

UNIVERSIDAD DE NAVARRA



FACULTAD DE FARMACIA Y NUTRICIÓN

DEPARTAMENTO DE TECNOLOGÍA Y QUÍMICA FARMACÉUTICAS

**OPTIMIZACIÓN DE TRATAMIENTOS CON
IRINOTECAN Y CAPECITABINA EN PACIENTES CON
CÁNCER COLORRECTAL BASADA EN TÉCNICAS DE
FARMACOCINÉTICA E INTELIGENCIA ARTIFICIAL**

TESIS DOCTORAL

ESTHER OYAGA IRIARTE

Pamplona, 2019

UNIVERSIDAD DE NAVARRA



TESIS DOCTORAL

FACULTAD DE FARMACIA Y NUTRICIÓN

DEPARTAMENTO DE TECNOLOGÍA Y QUÍMICA FARMACÉUTICAS

**OPTIMIZACIÓN DE TRATAMIENTOS CON
IRINOTECAN Y CAPECITABINA EN PACIENTES CON
CÁNCER COLORRECTAL BASADA EN TÉCNICAS DE
FARMACOCINÉTICA E INTELIGENCIA ARTIFICIAL**

Trabajo presentado por Esther Oyaga Iriarte para optar al Grado de Doctora por la Universidad de Navarra (Programa de Doctorado en Medicamentos y Salud).

Fdo. Esther Oyaga Iriarte

Pamplona, 2019

Dra. Dña. AZUCENA ALDAZ PASTOR, Profesora Titular del Departamento de Tecnología y Química Farmacéuticas de la Facultad de Farmacia y Nutrición de la Universidad de Navarra,

Dra. Dña. ONINTZA SAYAR BERISTAIN, CEO de Pharmamodelling SL,

HACEN CONSTAR que:

Dña. ESTHER OYAGA IRIARTE ha realizado bajo nuestra dirección el presente trabajo titulado “OPTIMIZACIÓN DE TRATAMIENTOS CON IRINOTECAN Y CAPECITABINA EN PACIENTES CON CÁNCER COLORRECTAL BASADA EN TÉCNICAS DE FARMACOCINÉTICA E INTELIGENCIA ARTIFICIAL”, que constituye la memoria para optar al Grado de Doctora por la Universidad de Navarra (Programa de Doctorado en Medicamentos y Salud).

Revisado dicho trabajo, quedamos conforme en su presentación para ser juzgado por el Tribunal correspondiente.

Y para que así conste a los efectos oportunos y a petición de la interesada, firmamos el presente certificado.

Fdo. Dra. A. Aldaz Pastor

Fdo. Dra. O. Sayar Beristain

Pamplona, mayo 2019

A mi familia

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar me gustaría agradecer y dedicar este trabajo a todas aquellas personas que han contribuido en la realización de esta tesis y me han acompañado durante este camino.

A mis directoras por su tiempo, disposición y capacidad para sacar lo mejor de mí. Muchas gracias.

A Azucena por su apoyo y confianza en mi trabajo y su capacidad para guiar mis ideas, no solamente en el desarrollo de esta tesis, sino también en mi formación como investigadora.

A Onintza, por su ayuda, su comprensión y su capacidad de tirar hacia adelante cuando más lo he necesitado. Gracias por ofrecerme esta oportunidad tan enriquecedora.

A mis compañeros y amigos de Pharmamodelling. Porque me han acompañado en esta aventura diariamente, con su ayuda, apoyo y ánimo continuo. Por muchos pinchos de tortilla más con los que celebremos cosas bonitas. Muchas gracias a todos, Andrea, Asier, Germán, Israel, Juan Bautista, Juan Jesús y Lorea.

A todas aquellas personas que también han sido responsables de esta tesis. A los médicos/as, enfermeros/as, farmacéuticos/as y personal del Departamento de Oncología Médica y del Servicio de Farmacia y, en especial, a los pacientes, ya que sin su colaboración esta tesis no hubiese sido posible.

A la Universidad de Navarra, y en especial al Programa de Doctorado en Medicamentos y Salud, por ofrecer el hábitat idóneo para el desarrollo del conocimiento y la investigación.

A mis padres que me han enseñado a valorar y amar lo que hago. A mi madre por ser ejemplo de pasión, fortaleza y superación cada día. Eres mi ejemplo a seguir en la vida. A mi padre por su amor, sabiduría y valentía. Cada día contigo es una aventura. A mi hermano Sergio, me siento cada día más orgullosa de tener un hermano como tú.

A mis abuelos que ya no están, a mi abuela Tina, a mis tíos y tías, a mis primos y primas y a mis preciosos primitos. Muchas gracias por entenderme y apoyarme en cada una de mis decisiones. Estar con vosotros me da fuerzas y alegrías para seguir cada día.

A mi nueva familia, Javier, Jon, Josefa y M^a José. Muchas gracias por hacer de este camino algo más llevadero. Por todas esas conversaciones que tanto me apasionan y esas comidas que nos alegran los domingos.

A mi cuadrilla las Burrunbas, que han entendido mis ausencias y me han apoyado siempre con mucho interés y entusiasmo por lo que hago. Muchas gracias a cada una de vosotras. Celebraremos por todo lo alto y como se merece este momento.

A mis Sangüesinas favoritas, Cloti, Pauli y Soni. Muchas gracias por todo. No sé qué haría sin vosotras. Os quiero amigas.

A mis compañeros y amigos matemáticos. Esta aventura empezó con vosotros hace muchos años y, aunque no nos veamos todo lo que debiéramos, os tengo presentes en mi vida y en mi corazón.

Por último, y no por eso menos importante, a Mikel. Gracias por ser el acompañante perfecto en esta etapa y en la vida.

ÍNDICE

RESUMEN	13
INTRODUCCIÓN.....	17
1. Cáncer colorrectal	19
1.1. Patología.....	19
1.2. Diagnóstico.....	19
1.3. Clasificación.....	20
1.4. Epidemiología.....	20
1.5. Etiología.....	21
1.6. Factores pronósticos	22
1.7. Tratamiento.....	23
2. Irinotecan	25
2.1. Mecanismo de acción.....	26
2.2. Farmacocinética	26
2.3. Efectos adversos.....	30
2.4. Interacciones	31
3. Capecitabina.....	33
3.1. Mecanismo de acción.....	33
3.2. Farmacocinética	34
3.3. Efectos adversos.....	37
3.4. Interacciones	38
4. Farmacometría en cáncer	39
4.1. ¿Qué es la farmacometría?	39
4.2. Farmacocinética	40
4.3. Farmacodinamia.....	44
4.4. Farmacocinética-farmacodinamia.....	45
5. Inteligencia artificial en cáncer	47
5.1. ¿Qué es la inteligencia artificial?.....	47
5.2. Aprendizaje supervisado	48
5.3. Aprendizaje no supervisado	50
HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	53
1. Hipótesis.....	55
2. Objetivos	57

DESARROLLO DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN.....	59
1. Population pharmacokinetic model of irinotecan and its metabolites in patients with metastatic colorectal cancer	61
2. Mining small routine clinical data: A population pharmacokinetic model and optimal sampling times of capecitabine and its metabolites.....	77
3. Prediction of irinotecan toxicity in metastatic colorectal cancer patients based on machine learning models with pharmacokinetic parameters	89
4. Implementación de una aplicación de uso: “Optimización irinotecan”	97
DISCUSIÓN.....	103
1. Farmacocinética	107
1.1. Métodos paramétricos y no paramétricos.....	107
1.2. Modelo poblacional del irinotecan	109
1.3. Modelo poblacional de la capecitabina	112
2. Predicción toxicidades.....	116
2.1. Predicción toxicidades irinotecan	116
3. Aplicación “Optimización irinotecan”	119
4. Líneas de investigación futuras	120
CONCLUSIONES	121
BIBLIOGRAFÍA.....	125
Lista de tablas.....	151
Lista de figuras	151
Lista de abreviaturas	153
ANEXO I	157
APÉNDICE I	173

RESUMEN

Introducción: El cáncer colorrectal es el cuarto cáncer con mayor incidencia en la población y el segundo con mayor índice de mortalidad a nivel mundial según datos del 2018. El tipo más frecuente es el adenocarcinoma, que representa el 90% de los casos. Los fármacos empleados para el tratamiento de este tumor son numerosos y presentan rangos terapéuticos estrechos y efectos adversos potencialmente graves. Por ello, se considera que la monitorización farmacocinética de estos citostáticos es una herramienta fundamental para conseguir una farmacoterapia óptima.

El irinotecan y la capecitabina han sido los fármacos analizados en este trabajo. Estos fármacos se administran tanto en monoterapia como en combinación, en esquemas como FOLFIRINOX, FOLFOX o FOLFIRI para el irinotecan y XELOX para la capecitabina. Ambos fármacos tienen un metabolito activo responsable de la acción terapéutica. Estos metabolitos, además de la efectividad, son responsables de gran parte de las toxicidades derivadas del tratamiento, por lo que su correcta caracterización es relevante a nivel farmacológico.

El modelado farmacocinético y la inteligencia artificial han sido las herramientas empleadas para llevar a cabo la extracción de conocimiento de los datos, caracterizando tanto la cinética de los fármacos como la predicción de los posibles efectos adversos derivados del tratamiento.

Resultados: Se ha obtenido un modelo multicompartimental farmacocinético para cada uno de los fármacos y sus correspondientes metabolitos conjuntamente, haciendo uso de metodologías paramétricas y no paramétricas. Los índices de precisión de estos modelos alcanzan valores de $R^2=0,964$ para el caso del irinotecan y de $R^2=0,886$ para la capecitabina. Además, se utilizó el modelo estimado para la capecitabina para obtener los tiempos óptimos de muestreo para este fármaco.

Por otro lado, se han desarrollado modelos basados en aprendizaje automático que permiten predecir grados graves de toxicidades derivadas del irinotecan como la diarrea tardía, leucopenia y neutropenia con tasas de acierto del 91, 76 y 75%, respectivamente. Estos modelos se basan tanto en las características particulares de cada paciente como en los valores de los parámetros farmacocinéticos del fármaco.

Finalmente, los modelos farmacocinéticos y de aprendizaje automático realizados para el irinotecan se han implementado en un *software* para su empleo en la práctica clínica.

Conclusiones: Se ha caracterizado correctamente la cinética del irinotecan y la capecitabina junto a sus correspondientes metabolitos, permitiendo realizar un ajuste individualizado de las concentraciones a lo largo del tiempo de cada uno de los pacientes. Además, en el caso del irinotecan, se ha caracterizado por primera vez en la literatura la reconversión del metabolito glucurónico al metabolito activo derivado de la absorción enterohepática, paso responsable de los característicos hombros del perfil cinético del irinotecan.

Los modelos basados en inteligencia artificial permiten predecir correctamente la posibilidad de que nuevos pacientes desarrollen grados graves de diarrea tardía, leucopenia y neutropenia, a través de las características particulares de cada paciente tratado con irinotecan. Se ha demostrado una fuerte relación entre los parámetros farmacocinéticos y cada una de las toxicidades estudiadas, ya que tanto las áreas bajo la curva de concentración plasmática-tiempo como las concentraciones máximas de este fármaco han demostrado una relación significativa con el grado de toxicidad observado.

El *software* desarrollado permitirá la aplicación de los resultados obtenidos en la práctica clínica.

INTRODUCCIÓN

1. CÁNCER COLORRECTAL

1.1. PATOLOGÍA

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) (1), existen cuatro grandes grupos en los que se dividen los tumores colorrectales según su histología: tumores epiteliales, tumores no epiteliales, tumores secundarios y pólipos. A su vez, cada grupo tiene diferentes subdivisiones.

Los tumores colorrectales más habituales son adenocarcinomas, suponiendo más del 90% del total de casos (2). Este tipo de cáncer se origina en las células que producen mucosidad para lubricar el interior del colon y del recto. Otros tumores menos frecuentes son linfomas, sarcomas y carcinoides.

1.2. DIAGNÓSTICO

Los síntomas más comunes, al diagnóstico, que presentan las personas afectadas de cáncer colorrectal son la presencia de sangre oculta en las heces, cambios en el hábito intestinal, dolor abdominal, anemia, pérdida de peso y fiebre. En general, la totalidad de estos síntomas se presentan en más del 50% de los pacientes afectados por esta enfermedad (3,4). Por otro lado, los signos de la enfermedad son masas palpables en el recto o abdomen (5,6) y anemia por deficiencia de hierro (3,7).

Existen técnicas de *screening* o cribado para la identificación de personas con cáncer de colon incipiente. La metodología más empleada en este cribado es la prueba de sangre oculta en heces (FOB, del inglés, *faecal occult blood*) (8). Cuando se obtiene un resultado positivo mediante estas pruebas de *screening*, se realiza una colonoscopia como prueba diagnóstica definitiva (9). A partir del diagnóstico positivo, se hace seguimiento mediante los marcadores tumorales Antígeno Carcinoembrionario (CEA, del inglés, *Carcinoembryonic Antigen*) y Antígeno Carbohidrato 19.9 (CA 19.9). Además se valoran algunos biomarcadores como la inestabilidad de microsatélites (MSI, del inglés, *microsatellite instability*) y la deficiencia en el emparejamiento del ADN (dMMR, del inglés, *defective mismatch repair*) para valorar la agresividad y el pronóstico (10).

1.3. CLASIFICACIÓN

Existen diferentes escalas de clasificación del tumor colorrectal. Estas se basan en la profundidad de penetración en la pared intestinal, en el número de ganglios afectados por enfermedad y en la presencia o no de enfermedad a distancia (metástasis). Las escalas más utilizadas son la de Dukes (11), la modificada por Astler y Collier (12) y la escala TNM (1) descrita por la American Joint Committee in Cancer (AJCC) y la International Union Against Cancer (IUAC).

1.4. EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer colorrectal es una de las causas más frecuentes de morbilidad y mortalidad en todo el mundo (13). Según datos del 2018, este tumor presentó una incidencia de aproximadamente el 6,1% del total de cánceres, considerándose el cuarto cáncer más común en todo el mundo y el segundo más común, 9,2%, como causa de muerte (14,15).

Existe cierta controversia sobre si la frecuencia del cáncer colorrectal difiere en función del género. Así, algunos autores defienden la ausencia de diferencias entre hombres y mujeres (16), mientras que en otros estudios se demuestran diferencias entre ambos sexos, ocupando los hombres valores más altos en prevalencia y en tasas de mortalidad (17,18).

El riesgo de sufrir cáncer colorrectal aumenta con la edad. El número de casos por cada 100.000 habitantes es de 10, 90 y 250 para los rangos de edad 20-49, 50-64 y ≥ 65 , respectivamente, (19).

Hay una variación de hasta un factor de 10 en la incidencia dependiendo de la ubicación geográfica según los datos recogidos por el Observatorio de Cáncer Global en el 2018 (14). Las tasas más altas se encuentran en países como Australia y Nueva Zelanda, Europa y América del norte, y las tasas más bajas en África y el sur de Asia (14,18).

En España, en 2017, se estimó una incidencia de 34.331 nuevos casos de cáncer colorrectal en la población, según la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM)

(13), siendo el tumor con mayor prevalencia en la población española en dicho año. Concretamente, en varones fue el tercer cáncer con mayor incidencia (después del de próstata y pulmón) y el segundo en mujeres (después del de mama). Según datos del 2016 del mismo informe (13), el cáncer de colon fue el tercero más mortal en la población española.

En Navarra, los datos de 2017 demuestran que la incidencia se encuentra ligeramente por encima de la media española según el estudio de la Asociación Española Contra el Cáncer (AECC) (20).

1.5. ETIOLOGÍA

Numerosos estudios indican que el cáncer colorrectal es una enfermedad denominada ambiental (21–23), en la que los factores medioambientales como el conjunto de gamas culturales, prácticas sociales y estilos de vida influyen directamente.

La ingesta de grasa y carne en la dieta aumenta el riesgo de desarrollar cáncer colorrectal (21,24,25). Algunos estudios han abierto la posibilidad de que la nitrosación endógena sea la causa del creciente riesgo asociado al consumo de carne roja y procesada (26,27). Otros sugieren que los métodos de cocción a altas temperaturas, especialmente con el uso de barbacoas, pueden influir en la producción de componentes cancerígenos en la superficie de las carnes cocinadas durante largos períodos de tiempo o en contacto directo con el fuego (28,29).

Las frutas y los vegetales son una buena fuente de fibra y pueden proteger contra el cáncer colorrectal (21,30). Al igual que ocurre con el consumo de pescado, donde algunos autores defienden que puede disminuir el riesgo de padecer cáncer colorrectal (25,31,32). Sin embargo, los estudios que han analizado el efecto protector de administrar dosis elevadas de fibra o del consumo de pescado han fracasado (33–36).

El consumo de alcohol y tabaco y la obesidad también han sido catalogados por numerosos autores como factores de riesgo para el cáncer colorrectal. El alto consumo de alcohol aumenta significativamente el riesgo de padecer la enfermedad (37–40). Por otro lado, tanto la exposición continuada al tabaco (más de 30-35 años) como la cantidad consumida constituyen un factor de riesgo en el desarrollo de este tumor (41–

44). Por último, se han asociado altos valores de índice de masa corporal (IMC) con un mayor riesgo de sufrir la patología (41,45–47) y bajos valores con un menor riesgo (48).

1.6. FACTORES PRONÓSTICOS

En la valoración global de los pacientes, tanto con enfermedad resecable como no resecable, debe realizarse un análisis pronóstico de supervivencia y, para ello, hay determinados factores que deben considerarse. Entre estos factores de riesgo destacan:

- Edad: los pacientes con edad mayor a 60 años (49) presentan un peor pronóstico tras la intervención quirúrgica mostrando menores tiempos libres de enfermedad y de supervivencia.
- Desarrollo de la enfermedad: los pacientes en los que el avance de la enfermedad es más lento muestran mejor pronóstico. Aquellos pacientes en los que el paso de la enfermedad local a metastásica es menor a 12 meses presentan menor probabilidad en la supervivencia a 5 años ($p=0,03$) que los que presentan una transición más lenta (50).
- Estadio tumoral según la escala TNM.
 - T (tumor primario): la supervivencia a 5 años varía según el valor de T (51,52), ya que a mayor penetración tumoral se reduce la supervivencia pasando de valores del 67% en estadios T₁ y T₂, al 44% en estadios T₃ y al 37% en estadios T₄.
 - N (ganglios linfáticos): la presencia de ganglios linfáticos afectados por la enfermedad es un factor de riesgo en la supervivencia del cáncer colorrectal (49).
 - M (metástasis distales): la afección de órganos adyacentes es un pronóstico de riesgo para la progresión de la enfermedad y la supervivencia (49). El impacto de la afectación hepática sobre la supervivencia es uno de los más estudiados (50).
- Antígeno Carcinoembrionario (CEA): valores superiores a 200 ng/mL son un indicador de mal factor pronóstico para los pacientes con cáncer colorrectal (50).

1.7. TRATAMIENTO

Según datos de 2016 de la National Cancer Data Base (NCDB) y el programa Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER), alrededor del 84% de los pacientes con cáncer de colon en estadios I y II, se someten a una colectomía parcial o total, mientras que aquellos con enfermedad en estadio III, o estadio II con factores de riesgo, reciben quimioterapia además de la colectomía para disminuir el riesgo de recurrencia. A los pacientes en estadio IV se les aplica el mismo tratamiento que a los del estadio III, aunque alrededor del 44%, no pueden ser operados y solamente reciben quimioterapia y radioterapia (53). La quimioterapia no siempre se administra de forma adyuvante, sino que en ocasiones se hace de forma neoadyuvante para permitir la opción quirúrgica a pacientes con enfermedad inicialmente no resecable y para reducir el estadiaje antes de la cirugía.

Al igual que ocurre con el tratamiento del cáncer de colon, en el cáncer de recto la selección del tratamiento está dirigida por el tipo de estadio tumoral. Así, los pacientes con cáncer de recto en estadio I suelen recibir tratamiento quirúrgico bien con escisión local radical (29%) o bien por proctectomía en general laparoscópica que puede ir asociada (28%) o no (33%) con quimioterapia y/o radioterapia. Algo más de dos tercios de los pacientes con cáncer de recto en estadios II y III sufren proctectomía asociada a quimioterapia y/o radioterapia, al igual que los pacientes en estadio IV (31%). En estadios avanzados algo más del 50% de los pacientes presentan tumores no resecables de inicio (53).

El tratamiento del cáncer colorrectal va dirigido a prevenir tanto la recidiva local de la enfermedad como su crecimiento a distancia (metástasis).

Actualmente se emplean distintos esquemas de quimioterapia para tratar el cáncer colorrectal dependiendo del estadio de la enfermedad y del estado mutacional de algunos genes como el gen K-RAS o el B-RAF, entre otras características del paciente. Entre ellos destacan los siguientes: 5-FU más leucovorin (54,55), FOLFOX (56), XELOX (57–59), capecitabina (60), FOLFIRI (61–64), FOLFOXIRI o FOLFIRINOX (65). Estos esquemas de quimioterapia pueden combinarse con algunos agentes biológicos como los anticuerpos monoclonales, bevacizumab, cetuximab o panitumumab. El primero de ellos actúa sobre el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF, del inglés,

vascular endothelial growth factor) (66) y los otros dos sobre el receptor de crecimiento epidérmico (EGFR, del inglés, *epidermal growth factor receptor*) (67).

Dentro de los fármacos que conforman los diferentes esquemas de tratamiento aparecen frecuentemente el irinotecan (FOLFIRI y FOLFOXIRI) y la capecitabina (XELOX), fármacos que a continuación exponemos detalladamente.

2. IRINOTECAN

El irinotecan (CPT-11) es el primer citostático derivado de la camptotecina empleado como uno de los principales fármacos tanto en monoterapia como en combinación (FOLFIRI, FOLFOXIRI, etc.) para el tratamiento del cáncer colorrectal, entre otros tumores.

La camptotecina es un principio activo antitumoral derivado de una planta de origen chino llamada *Camptotheca acuminata*. En los años 50 se descubrió su actividad antitumoral y a partir de ese momento se realizaron numerosos estudios analizando su efectividad (68–70).

Este principio activo actúa sobre la enzima Topoisomerasa I, implicada en la replicación del ADN siendo responsable del cambio del grado de superenrollamiento del mismo (71,72). La unión de la camptotecina a dicha enzima evita la transcripción del ADN y por lo tanto la proliferación celular. En la Figura 1 puede verse la estructura química de la camptotecina.

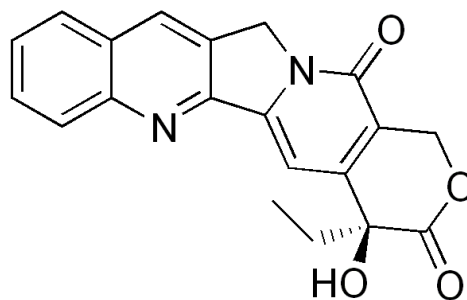


Figura 1. Estructura química de la camptotecina.

Además del tratamiento de tumores colorrectales, el irinotecan se utiliza para tratar otro tipo de tumores como el de cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC) (73), cáncer gástrico (74) o cáncer de páncreas (75), entre otros. Su utilización implicó un gran avance en la medicina ya que incrementó la supervivencia de los pacientes de forma significativa (76).

Se han estudiado numerosos derivados de la camptotecina, sin embargo, únicamente el irinotecan y el topotecan han sido autorizados como tratamientos contra el cáncer (77).

2.1. MECANISMO DE ACCIÓN

El irinotecan actúa sobre la enzima Topoisomerasa I. Este fármaco es convertido a SN-38 por las carboxilesterasas de distintos tejidos, el cual es más activo que el propio irinotecan en este bloqueo enzimático. La unión de irinotecan y SN-38 a la Topoisomerasa I induce lesiones monocatenarias en el ADN que bloquean la horquilla de replicación del mismo y son responsables de su citotoxicidad. Esta actividad es dependiente del tiempo y específica de la fase S (78,79).

2.2. FARMACOCINÉTICA

El irinotecan y su metabolito activo, SN-38, se encuentran en el plasma en forma de lactona activa o de anión hidroxilado inactivo, en función de si el pH es más ácido o más alcalino (80).

El irinotecan y SN-38 presentan una amplia variabilidad farmacocinética interindividual, que en el caso especialmente del SN-38 se encuentra condicionada en parte por los polimorfismos genéticos. Esto es debido a que el SN-38 es detoxificado del organismo por glucuronización a SN-38 glucurónido, siendo la principal isoforma implicada, la UGT1A1, altamente polimórfica (81).

Dada esta amplia variabilidad y por tanto la imposibilidad de asegurar que la misma dosis administrada a los distintos pacientes conduzca a exposiciones similares, se hace imprescindible introducir herramientas para ajustar la posología que permitan que los enfermos consigan una quimioterapia efectiva a la par que segura. La farmacogenética permite realizar una selección inicial aproximada de la dosis pero no existe una traslación directa genotipo-fenotipo, además de que para un mismo genotipo hay una gran variabilidad de exposición al fármaco condicionada por otros muchos factores. Todo ello hace necesario emplear la farmacocinética clínica como mejor sistema para optimizar la dosis en los pacientes.

Hasta el momento no se dispone de una forma oral de este fármaco a pesar de que se lleva varios años trabajando en ello. La administración oral presenta, como ya es conocido, importantes ventajas respecto a la intravenosa, especialmente en la logística del tratamiento, reduciendo, entre otros aspectos, costes y riesgos asociados con el

empleo de la vía intravenosa. Además, se ha comprobado que la administración oral proporciona una forma de conversión no saturable de CPT-11 a SN-38, dando como resultado un mantenimiento de SN-38 en su forma lactona activa durante un período de tiempo más largo en comparación con el logrado por administración intravenosa (82).

La empresa farmacéutica Athenex¹ está desarrollando numerosos estudios preclínicos y ensayos de fase I del fármaco oratecan, una formulación oral del irinotecan para el tratamiento de tumores sólidos.

Tabla 1. Tiempos máximos (*T_{max}*) en horas, concentraciones máximas (*C_{max}*) en ng/mL y áreas bajo la curva (*AUC*) en ng h/mL para CPT-11, SN-38 y SN-38-G según diferentes estudios.

Tratamiento	Dosis CPT-11 (mg/m ²)	Tiempo infusión (h)		CPT-11	SN-38	SN-38-G	Ref.
Monoterapia	180	1	<i>T_{max}</i>	0,80	1,62	2,86	(83)
			<i>C_{max}</i>	3.829	36	135	
			<i>AUC</i>	20.639	415	2.756	
Irinotecan + cetuximab	180	1	<i>T_{max}</i>	0,99	1,89	3,05	(83)
			<i>C_{max}</i>	3.003	31	85	
			<i>AUC</i>	20.145	415	2.015	
Irinotecan + S-1	125	2	<i>T_{max}</i>	1,4	1,7	2,5	(84)
			<i>C_{max}</i>	1.844	17,96	87,25	
			<i>AUC</i>	9.813	145,7	1.031,1	
FOLFIRI	150	2	<i>T_{max}</i>	1,6	2,3	2,5	(84)
			<i>C_{max}</i>	2.079	36,03	99,14	
			<i>AUC</i>	11.037	269,4	982,9	

Numerosos autores han estudiado la farmacocinética del irinotecan, tanto en monoterapia como en combinación con otros fármacos. El CPT-11 no es el responsable total de la acción del fármaco, ya que tiene un metabolito activo, SN-38, mucho más

¹ <http://www.athenex.com/oncology-innovation/oral-absorption-platform/oratecan-an-oral-formulation-of-irinotecan/>

potente que él. Este metabolito se convierte en otro metabolito, SN-38-G, en este caso inactivo, el cual es relevante para la correcta eliminación del fármaco y el control de las toxicidades.

En la Tabla 1 se muestran los parámetros farmacocinéticos tanto para irinotecan como para sus metabolitos SN-38 y SN-38-G proporcionados por distintos investigadores.

En la Figura 2 se muestra gráficamente el proceso metabólico de este fármaco. El CPT-11 se hidroliza a SN-38 por acción de las enzimas constitutivas carboxilesterasas (CES-1 y CES-2), aunque la baja afinidad de estas enzimas con el irinotecan hace que esta conversión afecte a un bajo porcentaje de la dosis. Esta metabolización se produce principalmente en el tracto gastrointestinal y en los tejidos del hígado (85). Aproximadamente el 70% del SN-38 formado sufre posterior detoxificación por la enzima uridinadifosfato glucuroniltransferasa (UGT), a su derivado glucurónido, SN-38-G, (86). El mecanismo de glucuronización es saturable y la isoforma enzimática mayoritariamente implicada, UGT1A1, es altamente polimórfica. Además, se encuentran también implicados los haplotipos UGT1A7 y UGT1A9. El metabolito SN-38-G, que es farmacológicamente inactivo, se acumula en la bilis y se libera en el intestino, donde la mayor parte se elimina junto a las heces, excepto una pequeña parte que sufre recirculación enterohepática pudiendo por tanto reconvertirse a SN-38 y reabsorberse. Este circuito genera en el perfil de concentraciones plasmáticas-tiempo los característicos “hombros” en las tres moléculas, aunque en cada una de ellas, como es lógico, a tiempos distintos. (87–89). Esta glucuronidación juega un papel relevante en la farmacodinamia del fármaco, ya que una transformación lenta de SN-38 a su glucurónido o una saturación de la misma, por una dosis elevada o por una interacción farmacológica, puede conducir a episodios graves de toxicidad gastrointestinal (87,90), que pueden concluir en la suspensión del tratamiento o en la muerte del paciente. El control de la reconversión de SN-38-G a SN-38 por las betaglucuronidasas es fundamental para asegurar una farmacoterapia óptima como afirman numerosos autores (87,88,91).

Además de la transformación a SN-38, el CPT-11 sufre metabolismo por las isoformas CYP3A4 y CYP3A5, generando tres metabolitos inactivos, APC, M4 y NPC. Este

último presenta una mínima conversión a SN-38 (86,88,92,93). Este paso cobra especial importancia cuando el paciente recibe de forma concomitante algún inhibidor de CYP3A4 y/o CYP3A5 ya que ocasiona mayor producción de SN-38 y por tanto conduce a un potencial incremento en la toxicidad del tratamiento.

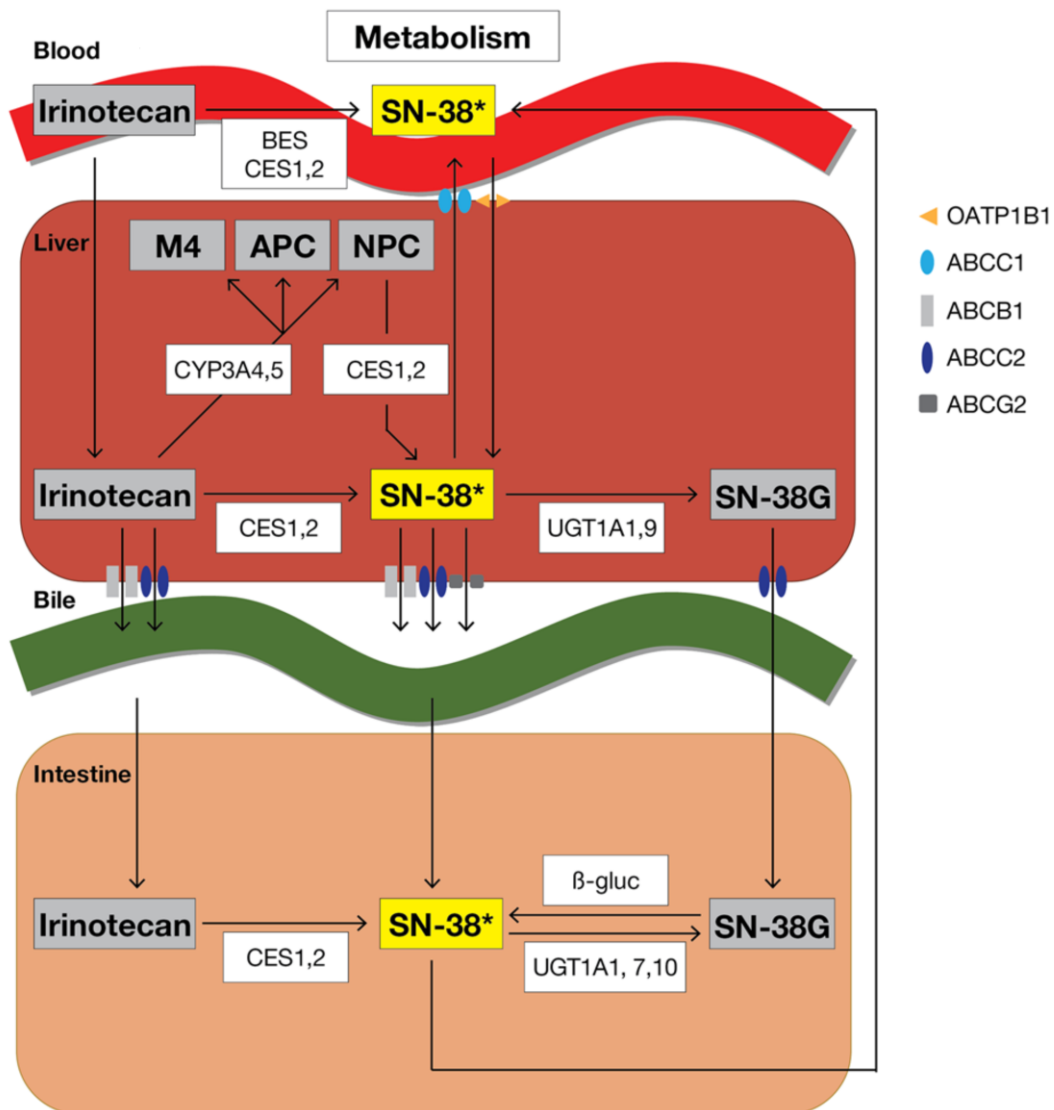


Figura 2. Metabolismo del irinotecan. (Man et al., 2018, p.3). *: Metabolito activo. CES: carboxilesterasa. BES: butirilcolinesterasa. CYP: enzimas del citocromo P450. UGT: uridinadifosfato glucuroniltransferasa. β -gluc: betaglucuronidasa.

El CPT-11 y sus metabolitos se excretan fundamentalmente a través de la bilis y posterior eliminación en las heces (92,94), aunque también existe, en menor grado, cierta excreción renal (94,95).

Existe una amplia variabilidad en el aclaramiento de este fármaco que aún no está completamente descrita. Las alteraciones en la función hepática están relacionadas con un decrecimiento del aclaramiento del fármaco (96,97). Otras características como la edad, sexo, dosis, tiempo de administración, niveles de hematocrito, peso, etc. han sido covariables estudiadas por su posible correlación con el aclaramiento del irinotecan. Sin embargo, como es lógico, las variaciones en el diseño experimental de los distintos trabajos junto a las diferentes herramientas estadísticas empleadas en los mismos hacen que los hallazgos en referencia a las relaciones entre los parámetros farmacocinéticos y las covariables presenten diferencias (97,98).

2.3. EFECTOS ADVERSOS

La administración del irinotecan está asociada a diferentes efectos adversos.

2.3.1. TOXICIDAD GASTROINTESTINAL

Dentro de las toxicidades gastrointestinales destaca la diarrea tanto temprana como tardía (99).

La diarrea temprana suele ir acompañada de otros síntomas colinérgicos (100) generalmente de tipo muscarínico tales como sudoración, hipersalivación, alteraciones de la acomodación visual y lagrimeo (100,101). La aparición de esta toxicidad se produce durante la administración del fármaco o en las siguientes 24 horas (101). Estos signos remiten de manera espontánea. Sin embargo existen fármacos que ayudan tanto a prevenir como a mejorar este cuadro, como, por ejemplo, la atropina (99,100), de ahí que se prescriba como adyuvante del tratamiento con irinotecan.

La diarrea tardía es el principal efecto adverso asociado a la administración del irinotecan (102), pudiendo suponer la cancelación del tratamiento o llegando a poner en peligro la vida del paciente. Esta suele aparecer alrededor del octavo día tras la administración del fármaco (103). Debe tratarse con prontitud con loperamida (99,100) y si no remite a los tres días de tratamiento, se recomienda la hospitalización para la reposición de fluidos. Se recomienda la administración inicial de 4 mg de loperamida, seguido por 2 mg tras cada deposición diarreica hasta un máximo de 16 mg diarios. En

caso de que la diarrea sea grave, se recomienda la reducción de dosis posteriores o la interrupción del tratamiento (90).

La monitorización de pacientes con diarrea es fundamental para la seguridad de los mismos.

Por otro lado, también pueden aparecer otros efectos adversos gastrointestinales como vómitos y náuseas (104), de hecho aunque inicialmente se consideró al irinotecan como moderadamente emetógeno, en la actualidad se clasifica como altamente emetógeno.

2.3.2. TOXICIDAD HEMATOLÓGICA

La toxicidad hematológica es otro factor limitante en la administración del irinotecan. Los efectos adversos más relevantes son la neutropenia y la leucopenia (105,106). Estos efectos adversos suelen aparecer entre una y dos semanas después de la administración del fármaco (107), dependiendo de la posología. No suele utilizarse tratamiento con factores estimulantes de colonias de granulocitos para solventar el efecto. Si estos son de carácter grave, es aconsejable reducir y/o retrasar las siguientes dosis. La neutropenia febril es motivo de numerosas hospitalizaciones y retrasos o suspensiones de tratamientos, y debido a su morbimortalidad debe ser tratada de forma apropiada con antibióticos (108).

Por otro lado, la anemia y plaquetopenia/trombocitopenia también aparecen como efectos adversos en menor incidencia y con menor gravedad (109,110).

2.3.3. OTRAS TOXICIDADES

Por último, pueden aparecer otros efectos adversos derivados de este fármaco como alopecia, astenia (111) o toxicidad pulmonar (112).

2.4. INTERACCIONES

Existen interacciones potencialmente significativas con otros fármacos, que requieren ajuste de dosis, monitorización adicional y/o selección de una terapia alternativa.

Entre los fármacos con capacidad de interactuar con irinotecan descritos hasta la fecha destacan:

- Inductores e inhibidores de CYP3A4: pueden interferir en la metabolización del irinotecan aumentando o disminuyendo su eficacia (113–115). Algunos ejemplos son: antifúngicos triazoles, carbamazepina, fenobarbital, conivaptan, idelalisib, etc.
- Inductores e inhibidores de UGT1A1: pueden disminuir o aumentar las concentraciones séricas del SN-38, lo que supone un riesgo en la eficacia del tratamiento o un riesgo de padecer toxicidades para los pacientes, respectivamente, (81,103,116,117). Algunos ejemplos son: rifampicina, pazopanib o sorafenib.

3. CAPECITABINA

La capecitabina es un profármaco del 5-fluorouracilo (5-FU), el cual fue sintetizado a finales de la década de los 50 por el doctor Charles Heidelberger. El 5-FU fue uno de los primeros fármacos empleados en oncología (118). Desde su descubrimiento se han investigado numerosos derivados para su empleo en este campo.

El principal mecanismo de acción del 5-FU es la unión de su metabolito fluorodesoxiuridina monofosfato (FDUMP) a la enzima timidilato sintasa, esencial para la síntesis de timina, lo que hace que el ADN no pueda replicarse, inhibiendo la división celular y por lo tanto el crecimiento tumoral (119). En la Figura 3 puede verse la estructura química del 5-FU.

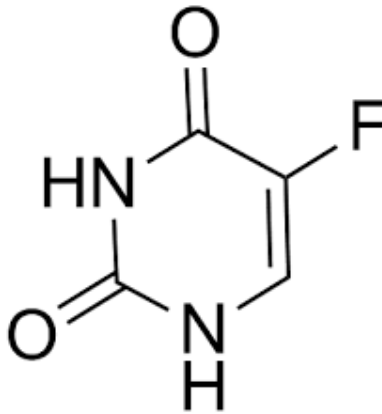


Figura 3. Estructura química del 5-FU.

El 5-FU debe administrarse por vía intravenosa, ya que su absorción gastrointestinal es altamente variable y presenta una biodisponibilidad errática (120,121). Sin embargo, existen numerosos profármacos orales que se metabolizan a esta sustancia activa. Algunos de los más utilizados son la capecitabina, UFT, S-1, 5'-deoxy-5-fluorouridine (5-dFUrd), BOF-A2 y ftorafur (122).

3.1. MECANISMO DE ACCIÓN

La capecitabina, debido a su metabolización a 5-FU, induce la muerte celular ya que interviene en la síntesis de ADN e inhibe la formación del ARN. Estas dos acciones producen un desequilibrio que resulta en la muerte celular (123).

El FDUMP (metabolito del 5-FU) se une a la timidilato sintasa mediante una unión covalente. Como resultado, se inhibe la formación de timidilato a partir del uracilo, lo que lleva a la inhibición de la síntesis del ADN y ARN, llevando la muerte celular. Otros metabolitos del 5-FU, concretamente FDUTP y FUTP, se unen al ADN y ARN, respectivamente, interviniendo en el proceso de síntesis y contribuyendo también en la acción farmacodinámica de las fluoropirimidinas (119).

3.2. FARMACOCINÉTICA

La capecitabina es un profármaco oral de 5-FU que pasa inalterada a través de la pared intestinal y se convierte en 5-DFCR y después en 5-DFUR en el hígado mediante las carboxilesterasas y la citidina desaminasa, respectivamente. Posteriormente el 5-DFUR se convierte en 5-FU a través de la enzima timidina fosforilasa y la uridina fosforilasa.

Al igual que con otros fármacos citotóxicos, la variabilidad interpaciente de los parámetros farmacocinéticos de la capecitabina y sus metabolitos (5-DFCR, 5-DFUR y 5-FU) es alta, probablemente debido a la variabilidad en la actividad de las enzimas involucradas en el metabolismo de la capecitabina (124). Por otro lado, el proceso de catabolismo de 5-FU es fundamental para evitar efectos adversos no deseados por una sobreexposición al principio activo. En este segundo proceso, la acción de la enzima dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD) es un factor clave en la eliminación del fármaco. La gran cantidad de alteraciones polimórficas que puede sufrir esta enzima, las cuales alteran su actividad, la hacen responsable de parte de la variabilidad farmacocinética del 5-FU.

Los datos farmacocinéticos de numerosos estudios en los que los pacientes con cáncer recibieron dosis orales únicas de capecitabina indicaron que la capecitabina se absorbe rápida y ampliamente y se convierte a sus metabolitos en intervalos de tiempo breves (125–128).

Numerosos autores han estudiado la farmacocinética de la capecitabina, tanto en monoterapia como en combinación con otros fármacos.

El proceso completo de metabolización de la capecitabina se compone de dos etapas. La primera, donde la capecitabina se transforma en 5-DFCR y posteriormente en 5-DFUR, para terminar en 5-FU. La segunda, en la que el 5-FU se cataliza en 5-FUH2 (también conocido como DHFU), FUPA y FBAL.

En la Tabla 2 se muestran los parámetros farmacocinéticos tanto para capecitabina como para sus metabolitos 5-DFCR, 5-DFUR, 5-FU, 5-FUH2 y FBAL proporcionados por distintos investigadores.

Tabla 2. Tiempos máximos (*Tmax*) en horas, concentraciones máximas (*Cmax*) en mg/L y áreas bajo la curva (*AUC*) en mg h/L para capecitabina, 5-DFCR, 5-DFUR, 5-FU, 5-FUH2 y FBAL según diferentes estudios. NC: No cuantificado.

Tratamiento	Dosis capecitabina (mg/m ²)		Capecitabina	5-DFCR	5-DFUR	5-FU	5-FUH2	FBAL	Ref.
Capecitabina	1.250	<i>Tmax</i>	1,08	1,57	1,57	1,57	NC	2,49	(124)
		<i>Cmax</i>	4,83	4,76	8,38	0,45	NC	4,60	
		<i>AUC</i>	6,39	9,78	16,9	0,80	NC	20,4	
Capecitabina + docetaxel	1.250	<i>Tmax</i>	1,21	1,32	1,75	1,32	NC	2,58	(124)
		<i>Cmax</i>	6,62	5,34	8,28	0,25	NC	4,45	
		<i>AUC</i>	7,01	11,9	16,1	0,42	NC	20,8	
Capecitabina + paclitaxel	1.657	<i>Tmax</i>	1,01	1,99	1,99	1,99	2,01	2,99	(129)
		<i>Cmax</i>	2,93	1,78	5,10	0,196	0,736	3,60	
		<i>AUC</i>	3,83	3,44	9,04	0,341	2,22	20,9	
Capecitabina + pertuzumab	1.000	<i>Tmax</i>	1,2	1,4	2,0	1,8	NC	3,2	(130)
		<i>Cmax</i>	3,36	3,92	4,10	0,187	NC	3,49	
		<i>AUC</i>	5,14	9,98	8,80	0,397	NC	18,37	

La capecitabina pasa inalterada a través de la pared intestinal y se metaboliza a 5-FU en tres etapas y, posteriormente, el 5-FU se cataboliza en 5-FUH2, FUPA y FBAL, como puede verse en la Figura 4.

En primer lugar, la capecitabina se metaboliza principalmente en el hígado por la acción de las carboxilesterasas (CES-1 y CES-2) a 5-dFCR. En segundo lugar, el 5-dFCR se convierte en 5-dFUR por la citidina deaminasa, que se localiza principalmente en el hígado y los tejidos tumorales. En tercer y último lugar, el 5-dFUR se transforma en el agente farmacológicamente activo, 5-FU, preferentemente en la localización del tumor por la acción de la enzima timidina fosforilasa. Las concentraciones de esta enzima son mayores en los tejidos tumorales (principalmente tumores de mama y colorrectales) que en los tejidos normales, lo que explica la activación preferencial de capecitabina a 5-FU en el tumor (131).

El 5-FU sufre una vía anabólica dando lugar a una serie de metabolitos activos como se ha indicado anteriormente y además una vía catabólica en la que inicialmente es transformado a 5-FUH2 por la enzima DPD. El 5-FUH2 se convierte en FUPA por la acción de la enzima dihidropirimidinasa y posteriormente a FBAL por la acción de betaureidopropionasa (121). Este proceso catabólico coincide con el desarrollado en el caso de que el 5-FU sea administrado por vía intravenosa directamente.

La enzima DPD es originada por el gen DPYD y es un factor limitante en la velocidad del catabolismo de 5-FU. Algunas alteraciones polimórficas del DPYD como DPYD*2A o D949V, dan lugar a enzimas con deficiencias parciales en su actividad (132).

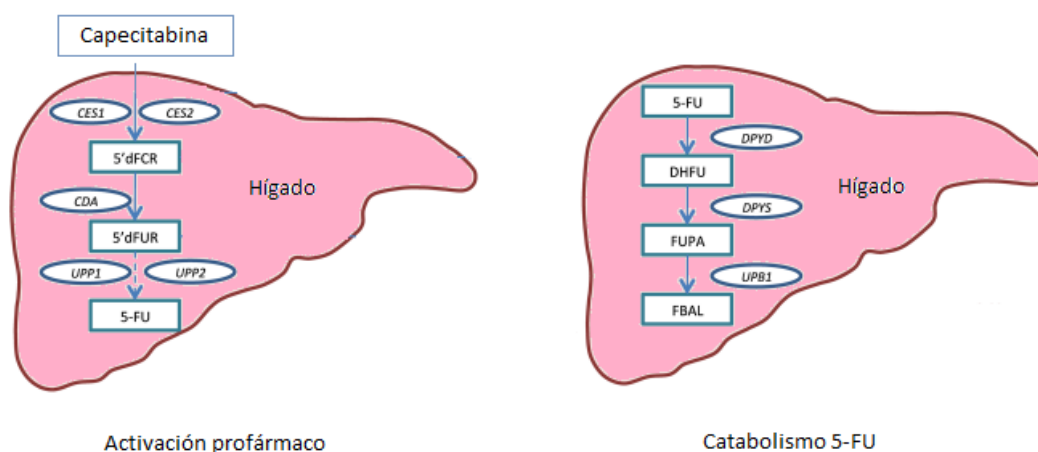


Figura 4. Metabolismo de la capecitabina. CES: carboxilesterasa. CDA: citidina deaminasa. UPP: uridina fosforilasa. DPYD: gen dihidropirimidina deshidrogenasa. DPYS: gen dihidropirimidinasa. UPB1: gen UPB1.

La excreción principal del fármaco es por vía renal. Numerosos estudios han analizado el porcentaje de fármaco excretado por orina, concluyéndose valores entre el 70 y el 95% (125,126,128,133). El resto del fármaco se excreta fundamentalmente por las heces (133).

El aclaramiento de los metabolitos depende de diferentes covariables. Algunos estudios encuentran que la superficie corporal está correlacionada con el aclaramiento de 5-DFUR, ya que un incremento del 10% de la superficie corporal supone un incremento del 12% en el aclaramiento de dicho metabolito (134). El tipo de cáncer también influye en la excreción del fármaco, ya que los pacientes con cáncer de mama presentan un aclaramiento de 5-FU significativamente menor que los pacientes con otros tipos de cáncer. Este hecho parece estar relacionado con que los pacientes con este tumor presentan menor actividad en la enzima DPD (135). Por último, el aclaramiento del metabolito FBAL presenta correlación con el aclaramiento de la creatinina. Una reducción del 50% de esta covariable supone un decremento del aclaramiento del FBAL del 30% (134).

3.3. EFECTOS ADVERSOS

Entre los efectos adversos más frecuentes relacionados con la capecitabina, se encuentran el síndrome mano-pie, la diarrea, la estomatitis y las náuseas y vómitos.

El síndrome mano-pie es el principal efecto adverso derivado de la capecitabina, realmente del 5-FU, apareciendo aproximadamente en un 50% de los pacientes que toman este fármaco. Entre un 10 y un 20% de los pacientes presentan grados 3 y 4 según la escala CTC de esta toxicidad (136–140). Por lo tanto, al tratarse de toxicidades graves e incluso limitantes para la vida, condicionan la reducción de la dosis e incluso la suspensión del tratamiento.

La diarrea es el segundo efecto adverso más frecuente en pacientes tratados con capecitabina, algo lógico ya que es la toxicidad clásica del 5-FU. Habitualmente este efecto adverso se observa en algo menos del 50% de los pacientes alcanzando características de gravedad (grado 3 o 4) (136,138–140) y aproximadamente en el 10% de los pacientes aunque otros autores citan cifras de hasta el 19% (137).

Respecto a la estomatitis, los datos disponibles presentan una gran variabilidad en su incidencia, oscilando entre el 9% y el 34%, según la fuente consultada. El grado 3 y 4 de esta toxicidad oscila entre un 0 y un 12% (136–140).

Generalmente la incidencia de náuseas y vómitos es baja siendo de grado 3 y 4 en un 5% (136,138,139).

Aún resulta menos frecuente la fatiga, hiperpigmentación, cambios en la piel, neutropenia, trombocitopenia o anemia (141).

3.4. INTERACCIONES

Existen interacciones potencialmente significativas con otros fármacos que requieren ajuste de dosis, monitorización adicional y/o selección de una terapia alternativa.

Entre los fármacos con capacidad de interactuar con capecitabina se encuentran:

- Anticoagulantes derivados de cumarina: la interacción de capecitabina con anticoagulantes derivados de cumarina (warfarina, fenprocumón, etc.) alteran los parámetros de la coagulación y/o sangrado (142,143).
- Fármacos que inhiben la acción de la enzima DPD (143): la inhibición de esta enzima provoca un aumento de las concentraciones de 5-FU, pudiendo derivar en toxicidades graves. Algunos de estos fármacos son: sorivudina y análogos (144) o gimeracil (145).

4. FARMACOMETRÍA EN CÁNCER

4.1. ¿QUÉ ES LA FARMACOMETRÍA?

La farmacometría es la ciencia que mediante la aplicación y desarrollo de métodos matemáticos y estadísticos busca comprender, caracterizar y predecir el comportamiento farmacocinético, farmacodinámico y de biomarcadores de un medicamento (146).

La farmacometría establece cuánto y cada cuándo administrar un fármaco para conseguir la máxima eficacia asociada a la menor toxicidad, utilizando para ello modelos matemáticos y estadísticos que permiten caracterizar, comprender y predecir el comportamiento de un fármaco en el organismo.

La farmacometría tiene una aplicación importante en la industria farmacéutica en el desarrollo de nuevas moléculas, permitiendo desechar de forma temprana las no válidas. Sin embargo, no solamente es fundamental en las primeras etapas de desarrollo de un medicamento, ya que, en fases tardías, es relevante para el ahorro de costes y tiempo, como asegura la Food and Drug Administration (FDA) (147).

Por otro lado, la aplicación del modelado farmacocinético-farmacodinámico en clínica es fundamental (148), ya que su implementación permite optimizar los tratamientos de manera personalizada a cada uno de los pacientes, de acuerdo a sus características personales y buscando el máximo efecto con la mínima toxicidad asociada.

Sin embargo, existe una dificultad clara en la implementación del conocimiento generado a partir de la farmacometría en la rutina clínica. Esta complejidad deriva de la necesidad de conocimientos matemáticos e informáticos, además de los farmacológicos, para la correcta aplicación de los modelos y algoritmos generados. Por ello, la creación de interfaces y herramientas que faciliten la aplicación clínica del conocimiento generado es fundamental.

La farmacometría en cáncer ha cumplido y cumple un papel importante en el ajuste posológico de quimioterápicos. Existen numerosos estudios en los que se analiza el ajuste posológico de diferentes tratamientos en solitario o en combinación, en relación con la efectividad del tratamiento (reducción del tumor), la evolución de

biomarcadores o la aparición de efectos adversos o toxicidades asociadas al fármaco. En el trabajo de Buil-Bruna et al. (149) se presenta una revisión bibliográfica con numerosas aplicaciones de farmacometría en el campo de la oncología. Por ejemplo, Almufti et al. (150) realizan una recopilación bibliográfica de cómo caracterizar la cinética de diferentes biomarcadores con la finalidad de conseguir describir dichos marcadores para una óptima farmacoterapia. En relación con la efectividad del tratamiento, se encuentran ejemplos en los que la farmacometría consigue relacionar los parámetros farmacocinéticos con la evolución del tamaño tumoral, lo que permite hacer predicciones individuales de la eficacia del tratamiento para cada paciente. Por ejemplo, Claret et al. (151) establecen un modelo que permite predecir la respuesta tumoral y la supervivencia en pacientes con cáncer colorrectal de un ensayo clínico en fase II, tratados con capecitabina, y fase III, tratados con 5-FU. Por último, Friberg et al. (152) presentan un modelo farmacocinético-farmacodinámico que permite caracterizar la mielosupresión inducida por la quimioterapia utilizando parámetros farmacocinéticos de los diferentes quimioterápicos y, por lo tanto, poder predecir e intentar prevenir este efecto adverso.

4.2. FARMACOCINÉTICA

La farmacocinética (PK, del inglés, *pharmacokinetics*) es la parte de la farmacología que estudia la evolución temporal de los fármacos en el organismo por medio de los perfiles de concentración-tiempo a partir de fluidos orgánicos. Es decir, la farmacocinética es el estudio del efecto que produce el organismo sobre el fármaco (153). Este efecto se describe a través del proceso LADME (liberación, absorción, distribución, metabolismo y eliminación) (154), aunque no todas las vías de administración sufren todos los pasos del proceso. En la Figura 5 pueden verse las cinco etapas del proceso LADME.

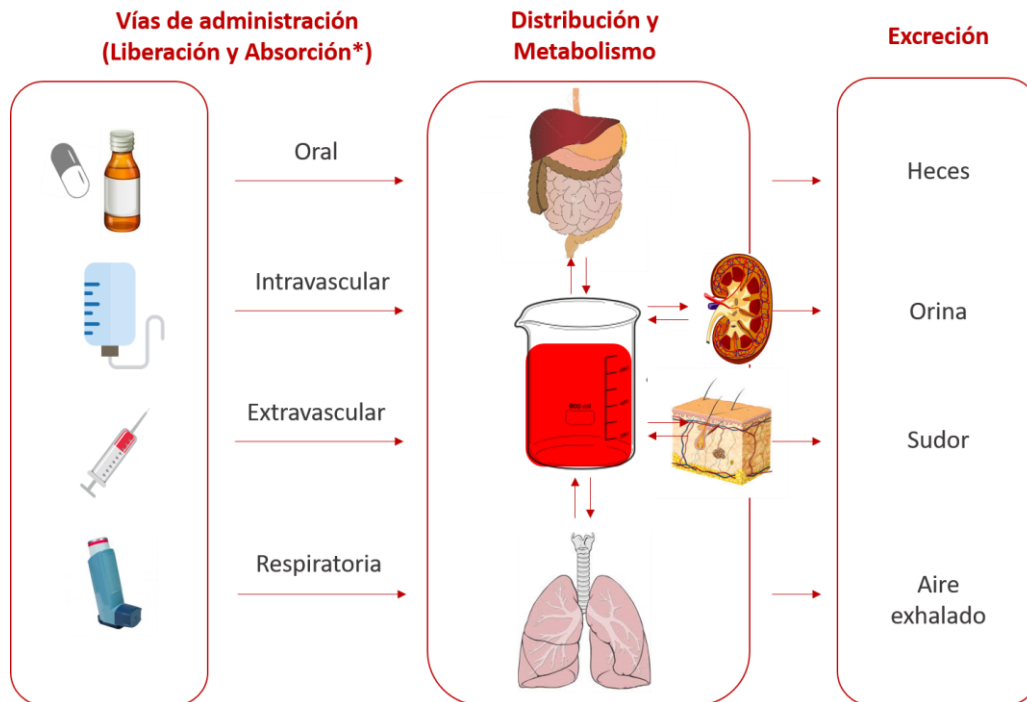


Figura 5. Etapas del proceso LADME. *: Las formas de administración intravasculares no sufren absorción, ya que se administran directamente al torrente circulatorio. Además en la administración de una solución el proceso de liberación no existe.

Para la realización de estudios de PK el número de muestras sanguíneas requeridas por paciente suele ser elevado. Este gran volumen de datos permite caracterizar los perfiles concentración-tiempo de los pacientes de acuerdo a modelos farmacocinéticos. Sin embargo, en la rutina clínica habitual este hecho no es factible, debido al malestar que genera en el paciente (numerosos pinchazos, tiempo, molestias, etc.) y al elevado coste de recursos (temporal, fungible, personal, etc.) que requiere. Por ello es fundamental el cálculo de los tiempos óptimos de muestreo, para así conseguir la máxima información de cada paciente con las muestras mínimas. Esto es relevante en la práctica clínica rutinaria, ya que permite caracterizar el perfil farmacocinético de cada paciente con un número pequeño de muestras sanguíneas y con ello ajustar de manera personalizada el tratamiento de dicho paciente.

Existen diferentes metodologías para caracterizar la farmacocinética de un fármaco. Por un lado, se encuentran los modelos dependientes, que engloban los métodos compartimentales, fisiológicos y alométricos, y por otro lado, los modelos

independientes donde se encuentran los métodos no compartimentales y estadísticos. A continuación, explicamos los métodos utilizados en esta tesis.

4.2.1. MÉTODOS COMPARTIMENTALES

La metodología compartimental considera el organismo como un conjunto de compartimentos que representan diferentes conjuntos anatómicos (155).

Esta metodología se realiza mediante modelos matemáticos en forma de sistemas de ecuaciones en derivadas parciales donde se representan los distintos parámetros de cada uno de los compartimentos (volúmenes, aclaramientos, tránsitos entre compartimentos, etc.) y las posibles covariables (peso, edad, estados patológicos, etc.) que influyan en el proceso farmacocinético.

Gracias a esta modelización matemática se consigue describir, y predecir, los perfiles de concentración-tiempo a partir de concentraciones plasmáticas (156). Es decir, gracias a la información acumulada por dichas concentraciones, los modelos compartimentales permiten caracterizar la cinética del fármaco construyendo un modelo poblacional. La aplicación de técnicas bayesianas en muestras aisladas de un nuevo paciente permite la estimación particular para dicho paciente, favoreciendo la medicina personalizada (157).

4.2.1.1. Estimación paramétrica

Los métodos paramétricos son aquellos que asumen que los parámetros farmacocinéticos a estimar siguen una distribución normal, determinada por una media y una varianza (158). Estos métodos son los más populares en los estudios de farmacocinética. Dentro de las técnicas de estimación paramétrica destacan:

- Método estándar de dos etapas (159) (STS, del inglés, *standard two stage approach*).
- Método iterativo de dos etapas (159) (ITS; del inglés, *iterative two stage approach*).
- Método global de dos etapas (160) (GTS, del inglés, *global two stage approach*).

- Modelo no lineal de efectos mixtos (161) (NONMEM, del inglés, *non linear mixed effects modelling*).
- Método iterativo de dos etapas bayesiano (162) (IT2B, del inglés, *iterative two stage bayesian approach*).

4.2.1.2. Estimación no paramétrica

Por otro lado, los métodos de estimación no paramétrica no asumen ninguna distribución en los parámetros farmacocinéticos a estimar. Estos métodos han sido menos utilizados por la industria y entidades académicas a pesar de que se dispone de numerosos trabajos que muestran su superioridad matemática frente a los paramétricos. En los últimos años se han realizado esfuerzos en dotar a los *softwares* no paramétricos de interfaces más amigables lo que ha facilitado su progresiva expansión (162). Entre las técnicas de estimación no paramétrica encontramos:

- Método no paramétrico de máxima verosimilitud (159) (NPML, del inglés, *non parametric maximum likelihood*).
- Método no paramétrico de máxima expectación (163) (NPEM, del inglés, *non parametric expectation maximization*).
- Método no paramétrico de red adaptativa (163) (NPAG, del inglés, *non parametric adaptive grid*).

4.2.2. MÉTODOS NO COMPARTIMENTALES

A diferencia de la compartimental, la metodología no compartimental no utiliza compartimentos para caracterizar la cinética del fármaco. Utiliza conceptos matemáticos (método de los trapecios, integración, regresión lineal, etc.) que permiten extraer información relevante sobre la farmacocinética del fármaco en función de los diferentes perfiles de concentración-tiempo de los pacientes. Los parámetros farmacocinéticos que permiten caracterizar los perfiles concentración-tiempo son (164):

- Constante de eliminación (k_{el}): representa la fracción de fármaco que es eliminado por unidad de tiempo y se expresa en unidades inversas de tiempo.
- Semivida de eliminación ($t_{1/2}$): tiempo necesario para que la concentración del fármaco en plasma disminuya a la mitad.

- Área bajo la curva (AUC_0^∞): superficie bajo la curva generada por el perfil de concentración-tiempo del fármaco. Es la suma de AUC_0^t (área bajo la curva desde el tiempo cero hasta el tiempo donde se ha recogido la última muestra C_t) y AUC_t^∞ (área bajo la curva desde el tiempo t hasta ∞).
- Tiempo medio de residencia (MRT , del inglés, *mean residence time*): tiempo medio en el que las moléculas intactas de un fármaco transitan o residen en el cuerpo.
- Concentración máxima (C_{max}): concentración máxima que un fármaco alcanza en el plasma o suero.
- Tiempo máximo (T_{max}): tiempo en el que se alcanza la concentración máxima.
- Volumen aparente de distribución (Vd): importante indicador de la extensión de la distribución del fármaco en los fluidos y tejidos corporales.
- Aclaramiento plasmático (Cl): volumen de plasma (o sangre) completamente depurado de fármaco por unidad de tiempo.
- Volumen aparente de distribución en estado de equilibrio estacionario ($Vd_{(ee)}$): volumen aparente de la distribución cuando se ha alcanzado el estado de equilibrio estacionario cinético, tras administraciones múltiples orales o intravenosas.

4.3. FARMACODINAMIA

La farmacodinamia (PD, del inglés, *pharmacodynamics*) es la parte de la farmacología que estudia el efecto que produce el fármaco en el organismo (165). Es decir, analiza la relación entre la concentración del fármaco en el lugar de acción y el efecto resultante incluyendo el curso temporal y la intensidad de los efectos adversos y terapéuticos.

La concentración del fármaco en el receptor determina la intensidad del efecto de dicho fármaco. Sin embargo, existen otros factores que afectan a la respuesta de los medicamentos (166), como, por ejemplo, la densidad de los receptores en la superficie celular, el mecanismo mediante el cual se transmite una señal, factores reguladores que

controlan la traducción de genes, la producción de proteínas, etc. Estos factores hacen que la sensibilidad al efecto del fármaco cambie de un individuo a otro.

Si se dispone de suficientes concentraciones plasmáticas a distintos tiempos, se puede determinar el efecto máximo (*E_{max}*) del fármaco. Una forma de comparar la potencia del fármaco es mediante la estimación de la concentración que produce el 50% del efecto máximo. Esto se conoce como la concentración efectiva 50 (*CE₅₀*) (167).

Otro elemento importante de la respuesta al fármaco es la duración del efecto, que está determinada por un conjunto complejo de factores, como el tiempo en el que un medicamento está involucrado en el receptor, la señalización intracelular y la red de regulación genética (GRN, del inglés, *genetic regulatory network*) (168).

Para algunos medicamentos, la efectividad puede disminuir cuando se da un uso continuado. Esto se conoce como tolerancia. La tolerancia puede ser causada por factores farmacocinéticos, como el aumento del metabolismo del fármaco, que disminuye las concentraciones logradas con una dosis dada (169). También puede haber tolerancia farmacodinámica, que se produce cuando la misma concentración en el receptor da como resultado un efecto reducido debido a la exposición repetida. Ello se debe bien a una regulación negativa en el número de receptores de esa sustancia o bien a una regulación positiva en el número de receptores antagonistas.

4.4. FARMACOCINÉTICA-FARMACODINAMIA

Los modelos farmacocinéticos-farmacodinámicos (PK-PD) relacionan la información relativa a las dosis-concentración (PK) con la información derivada de la concentración-efecto (PD), permitiendo la descripción y predicción de los efectos del fármaco a lo largo del tiempo (170).

Evolución temporal de biomarcadores, toxicidad inducida por fármacos, mediciones del tamaño tumoral (diámetro, volumen, etc.), mediciones de actividad tumoral (valor de captación estandarizado, etc.), supervivencia global, supervivencia libre de enfermedad, etc. son ejemplos de variables de respuesta empleados en el modelado PK-PD en oncología. Gracias a esta integración de variables de diferente naturaleza en un mismo modelo, se pueden evaluar las relaciones de dichas variables y

utilizarlas para realizar futuras predicciones, consiguiendo así una mejor visión general de los efectos deseados y adversos de un régimen de dosificación concreto.

En oncología, los modelos PK-PD están presentes para optimizar el ajuste de fármacos quimioterápicos. Barbolosi e Iliadis (171) presentan un modelo matemático para describir la evolución de las células tumorales producida por fármacos contra el cáncer. Salazar et al. (172) establecen, a través de un modelo PK-PD, la dosis óptima de tratamiento con un anticuerpo monoclonal experimental, la cual está correlacionada con el gen EGFR. Por otro lado, se han utilizado modelos PK-PD en la descripción y predicción de toxicidades provocadas a partir de diferentes fármacos (173).

5. INTELIGENCIA ARTIFICIAL EN CÁNCER

5.1. ¿QUÉ ES LA INTELIGENCIA ARTIFICIAL?

La inteligencia artificial (AI, del inglés, *artificial intelligence*), según la Real Academia Española, es la disciplina científica que se ocupa de crear programas informáticos que ejecutan operaciones comparables a las que realiza la mente humana, como el aprendizaje o el razonamiento lógico. Más concretamente, el aprendizaje automático (ML, del inglés, *machine learning*) es una rama de la AI que pretende implementar algoritmos matemáticos que permitan generar, acumular y mejorar conocimiento a través de los datos buscando imitar el razonamiento humano (174). Se trata de crear algoritmos capaces de generar conocimiento aprendiendo de información acumulada en forma de ejemplos.

La base de este conocimiento se encuentra en los datos suministrados a los algoritmos. La gran variedad de datos acumulados, procedentes de diferentes fuentes y con distinta naturaleza, permiten a la AI encontrar patrones, reglas y asociaciones que deriven en conocimiento. La calidad de ese conocimiento dependerá de la calidad de los propios datos y de los algoritmos implementados.

Esta ciencia, ahora en vanguardia, lleva desarrollándose desde los años 50 cuando el matemático Alan Turing se planteó la idea “¿Puede pensar una máquina?”. Desde entonces la AI ha ido evolucionando, pero está siendo en esta última década, gracias al avance computacional y la disponibilidad de grandes cantidades de datos, cuando su aplicación está en pleno auge.

Las aplicaciones de esta disciplina son numerosas y en diferentes áreas (robótica (175), agrícola (176), industrial (177), social (178), farmacológica (179), etc.). En el área de la medicina, se han desarrollado numerosas herramientas basadas en AI que sirven como apoyo clínico a los especialistas y los pacientes. Algunos ejemplos son Visensia®, un *software* desarrollado por The Wave Clinical Platforms² que permite, a través de técnicas de ML y de la monitorización del ritmo cardiaco, ritmo respiratorio, saturación de oxígeno en sangre, presión sanguínea y temperatura, que el especialista médico conozca con 6 horas de antelación la posibilidad de que el paciente sufra una parada

² <https://www.excel-medical.com/predictive-algorithms>

cardiaca o respiratoria. Otro ejemplo de aplicación es el *software* Infermedica³ que, mediante ML, establece un diagnóstico rápido según los síntomas del enfermo.

Concretamente, en cáncer, la AI se ha empleado en diferentes áreas y con diferentes finalidades. En prevención, por ejemplo, existen algoritmos de AI que crean un clasificador que permite realizar intervenciones preventivas frente al el cáncer a través del perfil proteómico de los pacientes (180). Otro ejemplo, en diagnóstico, es el *software* SkinVision⁴, con el cual a partir de fotografías de la piel se puede conocer la probabilidad de padecer cáncer de piel. Por otro lado, respecto a la mortalidad, existen varios estudios que, a partir de técnicas de ML, predicen la mortalidad de los pacientes usando sus características particulares, como Wang et al. (181) en cáncer de vejiga, o Grumett et al. (182) en cáncer colorrectal.

Dentro del aprendizaje automático, los algoritmos se dividen en diferentes grupos, dependiendo, por ejemplo, de si la variable respuesta (variable a predecir) es conocida o no.

5.2. APRENDIZAJE SUPERVISADO

Los algoritmos de aprendizaje supervisado generan conocimiento a partir de datos en los que conocemos la variable respuesta a predecir (183). En la Figura 6 se muestra el procedimiento de un problema de aprendizaje supervisado. A partir de una base de datos en la que se facilitan diferentes ejemplos, en nuestro caso pacientes, con la variable respuesta conocida (Figura 6 (a)), los algoritmos de aprendizaje supervisado generan modelos de predicción (Figura 6 (c)). Los modelos generan conocimiento (Figura 6 (d)) aprendiendo de los datos (Figura 6 (b)), proceso conocido como entrenamiento. Una vez estos modelos están entrenados, podrá conocerse la variable respuesta de nuevos pacientes (Figura 6 (e)), no utilizados en el entrenamiento, permitiendo hacer una predicción o clasificación temprana del nuevo paciente (Figura 6 (f)).

³ <https://infermedica.com/>

⁴ <https://www.skinvision.com/>

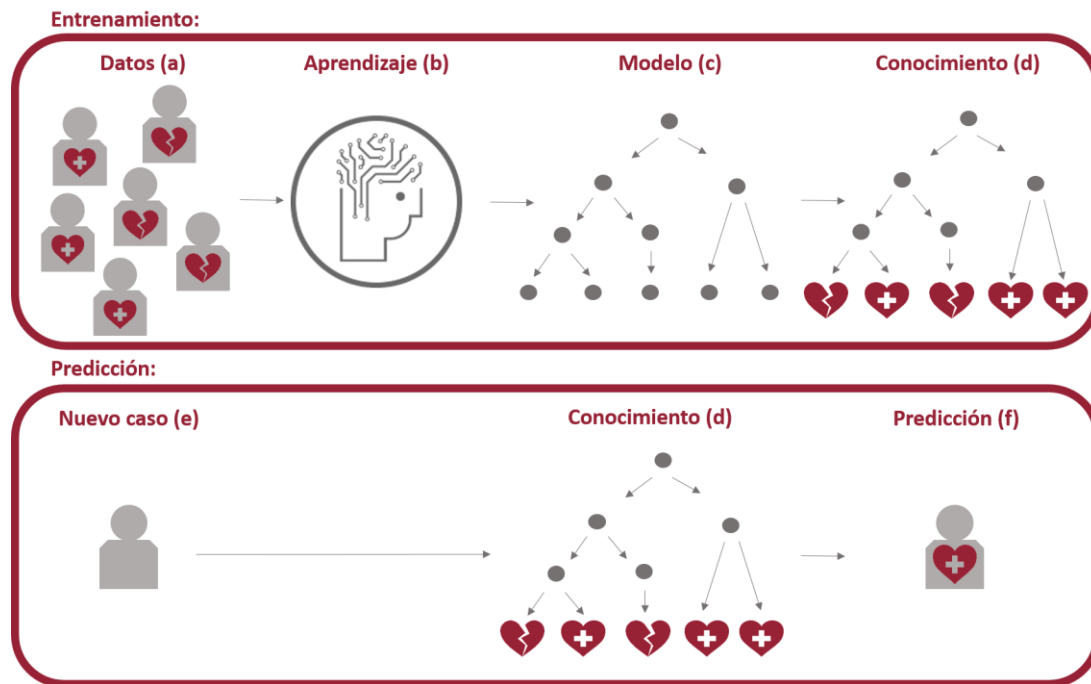


Figura 6. Esquema del procedimiento del aprendizaje supervisado.

Dependiendo de las características de la variable respuesta, los modelos pueden ser de diferente tipología.

5.2.1. MÉTODOS DE REGRESIÓN

Los métodos de regresión son aquellos en los que la variable respuesta es una variable continua, es decir, es un valor numérico (184). Existen numerosas técnicas de regresión entre las que se encuentran:

- Regresión lineal (185,186).
- Árboles de predicción (CART) (187).
- Random Forest (188).
- Máquinas de vector soporte para regresión (189).
- Redes neuronales (190).

5.2.2. MÉTODOS DE CLASIFICACIÓN

Por otro lado, los métodos de clasificación son aquellos en los que la variable respuesta es una variable categórica (191). La mayoría de algoritmos de clasificación resuelven problemas para variables respuesta dicotómicas, es decir, con 2 categorías

(Sí/No, +/-, 1/0, etc.). Sin embargo, para aquellos problemas en los que la variable respuesta tenga más de 2 categorías pueden emplearse técnicas multiclases como OVO (*one versus one*) u OVA (*one versus all*) (192). Entre las técnicas de clasificación más comunes se encuentran:

- Regresión logística (193).
- Árboles de decisión (C4.5) (187).
- Random Forest (194).
- Máquinas de vector soporte (195).
- Redes neuronales (196,197).
- K-vecinos más cercanos (187).

5.3. APRENDIZAJE NO SUPERVISADO

Los algoritmos de aprendizaje no supervisado generan conocimiento a partir de datos en los que no conocemos la variable respuesta a predecir (198). En la Figura 7 puede verse el procedimiento de un problema de aprendizaje no supervisado. A partir de una base de datos en la que se facilitan diferentes ejemplos o pacientes sin variable respuesta conocida (Figura 7 (a)), los algoritmos de aprendizaje no supervisado generan modelos que establecen relaciones y dependencias entre los datos (Figura 7 (c)). Una vez estos modelos están entrenados, los pacientes se organizan en diferentes conjuntos, a los que, a través de posteriores análisis estadísticos (Figura 7 (g)), se les asignarán unas características concretas (Figura 7 (d)). Cuando un nuevo paciente quiera ser analizado (Figura 7 (e)) se incluirá en el modelo ya entrenado y se le asignará el conjunto con mayor similitud, habiendo clasificado así al nuevo paciente en un conjunto concreto con unas características concretas (Figura 7 (f)).

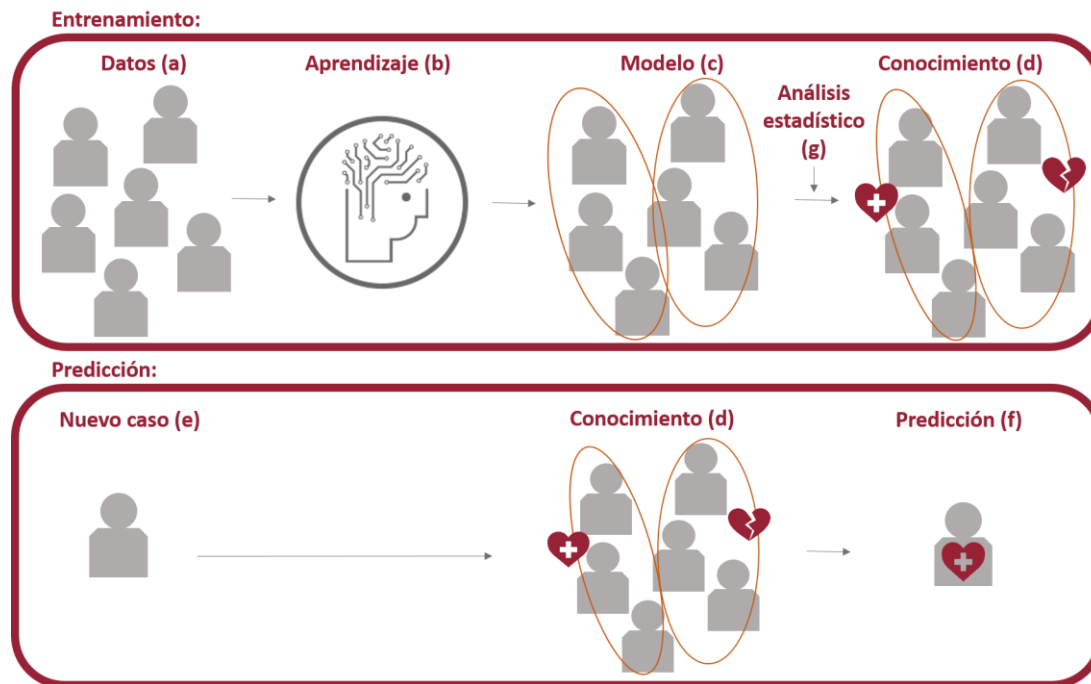


Figura 7. Esquema del procedimiento del aprendizaje no supervisado.

Entre los algoritmos correspondientes al aprendizaje no supervisado encontramos los siguientes tipos.

5.3.1. CLUSTERING

El objetivo de las técnicas de *clustering* es agrupar los ejemplos o pacientes en grupos o *clusters* en los que los pacientes que pertenecen al mismo grupo sean lo más similares posibles y los pacientes de grupos distintos lo más diferentes posibles (199). Esto se realiza a través de medidas de distancia entre los pacientes, como la distancia euclídea. Los algoritmos de *clustering* pueden ser jerárquicos o de partición. Algunos ejemplos son:

- K-medias (200).
- Modelos mixtos (201).
- K-vecinos más cercanos (199).
- Fuzzy clustering (199).
- Redes neuronales (199).

5.3.2. REDUCCIÓN DE LA DIMENSIONALIDAD

Los algoritmos de reducción de dimensionalidad son técnicas que analizan distintos conjuntos de datos, creando subespacios de menor dimensión que permiten describir los datos con menor cantidad de información y, por lo tanto, con menor coste computacional (202). Entre algunas de las técnicas que se encuentran dentro de esta tipología de algoritmos tenemos:

- Análisis de componentes principales (203).
- Análisis factorial (204).
- Análisis de correlación (205).
- Análisis de componentes independientes (206).
- *Autoencoders* (197).

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

1. HIPÓTESIS

La prevalencia del cáncer colorrectal en la población y la necesidad de aumentar los resultados positivos en salud genera la necesidad de incorporar nuevas herramientas, como las englobadas en la denominada inteligencia artificial, que empleadas junto a otras más clásicas como el modelado farmacocinético-farmacodinámico, permitan facilitar el empleo óptimo de la quimioterapia en la práctica asistencial rutinaria.

2. OBJETIVOS

El objetivo principal de la tesis es personalizar el tratamiento de irinotecan y capecitabina en pacientes con cáncer colorrectal, buscando el mayor beneficio terapéutico.

Para cumplir con el objetivo principal de este trabajo nos proponemos los siguientes objetivos secundarios:

1. Evaluar diferentes herramientas matemáticas para la explotación de datos clínicos.
2. Caracterizar la farmacocinética poblacional de irinotecan y sus metabolitos.
3. Caracterizar la farmacocinética poblacional de capecitabina y sus metabolitos.
4. Establecer los tiempos óptimos de muestreo para futuros pacientes tratados con capecitabina.
5. Determinar modelos de clasificación basados en inteligencia artificial para predecir diferentes toxicidades derivadas del tratamiento con irinotecan de manera personalizada.
6. Crear una herramienta que facilite el uso de los modelos diseñados para irinotecan en la práctica clínica.

DESARROLLO DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

1. POPULATION PHARMACOKINETIC MODEL OF IRINOTECAN AND ITS METABOLITES IN PATIENTS WITH METASTATIC COLORECTAL CANCER

Referencia:

Oyaga-Iriarte, E., Insausti, A., Sayar, O., Aldaz A. Population pharmacokinetic model of irinotecan and its metabolites in patients with metastatic colorectal cancer. *European Journal of Clinical Pharmacology* (2019); 75:529-542. DOI: 10.1007/s00228-018-02609-6.

- Estado: Publicado
- Factor de impacto (JCR 2017): 2,679
- Áreas de conocimiento (JCR 2017):
 - Pharmacology and pharmacy: Q2
- Scimago Journal Rank (SJR 2017): 1,16
- Áreas de conocimiento (SJR 2017):
 - Medicine (miscellaneous): Q1
 - Pharmacology: Q1
 - Pharmacology (medical): Q1

Resumen:

Propósito: el irinotecan (CPT-11) es un medicamento que se usa contra una amplia variedad de tipos de tumores. La dosificación individualizada de CPT-11 es esencial para garantizar una farmacoterapia óptima en pacientes con cáncer, dada la amplia variabilidad farmacocinética interindividual de este fármaco y su metabolito activo SN-38. Además, la reabsorción de SN-38-G a SN-38, por recirculación enterohepática, es crítica debido a su influencia en la tolerancia al tratamiento.

El objetivo de esta investigación es construir un modelo farmacocinético poblacional conjunto para CPT-11 y sus metabolitos (SN-38 y su glucurónido, SN-38-G) que permita un ajuste posológico individualizado.

Métodos: se han empleado datos de 53 ciclos de tratamiento del esquema FOLFIRINOX correspondientes a 20 pacientes con cáncer colorrectal metastásico. Para construir el modelo farmacocinético poblacional, hemos implementado métodos paramétricos y no paramétricos utilizando la librería Pmetrics de R. Además se implementaron modelos de regresión multivariantes para predecir el área bajo la curva y la concentración máxima utilizando covariables basales.

Resultados: El modelo final fue un modelo multicompartimental que representa las transformaciones de CPT-11 a su metabolito activo, SN-38, y de SN-38 a SN-38-G. Además, el modelo también representa la eliminación de la mayor parte de SN-38-G y la reconversión del SN-38-G restante a SN-38 por recirculación enterohepática. Realizamos una validación interna con 1.000 simulaciones. Los modelos de regresión predijeron los parámetros farmacocinéticos con un valor de R cuadrado ajustado de hasta el 0,9499.

Conclusión: el CPT-11, SN-38 y SN-38-G han sido descritos correctamente mediante el modelo multicompartimental presentado en este trabajo. Por lo que sabemos, es la primera vez que se caracteriza un modelo conjunto para CPT-11, SN-38 y SN-38-G, que incluye el proceso de reconversión de SN-38-G a SN-38.

Oyaga-Iriarte E, Insausti A, Sayar O, Aldaz A. Population pharmacokinetic model of irinotecan and its metabolites in patients with metastatic colorectal cancer. *Eur J Clin Pharmacol.* 2019;75(4):529-542. <http://doi.org/10.1007/s00228-018-02609-6>

2. MINING SMALL ROUTINE CLINICAL DATA: A POPULATION PHARMACOKINETIC MODEL AND OPTIMAL SAMPLING TIMES OF CAPECITABINE AND ITS METABOLITES

Referencia:

Oyaga-Iriarte, E., Insausti, A., Bueno, L., Sayar, O., Aldaz A. Mining small routine clinical data: a population pharmacokinetic model and optimal sampling times of capecitabine and its metabolites. *Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* (2019); 22:112-121. DOI: 10.18433/jpps30392.

- Estado: Publicado
- Factor de impacto (JCR 2017): 2,333
- Áreas de conocimiento (JCR 2017):
 - Pharmacology and pharmacy: Q3
- Scimago Journal Rank (SJR 2017): 0,57
- Áreas de conocimiento (SJR 2017):
 - Medicine (miscellaneous): Q2
 - Pharmaceutical Science: Q2
 - Pharmacology: Q3

Resumen:

Propósito: El presente estudio se realizó para demostrar que pequeñas cantidades de datos de la rutina clínica permiten generar conocimiento valioso. Concretamente, los objetivos de esta investigación fueron construir un modelo poblacional farmacocinético conjunto para capecitabina y tres de sus metabolitos (5-DFUR, 5-FU y 5-FUH2) y determinar los tiempos de muestreo óptimos para la correcta monitorización terapéutica del fármaco.

Métodos: se emplearon datos de 7 ciclos de tratamiento con capecitabina en pacientes con cáncer colorrectal metastásico. El modelo poblacional farmacocinético se construyó como un modelo multicompartimental utilizando NONMEM y se validó

internamente mediante la técnica *visual predictive check*. Los tiempos de muestreo óptimos se estimaron utilizando PFIM 4.0 siguiendo el criterio de D-optimalidad.

Resultados: El modelo final fue un modelo multicompartimental que representó las transformaciones secuenciales de capecitabina a sus metabolitos 5-DFUR, 5-FU y 5-FUH2 y se validó correctamente. Los tiempos de muestreo óptimos fueron 0,546, 0,892, 1,562, 4,736 y 8 horas después de la administración del medicamento. Para su correcta implementación en la práctica clínica, los valores se redondearon a 0,5, 1, 1,5, 5 y 8 horas después de la administración del fármaco.

Conclusiones: La capecitabina, 5-DFUR, 5-FU y 5-FUH2 se describen correctamente mediante el modelo conjunto multicompartimental presentado en este trabajo. Los tiempos antes mencionados son óptimos para maximizar la información de las muestras. Esta investigación evidencia que es posible obtener conocimiento útil para la práctica clínica a partir de pequeñas bases de datos.

Mining Small Routine Clinical Data: A Population Pharmacokinetic Model and Optimal Sampling Times of Capecitabine and its Metabolites.

Esther Oyaga-Iriarte¹, Asier Insausti¹, Lorea Bueno¹, Onintza Sayar¹, Azucena Aldaz²

¹ Pharmamodelling S.L., Pamplona, Spain. ² Service of Hospital Pharmacy, Clínica Universidad de Navarra, Pío XII 36, Pamplona, Spain.

Received, January 31, 2019; Revised, February 27, 2019; Accepted, April 1, 2019; Published, April 3, 2019.

ABSTRACT = Purpose: The present study was performed to demonstrate that small amounts of routine clinical data allow to generate valuable knowledge. Concretely, the aims of this research were to build a joint population pharmacokinetic model for capecitabine and three of its metabolites (5-DFUR, 5-FU and 5-FUH2) and to determine optimal sampling times for therapeutic drug monitoring. **Methods:** We used data of 7 treatment cycles of capecitabine in patients with metastatic colorectal cancer. The population pharmacokinetic model was built as a multicompartmental model using NONMEM and was internally validated by visual predictive check. Optimal sampling times were estimated using PFIM 4.0 following D-optimality criterion. **Results:** The final model was a multicompartmental model which represented the sequential transformations from capecitabine to its metabolites 5-DFUR, 5-FU and 5-FUH2 and was correctly validated. The optimal sampling times were 0.546, 0.892, 1.562, 4.736 and 8 hours after the administration of the drug. For its correct implementation in clinical practice, the values were rounded to 0.5, 1, 1.5, 5 and 8 hours after the administration of the drug. **Conclusions:** Capecitabine, 5-DFUR, 5-FU and 5-FUH2 can be correctly described by the joint multicompartmental model presented in this work. The aforementioned times are optimal to maximize the information of samples. Useful knowledge can be obtained for clinical practice from small databases.

INTRODUCTION

Capecitabine is an oral prodrug of 5-fluorouracil (5-FU) used against numerous tumors such as colorectal cancer, among others (1–3). The active metabolite 5-FU, through its own metabolites, acts on DNA synthesis and inhibits the formation of RNA, producing a cellular imbalance that results in cell death (4).

Capecitabine is converted principally in the liver to 5'-deoxy-5-fluorocytidine (5-DFCR), which is converted to 5'-deoxy-5-fluorouridine (5-DFUR) in the liver and tumor tissues. Then, 5-DFUR is metabolized to 5-FU by thymidine phosphorylase, an enzyme that has higher concentrations in tumor tissues (5). In a second stage, 5-FU is catalyzed to dihydro-5-fluorouracil (5-FUH2), α -fluoro-ureidopropionic acid (FUPA) and, finally, α -fluoro- β -alanine (FBAL) (6).

The therapeutic drug monitoring (TDM) of capecitabine is recommended specially for geriatric patients and those with hepatic impairment (4,7,8). Furthermore, the individualization of the treatment is fundamental to achieve an optimal pharmacotherapy, maximizing its efficacy and reducing adverse effects (9). Hence, the joint pharmacokinetic study of this prodrug and its metabolites is necessary. The pharmacokinetics (PK) of this drug have been

characterized by other authors using different compartmental models (10–12). The construction of this population PK model, followed by the application of Bayesian methods (13) and simulation techniques (14) permit the individualization of the dosing of capecitabine and the optimization of the treatment, as described in other works (15,16).

The accuracy of PK models is closely related to the quality of the information retrieved from blood samples. However, to our knowledge, optimal sampling times for this drug have not been estimated in the literature. The correct collection of blood samples allows to maximize subsequent pharmacokinetic analyses (17,18) and to minimize the number of extractions.

This work aimed at building a joint population pharmacokinetic model for capecitabine, 5-DFUR, 5-FU and 5-FUH2 and at determining optimal sampling times for TDM. The fulfillment of these objectives demonstrates that even small amounts of routine clinical data generate valuable knowledge for clinical practice.

Corresponding Author: Esther Oyaga-Iriarte, Pharmamodelling S.L., Pamplona, Spain; E-mail address: eoyaga@pharmamodelling.com

MATERIALS AND METHODS

Study population.

The data, which came from routine clinical practice, consisted of plasma concentrations of capecitabine, 5-DFUR, 5-FU and 5-FUH2 from seven treatment cycles of seven patients with metastatic colorectal cancer. They received a dose of 825 mg/m² of capecitabine every 12 hours and 60 mg/m² of oxaliplatin in 1 hour during 14 days, followed by a rest of 7 days. During the 12 hours after capecitabine administration, between 7-10 blood extractions were collected from each patient and they were frozen at -70°C until further analysis. The quantification of the samples followed high-performance liquid chromatography (HPLC), described by Zufia et al. (19).

Population pharmacokinetic modelling.

Capecitabine, 5-DFUR, 5-FU and 5-FUH2 plasma concentrations were modeled by multicompartment models using non-linear mixed effects modelling (NONMEM) (20).

Every compartment was parameterized in terms of volume of distribution and clearance. The model was built stepwise. First, capecitabine was characterized testing with mono, bi and

tricompartamental models. Then, 5-DFUR was included and tested following the same criteria. Lastly, we proceeded analogously with 5-FU and 5-FUH2. Intersubject variabilities (ISV) were tested for all PK parameters using an exponential error model and intrasubject variabilities (EPS) were tested using the combined residual error. The inclusion of covariates was not recommended for such small samples, as they are prone to selection-bias, causing overlearning of the model, and may falsely appear to be clinically relevant (21–23).

The evaluation of our model was made in accordance to the values given by the objective function ($OF = -2\log_{\text{likelihood}}$), the Akaike information criterion (AIC), Bayesian information criterion (BIC) and the coefficient of determination of linear regression of the observed versus predicted values. Additionally, different diagnostic plots were used to visually evaluate the model: observed versus population and versus individual predicted values and weighted residuals versus time, versus population and versus individual predicted concentrations.

Visual predictive check (VPC) with 1000 Monte Carlo simulations was carried out to validate the final model (24).

Table 1. Demographic, anthropometric and basal analytical data.

Patient characteristics	Median value	Min-Max
Age (years)	47.00	32.00-77.00
Body surface (m ²)	1.95	1.71-2.14
CEA (ng/mL)	9.10	2.10-2598.2
AST (UI/L)	17.00	6.00-175.00
ALT (UI/L)	14.00	4.00-100.00
ALP (UI/L)	133.00	94.00-1785.00
GGTP (UI/L)	39.50	16.00-850.00
DBil (mg/dL)	0.19	0.03-5.80
TBil (mg/dL)	0.70	0.36-8.27
LDH (UI/L)	212.00	180.00-1299.00
SCr (mg/dL)	1.00	0.70-4.30
Hb (g/dL)	11.20	8.30-15.50
Ht (%)	32.25	25.00-45.00
MCV (fL)	82.60	75.70-92.00
MCH (pg)	28.20	25.20-30.80
Platelets (/pL)	214.00	196.00-502.00
Leukocytes(/pL)	7.40	5.60-38.50
Neutrophils (/pL)	4.83	3.30-31.93
Lymphocytes (/pL)	1.62	1.44-2.52
Monocytes (/pL)	0.74	0.59-2.89
Eosinophils (/pL)	0.19	0.08-0.92
Basophils (/pL)	0.07	0.05-0.35

CEA: Carcinoembryonic antigen. AST: Aspartate aminotransferase. ALT: Alanine aminotransferase. ALP: Alkaline phosphatase. GGTP: Gamma glutamyltranspeptidase. DBil: Direct bilirubin. TBil: Total bilirubin. LDH: Lactate dehydrogenase. SCr: Serum creatinine. Hb: Hemoglobin. Ht: Hematocrit. MCV: Mean corpuscular volume. MCH: Mean corpuscular hemoglobin.

Optimal sampling times.

Optimal times were estimated according to D-optimality criterion, using PFIM Interface 4.0 (25). The model employed in this process was designed to prioritize the correct adjustment of the active metabolite, 5-FU, using the same methodology as in the joint population PK model.

Monte Carlo simulations, used to perform VPC, allowed to visually validate the adequacy of the established optimal sampling times.

RESULTS

A total of 227 samples were analyzed, of which 63 corresponded to capecitabine, 69 to 5-DFUR, 47 to 5-FU and 48 to 5-FUH2. Table 1 summarizes the characteristics of the population of the study.

Pharmacokinetic final model.

The final population pharmacokinetic model that best described capecitabine and its metabolites is shown in Figure 1. This model converged to a nadir in the OF with a minimum value of -368.683.

In this multicompartmental model, m denoted the amount of drug in the dosing compartment. Capecitabine was represented by a single compartment (A_1), parameterized by the central volume of distribution (V_1), an absorption rate constant (k_a), a lag time (t_{lag}), a clearance (Cl_0) and the clearance of the compartment to the metabolite 5-DFUR (Cl_{cap}). 5-DFUR was described by two compartments (A_2 and A_3), in which the central and peripheral distribution volumes of 5-DFUR (V_2 , V_3 , respectively), the flow between both compartments (Cl_{23} and Cl_{32}) and the clearance of the central compartment to the metabolite 5-FU (Cl_{5-DFUR}) were used. 5-FU was described by a single compartment (A_4), parameterized by the central volume of distribution (V_4) and the clearance of the compartment to the last characterized metabolite, 5-FUH2, (Cl_{5-FU}). The metabolite 5-FUH2 was

represented by a single compartment (A_5), the parameterization used consisted of the central distribution volume of 5-FUH2 (V_5) and the clearance of 5-FUH2 (Cl_{5-FUH2}). Consequently, the following equations described this multicompartmental model:

$$\frac{dm}{dt} = -k_a m, \tag{1}$$

$$\frac{dA_1}{dt} = k_a m - \frac{Cl_{cap}}{V_1} A_1 - \frac{Cl_0}{V_1} A_1, \tag{2}$$

$$\frac{dA_2}{dt} = \frac{Cl_{cap}}{V_1} A_1 - \frac{Cl_{23}}{V_2} A_2 + \frac{Cl_{32}}{V_3} A_3 - \frac{Cl_{5-DFUR}}{V_2} A_2, \tag{3}$$

$$\frac{dA_3}{dt} = \frac{Cl_{23}}{V_2} A_2 - \frac{Cl_{32}}{V_3} A_3, \tag{4}$$

$$\frac{dA_4}{dt} = \frac{Cl_{5-DFUR}}{V_2} A_2 - \frac{Cl_{5-FU}}{V_4} A_4, \tag{5}$$

$$\frac{dA_5}{dt} = \frac{Cl_{5-FU}}{V_4} A_4 - \frac{Cl_{5-FUH2}}{V_5} A_5. \tag{6}$$

Population pharmacokinetic parameters of capecitabine and its metabolites can be seen in Table 2.

Individual predictions of capecitabine, 5-DFUR, 5-FU and 5-FUH2 are shown in Figure 2. R squared values of each of the linear regression were 0.873, 0.810, 0.886 and 0.571, respectively. Capecitabine R squared value was conditioned by a single point (observed value 7.87 and individual predicted value 7.43). Omitting this point the R squared value was 0.374.

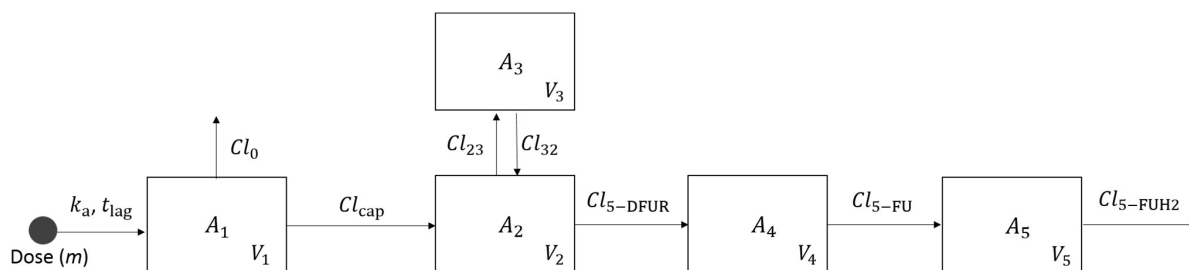


Figure 1. Scheme of the joint pharmacokinetic model for capecitabine, 5-DFUR, 5-FU and 5-FUH2.

Table 2. Population pharmacokinetic parameters of capecitabine, 5-DFUR, 5-FU and 5-FUH2.

Parameter	Estimate	RSE (%)	CI 95
k_a (h^{-1})	0.995	7.39	(0.85-1.14)
t_{lag} (h)	0.0172	87.79	(0.0001-0.047)
Cl_{cap} (L/h)	4.05	20.07	2.42-5.68
Cl_0 (L/h)	396	10.02	(316.6-475.4)
V_1 (L)	423	12.76	(315-531)
Cl_{5-DFUR} (L/h)	2.56	21.29	(1.47-3.65)
V_2 (L)	1 FIX	-	-
V_3 (L)	1 FIX	-	-
Cl_{23} (L/h)	3.42	73.39	(0.0001-8.44)
Cl_{32} (L/h)	0.626	53.83	(0.0001-1.3)
Cl_{5-FU} (L/h)	10.9	31.84	(3.96-17.84)
V_4 (L)	1 FIX	-	-
Cl_{5-FUH2} (L/h)	2.2	19.95	(1.32-3.08)
V_5 (L)	1 FIX	-	-
ISV k_a (%)	101.49	85.53	(0.0001-2.79)
ISV t_{lag} (%)	233.67	76.92	(0.0001-13.86)
ISV Cl_{cap} (%)	39.87	58.36	(0.0001-0.34)
ISV Cl_0 (%)	-	-	-
ISV V_1 (%)	99.89	94.69	(0.0001-0.34)
ISV Cl_{5-DFUR} (%)	-	-	-
EPS1 (%)	80.56	22.34	(0.359-0.94)
EPS2 (%)	4.21	86.11	(0.00001-0.00127)
EPS3 (%)	60.17	21.35	(0.21-0.52)
EPS4 (%)	-	-	-
EPS5 (%)	41.35	47.6	(0.0082-0.334)
EPS6 (%)	27.52	37.1	(0.000436-0.003)
EPS7 (%)	33.62	128	(0.0001-0.40)
EPS8 (%)	50.96	43.42	(0.03-0.36)

RSE: Residual standard error. CI: Confidence interval. ISV: Intersubject variability. EPS1: Proportional error of the combined capecitabine residual error. EPS2: Additive error of the combined capecitabine residual error. EPS3: Proportional error of the combined 5-DFUR residual error. EPS4: Additive error of the combined 5-DFUR residual error. EPS5: Proportional error of the combined 5-FU residual error. EPS6: Additive error of the combined 5-FU residual error. EPS7: Proportional error of the combined 5-FUH2 residual error. EPS8: Additive error of the combined 5-FUH2 residual error.

Using the final model, 1000 Monte Carlo simulations of individual concentration over time profiles for capecitabine, 5-DFUR, 5-FU and 5-FUH2 were carried out following VPC scheme (Figure 5). A high percentage of the raw data was included in the percentile 5 and 95 range of the simulations. Specifically, the percentage of points that fell within the simulated range was 95.24%, 98.55%, 87.23% and 93.75% for capecitabine, 5-DFUR, 5-FU and 5-FUH2, respectively.

Optimal sampling times.

The model of the active metabolite, 5-FU, used for the estimation of optimal sampling times was a monocompartmental model parameterized by the volume of distribution (V), first order constant rate (k_a) and clearance (Cl). Mean (and interpatient

variance) population parameters were: $V=5.97 \times 10^2$ (3.31) L, $k_a=2.59 \times 10^{-2}$ (1×10^{-6}) h^{-1} and $Cl=9.91 \times 10^1$ (1×10^{-6}) L/h. VPC validation on this model resulted in 91.49% of the 5-FU samples within the 90% confidence interval.

This model was used to calculate optimal sampling times using PFIM. The results obtained for 5-FU were: 0.546, 0.892, 1.562, 4.736 and 8 hours after capecitabine administration. The value of D-optimality criterion was 5.9940×10^{-3} .

Moreover, Monte Carlo simulations using the final joint model permitted to visually validate the adequacy of the computed optimal sampling times. Figure 6 shows the population PK profiles of the four molecules and, in vertical lines, the computed optimal sampling times.

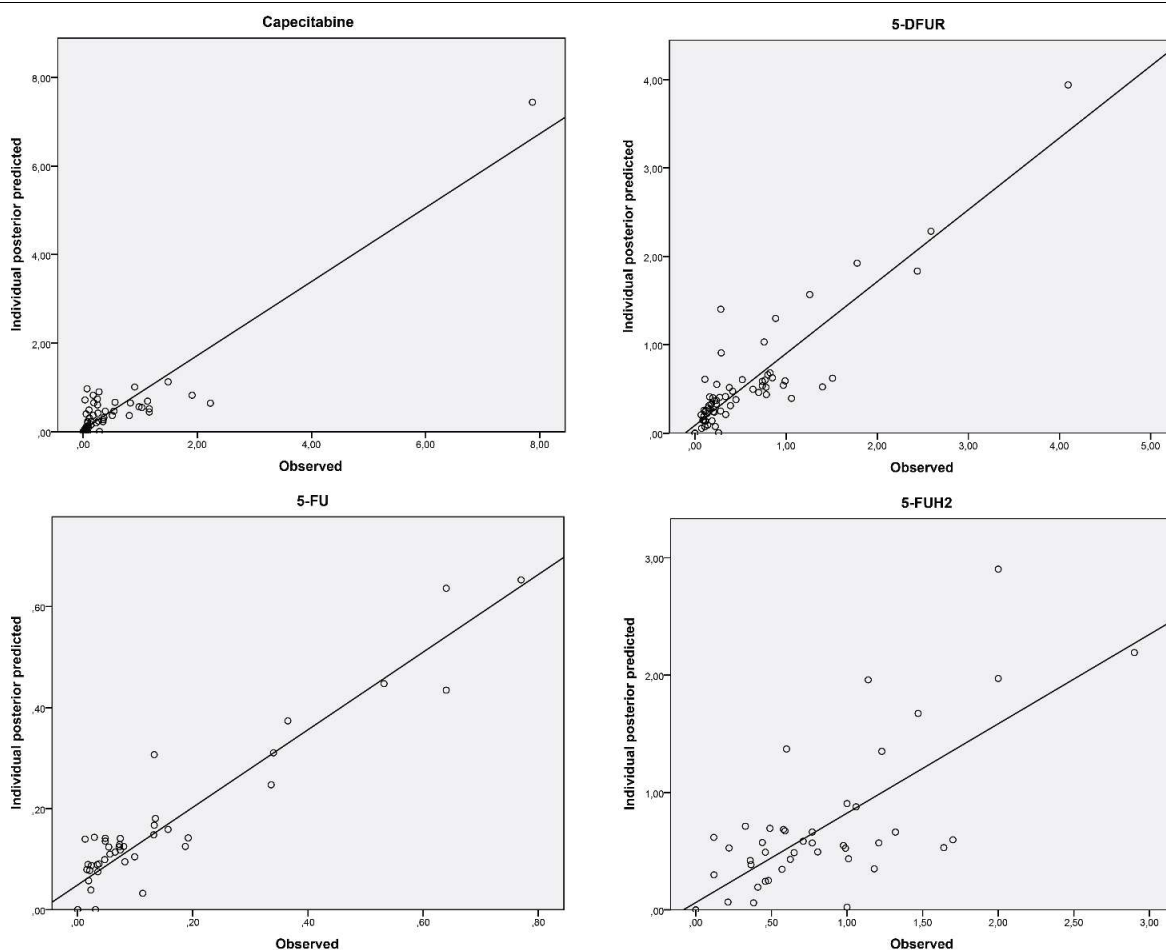


Figure 2. Individual predictions by the joint model for capecitabine, 5-DFUR, 5-FU and 5-FUH2.

Scatter plots of weighted residuals versus time, versus population predicted concentrations and versus individual predicted concentrations are shown in Figure 3.

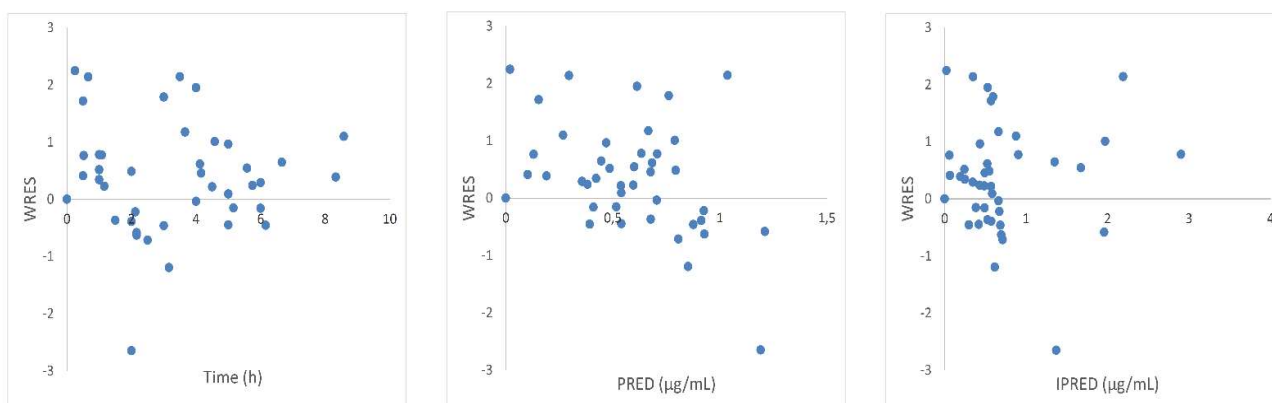


Figure 3. Weighted residuals versus time (left), weighted residuals versus population predicted concentrations (center) and weighted residuals versus individual predicted concentrations (right). WRES: weighted residuals. PRED: population predicted concentrations. IPRED: individual predicted concentrations.

Concentration-time profiles of the observations and predictions of capecitabine, 5-DFUR, 5-FU and 5-FUH2 are shown in Figure 4 for each of the seven patients.

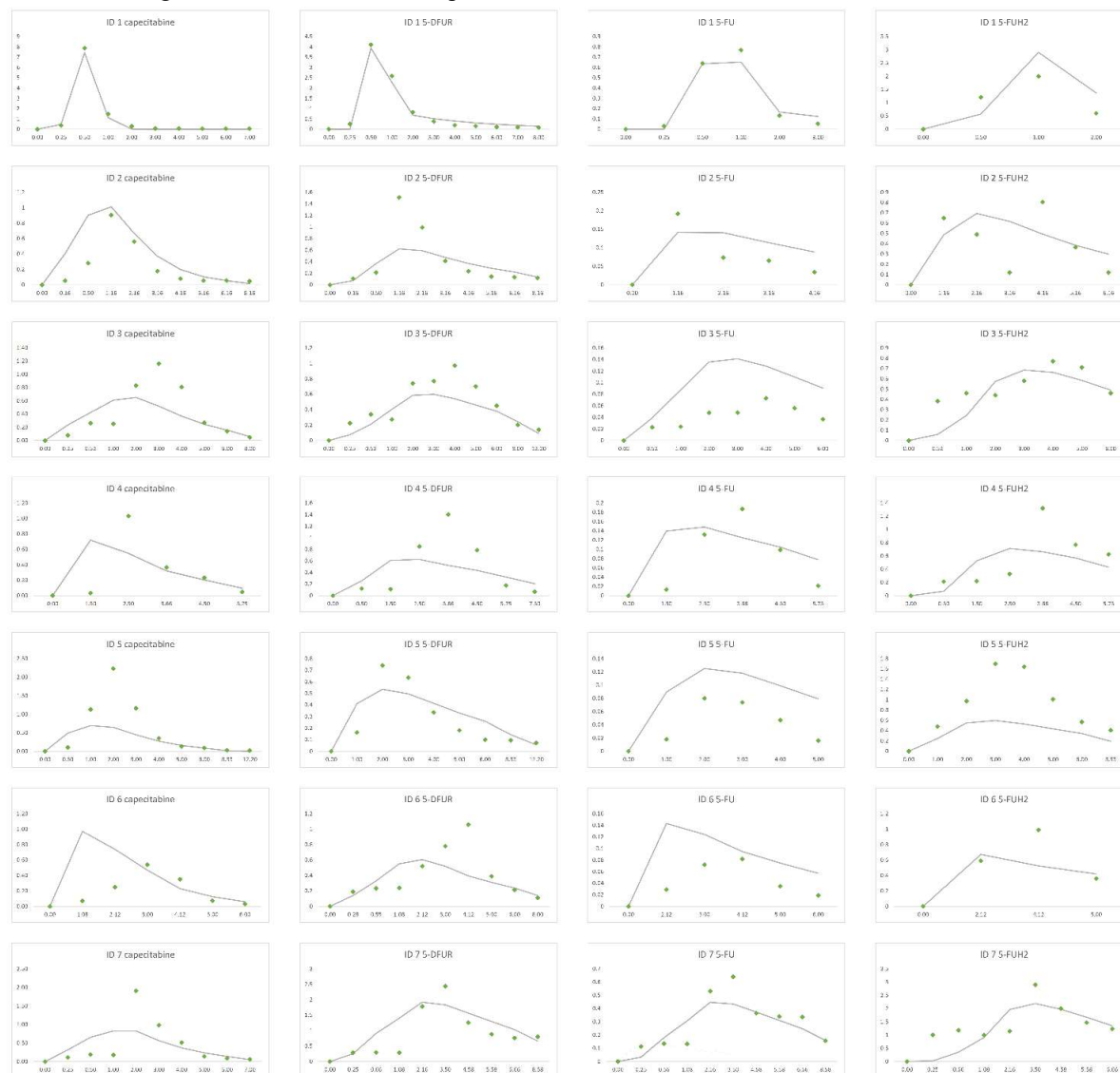


Figure 4. Individual predictions (gray) and observed data (green) of capecitabine, 5-DFUR, 5-FU and 5-FUH2 (columns 1-4) for each patient (rows 1-7). X label: time (hours). Y label: plasma concentrations ($\mu\text{g/mL}$).

DISCUSSION

This work demonstrated that even small samples of data are valid to extract useful knowledge in clinical practice. Specifically, from the information of only 7 patients with colorectal cancer who were administered capecitabine, a joint population pharmacokinetic model of capecitabine, 5-DFUR, 5-FU and 5-FUH2 was developed. In combination with Bayesian methods and simulation techniques, this model allows to individualize posology

adjustments (26,27). These data were also used to estimate the optimal time point for monitoring the concentration of capecitabine, enabling the maximization of the potential value of new collected data (28). All this knowledge, generated from a small clinical routine sample, will allow clinicians to optimize and personalize treatments based on capecitabine and to improve the quality of new data collected in the future.

Regarding the structure of the final model, capecitabine, 5-FU and 5-FUH2 were described

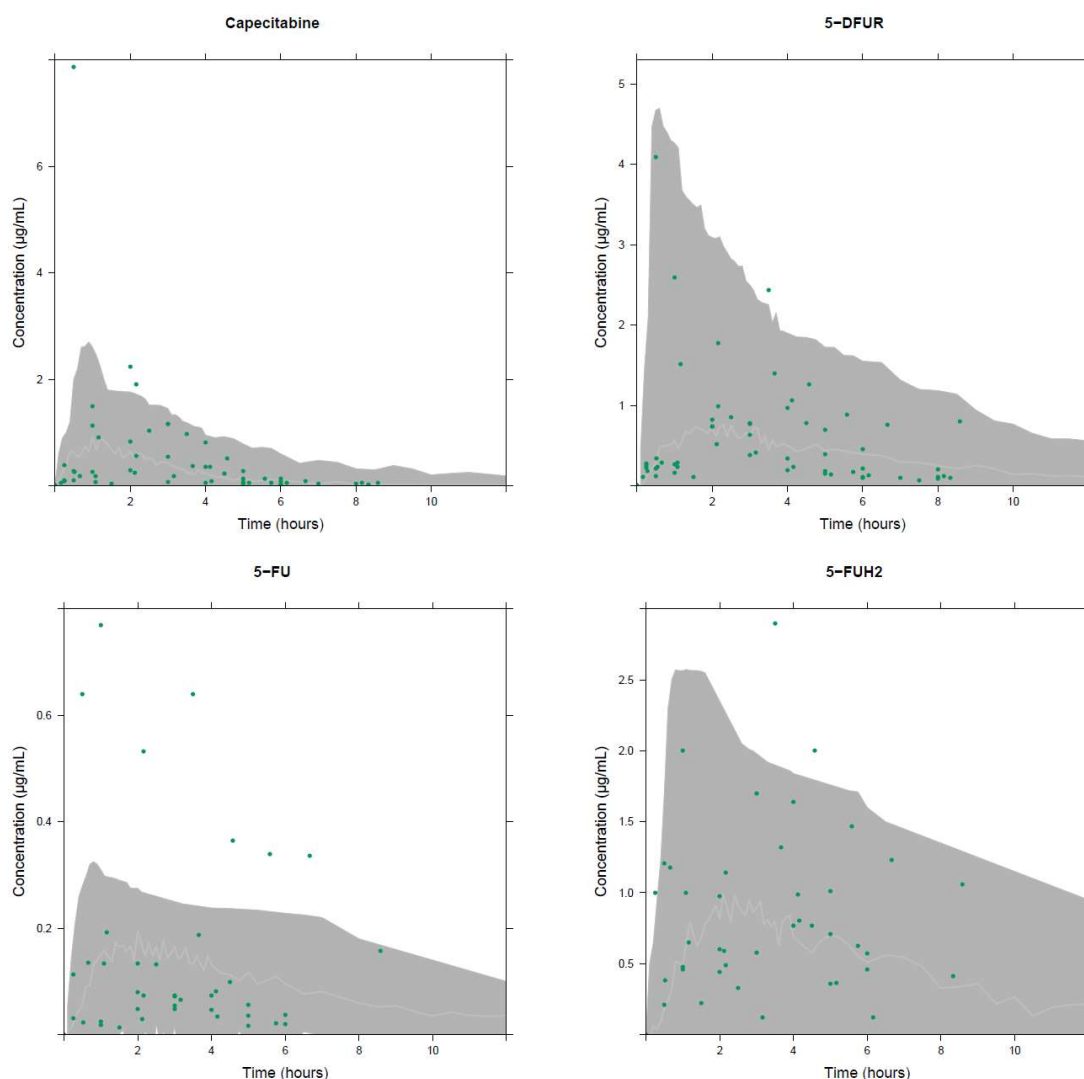


Figure 5. VPC for capecitabine, 5-DFUR, 5-FU and 5-FUH2. Green circles represent observed data. Dark grey areas represent the region between the lower and upper percentiles (5 and 95%). Light grey lines represent the median.

with a single compartment and 5-DFUR with two compartments, assembling a multicompartimental model that described jointly the four compounds. This drug has been characterized using compartmental pharmacokinetic models by several authors (10–12,29). In these works, capecitabine was described using a monocompartmental model with a first order absorption constant and a lag time. The metabolites were described by means of a linear series of monocompartmental models.

Among the cited works, our model resembled mostly the one by Urien et al. (12) and the ones by Blesch et al. (29) and Gieschke et al. (10). Specifically, our model described capecitabine in accordance with the model by Urien et al. The obtained population parameters for the model by

Urien et al. and our model had on average 2.07 and 0.995 h^{-1} for k_a , 0.28 and 0.0172 h for t_{lag} , 338 and 423 L for V_1 , 218 and 396 L/h for Cl_0 and 12.9 and 4.05 L/h for Cl_{cap} , respectively. In our model, RSE values for t_{lag} , Cl_{23} and Cl_{32} were quite high (87.9%, 73.39% and 53.83%, respectively), which could be due to sample size. Regarding the metabolites, although many works characterize 5-DFUR with a single compartment, our model described this metabolite with two compartments. Moreover we fixed the volumes of the metabolites to 1 in order to achieve a successful convergent model and, hence, the comparison of the obtained population parameters with those of other models was problematic. However, the ratios of volume to clearance (V/Cl) of Blesch et al. and Gieschke et

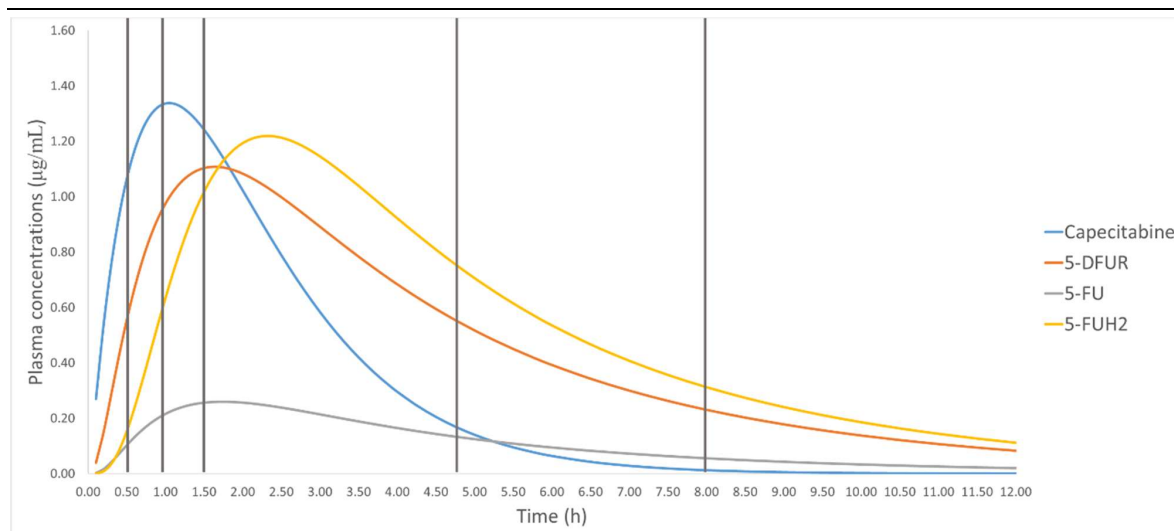


Figure 6. Population profiles for capecitabine, 5-DFUR, 5-FU and 5-FUH2 simulations and optimal sampling times (0.546, 0.892, 1.562, 4.736 and 8 hours) after capecitabine administration.

al. were similar to ours. The obtained ratios for Blesch et al., Gieschke et al. and our model were 1.19, 1.15 and 0.39 h for V_2/Cl_{5-DFUR} and 0.01, 0.014 and 0.09 h for V_4/Cl_{5-FU} , respectively. A particularity of our model with respect to those of the literature was that the last characterized metabolite was 5-FUH2, as opposed to the rest of the discussed models which characterized FBAL.

One of the limitations of the study was the small sample size. Due to this fact, the model was not able to estimate all the necessary parameters to characterize four molecules simultaneously and, therefore, it was necessary to fix the volumes of the metabolites to achieve a successful convergent model. This technique has been used by other authors and is supported in small samples (30–32).

On the other hand, optimal sampling times were estimated using an auxiliary model that correctly adjusted the active metabolite 5-FU, responsible for the effect and toxicities derived from capecitabine. This model contained 91.94% of the observations within the 90% confidence interval of 1000 Monte Carlo simulations. The estimated optimal sampling times were 0.546, 0.892, 1.562, 4.736 and 8 hours after capecitabine administration. Rounding the times to achieve realistic sampling times for health personnel, the optimal sampling times can be established to be: 0.5, 1, 1.5, 5 and 8 hours after capecitabine administration. Capecitabine TDM is recommended specially for geriatric patients and those with hepatic dysfunction (4,7,8).

To our knowledge, it is the first time that the optimal sampling times for capecitabine are estimated. Other authors have used a similar

methodology to estimate optimal sampling times for other drugs. For example, Baille et al., (33), studied the optimal times of docetaxel and Jia et al., (28), for cyclosporin A in patients with heart transplantation.

CONCLUSIONS

We have established a joint multicompartmental pharmacokinetic model for capecitabine and its metabolites 5-DFUR, 5-FU and 5-FUH2 in patients with metastatic colorectal cancer. The carried out internal validation concludes that the proposed model describes the data adequately and, consequently, the application of Bayesian and simulation techniques will allow to predict concentration-time profiles of new patients from a single plasma sample.

Additionally, we have established the optimal sampling times of capecitabine, which are 0.546, 0.892, 1.562, 4.736 and 8 hours (0.5, 1, 1.5, 5 and 8 hours, rounded) after capecitabine administration. Following these sampling times will maximize the PK information of new patients.

This work allows to conclude that even small samples of clinical routine data can contribute to the generation of useful knowledge to improve clinical care.

As a goal for future research, we intend to perform a TDM study at the proposed sampling times to make further improvements and externally validate the proposed population PK model.

ACKNOWLEDGMENTS

This work is partially supported by “Ayuda para Doctorados Industriales del Ministerio de Economía, Industria y Competitividad” (Ref. DI-15-07511).

REFERENCES

- Hoff PM, Ansari R, Batist G, Cox J, Kocha W, Kuperminc M, et al. Comparison of Oral Capecitabine Versus Intravenous Fluorouracil Plus Leucovorin as First-Line Treatment in 605 Patients With Metastatic Colorectal Cancer: Results of a Randomized Phase III Study. *J Clin Oncol.* 2001;19(8):2282–92. DOI: 10.1200/JCO.2001.19.8.2282
- Van Cutsem E, Twelves C, Cassidy J, Allman D, Bajetta E, Boyer M, et al. Oral Capecitabine compared with intravenous Fluorouracil Plus Leucovorin in Patients With Metastatic Colorectal Cancer: Results of a Large Phase III Study. *J Clin Oncol.* 2001;19(21):4097–106. DOI: 10.1200/JCO.2001.19.21.4097
- Rea DW, Nortier JWR, Ten Bokkel Huinink WW, Falk S, Richel DJ, Maughan T, et al. A phase I/II and pharmacokinetic study of irinotecan in combination with capecitabine as first-line therapy for advanced colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2005;16(7):1123–32. DOI: 10.1093/annonc/mdi227
- Walko CM, Lindley C. Capecitabine: A Review. *Clin Ther.* 2005;27(1):23–44. DOI: 10.2307/2678832
- Miwa M, Ura M, Nishida M, Sawada N, Ishikawa T, Mori K, et al. Design of a novel oral fluoropyrimidine carbamate, capecitabine, which generates 5 fluorouracil selectively in tumours by enzymes concentrated in human liver and cancer tissue. *Eur J Cancer.* 1998;34(8):1274–81. DOI: 10.1016/S0959-8049(98)00058-6
- Gieschke R, Burger H, Reigner B, Blesch KS, Steimer J. Population pharmacokinetics and concentration–effect relationships of capecitabine metabolites in colorectal cancer patients. *Clin Pharmacol.* 2003;55(November 2001):252–63. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2125.2003.01765.x>
- Paci A, Veal G, Bardin C, Levêque D, Widmer N, Beijnen J, et al. Review of therapeutic drug monitoring of anticancer drugs part 1 - Cytotoxics. *Eur J Cancer.* 2014;50(12):2010–9. DOI: 10.1016/j.ejca.2014.04.014
- Walko CM, McLeod HL. Personalizing medicine in geriatric oncology. *J Clin Oncol.* 2014;32(24):2581–6. DOI: 10.1200/JCO.2014.55.9047
- Gerbrecht BM. Current Canadian experience with capecitabine: Partnering with patients to optimize therapy. *Cancer Nurs.* 2003;26(2):161–7. DOI: 10.1097/00002820-200304000-00011
- Gieschke R, Reigner B, Blesch KS, Steimer JL. Population pharmacokinetic analysis of the major metabolites of capecitabine. *J Pharmacokinet Pharmacodyn.* 2002;29(1):25–47. DOI: 10.1023/A:1015716617967
- Zandvliet A, Siegel-Lakhai W, Beijnen J, Copalu W, Etinne-Grimaldi M, Milano G, et al. PK/PD model of indisulam and capecitabine: interaction causes excessive myelosuppression. *Clin Pharmacol Ther.* 2008;83(6):829–39. DOI: 10.1038/sj.clp
- Urien S, Rezaï K, Lokiec F. Pharmacokinetic modelling of 5-FU production from capecitabine - A population study in 40 adult patients with metastatic cancer. *J Pharmacokinet Pharmacodyn.* 2005;32(5–6):817–33. DOI: 10.1007/s10928-005-0018-2
- Wakefield J, Racine-Poon A. An Application of Bayesian Population Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Models To Dose Recommendation. *Stat Med.* 1995;14(9):971–86. DOI: 10.1002/sim.4780140917
- Asuphon O, Montakantikul P, Houngsaitong J, Kiratisin P, Sonthisombat P. Optimizing intravenous fosfomycin dosing in combination with carbapenems for treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infections in critically ill patients based on pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) simulation. *Int J Infect Dis.* 2016;50:23–9. DOI: 10.1016/j.ijid.2016.06.017
- Oteo I, Lukas JC, Leal N, Suarez E, Valdivieso A, Gastaca M, et al. Tacrolimus pharmacokinetics in the early post-liver transplantation period and clinical applicability via Bayesian prediction. *Eur J Clin Pharmacol.* 2013;69(1):65–74. DOI: 10.1007/s00228-012-1300-z
- Usman M, Frey OR, Hempel G. Population pharmacokinetics of meropenem in elderly patients: dosing simulations based on renal function. *Eur J Clin Pharmacol.* 2017;73(3):333–42. DOI: 10.1007/s00228-016-2172-4
- D’Argenio DZ. Optimal Sampling Times for Pharmacokinetic Experiments. *J Pharmacokinet Biopharm.* 1981;9(6). DOI: <https://doi.org/10.1007/BF01070904>
- Hirzel A, Guisan A. Which is the optimal sampling strategy for habitat suitability modelling. *Ecol Modell.* 2002;157:331–41. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0304-3800\(02\)00203-X](https://doi.org/10.1016/S0304-3800(02)00203-X)
- Zufia L, Aldaz A, Giraldez J. Simple determination of capecitabine and its metabolites by liquid chromatography with ultraviolet detection in a single injection. *J Chromatogr B Anal Technol Biomed Life Sci.* 2004;809(1):51–8. DOI: 10.1016/j.jchromb.2004.06.004
- Beal S, Sheiner L, Boeckmann A, Bauer R. NONMEM User’s Guide. 1998.
- Ribbing J, Jonsson EN. Power, Selection Bias and Predictive Performance of the Population Pharmacokinetic Covariate Model. *J*

- Pharmacokinet Pharmacodyn. 2004;31(2). DOI: 10.1023/B:JOPA.0000034404.86036.72
22. Steyerberg EW, Eijkemans MJC, Harrell Jr FE, Habbema JDF. Prognostic modelling with logistic regression analysis : a comparison of selection and estimation methods in small data sets. *Stat Med.* 2000;19(July 1999):1059–79. DOI: 10.1002/(SICI)1097-0258(20000430)19:8<1059::AID-SIM412>3.0.CO;2-0
 23. Laupacis A, Sekar N, Stiell L. Clinical Prediction Rules: A Review and Suggested Modifications of Methodological Standards. *JAMA.* 1997;277(6):488–94. DOI: 10.1001/jama.1997.03540300056034
 24. Gilks W, Richardson S, Spiegelhalter D. Markov Chain Monte Carlo in Practice. New York: Chapman and Hall/CRC.; 1996. 1-512 p. DOI: 10.1201/b14835
 25. Dumont C, Lestini G, Le Nagard H, Mentré F, Comets E, Nguyen TT. PFIM 4.0, an extended R program for design evaluation and optimization in nonlinear mixed-effect models. *Comput Methods Programs Biomed.* 2018;156:217–29. DOI: 10.1016/j.cmpb.2018.01.008
 26. Woillard JB, Debord J, Monchaud C, Saint-Marcoux F, Marquet P. Population Pharmacokinetics and Bayesian Estimators for Refined Dose Adjustment of a New Tacrolimus Formulation in Kidney and Liver Transplant Patients. *Clin Pharmacokinet.* 2017;56(12):1491–8. DOI: 10.1007/s40262-017-0533-5
 27. Flint RB, ter Heine R, Spaans E, Burger DM, de Klerk JCA, Allegaert K, et al. Simulation-based suggestions to improve ibuprofen dosing for patent ductus arteriosus in preterm newborns. *Eur J Clin Pharmacol.* 2018;74(12):1585–91. DOI: 10.1007/s00228-018-2529-y
 28. Jia Y, Meng XU, Li YAN, Xu C, Zeng WEN, Jiao Y, et al. Optimal sampling time-point for cyclosporin A concentration monitoring in heart transplant recipients. *Exp Ther Med.* 2018;16:4265–70. DOI: 10.3892/etm.2018.6711
 29. Blesch KS, Gieschke R, Tsukamoto Y, Reigner BG, Burger HU, Steimer J-L. Clinical pharmacokinetic/pharmacodynamic and physiologically based pharmacokinetic modeling in new drug development: the capecitabine experience. *Invest New Drugs.* 2003;21(2):195–223. DOI: 10.1023/A:1023525513696
 30. Wade JR, Kelman AW, Howie CA, Whiting B. Effect of misspecification of the absorption process on subsequent parameter estimation in population analysis. *J Pharmacokinet Biopharm.* 1993;21(2):209–22. DOI: 10.1007/BF01059771
 31. Bauer RJ, Dedrick RL, White ML, Murray MJ, Garovoy MR. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of the anti-CD11a antibody hu1124 in human subjects with psoriasis. *J Pharmacokinet Biopharm.* 1999;27(4):397–420. DOI: 10.1023/A:1020917122093
 32. Wählby U, Jonsson EN, Karlsson MO. Comparison of stepwise covariate model building strategies in population pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis. *AAPS PharmSci.* 2002;4(4):68–79. DOI: 10.1208/ps040427
 33. Schellens HM, Webster K, Rorer P, Raymond A, France PB, Maccallum P. Optimal Sampling Clearance Strategies for Bayesian Estimation of Docetaxel. *Clin Cancer Res.* 1997;3(September):1535–8.

3. PREDICTION OF IRINOTECAN TOXICITY IN METASTATIC COLORECTAL CANCER PATIENTS BASED ON MACHINE LEARNING MODELS WITH PHARMACOKINETIC PARAMETERS

Referencia:

Oyaga-Iriarte, E., Insausti, A., Sayar, O., Aldaz A. Prediction of irinotecan toxicity in metastatic colorectal cancer patients based on machine learning models with pharmacokinetic parameters. *Journal of Pharmacological Sciences* (2019); In Press. DOI: 10.1016/j.jphs.2019.03.004.

- Estado: Publicado *online*
- Factor de impacto (JCR 2017): 2,575
- Áreas de conocimiento (JCR 2017):
 - Pharmacology and pharmacy: Q2
- Scimago Journal Rank (SJR 2017): 0,99
- Áreas de conocimiento (SJR 2017):
 - Pharmacology: Q2
 - Molecular medicine: Q2

Resumen:

El irinotecan (CPT-11) se usa contra una amplia variedad de tumores y puede causar toxicidades graves que pueden provocar el retraso o la suspensión del ciclo, con el consiguiente impacto en el pronóstico de supervivencia. El objetivo principal de este trabajo fue predecir las toxicidades derivadas de CPT-11 utilizando métodos de inteligencia artificial.

Los datos para este estudio estuvieron conformados por 53 ciclos de FOLFIRINOX, correspondientes a pacientes con cáncer colorrectal avanzado. Apoyados por varios datos demográficos, marcadores sanguíneos y parámetros farmacocinéticos resultantes de un estudio farmacocinético no compartimental de CPT-11 y sus

metabolitos (SN-38 y SN-38-G), utilizamos técnicas de aprendizaje automático para predecir altos grados de diferentes toxicidades (leucopenia, neutropenia y diarrea).

Predijimos un alto grado de leucopenia con una precisión del 76%, neutropenia del 75 % y diarrea del 91%. Entre otras variables, este estudio mostró que el área bajo la curva (*AUC*) de CPT-11 es relevante en la predicción de la neutropenia, el *AUC* de SN-38 para la diarrea y el *AUC* de SN-38-G para la neutropenia y la leucopenia.

Los modelos presentados permitieron predecir el grado de toxicidad para cada ciclo de tratamiento de acuerdo con las particularidades de cada paciente y mostraron que los parámetros farmacocinéticos desempeñan un papel relevante en la predicción de la toxicidad.



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Pharmacological Sciences

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jphs

Full Paper

Prediction of irinotecan toxicity in metastatic colorectal cancer patients based on machine learning models with pharmacokinetic parameters

Esther Oyaga-Iriarte ^{a, *}, Asier Insausti ^a, Onintza Sayar ^a, Azucena Aldaz ^b

^a Pharmamodelling S.L., Pamplona, Spain

^b Department of Hospital Pharmacy, Clínica Universidad de Navarra, Pío XII 36, Pamplona, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Received 18 December 2018

Received in revised form

23 February 2019

Accepted 25 March 2019

Available online xxx

Keywords:

Colorectal cancer

Irinotecan

Machine learning

Pharmacokinetics

Toxicity

ABSTRACT

Irinotecan (CPT-11) is a drug used against a wide variety of tumors, which can cause severe toxicity, possibly leading to the delay or suspension of the cycle, with the consequent impact on the prognosis of survival. The main goal of this work is to predict the toxicities derived from CPT-11 using artificial intelligence methods.

The data for this study is conformed of 53 cycles of FOLFIRINOX, corresponding to patients with metastatic colorectal cancer. Supported by several demographic data, blood markers and pharmacokinetic parameters resulting from a non-compartmental pharmacokinetic study of CPT-11 and its metabolites (SN-38 and SN-38-G), we use machine learning techniques to predict high degrees of different toxicities (leukopenia, neutropenia and diarrhea) in new patients.

We predict high degree of leukopenia with an accuracy of 76%, neutropenia with 75% and diarrhea with 91%. Among other variables, this study shows that the areas under the curve of CPT-11, SN-38 and SN-38-G play a relevant role in the prediction of the studied toxicities.

The presented models allow to predict the degree of toxicity for each cycle of treatment according to the particularities of each patient.

© 2019 The Authors. Production and hosting by Elsevier B.V. on behalf of Japanese Pharmacological Society. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

1. Introduction

Irinotecan (CPT-11) with 5 fluorouracil (5-FU), oxaliplatin and folinic acid conform FOLFIRINOX, a frequently used treatment for metastatic colorectal carcinoma and several other tumors (pancreatic cancer, gastric cancer, non-small cell lung cancer, etc.). According to different studies,^{1,2} the usual dose in the FOLFIRINOX scheme of CPT-11 is 180 mg/m². Posology adjustments are usually made based on the genetic analysis of the UGT1A1 isoform.³

The mechanism of action of CPT-11 is the inhibition of the enzyme topoisomerase I, responsible for the replication and transcription of DNA structure. This inhibition causes irreversible defects in the DNA, resulting in cell death.^{4,5}

CPT-11 is hydrolyzed to its active potent metabolite, SN-38, mainly on liver tissues and gastrointestinal tract.⁶ Next, SN-38 is detoxified into its glucuronide derivative, SN-38-G, by the action of the UDP-glucuronyl transferase system. Finally, after SN-38-G is concentrated in bile and released into the intestinal lumen, most of it is excreted. However, an enterohepatic circulation is produced, reconvertng the remaining SN-38-G to SN-38 and allowing it to be reabsorbed. This process is responsible for the characteristic rebounds in the concentration/time profile of the metabolites of this drug and has a great impact in the pharmacodynamics of CPT-11. One of the main adverse effects is gastrointestinal toxicity,⁷ caused by a slow transformation of SN-38 to SN-38-G. On occasion, these toxicity episodes are so serious that can lead to treatment suspension. Aside gastrointestinal toxicity, there are other adverse events related to other toxicities that can affect the treatment, such as leukopenia⁸ and neutropenia.⁹

For all these reasons and the fact that CPT-11 has a wide inter-individual pharmacokinetic variability, the personalization of this

* Corresponding author.

E-mail address: eyoga@pharmamodelling.com (E. Oyaga-Iriarte).

Peer review under responsibility of Japanese Pharmacological Society.

<https://doi.org/10.1016/j.jphs.2019.03.004>

1347-8613/© 2019 The Authors. Production and hosting by Elsevier B.V. on behalf of Japanese Pharmacological Society. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

treatment is necessary to guarantee a toxicity-free optimal pharmacotherapy.

This work aimed at predicting the grade of toxicity (specifically, diarrhea, leukopenia and neutropenia) that a patient will suffer once the CPT-11 dose is administered using a machine learning approach.

2. Materials and methods

2.1. Patients

This work was supported with data from the Service of Hospital Pharmacy, Clínica Universidad de Navarra. The inclusion criteria for this study were the following: age ≥ 18 , ECOG ≤ 2 , presence of measurable lesions, life expectancy ≥ 3 months, time since last cycle of chemotherapy ≥ 1 month or time since major surgical procedure ≥ 1 week, leukocytes $> 3/pL$, platelets $> 75/pL$, hemoglobin > 9 g/dL and serum creatinine < 2 mg/dL or 24-hour urine creatinine clearance > 50 mL/min.

The population was formed from 20 patients with advanced colorectal cancer, adding up to 53 cycles of chemotherapy. The treatment followed the FOLFIRINOX scheme in accordance with two regimens, depending on whether the disease was exclusively or predominantly hepatic (first regimen) or not (second regimen). The first regimen consisted in doses of 2500 mg/m² of 5-FU (24 h long intravenous infusions on first four days of cycle), 100 mg/m² of oxaliplatin (120 min long intravenous infusions on fourth day of cycle) and doses of 250 mg/m² of CPT-11 (90 min long intravenous infusions on fourth day of cycle). The second regimen consisted in doses of 2600 mg/m² of 5-FU and 500 mg/m² of leucovorin (24 h long intravenous infusions on first and fifteenth days of cycle), 100 mg/m² of oxaliplatin (120 min long intravenous infusions on first day of cycle) and doses of 250 mg/m² of CPT-11 (90 min long intravenous infusions on first day of cycle). This scheme was administered every 28 days until disease progression.

Table 1 summarizes the characteristics of the population prior to each cycle of treatment. In Table 2 we can see the number of cycles in which each toxicity was presented according to its grade (described in Common Toxicity Criteria, CTC).

This observational study was approved by the University Clinic of Navarra ensuring compliance with ethical standards.

Table 1
Baseline characteristics of the patients before each cycle.

Patient characteristics	Descriptive results	
Age (years)	59.00	(52.00–66.00)
Body surface (m ²)	1.75	(1.67–1.92)
Weight (Kg)	70.00	(64.00–80.20)
Irinotecan dose (mg)	455.00	(412.00–531.00)
CA 19.9 (U/mL)	52.90	(22.60–373.88)
AST (U/L)	19.00	(11.75–29.00)
ALT (U/L)	20.50	(12.00–45.25)
ALP (U/L)	196.00	(164.00–323.50)
GGTP (U/L)	40.50	(23.25–93.00)
DBil (mg/dL)	0.14	(0.10–0.18)
TBil (mg/dL)	0.55	(0.37–0.74)
Hb (g/dL)	11.60	(10.93–12.78)
Ht (%)	35.40	(33.53–39.33)
MCV (fL)	91.30	(82.75–94.68)
MCH (pg/cell)	29.85	(26.68–31.15)

The variables are represented by median (IQR). IQR: Interquartile range. CEA: Carcinoembryonic antigen. CA 19.9: cancer antigen 19.9. AST: Aspartate aminotransferase. ALT: Alanine aminotransferase. ALP: Alkaline phosphatase. GGTP: Gamma glutamyl transpeptidase. DBil: Direct bilirubin. TBil: Total bilirubin. Hb: Hemoglobin. Ht: Hematocrit. MCV: Mean corpuscular volume. MCH: Mean corpuscular hemoglobin.

Table 2
Number of cycles per toxicity type and grade.

Toxicity	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Leukopenia	5	3	10	13	2
Neutropenia	4	3	3	3	11
Diarrhea	12	5	7	5	6

2.2. Pharmacokinetic parameters

Blood samples were collected 30 and 60 min after the beginning of infusion and 5, 15, 30, 60, 120, 240, 360, 720, 1440 and 1800 min after the drug administration was concluded. Plasma samples were drawn in Venoject[®] heparinized tubes and centrifuged for five minutes at 3000 rpm. Then, they were frozen at -30 °C until they were analyzed.

The method to quantify CPT-11, SN-38 and SN-38-G was High Performance Liquid Chromatography (HPLC), with the methodology described in ^{10,11}.

After the quantification of CPT-11 and its metabolites (SN-38 and SN-38-G), we carried out a non-compartmental pharmacokinetic analysis, using the software Phoenix WinNonlin 8, to obtain the pharmacokinetic parameters for each treatment cycle. These parameters were: maximum concentration (C_{max}), maximum time (T_{max}) and area under the curve (AUC) (see Table 3 for a descriptive summary).

2.3. Machine learning and statistical analysis

We used demographic data, liver function tests and tumor markers in Table 1, combined with the aforementioned pharmacokinetic parameters, to predict the grade of each toxicity type.

The five grades of toxicity were grouped in two for prediction: low degree of toxicity (grades 0, 1 and 2) and high degree of toxicity (grades 3 and 4).

We implemented four machine learning classification algorithms to predict toxicities after each treatment cycle. The first one was Backward Stepwise Logistic Regression (BSLR) with the inclusion of interactions between variables and non-linearities¹² and we used Akaike information criterion for variable selection.¹³ This model is framed within generalized linear models (GLM) and allows to predict the probability of a dichotomous event. Secondly, the C4.5 algorithm¹⁴ was implemented. This algorithm is a decision tree that starts with a single node and then branches into possible outcomes depending on the different variables and the relations among them, based on the information gain criterion. This process is repeated successively, giving it a shape which resembles a tree. The third technique was Random Forest (RF),¹⁵ which is an ensemble of predictive trees with a certain degree of randomness, i.e., the final result is a combination of the predictions of each individual tree. Lastly, we implemented the method called Support Vector Machine (SVM).¹⁶ It consists in constructing a hyperplane in a space of high dimension that permits to classify an event. In this process, a grid search of different kernels (linear, polynomial and radial) and hyperparameters was performed to fine tune the model.

Table 3
Means and deviations of the pharmacokinetic parameters of CPT-11 and its metabolites.

	CPT-11	SN-38	SN-38-G
C _{max} (μg/mL)	2.50 (0.92)	0.035 (0.02)	0.11 (0.04)
T _{max} (h)	1.58 (0.39)	1.67 (0.7)	2.14 (0.83)
AUC (μg h/mL)	12.59 (7.16)	0.22 (0.16)	1.02 (0.79)

Table 4

Results of the different classification models (BSLR, C4.5, RF and SVM) for each toxicity (leukopenia, neutropenia and diarrhea) in terms of the following indicators: accuracy, specificity, sensitivity, F1 score, positive likelihood rate (LR₊), negative likelihood rate (LR₋) and area under the ROC curve (AUC-ROC). The results of the best classifier for each toxicity are in bold.

Toxicity	Indicator	BSLR	C4.5	RF	SVM
Leukopenia	Accuracy	0.61	0.42	0.76	0.55
	Specificity	0.46	0.46	0.60	0.46
	Sensitivity	0.72	0.38	0.89	0.61
	F1 score	0.67	0.42	0.8	0.59
	LR ₊	1.33	0.70	2.22	1.13
	LR ₋	0.61	1.35	0.18	0.85
Neutropenia	AUC-ROC	0.67	0.71	0.74	0.54
	Accuracy	0.71	0.58	0.58	0.75
	Specificity	0.64	0.59	0.71	0.79
	Sensitivity	0.80	0.20	0.40	0.70
	F1 score	0.70	0.29	0.44	0.70
	LR ₊	2.22	0.49	1.38	3.33
Diarrhea	LR ₋	0.31	1.36	0.85	0.38
	AUC-ROC	0.75	0.5	0.56	0.88
	Accuracy	0.91	0.51	0.74	0.66
	Specificity	1.00	0.00	0.36	0.18
	Sensitivity	0.88	0.75	0.92	0.88
	F1 score	0.93	0.68	0.83	0.78
	LR ₊	∞	0.75	1.44	1.07
	LR ₋	0.12	∞	0.22	0.66
	AUC-ROC	0.95	0.50	0.64	0.63

Once the optimal predictive models for each toxicity were selected, we studied which of the variables were the most relevant for each model according to their influence in the prediction. Subsequently, we carried out a statistical analysis to see whether there were statistically significant differences between the two classes (high degree or low degree of toxicity). To this account, Kolmogorov–Smirnov, T-student, U-Mann Whitney tests were employed with significance level set to $\alpha = 0.05$ and boxplot diagrams were used for visualization.

2.4. Model diagnostics

We used 5-fold cross-validation¹⁷ to validate the results of BSLR, C4.5 and SVM. The validation of RF was based on bagging,¹⁸ which is a validation procedure embedded in the algorithm.

To select the optimal model, we analyzed different indicators. Specifically, accuracy, specificity, sensitivity, F1 score, positive likelihood rate (LR₊), negative likelihood rate (LR₋) and area under the ROC curve (AUC-ROC).

3. Results

The results of each machine learning algorithm to predict if a patient is going to suffer from high or low degree of toxicity can be seen in Table 4.

Table 5

Most relevant variables for leukopenia, neutropenia and diarrhea according to the models RF, SVM and BSLR, respectively.

Leukopenia	Neutropenia	Diarrhea
AUC _{SN-38-G} Irinotecan dose	Basal DBil AUC _{SN-38-G} Basal TBil Basal CA 19.9 AUC _{CPT-11} Basal GGTP	AUC _{SN-38} Basal MCH Weight Basal AST Basal GGTP

Based on the results of Table 4, the optimal technique for the prediction of leukopenia was RF. For the prediction of neutropenia, SVM with a radial kernel, cost = 1 and $\gamma = 0.02$ stood out. Finally, in the prediction of diarrhea, the method that overcame the rest was BSLR.

In Fig. 1, we can see the ROC curves of the best models for each toxicity. On the one hand, in the case of RF (Fig. 1 (a)), we show the average ROC curve of each decision tree that was generated in the bagging process. On the other hand, in the cases of SVM and BSLR (Fig. 1(b) and (c)), we show a different ROC curve for each validation group in the 5-fold cross-validation process.

The implemented machine learning models allowed to estimate the importance of variables for each toxicity. In the case of RF and SVM, all variables were employed in the prediction, each one with a different weight in the final outcome. On the other hand, BSLR carried out a selection of the most relevant variables during its construction. In Table 5 the most influential variables for the prediction of each toxicity can be seen, sorted by their relevance.

All relevant data in the prediction of each toxicity followed a non-normal distribution with the exception of basal TBil ($p = 0.2$). The results derived from the T-student and U-Mann Whitney tests

Table 6

Results of the statistical analyses to check for significant differences between classes for each of the most relevant variables in each toxicity. P-values reaching statistical significance are in bold. T: T-student test. U: U-Mann Whitney test.

Toxicity	Variable	Test	p-values	Significant differences
Leukopenia	AUC _{SN-38-G}	U	0.108	No
	Irinotecan dose	U	0.033	Yes
Neutropenia	Basal DBil	U	0.108	No
	AUC _{SN-38-G}	U	0.002	Yes
	Basal TBil	T	0.06	No
	Basal CA 19.9	U	0.056	No
	AUC _{CPT-11}	U	0.011	Yes
Diarrhea	Basal GGTP	U	0.108	No
	AUC _{SN-38}	U	0.370	No
	Basal MCH	U	0.268	No
	Weight	U	0.067	No
	Basal AST	U	0.903	No
	Basal GGTP	U	0.612	No

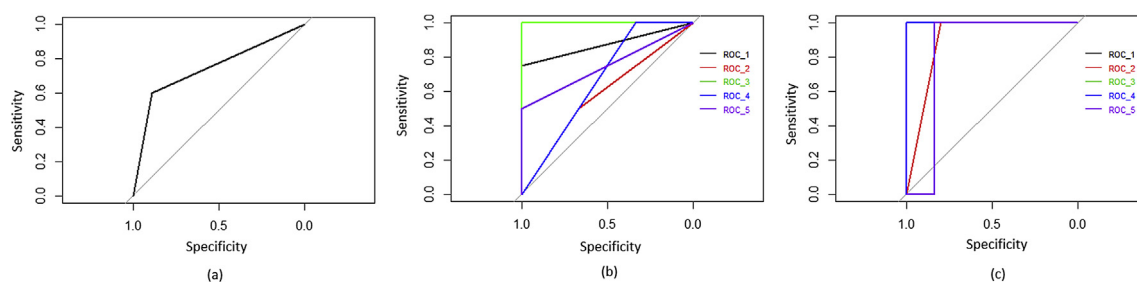


Fig. 1. ROC curves of the best models for each toxicity. (a) Leukopenia: average ROC curve of all decision trees in the bagging process of RF. (b) Neutropenia: a ROC curve for each validation group in the 5-fold cross-validation of SVM. (c) Diarrhea: a ROC curve for each validation group in the 5-fold cross-validation of BSLR.

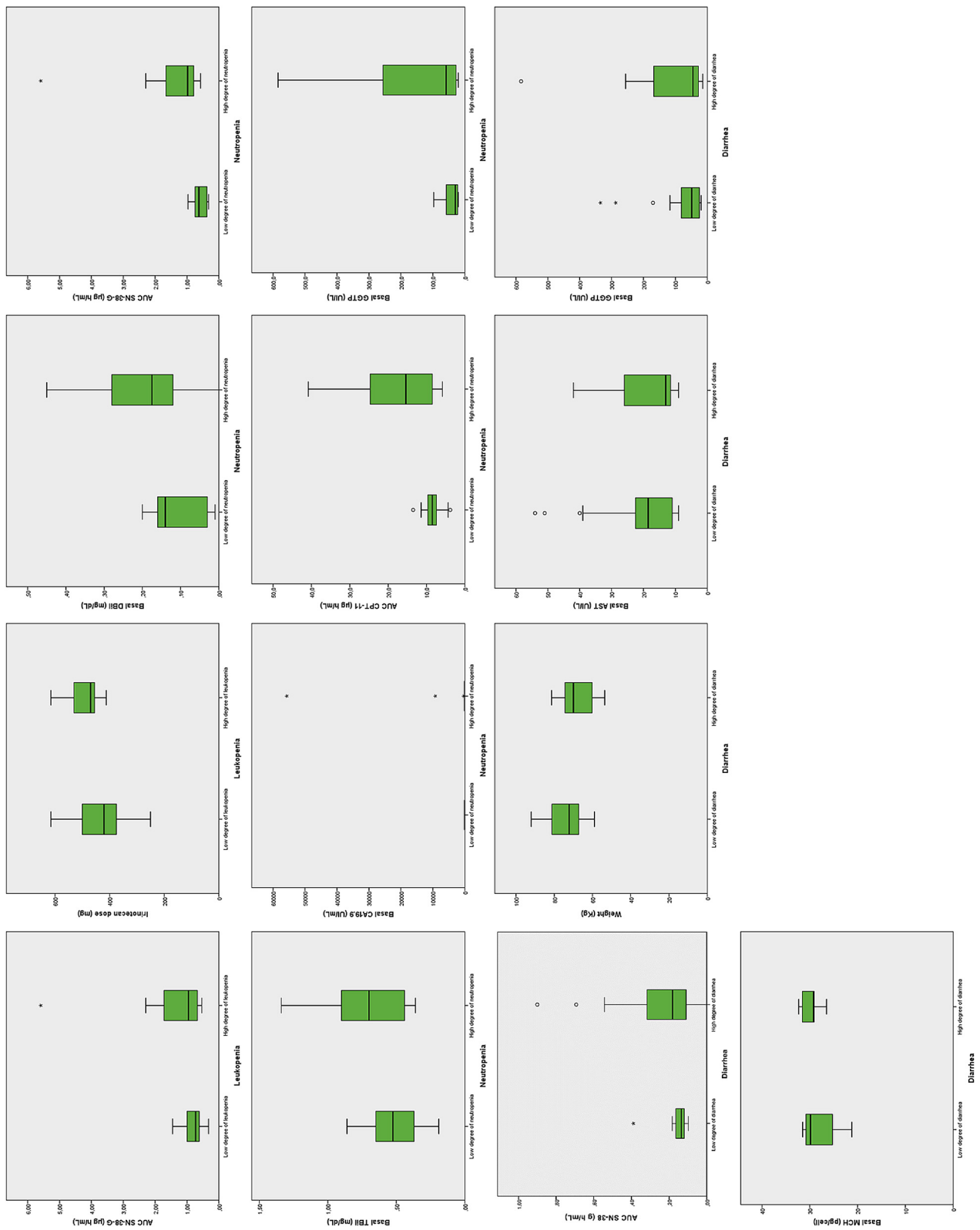


Fig. 2. Boxplots of the most relevant variables in the prediction of each toxicity (see Table 5) for the two classes: low degree of toxicity (left boxplot of each graph) and high degree of toxicity (right boxplot of each graph).

for each of the most relevant variables that described the three toxicities can be seen in Table 6.

Fig. 2 shows the distribution of each variable in Table 5 according to the degree of toxicity that it presented.

4. Discussion

Machine learning techniques have been applied in the literature in the area of health. For instance, in prevention, survival and mortality prediction and cell identification of cancer,^{19–22} in early diagnosis of a variety of diseases^{23,24} and, in the pharmacological field, for example, in preclinical studies,²⁵ in drug design^{26–28} and in medication adherence.²⁹ Specifically, in relation to the prediction of toxicities, there are also works in the literature that use machine learning techniques. For example, Modongo et al.³⁰ implemented a CART prediction tree to predict ototoxicity from pharmacokinetic parameters and other covariates in multidrug resistant tuberculosis patients and Yamazaki et al.³¹ developed an algorithm for the prediction of drug induced proarrhythmia.

In this work we predict whether a patient with metastatic colorectal cancer will have high degree of treatment derived toxicity using different personal characteristics. As far as we know, it is the first time that machine learning techniques are used to predict CPT-11 toxicities in colorectal cancer.

In the present day, pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) models and pharmacogenetics are the tools used to predict toxicities in oncological treatments.^{32–34} The methodology proposed in this paper, which has been validated in multidisciplinary areas, is a new trend in this field of research. Hence, the results of this work provide a new (and complementary) method to predict toxicities from PK parameters accurately.

In the FOLFIRINOX scheme, being a combination treatment, other components such as 5-FU or oxaliplatin can also produce hematological toxicity. The inclusion of PK parameters of 5-FU and oxaliplatin could lead to improvements in the performance of the models. This fact is patent in the prediction of late diarrhea, which is a toxicity derived solely from CPT-11 and its metabolites, where the accuracy rate (91%) was higher than those of the predictions of leukopenia and neutropenia (76 and 75%, respectively). However, the proposed models permitted to characterize the three studied toxicities solely from the CPT-11 monitoring and the inclusion of anthropometric, analytical and biochemical covariates (Table 1), which are related to the pharmacokinetics of 5-FU and oxaliplatin^{35–37} and compensate the lack of PK parameters of these drugs.

In the previous section, Table 4 shows the degree of certainty with which the different applied techniques can predict each of the studied toxicities. In fact, the values of accuracy, using the best technique for each toxicity, went up to 76%, 75% and 91% for leukopenia, neutropenia and diarrhea, respectively. Specificity values were 0.6 (leukopenia), 0.79 (neutropenia) and 1 (diarrhea). These values are clinically relevant because they are related to false negatives, i.e., the number of patients that are classified in the low degree toxicity group, but in fact they will suffer high degrees of toxicity. The case of diarrhea is particularly significant because the specificity value was the highest possible, since the mathematical model did not yield any false negatives. Moreover, F1 score values were 0.8 (leukopenia), 0.7 (neutropenia) and 0.93 (diarrhea), which indicates that the models were correctly balanced.

In the predictions of these three toxicities, the pharmacokinetic parameters of CPT-11, SN-38 and SN-38-G appeared as fundamental variables, as in³⁸ and³⁹ where it was demonstrated that glucuronidation was correlated with diarrhea and neutropenia, respectively. Additionally, several authors have linked high levels of

basal bilirubin with high risk of developing grades 3 or 4 of neutropenia.^{40,41} In our case, this fact was verified as Basal DBil and Basal TBil were two of the relevant variables in the prediction of neutropenia, along with other hepatic covariates, such as AST and GGTP. Finally, in⁴² the dose of CPT-11 was shown to be related to severe diarrhea and, in this work, we have found that the dose of this drug is related to high degrees of leukopenia as well.

This work also shows that the combination of multiple variables enables to obtain more accurate results than those of an individualized analysis of each variable, where only three of the variables presented statistically significant differences.

The utility of the models presented in this work resides in the possibility of knowing if a new patient will suffer from toxicity once the dose is administered. Thus, the clinician is able to anticipate to any of the studied toxicities and make decisions accordingly; both to treat such toxicities and to adjust the dosing for subsequent cycles, in combination with additional information derived from pharmacogenetics⁴³ and pharmacokinetics.⁴⁴

This work is limited by the size of the population sample and, although the employed validation techniques have been applied in other published works with accredited reliability when the available cohort is small,^{21,23–25,30} this fact should be considered when applying these models in clinical practice. Hence, the adequacy of the algorithms to the target population must be checked prior to their application.

5. Conclusions

This study has proposed a machine learning based methodology to predict whether a patient will suffer a high degree of leukopenia, neutropenia and diarrhea after CPT-11 administration. These models give the medical practitioner prior knowledge about the grade of toxicity that a patient might suffer with high accuracy and, thus, they make it possible to take the appropriate measures to achieve optimal pharmacotherapy.

The pharmacokinetic parameters of CPT-11, SN-38 and SN-38-G, specifically AUC, are relevant variables for the prediction of toxicities. It has been determined that AUC_{CPT-11} has a great impact in the prediction of neutropenia, AUC_{SN-38} in the prediction of diarrhea and AUC_{SN-38-G} in the prediction of both leukopenia and neutropenia. Therefore, controlling the pharmacokinetic parameters of patients is a key factor in the prevention of the CPT-11 derived toxicities.

Funding

This work is partially supported by “Ayuda para Doctorados Industriales del Ministerio de Economía, Industria y Competitividad” (Ref. DI-15-07511).

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflicts of interest.

References

- Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med*. 2011;364:1817–1825.
- Muranaka T, Kuwatani M, Komatsu Y, et al. Comparison of efficacy and toxicity of FOLFIRINOX and gemcitabine with nab-paclitaxel in unresectable pancreatic cancer. *J Gastrointest Oncol*. 2017;8:566–571. <https://doi.org/10.21037/jgo.2017.02.02>.
- Oeser SG, Bingham JP, Collier AC. Regulation of hepatic UGT2B15 by methylation in adults of Asian descent. *Pharmaceutics*. 2018;10:1–14. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics10010006>.

4. Liu LF, Duann P, Lin CT, D'Arpa P, Wu J. Mechanism of action of camptothecin. *Ann N Y Acad Sci*. 1996;803:44–49. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1996.tb26375.x>.
5. Xu Y, Villalona-Calero MA. Irinotecan: mechanisms of tumor resistance and novel strategies for modulating its activity. *Ann Oncol*. 2002;13:1841–1851. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdf337>.
6. Burris H, Fields S. Topoisomerase I inhibitors. An overview of the camptothecin analogs. *Hematol Oncol Clin N Am*. 1994;8:333–355.
7. Dranitsaris G, Shah A, Spirovski B, Vincent M. Severe diarrhea in patients with advanced-stage colorectal cancer receiving FOLFOX or FOLFIRI chemotherapy: the development of a risk prediction tool. *Clin Colorectal Cancer*. 2007;6:367–373. <https://doi.org/10.3816/CCC.2007.n.006>.
8. Shiozawa T, Tadokoro J, Ichi, Fujiki T, et al. Risk factors for severe adverse effects and treatment-related deaths in Japanese patients treated with irinotecan-based chemotherapy: a postmarketing survey. *Jpn J Clin Oncol*. 2013;43:483–491. <https://doi.org/10.1093/jjco/hty040>.
9. Guo Y, Shi M, Shen X, Yang C, Yang L, Zhang J. Capecitabine plus irinotecan versus 5-FU/leucovorin plus irinotecan in the treatment of colorectal cancer: a meta-analysis. *Clin Colorectal Cancer*. 2014;13:110–118. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2013.12.004>.
10. Escoriza J, Aldaz A, Castellanos C, Calvo E, Giráldez J. Simple and rapid determination of irinotecan and its metabolite SN-38 in plasma by high-performance liquid-chromatography: application to clinical pharmacokinetic studies. *J Chromatogr B*. 2000;740:159–168.
11. Oyaga-Iriarte E, Insausti A, Sayar O, Aldaz A. Population pharmacokinetic model of irinotecan and its metabolites in patients with metastatic colorectal cancer. *Eur J Clin Pharmacol*. 2019;75:529–542. <https://doi.org/10.1007/s00228-018-02609-6>.
12. Le Cessie S, Van Houwelingen JC. Ridge estimators in logical regression. *Appl Stat*. 1992;41:191–201.
13. Bozdogan H. Model selection and akaike's information criterion (AIC): the general theory and its analytical extensions. *Psychometrika*. 1987;52:345–370. <https://doi.org/10.1007/BF02294361>.
14. Wu X, Kumar V, Ross QJ, et al. Top 10 algorithms in data mining. *Knowl Inf Syst*. 2008;14:1–37. <https://doi.org/10.1007/s10115-007-0114-2>.
15. Breiman L. Random forests. *Mach Learn*. 2001;45:5–32. <https://doi.org/10.1023/A:1010933404324>.
16. Vapnik VN. *The nature of statistical learning theory*. New York: Springer-Verlag; 1995.
17. Kohavi R. A study of cross-validation and bootstrap for accuracy estimation and model selection. In: *International joint conference on artificial intelligence (IJCAI)*. 1995:1137–1143.
18. Breiman L. Bagging predictors. *Mach Learn*. 1996;24:123–140. <https://doi.org/10.1007/BF00058655>.
19. Izmirlian G. Application of the random forest classification algorithm to a SELDI-TOF proteomics study in the setting of a cancer prevention trial. *N Y Acad Sci*. 2004;1020:154–174.
20. Grumett S, Snow P, Kerr D. Neural networks in the prediction of survival in patients with colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer*. 2003;2:239–244. <https://doi.org/10.3816/CCC.2003.n.005>.
21. Wang G, Lam KM, Deng Z, Choi KS. Prediction of mortality after radical cystectomy for bladder cancer by machine learning techniques. *Comput Biol Med*. 2015;63:124–132. <https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2015.05.015>.
22. Zhou ZH, Jiang Y, Yang Y, Bin, Chen SF. Lung cancer cell identification based on artificial neural network ensembles. *Artif Intell Med*. 2002;24:25–36. [https://doi.org/10.1016/S0933-3657\(01\)00094-X](https://doi.org/10.1016/S0933-3657(01)00094-X).
23. Exarchos TP, Tzallas AT, Baga D, et al. Using partial decision trees to predict Parkinson's symptoms: a new approach for diagnosis and therapy in patients suffering from Parkinson's disease. *Comput Biol Med*. 2012;42:195–204. <https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2011.11.008>.
24. Peng L, Chen W, Zhou W, Li F, Yang J, Zhang J. An immune-inspired semi-supervised algorithm for breast cancer diagnosis. *Comput Methods Progr Biomed*. 2016;134:259–265. <https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2016.07.020>.
25. Gao M, Igata H, Takeuchi A, Sato K, Ikegaya Y. Machine learning-based prediction of adverse drug effects: an example of seizure-inducing compounds. *J Pharmacol Sci*. 2017;133:70–78. <https://doi.org/10.1016/j.jphs.2017.01.003>.
26. Ibrić S, Djuriš J, Parojić J, Djurić Z. Artificial neural networks in evaluation and optimization of modified release solid dosage forms. *Pharmaceutics*. 2012;4:531–550. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics4040531>.
27. Archetti F, Lanzeni S, Messina E, Vanneschi L. Genetic programming for computational pharmacokinetics in drug discovery and development. *Genet Program Evolvable Mach*. 2007;8:413–432. <https://doi.org/10.1007/s10710-007-9040-z>.
28. Gertrudes JC, Maltarollo VG, Silva RA, Oliveira PR, Honório KM, Da Silva ABF. Machine learning techniques and drug design. *Curr Med Chem*. 2012;19:4289–4297. <https://doi.org/10.2174/092986712802884259>.
29. Tucker CS, Behoora I, Nembhard HB, Lewis M, Sterling NW, Huang X. Machine learning classification of medication adherence in patients with movement disorders using non-wearable sensors. *Comput Biol Med*. 2015;66:120–134. <https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2015.08.012>.
30. Modongo C, Pasipanodya JG, Zetola NM, Williams SM, Sirugo G, Gumboc T. Amikacin concentrations predictive of ototoxicity in multidrug-resistant tuberculosis patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59:6337–6343. <https://doi.org/10.1128/AAC.01050-15>.
31. Yamazaki D, Kitaguchi T, Ishimura M. Proarrhythmia risk prediction using human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes. *J Pharmacol Sci*. 2018;136:249–256. <https://doi.org/10.1016/j.jphs.2018.02.005>.
32. Jaruratanasirikul S, Wongpoowarak W, Jullangkoon M, Samaeng M. Population pharmacokinetics and dosing simulations of imipenem in serious bacteraemia in immunocompromised patients with febrile neutropenia. *J Pharmacol Sci*. 2015;127:164–169. <https://doi.org/10.1016/j.jphs.2014.12.003>.
33. Sandström M, Lindtman H, Nygren P, Lidbrink E, Bergh J, Karlsson MO. Model describing the relationship between pharmacokinetics and hematologic toxicity of the epirubicin-docetaxel regimen in breast cancer patients. *J Clin Oncol*. 2005;23:413–421. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.09.161>.
34. Matsukura S, Nakamura Y, Hoshiai K, et al. Effects of moxifloxacin on the proarrhythmic surrogate markers in healthy Filipino subjects: exposure-response modeling using ECG data of thorough QT/QTc study. *J Pharmacol Sci*. 2018;136:234–241. <https://doi.org/10.1016/j.jphs.2018.01.009>.
35. Gusella M, Crepaldi G, Barile C, et al. Pharmacokinetic and demographic markers of 5-fluorouracil toxicity in 181 patients on adjuvant therapy for colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2006;17:1656–1660. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdl284>.
36. Sandström M, Lindman H, Nygren P, Johansson M, Bergh J, Karlsson MO. Population analysis of the pharmacokinetics and the hematologic toxicity of the fluorouracil-epirubicin-cyclophosphamide regimen in breast cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2006;58:143–156. <https://doi.org/10.1007/s00280-005-0140-2>.
37. Nikanjam M, Stewart CF, Takimoto CH, et al. Population pharmacokinetic analysis of oxaliplatin in adults and children identifies important covariates for dosing. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2015;75:495–503. <https://doi.org/10.1007/s00280-014-2667-6>.
38. Gupta E, Lestingi TM, Mick R, Ramirez J, Vokes EE, Ratain MJ. Metabolic fate of irinotecan in humans: correlation of glucuronidation with diarrhea. *Cancer Res*. 1994;54:3723–3725.
39. Innocenti F, Undevia SD, Iyer L, et al. Genetic variants in the UDP-glucuronosyltransferase 1A1 gene predict the risk of severe neutropenia of irinotecan. *J Clin Oncol*. 2004;22:1382–1388. <https://doi.org/10.1200/JCO.2004.07.173>.
40. Freyer G, Rougier P, Bugat R, et al. Prognostic factors for tumour response, progression-free survival and toxicity in metastatic colorectal cancer patients given irinotecan (CPT-11) as second-line chemotherapy after 5FU failure. *Br J Canc*. 2000;83:431–437. <https://doi.org/10.1054/bjoc.2000.1303>.
41. Ramchandani RP, Wang Y, Booth BP, et al. The role of SN-38 exposure, UGT1A1*28 polymorphism, and baseline bilirubin level in predicting severe irinotecan toxicity. *J Clin Pharmacol*. 2007;47:78–86. <https://doi.org/10.1177/0091270006295060>.
42. Hu ZY, Yu Q, Zhao YS. Dose-dependent association between UGT1A1*28 polymorphism and irinotecan-induced diarrhoea: a meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2010;46:1856–1865. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2010.02.049>.
43. Marcuello E, Altés A, Menoyo A, Del Rio E, Gómez-Pardo M, Baiget M. UGT1A1 gene variations and irinotecan treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *Br J Canc*. 2004;91:678–682. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6602042>.
44. de Man FM, Goey AKL, van Schaik RHN, Mathijssen RHJ, Bins S. Individualization of irinotecan treatment: a review of pharmacokinetics, pharmacodynamics, and pharmacogenetics. *Clin Pharmacokinet*. 2018;1–26. <https://doi.org/10.1007/s40262-018-0644-7>.

4. IMPLEMENTACIÓN DE UNA APLICACIÓN DE USO: “OPTIMIZACIÓN IRINOTECAN”

La creación de herramientas que faciliten el uso del conocimiento generado a través de diferentes modelos y algoritmos matemáticos es un aspecto clave para la rutina clínica. Estas herramientas (interfaces, aplicaciones, *softwares*, etc.) facilitan el uso de estos modelos, sin que sean necesarios profundos conocimientos matemáticos e informáticos, y, además, reducen el tiempo invertido en su aplicación, agilizando los procesos en la práctica clínica.

La aplicación implementada en este trabajo recibe el nombre de “Optimización irinotecan” y está implementada mediante la librería Shiny de R-Project. Esta aplicación permite sacar rendimiento del conocimiento generado para el irinotecan (información PK y predicción de toxicidades) a partir de las características particulares de un paciente al que se le haya administrado este tratamiento. Es decir, el profesional sanitario puede incorporar la información de un paciente a la aplicación y conocer los resultados generados para dicho paciente de manera personalizada.

Basándonos en los resultados de los trabajos sobre irinotecan anteriormente descritos, en esta aplicación se implementaron los siguientes modelos y algoritmos:

- Técnicas bayesianas para el modelo farmacocinético poblacional para CPT-11, SN-38 y SN-38-G.
- Modelos de regresión multivariante para la estimación de los parámetros farmacocinéticos (*AUC* y *Cmax*) cuando no se tuviese información sobre la cuantificación del fármaco en sangre del paciente.
- Modelo de AI para la predicción de altos grados de diarrea tardía.
- Modelo de AI para la predicción de altos grados de neutropenia.
- Modelo de AI para la predicción de altos grados de leucopenia.

La aplicación también cuenta con un detallado manual de uso (Anexo I), una plantilla para incorporar la información en relación a las cuantificaciones de fármaco en

sangre del paciente y un informe de resultados que el usuario puede descargar con los resultados personalizados para el paciente introducido.

La aplicación “Optimización irinotecan” permite conocer, en un paciente tratado con irinotecan, información relevante sobre sus parámetros farmacocinéticos y predecir posibles toxicidades que pueda padecer.

El diseño de la aplicación puede verse en el diagrama de flujo de la Figura 8. La aplicación consta de cinco pestañas (“Inicio”, “Datos”, “Datos PK”, “Resultados” y “Sobre nosotros”) y un botón (“Cerrar aplicación”).

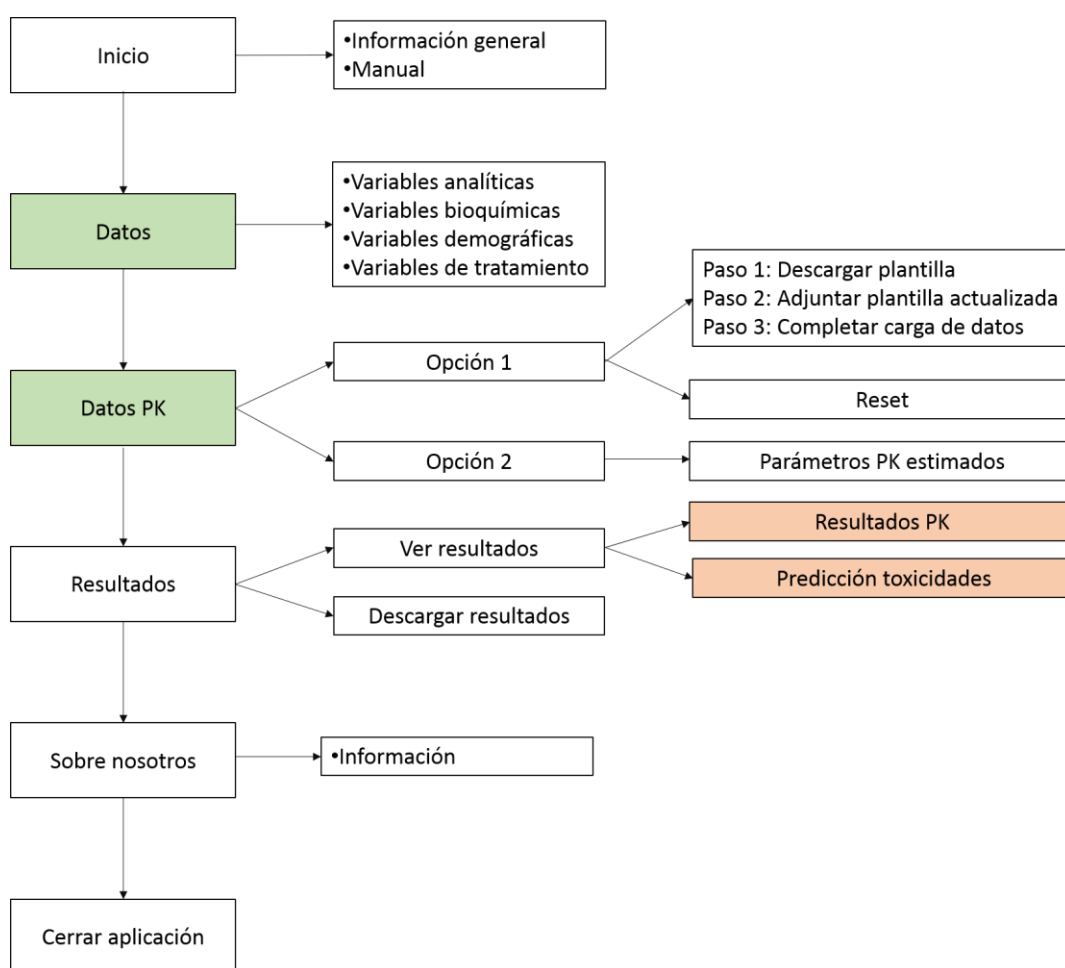


Figura 8. Diagrama de flujo de la aplicación “Optimización irinotecan”. En verde las pestañas en las que se incluyen datos sobre el paciente y en naranja los resultados generados para dicho paciente.

En la pestaña “Inicio” (Figura 10) se presenta información general sobre la aplicación y un botón para descargar el manual de uso (Anexo I).

En la segunda pestaña, “Datos” (Figura 11), el usuario debe incorporar información del paciente acerca de variables demográficas, analíticas, bioquímicas y de tratamiento, previas a la administración del ciclo de tratamiento con irinotecan.

En la tercera pestaña, “Datos PK” (Figura 12), el usuario debe aportar la información PK del paciente. En caso de no poseer esta información, los parámetros PK del paciente serán estimados mediante regresiones multivariantes que permiten tener una primera aproximación PK sin cuantificar el fármaco en sangre (opción por defecto). Si posee información PK del paciente, el usuario debe incluirla mediante una de las dos opciones siguientes. La primera incluye una plantilla en la que se debe completar la cantidad de fármaco cuantificada y los tiempos de extracción (paso 1). Una vez se adjunte la plantilla actualizada (paso 2), la aplicación realiza técnicas bayesianas para estimar los parámetros PK a partir del modelo poblacional (paso 3). En la segunda opción, sin embargo, pueden incluirse los parámetros PK previamente estimados fuera de la aplicación.

En cuarto lugar, se presenta la pestaña “Resultados” (Figura 13). Haciendo clic en el botón “Ver resultados” el usuario obtiene los resultados derivados de los modelos y la información aportada sobre el paciente en las dos pestañas anteriores. Concretamente, se obtienen las estimaciones de los valores *AUC* y *C_{max}* para los tres compuestos principales del irinotecan y las predicciones de padecer un alto o bajo grado de diarrea tardía, leucopenia y neutropenia. Además, en esta pestaña existe la posibilidad de descargar un informe de resultados en el que se muestra la información relevante del paciente.

En la Figura 9 puede verse el diagrama de flujo de la generación de resultados.

Por último, en la pestaña “Sobre nosotros” (Figura 14) aparece información de contacto de la entidad Pharmamodelling SL.

El uso de esta aplicación puede hacerse en local (una vez instalados los diferentes requisitos del sistema). Actualmente se está implantando para poder usarse vía web.

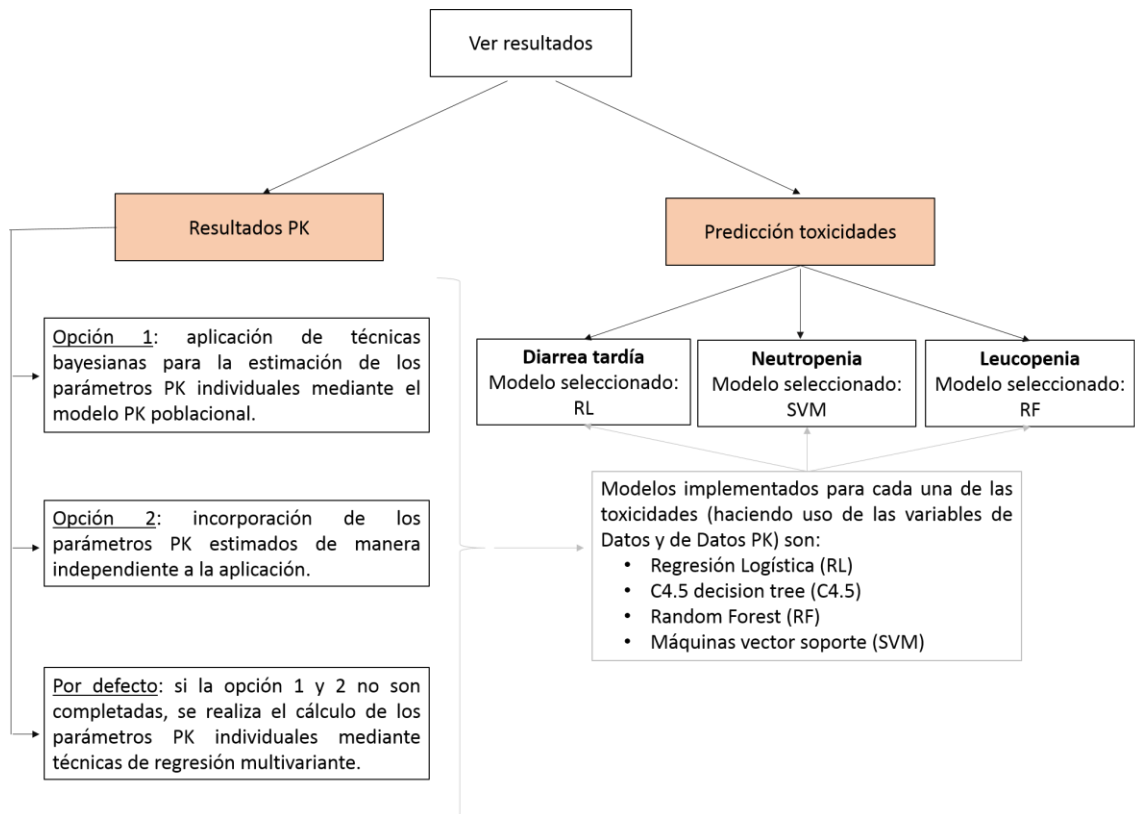


Figura 9. Diagrama de flujo de la generación de resultados.



Figura 10. Visualización de la pestaña "Inicio" de la aplicación "Optimización irinotecan".

Irinotecan Inicio Datos Datos PK Resultados Sobre nosotros Cerrar aplicación

Introduzca los siguientes datos del paciente previo a la administración del ciclo con irinotecán:

GOT (U/L):	<input type="text" value="0"/>	Plaquetas (/pL):	<input type="text" value="0"/>
FA (U/L):	<input type="text" value="0"/>	Neutrófilos (/pL):	<input type="text" value="0"/>
GGT (U/L):	<input type="text" value="0"/>	Leucocitos (/pL):	<input type="text" value="0"/>
BRD (mg/dL):	<input type="text" value="0"/>	CA 19.9 (U/mL):	<input type="text" value="0"/>
BRT (mg/dL):	<input type="text" value="0"/>	Peso (Kg):	<input type="text" value="0"/>
LDH (U/L):	<input type="text" value="0"/>	Dosis irinotecan (mg):	<input type="text" value="0"/>
HCM (pg/cell):	<input type="text" value="0"/>	Tiempo de infusión del irinotecan (h):	<input type="text" value="0"/>

Figura 11. Visualización de la pestaña "Datos" de la aplicación "Optimización irinotecan".

Irinotecan Inicio Datos Datos PK Resultados Sobre nosotros Cerrar aplicación

Introduzca los siguientes datos farmacocinéticos si dispone de ellos. Si no dispone de ellos éstos serán estimados mediante diferentes modelos de regresión, a partir de los datos de la pestaña 'Datos'. Seleccione una de las dos opciones:

Opción 1
Adjunte la plantilla con la información de las concentraciones y tiempos de extracción de su paciente de acuerdo a las instrucciones del manual.

Opción 2
Introduzca los valores de los parámetros farmacocinéticos calculados para dicho ciclo de tratamiento:

Paso 1: Descargue plantilla.

Paso 2: Adjunte plantilla con datos actualizados.
 No file selected

Paso 3: Clique el siguiente botón para completar la carga de datos.

AUC CPT-11 ($\mu\text{gh/mL}$):	<input type="text" value="0"/>	Cmax CPT-11 ($\mu\text{g/mL}$):	<input type="text" value="0"/>
AUC SN-38 ($\mu\text{gh/mL}$):	<input type="text" value="0"/>	Cmax SN-38 ($\mu\text{g/mL}$):	<input type="text" value="0"/>
AUC SN-38-G ($\mu\text{gh/mL}$):	<input type="text" value="0"/>	Cmax SN-38-G ($\mu\text{g/mL}$):	<input type="text" value="0"/>

Figura 12. Visualización de la pestaña "Datos PK" de la aplicación "Optimización irinotecan".

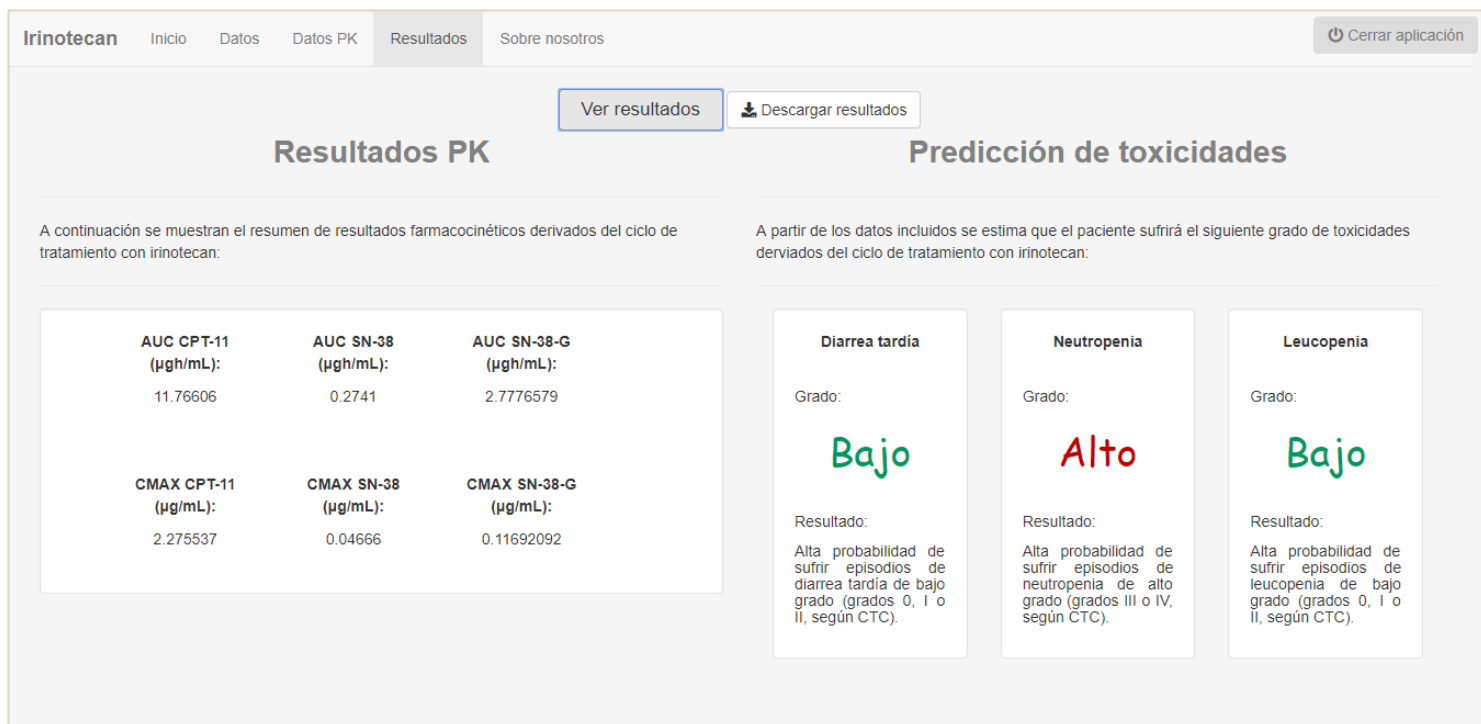


Figura 13. Visualización de la pestaña "Resultados" de la aplicación "Optimización irinotecan".

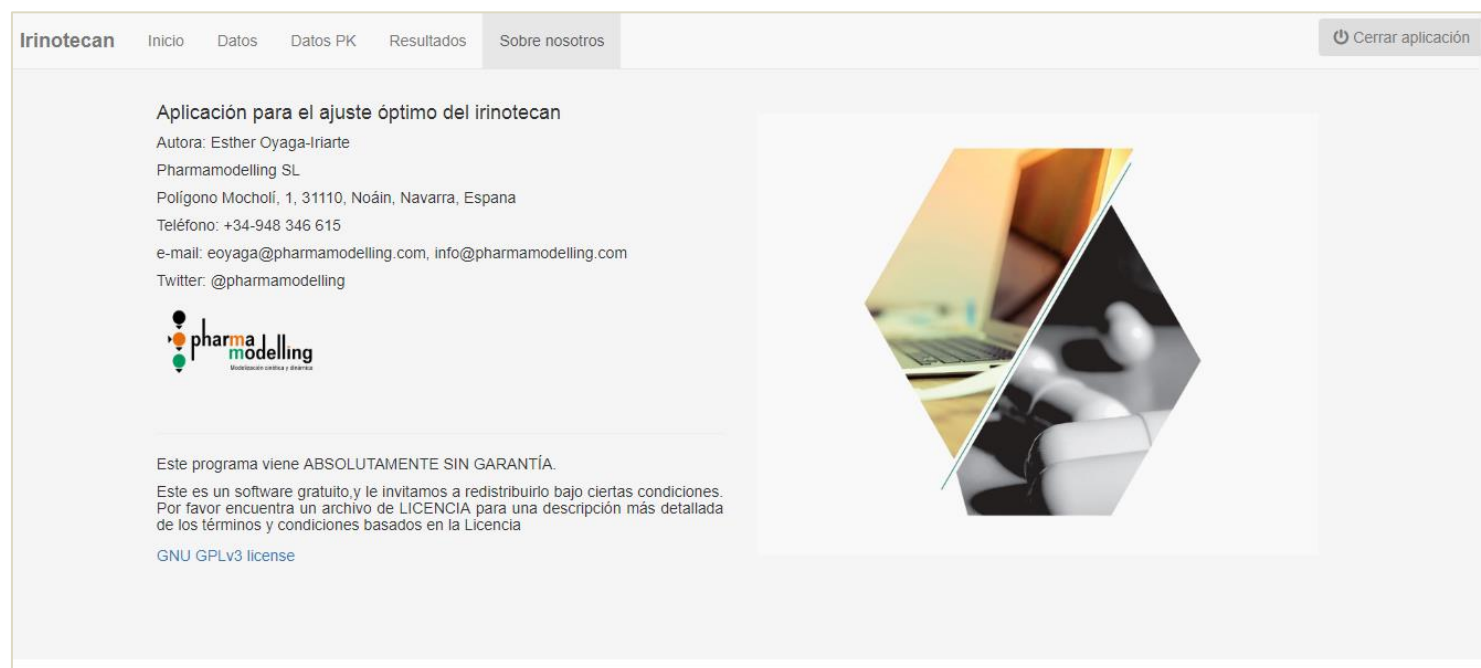


Figura 14. Visualización de la pestaña "Sobre nosotros" de la aplicación "Optimización irinotecan".

DISCUSIÓN

El objetivo principal de esta tesis es la optimización de los tratamientos con irinotecan o capecitabina en pacientes con cáncer colorrectal, buscando el ajuste posológico óptimo, aumentando la efectividad y reduciendo los efectos adversos derivados del tratamiento de forma personalizada.

Para ello se han realizado diferentes tareas que han permitido conseguir este objetivo principal.

Por un lado, respecto al irinotecan, se ha realizado un modelo farmacocinético poblacional que permite la correcta caracterización del profármaco, su metabolito activo, SN-38, y su glucurónido, SN-38-G, con lo que pueden caracterizarse y predecirse la farmacocinética de futuros pacientes a los que se les administre este fármaco. Además, la implementación de diferentes modelos basados en inteligencia artificial ha permitido caracterizar y predecir el desarrollo de episodios de toxicidad graves relacionados con la diarrea tardía, leucopenia y neutropenia. Todo este conocimiento generado ha sido integrado en un *software* que permite la utilización de estos algoritmos por parte de los clínicos y sirve como ayuda en la toma de decisiones clínicas.

Por otro lado, para la capecitabina, se ha realizado un modelo poblacional farmacocinético que permite una primera aproximación en la caracterización del profármaco y sus metabolitos 5-DFUR, 5-FU y 5-FUH2. Esta primera caracterización ha permitido realizar un análisis de estimación de los tiempos óptimos de muestreo, los cuales están siendo utilizados actualmente por los profesionales del Departamento de Oncología Médica de la Clínica Universidad de Navarra para la recopilación de nuevas muestras sanguíneas con el objetivo de ampliar la base de datos y el análisis de dicho fármaco.

La diferencia en la cantidad y calidad de los datos disponibles determina las posibilidades de los análisis realizados para cada fármaco (207). Para el irinotecan se ha contado con una cantidad de datos considerable, más teniendo en cuenta que se trata de datos clínicos, los cuales suponen un esfuerzo personal y material superior en el reclutamiento. Además, la variedad de los datos ha sido notable, recogándose datos referentes a características demográficas, hemograma, bioquímica, concentraciones sanguíneas, toxicidades, etc. Gracias a esta variedad en los datos y a que el tamaño

muestral era representativo, el análisis ha sido completo, permitiendo el desarrollo de algoritmos útiles y enriquecedores para la rutina clínica. Por otro lado, los datos en referencia al segundo fármaco han sido mucho menos variados y representativos, teniendo un tamaño muestral pequeño para la realización de modelos matemáticos consistentes y fiables. Sin embargo, con el presente trabajo realizado sobre la capecitabina, se ha demostrado que todo dato recogido en la práctica clínica es útil y puede contribuir a la generación de conocimiento. Concretamente, a partir de los datos mencionados se ha construido una primera aproximación de un modelo poblacional farmacocinético y, además, se han estimado los tiempos óptimos de muestreo para este fármaco. Con ello, ayudamos a mejorar la obtención de más muestras sanguíneas con la finalidad de aumentar la base de datos y poder realizar un mejor análisis farmacocinético.

A continuación discutiremos brevemente los aspectos más relevantes derivados de este trabajo.

1. FARMACOCINÉTICA

1.1. MÉTODOS PARAMÉTRICOS Y NO PARAMÉTRICOS

Existe un gran debate abierto sobre las bondades y limitaciones de estas dos metodologías, paramétrica y no paramétrica, aplicadas al ámbito del modelado farmacocinético poblacional.

Los métodos de modelado paramétrico separan la variabilidad entre los diversos sujetos de la variabilidad dentro de los sujetos individuales. Esta es su principal fortaleza, la capacidad de separar la variabilidad interindividual de la intraindividual del sujeto (208,209). Si la variabilidad interindividual es grande, existe una diversidad significativa en la población con respecto a los valores de los parámetros. Si la variabilidad intraindividual es grande, sugiere que los pacientes son inestables o que existe un ruido e incertidumbre significativos en su entorno terapéutico.

Los métodos no paramétricos, por otro lado, obtienen la distribución más probable de los valores de los parámetros farmacocinéticos para la población estudiada (163,208). Esta distribución es una distribución multievaluada y tiene varios puntos de soporte, o modelos individuales, que son aproximadamente igual al número de sujetos estudiados. Los métodos no paramétricos son superiores a los métodos paramétricos en este respecto, ya que obtienen la representación más probable de toda la distribución de parámetros poblacionales, mientras que los basados en supuestos paramétricos no lo hacen (210,211), como puede verse en la Figura 15, donde la aproximación paramétrica es totalmente errónea y proporciona una idea falsa del comportamiento del parámetro en la población.

Por otro lado, se ha demostrado que los métodos no paramétricos son mejores en la detección de subgrupos en la población y en la caracterización de *outliers*, gracias a la mayor flexibilidad en la determinación de su función de distribución (212).

Sin embargo, los métodos no paramétricos también tienen inconvenientes (208). No pueden separar las fuentes de variabilidad interindividual de la intraindividual, a diferencia de los métodos paramétricos.

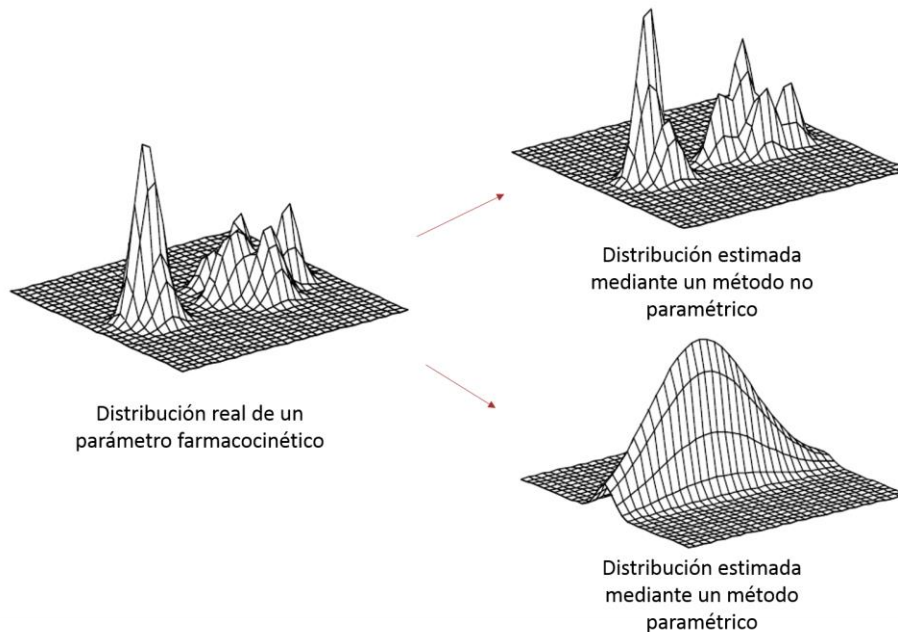


Figura 15. Distribución real de un parámetro farmacocinético (izquierda) y distribuciones estimadas mediante un método no paramétrico (derecha arriba) y un método paramétrico (derecha abajo), (Jelliffe et al., 2001, p.410).

Por ello, no puede asegurarse que una de las dos metodologías es mejor que la otra, ya que cada una tiene unas ventajas diferentes (208). Así, el procedimiento óptimo para la estimación de un modelo poblacional farmacocinético combina ambas metodologías consiguiendo, de esta forma, beneficiarse de las ventajas y suplir las limitaciones de ambas. Este procedimiento consta de tres etapas (208):

1. Determinar el error del ensayo (162,208): Con frecuencia se asume que el error del ensayo es solo una pequeña parte de todos los demás errores e incertidumbres ambientales, como por ejemplo, errores en las cantidades y en los tiempos de las dosis administradas, errores en el registro de las muestras de suero o errores debidos a una mala especificación del modelo estructural. Sin embargo, no es difícil determinar el patrón de error del ensayo midiendo muestras representativas de réplica. Los ensayos suelen ser más precisos para la medición de concentraciones bajas o medias y menos precisos en concentraciones más altas. Debido a esta falta de linealidad, la forma correcta de caracterizar este error de ensayo es un polinomio (213).

2. Aplicación de un modelo paramétrico (208): una vez el error del ensayo ha sido determinado, la segunda etapa consiste en aplicar un algoritmo paramétrico para la caracterización de una primera aproximación del modelo farmacocinético poblacional. Con esto, conseguimos obtener conocimiento de la variabilidad intraindividual e interindividual de manera separada.

3. Aplicación de un modelo no paramétrico (208): gracias a la primera aproximación realizada a través de métodos paramétricos, la tercera etapa consiste en aplicar un método no paramétrico para la correcta estimación del modelo poblacional, consiguiendo caracterizar las distribuciones de probabilidad de cada uno de los parámetros farmacocinéticos del modelo. Los rangos de búsqueda de los parámetros para este modelo se eligen en función de los resultados obtenidos del modelo paramétrico, concretamente de las medias y desviaciones típicas de cada uno de ellos. Cada uno de los parámetros del modelo no paramétrico sigue el siguiente criterio (212):

$$(\bar{X} - k \cdot \sigma, \bar{X} + k \cdot \sigma),$$

donde \bar{X} y σ representan la media y desviación típica de cada parámetro farmacocinético poblacional estimado mediante el método paramétrico y k es una constante que da variabilidad al rango del parámetro. Es recomendable que $k \geq 3$. Nosotros hemos utilizado $k = 5$, valor que Pmetrics (*software* farmacocinético) utiliza por defecto.

1.2. MODELO POBLACIONAL DEL IRINOTECAN

Respecto al objetivo de individualizar el tratamiento, por un lado, los modelos de regresión multivariante derivados del análisis no compartimental permiten ajustar la dosis inicial de acuerdo con las particularidades de cada paciente previo a la administración de la dosis. Por otro lado, el modelo farmacocinético poblacional propuesto en combinación con la aplicación de técnicas bayesianas y de simulación permite realizar un ajuste posológico individualizado como lo describen en sus trabajos Wakefield y Racine-Poon (214), Woillard et al. (215) y Flint et al. (216), entre otros.

En la construcción del modelo farmacocinético poblacional se siguió la metodología descrita anteriormente. En primer lugar, se estableció el error del ensayo, como puede verse en la tesis de Castellanos (217). En segundo lugar, se aplicó un algoritmo de metodología paramétrica (IT2B) y, por último, se aplicó un algoritmo de metodología no paramétrica (NPAG).

Haciendo uso del algoritmo IT2B se construyó el modelo que mejor se ajustó a los datos, con un coeficiente de determinación (R^2) de 0,921, 0,912 y 0,964 para CPT-11, SN-38 y SN-38-G, respectivamente. Muchos trabajos en la literatura (92,218,219) defienden que la metodología paramétrica se ajusta de manera óptima a la farmacocinética del CPT-11. Estos autores utilizan el modelado de efectos mixtos no lineales (NONMEM) para definir los modelos. En nuestro caso, aplicamos el algoritmo IT2B de Pmetrics, que también sigue una metodología paramétrica, es decir, se basa en el supuesto de que los parámetros siguen una distribución normal.

Para la base de datos utilizada la estimación paramétrica responde mejor en el modelado que la no paramétrica, obteniendo mejores indicadores de resultados. Esto indica que en la población analizada no hay subpoblaciones, es decir, covariables que determinen comportamientos en la farmacocinética de los pacientes, ni pacientes *outliers* que caracterizar, ya que si los hubiera la metodología paramétrica daría peores resultados que la no paramétrica.

Con respecto a la estructura del modelo final, CPT-11 se describió con dos compartimentos, SN-38 con un solo compartimento y SN-38-G con dos compartimentos, formando un modelo multicompartmental que describió conjuntamente los tres compuestos. Otros autores han caracterizado este fármaco y sus metabolitos individualmente, por ejemplo, Poujol et al., (220), describen el CPT-11 con un modelo de tres compartimentos, SN-38 con dos compartimentos y SN-38-G con un modelo monocompartmental. Sin embargo, pocos autores han utilizado modelos farmacocinéticos multicompartmentales para describir los tres compuestos conjuntamente (92,218,219), como en este trabajo. Nuestro modelo describió el CPT-11 con un modelo de dos compartimentos, coincidiendo con el modelo de Berg et al. (218). Los parámetros poblacionales obtenidos para el modelo de Berg et al. y nuestro modelo fueron en promedio 153 y 52,49 L para V_1 , 147 y 144,99 L para V_2 , 27,6 y 225,04 L/h para

Q_1 y 43,8 y 46,87 L/h para Cl_{CPT-11} , respectivamente. En segundo lugar, aunque muchos trabajos caracterizan al SN-38 con dos compartimentos (97,218,219), nuestro modelo describió este metabolito con un compartimento. El hecho de que un solo compartimento se ajustara mejor a los datos en nuestro modelo puede deberse a la inclusión de la recirculación enterohepática (Q_3) del compartimento periférico del SN-38-G al compartimento central del SN-38. Finalmente, con respecto al metabolito SN-38-G, coincidimos con Valenzuela et al. (219), describiendo este metabolito con dos compartimentos. Los parámetros poblacionales obtenidos para el modelo de Valenzuela et al. y nuestro modelo tuvieron un promedio de 313 y 391,99 L para V_4 , 46,3 y 6.455,39 L para V_5 , 138 y 618,81 L/h para Q_2 y 188 y 441,30 L/h para $Cl_{SN-38-G}$, respectivamente.

1.2.1. RECONVERSIÓN DE SN-38-G A SN-38

A nuestro saber, es la primera vez que se describe la farmacocinética de CPT-11, SN-38 y SN-38-G, incluyendo la reconversión de SN-38-G a SN-38 producida por la acción de la betaglucuronidasa.

Existen trabajos que caracterizan la recirculación de SN-38 (221). Sin embargo, la conversión anterior de SN-38-G a SN-38 no se había caracterizado en un modelo farmacocinético compartimental en la literatura, aunque muchos autores defienden la necesidad de tener en cuenta la reconversión en la caracterización farmacocinética de CPT-11 para asegurar una farmacología óptima (87,88,91).

1.2.2. ESTUDIO DE LAS COVARIABLES

El papel de las covariables en la descripción de los parámetros farmacocinéticos se estudió mediante un modelo farmacocinético no compartimental y modelos de regresión multivariantes. Esto permite a los médicos tener una primera aproximación de los valores de las concentraciones máximas y de las áreas bajo la curva de CPT-11, SN-38 y SN-38-G antes de la administración del tratamiento para cada paciente.

Existen también trabajos (83,84) que utilizan una farmacocinética no compartimental para describir el CPT-11, donde las concentraciones máximas y las áreas bajo la curva para los tres compuestos se analizan de manera descriptiva e inferencial. En nuestro trabajo realizamos un análisis farmacocinético no compartimental y posteriores modelos de regresión multivariantes para establecer las relaciones entre las

covariables y los parámetros farmacocinéticos. Aunque las covariables no fueron lo suficientemente significativas para ser incluidas en el modelo farmacocinético poblacional, pueden servir como guía para predecir los valores *AUC* y *C_{max}* de un paciente previo a la administración del tratamiento, los cuales están altamente relacionados con la toxicidad (87,222).

Las covariables más relevantes fueron la dosis, ALP y LDH. Además, la mayor parte de las veces que apareció otra covariable como significativa (neutrófilos, plaquetas y leucocitos) fue en una interacción con cualquiera de las tres covariables más relevantes. La relación de los parámetros farmacocinéticos con la dosis se justifica por la farmacocinética lineal de CPT-11 (88). Con respecto a ALP, por un lado, su inclusión mejoró el valor de la función objetivo en el modelo compartimental farmacocinético y, por otro lado, fue significativa en los modelos de regresión. Otros autores también demostraron relaciones entre la farmacocinética de ALP y CPT-11, mostrando que los niveles altos de ALP se asocian a una disminución en el aclaramiento de CPT-11, lo que resulta en valores de *AUC* más altos (223). Con respecto a LDH, Rouits et al. (224) mostraron su relación con el *AUC* de algunos metabolitos de CPT-11. Además, se encontró que la LDH sérica basal es un factor predictivo significativo para la supervivencia global en estudios con CPT-11 (225,226).

El hecho de que la función hepática tenga un papel relevante en la glucuronidación del fármaco justifica que las covariables significativas anteriores, ambas relacionadas con la función hepática, permitan predecir los parámetros farmacocinéticos.

1.3. MODELO POBLACIONAL DE LA CAPECITABINA

Con respecto a la estructura del modelo poblacional farmacocinético construido, se describieron capecitabina, 5-FU y 5-FUH2 con un solo compartimento y 5-DFUR con dos compartimentos, ensamblando un modelo multicompartimental conjunto para los cuatro compuestos. Este fármaco se ha caracterizado mediante modelos farmacocinéticos compartimentales por varios autores (134,227–229). En estos trabajos, se describió la capecitabina utilizando un modelo monocompartimental con

una constante de absorción de primer orden y un retraso en la absorción. Los metabolitos se describieron mediante una serie lineal de modelos monocompartimentales.

Entre los trabajos citados, nuestro modelo se parecía principalmente a los de Urien et al. (228), Blesch et al. (229) y Gieschke et al. (134). Específicamente, nuestro modelo describió la capecitabina de acuerdo con el modelo de Urien et al. Los parámetros poblacionales obtenidos para el modelo por Urien et al. y nuestro modelo tuvieron un promedio de 2,07 y 0,995 h⁻¹ para k_a , 0,28 y 0,0172 h para t_{lag} , 338 y 423 L para V_1 , 218 y 396 L/h para Cl_0 y 12,9 y 4,05 L/h para Cl_{cap} , respectivamente. Respecto a los metabolitos, aunque muchos trabajos caracterizan el 5-DFUR con un solo compartimento, nuestro modelo describió este metabolito con dos compartimentos. Además, fijamos los volúmenes de los metabolitos a 1 para lograr un modelo que convergiera exitosamente y, por lo tanto, la comparación de los parámetros poblacionales obtenidos con los de otros modelos ha sido problemática. Sin embargo, los ratios entre volumen y eliminación (V/CL) de Blesch et al. y Gieschke et al. eran similares a los nuestros. Los ratios obtenidos para Blesch et al., Gieschke et al. y nuestro modelo fueron 1,19, 1,15 y 0,39 h para V_2/CL_{5-DFUR} y 0,01, 0,014 y 0,09 h para V_4/CL_{5-FU} , respectivamente. Una particularidad de nuestro modelo con respecto a los de la literatura es que el último metabolito caracterizado fue 5-FUH2, en oposición al resto de los modelos citados que caracterizan FBAL.

Una de las limitaciones del estudio fue el pequeño tamaño de la muestra. Debido a este hecho, el modelo no pudo estimar todos los parámetros necesarios para caracterizar cuatro moléculas simultáneamente y, por lo tanto, fue necesario fijar los volúmenes de los metabolitos para lograr un modelo convergente. Esta técnica ha sido utilizada por otros autores y está admitida en muestras pequeñas (230–232).

1.3.1. TIEMPOS ÓPTIMOS DE MUESTREO

La monitorización terapéutica de la capecitabina se recomienda especialmente para pacientes geriátricos y aquellos con disfunción hepática (123,233,234). Por lo que es necesario el establecimiento de tiempos de extracción sanguínea que permitan maximizar la información farmacocinética en cada paciente.

En la estimación de los tiempos óptimos de muestreo se ha empleado el *software* PFIM Interface 4.0 que realiza una aproximación basada en la matriz de información de Fisher (FIM, del inglés, *Fisher information matrix*) para modelos de efectos mixtos no lineales (NONMEM) (235).

Los tiempos de muestreo óptimos se estimaron utilizando un modelo auxiliar, basado en NONMEM, que ajustó correctamente el metabolito activo 5-FU, responsable del efecto y las toxicidades derivadas de la capecitabina. Este modelo contenía el 91,94% de las observaciones dentro del intervalo de confianza del 90% de 1.000 simulaciones de Monte Carlo. Los tiempos óptimos de muestreo estimados usando el criterio de D-optimalidad fueron 0,546, 0,892, 1,562, 4,736 y 8 horas después de la administración de capecitabina. Redondeando estos tiempos para lograr tiempos de muestreo realistas para el personal de salud, se pudo establecer que los tiempos de muestreo óptimos fueron: 0,5, 1, 1,5, 5 y 8 horas después de la administración de capecitabina.

Por lo que sabemos, es la primera vez que se han estimado los tiempos óptimos de muestreo para la capecitabina. Otros autores han utilizado una metodología similar para estimar los tiempos de muestreo óptimos para otros fármacos. Por ejemplo, Baille et al., (236), estudiaron los tiempos óptimos de docetaxel y Jia et al., (237), para la ciclosporina A en pacientes con trasplante de corazón.

1.3.2. EXPLOTACIÓN DE BASES DE DATOS PEQUEÑAS

Este trabajo ha permitido demostrar que las bases de datos con un pequeño tamaño muestral son válidas para extraer conocimiento útil en la práctica clínica.

Concretamente, en este trabajo, a partir de la información de solo 7 pacientes con cáncer colorrectal a los que se administró capecitabina, se desarrolló un modelo farmacocinético poblacional para capecitabina, 5-DFUR, 5-FU y 5-FUH2 conjuntamente. La combinación de este modelo junto a métodos bayesianos y técnicas de simulación, permite individualizar los ajustes posológicos (215,216) para este fármaco. Además, gracias a estos datos, se pudo estimar el momento óptimo para monitorizar la concentración de capecitabina, permitiendo la maximización del valor potencial de los nuevos datos recopilados (237).

Todo este conocimiento, generado a partir de una pequeña muestra recogida en la práctica clínica rutinaria, permitirá a los médicos optimizar y personalizar los tratamientos basados en capecitabina y mejorar la calidad de los nuevos datos recopilados en el futuro.

2. PREDICCIÓN TOXICIDADES

En referencia a la predicción de toxicidades, únicamente han podido implementarse algoritmos de AI para el irinotecan, ya que en relación a la capecitabina no se recogieron datos referentes a toxicidad.

2.1. PREDICCIÓN TOXICIDADES IRINOTECAN

Las técnicas de aprendizaje automático se han aplicado en el área de la salud con diferentes finalidades. Por ejemplo, en prevención, supervivencia, predicción de mortalidad e identificación celular de cáncer (180–182,238), diagnóstico precoz de enfermedades (239,240) y en el campo farmacológico, por ejemplo, en el diseño de fármacos (179,241,242) o en la adherencia al tratamiento (243). En concreto, en relación con la predicción de toxicidades, Modongo et al. (244) implementaron un árbol de decisión CART para predecir ototoxicidad a partir de los parámetros farmacocinéticos y otras covariables en pacientes con tuberculosis.

En el esquema FOLFIRINOX, al tratarse de un tratamiento combinado, otros componentes como 5-FU u oxaliplatino también pueden producir toxicidad. La inclusión de los parámetros farmacocinéticos de estos fármacos podría llevar a mejoras en el rendimiento de los modelos. Este hecho es patente, por ejemplo, en la predicción de la diarrea tardía, toxicidad derivada únicamente del CPT-11 y sus metabolitos, donde la tasa de acierto (91%) fue mayor que la de las predicciones de leucopenia y neutropenia (76 y 75%, respectivamente). Sin embargo, los modelos propuestos permiten caracterizar las tres toxicidades estudiadas únicamente a partir de la monitorización del CPT-11 y la inclusión de covariables antropométricas, analíticas y bioquímicas, que están relacionadas con la farmacocinética del 5-FU y el oxaliplatino (245–247) y compensan la falta de parámetros farmacocinéticos de estos fármacos.

Los modelos implementados para la predicción de cada una de las toxicidades han sido regresión logística, árboles de decisión C4.5, random forest y máquinas de vector soporte. El mejor modelo de predicción de cada toxicidad ha sido elegido en función de los indicadores de resultados, especialmente la tasa de acierto, el área bajo la curva ROC (AUC-ROC) y la especificidad. Los valores de la tasa de acierto ascienden al 76%, 75% y 91% para leucopenia, neutropenia y diarrea, respectivamente. Los valores

de AUC-ROC son 0,74, 0,88 y 0,95 y los valores de especificidad 0,6, 0,79 y 1 para leucopenia, neutropenia y diarrea, respectivamente. Estos últimos valores son clínicamente relevantes ya que están relacionados con los falsos negativos, es decir, el número de pacientes que se clasifican en el grupo de toxicidad de bajo grado, pero en realidad sufrirán altos niveles de toxicidad. El caso de diarrea es particularmente significativo porque el valor de especificidad es el más alto posible, ya que el modelo matemático de regresión logística no produce falsos negativos. Además, los valores F1 fueron 0,8 (leucopenia), 0,7 (neutropenia) y 0,93 (diarrea), lo que indica que los modelos estaban correctamente equilibrados.

La utilidad de los modelos presentados en este trabajo reside en la posibilidad de conocer si un nuevo paciente sufrirá toxicidad grave una vez se le administre la dosis. La importancia práctica, por lo tanto, es fundamental, ya que el clínico es capaz de anticiparse a cualquiera de las toxicidades estudiadas y tomar decisiones en consecuencia; tanto para tratar tales toxicidades, como para ajustar la dosificación de ciclos posteriores, en combinación con información adicional derivada de la farmacogenética (248) y la farmacocinética (103).

2.1.1. INFLUENCIA DE LOS PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS EN LA PREDICCIÓN DE TOXICIDADES

Dentro de las variables relevantes que contribuyen en la predicción de las distintas toxicidades, destaca la importancia de los parámetros farmacocinéticos del fármaco.

En cada uno de los tres modelos seleccionados aparecen diferentes parámetros farmacocinéticos como variables fundamentales para la predicción.

Para la leucopenia, el área bajo la curva del metabolito SN-38-G es una de las dos variables más importantes para predecir altos grados de esta toxicidad. En segundo lugar, para la predicción de la neutropenia tanto el área bajo la curva de SN-38-G como de CPT-11, entre otras, son variables relevantes. Por último, en relación con la diarrea, el área bajo la curva del metabolito activo es la variable más influyente en la predicción de esta toxicidad.

Por lo tanto, queda patente la importancia de la cuantificación de los parámetros farmacocinéticos de CPT-11 y sus metabolitos, especialmente de las áreas bajo la curva.

Otros autores han encontrado correlaciones entre los parámetros farmacocinéticos de este fármaco y sus toxicidades derivadas. Por ejemplo, Gupta et al. (87,249) demostraron que la glucuronidación está fuertemente relacionada con la diarrea y la neutropenia, respectivamente.

2.1.2. ESTUDIO DE LAS COVARIABLES

En la predicción de las toxicidades, además de los parámetros farmacocinéticos del irinotecan, aparecen otras covariables que participan de manera relevante.

Para la leucopenia, además del área bajo la curva del SN-38-G, la dosis administrada de irinotecan es la covariable relevante que hay que controlar. En (250) se demostró que la dosis de CPT-11 está relacionada con la aparición de episodios de diarrea grave. Sin embargo, en este trabajo hemos encontrado que la dosis de este medicamento también está relacionada con altos grados de leucopenia.

En relación a la neutropenia, además de las áreas bajo la curva de SN-38-G y CPT-11, las variables basales DBil, TBil, CA 19.9 y GGTP son las necesarias para realizar la correcta predicción de esta toxicidad. Otros autores han relacionado altos niveles de bilirrubina basal con un alto riesgo de desarrollar grados 3 o 4 de neutropenia (251–253). En nuestro caso, este hecho se verifica con la contribución de la DBil y la TBil basales en la predicción de la neutropenia.

Por último, en la predicción de la diarrea, además del área bajo la curva de SN-38 como principal variable en la predicción, el peso y los valores de AST, GGTP y MCH basales son las variables relevantes que contribuyen a la precisa predicción de esta toxicidad.

3. APLICACIÓN “OPTIMIZACIÓN IRINOTECAN”

En la actualidad, las aplicaciones e interfaces que permiten y mejoran el uso de complejos algoritmos matemáticos son cada vez más valoradas y cotizadas, ya que son necesarias para la correcta y cómoda aplicación de los mismos (254–256).

Muchas empresas y entidades que basan su actividad en la investigación y el desarrollo apuestan por esta metodología, integrar los algoritmos y desarrollos matemáticos en una herramienta de fácil y cómodo uso (257,258).

En este trabajo se ha seguido este mismo criterio y se ha optado por el desarrollo de una aplicación que permite la correcta utilización de los modelos y algoritmos desarrollados en esta tesis en la práctica clínica rutinaria.

Uno de los aspectos que más preocupa y que más se ha investigado es la seguridad, fiabilidad y regulación de este tipo de herramientas (255,256). Estos trabajos concluyen que la precisión de las herramientas, habitualmente, es alta y que su uso es beneficioso para los profesionales. Sin embargo, también concluyen que la regulación y la necesidad de educar a los usuarios de dichas aplicaciones para su correcta aplicación son totalmente necesarias.

En este hilo, la aplicación contiene un detallado manual e incluye la siguiente información para su correcto uso por parte de los especialistas:

Este software es una herramienta de apoyo a la toma de decisiones clínicas. El médico responsable deberá tomar las decisiones pertinentes de acuerdo a su razonamiento clínico y nunca en función únicamente de lo que la herramienta prediga.

4. LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN FUTURAS

La finalidad de cualquier investigación debe ser despejar algunas incógnitas planteadas, pero también generar nuevas hipótesis y preguntas que abran futuras investigaciones. En este apartado presentamos algunas de las líneas de investigación futuras que se plantean tras el trabajo realizado en esta tesis.

Con respecto al modelo farmacocinético poblacional y los modelos de inteligencia artificial para la predicción de toxicidades del irinotecan, cabría intentar relacionarlos con información genética de los pacientes, ya que existe numerosa bibliografía en la literatura en la que se ha demostrado la influencia de algunas alteraciones polimórficas, como el gen UGT1A1, en la farmacocinética del fármaco y, por lo tanto, en las toxicidades derivadas del mismo.

En la actualidad se está validando la aplicación “Optimización irinotecan”. En un futuro, la validación externa de los algoritmos y la certificación de esta aplicación sería conveniente para su correcta distribución en hospitales.

Con respecto al trabajo realizado para la capecitabina, se están reclutando nuevos datos haciendo uso de los tiempos óptimos de muestreo establecidos. En un futuro esos datos permitirán mejorar y validar externamente el modelo poblacional farmacocinético construido para este fármaco.

Por último, en términos generales, la implementación de aplicaciones que favorezca el uso y la aplicación de complejos algoritmos matemáticos en la práctica clínica es una apuesta por la que seguiremos apostando y trabajando.

CONCLUSIONES

1. Se ha establecido y validado internamente un modelo poblacional farmacocinético multicompartmental para CPT-11 y sus metabolitos más relevantes, SN-38 y SN-38-G, donde se caracteriza correctamente la cinética de dicho fármaco.
2. La reconversión de SN-38-G a SN-38 producida por la acción de la betaglucuronidasa ha sido caracterizada por primera vez en la literatura en un modelo compartimental.
3. Los modelos de regresión multivariante utilizando características basales de los pacientes permiten estimar las áreas bajo la curva y las concentraciones máximas para CPT-11 y sus metabolitos, SN-38 y SN-38-G, previas a la primera administración de dosis.
4. Se ha establecido y validado internamente un modelo multicompartmental para capecitabina y sus metabolitos, 5-DFUR, 5-FU y 5-FUH2, donde se caracteriza correctamente la cinética de dicho fármaco.
5. Han sido establecidos los tiempos óptimos de muestreo para capecitabina y sus metabolitos, 5-DFUR, 5-FU y 5-FUH2, favoreciendo maximizar la información farmacocinética de nuevos pacientes con el mínimo número de muestras sanguíneas.
6. Los algoritmos de inteligencia artificial predicen de manera precisa las principales toxicidades derivadas del tratamiento con irinotecan (leucopenia, neutropenia y diarrea tardía), permitiendo la anticipación de los profesionales a dichos efectos adversos.

7. Las áreas bajo la curva de CPT-11, SN-38 y SN-38-G son covariables fundamentales para la predicción de las toxicidades derivadas de este fármaco. Por lo que la influencia de los parámetros farmacocinéticos del irinotecan y sus metabolitos en el desarrollo de toxicidades queda patente.
8. Se ha desarrollado la aplicación “Optimización irinotecan” con el propósito de favorecer el correcto uso en el ámbito clínico de los modelos desarrollados en esta tesis para dicho fármaco.
9. Este trabajo ha permitido demostrar que las bases de datos con un pequeño tamaño muestral son válidas para extraer conocimiento útil en la práctica clínica. Todo el conocimiento generado permite a los especialistas optimizar y personalizar los tratamientos basados en irinotecan y capecitabina y mejorar la calidad de los nuevos datos recopilados en el futuro.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hamilton SR, Vogelstein B, Kudo S, Riboli E, Nakamura S, Hainout P, et al. Tumours of the Colon and Rectum. In: Hamilton SR, Aaltonen LA, editors. *Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System*. 2000. p. 103–143.
2. American Cancer Society. What is colorectal cancer? [Internet]. 2018. Available from: <https://www.cancer.org/cancer/colon-rectal-cancer/about/what-is-colorectal-cancer.html>
3. John SKP, George S, Primrose JN, Fozard JBJ. Symptoms and signs in patients with colorectal cancer. *Colorectal Disease*. 2010;13(1):17–25.
4. Majumdar SR, Fletcher RH, Evans AT. How does colorectal cancer present? Symptoms, duration, and clues to location. *American Journal of Gastroenterology*. 1999;94(10):3039–3045.
5. Hennigan TW, Franks PJ, Hocken DB, Allen-Mersh TG. Rectal examination in general practice. *British Medical Journal*. 1990;301(6750):478–480.
6. Ellis BG, Thompson MR. Factors identifying higher risk rectal bleeding in general practice. *British Journal of General Practice*. 2005;55(521):949–955.
7. Goddard AF, James MW, McIntyre AS, Scott BB. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. *Gut*. 2011;60(10):1309–1316.
8. Hirai HW, Tsoi KKF, Chan JYC, Wong SH, Ching JYL, Wong MCS, et al. Systematic review with meta-analysis: faecal occult blood tests show lower colorectal cancer detection rates in the proximal colon in colonoscopy-verified diagnostic studies. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2016;43(7):755–764.
9. Brenner H, Stock C, Hoffmeister M. Effect of screening sigmoidoscopy and screening colonoscopy on colorectal cancer incidence and mortality: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *Bmj*. 2014;348:1–12.
10. Duffy MJ, Lamerz R, Haglund C, Nicolini A, Kalousová M, Holubec L, et al. Tumor markers in colorectal cancer, gastric cancer and gastrointestinal stromal cancers: European group on tumor markers 2014 guidelines update. *International Journal of Cancer*. 2014;134(11):2513–2522.
11. Dukes CE. The classification of cancer of the rectum. *Journal of Pathological Bacteriology*. 1932;35:323.
12. Astler VB, Coller FA. The prognostic significance of direct extension of carcinoma of the

- colon and rectum. *Annals of Surgery*. 1954;139:846–852.
13. Sociedad Española de Oncología Médica. Las Cifras del cáncer en España 2018 [Internet]. 2018. p. 1–24. Available from: https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Las_Cifras_del_cancer_en_Espana_2018.pdf
 14. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2018;68:394–424.
 15. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Piñeros M, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *International Journal of Cancer*. 2019;144(8):1941–1953.
 16. Parkin D, Whelan S, Ferlay J, Teppo L, Thomas D. Cancer incidence in five continents. Vol. 8, IARC scientific publications. 2002. 1–1240 p.
 17. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JWW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. *European Journal of Cancer*. 2013;49:1374–1403.
 18. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International Journal of Cancer*. 2015;136(5):E359–E386.
 19. American Cancer Society. Colorectal Cancer Facts & Figures 2017 - 2019. Atlanta. 2017. 1–40 p.
 20. Observatorio del Cáncer de la AECC. Incidencia Y Mortalidad De Cáncer Colorrectal En España En La Población Entre 50 Y 69 Años. 2018.
 21. Boyle P, Langman JS. ABC of colorectal cancer: Epidemiology. *BMJ*. 2000;321(7264):805.
 22. Aran V, Victorino AP, Thuler LC, Ferreira CG. Colorectal cancer: epidemiology, disease mechanisms and interventions to reduce onset and mortality. *Clinical Colorectal Cancer*. 2016;15(3):195–203.
 23. Willett WC. Diet, nutrition and avoidable cancer. *Environmental Health perspectives*. 1995;103(8):165–170.
 24. Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA, Rosner BA, Speizer FE. Relation of meat, fat, and fiber intake to the risk of colon cancer in a prospective study among women. *The New*

- England Journal of Medicine. 1990;323(13):1664–1672.
25. Norat T, Bingham S, Ferrari P, Slimani N, Jenab M, Mazuir M, et al. Meat, fish, and colorectal cancer risk: The European prospective investigation into cancer and nutrition. *Journal of the National Cancer Institute*. 2005;97(12):906–916.
 26. Cross AJ, Pollock JR a, Bingham SA. Haem, not Protein or Inorganic Iron, Is Responsible for Endogenous Intestinal N-Nitrosation Arising from Red Meat. *Cancer Research*. 2003;(63):2358–2360.
 27. Bingham SA, Hughes R, Cross AJ. Effect of white versus red meat on endogenous N-nitrosation in the human colon and further evidence of a dose response. *The Journal of Nutrition*. 2002;132(16):3522S-3525S.
 28. Chao A, Thun MJ, Connel CJ. Meat consumption and risk of colorectal cancer. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2005;293:172–182.
 29. Kushi L, Giovannucci E. Dietary fat and cancer. *The American Journal of Medicine*. 2002;113(9):63–70.
 30. Zeng H, Lazarova DL, Bordonaro M. Mechanisms linking dietary fiber, gut microbiota and colon cancer prevention. *World Journal of Gastrointestinal Oncology*. 2014;6(2):41–51.
 31. Theodoratou E, McNeill G, Cetnarskyj R, Farrington SM, Tenesa A, Barnetson R, et al. Dietary fatty acids and colorectal cancer: A case-control study. *American Journal of Epidemiology*. 2007;166(2):181–195.
 32. Gerber M. Background review paper on total fat, fatty acid intake and cancers. *Annals of Nutrition and Metabolism*. 2009;55(1–3):140–161.
 33. Terry P, Giovannucci E, Michels KB, Bergkvist L, Hansen H, Holmberg L, et al. Fruit, Vegetables, Dietary Fiber, and Risk of Colorectal Cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 2001;93(7):525–533.
 34. Park Y, Hunter DJ, Spiegelman D, Bergkvist L, Berrino F, van den Brandt PA, et al. Dietary fiber intake and risk of colorectal cancer: a pooled analysis of prospective cohort studies. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2005;294(22):2849–2857.
 35. Giovannucci E, Stampfer MJ, Colditz G, Rimm EB, Willett WC. Relationship of diet to risk of colorectal adenoma in men. *Journal of the National Cancer Institute*. 1992;84(2):91–98.
 36. Giovannucci E, Rimm EB, Stampfer MJ, Colditz GA, Ascherio A, Willett WC. Intake of Fat,

- Meat, and Fiber in Relation to Risk of Colon Cancer in Men. *Cancer research*. 1994;54:2390–2397.
37. Baron JA, Sandler RS, Haile RW, Mandel JS, Mott LA, Greenberg ER. Folate Intake, Alcohol Consumption, Cigarette Smoking, and Risk of Colorectal Adenomas. *Journal of the National Cancer Institute*. 1998;90(1):57–62.
 38. Kato I, Dnistrian AM, Schwartz M, Toniolo P, Koenig K, Shore RE, et al. Serum folate, homocysteine and colorectal cancer risk in women: a nested case–control study. *British Journal of Cancer*. 1999;79(11–12):1917–1921.
 39. Su LJ, Arab L. Nutritional status of folate and colon cancer risk: Evidence from NHANES I epidemiologic follow-up study. *Annals of Epidemiology*. 2001;11(1):65–72.
 40. Malvezzi M, Carioli G, Bertuccio P, Boffeta P, Levi F, La Vecchia C, et al. European cancer mortality predictions for the year 2018 with focus on colorectal cancer. *Annals of Oncology*. 2018;29(March):1016–1022.
 41. Bostick RM, Potter JD, Kushi LH, Sellers TA, Steinmetz KA, McKenzie DR, et al. Sugar, Meat, and Fat Intake, and Non-Dietary Risk Factors for Colon Cancer Incidence in Iowa Women (United States). *Cancer Causes & Control*. 1994;5(1):38–52.
 42. Le Marchand L, Wilkens LR, Kolonel LN, Hankin JH, Lyu LC. Associations of sedentary lifestyle, obesity, smoking, alcohol use, and diabetes with the risk of colorectal cancer. *Cancer research*. 1997;57(21):4787–4794.
 43. Giovannucci E. An Updated Review of the Epidemiological Evidence that Cigarette Smoking Increases Risk of Colorectal Cancer. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 2001;10(7):725–731.
 44. García RC. Tabaco y cáncer colorrectal: Metaanálisis. *FMC Formación Médica Continuada en Atención Primaria*. 2009;16(7):465.
 45. Chute CG, Willett WC, Colditz GA, Stampfer MJ, Baron JA, Rosner B, et al. A prospective study of body mass, height, and smoking on the risk of colorectal cancer in women. *Cancer Causes & Control*. 1991;2(2):117–124.
 46. Le Marchand L, Wilkens LR, Pi-Mi M. Obesity in youth and middle age and risk of colorectal cancer in men. *Cancer Causes & Control*. 1992;3(4):349–354.
 47. Zheng R, Du M, Zhang B, Xin J, Chu H, Ni M, et al. Body mass index (BMI) trajectories and risk of colorectal cancer in the PLCO cohort. *British Journal of Cancer*.

- 2018;119(April):130–132.
48. Castells A, Marzo M, Bellas B, Amador FJ, Lanás Á, Mascort JJ, et al. Guía de Práctica Clínica de Prevención del Cáncer Colorrectal. *Gastroenterología y Hepatología*. 2004;27(10):573–634.
 49. Gayowski TJ, Iwatsuki S, Madariaga JR, Selby R, Todo S, Irish W, et al. Experience in hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of clinical and pathologic risk factors. *Surgery*. 1994;116(4):703–711.
 50. Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan M., Blumgart LH. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Annals of Surgery*. 1999;230(3):309–321.
 51. Gunderson LL, Sargent DJ, Tepper JE, Wolmark N, O'Connell MJ, Begovic M, et al. Impact of T and N stage and treatment on survival and relapse in adjuvant rectal cancer: A pooled analysis. *Journal of Clinical Oncology*. 2004;22(10):1785–1796.
 52. Kozak KR, Moody JS. The impact of T and N stage on long-term survival of rectal cancer patients in the community. *Journal of Surgical Oncology*. 2008;98(3):161–166.
 53. Miller KD, Siegel RL, Lin CC, Mariotto AB, Kramer JL, Rowland JH, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2016. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2016;66(4):271–289.
 54. Haller DG, Catalano PJ, Macdonald JS, O'Rourke MA, Frontiera MS, Jackson D V., et al. Phase III study of fluorouracil, leucovorin, and levamisole in high-risk stage II and III colon cancer: Final report of intergroup 0089. *Journal of Clinical Oncology*. 2005;23(34):8671–8678.
 55. Petrelli N, Douglass HO, Herrera L, Russell D, Stablein DM, Bruckner HW, et al. The modulation of fluorouracil with leucovorin in metastatic colorectal carcinoma: a prospective randomized phase III trial. *Journal of Clinical Oncology*. 1989;7(10):1419–1426.
 56. Hochster HS, Grothey A, Hart L, Rowland K, Ansari R, Alberts S, et al. Improved time to treatment failure with an intermittent oxaliplatin strategy: Results of CONcept. *Annals of Oncology*. 2014;25(6):1172–1178.
 57. Hochster HS, Hart LL, Ramanathan RK, Childs BH, Hainsworth JD, Cohn AL, et al. Safety and efficacy of oxaliplatin and fluoropyrimidine regimens with or without bevacizumab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: Results of the TREE study. *Journal of Clinical Oncology*. 2008;26(21):3523–3529.

58. Haller DG, Tabernero J, Maroun J, De Braud F, Price T, Van Cutsem E, et al. Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2011;29(11):1465–1471.
59. Cassidy J, Tabernero J, Twelves C, Brunei R, Butts C, Conroy T, et al. XELOX (capecitabine plus oxaliplatin): Active first-line therapy for patients with metastatic colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2004;22(11):2084–2091.
60. Cunningham D, Lang I, Marcuello E, Lorusso V, Ocvirk J, Shin DB, et al. Bevacizumab plus capecitabine versus capecitabine alone in elderly patients with previously untreated metastatic colorectal cancer (AVEX): An open-label, randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2013;14(11):1077–1085.
61. Tournigand C, André T, Achille E, Lledo G, Flesh M, Mery-Mignard D, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: A randomized GERCOR study. *Journal of Clinical Oncology*. 2004;22(2):229–237.
62. Fuchs CS, Marshall J, Mitchell E, Wierzbicki R, Ganju V, Jeffery M, et al. Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: Results from the BICC-C study. *Journal of Clinical Oncology*. 2007;25(30):4779–4786.
63. Van Cutsem E, Köhne C-H, Hitre E, Zaluski J, Chang Chien C-R, Makhson A, et al. Cetuximab and Chemotherapy as Initial Treatment for Metastatic Colorectal Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2009;360(14):1408–1417.
64. Peeters M, Price TJ, Cervantes A, Sobrero AF, Ducreux M, Hotko Y, et al. Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28(31):4706–4713.
65. Falcone A, Ricci S, Brunetti I, Pfanner E, Allegrine G, Barbara C, et al. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: The Gruppo Oncologico Nor. *Journal of Clinical Oncology*. 2007;25(13):1670–1676.
66. Ferrara N, Hillan KJ, Gerber HP, Novotny W. Discovery and development of bevacizumab, an anti-VEGF antibody for treating cancer. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2004;3(5):391–400.

67. Bardelli A, Siena S. Molecular mechanisms of resistance to cetuximab and panitumumab in colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28(7):1254–1261.
68. Potmesil M, Pinedo H. Camptothecins: new anticancer agents. 1995. 1–145 p.
69. Cragg GM, Newman DJ. Plants as a source of anti-cancer agents. *Journal of Ethnopharmacology*. 2005;100(1–2):72–79.
70. Kawato Y, Aonuma M, Hirota Y, Kuga H, Sato K. Intracellular Roles of SN-38, a Metabolite of the Camptothecin Derivative CPT-11, in the Antitumor Effect of CPT-11. *Cancer Research*. 1991;51(16):4187–4191.
71. Bjornsti M, Benedetti P, Vigilanti G a, Vigilanti G a, Wang JC. Expression of Human DNA Topoisomerase I in Yeast Cells Lacking Yeast DNA Topoisomerase I: Restoration of Sensitivity of the Cells to the Antitumor Drug Camptothecin. *Cancer Research*. 1989;49:6318–6323.
72. Hsiang Y, Liu LF. Identification of Mammalian DNA Topoisomerase I as an Intracellular Target of the Anticancer Drug Camptothecin. *Cancer Research*. 1988;48:1722–1726.
73. Langer CJ. The emerging world role of irinotecan in lung cancer. *Oncology*. 2001;15(7):15–21.
74. Thuss-Patience PC, Kretzschmar A, Bichev D, Deist T, Hinke A, Breithaupt K, et al. Survival advantage for irinotecan versus best supportive care as second-line chemotherapy in gastric cancer - A randomised phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). *European Journal of Cancer*. 2011;47(15):2306–2314.
75. Verdaguer H, Arroyo A, Macarulla T. New Horizons in the Treatment of Metastatic Pancreatic Cancer: A Review of the Key Biology Features and the Most Recent Advances to Treat Metastatic Pancreatic Cancer. *Targeted Oncology*. 2018;13(6):691–704.
76. Pommier Y. Topoisomerase I inhibitors: Camptothecins and beyond. *Nature Reviews Cancer*. 2006;6(10):789–802.
77. Li F, Jiang T, Li Q, Ling X. Camptothecin (CPT) and its derivatives are known to target topoisomerase I (Top1) as their mechanism of action: Did we miss something in CPT analogue molecular targets for treating human disease such as cancer? *American Journal of Cancer Research*. 2017;7(12):2350–2394.
78. Liu LF, Duann P, Lin CT, D'Arpa P, Wu J. Mechanism of action of camptothecin. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1996;803:44–49.

79. Xu Y, Villalona-Calero MA. Irinotecan: Mechanisms of tumor resistance and novel strategies for modulating its activity. *Annals of Oncology*. 2002;13(12):1841–1851.
80. Kobayashi K, Bouscarel B, Ceryak S, Kudoh S, Fromm H, Matsuzaki Y. pH-dependent uptake of irinotecan and its active metabolite, SN-38, by intestinal cells. *International Journal of Cancer*. 2002;83(4):491–496.
81. Takano M, Sugiyama T. UGT1A1 polymorphisms in cancer: Impact on irinotecan treatment. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine*. 2017;10:61–68.
82. Drengler RL, Kuhn JG, Schaaf LJ, Rodriguez GI, Villalona-calero MA, Hammond LA, et al. Phase I and Pharmacokinetic Trial of Oral Irinotecan Administered Daily for 5 Days Every 3 Weeks in Patients With Solid Tumors. *Journal of Clinical Oncology*. 1999;17(2):685–696.
83. Czejka M, Gruenberger B, Kiss A, Farkouh A, Schueller J. Pharmacokinetics of Irinotecan in Combination with Biweekly Cetuximab in Patients with Advanced Colorectal Cancer. *Anticancer Research*. 2010;30:2355–2360.
84. Satoh T, Yasui H, Muro K, Komatsu Y, Sameshima S, Yamaguchi K, et al. Pharmacokinetic Assessment of Irinotecan, SN-38, and SN-38-Glucuronide: A Substudy of the FIRIS Study. *Anticancer Research*. 2013;33(9):3845–3854.
85. Burris H, Fields S. Topoisomerase I inhibitors. An overview of the camptothecin analogs. *Hematology/oncology clinics of North America*. 1994;8(2):333–355.
86. Dodds HM, Haaz MC, Riou JF, Robert J, Rivory LP. Identification of a new metabolite of CPT-11 (irinotecan): pharmacological properties and activation to SN-38. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. 1998;286(1):578–583.
87. Gupta E, Lestingi TM, Mick R, Ramirez J, Vokes EE, Ratain MJ. Metabolic Fate of Irinotecan in Humans: Correlation of Glucuronidation with Diarrhea. *Cancer Research*. 1994;54(14):3723–3725.
88. Mathjissen RHJ, van Alphen RJ, Verweij J, Loos WJ, Nooter K, Stoter G, et al. Clinical Pharmacokinetics and Metabolism of Irinotecan (CPT-11). *Clinical Cancer Research*. 2001;7(1–2):2182–2194.
89. Younis IR, Malone S, Friedman HS, Schaaf LJ, Petros WP. Enterohepatic recirculation model of irinotecan (CPT-11) and metabolite pharmacokinetics in patients with glioma. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. 2009;63(3):517–524.
90. Dranitsaris G, Shah A, Spirovski B, Vincent M. Severe diarrhea in patients with advanced-

- stage colorectal cancer receiving FOLFOX or FOLFIRI chemotherapy: The development of a risk prediction tool. *Clinical Colorectal Cancer*. 2007;6(5):367–373.
91. Kodawara T, Higashi T, Negoro Y, Kamitani Y, Igarashi T, Watanabe K, et al. The Inhibitory Effect of Ciprofloxacin on the β -Glucuronidase-mediated Deconjugation of the Irinotecan Metabolite SN-38-G. *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology*. 2016;118(5):333–337.
 92. Xie R, Mathijssen RHJ, Sparreboom A, Verweij J, Karlsson MO. Clinical Pharmacokinetics of Irinotecan and Its Metabolites: A Population Analysis. *Journal of Clinical Oncology*. 2002;20(15):3293–3301.
 93. Kehrer DFS, Yamamoto W, Verweij J, de Jonge maja JA, de Brujin P, Sparreboom A. Factors Involved in Prolongation of the Terminal Disposition Phase of SN-38 : Clinical and Experimental Studies. *Clinical Cancer Research*. 2000;6(September):3451–3458.
 94. Slatter JG, Schaaf LJ, Sams JP, Feenstra KL, Johnson MG, Bombardt PA, et al. Pharmacokinetics, Metabolism, and Excretion of Irinotecan (CPT-11) following I.V. Infusion of [14C] CPT-11 in Cancer Patients. *Drug Metabolism and Disposition*. 2000;28(4):423–433.
 95. Hertzberg RP, Caranfa MJ, Holden KG, Jakas DR, Gallagher G, Mattern MR, et al. Modification of the Hydroxy Lactone Ring of Camptothecin: Inhibition of Mammalian Topoisomerase I and Biological Activity. *Journal of Medicinal Chemistry*. 1989;32(3):715–720.
 96. Chabot GG, Abigeres D, Catimel G, Culine S, de Forni M, Extra JM, et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of irinotecan (CPT-11) and active metabolite SN-38 during phase I trials. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 1995;6(2):141–151.
 97. Klein CE, Gupta E, Reid JM, Atherton PJ, Sloan JA, Pitot HC, et al. Population pharmacokinetic model for irinotecan and two of its metabolites, SN-38 and SN-38 glucuronide. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2002;72(6):638–647.
 98. Mathjissen RHJ, Verweij J, de Jonge MJA, Nooter K, Stoter G, Sparreboom A. Impact of Body-Size Measures on Irinotecan Clearance: Alternative Dosing Recommendations. *Journal of Clinical Oncology*. 2002;20:81–87.
 99. Randolph Hecht J. Gastrointestinal Toxicity of Irinotecan. *Oncology*. 1998;12(8):72–78.
 100. Stein A, Voigt W, Jordan K. Chemotherapy-induced diarrhea: Pathophysiology, frequency

- and guideline-based management. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*. 2010;2(1):51–63.
101. Ferreiro J, Barceló R, Rubio I. Quimioterapia : efectos secundarios. Adverse effects of treatment chemotherapy. *Gaceta Médica de Bilbao*. 2003;100:69–74.
 102. Kurita A, Kado S, Kaneda N, Onoue M, Hashimoto S, Yokokura T. Modified irinotecan hydrochloride (CPT-11) administration schedule improves induction of delayed-onset diarrhea in rats. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. 2000;46(3):211–220.
 103. de Man FM, Goey AKL, van Schaik RHN, Mathijssen RHJ, Bins S. Individualization of Irinotecan Treatment: A Review of Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Pharmacogenetics. *Clinical Pharmacokinetics*. 2018;57(10):1229–1254.
 104. Hesketh PJ, Bosnjak SM, Nikolic V, Rapoport B. Incidence of delayed nausea and vomiting in patients with colorectal cancer receiving irinotecan-based chemotherapy. *Supportive Care in Cancer*. 2011;19(12):2063–2066.
 105. Pitot HC, Wender DB, O'Connell MJ, Schroeder G, Goldberg RM, Rubin J, et al. Phase II trial of irinotecan in patients with metastatic colorectal carcinoma. *Journal of Clinical Oncology*. 1997;15(8):2910–2919.
 106. Toffoli G, Cecchin E, Gasparini G, D'Andrea M, Azzarello G, Basso U, et al. Genotype-driven phase I study of irinotecan administered in combination with fluorouracil/leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28(5):866–871.
 107. Sugiyama T, Yakushiji M, Nishida T, Ushijima K, Okura N, Kigawa J, et al. Irinotecan (CPT-11) combined with cisplatin in patients with refractory or recurrent ovarian cancer. *Cancer Letters*. 1998;128(2):211–218.
 108. Rivas Llamas JR. Neutropenia febril: el punto de vista del hematólogo. *Gaceta Mexicana de Oncología*. 2016;15(4):212–221.
 109. Peinert S, Grothe W, Stein A, Müller LP, Ruessel J, Voigt W, et al. Safety and efficacy of weekly 5-fluorouracil/ folinic acid/oxaliplatin/irinotecan in the first-line treatment of gastrointestinal cancer. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*. 2010;2(3):161–174.
 110. Cortejoso L, García MI, García-Alfonso P, González-Haba E, Escolar F, Sanjurjo M, et al. Differential toxicity biomarkers for irinotecan- and oxaliplatin-containing chemotherapy in colorectal cancer. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. 2013;71(6):1463–1472.

111. de Forni M, Bugat R, Chabot GG, Culine S, Extra JM, Gouyette A, et al. Phase I and Pharmacokinetic Study of the Camptothecin Derivative Irinotecan, Administered on a Weekly Schedule in Cancer Patients. *Cancer Research*. 1994;54:4347–4354.
112. Dimopoulou I, Bamias A, Lyberopoulos P, Dimopoulos MA. Pulmonary toxicity from novel antineoplastic agents. *Annals of Oncology*. 2006;17(3):372–379.
113. Mathijssen RHJ, Sparreboom A, Dumez H, Van Oosterom AT, De Bruijn EA. Altered irinotecan metabolism in a patient receiving phenytoin. *Anti-Cancer Drugs*. 2002;13(2):139–140.
114. Crews K, Stewart C, Jones-Wallace D, Heideman RL, Fouladi M, Bowers DC, et al. Altered irinotecan pharmacokinetics in pediatric high-grade glioma patients receiving enzyme-inducing anticonvulsant therapy. *Clinical Cancer Research*. 2002;8(July):2202–2209.
115. Bossaer JB, Chakraborty K. Drug interaction between idelalisib and diazepam resulting in altered mental status and respiratory failure. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*. 2017;23(6):470–472.
116. Paoluzzi L, Singh AS, Price DK, Danesi R, Mathijssen RHJ, Verweij J, et al. Influence of genetic variants in UGT1A1 and UGT1A9 on the in vivo glucuronidation of SN-38. *Journal of Clinical Pharmacology*. 2004;44(8):854–860.
117. Yonemori K, Takeda Y, Toyota E, Kobayashi N, Kudo K. Potential interactions between irinotecan and rifampin in a patient with small-cell lung cancer. *International Journal of Clinical Oncology*. 2004;9(3):206–209.
118. Ansfield FJ, Heidelberger C. Experimental and Clinical Use of Fluorinated Pyrimidines in Cancer Chemotherapy. *Cancer Research*. 1963;23:1226–1243.
119. Longley DB, Harkin DP, Johnston PG. 5-Fluorouracil: Mechanisms of action and clinical strategies. *Nature Reviews Cancer*. 2003;3(5):330–338.
120. Diasio RB. The role of Dihydropyrimidine Dehydrogenase (DPD) Modulation in 5-FU Pharmacology. *Oncology*. 1998;12(10):23–27.
121. Diasio RB, Harris BE. Clinical Pharmacology of 5-Fluorouracil. *Clinical Pharmacokinetics*. 1989;16:215–237.
122. Malet-Martino M, Jolimaitre P, Martino R. The prodrugs of 5-fluorouracil. *Current medicinal chemistry Anti-cancer agents*. 2002;2(2):267–310.
123. Walko CM, Lindley C. Capecitabine: A Review. *Clinical Therapeutics*. 2005;27(1):23–44.

124. Reigner B, Blesch K, Weidekamm E. Clinical pharmacokinetics of capecitabine. *Clinical Pharmacokinetics*. 2001;40(2):85–104.
125. Cassidy J, Twelves C, Cameron D, Steward W, O'Byrne K, Jodrell D, et al. Bioequivalence of two tablet formulations of capecitabine and exploration of age, gender, body surface area, and creatinine clearance as factors influencing systemic exposure in cancer patients. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. 1999;44(6):453–460.
126. Reigner B, Clive S, Cassidy J, Jodrell D, Schulz R, Goggin T, et al. Influence of the antacid Maalox on the pharmacokinetics of capecitabine in cancer patients. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. 1999;43(4):309–315.
127. Reigner B, Verweij J, Dirix L, Cassidy J, Twelves C, Allman D, et al. Effect of Food on the Pharmacokinetics of Capecitabine and Its Metabolites following Oral Administration in Cancer Patients. *Clinical Cancer Research*. 1998;4:941–948.
128. Twelves C, Glynne-Jones R, Cassidy J, Schüller J, Goggin T, Roos B, et al. Effect of Hepatic Dysfunction due to Liver Metastases on the Pharmacokinetics of Capecitabine and Its Metabolites. *Clinical Cancer Research*. 1999;5(July):1696–1702.
129. Villalona-Calero BMA, Weiss GR, Burris HA, Kraynak M, Rodrigues G, Drengler RL, et al. Phase I and Pharmacokinetic Study of the Oral Fluoropyrimidine Capecitabine in Combination With Paclitaxel in Patients With Advanced Solid Malignancies. *Journal of Clinical Oncology*. 1999;17(6):1915–1925.
130. Albanell J, Montagut C, Jones E, Pronk L, Mellado B, Beech J, et al. A phase I study of the safety and pharmacokinetics of the combination of pertuzumab (rhuMab 2C4) and capecitabine in patients with advanced solid tumors. *Clinical Cancer Research*. 2008;14(9):2726–2731.
131. Miwa M, Ura M, Nishida M, Sawada N, Ishikawa T, Mori K, et al. Design of a novel oral fluoropyrimidine carbamate, capecitabine, which generates 5 fluorouracil selectively in tumours by enzymes concentrated in human liver and cancer tissue. *European Journal of Cancer*. 1998;34(8):1274–1281.
132. Lee AM, Shi Q, Pavey E, Alberts SR, Sargent DJ, Sinicrope FA, et al. DPYD variants as predictors of 5-fluorouracil toxicity in adjuvant colon cancer treatment (NCCTG N0147). *Journal of the National Cancer Institute*. 2014;106(12):1–12.
133. Judson IR, Beale PJ, Trigo JM, Aherne W, Crompton T, Jones D, et al. A human capecitabine excretion balance and pharmacokinetic study after administration of a

- single oral dose of 14C-labelled drug. *Investigational New Drugs*. 1999;17(1):49–56.
134. Gieschke R, Reigner B, Blesch KS, Steimer JL. Population pharmacokinetic analysis of the major metabolites of capecitabine. *Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*. 2002;29(1):25–47.
 135. Lu Z, Zhang R, Carpenter JT, Diasio RB. Decreased Dihydropyrimidine Dehydrogenase Activity in a Population of Patients with Breast Cancer: Implication for 5-Fluorouracil-based Chemotherapy. *Clinical Cancer Research*. 1998;4(February):325–329.
 136. Blum BJL, Jones SE, Buzdar AU, Lorusso PM, Kuter I, Vogel C, et al. Multicenter Phase II Study of Capecitabine in Paclitaxel-Refractory Metastatic Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 1999;17(2):485–493.
 137. Blum JL, Dieras V, Lo Russo PM, Horton J, Rutman O, Buzdar a, et al. Multicenter, Phase II study of capecitabine in taxane-pretreated metastatic breast carcinoma patients. *Cancer*. 2001;92(7):1759–1768.
 138. Reichardt P, von Minckwitz G, Thuss-Patience PC, Jonat W, Kölbl H, Jänicke F, et al. Multicenter phase II study of oral capecitabine (Xeloda®) in patients with metastatic breast cancer relapsing after treatment with a taxane-containing therapy. *Annals of Oncology*. 2003;14(8):1227–1233.
 139. O’Shaughnessy JA, Blum J, Moiseyenko V, Jones SE, Miles D, Bell D, et al. Randomized, open-label, phase II trial of oral capecitabine (Xeloda®) vs. a reference arm of intravenous CMF (cyclophosphamide, methotrexate and 5-fluorouracil) as first-line therapy for advanced/metastatic breast cancer. *Annals of Oncology*. 2001;12(9):1247–1254.
 140. Cassidy J, Twelves C, Van Cutsem E, Hoff P, Bajetta E, Boyer M, et al. First-line oral capecitabine therapy in metastatic colorectal cancer: A favorable safety profile compared with intravenous 5-fluorouracil/leucovorin. *Annals of Oncology*. 2002;13(4):566–575.
 141. Hennessy BT, Gauthier AM, Michaud LB, Hortobagyi G, Valero V. Lower dose capecitabine has a more favorable therapeutic index in metastatic breast cancer: Retrospective analysis of patients treated at M. D. Anderson Cancer Center and a review of capecitabine toxicity in the literature. *Annals of Oncology*. 2005;16(8):1289–1296.
 142. Grange S, Abt M. Significant Effect of Capecitabine on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Warfarin in Patients With Cancer Significant Effect of Capecitabine on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Warfarin in Patients With Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2005;23(21):4719–4725.

143. Schellens J. Capecitabine. *The Oncologist*. 2007;12:152–155.
144. Bravo AER, Hofer S, Krähenbühl S, Rätz AE, Hofer S, Krähenbühl S, et al. Fatal drug-drug interaction of brivudine and capecitabine. *Acta Oncologica*. 2009;48(4):631–633.
145. Fukusima M, Sakamoto K, Sakata M, Nakagawa F, Saito H, Sakata Y. Gimeracil, a component of S-1, may enhance the antitumor activity of X-ray irradiation in human cancer xenograft models in vivo. *Oncology reports*. 2010;3124:1307–1313.
146. Williams, P. J. and Ette EI. Pharmacometrics: Impacting Drug Development and Pharmacotherapy. In: *Pharmacometrics: The Science of Quantitative Pharmacology*. 2007. p. 1–21.
147. FDA. Challenge and Opportunity on the Critical Path to New Medical Tehnologies. 2004.
148. Gieschke R, Steimer JL. Pharmacometrics: modelling and simulation tools to improve decision making in clinical drug development. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics*. 2000;25(1):49–58.
149. Buil-Bruna N, Lopez-Picazo J-M, Martin-Algarra S, Troconiz IF. Bringing Model-Based Prediction to Oncology Clinical Practice: A Review of Pharmacometrics Principles and Applications. *The Oncologist*. 2016;21(2):220–232.
150. Almufti R, Wilboux M, Oza A, Henin E, Freyer G, Tod M, et al. A critical review of the analytical approaches for circulating tumor biomarker kinetics during treatment. *Annals of Oncology*. 2014;25(1):41–56.
151. Claret L, Girard P, Hoff PM, Van Cutsem E, Zuideveld KP, Jorga K, et al. Model-based prediction of phase III overall survival in colorectal cancer on the basis of phase II tumor dynamics. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27(25):4103–4108.
152. Friberg LE, Henningsson A, Maas H, Nguyen L, Karlsson MO. Model of Chemotherapy-Induced Myelosuppression With Parameter Consistency Across Drugs. *Journal of Clinical Oncology*. 2002;20:4713–4721.
153. Plá Delfina JM, Garrigues Pelufo TM. Nuevas vertientes de la Farmacia Galénica. In: *Biofarmacia y farmacocinética Volumen I: Farmacocinética*. p. 17–21.
154. Peris Ribera JE, Torres Molina F. Evolución temporal de los fármacos en el organismo. In: Doménech Berrozpe J, Martínez Lanao J, Plá Delfina JM, editors. *Biofarmacia y farmacocinética Volumen I: Farmacocinética*. Madrid; p. 23–30.
155. Gillette JR. Sequential organ first-pass effects: Simple methods for constructing

- compartmental pharmacokinetic models from physiological models of drug disposition by several organs. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 1982;71(6):673–677.
156. Zhang Y, Huo M, Zhou J, Xie S. PKSolver: An add-in program for pharmacokinetic and pharmacodynamic data analysis in Microsoft Excel. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*. 2010;99(3):306–314.
157. Jelliffe RW, Schumitzky A, Van Guilder M, Liu M, Hu L, Maire P, et al. Individualizing Drug Dosage Regimens: Roles of Population Pharmacokinetic and Dynamic Models, Bayesian Fitting, and Adaptative Control. *Therapeutic Drug Monitoring*. 1993;15:380–393.
158. Wakefield J. The Bayesian Analysis of Population Pharmacokinetic Models. *Journal of the American Statistical Association*. 1996;91(433):62–75.
159. Ette EI, Williams PJ. Population pharmacokinetics II: estimation methods. *The Annals of pharmacotherapy*. 2004;38(11):1907–1915.
160. Patron-Bizet F, Mentre F, Genton M, Thomas-Haimez C, Maccario J. Assessment of the global two-stage method to EC50 determination. *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*. 1998;39(1980):103–108.
161. Combrink M, Mcfadyen ML, Miller R. A comparison of the standard approach and the NONMEM approach in the estimation of bioavailability in man. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 1997;49(7):731–733.
162. Bustad A, Terziivanov D, Leary R, Port R, Schumitzky A, Jelliffe R. Parametric and Nonparametric Population Methods: Their Comparative Performance in Analysing a Clinical Data Set and Two Monte Carlo Simulation Studies. *Clinical Pharmacokinetics*. 2006;45(4):365–383.
163. Leary R, Jelliffe R, Schumitzky A, Van Guilder M. An Adaptive Grid Non-Parametric Approach to Pharmacokinetic and Dynamic (PK/PD) Population Models. In: *IEEE Symposium on Computer-Based Medical Systems*. 2001. p. 389–394.
164. Gabrielsson J, Weiner D. Non-compartmental Analysis. In: Reisfeld B, Mayeno AN, editors. *Computational Toxicology: Volume I*. 2013. p. 377–389.
165. Cluter NR, Sramek JJ, Narang PK. Pharmacodynamics and Drug Development. *Perspectives in Clinical Pharmacology*. Cluter NR, Sramek JJ, Narang PK, editors. 1994.
166. Armijo JA. Factores patológicos que condicionan la respuesta a los fármacos. In: *Farmacología humana*. 2nd ed. Barcelona: Masson SA; 1992. p. 123–144.

167. Sebaugh JL. Guidelines for accurate EC50/IC50 estimation. *Pharmaceutical Statistics*. 2011;10(2):128–134.
168. Consolini AE, Ragone MI. *Farmacodinamia general e interacciones medicamentosas*. Primera ed. Buenos Aires: Universidad Nacional de la Plata; 2017.
169. Negus SS, Selley DE, Sim-Selley LJ. Pharmacodynamic Tolerance. In: Stolerman I, Price L, editors. *Encyclopedia of Psychopharmacology*. Berlín: Springer; 2014.
170. Derendorf H, Meibohm B. Modeling of Pharmacokinetic/Pharmacodynamic (PK/PD) relationships: Concepts and Perspectives. *Pharmaceutical Research*. 1999;16(2):176–185.
171. Barbolosi D, Iliadis A. Optimizing drug regimens in cancer chemotherapy: A simulation study using a PK-PD model. *Computers in Biology and Medicine*. 2001;31(3):157–172.
172. Salazar R, Tabernero J, Rojo F, Jimenez E, Montaner I, Casado E, et al. Dose-dependent inhibition of the EGFR and signalling pathways with the anti-EGFR monoclonal antibody (MAb) EMD 72000 administered every three weeks (q3w). A phase I pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) study to define the optimal biological dose (OBD). *Journal of Clinical Oncology*. 2004;22(14).
173. Sung JH, Kam C, Shuler ML. A microfluidic device for a pharmacokinetic-pharmacodynamic (PK-PD) model on a chip. *Lab on a Chip*. 2010;10(4):446–455.
174. Bench-Capon T., Dunne PE. Argumentation in artificial intelligence. *Artificial Intelligence*. 2007;171:619–641.
175. Kober J, Peters J. Reinforcement Learning in Robotics: A Survey. Wiering M., van Otterlo M. (eds) *Reinforcement Learning. Adaptation, Learning, and Optimization*. Springer; 2012.
176. Du CJ, Sun DW. Learning techniques used in computer vision for food quality evaluation: a review. *Journal of Food Engineering*. 2006;72(1):39–55.
177. Paek T, Pieraccini R. Automating spoken dialogue management design using machine learning: An industry perspective. *Speech Communication*. 2008;50(8–9):716–729.
178. Zander S, Nguyen T, Armitage G. Automated Traffic Classification and Application Identification using Machine Learning. *The IEEE Conference on Local Computer Networks 30th Anniversary (LCN'05)*. 2005;250–257.
179. Archetti F, Lanzeni S, Messina E, Vanneschi L. Genetic programming for computational

- pharmacokinetics in drug discovery and development. *Genetic Programming and Evolvable Machines*. 2007;8(4):413–432.
180. Izmirlian G. Application of the Random Forest Classification Algorithm to a SELDI-TOF Proteomics Study in the Setting of a Cancer Prevention Trial. *New York Academy of Sciences*. 2004;1020:154–174.
181. Wang G, Lam KM, Deng Z, Choi KS. Prediction of mortality after radical cystectomy for bladder cancer by machine learning techniques. *Computers in Biology and Medicine*. 2015;63:124–132.
182. Grumett S, Snow P, Kerr D. Neural networks in the Prediction of Survival in Patients with Colorectal Cancer. *Clinical Colorectal Cancer*. 2003;2(4):239–244.
183. Gentleman R, Huber W, Carey VJ. Supervised Machine Learning. In: *Bioconductor Case Studies*. 2008. p. 121–136.
184. Huang G-B, Zhou H, Ding X, Zhang R. Extreme learning machine for regression and multiclass classification. *IEEE transactions on systems, man, and cybernetics Part B, Cybernetics*. 2012;42(2):513–529.
185. Andrews DF. A robust method for multiple linear regression. *Technometrics*. 1974;16(4):523–531.
186. Chamberlain G. Multivariate regression models for panel data. *Journal of Econometrics*. 1982;18:5–46.
187. Wu X, Kumar V, Ross QJ, Ghosh J, Yang Q, Motoda H, et al. Top 10 algorithms in data mining. *Knowledge and Information Systems*. 2008;14(1):1–37.
188. Liaw A, Wiener M. Classification and Regression by randomForest. *R news*. 2002;2(December):18–22.
189. Drucker H, Burges CJ, Kaufman L, Smola A, Vapnik V. Support vector regression machines. In: *Advances in Neural Information Processing Systems*. MIT Press; 1996. p. 155–161.
190. Specht DF. A General Regression Neural Network. *IEEE Transactions on Neural Networks*. 1991;2(6):568–576.
191. Kotsiantis SB. Supervised Machine Learning: A Review of Classification Techniques. *Informatica*. 2007;31:249–268.
192. Galar M, Fernández A, Barrenechea E, Bustince H, Herrera F. An overview of ensemble methods for binary classifiers in multi-class problems: Experimental study on one-vs-one

- and one-vs-all schemes. *Pattern Recognition*. 2011;44(8):1761–1776.
193. Le Cessie S, Van Houwelingen JC. Ridge Estimators in Logical Regression. *Applied Statistics*. 1992;41(1):191–201.
 194. Breiman L. Random forests. *Machine Learning*. 2001;45(1):5–32.
 195. Vapnik VN. *The nature of statistical learning theory*. New York: Springer-Verlag; 1995.
 196. Dreiseitl S, Ohno-Machado L. Logistic regression and artificial neural network classification models: A methodology review. *Journal of Biomedical Informatics*. 2002;35(5–6):352–359.
 197. Goodfellow I, Bengio Y, Courville A. *Deep learning*. MIT Press; 2016.
 198. Gentleman R, Carey VJ. Unsupervised Machine Learning. In: *Bioconductor Case Studies*. 2008. p. 137–158.
 199. Jain AK, Murty MN, Flynn PJ. Data clustering: a review. *ACM Computing Surveys*. 1999;31(3):264–323.
 200. Kanungo T, Mount DM, Netanyahu NS, Piatko CD, Silverman R, Wu AY. An Efficient k-Means Clustering Algorithm: Analysis and Implementation. *IEEE Transactions on pattern analysis and machine intelligence*. 2002;24(7):881–892.
 201. Celeux G, Martin O, Lavergne C. Mixture of linear mixed models for clustering gene expression profiles from repeated microarray experiments. *Statistical Modelling*. 2005;5(3):243–267.
 202. Kambhatla N, Leen TK. Dimension Reduction by Local Principal Component Analysis. *Neural Computation*. 1997;9(7):1493–1516.
 203. Wold S, Esbensen K, Geladi P. Principal Component Analysis. *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*. 1987;2:37–52.
 204. Balch C, Murad T, Soong S, Ingalls A, Halpern N, Maddox W, et al. A Multifactorial Analysis of Melanoma : Pronostic Hispathological Features Comparing Clark’s and Breslow’s Staging Methods. *Annals of Surgery*. 1978;188(6):732–742.
 205. Yu L, Liu H. Feature Selection for High-Dimensional Data: A Fast Correlation-Based Filter Solution. In: *International Conference on Machine Learning (ICML)*. 2003. p. 343–387.
 206. Te-Won L. Independent component analysis. In: *Independent component analysis*. Boston: Springer; 1998. p. 27–66.

207. Schafer J, Reid N, Cox D, Keiding N, Louis T, Tong H, et al. Analysis of Incomplete Multivariate Data. Chapman an. New York; 1997.
208. Jelliffe R, Schumitzky A, Van Guilder M, Wang X, Leary R. Population pharmacokinetic models: parametric and nonparametric approaches. In: 14th IEEE Symposium on Computer-Based Medical Systems (CBMS). 2001. p. 407–412.
209. Jelliffe R, Schumitzky A, Bustad A, Van Guilder M. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics modeling. Therapeutic Drug Monitoring. 2000;22(3):354–365.
210. Mallet A. A Maximum Likelihood Estimation Method for Random Coefficient Regression Models. Biometrika Trust. 1986;73(3):645–656.
211. Schumitzky A. Nonparametric EM Algorithms for estimating prior distributions. Applied Mathematics and Computation. 1991;45(2):143–157.
212. Neely MN, van Guilder MG, Yamada WM, Schumitzky A, Jelliffe RW. Accurate detection of outliers and subpopulations with Pmetrics, a non-parametric and parametric pharmacometric modeling and simulation package for R. Therapeutic Drug Monitoring. 2012;34(4):467–476.
213. Jelliffe RW, Tahani B. Pharmacoinformatics: equations for serum drug assay error patterns; implications for therapeutic drug monitoring and dosage. In: Annual Symposium on Computer Application in Medical Care American Medical Informatics Association,. 1993. p. 517–521.
214. Wakefield J, Racine-Poon A. An Application of Bayesian Population Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Models To Dose Recommendation. Statistics in Medicine. 1995;14(9):971–986.
215. Woillard JB, Debord J, Monchaud C, Saint-Marcoux F, Marquet P. Population Pharmacokinetics and Bayesian Estimators for Refined Dose Adjustment of a New Tacrolimus Formulation in Kidney and Liver Transplant Patients. Clinical Pharmacokinetics. 2017;56(12):1491–1498.
216. Flint RB, ter Heine R, Spaans E, Burger DM, de Klerk JCA, Allegaert K, et al. Simulation-based suggestions to improve ibuprofen dosing for patent ductus arteriosus in preterm newborns. European Journal of Clinical Pharmacology. 2018;74(12):1585–1591.
217. Castellanos Lácar MC. Farmacocinética y farmacodinamia de Irinotecan en pacientes con carcinoma colorrectal metastásico. 2002.

218. Berg AK, Buckner JC, Galanis E, Jaeckle KA, Ames MM, Reid JM. Quantification of the Impact of Enzyme-Inducing Antiepileptic Drugs on Irinotecan Pharmacokinetics and SN-38 Exposure. *Journal of Clinical Pharmacology*. 2015;55(11):1303–1312.
219. Valenzuela Jiménez B, González Sales M, Escudero Ortiz V, Martínez Navarro E, Pérez Ruixo C, Rebollo Liceaga J, et al. Influencia de los polimorfismos genéticos en UGT1A1, UGT1A7 and UGT1A9 sobre la farmacocinética de irinotecan, SN-38 y SN-38G. *Farmacia hospitalaria*. 2013;37(2):111–127.
220. Poujol S, Bressolle F, Duffour J, Abderrahim AG, Astre C, Ychou M, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of irinotecan and its metabolites from plasma and saliva data in patients with metastatic digestive cancer receiving Folfiri regimen. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. 2006;58(3):292–305.
221. Rosner GL, Panetta JC, Innocenti F, Ratain MJ. Pharmacogenetic pathway analysis of irinotecan. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2008;84(3):393–402.
222. Innocenti F, Iyer L, Ratain MJ. Pharmacogenetics of anticancer agents: Lessons from amonafide and irinotecan. *Drug Metabolism and Disposition*. 2001;29(4 II):596–600.
223. Raymond E, Boige V, Faivre S, Sanderink GJ, Rixe O, Vernillet L, et al. Dosage adjustment and pharmacokinetic profile of irinotecan in cancer patients with hepatic dysfunction. *Journal of Clinical Oncology*. 2002;20(21):4303–4312.
224. Rouits E, Charasson V, Pétaïn A, Boisdron-Celle M, Delord JP, Fonck M, et al. Pharmacokinetic and pharmacogenetic determinants of the activity and toxicity of irinotecan in metastatic colorectal cancer patients. *British Journal of Cancer*. 2008;99(8):1239–1245.
225. Saltz LB, Cox J V, Blanke C, Rosen LS, Fehrenbacher L, Moore MJ, et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *The New England Journal of Medicine*. 2000;343(13):905–914.
226. Saltz LB, Douillard J-Y, Pirota N, Alakl M, Gruia G, Awad L, et al. Irinotecan Plus Fluorouracil/Leucovorin for Metastatic Colorectal Cancer: A New Survival Standard. *The Oncologist*. 2001;6:81–91.
227. Zandvliet A, Siegel-Lakhai W, Beijnen J, Copalu W, Etinne-Grimaldi M, Milano G, et al. PK/PD model of indisulam and capecitabine: interaction causes excessive myelosuppression. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2008;83(6):829–839.
228. Urien S, Rezaï K, Lokiec F. Pharmacokinetic modelling of 5-FU production from

- capecitabine - A population study in 40 adult patients with metastatic cancer. *Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*. 2005;32(5–6):817–833.
229. Blesch KS, Gieschke R, Tsukamoto Y, Reigner BG, Burger HU, Steimer J-L. Clinical pharmacokinetic/pharmacodynamic and physiologically based pharmacokinetic modeling in new drug development: the capecitabine experience. *Investigational new drugs*. 2003;21(2):195–223.
230. Wade JR, Kelman AW, Howie CA, Whiting B. Effect of misspecification of the absorption process on subsequent parameter estimation in population analysis. *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics*. 1993;21(2):209–222.
231. Bauer RJ, Dedrick RL, White ML, Murray MJ, Garovoy MR. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of the anti-CD11a antibody hu1124 in human subjects with psoriasis. *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics*. 1999;27(4):397–420.
232. Wählby U, Jonsson EN, Karlsson MO. Comparison of stepwise covariate model building strategies in population pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis. *AAPS PharmSci*. 2002;4(4):68–79.
233. Paci A, Veal G, Bardin C, Levêque D, Widmer N, Beijnen J, et al. Review of therapeutic drug monitoring of anticancer drugs part 1 - Cytotoxics. *European Journal of Cancer*. 2014;50(12):2010–2019.
234. Walko CM, McLeod HL. Personalizing medicine in geriatric oncology. *Journal of Clinical Oncology*. 2014;32(24):2581–2586.
235. Mentré F, Nguyen T, Lestini G, Dumont C. PFIM 4.0: new features for optimal design in nonlinear mixed effects models using R. In: Meeting of the Population Approach Group in Europe. Alicante Spain; 2014.
236. Baille P, Bruno R, Schellens JH, Webster LK, Millward M, Verweij J, et al. Optimal Sampling Clearance Strategies for Bayesian Estimation of Docetaxel. *Clinical Cancer Research*. 1997;3(September):1535–1538.
237. Jia Y, Meng XU, Li YAN, Xu C, Zeng WEN, Jiao Y, et al. Optimal sampling time-point for cyclosporin A concentration monitoring in heart transplant recipients. *Experimental and therapeutic medicine*. 2018;16:4265–4270.
238. Zhou ZH, Jiang Y, Yang Y Bin, Chen SF. Lung cancer cell identification based on artificial neural network ensembles. *Artificial Intelligence in Medicine*. 2002;24(1):25–36.

239. Exarchos TP, Tzallas AT, Baga D, Chaloglou D, Fotiadis DI, Tsouli S, et al. Using partial decision trees to predict Parkinson's symptoms: A new approach for diagnosis and therapy in patients suffering from Parkinson's disease. *Computers in Biology and Medicine*. 2012;42(2):195–204.
240. Peng L, Chen W, Zhou W, Li F, Yang J, Zhang J. An immune-inspired semi-supervised algorithm for breast cancer diagnosis. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*. 2016;134(61472092):259–265.
241. Ibrić S, Djuriš J, Parojčić J, Djurić Z. Artificial neural networks in evaluation and optimization of modified release solid dosage forms. *Pharmaceutics*. 2012;4(4):531–550.
242. Gertrudes JC, Maltarollo VG, Silva RA, Oliveira PR, Honório KM, Da Silva ABF. Machine learning techniques and drug design. *Current Medicinal Chemistry*. 2012;19(25):4289–4297.
243. Tucker CS, Behoora I, Nembhard HB, Lewis M, Sterling NW, Huang X. Machine learning classification of medication adherence in patients with movement disorders using non-wearable sensors. *Computers in Biology and Medicine*. 2015;66:120–134.
244. Modongo C, Pasipanodya JG, Zetola NM, Williams SM, Sirugo G, Gumboc T. Amikacin concentrations predictive of ototoxicity in multidrug-resistant tuberculosis patients. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2015;59(10):6337–6343.
245. Gusella M, Crepaldi G, Barile C, Bononi A, Menon D, Toso S, et al. Pharmacokinetic and demographic markers of 5-fluorouracil toxicity in 181 patients on adjuvant therapy for colorectal cancer. *Annals of Oncology*. 2006;17(11):1656–1660.
246. Sandström M, Lindman H, Nygren P, Johansson M, Bergh J, Karlsson MO. Population analysis of the pharmacokinetics and the haematological toxicity of the fluorouracil-epirubicin-cyclophosphamide regimen in breast cancer patients. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. 2006;58:143–156.
247. Nikanjam M, Stewart CF, Takimoto CH, Synold TW, Beaty O, Fouladi M, et al. Population pharmacokinetic analysis of oxaliplatin in adults and children identifies important covariates for dosing. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. 2015;75:495–503.
248. Marcuello E, Altés A, Menoyo A, Del Rio E, Gómez-Pardo M, Baiget M. UGT1A1 gene variations and irinotecan treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *British Journal of Cancer*. 2004;91(4):678–682.
249. Innocenti F, Undevia SD, Iyer L, Chen PX, Das S, Kocherginsky M, et al. Genetic variants in

- the UDP-glucuronosyltransferase 1A1 gene predict the risk of severe neutropenia of irinotecan. *Journal of Clinical Oncology*. 2004;22(8):1382–1388.
250. Hu ZY, Yu Q, Zhao YS. Dose-dependent association between UGT1A1*28 polymorphism and irinotecan-induced diarrhoea: A meta-analysis. *European Journal of Cancer*. 2010;46(10):1856–1865.
251. Freyer G, Rougier P, Bugat R, Droz JP, Marty M, Bleiberg H, et al. Prognostic factors for tumour response, progression-free survival and toxicity in metastatic colorectal cancer patients given irinotecan (CPT-11) as second-line chemotherapy after 5FU failure. *British Journal of Cancer*. 2000;83(4):431–437.
252. Ramchandani RP, Wang Y, Booth BP, Ibrahim A, Johnson JR, Rahman A, et al. The role of SN-38 exposure, UGT1A1*28 polymorphism, and baseline bilirubin level in predicting severe irinotecan toxicity. *Journal of Clinical Pharmacology*. 2007;47(1):78–86.
253. Tanaka H, Saito K, Mino K, Izumi K, Harada M, Isobe H. Assessment of total bilirubin or SN-38/SN-38G ratio as a predictor of severe irinotecan toxicity. *Gan to kagaku ryoho Cancer & chemotherapy*. 2009;36(9):1505–1509.
254. Bierbrier R, Lo V, Wu RC. Evaluation of the Accuracy of Smartphone Medical Calculation Apps. *Journal of medical internet research*. 2014;16(2):1–11.
255. Kamel Boulos MN, Brewer AC, Karimkhani C, Buller DB, Dellavalle RP. Mobile medical and health apps: state of the art, concerns, regulatory control and certification. *Online Journal of Public health Informatics*. 2014;5(3):1–23.
256. Masic I, Begic E. Mobile Clinical Decision Support Systems in Our Hands – Great Potential but also a Concern. *Studies in health technology and informatics*. 2016;(March 2018):63–66.
257. Martínez-Pérez B, de la Torre-Díez I, López-Coronado M, Sainz-de-Abajo B, Robles M, García-Gómez JM. Mobile Clinical Decision Support Systems and Applications: A Literature and Commercial Review. *Journal of Medical Systems*. 2014;38(4):1–10.
258. Patel R, Green W, Waseem M, Larkin C. Use of Mobile Clinical Decision Support Software by Junior Doctors at a UK Teaching Hospital: Identification and Evaluation of Barriers to Engagement. *JMIR mHealth and Uhealth*. 2015;3(3):1–14.

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Tiempos máximos (<i>T_{max}</i>) en horas, concentraciones máximas (<i>C_{max}</i>) en ng/mL y áreas bajo la curva (<i>AUC</i>) en ng h/mL para CPT-11, SN-38 y SN-38-G según diferentes estudios.	27
Tabla 2. Tiempos máximos (<i>T_{max}</i>) en horas, concentraciones máximas (<i>C_{max}</i>) en mg/L y áreas bajo la curva (<i>AUC</i>) en mg h/L para capecitabina, 5-DFCR, 5-DFUR, 5-FU, 5-FUH2 y FBAL según diferentes estudios. NC: No cuantificado.	35

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estructura química de la camptotecina.....	25
Figura 2. Metabolismo del irinotecan. (Man et al., 2018, p.3). *: Metabolito activo. CES: carboxilesterasa. BES: butirilcolinesterasa. CYP: enzimas del citocromo P450. UGT: uridinadifosfato glucuroniltransferasa. β-gluc: betaglucuronidasa.....	29
Figura 3. Estructura química del 5-FU.....	33
Figura 4. Metabolismo de la capecitabina. CES: carboxilesterasa. CDA: citidina deaminasa. UPP: uridina fosforilasa. DPYD: gen dihidropirimidina deshidrogenasa. DPYS: gen dihidropirimidinas. UPB1: gen UPB1.	36
Figura 5. Etapas del proceso LADME. *: Las formas de administración intravasculares no sufren absorción, ya que se administran directamente al torrente circulatorio. Además en la administración de una solución el proceso de liberación no existe.	41
Figura 6. Esquema del procedimiento del aprendizaje supervisado.	49
Figura 7. Esquema del procedimiento del aprendizaje no supervisado.	51
Figura 8. Diagrama de flujo de la aplicación "Optimización irinotecan". En verde las pestañas en las que se incluyen datos sobre el paciente y en naranja los resultados generados para dicho paciente.....	98
Figura 9. Diagrama de flujo de la generación de resultados.....	100
Figura 10. Visualización de la pestaña "Inicio" de la aplicación "Optimización irinotecan".	100
Figura 11. Visualización de la pestaña "Datos" de la aplicación "Optimización irinotecan". ...	101
Figura 12. Visualización de la pestaña "Datos PK" de la aplicación "Optimización irinotecan".	101
Figura 13. Visualización de la pestaña "Resultados" de la aplicación "Optimización irinotecan".	102
Figura 14. Visualización de la pestaña "Sobre nosotros" de la aplicación "Optimización irinotecan".....	102
Figura 15. Distribución real de un parámetro farmacocinético (izquierda) y distribuciones estimadas mediante un método no paramétrico (derecha arriba) y un método paramétrico (derecha abajo), (Jelliffe et al., 2001, p.410).....	108

LISTA DE ABREVIATURAS

5-FU: Fluorouracilo

ADN: Ácido desoxirribonucleico

AECC: Asociación Española contra el Cáncer

AI: *Artificial intelligence*

AJCC: American Joint Committee in Cancer

ALP: *Alkaline phosphatase*

ARN: Ácido ribonucleico

AST: *Aspartate aminotransferase*

AUC: *Area under the curve*

AUC-ROC: *Area under the receiver operating characteristic curve*

BES: Butirilcolinesterasa

CA 19.9: Antígeno Carbohidrato 19.9

CE50: Concentración efectiva del 50%

CEA: Antígeno Carcinoembrionario

CES: Carboxilesterasa

Cl: Aclaramiento

Cmax: Concentración máxima

CPT-11: Camptotecina-11

CTC: *Common toxicity criteria*

CYP: Citocromo P450

DBil: *Direct bilirubin*

dMMR: *Defective mismatch repair*

DPD: Dihidropirimidina deshidrogenasa

EGFR: *Epidermal growth factor receptor*

E_{max}: Efecto máximo

FDA: Food and drug administration

FIM: *Fisher information matrix*

FOB: *Faecal occult blood*

FOLFIRI: 5-FU, leucovorin e irinotecan

FOLFIRINOX: 5-FU, leucovorin, oxaliplatino e irinotecan

FOLFOX: 5-FU, leucovorin y oxaliplatino

GGTP: *Gamma glutamyltranspeptidase*

GRN: *Genetic regulatory network*

GTS: *Global two stage approach*

IT2B: *Iterative two-stage bayesian*

ITS: *Iterative two stage approach*

IUAC: International Union Against Cancer

LADME: Liberación, absorción, distribución, metabolismo y excreción

LDH: Lactato Deshidrogenasa

M: Metástasis distales

MCH: *Mean corpuscular hemoglobin*

ML: *Machine learning*

MRT: *Mean residence time*

MSI: *Microsatellite instability*

N: Ganglios linfáticos

NCDB: National Cancer Data Base

NONMEM: *Non lineal mixed effects model*

NPAG: *Non parametric adaptive grid*

NPEM: *Non parametric expectation maximization*

NPML: *Non parametric maximum likelihood*

NSCLC: *Non-small cell lung cancer*

OMS: Organización Mundial de la Salud

OVA: *One versus all*

OVO: *One versus one*

PD: *Pharmacodynamics*

PK: *Pharmacokinetics*

PK-PD: *Pharmacokinetics-Pharmacodynamics*

SEER: Surveillance, Epidemiology and End Results

SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica

STS: *Standard two stage approach*

T: Tumor primario

TBil: *Total bilirubin*

Tmax: Tiempo al que se alcanza la concentración máxima

UGT: Uridinadifosfato glucuroniltransferasa

UTP: Uridina trifostato

VEGF: *Vascular endothelial growth factor*

Vss: *Steady-state volume*

XELOX: Capecitabina y oxaliplatino

ANEXO I



MANUAL DE USO

APLICACIÓN “OPTIMIZACIÓN IRINOTECAN”

Febrero 2019

PharmaModelling S.L

Plaza Cein, 1, 31110, Navarra, España.

Teléfono: (+34) 948 346 615

Contacto: info@pharmamodelling.com

eoyaga@pharmamodelling.com

Índice

1	Introducción	2
1.1	¿Qué es la aplicación “Optimización irinotecan”?	2
2	Citar este trabajo	2
3	Requisitos del sistema e instalación	2
4	Introducción de datos	3
4.1	Pestaña “Datos”	3
4.2	Pestaña “Datos PK”	4
4.2.1	Opción 1	4
4.2.2	Opción 2	9
5	Resultados	9
5.1	Resultados PK	9
5.2	Predicción de toxicidades	9
5.3	Descargar resultados	10

1 Introducción

Gracias por su interés en la aplicación “Optimización irinotecan”. Esta guía proporciona instrucciones y ejemplos para ayudar a los usuarios de la aplicación “Optimización irinotecan” desarrollada por Pharmamodelling SL en colaboración con la Unidad de Farmacocinética Servicio de Farmacia de la Clínica Universidad de Navarra.

Consulte nuestro espacio web en <http://www.pharmamodelling.com> para obtener más información.

1.1 ¿Qué es la aplicación “Optimización irinotecan”?

La aplicación “Optimización irinotecan” pretende ayudar a los oncólogos y farmacéuticos en la toma de decisiones clínicas en relación con la administración de irinotecan dentro del esquema de tratamiento FOLFIRINOX.

Esta aplicación aporta información personalizada acerca de la farmacocinética del irinotecan y sus metabolitos más importantes y acerca del desarrollo de altos grados de toxicidades derivadas del tratamiento.

A partir de datos individuales de un paciente (demográficos, analíticos, bioquímicos y farmacológicos) podrá obtenerse información relevante personalizada para el óptimo uso de este fármaco consiguiendo prevenir ineficacias o efectos no deseados.

2 Citar este trabajo

Ayúdenos a mantener nuestra financiación para proporcionar la aplicación “Optimización irinotecan” como una herramienta de investigación para la comunidad farmacométrica. Si usa la aplicación “Optimización irinotecan” en una publicación, puede citarlo de las siguientes maneras:

Oyaga-Iriarte, E., Insausti, A., Sayar, O., Aldaz A. Population pharmacokinetic model of irinotecan and its metabolites in patients with metastatic colorectal cancer. *European Journal of Clinical Pharmacology* (2019); 75:529-542. DOI:10.1007/s00228-018-02609-6.

Oyaga-Iriarte, E., Insausti, A., Sayar, O., Aldaz A. Prediction of irinotecan toxicity in metastatic colorectal cancer patients based on machine learning models with pharmacokinetic parameters. *Journal of Pharmacological Sciences* (2019); In Press. DOI:10.1016/j.jphs.2019.03.004.

3 Requisitos del sistema e instalación

La instalación de esta aplicación puede realizarse para cualquier sistema operativo. Los requisitos de instalación que deben cumplirse son:

1. Instalar el entorno y lenguaje de programación R Project.
2. Instalar las siguientes librerías de R Project: shiny, shinyjs, RcmdrMisc, car, boot, MASS, effects, knitr, openxlsx, memisc, lattice, latticeExtra y RColorBrewer.

3. Instalar el sistema de composición de textos LaTeX.
4. Instalar los siguientes paquetes de LaTeX: `english:babel`, `utf8:inputenc`, `varwidth`, `fancyhdr`, `xcolor`, `graphicx`, `ifthen`, `hyperref`, `vmargin` y `ragged2e`.

Puede consultar en las siguientes direcciones web la información necesaria para la correcta instalación de los programas anteriores:

- <https://www.r-project.org/>
- <https://www.rdocumentation.org/packages/utils/versions/3.5.2/topics/install.packages>
- <https://www.latex-project.org/>
- <https://latex.org/forum/viewtopic.php?t=7188>

4 Introducción de datos

4.1 Pestaña “Datos”

En la Pestaña “Datos” pueden incluirse las variables del paciente del que quiere hacerse la optimización relacionadas con aspectos demográficos, analíticos y bioquímicos. En caso de que no se posea información de alguna de las variables de esta pestaña, deje dicho valor a cero y la propia aplicación asignará un valor prefijado, obtenido a partir de la base de datos con la que se realizaron los algoritmos, para realizar las estimaciones y predicciones.

Las variables que deben rellenarse en esta pestaña son:

- GOT (UI/L): Valor del Glutámico-Oxalacético Transaminasa previo al ciclo de tratamiento.
- FA (UI/L): Valor de la Fosfatasa Alcalina previo al ciclo de tratamiento.
- GGT (UI/L): Valor del Glutámico-Pirúvico Transaminasa previo al ciclo de tratamiento.
- BRD (mg/dL): Valor de la Bilirrubina Directa previo al ciclo de tratamiento.
- BRT (mg/dL): Valor de la Bilirrubina Total previo al ciclo de tratamiento.
- LDH (UI/L): Valor del Lactato Deshidrogenasa previo al ciclo de tratamiento.
- HCM (pg/cell): Valor de la Hemoglobina Corpuscular Media previo al ciclo de tratamiento.
- Plaquetas (/pL): Valor de las Plaquetas previo al ciclo de tratamiento.
- Neutrófilos (/pL): Valor de los Neutrófilos previo al ciclo de tratamiento.
- Leucocitos (/pL): Valor de los Leucocitos previo al ciclo de tratamiento.
- CA 19.9 (UI/mL): Valor del Antígeno CA19.9 previo al ciclo de tratamiento.

- Peso (Kg): Peso del paciente previo al ciclo de tratamiento.
- Dosis irinotecan (mg): Dosis de irinotecan en mg administrada al paciente.
- Tiempo de infusión del irinotecan (h): Tiempo de infusión del irinotecan en horas.

4.2 Pestaña “Datos PK”

En la Pestaña “Datos PK” pueden incluirse las variables del paciente del que quiere hacerse la optimización relacionadas con aspectos farmacológicos, concretamente farmacocinéticos. En caso de que no se posea información farmacocinética del paciente, deje la Opción 1 sin completar y la Opción 2 con valores a cero y la propia aplicación asignará un valor prefijado, obtenido a partir de la base de datos con la que se realizaron los algoritmos, para realizar las estimaciones y predicciones. En caso de que se rellenen ambas opciones, la aplicación utilizará la información aportada en la Opción 1.

4.2.1 Opción 1

Si posee información acerca de las concentraciones de CPT-11, SN-38 y SN-38-G en un tiempo concreto tras la administración del tratamiento, introduzca esta información de acuerdo a los siguientes pasos.

Paso 1: Descargue plantilla.

Descargue la plantilla y siga los siguientes puntos para completarla correctamente:

1. Abra la plantilla en extensión .xlsx para su relleno. La plantilla tendrá el siguiente aspecto (Ver Figura 1).

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O
	X.ID	EVID	TIME	DUR	DOSE	ADDL	II	INPUT	OUT	OUTEQ	C0	C1	C2	C3	
1	1	1	1	0	Duración de la infusión	Dosis	.	.	1	0	1.	.	.	.	
2	2	1	0	Tiempo extracción	Concentración CPT-11		1.	.	.	.	
3	3	1	0	Tiempo extracción	Concentración SN-38		2.	.	.	.	
4	4	1	0	Tiempo extracción	Concentración SN-38-G		3.	.	.	.	
5															
6															
7															
8															
9															
10															

Figura 1: Plantilla.

2. Complete la información de su paciente. En la Figura 2 puede ver en amarillo las celdas que debe completar. El resto de celdas no deberán ser modificadas.

- Celda 2E: Duración de la infusión de irinotecan en horas. En el ejemplo de la siguiente imagen 1.5 h (hora y media).
- Celda 2F: Dosis de irinotecan administrada en miligramos. En el ejemplo 600 mg.
- Celdas 3D, 4D y 5D: Tiempo (en horas) al que se ha realizado la extracción de sangre desde el momento del comienzo de la infusión. En este ejemplo 0.5 h (media hora) tras el comienzo de la infusión.
- Celdas 3J, 4J y 5J: Concentraciones cuantificadas (en mg/L) de CPT-11, SN-38 y SN-38-G, respectivamente. En este ejemplo 2.13, 0.0122 y 0.0467 mg/L para CPT-11, SN-38 y SN-38-G, respectivamente.

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O
	X.ID	EVID	TIME	DUR	DOSE	ADDL	II	INPUT	OUT	OUTEQ	C0	C1	C2	C3	
2	1	1	1	0	1.5	600	.	.	1	0	1.
3	2	1	0	0.5	2.13	1.
4	3	1	0	0.5	0.0122	2.
5	4	1	0	0.5	0.0467	3.

Figura 2: Información relevante a completar.

3. Si tiene información de más de una extracción sanguínea, copie y pegue las líneas 3, 4 y 5 a continuación de la fila 5, como en la imagen (ver Figura 3) y rellene los valores marcados en amarillo siguiendo el razonamiento anterior. En este ejemplo, se dispone de información de una segunda extracción sanguínea una hora después del comienzo de la infusión y los valores de los componentes cuantificados son 2.73, 0.0288 y 0.103 mg/L para CPT-11, SN-38 y SN-38-G, respectivamente. Realice el mismo proceso para las diferentes extracciones que haya realizado de las que tenga información.

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O
	X.ID	EVID	TIME	DUR	DOSE	ADDL	II	INPUT	OUT	OUTEQ	C0	C1	C2	C3	
2	1	1	1	0	1.5	600	.	.	1	0	1.
3	2	1	0	0.5	2.13	1.
4	3	1	0	0.5	0.0122	2.
5	4	1	0	0.5	0.0467	3.
6	2	1	0	1	2.73	1.
7	3	1	0	1	0.0288	2.
8	4	1	0	1	0.103	3.

Figura 3: Cómo incluir información de una segunda extracción.

4. Inserte una fila extra en la primera línea e incluya la siguiente información (necesaria para cumplir con los requisitos de Pmetrics):

- Inserte una fila en la primera línea
- Celda 1B: Escriba: POPDATA DEC_11
- Celda 2B: Borre lo que hay y escriba: #ID

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P
1		POPDATA DEC_11														
2		#ID	EVID	TIME	DUR	DOSE	ADDL	II	INPUT	OUT	OUTEQ	C0	C1	C2	C3	
3		1	1	1	0	1.5	600	.	.	1	0	1.	.	.	.	
4		2	1	0	0.5.	2.13	1.	.	.	.	
5		3	1	0	0.5.	0.0122	2.	.	.	.	
6		4	1	0	0.5.	0.0467	3.	.	.	.	
7		2	1	0	1.	2.73	1.	.	.	.	
8		3	1	0	1.	0.0288	2.	.	.	.	
9		4	1	0	1.	0.103	3.	.	.	.	
10																

Figura 4: Incluya la información resaltada en su plantilla.

5. Elimine la columna A.

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P
1		POPDATA DEC_11	#ID	EVID	TIME	DUR	DOSE	ADDL	II	INPUT	OUT	OUTEQ	C0	C1	C2	C3
2			1	1	1	0	1.5	600	.	.	1	0	1.	.	.	.
3			1	0	0.5.	2.13	1.	.	.	.	
4			1	0	0.5.	0.0122	2.	.	.	.	
5			1	0	0.5.	0.0467	3.	.	.	.	
6			1	0	1.	2.73	1.	.	.	.	
7			1	0	1.	0.0288	2.	.	.	.	
8			1	0	1.	0.103	3.	.	.	.	
9																
10																

Figura 5: Visualización final de una plantilla completada correctamente.

6. Guarde el archivo como un documento delimitado por comas, con extensión .csv.

Paso 2: Adjunte plantilla con datos actualizados.

Adjunte la plantilla con la información actualizada de su paciente y espere a que la aplicación realice los cálculos necesarios. Cuando adjunte la plantilla actualizada, la aplicación por si misma realizará una serie de cálculos en la shell (ver Figura 6). **Deje que la aplicación realice las operaciones necesarias sin presionar ningún botón de la aplicación durante este proceso.** Si durante el periodo de cálculo presionase alguno de los botones de la aplicación, ésta dejaría de funcionar. Entonces debería cerrar y volver a abrir la aplicación para su correcto uso.

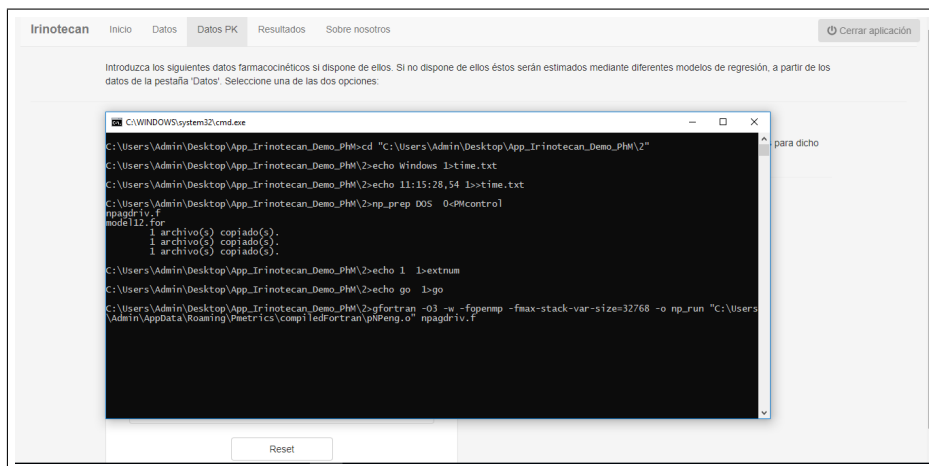


Figura 6: Aplicación realizando cálculos en la shell.

Sabrás que los cálculos han finalizado por dos motivos. El primer motivo será que la shell muestre el siguiente mensaje: “Press any key to complete run and close this window” (ver Figura 7).

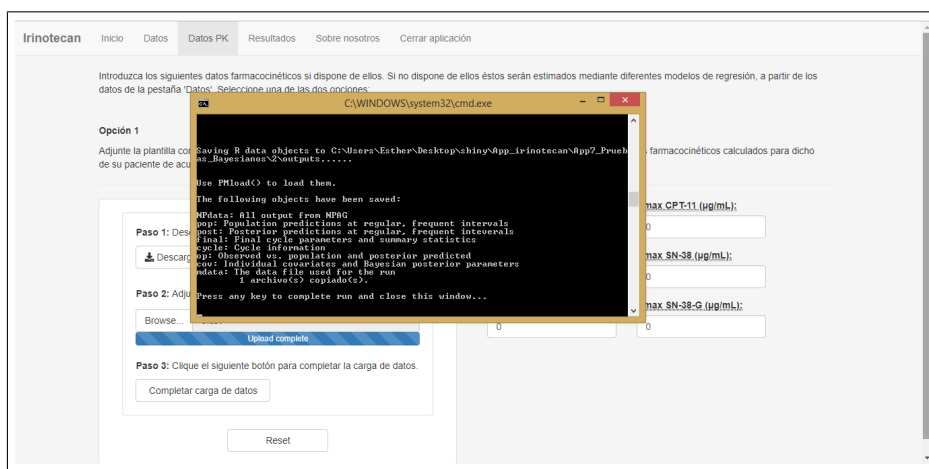


Figura 7: Fin de los cálculos en la shell.

El segundo motivo será que se abrirá una ventana emergente en su navegador con los resultados derivados del modelo poblacional farmacocinético que ha estado calculándose (ver Figura 8).

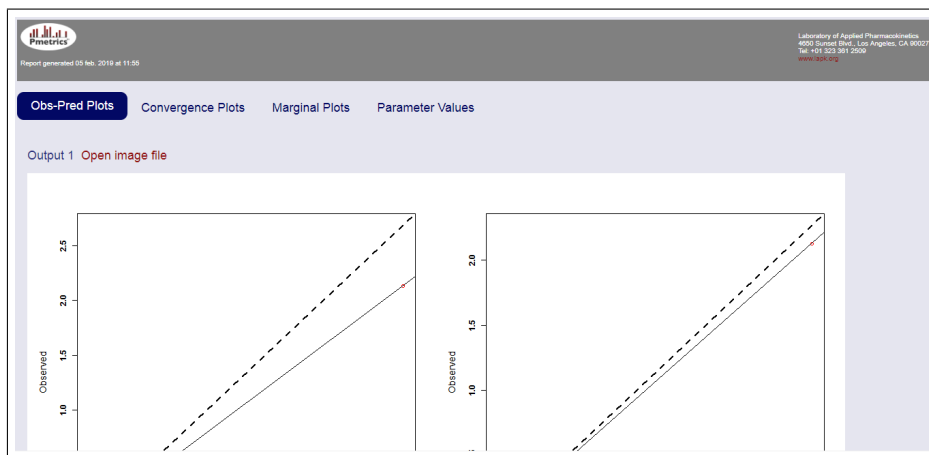


Figura 8: Resultados Pmetrics.

Este informe es el que Pmetrics (software farmacocinético) genera por defecto. Puede consultar más información para la correcta interpretación de este informe en <http://www.lapk.org/pmetrics.php>. Este informe es independiente a los resultados generados por la aplicación “Optimización irinotecan”.

Una vez los cálculos hayan finalizado, podrá cerrar la shell cerrando la ventana o presionando cualquier tecla como indica el mensaje y podrá cerrar el informe generado por Pmetrics si no desea extraer información del mismo.

Paso 3: Clique el siguiente botón para completar la carga de datos. Para completar la correcta carga de datos clique el botón del Paso 3 y si la carga es correcta aparecerá un tick verde indicándolo (ver Figura 9). Es importante presionar este botón para finalizar la correcta carga de datos.

Figura 9: Carga de datos completa.

Reset: El botón “Reset” permite resetear completamente la información de la Opción 1. Así podrá incluir información de nuevos pacientes en la aplicación. Recuerde que si ambas opciones están completas la aplicación selecciona la información de la Opción 1 por defecto. Por lo que si quiere hacer uso de la Opción 2 recuerde resetear la información aportada anteriormente en la Opción 1.

4.2.2 Opción 2

Si posee los parámetros farmacocinéticos del paciente estimados inclúyalos en esta opción. Los valores que deben rellenarse en esta opción son:

- AUC CPT-11 ($\mu\text{gh/mL}$): Valor del área bajo la curva de CPT-11 del ciclo de tratamiento.
- AUC SN-38 ($\mu\text{gh/mL}$): Valor del área bajo la curva de SN-38 del ciclo de tratamiento.
- AUC SN-38-G ($\mu\text{gh/mL}$): Valor del área bajo la curva de SN-38-G del ciclo de tratamiento.
- CMAX CPT-11 ($\mu\text{g/mL}$): Valor de la concentración máxima de CPT-11 del ciclo de tratamiento.
- CMAX SN-38 ($\mu\text{g/mL}$): Valor de la concentración máxima de SN-38 del ciclo de tratamiento.
- CMAX SN-38-G ($\mu\text{g/mL}$): Valor de la concentración máxima de SN-38-G del ciclo de tratamiento.

5 Resultados

Clique el botón “Ver resultados” para obtener los resultados de su paciente. Estos resultados pueden dividirse en dos partes diferenciadas (Resultados PK y Predicción de toxicidades). Este software es una herramienta de apoyo a la toma de decisiones clínicas, por lo tanto el especialista responsable deberá tomar las decisiones pertinentes de acuerdo a su razonamiento clínico y nunca en función únicamente de lo que la herramienta prediga.

5.1 Resultados PK

Los resultados farmacocinéticos muestran las áreas bajo la curva (AUC) y las concentraciones máximas de CPT-11, SN-38 y SN-38-G para dicho paciente.

5.2 Predicción de toxicidades

Los resultados predictivos de las toxicidades muestran si el paciente introducido en la aplicación, a partir de sus características, desarrollará un grado alto o bajo de tres toxicidades, diarrea tardía, neutropenia y leucopenia.

- Grado bajo: Alta probabilidad de sufrir **bajos grados de toxicidad** (grados 0, I o II, según CTC).
- Grado alto: Alta probabilidad de sufrir **altos grados de toxicidad** (grados III o IV, según CTC).

5.3 Descargar resultados

Clicando el botón “Descargar resultados” podrá descargarse un informe con los resultados del paciente introducido en la aplicación. En él podrá ver los datos introducidos en la aplicación (si alguno de los datos a introducir se ha dejado con valor cero, se mostrará el valor que la aplicación a tomado por defecto) y los resultados generados (Resultados PK y Predicción de toxicidades). Además, si ha introducido los “Datos PK” a partir de la Opción 1, en el informe podrá ver los perfiles concentración-tiempo predichos de CPT-11, SN-38 y SN-38-G para su paciente a partir de las concentraciones cuantificadas.

Para descargar correctamente el informe de resultados debe haberse clicado anteriormente el botón “Ver resultados”.

Agradecimientos

Proyecto cofinanciado por la Ayuda para Doctorados Industriales del Ministerio de Economía, Industria y Competitividad (Ref. DI-15-07511).

Referencias

- Neely, M.N., van Guilder, M.G., Yamada, W.M., Schumitzky, A., Jelliffe, R.W. Accurate Detection of Outliers and Subpopulations With Pmetrics, a Nonparametric and Parametric Pharmacometric Modeling and Simulation Package for R. *Therapeutic Drug Monitoring* 2012; 34:467–476.
- Oyaga-Iriarte, E., Insausti, A., Sayar, O., Aldaz A. Population pharmacokinetic model of irinotecan and its metabolites in patients with metastatic colorectal cancer. *European Journal of Clinical Pharmacology* (2019); 75:529-542. DOI:10.1007/s00228-018-02609-6.
- Oyaga-Iriarte, E., Insausti, A., Sayar, O., Aldaz A. Prediction of irinotecan toxicity in metastatic colorectal cancer patients based on machine learning models with pharmacokinetic parameters. *Journal of Pharmacological Sciences* (2019); In Press. DOI:10.1016/j.jphs.2019.03.004.

APÉNDICE I

Carta de aceptación

Asunto **[JPHS] Your Submission 18439FPR1**
De <em@editorialmanager.com>
Remitente <em.jpshs.0.621eb9.b5be5825@editorialmanager.com>
Destinatario Esther Oyaga-Iriarte <eoyaga@pharmamodelling.com>
Responder a <jps.editorialoffice@elsevier.com>
Fecha 25-03-2019 03:42

Ref.: Ms. No. 18439FPR1

Prediction of irinotecan toxicity in metastatic colorectal cancer patients based on machine learning models with pharmacokinetic parameters

Esther Oyaga-Iriarte; Asier Insausti; Onintza Sayar; Azucena Aldaz

Journal of Pharmacological Sciences

Dear Oyaga-Iriarte,

I am pleased to tell you that your work has now been accepted for publication in Journal of Pharmacological Sciences.

It was accepted on 2019-03-24 22:42:47

Thank you for submitting your work to this journal.

With kind regards

Kiyofumi Yamada, Ph.D
Editor-in-Chief
Journal of Pharmacological Sciences

[Comments from Editorial Office]

Your paper has been accepted for publication. You will receive a payment invitation for the publication fee. Please remind that your paper is not published until the payment is completed.

If you have any questions, please contact the editorial office below.

JPS Editorial Office
E-mail: jps.editorialoffice@elsevier.com

In compliance with data protection regulations, you may request that we remove your personal registration details at any time. (Use the following URL: <https://www.editorialmanager.com/jpshs/login.asp?a=r>) Please contact the publication office if you have any questions.

