



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

REVISIÓN SISTEMÁTICA DE MODELOS FARMACOCINÉTICOS POBLACIONALES DE LA MITOMICINA C COMO TRATAMIENTO ANTINEOPLÁSICO

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Junio 2023

Autor: Nuria Borrás Poveda

Modalidad: Revisión bibliográfica

Tutor/es: Amelia Ramón Lopez

ÍNDICE

RESUMEN	3
1. Patología.....	4
2. Tratamiento.....	10
3. Farmacocinética.....	14
OBJETIVO.....	15
MATERIALES Y MÉTODOS	15
1. Diseño.....	15
2. Fuentes de obtención de datos.....	15
3. Tratamiento de la información.....	15
4. Selección final de los artículos.....	16
RESULTADOS	17
DISCUSIÓN	22
• Cmax.....	26
• AUC.....	27
• CL.....	29
• T1/2.....	29
• Vd.....	30
CONCLUSIONES	35
BIBLIOGRAFÍA	36



RESUMEN

Introducción: El cáncer se trata de una patología en la que las células presentan un crecimiento anómalo y continuado evitando los mecanismos de control del organismo. El fármaco conocido como mitomicina C se trata de un antibiótico antitumoral que interviene en la biosíntesis del ADN de dichas células disminuyendo el proceso de formación tumoral. Es de elevada importancia optimizar el tratamiento de dicha patología ya que dispone de una elevada incidencia y severidad.

Objetivo: Se pretende comparar los estudios que aplican modelos farmacocinéticos poblacionales de mitomicina C.

Materiales y métodos: En el presente estudio se lleva a cabo una revisión sistemática en la que se centra en la búsqueda de la bibliografía científica existente acerca de los modelos farmacocinéticos poblacionales de mitomicina C, para ello se emplearon distintas bases de datos.

Resultados: Una vez se procedió con la búsqueda se partieron de unos 305 artículos que tras aplicar criterios de inclusión y exclusión se obtuvieron 12 estudios.

Discusión y conclusiones: Se procedió a realizar un análisis entre los 12 estudios finalmente seleccionados, para ello se decidió clasificar artículos según se empleaba un modelo farmacocinético compartimental o no compartimental. Como 11 de los estudios siguen una cinética no compartimental se decidió llevar a cabo una comparación de dichos artículos según sus parámetros farmacocinéticos. Mientras que el estudio de cinética compartimental se expuso sus métodos y parámetros cinéticos obtenidos con el fin de observar que dicho estudio en comparación era el que mejor modelo farmacocinético aplicaba.

INTRODUCCIÓN

1. Patología

El cáncer es un grupo de patologías que se manifiesta mediante un crecimiento anómalo de células y continuado de clones de éstas que son capaces de evitar los distintos mecanismos de control del organismo, por tanto, este conjunto de células tiende a la invasión de los tejidos del organismo y a la formación de metástasis⁽¹⁾. Este tipo de patología no es característica de ninguna zona específica del cuerpo ya que se puede desarrollar en las distintas zonas desde la piel, sangre hasta órganos más internos como hígado, corazón... Una vez el tumor localizado se empieza a multiplicar de forma descontrolada hacia otros lugares adyacentes del organismo formando metástasis es cuando la situación de enfermedad es compleja, dificultando el tratamiento y provocando en numerosas ocasiones la muerte⁽²⁾. El cáncer es una de las principales enfermedades que causan mayor número de muertes a nivel mundial, en 2020 este supuso unas 10 millones de defunciones⁽²⁾.

El adenocarcinoma de páncreas es uno de los tipos de cáncer que tiene un mayor pronóstico de muerte, la esperanza de vida una vez se ha diagnosticado dicha patología es de 1,5 años y la tasa de supervivencia a los 5 años en los pacientes que lo padecen supone el 7% ⁽³⁾. Este tipo de neoplasia es consecuencia de la progresión de la enfermedad, que se observa en factores pronósticos malignos entre los que destacan la invasión perineural y linfovascular, además de provocar metástasis en los ganglios linfáticos⁽⁴⁾.

El origen del adenocarcinoma tiene lugar a partir de la formación de células displásicas con elevada frecuencia y atipia en el conducto pancreático. A medida que aumenta el número de estas células se observa una mayor relación hacia la progresión del carcinoma. El grado de atipia viene determinado por una clasificación caracterizada por los niveles leve, moderado y grave, las características a medir son el área nuclear, la longitud nuclear, la relación nucleocitoplasmática, la polaridad nuclear y el coeficiente nuclear ($Q = 4\pi S/L^2$, en el Q es el coeficiente nuclear, S el área nuclear y L la longitud del perímetro nuclear).

Por otro lado, normalmente este tipo de carcinoma se relaciona en el 90% de los casos con mutaciones de tipo KRAS en las células displásicas que suponen un bajo

grado de progresión hacia carcinoma. También se pueden expresar moléculas supresoras de tumores del tipo p16 asociado con un bajo grado de displasia y p53 o SMAD4 con un alto grado de progresión a displasia, lo que indica que la expresión molecular de estos factores es importante para la conversión a carcinoma⁽³⁾.

En cuanto a los signos y síntomas que pueden producirse al padecer dicho tumor son dolor epigástrico, náuseas y vómitos, diabetes mellitus, ictericia, dorsodinia, pérdida de peso, hipoglucemia, erupción cutánea, sangrado gastrointestinal, sudoración nocturna entre otros⁽⁵⁾.

Según la American Joint Committee on Cancer en la 8ª edición el adenocarcinoma de páncreas se puede clasificar en 4 estadios⁽⁴⁾. El estadio IA en el que el tumor dispone de un diámetro máximo de 2 cm y no presenta metástasis, al igual que ocurre con el estadio IB pero en este caso el tumor mide de 2-4 cm. Por otro lado se distingue el estadio IIA en el que la neoplasia mide más de 4 cm y no presenta metástasis, mientras que el estadio IIB el tumor puede medir < 2 o < 4 cm y presentar metástasis de 1-3 nódulos linfáticos. Posteriormente se encuentra el estadio III en el que el tumor dispone de metástasis en más de 4 nódulos linfáticos y por último el IV estadio y por tanto el más agresivo en el que la neoplasia presenta metástasis generalizada a nivel del organismo⁽⁶⁾.

El adenocarcinoma de estómago, es el sexto tipo de cáncer más frecuente que afecta a la población y supone el tercer tipo de tumor con mayor causa de muerte debida al cáncer⁽⁷⁾. Normalmente se suelen observar 1.000.000 de casos nuevos y supone unas 80.000 muertes anuales lo que supone una importante carga a nivel de la salud pública.

El carcinoma de estómago se puede clasificar según sea de tipo intestinal (cuyo crecimiento es de tipo glandular), el difuso (no presenta crecimiento glandular) y un tercer nivel que es aquel que dispone características de ambos subtipos de carcinoma⁽⁸⁾.

La etiología de este cáncer es un proceso complejo y multifactorial, debido a la combinación de procesos genéticos y factores medioambientales⁽⁹⁾. Se sabe que la progresión a carcinoma surge a partir de un proceso de gastritis. Se sabe que este proceso es originado de forma indirecta por *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) tras una

previa infección, que produce una posterior gastritis debido a la activación del sistema inmunitario y progresa a cáncer cuando tiene lugar una atrofia gástrica. Este tipo de atrofia se acompaña por un cuadro caracterizado por la reducción de la secreción ácida que deriva en hipergastrinemia. Por tanto la infección por *H.pylori* puede derivar en carcinoma de tipo intestinal debido a la estimulación de la proliferación de la célula madre de la gastrina o a través de la célula Reg, mientras que también puede derivar en carcinoma de tipo difuso por origen en la célula ECL⁽⁸⁾.

El cáncer de ano se trata de un tumor de baja prevalencia según las estadísticas nivel global de cáncer con una media de 48.541 casos anuales y con una mortalidad elevada que supone 1 de cada 2,5 pacientes con cáncer de ano, aunque esta patología ha mejorado su pronóstico en estos últimos años disminuyendo así la mortalidad debido a las mejoras en diagnóstico y tratamientos. En situaciones de metástasis la supervivencia al igual que en otros tipos de cáncer se encuentra disminuida⁽¹⁰⁾.

De forma general el cáncer de ano tiene origen a nivel anatómico en el canal anal y se pueden diferenciar dos tipos principales el adenocarcinoma anal y el carcinoma de células escamosas (ACSS), el desarrollo de este tipo de tumor suele deberse a la presencia de oncogenes del virus del papiloma humano (VPH). Especialmente el genotipo VPH-16 es el que mayor riesgo tiene de derivar en carcinoma. De forma adicional también puede surgir debido a un proceso de supresión inmunitaria farmacológica, lo que ocurre en pacientes recién trasplantados, también en situaciones de inmunosupresión provocadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el tabaco o infecciones de transmisión sexual. Sobre todo se ha observado que hay una mayor incidencia de este tumor en la población puede ser originada por una mutación genómica asociada a PIK3CA, una mutación también encontrada en otros tipos de tumores como de pulmón, colon⁽¹¹⁾...

El cáncer anal puede presentar distintos tipos de estadios según la AJCC que engloban del 0-IV de menor a mayor gravedad. El estadio 0 comienza con el carcinoma in situ. A medida que se va evolucionando el transcurso de la enfermedad el tumor es más agresiva y pasa tener una limitación de tamaño de unos 2cm (estadio I) y sin ningún tipo de metástasis hacia la diseminación a nódulos

linfoides como en el estadio IIIB y posteriormente tiene lugar la diseminación generalizada por el organismo que se corresponde con el estadio IV⁽¹²⁾.

En cuanto a los signos y síntomas característicos es común observar en la biopsia una displasia escamosa normalmente que evoluciona a una neoplasia intraepitelial anal que suele ser asintomática, por lo que complica el diagnóstico. Comúnmente se puede diagnosticar la neoplasia tras un proceso intervencionista como una hemorroidectomía⁽¹³⁾.

El cáncer de mama es un cáncer en el que tiene lugar el crecimiento descontrolado y anómalo de las células del epitelio glandular de las mamas que se encuentran en los lobulillos⁽¹⁴⁾. Se trata de uno de los tipos de cáncer más frecuente entre las mujeres que suele reportar una gran cantidad de nuevos casos anualmente. Este tipo de cáncer también puede afectar a hombres pero ocurre en un 1% de los casos y la tasa de muerte en ambos sexos es baja⁽¹⁵⁾. Se trata del 2º tipo de cáncer a nivel mundial con mayor prevalencia según las estadísticas globales de cáncer en 2018 con una incidencia 2.088.849 nuevos casos anuales y una mortalidad que suele aproximarse a las 700.000 muertes anuales⁽¹⁰⁾. La mortalidad debida al cáncer de mama se encuentra disminuida debido a la existencia de programas de cribado como la mamografía y a la evolución de los tratamientos antineoplásicos.

Este tipo de cáncer es característico de manifestarse mediante la formación de un nódulo palpable en la mama que no suele catalogarse como doloroso, suele tener una consistencia endurecida en comparación con el resto de tejido glandular, de forma adicional también puede darse lugar a una alteración en la piel de la zona o incluso se puede producir la retracción del pezón.

La clasificación del cáncer de mama viene determinado por el sistema TNM en el que T es el tamaño del tumor, N es la generación de metástasis hacia los nódulos linfoides y M hace referencia a la formación de metástasis a nivel generalizado del organismo. Según este sistema se pueden distinguir 4 estadios⁽¹⁴⁾.

El carcinoma de pulmón no microcítico (NSCLC) es uno de los cánceres a nivel mundial que de forma más frecuente es diagnosticado, además supone la primera causa de muerte por cáncer en ambos sexos, en el caso de las mujeres la incidencia de este está aumentando constantemente⁽¹⁶⁾. En 2018 según las

estadísticas globales de cáncer se detectaron 2.093.876 millones de nuevos casos del tumor anuales entre los cuales 1.761.007 de estos casos fallecieron por lo que la mortalidad es demasiado elevada, debido a ese aumento de la incidencia y la mortalidad es un problema que debe prevenirse o evitarse en la medida de lo posible desde el punto de vista de la salud pública⁽¹⁰⁾.

Respecto a los síntomas más característicos se suele padecer cansancio, pérdida del apetito, hemoptisis, tos seca con presencia o ausencia de flema, disnea precedida por una atelectasia o por la invasión pleural por parte del tumor, dolor cuando el tumor se aproxima a las estructuras óseas. De forma común se pueden dar esta sintomatología aunque en determinadas ocasiones estos pueden ser inespecíficos y ser compatible por tanto por un cuadro sintomatológico de algún otro tipo de patología⁽¹⁷⁾.

Respecto a la estadificación de este tipo de tumor sigue la clasificación según el sistema TNM que se trata de una escala de clasificación anatómica, al igual que el resto de tumores que se han mencionado anteriormente, donde T hace referencia al tamaño del tumor, N hace referencia a la diseminación hacia los nódulos linfoides y M que hace referencia a la formación de metástasis. Según este sistema se pueden distinguir 4 estadios principales. Anteriormente se ha comentado el estadiaje de los otros tumores, en este caso la evolución es similar pero difiere en las estructuras que se invaden. Se comienza con la formación del carcinoma in situ y este va invadiendo distintas estructuras. Inicialmente se invade la zona alrededor del pulmón o la pleura visceral, a medida que va evolucionando alcanza la pared torácica, el nervio frénico, la membrana del pericardio, mediastino, corazón, esófago... También se produce diseminación hacia los ganglios linfáticos localizados a nivel intrapulmonar, peribronquial, mediastínicos, clavícula y por último se produce un proceso de metástasis generalizado⁽¹⁸⁾.

Por último, el cáncer de vejiga⁽¹⁹⁾ este de forma común tiene origen en las células transicionales son un tipo de células de elevada importancia para constituir el revestimiento interno de la vejiga. Un síntoma muy característico es la hematuria⁽²⁰⁾, esta hematuria puede ser macroscópica y detectarse a simple vista o mediante un análisis de orina, además la presencia de sangre en la orina no viene acompañada

de dolor al miccionar. También puede tener lugar polaquiuria, disuria, goteo postmiccional acompañado o no de la hematuria⁽²¹⁾.

Haciendo referencia a la epidemiología del cáncer de vejiga según las estadísticas globales de cáncer de 2018, este tipo de tumoración presenta una incidencia de unos 549.393 casos nuevos a nivel anual con unas 199.922 muertes asociadas⁽¹⁰⁾.

Los distintos estadios del cáncer de vejiga también vienen determinados según el sistema de clasificación TNM. Como se ha comentado anteriormente en el estadiaje de los otros tumores, el proceso es bastante similar y evoluciona de la misma manera, lo único que varía son las estructuras que se invaden. Normalmente se ve afectado a nivel inicial el tejido conectivo subepitelial de la vejiga, hasta que va evolucionando e invadiendo la próstata, el útero y la vagina. También se produce diseminación hacia los ganglios linfoides de la pelvis o los ganglios ilíacos y por último el estadio más agresivo que deriva en metástasis generalizada⁽²¹⁾.

2. Tratamiento

El tratamiento del cáncer principalmente consiste en la administración de un tratamiento farmacológico ya que no existe otro tipo de solución no farmacológica para poder hacerle frente. Pero si existen determinadas medidas de prevención que pueden ser útiles para el aspecto ambiental de la patología. Entre las medidas preventivas se distinguen:

- Evitar el consumo de alcohol y tabaco
- Consumir una alimentación saludable rica en verduras, frutas y hortalizas
- Evitar la exposición a la radiación ultravioleta (UV) e ionizantes
- Evitar en la medida de lo posible la exposición al aire exterior e interior contaminante
- Vacunación a los grupos de riesgo frente al virus del papiloma y la hepatitis B

Todos estos factores o hábitos son capaces de promocionar la prevención de la patología del cáncer en mayor o menor medida⁽²⁾.

En cuanto al tratamiento farmacológico del cáncer es imprescindible llevar a cabo un diagnóstico exacto con tal de administrar un tratamiento específico que es

fundamental para poder hacer frente a la enfermedad. Entre los distintos tratamientos para la patología se encuentran intervención quirúrgica, terapia sistémica (quimioterapia, tratamiento hormonal, tratamiento biológico dirigido) y radioterapia. E incluso en algunas ocasiones cuando el cáncer ya se encuentra demasiado avanzado este puede requerir exclusivamente de tratamiento paliativo con tal de reducir los síntomas o el dolor asociado cuando el paciente se encuentra en una situación de no retorno⁽²⁾.

El proceso de llevar a cabo una intervención quirúrgica para el tratamiento del cáncer puede servir para extirpar el tumor al completo, evitando la situación patológica del paciente, para la reducción del tumor en situaciones en las que se puede producir daño de algún órgano y favorece la eficacia de los otros tratamientos y el alivio de los síntomas de cáncer⁽²²⁾.

La radioterapia se trata de un proceso que consiste en administrar una terapia de radiación a dosis altas de esta con el fin de acabar con la situación patológica de cáncer, la radioterapia destruye las células cancerosas o disminuye el crecimiento de estas al producir daños en el ADN, por afectar de forma irreparable, evitando la división de estas células y favoreciendo su apoptosis⁽²³⁾.

La terapia hormonal o endocrina para el tratamiento del cáncer tiene como fin disminuir o enlentecer el crecimiento del tumor, que requiere del uso de hormonas para poder desarrollarse, esta terapia puede servir para el tto disminuyendo la posibilidad de reaparición o evitando el crecimiento y para aliviar los síntomas. Esta terapia puede consistir en bloquear la producción de hormonas a nivel del organismo para evitar el crecimiento del tumor o mediante la interferencia en el funcionamiento normal del sistema endocrino y por tanto en la función que ejercen las hormonas en el organismo⁽²⁴⁾.

La quimioterapia es un tto indicado para el cáncer que consiste en la administración en monoterapia o concomitante de fármacos con tal de hacer frente a la patología. Este proceso puede llevarse a cabo con un fin terapéutico y erradicar la enfermedad o con tal de aliviar los síntomas asociados mejorando la calidad de vida del paciente con cáncer⁽²⁵⁾.

La mitomicina C es un antibiótico antitumoral que se obtiene a partir del proceso de fermentación de la levadura *Streptomyces caepitosus*. De forma adicional también es capaz de ejercer una acción alquilante bifuncional debido a la formación de puentes inter e intracatenarios en la doble hélice de ADN de las células cancerosas, lo que deriva en la formación de radicales libres, complejos consiguiendo inhibir el proceso de división celular de las células cancerosas mediante la intervención en la biosíntesis del ADN. Este fármaco es considerado como específico de ciclo actuando sobre la fase G₁ y S del ciclo celular^{(1) (19)}.

La mitomicina es un antibiótico antitumoral por lo que sirve para el tratamiento (tto) del cáncer, específicamente se utiliza para el adenocarcinoma de páncreas ya sea metastásico o refractario, adenocarcinoma de estómago avanzado o metastásico refractario, cáncer de ano en tto combinado, cáncer de pulmón no microcítico estadio III irresecable o estadio IV de forma conjunta con cisplatino, en cáncer de mama avanzado o refractario por la diseminación a metástasis y en el cáncer superficial de vejiga resecado parcialmente como terapia o en resecaos al completo como tto adyuvante. En estos casos el fármaco se puede hacer uso tanto en monoterapia como en tratamiento de combinación y sobre todo en situaciones de tumor resistente a terapia.

Respecto a las reacciones adversas presentan una mayor incidencia siempre y cuando la dosis supere los 50 mg/m², entre estas destacan trastornos del sistema inmune, de la piel, vasculares, gastrointestinales, renales y urinarios, sistema nervioso, respiratorios, torácicos, de la sangre, sistema linfático y trastornos generales y de la zona de inyección del fármaco.

Estas reacciones pueden clasificarse de la siguiente manera; muy frecuentes (MF) en la que la reacción se manifiesta en 1 de cada 10 casos, frecuentes (F) entre 1 de cada 10-100 casos, poco frecuentes (PF) 1 caso de 100-1000 pacientes, raras (R) 1 de cada 1000-10000 casos y muy raras (MR) en más de 1 de cada 10000.

Tabla 1: Reacciones adversas mitomicina C ⁽¹⁹⁾	
Trastornos del sistema inmune	(F) Fiebre, prurito

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	(F) Alopecia, prurito, necrosis
Trastornos gastrointestinales	(MF) Náuseas, vómitos (F) Anorexia, úlcera bucal
Trastornos vasculares	(F) Tromboflebitis
Trastornos renales y urinarios	(F) aumento de creatinina sérica y nitrógeno en sangre Toxicidad renal que requiere de monitorización
Trastornos del sistema nervioso	(F) Parestesia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	(PF-R) Hemoptisis, disnea, tos pneumonia Toxicidad pulmonar
Trastornos de la sangre y sistema linfático	(MF) Anemia aplásica, trombocitopenia, leucopenia (PF) Anemia Mielosupresión que requiere de monitorización
Trastornos generales y en la zona de inyección	Ulceración local y celulitis relacionado con la administración, sangrado, erupción, visión borrosa, confusión, síndrome urémico hemolítico, somnolencia (R) Debilidad general, letargia

En cuanto a las interacciones terapéuticas que pueden surgir tras la administración conjunta se ha descrito cardiotoxicidad tras la administración de doxorubicina.

Broncoespasmo tras la administración con alcaloides de la Vinca y en administración concomitante con fluorouracilo o tamoxifeno se puede potenciar el desarrollo de síndrome urémico hemolítico.

Haciendo referencia a los aspectos farmacocinéticos de la mitomicina dispone de una semivida de eliminación aproximada de 17 minutos tras la administración de una dosis de 30 mg, alcanzando una concentración máxima (c_{max}) de 2,4 microgramos/mL. El aclaramiento tiene lugar mediante metabolización hepática. De forma adicional el aclaramiento resulta inversamente proporcional a la c_{max} dado que tiene lugar una saturación de las vías de degradación. El 10% de la dosis es excretada por vía renal, debido a que la vía metabólica es fácilmente saturable a dosis pequeñas de fármaco lo que implica que la eliminación renal se encuentra favorecida a medida que se aumenta la dosis.

La mitomicina se encuentra contraindicada en aquellos pacientes que presenten reacciones de hipersensibilidad al principio activo (PA) o algún excipiente (E), cuando se predisponga de las siguientes afecciones como trombocitopenia, alteraciones en la coagulación, aumento de la tendencia de hemorragia, en pacientes con alteración en la función renal que requiere de monitorización, embarazadas y lactantes. Tras la administración del fármaco con el fin de llevar a cabo la disminución de la dosis para cesar el tto, se han descrito situaciones de mielosupresión acumulativa por lo que en estas situaciones se debe de evaluar la seguridad en el paciente y llevar a cabo un control mediante un hemograma, por lo que si el paciente experimenta algún efecto tóxico debe reducirse la dosis de forma progresiva con tal de evitar la inducción de mielosupresión acumulativa.

Tras un suceso de sobredosis de mitomicina la común es que se produzca un aumento de las reacciones adversas frecuentes como son fiebre, náuseas, vómitos... Respecto al perfil de seguridad de la mitomicina en estudios preclínicos muestran que los efectos tóxicos suelen ser afecciones sobre la médula ósea y sangre periférica, hematológicas y orgánicas como atrofas, daño tubular a nivel celular y puede disponer de acción genotóxica, mutágena, carcinogénica y clastogénica⁽¹⁹⁾.

3. Farmacocinética

La farmacocinética es la ciencia que se encarga de estudiar la evolución temporal de las concentraciones plasmáticas de los fármacos en el organismo. La farmacocinética también es conocida como conjunto de procesos LADME, que engloba acciones relacionadas como la liberación del fármaco desde la forma farmacéutica, la absorción de este a través de las barreras biológicas, la distribución del fármaco a los distintos tejidos, la metabolización de este favoreciendo la conversión de la molécula original en otras biomoléculas con tal de descomponerla y favorecer el desecho de esta y por último el proceso de excreción a través de los principales órganos (riñones, hígado...) con el fin de eliminar la molécula del organismo⁽¹⁾. El objetivo que tiene esta ciencia es explicar las concentraciones plasmáticas mediante la determinación de parámetros farmacocinéticos que caracterizan a los modelos farmacocinéticos.

Una vez que se han determinado dichos parámetros farmacocinéticos, se puede conocer cuál es la pauta posológica que consigue el máximo efecto terapéutico con la mínima toxicidad, optimizando así el proceso de la terapia farmacológica⁽²⁶⁾.

OBJETIVO

El presente trabajo trata de llevar a cabo una revisión bibliográfica acerca de estudios que incluyan modelos farmacocinéticos poblacionales de mitomicina C en pacientes con patología cancerosa.

MATERIALES Y MÉTODOS

1. Diseño

El presente estudio ha sido desarrollado mediante una búsqueda sistemática en las distintas bases de datos con un posterior estudio descriptivo de los artículos encontrados de la bibliografía.

2. Fuentes de obtención de datos

Las bases de datos que se emplearon de forma directa y acceso, vía internet, para llevar a cabo la búsqueda sistemática de la bibliografía obtenida fueron las que se enuncian a continuación, todas relacionadas con el ámbito de las ciencias de la salud; MEDLINE (vía Pubmed), Embase y Cochrane Library.

3. Tratamiento de la información

Durante el proceso de definición de búsqueda de la ecuación, se hizo uso del DeCS (Descriptores en Ciencias de la Salud) desarrollado por la Regional Library of Medicine.

Se efectuó el uso adecuado de los siguientes términos "Mitomycin", "Neoplasms" y "Pharmacokinetics" como descriptores y como parte del texto en el campo de registro de título y resumen, en el caso del conjunto de términos enunciados con anterioridad. De modo que la ecuación final de búsqueda se realizó con el fin de desarrollar y alcanzar el objetivo de estudio en la base de datos MEDLINE (vía Pubmed), haciendo uso del filtro: «Humans».

A continuación se muestra la ecuación final obtenida:

```
("Mitomycin"[MeSH Terms] OR "Mitomycin"[Title/Abstract]) AND ("Neoplasms"[MeSH Terms] OR "neoplasm*"[Title/Abstract]) AND ("Drug Monitoring"[MeSH Terms] OR "Drug Monitoring"[Title/Abstract] OR "Pharmacokinetics"[MeSH Terms] OR "pharmacokinetic*"[Title/Abstract]) AND (humans[Filter])
```

La estrategia de búsqueda recién mencionada se ha adaptado al resto de bases de datos consultadas. La búsqueda final se desarrolló en febrero de 2023 y se contempló con el análisis del listado bibliográfico de los artículos seleccionados.

Con el objetivo de poder ampliar la búsqueda a las distintas bases de datos consultadas, Cochrane library y Embase, se adaptaron las ecuaciones de búsqueda.

En el caso de Cochrane library la ecuación final obtenida fue:
(("neoplasms"):ti,ab,kw OR MeSH descriptor: [Neoplasms] explode all trees) AND
(("mitomycin"):ti,ab,kw OR MeSH descriptor: [Mitomycins] in all MeSH products)
AND (("pharmacokinetics"):ti,ab,kw OR MeSH descriptor: [Pharmacokinetics]
explode all trees)

Por otro lado, en el caso de la base de datos consultada Embase la ecuación de búsqueda final, fue la siguiente: neoplasms AND 'mitomycin'/exp AND 'pharmacokinetics'/exp AND 'human'/de

4. Selección final de los artículos

Para la realización del estudio descriptivo se han seleccionado los artículos según unos criterios de inclusión, entre los cuales destacan:

- Artículos con idioma preferente español e inglés
- Artículos que se ajusten al objetivo de la búsqueda (modelos aplicados en farmacocinética poblacional de mitomicina C)
- Artículos originales publicados en revistas indexadas o revisadas por pares

Por otro lado, se han excluido todos aquellos artículos, en función de los siguientes criterios de exclusión:

- Artículos que no realizaban un análisis farmacocinético de mitomicina C en humanos, es decir, que no se desarrollen en animales o in vitro
- Artículos que basan su tipo de estudio en revisiones sistemáticas
- Artículos que no pudieron recuperarse a texto completo del artículo
- Estudios en los que se incluyen principios activos que difieren del fármaco objetivo (mitomicina C)

RESULTADOS

Tras la realización de la búsqueda bibliográfica según los criterios de búsqueda mencionados con anterioridad, se consiguió recuperar en las bases de datos alrededor de unas 305 referencias totales. De estos diferentes artículos encontrados unos 243 (79,67%) corresponden con la base de datos MEDLINE. En la base de datos Cochrane Library se obtuvieron unos 24 artículos (7,87%). Por último, en Embase una base de datos biomédica se lograron recopilar unos 38 artículos (12,46%).

En la base MEDLINE se recopilaron unos 243 artículos de los cuáles 21 se ajustan al objetivo principal del estudio y cumple con los criterios de inclusión preestablecidos, por lo que se adicionaron en la selección final de las referencias.

Por otro lado, en Cochrane Library se observaron unos 24 artículos totales tras plantear la ecuación de búsqueda. Entre esos 24 artículos unos 12 de éstos eran duplicados, los otros 12 artículos restantes eran artículos nuevos encontrados en MEDLINE, 12 de los nuevos artículos se descartaron dado que no cumplían con los criterios de inclusión.

Por último, en Embase se contabilizaron unos 38 artículos entre estos, 2 artículos se encontraban duplicados y se descartaron 19 de ellos dado que se trataban de revisiones, en este caso no se logró adicionar ningún artículo a la selección final, ya que ninguno cumplía el objetivo de la búsqueda.

Por lo que finalmente en la selección final y definitiva de los artículos se lograron contabilizar 21 artículos distribuidos en MEDLINE y que a continuación serán analizados según los criterios de inclusión/exclusión con el fin de poder obtener una buena selección final de acuerdo al objetivo final de esta revisión sistemática.

Adicionalmente se recopilaron un total de 3 artículos mediante búsqueda manual. Finalmente no se seleccionó ninguno de ellos dado que no se ajustaban a los criterios de inclusión y exclusión propuestos según el objetivo de la revisión.

Figura 1: Identificación y selección de estudios

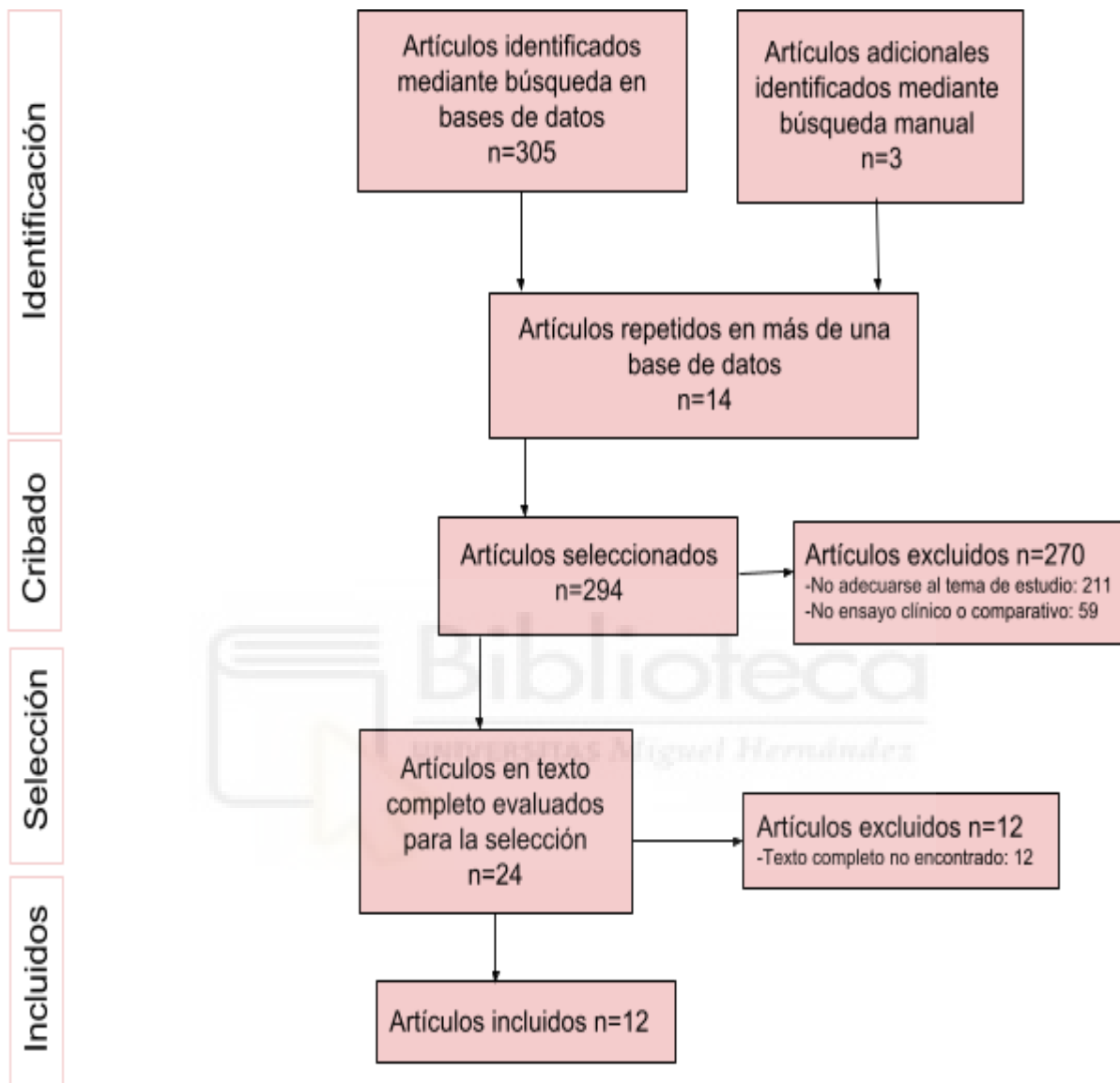


Tabla 2: Características de los estudios seleccionados en relación con la modelos farmacocinéticos poblacionales de mitomicina C

Autor, año	País	Pacientes nº, sexo y edad	Periodo de Intervención	Tipo de neoplasia	Resultado obtenido de la intervención
Guadagni S et al (5), 2017 ⁽²⁷⁾	Universidad de L'Aquila Italia	GI I: 3/5 , EM= 51,89 GI II: 3/7 , EM= 67,39	No disponible	Cáncer rectal recurrente irresecable	La concentración de mitomicina es mayor en perfusión percutánea en sangre periférica. De forma adicional, no se han observado diferencias significativas entre ambos métodos a la hora de los resultados obtenidos tras la evaluación farmacocinética
Pharm VK et al (7), 2015 ⁽²⁸⁾	Estrasburgo, Francia	45 pacientes 20/25 EM= 53,5	8 años	Adenocarcinoma colorectal	Se observó una neutropenia del 40% y una correlación directa existente entre la aparición de neutropenia y su gravedad con la administración de MMC
Milla P et al (5), 2014 ⁽²⁹⁾	Turín Italia	11 pacientes 9/2 EM= 65	12 meses	Carcinoma superficial de vejiga	Tras el análisis farmacocinético de la MMC se observó que la cmax supone un valor menor al umbral de toxicidad
Meyer F et al (5), 2005 ⁽³⁰⁾	Alemania	17 pacientes 6/11 EM= 18-75	No disponible	Carcinoma pancreático metastásico o irresecable	Se obtuvieron unos valores elevados de MMC, tras el estudio farmacocinético que alcanzaron el rango de toxicidad
Rump A.F.E et al (6), 2002 ⁽³¹⁾	Alemania	GI I: 7/8; EM= 65,1 GI II: 4/3; EM= 64,4 GI III: 2/1 EM= 63,3	No disponible	Carcinoma colorrectal, de estómago, de mama y colangiocelular	No se observaron diferencias significativas entre la literatura existente y la administración de MMC en microesferas
Van Ruth S. et al (5), 2004 ⁽³²⁾	Amsterdam, Holanda	47 pacientes 19/28 EM= 54	No disponible	Carcinomatosis peritoneal o colorectal	Tras la comparación de los perfiles de MMC mediante modelos farmacocinéticos compartimentales, se consiguió aislar una relación entre la disminución de leucopenia y el valor de AUC en plasma

Cerretani D. et al (9), 2001 ⁽³³⁾	Siena, Italia	10 pacientes 6/4 EM= 44-65	40 días	Metástasis hepática derivada de carcinoma colorrectal	Tras la obtención de los distintos parámetros farmacocinéticos se detectó que en el modelo empleado se observa un aumento del aclaramiento total y una disminución del AUC en comparación con modelos intravenosos periféricos o con modelos locorreregionales intraarterial
Guadagni S. et al (8), 2001 ⁽³⁴⁾	Milán, Italia	11 pacientes 9/2 EM= 58,18	12,2 meses	Cáncer rectal recurrente	Una vez realizado el análisis mediante el estudio farmacocinético de la concentración de MMC se extrapolo para obtener los valores estadísticos del ratio de respuesta, media de supervivencia, progresión de la enfermedad...
Rump A.F.E et al (9), 1996 ⁽³⁵⁾	Alemania	12 pacientes	No disponible	Metástasis hepática y colorectal	La evaluación de los valores observados en farmacocinética no se detectaron diferencias significativas entre la literatura existente
Toshimichi M. (3), 1992 ⁽³⁶⁾	Tokio, Japón	14 pacientes 7/7 EM= 55,6	No disponible	Patología neoplásica	El paciente de mayor edad (69 años) tras la evaluación farmacocinética padeció una severa mielosupresión probablemente asociada al elevado AUC de MMC
Goldberg JA. et al (6), 1990 ⁽³⁷⁾	Tokio, Japón	6 pacientes	6 semanas	Metástasis colorrectal y hepática	La administración de la MMC microencapsulada supuso una exposición sistémica disminuida
Andersson M. et al (9), 2009 ⁽³⁸⁾	Suecia	36 pacientes EM=60	35 días	Cáncer colorrectal y hepático	La administración de MMC en forma de microesferas degradables de almidón, obtuvo unos valores de AUC disminuidos y un valor de T _{1/2} que no se modificó
GI= Grupo de investigación; H/M = Número hombre/ número mujer; EM= Edad media. MMC = Mitomicina C					

DISCUSIÓN

Como se ha mencionado anteriormente, se partió de una búsqueda inicial total de unos 308 artículos que resultó en una selección final de 12 artículos que se ajustaban según los criterios de inclusión y exclusión al objetivo principal del estudio. Dentro de los 12 artículos finales seleccionados se clasificaron en dos grupos según el modelo farmacocinético que aplicaban. Por un lado, se disponen 11 artículos en el que establecen modelos farmacocinéticos no compartimentales y el artículo restante, correspondiente al elaborado por Van Ruth S. et al (5), 2004 que sigue un modelo farmacocinético compartimental⁽³²⁾.

A continuación, se va a llevar a cabo el análisis de los 11 artículos que siguen un modelo farmacocinético no compartimental. Un modelo farmacocinético no compartimental, es aquel que es independiente, es decir, no aplica modelos farmacocinéticos como tal simplemente aplica modelos estadísticos aleatorios del tránsito del fármaco en el organismo, para desarrollar un análisis de las curvas de niveles plasmáticos con el fin de obtener parámetros representativos sin aplicar el término de compartimento. Normalmente se suelen estimar parámetros como tiempo medio de residencia (MRT), aclaramiento plasmático (C_L), área bajo la curva (AUC), tiempo máximo (t_{max}), concentración máxima (C_{max}).

En los distintos estudios se lleva a cabo el cálculo de parámetros farmacocinéticos como el área bajo la curva de concentraciones plasmáticas de fármaco frente al tiempo (AUC) y la concentración máxima de fármaco (C_{max}). Estos parámetros han sido obtenidos a través de la elaboración de las curvas concentración-tiempo, obtenidos durante el estudio mediante el análisis de la concentración plasmática del fármaco a un tiempo determinado. Una vez obtenidos estos valores se ha permitido estimar mediante el uso de distintas fórmulas matemáticas según el planteamiento del estudio los siguientes parámetros farmacocinéticos el aclaramiento (C_L), el volumen de distribución (V_d) y la semivida de eliminación del fármaco ($t_{1/2}$).

En primer lugar, se va a proceder con la comparación de los resultados tras obtenidos a lo largo de estos artículos en términos farmacocinéticos, mostrados en la siguiente tabla.

Tabla 3: Resumen de los parámetros farmacocinéticos obtenidos en los 11 estudios que determinan modelos farmacocinéticos no compartimentales

Autor	Población	Dosis	Tiempo de muestreo	AUC	Cmax	Cl	T1/2	Vd
Guadagni S et al (5), 2017 ⁽²⁷⁾	Cáncer rectal recurrente irresecable	25 mg/m ²	25, 30, 45, 60 y 120 min	<div style="border: 1px solid black; padding: 2px;"> $AUC_{0-120 \text{ cirugía}} = 81,79 \pm 19,01 \mu\text{g min/mL}$ </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px;"> $AUC_{0-120 \text{ percutánea}} = 74,86 \pm 19,21 \mu\text{g min/mL}$ </div>	<div style="border: 1px solid black; padding: 2px;"> $C_{\text{max cirugía}} = 2,66 \pm 0,78 \mu\text{g/mL}$ o 2660 ng/mL </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px;"> $C_{\text{max percutánea}} = 2,88 \pm 0,785 \mu\text{g/mL}$ o 2660 ng/mL </div>	<div style="border: 1px solid black; padding: 2px;"> $C_{\text{L cirugía}} = 0,46 \pm 0,10 \text{ mL/min}$ </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px;"> $C_{\text{L percutánea}} = 0,51 \pm 0,12 \text{ mL/min}$ </div>	<div style="border: 1px solid black; padding: 2px;"> $t_{1/2 \text{ cirugía}} = 39,25 \pm 7,14 \text{ min}$ </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px;"> $t_{1/2 \text{ percutánea}} = 34,63 \pm 3,72 \text{ min}$ </div>	<div style="border: 1px solid black; padding: 2px;"> $V_d \text{ Cirugía} = 26,08 \pm 8,08 \text{ (mg/}\mu\text{g/mL)}$ </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px;"> $V_d \text{ percutánea} = 25,90 \pm 6,24 \text{ (mg/}\mu\text{g/mL)}$ </div>
Pharm VK et al (7), 2015 ⁽²⁸⁾	Adenocarcinoma colorectal	0,8 mg/Kg	30, 45, 60, 90, 150 y 330 min	$AUC_{0-330} = 71 \text{ min mg /L}$ o $71 \mu\text{g min / L}$	-	-	-	-
Milla P et al (5), 2014 ⁽²⁹⁾	Carcinoma superficial de vejiga	40mg	11, 22, 45, 75 y 105 min	-	$C_{\text{max}} = 142 \text{ ng/mL}$	-	-	-
Meyer F et al (5), 2005 ⁽³⁰⁾	Carcinoma pancreático metastásico	20mg/m ²	3, 6, 12, 15 y 20 min perfusión y 25, 30 y 60 min sistémicos	$AUC_{0-60} = 15,12 \pm 9,02 \mu\text{g/mL}$	-	-	-	-
Rump A.F.E et al (6), 2002 ⁽³¹⁾	Carcinoma colorectal Carcinoma	Microesfera	3, 6, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240, 300, 360 min	$AUC_{0-360} = 45533$	$C_{\text{max}} = 981 \pm 174$	$C_{\text{L}} = 600 \pm 21$		$V_d = 0,36 \pm$

	de estómago Carcinoma mamario Carcinoma colangiocelular	almidón= 15 mg/m ² Microesfera almidón 20 mg Microesfera de polivinilalcohol = 20 mg		±1410 µg min / L o 45,533 µg min / L AUC ₀₋₃₆₀ = 28957 ± 3439 µg min / L o 28,957 µg min / L AUC ₀₋₃₆₀ = 29431 ± 2459 µg min / L o 29,431 µg min / L	ng/mL C _{max} = 874 ± 114 ng/mL C _{max} = 913 ± 98 ng/mL	mL/min C _L = 756 ± 96 mL/min C _L = 757 ± 67 mL/min	t _{1/2α} = 10,7 ± 4,1 min t _{1/2β} = 64 ± 7,9 min t _{1/2α} = 8,3 ± 1,9 min t _{1/2β} = 59,8 ± 10,3 min t _{1/2α} = 5,8 ± 0,8 min t _{1/2β} = 50,4 ± 4,1 min	0,11 L/Kg V _d = 0,29 ± 0,06 L/Kg V _d = 0,27 ± 0,03 L/Kg
Cerretani D. et al (9), 2001 ⁽³³⁾	Metástasis hepática derivada de un carcinoma colorrectal	20mg/m ²	0, 2, 5, 7, 15, 30, 45, 60, 120, 180 min	AUC ₀₋₁₈₀ = 251-850 µg h / L o 15,06-51 µg min / L	C _{max} = 708,7 ng/mL	C _L = 35,5 L/h/m ² o 593,33 mL/min/m ²	t _{1/2α} = 4,1 min t _{1/2β} = 62,3 min	V _d = 9,3 L/m ²
Guadagni S. et al (8), 2001 ⁽³⁴⁾	Cáncer rectal recurrente	25mg/m ²	Vena cava 5, 7, 14, 17 y 20 min y vena periférica 5, 7, 14, 17, 20, 25, 30,	AUC ₀₋₂₀ ratio = 13,3 ± 6,5	C _{max} = 2,5 ± 1,19 µg/mL o 2500 ng/mL	C _{LTOT} = 365,9 ± 172,5 mL/min	t _{1/2} = 33,1 ± 6,7 min	V _d = 17,4 ± 8,8 L

			45, 60 y 75 min					
Rump A.F.E et al (9), 1996 ⁽³⁵⁾	Carcinoma colorrectal derivado en metástasis hepática	20mg	360 min	AUC ₀₋₃₆₀ =33531 ± 2777 ng min /mL o 33,531 µg min / mL	C _{max} = 939 ± 107 ng mL	C _L = 8,9 ± 0,4 mL / min Kg	t _{1/2α} = 8,3 ± 1 min t _{1/2β} = 58,6 ± 5,3 min	V _d = 0,28 ± 0,03 L/Kg
Toshimichi M. (3), 1992 ⁽³⁶⁾	Patología neoplásica	8 mg/m ²	5, 10, 15, 30 min y 1, 2, 6, 12, 24 h	AUC ₀₋₂₄ = 0,315 µg h / mL o 18,9 µg min / mL	-	C _L = 35,6 L/h o 593,33 mL/min	t _{1/2α} = 9,9 min t _{1/2β} = 6,9 h	-
Goldberg JA. et al (6), 1990 ⁽³⁷⁾	Metástasis colorrectal y hepática	20 mg	5, 15, 30, 60, 120 min y 6, 8, 12, 24 h	AUC ₀ [∞] = 143 ± 42 ng h /mL o 8,58 µg min / mL	-	C _L = 140 ± 31 L/h o 2333,33 mL/min	t _{1/2α} = 0,39 ± 0,03 h t _{1/2β} = 1,56 ± 0,04 h	V _d = 246 ± 23 L
Andersson M. et al (9), 2009 ⁽³⁸⁾	Cáncer colorrectal y hepático	15 mg/m ² MMC 360 mg DSM	2, 4, 8, 16, 32 min y 1, 2, 4, 6 h	AUC ₀₋₆ MMC + DSM = 102 nmol min / mL o 341,02 µg min / mL	-	-	t _{1/2} MMC + DSM = 36 min	-

Una vez expuestos los datos obtenidos en los distintos estudios de farmacocinética poblacional de mitomicina C, se va a proceder a hacer una comparación de los resultados obtenidos, las similitudes y diferencias según el objetivo principal del estudio, con el fin de hacer un análisis conjunto a nivel farmacocinético de todos los datos.

- C_{max}

El rango de valores de C_{max} obtenido en los distintos estudios fue bastante amplio (142-2660 ng/mL). Esto es debido a la dosis de MMC administrada y de la técnica empleada para la administración de MMC en el paciente, que puede variar en gran medida. C_{max} sólo fue obtenido en 6 de los 12 estudios finales seleccionados, por lo que la comparación sólo va a realizarse en función a esos 6 estudios.

En el estudio de Guadagni S et al (5), 2017⁽²⁷⁾ y en Guadagni S. et al (8), 2001⁽³⁴⁾ en el que se hace uso de perfusión pélvica hipóxica es donde se ha observado una mayor concentración máxima del fármaco en ambos casos se administra una dosis de 25mg/m² y se obtienen unos valores de C_{max} de 2660 y 2500 ng/mL respectivamente. Esto puede ser indicativo de que en la administración de dicha perfusión se alcanza una mayor concentración del fármaco, lo que favorece en mayor medida la afectación de las células tumorales y las no tumorales. Pero al tratarse de este tipo de administración tan peculiar lo que se consigue es que se disponga de una mayor concentración efectiva de fármaco en la zona en la que se encuentra el tumor, disminuyendo los efectos secundarios derivados de la circulación sistémica. Este método de administración de la quimioterapia ejerce efecto exclusivo a nivel de tumores localizados en la zona abdominal y se bloquea la circulación sanguínea hacia esa zona mediante una bomba que favorece la circulación de la sangre hacia otros tejidos evitando el paso por la zona abdominal y por tanto que se transporte el fármaco hacia la circulación sistémica.

Respecto al resto de artículos, se observaron unos valores más elevados de C_{max} en el caso de los estudios Rump A.F.E et al (6), 2002⁽³¹⁾ y Rump A.F.E et al (9), 1996⁽³⁵⁾ esto es debido a la aplicación del método de quimioembolización intraarterial hepática. El objetivo de este procedimiento es prolongar la exposición del fármaco al

tumor, incrementar la absorción del fármaco por parte del tumor y disminuir la exposición sistémica a la MMC. Los resultados obtenidos en ambos estudios fueron $C_{max} = 939 \pm 107$ ng/mL y $C_{max} = 981 \pm 174$ ng/mL (microesferas de polivinilalcohol, D=20 mg), $C_{max} = 874 \pm 114$ ng/mL (microesferas de almidón, D=20 mg) y $C_{max} = 913 \pm 98$ ng/mL (microesferas de almidón, D=15 mg/m²) respectivamente.

Por último, destacar los dos estudios restantes, Milla P et al (5), 2014⁽²⁹⁾ y Cerretani D. et al (9), 2001⁽³³⁾ que obtuvieron los valores más bajos de este parámetro farmacocinético. En el caso de Cerretani D. et al (9), 2001⁽³³⁾ se calculó un valor de $C_{max} = 708,7$ ng/mL. En este estudio se realizó una embolización mediante una infusión hepática en condiciones de hipoxia con el objetivo de aumentar la exposición del tumor a la MMC, además de que en condiciones de hipoxia la MMC aumenta su actividad, por lo que se dispone de una mayor concentración efectiva para las células tumorales. Para finalizar, el estudio de Milla P et al (5), 2014⁽²⁹⁾ obtuvo el menor valor $C_{max} = 142$ ng/mL. Para la realización de este estudio se siguió la metodología de una termo-quimioterapia intravesical basada en el soporte de calor, que este consigue favorecer la absorción del fármaco por parte de las células tumorales.

- **AUC**

El área bajo la curva hace referencia a la relación existente entre la concentración del fármaco en el organismo y un intervalo de tiempo determinado. En estos estudios sobretodo se valora la estimación del valor de AUC con el objetivo de obtener la medida de exposición del fármaco en el organismo por lo que a partir de la obtención de dicho parámetro se estimará el grado de toxicidad del fármaco y por tanto se valorarán la posible inducción de los efectos adversos de la MMC. Si bien es cierto que el AUC puede predecir el grado de toxicidad inducido por el fármaco, en determinadas ocasiones como la vía de administración o la forma farmacéutica en la que se administre, puede condicionar esos posibles efectos secundarios que se podrían observar. Por lo que esto es lo que se va a proceder a comparar el valor del AUC en función de la técnica utilizada.

El valor de AUC fue medido en 10 de los 11 artículos seleccionados con un rango obtenido que oscila entre 8,58-341,02 $\mu\text{g min / mL}$. Por lo que se va a proceder a analizar los valores obtenidos más relevantes o destacables bajo criterio.

En el estudio Andersson M. et al (9), 2009⁽³⁸⁾ se determinó el valor de AUC más elevado, $\text{AUC}_{0-6 \text{ MMC} + \text{DSM}} = 341,02 \mu\text{g min / mL}$. En este se valora la administración por vía intra-arterial de MMC junto con microesferas degradables de almidón (DSM) que consiguen reducir el flujo de sangre arterial tras 15-30 min de la infusión. Adicionalmente se estudió los posibles efectos protectores del DSM sobre la médula ósea que produce la MMC. Finalmente tras la obtención de los resultados se observó que la administración conjunta sí conseguía ejercer efectos protectores sobre la médula ósea, dado que se disminuye en menor medida el número de plaquetas.

En el caso del estudio de Goldberg JA. et al (6), 1990⁽³⁷⁾ se llevó a cabo una administración por vía intraarterial de MMC libre y de MMC coadministrada con microesferas de albúmina con el objetivo de reducir el flujo sanguíneo hepático e incrementar la captación del fármaco a nivel del parénquima. El valor obtenido de MMC fue $\text{AUC}_0^\infty = 8,58 \mu\text{g min / mL}$. Como conclusión se ha observado que la administración de MMC por vía regional, deriva en una significativa reducción de la cantidad de fármaco que accede a nivel sistémico sobre todo en la formulación microencapsulada, disminuyendo de tal forma la aparición de efectos adversos.

Guadagni S et al (5), 2017⁽²⁷⁾ y Guadagni S. et al (8), 2001⁽³⁴⁾ ambos estudios que contienen el mismo autor y como método de administración de la MMC emplearon HIPEC, el objetivo de esta administración en condiciones de hipoxia es que la MMC es 10 veces más tóxica sobre las células tumorales. De forma adicional, como se ha comentado anteriormente este tipo de administración ejerce sobre todo efecto a nivel local. Por tanto, aunque el valor de AUC en estos casos sea inferior que el obtenido en otras de las situaciones dadas en otros estudios, puede que sea suficiente como para ejercer un efecto a nivel de las células tumorales sin llegar a generar afectación a nivel sistémico por lo que se reducirán en gran medida los efectos secundarios asociados a dicho principio activo, aumentando el beneficio terapéutico de la quimioterapia según los resultados a nivel experimental. En este

caso se lleva a cabo una comparación entre los parámetros farmacocinéticos entre una administración a nivel quirúrgico y otra por vía percutánea, obteniendo como conclusión que se podrían utilizar indistintamente ambos métodos dado que no mostraba diferencias significativas a nivel de los valores de AUC, que fueron $AUC_{0-120\text{ cirugía}} = 81,79 \pm 19,01 \mu\text{g min/mL}$ y $AUC_{0-120\text{ percutánea}} = 74,86 \pm 19,21 \mu\text{g min/mL}$. El hecho de que se puedan emplear ambas técnicas de modo indistinto mediante HIPEC permite obtener de la dos formas los beneficios de dicha administración durante el tratamiento quimioterápico.

- **CL**

El aclaramiento se trata de un parámetro cinético que hace referencia al volumen de sangre que se depura de fármaco por unidad de tiempo por lo que aporta información acerca de la eliminación del fármaco. En los estudios se hace referencia en ocasiones a la obtención de dicho valor por lo que se va a proceder con la comparación de los resultados obtenidos.

Dicho parámetro es obtenido en 7 de los 11 artículos con el fin de observar que el fármaco se esté eliminando correctamente y por tanto no se produzca acumulación ni efectos tóxicos asociados. El rango aproximado que se obtuvo tras la estimación fue 365,9 - 2333,33 mL/min.

Haciendo referencia al estudio de Goldberg JA. et al (6), 1990⁽³⁷⁾ se obtuvo un valor elevado de aclaramiento $CL = 2333,33 \text{ mL/min}$ en el caso de la administración de microcápsulas. En este caso junto con el valor del AUC obtenido ($AUC = 8,58 \mu\text{g min / mL.}$), puede explicar la baja exposición sistémica del fármaco y por tanto una menor presencia de efectos adversos.

- **$T_{1/2}$**

También se ha hecho referencia acerca de la semivida de eliminación en los estudios, que se define como el tiempo en el que la concentración del fármaco se reduce a la mitad. En este caso este parámetro ha sido obtenido en 8 de los 11 artículos finales seleccionados.

En cuanto a la obtención del parámetro de la semivida, se observó en 8 de los 11 estudios. El rango del valor de la semivida es de 36-414 min.

En el estudio Andersson M. et al (9), 2009⁽³⁸⁾ se obtiene un valor de $t_{1/2}$ = 36 min que fue el menor obtenido en referencia de los 11 artículos, mientras que el mayor valor de la semivida se halló en el estudio de Toshimichi M. (3), 1992⁽³⁶⁾ con un valor correspondiente a 414 min. Por lo que la estimación de la semivida permite obtener una estimación de la concentración reducida a la mitad del fármaco de forma indirecta y poder hacer uso de dicha información para posteriores administraciones.

- V_d

Por último, se estimó el valor del V_d que se trata del volumen del organismo en el que se disuelve el fármaco. El hecho de disponer un volumen de distribución elevado es significativo de que el fármaco se encuentra distribuido en los tejidos implicando de tal forma que se dispone de poca cantidad de este para ser eliminado, por lo que la disminución de la concentración plasmática se llevará a cabo de forma gradual y se relaciona un volumen de distribución alto con una semivida de eliminación alta. Esto es debido a que hay menor cantidad de fármaco libre para eliminarse, dado que se encuentra distribuido en los tejidos y por tanto aumenta la permanencia del fármaco en el organismo⁽³⁹⁾.

Con el fin de estudiar la distribución del fármaco por el organismo hasta que se alcance la circulación sistémica. La estimación de dicho parámetro farmacocinético se llevó a cabo en al menos 6 de los 11 estudios con un rango aproximado de 16,2-246L.

En el estudio Rump A.F.E et al (6), 2002⁽³¹⁾ se obtuvo un valor del V_d = 0,27 L/Kg por lo que suponiendo un peso medio de 60 Kg, el queda V_d = 16,2 L siendo el menor valor respecto al cálculo del volumen de distribución del fármaco por el organismo.

En el estudio de Goldberg JA. et al (6), 1990⁽³⁷⁾ se albergó el mayor volumen de distribución que correspondió con 246L.

El último estudio a comentar es el de Van Ruth S. et al (5), 2004⁽³²⁾ que este aplica un modelo farmacocinético compartimental. Un modelo compartimental es aquel que

toma al organismo como compartimentos. Un compartimento es una parte de material biológico en la que el principio activo se dispone repartido de forma uniforme y con las mismas características a nivel cinético.

En el presente artículo se procede a emplear una mezcla de dos técnicas útiles para el tratamiento de pseudomixoma peritoneal o carcinomatosis peritoneal, estas son la cirugía citorreductora y la quimioterapia intraoperatoria hipertérmica intraperitoneal (HIPEC). La cirugía es un proceso empleado con el fin de reducir los tumores residuales con una dimensión inferior a 2,5 mm. Por otro lado, la HIPEC permite administrar una dosis elevada de fármaco disminuyendo en consecuencia la exposición sistémica. La condición de hipertermia se sabe que mejora la citotoxicidad y la acción en profundidad de los antineoplásicos. La administración de la quimioterapia mediante perfusión favorece una distribución óptima de la hipertermia y la terapia.

El objetivo principal del estudio consiste en caracterizar la población farmacocinética y la farmacodinamia de la mitomicina C en administración por medio de HIPEC. También el estudio pretende obtener valores acerca de los factores demográficos y fisiopatológicos en relación de la mejora de parámetros farmacocinéticos durante la HIPEC.

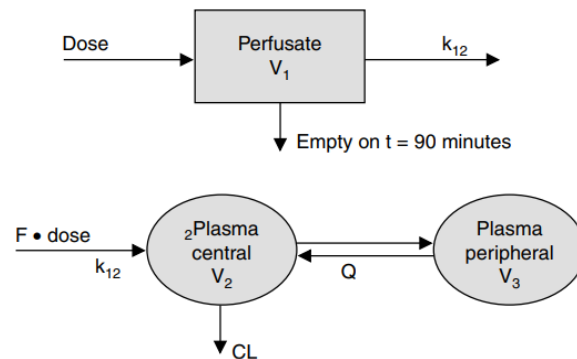
Respecto a la población incluida en dicho estudio, se incluyeron 47 pacientes con carcinomatosis peritoneal o colorrectal de los cuáles 28 eran mujeres y 19 hombres. La edad media fue de unos 54 años, el área de superficie corporal media estuvo en 1,84 m².

Con el fin de proceder con el procesamiento de las muestras para el posterior análisis farmacocinético y bioanalítico se tomaron muestras de la perfusión hasta los 90 minutos y muestras sanguíneas hasta las 18 horas posteriores tras el fin de la perfusión. Estas se centrifugaron y se analizaron mediante HPLC.

El análisis poblacional a nivel farmacoestadístico se llevó a cabo mediante un programa de modelo de efectos mixtos no lineal (NONMEM). Los perfiles de concentración-tiempo empleados durante la perfusión y en plasma fueron un modelo

monocompartimental de primer orden en el caso de eliminación, mientras que en el caso de la absorción y eliminación se hizo uso de un modelo bicompartimental de orden uno. Por lo que finalmente se aplica un modelo multicompartmental.

Figura 2: Modelo farmacocinético de perfusión HIPEC



En este caso el parámetro V_1 y K_{12} hacen referencia a la farmacocinética de la mitomicina C durante la perfusión (duración 90 minutos), estos corresponden con el volumen de distribución en el compartimento de la perfusión (V_1) y la constante de perfusión hacia el compartimento central del plasma (K_{12}). La farmacocinética en plasma viene descrita por el volumen de distribución en el compartimento central de plasma (V_2), el aclaramiento en el compartimento central (C_L), el volumen de distribución en el compartimento periférico (V_3) y el aclaramiento intercompartimental (Q).

Se hizo uso de covariables relacionadas con los parámetros farmacocinéticos que mejoraron de forma significativa el modelo farmacocinético poblacional. Los parámetros como V_1 se relacionó con la variable del volumen del perfusión, en el caso de V_2 se relaciona con la duración del procedimiento quirúrgico y por último, el aclaramiento interrelacionado con el BSA (superficie corporal). Mediante las siguientes ecuaciones.

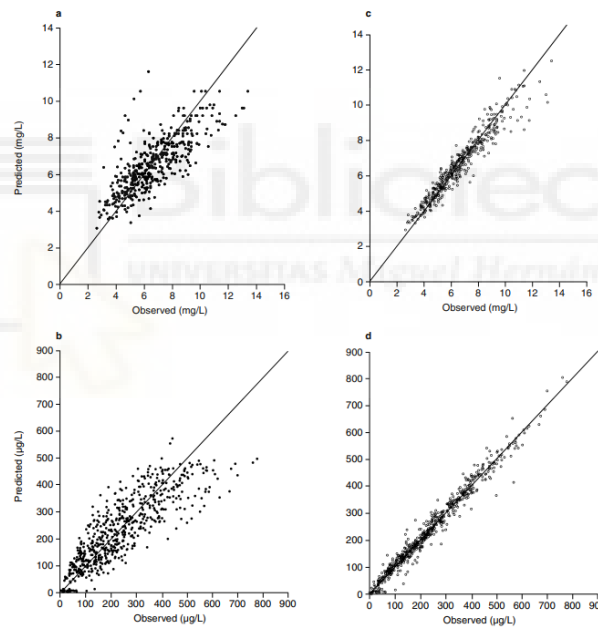
Figura 3: Relación parámetros farmacocinéticos con covariables

$$V_1(L) = 3.98 \cdot \left(\frac{\text{perfusate volume}}{3.0} \right)^{0.588} \quad CL(L/\text{min}) = 0.502 \cdot \left(\frac{\text{BSA}}{1.80} \right)^{1.63} \quad V_2(L) = 21.7 \cdot \left(\frac{\text{duration}}{8.0} \right)^{1.47}$$

La introducción de dichas covariables en el modelo farmacocinético supuso una reducción de la variabilidad interindividual.

En la siguiente figura se observan unas gráficas en las que se compara las distintas concentraciones en plasma (a,c) y en perfusión (b,d) según la predicción a nivel del modelo farmacocinético poblacional (a,b) o según la predicción a nivel de la estimación bayesiana individual (c,d). Como se puede observar en las gráficas de variabilidad intraindividual (c,d) se ve que los distintos resultados obtenidos se encuentran más pegados hacia la línea de tendencia, disminuyendo así la variabilidad.

Figura 4: Comparación de variabilidad poblacional frente a la individual



Estos fueron los distintos parámetros farmacocinéticos poblacionales de mitomicina C durante el HIPEC que se han obtenido en dicho estudio.

Parameter	Unit	Basic model	Final model	Bootstrap results (n = 500)
V ₁	L	4.36 (4%)	3.98 (4%)	3.92 (5%)
θ _{V1-VOL}			0.588 (33%)	0.577 (27%)
k ₁₂	min ⁻¹	0.0134 (4%)	0.0135 (4%)	0.0142 (6%)
V ₂	L	23.9 (10%)	21.7 (9%)	21.8 (9%)
θ _{V2-DUR}			1.47 (24%)	1.41 (26%)
CL	L/min	0.521 (5%)	0.502 (5%)	0.527 (7%)
θ _{CL-BSA}			1.63 (24%)	1.460 (22%)
V ₃	L	35.1 (6%)	35.2 (6%)	37.2 (8%)
Q	L/min	1.19 (9%)	1.19 (9%)	1.31 (22%)

Figura 5: Parámetros farmacocinéticos poblacionales de mitomicina C en HIPEC

Tras la administración de HIPEC se observaron los niveles de leucocitos y trombocitos que fueron inferiores a $8,5 \pm 3,2 \times 10^9/L$ y $384 \pm 148 \times 10^9/L$ de forma respectiva, coincidiendo con un nivel de nadir de $4,9 \pm 5 \times 10^9/L$ y $144 \pm 61 \times 10^9/L$. Por lo que de los 47 pacientes, 8 y 5 de forma respectiva experimentaron grado 3 y 4 de leucopenia y 3 presentaron trombocitopenia. Con el objetivo de estudiar dicha toxicidad hematológica se estableció una relación con el valor del AUC_{plasma} , que sobre todo se encuentra descrito de forma más precisa en el modelo sigmoideal, obteniendo así una mayor relación en mencionado modelo.

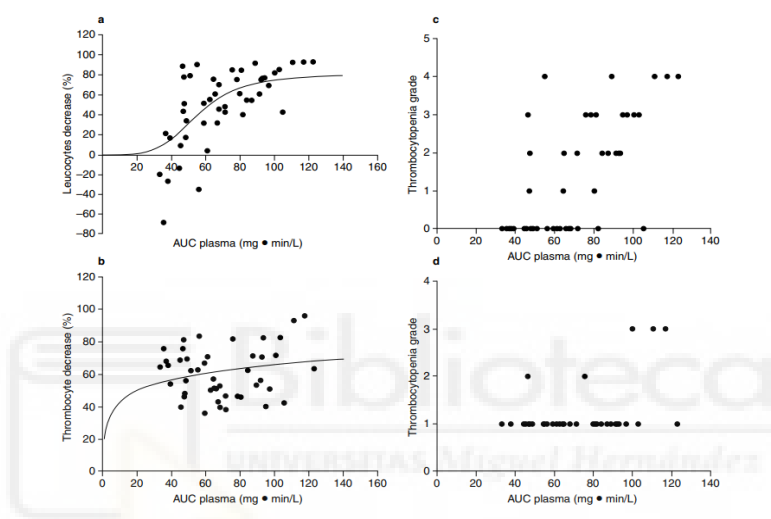


Figura 6: Relación de toxicidad hematológica frente a la exposición plasmática de mitomicina C

Aproximadamente unos 13 de los 47 pacientes del estudio experimentaron leucopenia en relación al rango de AUC_{plasma} de 33-123 mg min/L. Al menos 3 de los 29 pacientes con un valor de AUC_{plasma} inferior a 78 mg min/L presentaron leucopenia de grado 3 o 4, lo que supone un porcentaje del 10%, que puede verse aumentado hasta un 20% de prevalencia en el caso de un valor de AUC_{plasma} inferior a 100 mg min /L. Lo que supone una relación en la que a mayor valor de AUC mayor grado de toxicidad hematológica.

En el modelo que finalmente es aplicado de farmacocinética lineal se observa una relación proporcional entre el incremento de la dosis peritoneal junto con el aumento de la exposición a la mitomicina C derivando en una mayor toxicidad a nivel hematológico.

La aplicación de modelos farmacocinéticos poblacionales junto con las características de variabilidad interindividual en los parámetros farmacocinéticos supone una variabilidad estimada moderada del 16-43%. La duración del procedimiento quirúrgico se relaciona con el volumen de distribución del compartimento central de plasma. Esto indica que en las cirugías que aumentaron su duración, dicho volumen aumentó su valor hasta 50 L probablemente debido a la pérdida de sangre durante la operación, que conllevaba la administración de grandes volúmenes de electrolitos y sangre.

Desde el punto de vista de la eficacia y seguridad del tratamiento el régimen de dosis ideal debería inducir el máximo AUC durante la perfusión con la mínima concentración en plasma posible. Se probó con una dosis de 35 mg/m² pero producía leucopenia. Por lo que disminuyendo la dosis, se conseguiría una reducción del valor de AUC_{plasma} y por tanto, una reducción de la toxicidad hematológica.

CONCLUSIONES

Tras el análisis de los distintos estudios observados, se ha podido comprobar que en todos ellos se emplean modelos farmacocinéticos poblacionales de mitomicina C, mediante el cálculo de distintos parámetros farmacocinéticos como C_{max}, AUC, C_L...

Por lo que a lo largo de dicha revisión se ha seguido el objetivo de estudio principal a tener en cuenta. Como fin de dicho trabajo sería importante destacar que el mejor modelo farmacocinético empleado en los distintos estudios es el de Van Ruth S. et al (5), 2004⁽³²⁾ dado que se hace uso de modelos farmacocinéticos compartimentales en el que se permite hacer una mejor estimación de la cinética del fármaco en el organismo. La implementación de estos modelos en la práctica clínica rutinaria permitirá realizar individualizaciones de dosis mediante ajustes bayesianos con el objetivo de alcanzar la máxima eficacia terapéutica en cada paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lorenzo-Velázquez B, Velázquez B. *Farmacología básica y clínica*. 19a edición. México: Médica Panamericana; 2018.
2. Organización mundial de la salud. *Cáncer* [Internet]. Organización mundial de la salud. 2022. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
3. Furukawa T. Mechanisms of development and progression of pancreatic neoplasms. *Pathol Int*. noviembre de 2022;72(11):529-40.
4. Alkhasawneh A, Rashid T, Mohammed I, Elhaddad B, Al-Balas H, Virarkar M, et al. The prognostic significance of duodenal wall invasion in pancreatic adenocarcinoma. *World J Surg Oncol*. 6 de marzo de 2023;21(1):79.
5. Kuo PC, Chen SC, Shyr YM, Kuo YJ, Lee RC, Wang SE. Hepatoid carcinoma of the pancreas. *World J Surg Oncol*. diciembre de 2015;13(1):185.
6. Fan Z, Cheng H, Jin K, Gong Y, Huang Q, Xu J, et al. AJCC 7th edition staging classification is more applicable than AJCC 8th edition staging classification for invasive IPMN. *World J Surg Oncol*. diciembre de 2019;17(1):137.
7. Chen Y, Xu S, Huang C, Ling Y, Liang C, Miao Y, et al. Cancer cells invasion to the gastric bare area adipose tissue: a poor prognostic predictor for gastric cancer. *World J Surg Oncol*. diciembre de 2020;18(1):300.
8. Waldum H, Mjølnes P. Time to Classify Tumours of the Stomach and the Kidneys According to Cell of Origin. *Int J Mol Sci*. 13 de diciembre de 2021;22(24):13386.
9. Hui Y, Tu C, Liu D, Zhang H, Gong X. Risk factors for gastric cancer: A comprehensive analysis of observational studies. *Front Public Health*. 2022;10:892468.
10. 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 Cancer J Clin*. noviembre de 2018;68(6):394-424.
11. Ito T, Takayanagi D, Sekine S, Hashimoto T, Shimada Y, Matsuda M, et al. Comparison of clinicopathological and genomic profiles in anal squamous cell carcinoma between Japanese and Caucasian cohorts. *Sci Rep*. 3 de marzo de 2023;13(1):3587.

12. Osborne MC, Maykel J, Johnson EK, Steele SR. Anal squamous cell carcinoma: an evolution in disease and management. *World J Gastroenterol.* 28 de septiembre de 2014;20(36):13052-9.
13. Vyas M, Gonzalez RS. Anal intraepithelial neoplasia: a review of terminology, differential diagnoses, and patient management. *Hum Pathol.* febrero de 2023;132:56-64.
14. Santaballa Bertrán, Ana. Cáncer de mama [Internet]. Sociedad Española de oncología Médica. 2023. Disponible en: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/cancer-de-mama?start=2>
15. Rahim A, Zakiullah null, Jan A, Ali J, Khuda F, Muhammad B, et al. Association of ATM, CDH1 and TP53 genes polymorphisms with familial breast cancer in patients of Khyber Pakhtunkhwa, Pakistan. *Afr Health Sci.* septiembre de 2022;22(3):145-54.
16. Rocco D, Sapio L, Della Gravara L, Naviglio S, Gridelli C. Treatment of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer with RET Fusions: Reality and Hopes. *Int J Mol Sci.* 26 de enero de 2023;24(3):2433.
17. Remon Jordi. Cáncer de pulmón [Internet]. Sociedad Española de oncología Médica. 2019. Disponible en: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/cancer-de-pulmon>
18. Guía clínica de diagnóstico y tratamiento del cáncer de pulmón. Tres Cantos, Madrid: You & Us; 2009.
19. CIMA. Ficha técnica Mitomycin-C [Internet]. 2007. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/68816/FT_68816.html
20. Fundación oncosur. Tipos de cáncer [Internet]. Oncosur. Disponible en: <https://www.oncosur.org/pacientes.php?ID=2>
21. Rodríguez Moreno. Juan Fco. Cáncer de vejiga [Internet]. Sociedad Española de oncología Médica. 2023. Disponible en: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/vejiga>
22. Cirugía para tratar el cáncer publicada originalmente por el Instituto Nacional del Cáncer. Cirugía para tratar el cáncer [Internet]. Instituto nacional del cáncer. 2015. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/tipos/cirugia#4>
23. Radioterapia para tratar el cáncer publicada originalmente por el Instituto Nacional del Cáncer. Radioterapia para tratar el cáncer [Internet]. Instituto

- nacional del cáncer. 2019. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/tipos/radioterapia>
24. Terapia hormonal para tratar el cáncer publicada originalmente por el Instituto Nacional del Cáncer. Terapia hormonal para tratar el cáncer [Internet]. Instituto nacional del cáncer. 2015. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/tipos/terapia-hormonal#1>
25. Quimioterapia para tratar el cáncer publicada originalmente por el Instituto Nacional del Cáncer. Quimioterapia para tratar el cáncer [Internet]. Instituto nacional del cáncer. 2015. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/tipos/quimioterapia>
26. Izquierdo Sebastián, Joaquín. Modelo farmacocinético de dos compartimentos [Internet]. Universitat politècnica de València. 2013. Disponible en: <http://hdl.handle.net/10251/31242>
27. Guadagni S, Fiorentini G, Clementi M, Palumbo P, Mambrini A, Masedu F. Mitomycin C hypoxic pelvic perfusion for unresectable recurrent rectal cancer: pharmacokinetic comparison of surgical and percutaneous techniques. *Updat Surg*. septiembre de 2017;69(3):403-10.
28. Kemmel V, Mercoli HA, Meyer N, Brumaru D, Romain B, Lessinger JM, et al. Mitomycin C Pharmacokinetics as Predictor of Severe Neutropenia in Hyperthermic Intraperitoneal Therapy. *Ann Surg Oncol*. diciembre de 2015;22 Suppl 3:S873-879.
29. Milla P, Fiorito C, Soria F, Arpicco S, Cattel L, Gontero P. Intravesical thermo-chemotherapy based on conductive heat: a first pharmacokinetic study with mitomycin C in superficial transitional cell carcinoma patients. *Cancer Chemother Pharmacol*. marzo de 2014;73(3):503-9.
30. Meyer F, Gebauer T, Grote R, Martens-Lobenhoffer J, Ridwelski K, Lippert H. Results of regional chemotherapy using the aortic stop-flow technique in advanced pancreatic carcinoma. *Surg Today*. 2006;36(2):155-61.
31. Rump AFE, Woschée U, Theisohn M, Fischbach R, Heindel W, Lackner K, et al. Pharmacokinetics of intra-arterial mitomycin C in the chemoembolization treatment of liver metastases with polyvinylalcohol or degradable starch microspheres. *Eur J Clin Pharmacol*. octubre de 2002;58(7):459-65.
32. van Ruth S, Mathôt RAA, Sparidans RW, Beijnen JH, Verwaal VJ, Zoetmulder FAN. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of mitomycin during

- intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Clin Pharmacokinet.* 2004;43(2):131-43.
33. Cerretani D, Roviello F, Pieraccini M, Civeli L, Correale P, Francini G, et al. Pharmacokinetics of intraarterial mitomycin C in hypoxic hepatic infusion with embolization in the treatment of liver metastases. *Vascul Pharmacol.* julio de 2002;39(1-2):1-6.
34. Guadagni S, Fiorentini G, Palumbo G, Valenti M, Russo F, Cantore M, et al. Hypoxic pelvic perfusion with mitomycin C using a simplified balloon-occlusion technique in the treatment of patients with unresectable locally recurrent rectal cancer. *Arch Surg Chic Ill 1960.* enero de 2001;136(1):105-12.
35. Rump AF, Botvinik-Helling S, Theisohn M, Biederbick W, Schierholz JM, Stemmler M, et al. Pharmacokinetics of intraarterial mitomycin C in the chemoembolisation treatment of liver metastases. *Gen Pharmacol.* junio de 1996;27(4):669-71.
36. Miya T, Sasaki Y, Karato A, Saijo N. Pharmacokinetic study of mitomycin C with emphasis on the influence of aging. *Jpn J Cancer Res Gann.* diciembre de 1992;83(12):1382-5.
37. Goldberg JA, Kerr DJ, Blackie R, Whately TL, Pettit L, Kato T, et al. Mitomycin C-loaded microcapsules in the treatment of colorectal liver metastases. Pharmacokinetics of regionally administered particulate chemotherapy. *Cancer.* 15 de febrero de 1991;67(4):952-5.
38. Andersson M, Aronsen KF, Balch C, Domellöf L, Eksborg S, Hafström LO, et al. Pharmacokinetics of intra-arterial mitomycin C with or without degradable starch microspheres (DSM) in the treatment of non-resectable liver cancer. *Acta Oncol Stockh Swed.* 1989;28(2):219-22.
39. Juan Diego Maya. Pharmacokinetics: elimination. Medwave [Internet]. 1 de junio de 2007; Disponible en: <https://www.medwave.cl/puestadia/cursos/3450.html>