ecuación propuesta por Calvert, tras ajustar por las variables que se asocian con la misma.

2. Consideramos adecuado la dosificación de carboplatino por peso real en la fórmula de Calvert, cuando se utiliza la ecuación de Cockcroft-Gault para estimar la TFG, tanto en pacientes obesos o con sobrepeso, como en pacientes normopesos.

3. La supervivencia, (SG y SLP) de los tumores de ovario y endometrio es superior a la supervivencia de los tumores de pulmón, como era de esperar. La progresión es más rápida en tumores de vejiga y de cabeza y cuello, aunque sin alcanzar significación estadística.

4. En cuanto a toxicidad, la variable que se asocia con retrasos de ciclos de tratamiento es la intención terapéutica, siendo más alto el riesgo de retrasos en quimioterapia adyuvante o paliativa frente a la neoadyuvante, pero sobretudo en el contexto de la paliativa. En las reducciones de dosis no hemos obtenido una variable que se asocie de forma independiente con un mayor o menor número de reducciones.

5. Los pacientes con cáncer de pulmón constituyen el grupo más grande de pacientes de nuestro estudio. Las variables de efectividad estudiadas en cáncer de pulmón en general han mostrado el mismo comportamiento que en el resto de tumores. De las variables específicas estudiadas para este tipo de tumor, la histología y la extensión tumoral, sólo ha mostrado asociación con la supervivencia y la progresión de la enfermedad la histología del tumor. La supervivencia global es inferior en tumores de pulmón microcíticos o neuroendocrinos de células grandes respecto a la de los adenocarcinomas, mientras que la progresión es más rápida en los microcíticos respecto de los adenocarcinomas.

6. El ajuste de la Cr sérica a un valor mínimo, 0,65mg/dL en nuestro caso, no debe depender del IMC, y al contrario de lo que han aplicado otros autores, que sólo

plantean un redondeo a una Crs mínima en pacientes caquéticos, definidos, entre otras variables, por un IMC $<27\text{Kg/m}^2$. Asumir que los pacientes con $\text{IMC} \geq 27\text{Kg/m}^2$ están normonutridos no es exacto ya que la caquexia neoplásica puede aparecer en pacientes oncológicos independientemente de su IMC y además el IMC no es buen reflejo de cambios rápidos en el peso que, es uno de los marcadores que pueden indicar desnutrición.

7. Deberían seguirse las recomendaciones publicadas por la ASCO que marcan un límite superior en la TFG de 125mL/min , aunque consideramos que no haber utilizado este límite en nuestro estudio no modifica los resultados obtenidos.

8. La falta de asociación de la efectividad con la IDR en nuestro estudio, la asociamos a los tipos de tumor en los que se ha encontrado esta asociación en la literatura científica, siendo dudosa en el cáncer de pulmón, que coincide con el grupo de tumores más grande de nuestra muestra.

9. Dada la baja potencia estadística, sería conveniente aumentar el tamaño muestral. De las dos posibles opciones, ampliar el tiempo de recogida de datos o realizar un estudio multicéntrico, pensamos que esta última es la mejor opción, puesto que, como se ha comentado en las limitaciones del estudio, el tiempo necesario para alcanzar la potencia estadística (más de treinta años) hace que la primera opción no sea una alternativa viable.

BIBLIOGRAFÍA

VII. BIBLIOGRAFÍA

Ainsworth NL, Marshall A, Hatcher H, Whitehead L, Whitfield GA, *et al.* 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.

AEMPS. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Carboplatino. Ficha técnica del medicamento. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima>. Fecha última consulta: octubre 2015.

Aguirrezabal A, Gutiérrez M, Fernández E, Balzola B, Martínez del Prado MP, Yurrebaso MJ. Dosificación y toxicidad de la quimioterapia en pacientes con cáncer ginecológico. I Congreso Nacional de Oncología Médica y Farmacia Hospitalaria. Toledo, 28-30 noviembre 2013.

ASCO. American Society of Clinical Oncology. Obesity and Cancer. A Guide for Oncology. 2014. Disponible en: http://www.asco.org/sites/www.asco.org/files/obesity_provider_guide_final.pdf/. Fecha última consulta: octubre 2015

ASHP. American Society of Health-System Pharmacists. Drug information. Bethesda, Maryland. 2012. p. 147-54.

Au-Yeung G, Webb PM, DeFazio A, Fereday S, Bressel M, Mileskin L. 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(1):16-22.

Barrett SV, Paul J, Hay A, Vasey PA, Kaye SB, *et al.* Scottish Gynaecological Cancer Trials Group. Does body mass index affect progression-free or overall survival in patients with ovarian cancer?. Results from SCOTROC I trial. *Ann Oncol* 2008;19(5):898-902.

Basch E, Prestrud AA, Hesketh PJ, Kris MG, Feyer PC, *et al.*; American Society of Clinical Oncology. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2011;29(31):4189-98.

Bénézer S, Guimbaud R, Chatelut E, Chevreau C, Bugat R, Canal P. How to predict carboplatin clearance from standard morphological and biological characteristics in obese patients. *Ann Oncol* 1997;8:607-609.

Besse B, Soria JC. ERCC1 and RRM1: ready for prime time?. *J Clin Oncol* 2013;31(8):1050-60.

Bookman MA, McGuire III WP, Kilpatrick D, Keenan E, Johnsow SW, *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.

Bremnes RM, Sundstrom S, Aasebø U, Kaasa S, Hatlevoll R, Aamdal S; Norwegian Lung Cancer Study Group. *Lung Cancer* 2003;39(3):303-13.

Buendía S, González-Haba E, Sánchez MN, Tovar M, Casado C, Sanjurjo M. Dosificación de la quimioterapia en el paciente obeso. I Congreso Nacional de Oncología Médica y Farmacia Hospitalaria. Toledo, 28-30 noviembre 2013.

Calvert AH, Newell DR, Gumbrell LA, O'Reilly S, Burnell M, *et al.* Carboplatin dosage: prospective evaluation of a simple formula based on renal function. *J Clin Oncol* 1989;7:1748-56.

Campo M, Albiñana MS, Amador ML, Gómez-Martín C, Brandáriz JA, *et al.* Dose intensity and clinical response in head and neck carcinoma treated with cisplatin + 5-fluorouracil. *Clin Transl Oncol*. 2002;4(9):485-490.

Carrato A, Paz L, Rodríguez A, Casas AM, Díaz E, *et al.* Spanish Society of Medical Oncology. Consensus for the use of Haematopoietic Colony-Stimulating Factors in Cancer Patients. *Comentario CTO. Clin Trasl Oncol* 2009 11:446-54.

CGCOF. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. BOT Plus Web. Carboplatino. Disponible en <https://botplusweb.portalfarma.com/>. Fecha última consulta: octubre 2015.

CISNS. Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Agentes Citostáticos. Protocolo de Vigilancia Sanitaria Específica. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2003. Disponible en:

<http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/saludAmbLaboral/docs/Agentescitostaticos.pdf>.

Fecha última consulta: octubre 2015.

Chatelut E, Canal P, Brunner V, Chevreau C, Pujol A, et al. Prediction of carboplatin clearance from standard morphological and biological patient characteristics. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:57380.

Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16(1):31-41.

Crawford J, Caserta C, Roila F. Hematopoietic growth factors: ESMO Clinical Practice Guidelines for the applications. *Ann Oncol* 2009 ;21(suppl 5): 248-51.

Cuesta Grueso C, Poquet Jornet JE, Sánchez Aranda S, Munilla Das A. Calidad de la atención farmacéutica al paciente oncohematológico en un hospital de nueva apertura. *Aten Farmac* 2010;12; 7-19

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.

Davis GA, Chandler HM. Comparison of creatinine clearance estimation methods in patients with trauma. *Am J Health Syst Pharm* 1996;53(9):1028-32.

Dearing MP, Steinberg SM, Phelps R, Anderson MJ, Mulshine JL, et al. Outcome of patients with small-cell lung cancer: effect of changes in staging procedures and imaging technology on prognostic factors over 14 years. *J Clin Oncol.* 1990;8(6):1042-9.

Denduluri N, Patt DA, Wang Y, Bhor M, Li X, et al. Dose Delays, Dose Reductions, and Relative Dose Intensity in Patients With Cancer Who Received Adjuvant or Neoadjuvant Chemotherapy in Community Oncology Practices. *J Natl Compr Canc Netw* 2015;13(11):1383-93.

De Lemos ML, Hsieh T, Hamata L, Levin A, Swenerton K, *et al.* Evaluation of predictive formulae for glomerular filtration rate for carboplatin dosing in gynecological malignancies. *Gynecol Oncol* 2006;103(3):1063-9.

Del Campo JM. Cáncer de ovario. *Info Cáncer*. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) 2015. Disponible en: <http://www.seom.org>. Fecha última consulta octubre 2015.

DeVita VT Jr, Chu E. A history of cancer chemotherapy. *Cancer Res* 2008;68(21):8643-53.

DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA. DeVita, Hellman, and Rosenberg's. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, 9th Edition. 2011. Editorial: L.WW. ISBN 978- 1 - 45 1 1 -0545-2

Dooley MJ, Poole SG, Rischin D, Webster LK. Carboplatin dosing: gender bias and inaccurate estimates of glomerular filtration rate. *Eur J Cancer* 2002;38(1):44-51.

Dooley MJ, Singh S, Rischin D. Rounding of low serum creatinine levels and consequent impact on accuracy of bedside estimates of renal function in cancer patients. *Br J Cancer* 2004;90:991-5.

Doorduijn JK, van der Holt B, van Imhoff GW, van der Hem KG, Kramer MH, *et al.* CHOP compared with CHOP plus granulocyte colony-stimulating factor in elderly patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2003;21(16):3041-50.

Duffull SB, Robinson BA. Clinical pharmacokinetics and dose optimisation of carboplatin. *Clin Pharmacokinet* 1997;33(3):161-83.

Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, *et al.* New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45(2):228-47. Disponible en: <http://www.eortc.be/Recist/documents/RECISTGuidelines.pdf>. Fecha última consulta octubre 2015.

Ekhart C, Rodenhuis S, Schellens Jan HM, Beijnen JH, Huitema AD. Carboplatin dosing in overweight and obese patients with normal renal function, does weight matter?. *Cancer Chemother Pharmacol* 2009;64:115-22.

FDA Food and Drug Administration (FDA). Carboplatin dosing. Disponible en: <http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDER/ucm228974.htm/>. Fecha última consulta: octubre 2015.

Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, *et al.* GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 11. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr, accessed on day/month/year/>. Fecha última consulta: octubre 2015.

Flórez J (2008a). Quimioterapia antineoplásica. Florez, Farmacología Humana. 5ª edición, Barcelona. España. Ed. Masson 2008.

Flórez J (2008b). Farmacocinética: absorción, distribución y eliminación de los fármacos. Florez, Farmacología Humana. 5ª edición, Barcelona. España. Ed. Masson 2008.

FDA. Food and Drug Administration. Carboplatin dosing. <http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDER/ucm228974.htm/>. Fecha última consulta: octubre 2015.

García M, Castellanos Y, Díez R, Martínez JM, Iglesias AM, *et al.* Retrospective analysis of the carboplatin dosage and relationship with toxicity in cancer patients. *Farm Hosp* 2007;31:218-22.

Gatzemeier U, Kleisbauer JP, Drings P, Kaukel E, Samaras N, Melo MJ, Cardenal F, Robinet G, Snijder RJ, von Pawel J, Palisses R. Lenograstim as support for ACE chemotherapy of small-cell lung cancer: a phase III, multicenter, randomized study. *Am J Clin Oncol* 2000;23(4):393-400.

Gómez D, Albert A, Merino M, Boquera ML, Jiménez V. Toxicity profile and adherence to the pharmacotherapeutic regimen of gemcitabine-carboplatin in non-small cell lung cancer. *Farm Hosp* 2011;35(6):298-304.

González A. Factores Pronósticos y Predicción de Respuesta en Cáncer de Ovario. IX congreso SEOM; 2003. Tenerife Disponible en:
http://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/sociosyprofs/comunicaciones/tenerife/ix_tenerife010.pdf.

Jelliffe RW. Letter: Creatinine clearance: bedside estimate. *Ann Intern Med* 1973;79(4):604-5.

O'Cearbhaill R. New Guidelines for Carboplatin Dosing. Gynecologic Oncology Group. 2012. Disponible en: <http://www.gog.org/Spring2012newsletter.pdf>. Fecha última consulta: octubre 2015.

Griggs JJ, Mangu PB, Anderson H, Balaban EP, Dignam J, *et al*. American Society of Clinical Oncology. Appropriate chemotherapy dosing for obese adult patients with cáncer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Oncol* 2012;30:1553-61.

Herrington JD, Tran HT, Riggs MW. Prospective evaluation of carboplatin AUC dosing in patients with a BMI ≥ 27 or cachexia. *Cancer Chemother Pharmacol* 2006;57(2):241-7.

Hershman DL, Shao T, Kushi LH, Buono D, Tsay WY, *et al*. Early discontinuation and non-adherence to adjuvant hormonal therapy are associated with increased mortality in women with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2011;126:529–37.

Hoang T, Xu R, Schiller JH, Bonomi P, Johnson DH. Clinical model to predict survival in chemotherapy-naïve patients with advanced non-small-cell lung cancer treated with third-generation chemotherapy regimens based on eastern cooperative oncology group data. *J Clin Oncol* 2005;23(1):175-83.

Hryniuk W, Bush H. The importance of dose intensity in chemotherapy of metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1984;2(11):1281-8.

Hryniuk WM. Average relative dose intensity and the impact on design of clinical trials. *Semin Oncol* 1987;14(1):65-74.

Hryniuk WM, Goodyear M. The calculation of received dose intensity. *J Clin Oncol*.1990;8 (12):1935-7.

INE. Instituto Nacional de Estadística. Esperanza de vida. Salud. Mujeres y hombres en España 2015. Publicaciones. Productos y servicios. Disponible en: <http://www.ine.es/>. Fecha última consulta: octubre 2015.

Jeremic B, Milicic B, Dagovic A, Aleksandrovic J, Nikolic N. Pretreatment clinical prognostic factors in patients with stage IV non-small cell lung cancer (NSCLC) treated with chemotherapy. *J Cancer Res Clin Oncol* 2003;129(2):114-22.

Jodrell DI, Egorin MJ, Canetta RM, Langenberg P, Goldbloom EP, *et al*. Relationships between carboplatin exposure and tumor response and toxicity in patients with ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1992;10(4):520-8

Kashiwabara K, Yamane H, Tanaka H. Toxicity and prognosis in overweight and obese women with lung cancer receiving carboplatin-paclitaxel doublet chemotherapy. *Cancer Inves* 2013;31(4):251-7.

Kuderer NM, Crawford J, Lyman GH. Impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factor on febrile neutropenia and mortality in adult cancer patients receiving chemotherapy: a systematic review. *J Clin Oncol* 2007;25(21):3158-67.

Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. MDRD (Modification of Diet in Renal Disease Study Group). *Ann Intern Med* 1999;130(6):461–70.

Levey AS, Greene T, Kusek JW, Beck GJ, Group MS. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine [Abstract]. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11:A0828.

Levey AS, Coresh J, Greene T, Stevens LA, Zhang YL, *et al*. (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2006;145(4):247-54.

Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, *et al.* CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009;150:604–12.

Lewis IJ, Nooij MA, Whelan J, Sydes MR, Grimer R, *et al.* MRC BO06 and EORTC 80931 collaborators; European Osteosarcoma Intergroup. Improvement in histologic response but not survival in osteosarcoma patients treated with intensified chemotherapy: a randomized phase III trial of the European Osteosarcoma Intergroup. *J Natl Cancer Inst* 2007;99(2):112-28.

Lillo JM, Rodríguez MC. Unidad responsable de la Estadística de Gasto Sanitario Público Subdirección General de Cartera Básica de Servicios del SNS y Fondo de Cohesión. Estadística del gasto sanitario público 2013. Principales resultados. Edición abril 2015. Disponible en:

<http://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/docs/EGSP2008/egspPrincipalesResultados.pdf> . Fecha última consulta: octubre 2015.

Luengo-Fernandez R, Leal J, Gray A, Sullivan R: Economic burden of cancer across the European Union: a population-based cost analysis. *Lancet Oncol* 2013, 14(12):1165-74.

Lyman GH. Impact of chemotherapy dose intensity on cancer patient outcomes. *J Natl Compr Canc Netw* 2009;7(1):99–108.

Marin D, Bazeos A, Mahon FX, Eliasson L, Milojkovic D, *et al.* Adherence Is the Critical Factor for Achieving Molecular Responses in Patients With Chronic Myeloid Leukemia Who Achieve Complete Cytogenetic Responses on Imatinib. *J Clin Oncol* 2010;28(14):2381-8.

McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, Homesley HD, Creasman WT, *et al.* Assessment of dose-intensive therapy in suboptimally debulked ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1995 Jul;13(7):1589-99.

Micromedex ® Healthcare Series. Computerized Information System. Carboplatin. Disponible en <http://www.micromedexsolutions.com/>. Fecha última consulta: octubre 2015.

Midthun DE. Overview of the initial evaluation, treatment and prognosis of lung cancer. UpToDate. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-initial-evaluation-treatment-and-prognosis-of-lung-cancer/>. Fecha última consulta: octubre 2015.

MSSSI. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Informe anual del Sistema Nacional de Salud, 2013. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es>. Fecha última consulta: octubre 2015.

Muhonen T, Jantunen I, Pertovaara H, Voutilainen L, Maiche A, *et al.* Prophylactic filgrastim (G-CSF) during mitomycin-C, mitoxantrone, and methotrexate (MMM) treatment for metastatic breast cancer. A randomized study. *Am J Clin Oncol* 1996;19(3):232-4.

Myers GL, Miller WG, Coresh J, Fleming J, Greenberg N, *et al.* Recommendations for improving serum creatinine measurement: A report from the Laboratory Working Group of the National Kidney Disease Education Program. *Clin Chem* 2006;52:5-18.

Nagao S, Fujiwara K, Imafuku N, Kagawa R, Kozuka Y, *et al.* Difference of carboplatin clearance estimated by the Cockcroft-Gault, Jelliffe, Modified-Jelliffe, Wright or Chatelut formula. *Gynecol Oncol* 2005;99(2):327-33.

NCCN (2015a). National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Myeloid Growth Factors. V.1.2015. Disponible en: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloid_growth.pdf. Fecha última consulta: enero 2016. Referenciado con la autorización del NCCN (Anexo 6).

NCCN (2016a). National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Cancer- and Chemotherapy-Induced Anemia. V. 1.2016. Disponible en: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/anemia.pdf. Fecha última consulta: enero 2016. Referenciado con la autorización del NCCN (Anexo 6).

NCCN (2015b). National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Ovarian Cancer Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer. V.2.2015 Disponible en:

http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf. Fecha última consulta: enero 2016. Referenciado con la autorización del NCCN (Anexo 6).

NCCN (2016b). National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Non-Small Cell Lung Cancer. V.4.2016. Disponible en: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf. Fecha última consulta: enero 2016. Referenciado con la autorización del NCCN (Anexo 6).

NCCN (2016c). National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Small Cell Lung Cancer.v.1.2016. Disponible en: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/sclc.pdf. Fecha última consulta: enero 2016. Referenciado con la autorización del NCCN (Anexo 6).

NCCN (2015c). National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Head and Neck Cancers V.1.2015. Disponible en: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf. Fecha última consulta: enero 2016. Referenciado con la autorización del NCCN (Anexo 6).

NCCN (2015d). National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Bladder Cancer V.2.2015. Disponible en: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bladder.pdf. Fecha última consulta: enero 2016. Referenciado con la autorización del NCCN (Anexo 6).

NCI. National Cancer Institute. U.S. Department of health and human services. Institutes of Health. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Fecha última consulta: octubre del 2015.

O'Cearbhail R. New Guidelines for Carboplatin Dosing. Gynecologic Oncology Group, 2012. Disponible en: <http://www.gog.org/Spring2012newsletter.pdf>. Fecha última consulta: octubre del 2015.

OECD .Health at a Glance 2013. Disponible en: <http://www.oecd.org/els/health-systems/Health-at-a-Glance-2013.pdf>. Fecha última consulta: enero 2016.

OMS (2014). Organización Mundial de la Salud. Las 10 causas principales de defunción en el mundo. Nota descriptiva nº 310.

Mayo de 2014. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/es>. Fecha última consulta: octubre 2015.

OMS (2015a). Organización Mundial de la Salud. Country statistics and global health estimates by WHO and UN partners. Enero 2015. Disponible en: <http://www.who.int/gho/countries/esp.pdf>. Fecha última consulta: octubre 2015.

OMS (2015b). Organización Mundial de la Salud. Obesidad y sobrepeso. Nota descriptiva nº 311. Enero 2015. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es>. Fecha última consulta: octubre 2015.

OMS (2015c). Organización Mundial de la Salud. 10 datos sobre la obesidad. Datos y cifras. Disponible en: <http://www.who.int/features/factfiles/obesity/facts/es>. Fecha última consulta: octubre 2015.

Panorama actual del medicamento. 2015; 39 (380):19-38. Nuevos medicamentos en 2014.

Pazdur R. Center for Drug Evaluation and Research, U.S. Food and Drug Administration, Rockville, Maryland, USA. Endpoints for Assessing Drug Activity in Clinical Trials. *The Oncologist*, 2008;13(suppl 2):19–21.

Poveda Andrés JL, García Pellicer J. Área Clínica del Medicamento La Fe. Plan de Gestión y Normas de Funcionamiento. Valencia; 2004.

Quiñones C, Pontón JL, Margelí M, Cirauqui B, Modamio P, *et al*. Intensidad de dosis recibida en el tratamiento quimioterápico del cáncer de mama. *Farm Hosp* 2007; 31(5): 270-75.

Reed E. ERCC1 measurements in clinical oncology. *N Engl J Med* 2006; 355(10):1054-5.

Robinson BA, Frampton CM, Colls BM, Atkinson CH, Fitzharris BM. Comparison of methods of assessment of renal function in patients with cancer treated with cisplatin, carboplatin or methotrexate. *Aust N Z J Med* 1990;20(5):657-62.

Rulli E, Marabese M, Torri V, Farina G, Veronese S, *et al*; TAILOR trialists. Value of KRAS as prognostic or predictive marker in NSCLC: results from the TAILOR trial. *Ann Oncol* 2015;26(10):2079-84.

Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, Biesma B, Vansteenkiste J, *et al*. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(21):3543-51.

(SENPE) Sociedad Española de Nutrición Parenteral y Enteral y (SEGG) Sociedad Española de Geriatría y Gerontología. Valoración nutricional en el anciano. Recomendaciones prácticas de los expertos en geriatría y nutrición. Disponible en: http://www.segg.es/sites/default/files/page/valoracion_nutricional_anciano.pdf. Fecha última consulta: enero 2016.

Sparreboom A, Wolff AC, Mathijssen RH, Chatelut E, Rowinsky EK, *et al*. Evaluation of alternate size descriptors for dose calculation of anticancer drugs in the obese. *J Clin Oncol* 2007;25(30):4707-13.

Sun JM, Ahn JS, Jung SH, Sun J, Ha SY, *et al*. Pemetrexed Plus Cisplatin Versus Gemcitabine Plus Cisplatin According to Thymidylate Synthase Expression in Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer: A Biomarker-Stratified Randomized Phase II Trial. *J Clin Oncol* 2015;33(22):2450-6.

The World Bank. Country and Lending Groups. Disponible en: <http://data.worldbank.org/about/country-and-lending-groups/>. Fecha última consulta: enero 2016.

Tietz NW. *Clinical Guide to Laboratory tests*. 4th ed. Philadelphia, PA: WB Saunders Company; 1995:186-187.

Timmer-Bonte JN, de Boo TM, Smit HJ, Biesma B, Wilschut FA, *et al*. Prevention of chemotherapy-induced febrile neutropenia by prophylactic antibiotics plus or minus granulocyte colony-stimulating factor in small-cell lung cancer: a Dutch Randomized Phase III Study. *J Clin Oncol* 2005;23(31):7974-84.

Trissel LA. *Handbook on Injectable Drugs*, 15th Edition. ASHP 2009.

Van der Vijgh WJF. Clinical pharmacokinetics of carboplatin. *Clin Pharmacokinet* 1991;21(4):242-61.

Wood WC, Budman DR, Korzun AH, Cooper MR, Younger J, *et al.* Dose and dose intensity of adjuvant chemotherapy for stage II, node-positive breast carcinoma. *N Engl J Med* 1994;330(18):1253-9.

Wright JD, Tian C, Mutch DG, Herzog TJ, Nagao S, *et al.* Carboplatin dosing in obese women with ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2008;109(3):353-8.

Wright JG, Boddy AV, Highely M, *et al.* Estimation of glomerular filtration rate in cancer patients. *Br J Cancer* 2001;84(4):452-9.

ANEXOS

VIII. ANEXOS

Anexo 1: fórmulas para la estimación del CICr

- **Cockcroft-Gault:**

$$\text{CICr (mL/min)} = ((140 - \text{edad}) \times \text{peso} \times \text{género}) / (72 \times \text{Crs})$$

Género: (hombre=1; mujer=0,85)

Peso en Kg, edad en años, Crs en mg/dL

- **Jellife:**

$$\text{CrCl (mL/min} \times 1.73\text{m}^2) = (98 - 16 \times (\text{Age} - 20) / 20) \times \text{género} / \text{Crs}$$

Género: (hombre=1; mujer=0,9)

Edad en años, Crs en mg/100mL

- **MDRD-6:**

$$\text{TFG (mL/min} \times 1,73\text{m}^2) = 170 \times \text{Crs}^{-0,999} \times \text{edad}^{-0,167} \times \text{BUN}^{-0,170} \times \text{Alb}^{0,318} \times \text{género} \times \text{raza}$$

Género: (hombre=1; mujer=0,762), **CICr < 60 mL/min**

Raza: (blanca=1; negra=1,180)

BUN= nitrógeno ureico en sangre; Alb = albúmina

Edad en años, Crs en mg/dL, BUN en mg/dL, Alb en g/dL)

- **MDRD-4:**

$$\text{TFG (mL/min x 1,73m}^2) = 175 \times \text{Crs}^{-1,154} \times \text{edad}^{-0,203} \times \text{género} \times \text{raza}$$

Género: (hombre=1; mujer=0,742)

Raza: (blanca=1; negra=1,210)

Edad en años, Crs en mg/dL

- **MDRD-4 IDMS:**

$$\text{TFG (mL/min x 1,73m}^2) = 186 \times \text{Crs}^{-1,154} \times \text{edad}^{-0,203} \times \text{género} \times \text{raza}$$

Género: (hombre=1; mujer=0,742)

Raza: (blanca=1; negra=1,210)

Edad en años, Crs en mg/dL

- **CKD-EPI:**

$$\text{TFG (mL/min x 1,73m}^2) = 141 \times \text{mín}(\text{Crs}/\kappa, 1)^\alpha \times \text{máx}(\text{Crs}/\kappa, 1)^{-1,209} \times 0,993^{\text{edad}}$$

$\kappa = 0,9$ en hombres; $0,7$ en mujeres

$\alpha = -0,411$ en hombres; $-0,329$ en mujeres

mín indica el mínimo entre Crs/ κ o 1

máx indica el máximo entre Crs/ κ

Género: (hombre=1; mujer=1,018)

Raza: (blanca=1; negra=1,159)

Edad en años, Crs en mg/dL

- **WRIGHT:**

TFG (mL/min) = $((6580 - 38,8 \times \text{edad}) \times \text{sc} \times (1 - 0,168 \times \text{género})) / \text{Crs}$

Género: (hombre=0; mujer=1)

Edad en años, Crs en $\mu\text{Mol/L}$

Anexo 3. Hoja de recogida de datos

DATOS BASALES

Nº					
Diagnóstico			Género (V/M)		
Peso (Kg)		Talla (cm)		IMC (Kg/m ²)	
Edad (años)		ECOG		Crs (mg/dl)	

DATOS TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Fecha inicio tratamiento		Intención terapéutica			
AUC carboplatino		Frecuencia		Ciclos totales	
Medicamento 2		Dosis 2 (mg/m ²)		Frecuencia	
Motivo fin tratamiento					
¿Primera línea de QT? (Sí/No)					
¿Tratado con cisplatino en la línea de QT actual? (Sí/No)					
¿Tratado en los 12 meses previos con QT o RT? (Sí/No)					

DATOS CURSO ENFERMEDAD

Fecha Respuesta Parcial		Fecha Respuesta Completa	
Fecha Progresión de la Enfermedad		Fecha Fallecimiento	

DATOS CICLOS DE QUIMIOTERAPIA**CICLOS ADMINISTRADOS**

Ciclo		Fecha		¿Retrasado?	
Peso		Cr	sérica		
¿Reducción		%	de		
Motivo reducción					
Dosis total carboplatino		Dosis total Medicamento 2			
Factor estimulante		Dosis			
¿Transfusión	concentrado				
Hemoglobina		Leucocitos (e-3/mcL)			
Trombocitos (e-		Neutrófilos (e-3/mcL)			
CTCAE					
Anemia		Leucopenia			
Trombocitopenia		Neutropenia			

CICLOS RETRASADOS

Retraso		Fecha	
Motivo			
Factor estimulante		Dosis	
¿Transfusión	concentrado		
Hemoglobina		Leucocitos (e-3/mcL)	
Trombocitos (e-		Neutrófilos (e-3/mcL)	
Anemia		Leucopenia	
Trombocitopenia		Neutropenia	

Anexo 4: Clasificación del estudio por la AEMPS

 <p>MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD</p>	 <p>agencia española de medicamentos y productos sanitarios</p>	DEPARTAMENTO DE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO
ASUNTO: RESOLUCIÓN DEL PROCEDIMIENTO DE CLASIFICACIÓN DE ESTUDIO CLÍNICO O EPIDEMIOLÓGICO		
DESTINATARIO: D^a CRISTINA CUESTA GRUESO		
<p>Vista la solicitud-propuesta formulada con fecha 26 de noviembre de 2015, por D^a CRISTINA CUESTA GRUESO, para la clasificación del estudio titulado “EFECTIVIDAD Y TOXICIDAD DE CARBOPLATINO EN PACIENTES OBESOS O CON SOBREPESO”, con código JEP-CAR-2015-01 y cuyo promotor es D. JAIME EDUARDO POQUET JORNET, se emite resolución.</p>		
<p>El Departamento de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), de conformidad con los preceptos aplicables, ⁽¹⁾ RESUELVE clasificar el estudio citado anteriormente como “Estudio Posautorización con Otros Diseños diferentes al de seguimiento prospectivo” (abreviado como EPA-OD).</p>		
<p>Para el inicio del estudio no se requiere la autorización previa de ninguna autoridad competente (AEMPS o CCAA)⁽²⁾. No obstante, salvo que haya sido presentada para la clasificación del estudio, el promotor deberá remitir a la AEMPS ⁽³⁾ la siguiente documentación antes del inicio del estudio:</p>		
<ul style="list-style-type: none">• Protocolo completo (una copia en papel y otra en formato electrónico), incluidos los anexos, y donde conste el número de pacientes que se pretenden incluir en España, desglosado por Comunidad Autónoma.• Dictamen favorable del estudio por un CEIC acreditado en España.		
<p>CORREO ELECTRÓNICO</p> <p>farmacoepi@aemps.es</p>		<p>C/ CAMPEZO, 1 – EDIFICIO 8 28022 MADRID</p>

Anexo 5: Informe del Comité Ético de Investigación Clínica**DICTAMEN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA**

D^a **FLOR GIMENO VILARRASA** como secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica del **HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LA RIBERA**

CERTIFICA

Que este Comité evaluó en su reunión del 22 de diciembre de 2015 la propuesta del promotor: **Dr. Jaime E. Poquet Jornet**, Farmacéutico Especialista en Farmacia Hospitalaria, Jefe del Área Clínica de Farmacia, Hospital de Denia Marina Salud, para que se realice el estudio observacional con código de protocolo del promotor **JEP-CAR-2015-01**, titulado: **“Efectividad y toxicidad de carboplatino en pacientes obesos o con sobrepeso”**.

Protocolo Versión 1, de 26/11/15

El estudio se plantea siguiendo la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, los requisitos del Real Decreto 1344/2007 de 11 de octubre, la Circular 15/2002 y la Orden Ministerial SCO/3461/2003, de 26 de noviembre y las normas que lo desarrollan, y su realización es pertinente.

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto, teniendo en cuenta los beneficios esperados.

El procedimiento para obtener el consentimiento informado y el plan de reclutamiento de sujetos previstos son adecuados.

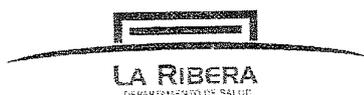
La capacidad del investigador y sus colaboradores y las instalaciones y medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.

Y que este Comité **ACEPTA** que dicho estudio sea realizado en el Hospital de Denia, Marina Salud por D. Juan Manuel Gasent Blesa, del Servicio de Oncología Médica como investigador principal.

Que en la mencionada reunión se cumplieron los requisitos establecidos en la legislación vigente para que la decisión de este CEIC sea válida.

Que el CEIC, tanto en su composición como en los PNT, cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95) y que su composición actual es la siguiente:



Dr. D. Agustín Sanchez Alcaraz, Presidente, Farmacia Hospitalaria
 D^a. Flor Gimeno Vilarrasa, Secretaria, Licenciada en Farmacia
 Dr. D. Manuel Marín Ferrer, Vocal, Gerente del Departamento
 Dr. D. Antonio Guerrero Espejo, Vicepresidente, Enfermedades Infecciosas
 Dr. D. Vicente Palop Larrea, Vocal, Medicina Familiar y Comunitaria
 Dr. D. Carlos Sanchis Domenech, Vocal, C. Salud de Atención Primaria
 Dr. D. Santiago Bonanad Boix, Vocal, Hematología y Hemoterapia
 Dr. D. Ricardo Bou Monterde, Vocal, Medicina Preventiva
 Dr. D. José Emilio Llopis Calatayud, Vocal, Anestesia y Reanimación
 Dr. D. Javier Colomina Rodríguez, Vocal, Microbiología
 Dr. D. Miguel Murcia Soler, Vocal, Farmacéutico de Área
 Dr. D. Eduardo Rovira Daudi, Vocal, Medicina Interna
 Dr. D. Salvador Aliño Pellicer, Vocal, Farmacólogo
 Dr. D. Santiago Perez Tarazona, Vocal, Pediatría
 D^a Sonia Gomis Baldoví, Vocal, Enfermería
 Dra. Carmen Valldecabres Ortiz, Vocal, Bioquímica Clínica
 D. Juan María De La Cámara De Las Heras, Vocal, Documentación (no sanitario)
 D^a. María Cuenca Torres, Vocal, Licenciada en Farmacia
 D^a. Eugenia Pons García-Seoane, Vocal, Licenciada en Derecho (no sanitaria)
 D^a Amparo Grau, Vocal, ajena al centro (no sanitaria)

Lo que firmo en Alzira, a 4 de febrero de dos mil dieciseis

Fdo.: D^a. Flor Gimeno Vilarrasa
 Secretaria del CEIC del
 Hospital Universitario de La Ribera

Anexo 6: Autorización del National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®).

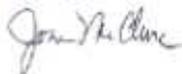
 National Comprehensive Cancer Network®	275 Commerce Drive, Suite 300 Fort Washington, PA 19034 215.690.0300 Fax: 215.690.0280 For Clinicians: NCCN.org For Patients: NCCN.org/patients	
March 1, 2016		
Cristina Cuesta Denia Hospital partida Beniadiá SN Denia (Alicante) Spain		
Dear Cristina Cuesta:		
<p>On behalf of the National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®), I am writing to grant you permission to reference the NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Bladder Cancer v.2.2015, Head and Neck Cancers v.1.2015, Small Cell Lung Cancer v.1.2016, Non-Small Cell Lung Cancer v.4.2016, Ovarian Cancer Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer v.2.2015, Myeloid Growth Factors v.1.2015, and Cancer- and Chemotherapy-Induced Anemia V.2.2016 for use in your final Doctoral Thesis. Permission is granted solely for the purposes described herein, which you represent and warrant being for non-promotional educational use only. Please note that NCCN did not review your thesis to verify NCCN Content accuracy. The following qualifications also apply to the permission granted by this letter:</p>		
<ol style="list-style-type: none"> You agree to include a citation giving full credit to the NCCN Guidelines® as follows: Referenced with permission from the NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Bladder Cancer v.2.2015, Head and Neck Cancers v.1.2015, Small Cell Lung Cancer v.1.2016, Non-Small Cell Lung Cancer v.4.2016, Ovarian Cancer Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer v.2.2015, Myeloid Growth Factors v.1.2015, and Cancer- and Chemotherapy-Induced Anemia V.2.2016 © National Comprehensive Cancer Network, Inc 2015. All rights reserved. Accessed [Month and Day, Year]. To view the most recent and complete version of the guideline, go online to NCCN.org. NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK®, NCCN®, NCCN GUIDELINES®, and all other NCCN Content are trademarks owned by the National Comprehensive Cancer Network, Inc. Permission is granted solely for the purposes described within your original request: permission to reference the NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Bladder Cancer v.2.2015, Head and Neck Cancers v.1.2015, Small Cell Lung Cancer v.1.2016, Non-Small Cell Lung Cancer v.4.2016, Ovarian Cancer Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer v.2.2015, Myeloid Growth Factors v.1.2015, and Cancer- and Chemotherapy-Induced Anemia V.2.2016 for use in your final Doctoral Thesis; and expires after one year. An extension on your permission request may be requested at that time. Any commercial use of NCCN Content would require additional permission from NCCN. You agree that you will not change, adapt, delete, extract portions, or modify the content of the NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Bladder Cancer v.2.2015, Head and Neck Cancers v.1.2015, Small Cell Lung Cancer v.1.2016, Non-Small Cell Lung Cancer v.4.2016, Ovarian Cancer Including 	Fred & Pamela Buffett Cancer Center Case Comprehensive Cancer Center/University Hospitals Seidman Cancer Center and Cleveland Clinic Taussig Cancer Institute City of Hope Comprehensive Cancer Center Dana-Farber/Brigham and Women's Cancer Center Massachusetts General Hospital Cancer Center Duke Cancer Institute Fox Chase Cancer Center Huntsman Cancer Institute at the University of Utah Fred Hutchinson Cancer Research Center/ Seattle Cancer Care Alliance The Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins Robert H. Lurie Comprehensive Cancer Center of Northwestern University Mayo Clinic Cancer Center Memorial Sloan-Kettering Cancer Center MGH Cancer Center The Ohio State University Comprehensive Cancer Center - James Cancer Hospital and Solove Research Institute Roswell Park Cancer Institute Siteman Cancer Center at St. Louis, Jackson Hospital and Washington University School of Medicine St. Jude Children's Research Hospital/ The University of Tennessee Health Science Center Stanford Cancer Institute University of Alabama at Birmingham Comprehensive Cancer Center UC San Diego Moores Cancer Center UCSF Helen Diller Family Comprehensive Cancer Center University of Colorado Cancer Center University of Michigan Comprehensive Cancer Center The University of Texas MD Anderson Cancer Center Vanderbilt-Ingram Cancer Center Yale Cancer Center	

Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer v.2.2015, Myeloid Growth Factors v.1.2015, and Cancer- and Chemotherapy-Induced Anemia V.2.2016 unless explicit permission is provided above, and the final draft of the translated, adapted, or modified piece has been provided to NCCN for review and approval prior to publication.

4. Permission is for reproduction of the NCCN Guidelines in print media only. **No Electronic Rights** (including CD-ROM and internet) are granted, with the exception of those outlined above. Reproduction of the NCCN Guidelines into any other medium, including but not limited to electronic media, is explicitly prohibited. You further agree that any reproduction of the NCCN Guidelines will include NCCN's URL address www.nccn.org, to link to the most updated version of the **NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)** for **Bladder Cancer, Head and Neck Cancers, Small Cell Lung Cancer, Non-Small Cell Lung Cancer, Ovarian Cancer Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer, Myeloid Growth Factors, and Cancer- and Chemotherapy-Induced Anemia.**
5. Permission is granted for reproduction in the English and Spanish language only.
6. You acknowledge that the NCCN is sole owner of the NCCN Guidelines, and any derivative works created from the guidelines. You further acknowledge that National Comprehensive Cancer Network®, NCCN®, NCCN Guidelines®, NCCN Guidelines with Evidence Blocks™, NCCN Compendium®, NCCN Templates®, NCCN Framework™, NCCN Flash Updates™, NCCN Trends™ Surveys & Data, NCCN Guidelines for Patients®, and NCCN Oncology Insights Reports™ are trademarks owned by the National Comprehensive Cancer Network, Inc. You agree that you shall not use the Marks in any manner or for any purpose other than to acknowledge ownership of the NCCN Guidelines as described in this letter. Your use of the Marks and/or Guidelines for the purposes described herein in no way constitutes an endorsement of your works or opinions by the NCCN. You acknowledge that use of the Marks and reprinting of the Guidelines pursuant to the permission granted hereunder shall not create in your favor any right, title, or interest in or to the Marks and/or the Guidelines. The permission granted hereunder is for a one-time use of the Marks and/or Guidelines. You agree that each use of the Marks and/or the Guidelines by you, beyond or in addition to that described herein, shall require written approval by the NCCN.
7. Your use of the Marks and/or Guidelines as described herein shall signify your acceptance of the terms and conditions of this letter. The NCCN reserves the right to at any time revoke the permission granted hereunder if, in its discretion, the NCCN determines that you have violated or are in violation of the terms of this letter of permission.

Thank you for your interest in the work of the NCCN.

Sincerely,



Joan McClure, MS
Senior Vice President, Clinical Information and Publications
National Comprehensive Cancer Network