

Estudio de cohortes retrospectivo para valorar el aumento de riesgo de mielotoxicidad por el uso combinado de fluoropirimidinas y tiazidas

ENCEPP number: Pendiente

Versión: V2.0

Fecha: 20/03/2024

Investigador principal:

Belén Ruiz Antorán/ Gerard Ronda Roca.

Servicio de Farmacología Clínica.

Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda

ÍNDICE

1. ANTECEDENTES	3
2. OBJETIVOS	4
2.1. Objetivo principal	4
2.2. Objetivo secundario	5
3. MÉTODOS	5
3.1. Diseño y ámbito del estudio	5
3.2. Sujetos a estudio	5
3.3. Periodos de observación	5
3.4. Variables del estudio e instrumentos de medida	6
3.4.1. Variables demográficas y basales	6
3.4.2. Variables relacionadas con la enfermedad	6
3.4.3. Variables relacionadas con el tratamiento	7
3.4.4. Variables relacionadas con los eventos adversos	7
3.5. Recogida y monitorización de datos	10
3.6. Duración estimada del proyecto	10
3.7. Análisis estadístico	10
3.7.1. Análisis descriptivo	10
3.7.2. Análisis inferencial	11
4. ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES	11
5. REFERENCIAS	12

1. ANTECEDENTES

Las fluoropirimidinas son un tipo de quimioterapia convencional clasificadas como análogas de las pirimidinas. Al presentar analogía con el uracilo, estos fármacos inhiben la síntesis de ADN mediante la creación de un nucleótido “fraudulento” que no permite proseguir con la síntesis (1). Entre los fármacos de esta familia encontramos el 5-Fluorouracilo (5-FU), la capecitabina y el tegafur. Están indicados en el tratamiento de los cánceres gastrointestinales, así como cánceres de mama metastásicos y tumores de cabeza y cuello en estadios avanzados (2–4). La administración de 5-FU es endovenosa mientras que las otras dos fluoropirimidinas se administran por vía oral. La caracterización genotípica de la enzima dihidropirimidin dehidrogenasa (DPYD), la cual metaboliza las fluoropirimidinas, es necesaria previa a su prescripción ya que los pacientes con déficit de esta enzima quedan contraindicado su uso (2–4). Gracias a este farmacogenotipiado, se puede caracterizar que pacientes presentan alelos con pérdida de función y realizar ajustes de dosis para prevenir toxicidades graves o potencialmente mortales. Existen guías de práctica clínica que permiten calcular las dosis en función de los resultados de los genotipos de DPYD (5,6). Los eventos adversos más característicos de las fluoropirimidinas son el daño epitelial gastrointestinal en forma de mucositis y la mielotoxicidad (1). Las alteraciones electrocardiográficas, así como las infecciones, el síndrome de mano-pie y la alopecia también son eventos adversos considerados como muy frecuentes en ficha técnica (2–4).

Las tiazidas son fármacos clasificados como diuréticos que realizan su función por adhesión al receptor del cloro dentro del transportador de sodio y cloro del túbulo contorneado distal renal, inhibiendo así su función y causando una reacción natriurética con pérdida de sodio y cloro por la orina (7). Dentro de esta familia encontramos las tiazidas puras, como la hidroclorotiazida y la bendroflumetiazida, y los relacionados con las tiazidas (indapamida o clortalidona). Su principal indicación es la hipertensión arterial, aunque también están indicadas para la diabetes insípida renal y la hipercalciuria idiopática (8). Los eventos adversos más característicos de estos fármacos son el desequilibrio electrolítico, como la pérdida de potasio o magnesio, la disfunción eréctil, el empeoramiento de la función renal o un aumento a la intolerancia de la glucosa (7,8). El riesgo de leucopenia y agranulocitosis está considerado como muy raro en ficha técnica, es decir que está presente en $\leq 1/10.000$ pacientes (8).

En ficha técnica del 5-FU consta que en pacientes que recibieron ciclofosfamida, metotrexato y 5-fluorouracilo, la adición de diuréticos tiazídicos produjo una disminución más marcada del número de granulocitos en comparación con pacientes que no recibieron las tiazidas (4). Estos datos de la interacción entre las tiazidas y el 5-FU provienen de una cohorte prospectiva con 14 pacientes estudiada en 1981, donde se observó un mayor riesgo de agranulocitosis en pacientes con hipertensión arterial tratada con tiazidas y diagnosticadas de cáncer de mama que recibieron esquemas de quimioterapia que contenían 5-FU (9). En ficha técnica de la hidroclorotiazida, se contempla que las tiazidas pueden reducir la excreción renal de medicamentos citotóxicos y potenciar sus efectos mielosupresores (8). En las fichas técnicas de capecitabina y tegafur, no consta dicha interacción y no se menciona si se debe tener especial precaución con el uso concomitante con tiazidas (2,3). A pesar de eso, en algunos motores de chequeo de interacciones farmacológicas, como el de la universidad de Liverpool, detecta como potencial interacción farmacológica el uso concomitante de fluoropirimidinas y las tiazidas(10).

Posteriormente, esta interacción ha sido escasamente estudiada. Se realizó un estudio de cohortes retrospectivo para estudiar el riesgo de eventos adversos entre el uso concomitante de ciclofosfamida y tiazidas. Se observó que la coadministración no aumentaba el riesgo de agranulocitosis ni de discontinuación de la quimioterapia por eventos adversos (11).

En el servicio de Farmacología Clínica del Hospital Universitario Puerta de Hierro, se realizan aproximadamente 270 determinaciones anuales del genotipo de DPYD. Además de realizar un informe farmacogenético donde se recomiendan dosis de fluoropirimidinas en función del resultado de los alelos de este gen, se realiza un estudio de las interacciones farmacológicas. En múltiples ocasiones, los pacientes hipertensos que requieren tratamiento con fluoropirimidinas son tratados también con tiazidas. Por dicho motivo, proponemos la realización de este estudio para valorar la interacción entre ambos fármacos que pudieran generar una mayor evidencia a favor o en contra del uso concomitante de fluoropirimidinas y tiazidas

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo principal

Comparar la incidencia de mielotoxicidad, en pacientes con uso combinado de tiazidas y fluoropirimidinas versus el uso de fluoroprimidinas sin tiazidas.

2.2. Objetivo secundario

- Determinar la significación clínica de la mielotoxicidad observada
- Identificar posibles factores demográficos, clínicos o terapéuticos relacionados con la mielotoxicidad en pacientes tratados con fluoropirimidinas y en pacientes en tratamiento con fluoropirimidinas y tiazidas.
- Comparar la seguridad del uso combinado de tiazidas y fluoropirimidinas versus el uso de fluoropirimidinas sin tiazidas.

3. MÉTODOS

3.1. Diseño y ámbito del estudio

Se trata de un estudio observacional con medicamentos retrospectivo y unicentrico. Se recogerá la información necesaria de la historia clínica de pacientes en tratamiento con fluoropirimidinas.

Los pacientes serán identificados a partir de las interconsultas recibidas del servicio de Clínica para realizar un análisis del gen DPYD. Se trata de pacientes diagnosticados de neoplasias gastrointestinales o de mama que van a requerir tratamiento con alguna fluoropirimidina y previamente se les realiza un genotipado del gen DPYD para valorar la metabolización de estos fármacos. Tanto los servicios de oncología médica como radioterápica realizan interconsultas al servicio de Farmacología Clínica para realizar este estudio farmacogenético y una revisión de las interacciones entre la quimioterapia propuesta y el tratamiento habitual de los pacientes.

3.2. Sujetos a estudio

Criterios de inclusión:

- Pacientes tratados con fluoropirimidinas que hayan recibido al menos una dosis de fluoropirimidinas
- Al menos una determinación de analítica sanguínea durante o al finalizar el primer ciclo de quimioterapia basada en fluoropirimidinas.

3.3. Periodos de observación

Se recogerán los datos desde el inicio de tratamiento con fluoropirimidinas hasta un máximo de 12 meses siguientes.

3.4. Variables del estudio e instrumentos de medida

3.4.1. Variables demográficas y basales

Se recogerán los siguientes datos basales de todos los pacientes:

- Año de nacimiento
- Sexo
- Comorbilidades asociadas: HTA, DLP, DM, enfermedad hepática, insuficiencia renal, enfermedad cardiovascular, patología respiratoria, enfermedades autoinmunes.
- Tratamiento habitual: Especial hincapié y registrándose de forma específica la toma de tiazidas y metamizol u otros fármacos con mayor riesgo de agranulocitosis:
 - o Antihistamínicos
 - o Antitiroideos
 - o Antimicrobianos: Antibióticos y antivíricos
 - o Inmunosupresores
 - o Psicótropos
 - o Antiepilépticos
 - o Antiarrítmicos
- Análisis previa al inicio de tratamiento registrando: hemograma con cifras de las 3 series (hemoglobina, leucocitos, neutrófilos, linfocitos y plaquetas), valor de creatinina, ALT, AST y GGT.
- Genotipado DPYD. Según resultados de la tabla de metabolismo de CPIC:
 - o Metabolismo 2: Normal
 - o Metabolismo 1.5
 - o Metabolismo 1
 - o Metabolismo 0.5
 - o Metabolismo 0

3.4.2. Variables relacionadas con la enfermedad

- Fecha de diagnóstico
- Tipo de neoplasia
- Estadio al inicio de tratamiento con fluoropirimidinas
- Infiltración de médula ósea
- Número de líneas de tratamiento previas y última línea de tratamiento recibida
- Radioterapia previa

3.4.3. Variables relacionadas con el tratamiento

- Fecha de inicio de tratamiento
- Régimen de quimioterapia y tipo de fluoropirimidina empleada: FOLFOX, FOLFIRI, FOLFIRINOX, CAPEOX, Monoterapia...
- Objetivo de la quimioterapia: Adyuvancia, neoadyuvancia, paliativa
- Uso concomitante de radioterapia
- Aumento de dosis o disminución de dosis con fecha y motivo de la misma
- Suspensión del tratamiento y causas
- Cambio en el tratamiento habitual que implique adición o retirada de alguno de los fármacos mencionados en el apartado de tratamiento habitual (es decir, fármacos con mayor riesgo de agranulocitosis)
- Progresión de la enfermedad

3.4.4. Variables relacionadas con los eventos adversos

Se recogerán a partir de los datos analíticos y clínicos disponibles en la historia clínica de los pacientes incluidos desde el inicio del tratamiento hasta los 12 meses posteriores.

A nivel analítico se incluirán todas las determinaciones disponibles en los 12 meses posteriores al tratamiento. Se recogerá la siguiente información: hemoglobina, leucocitos, neutrófilos y linfocitos, valor de creatinina, ALT, AST, GGT y bilirrubina total

1) Variable principal: Mielotoxicidad, definida como:

- Anemia: Mediante valor de hemoglobina, su grado se registrará en base a los criterios CTCAE versión 5.0.

Grado 1	Límite inferior normalidad a 10 g/dl
Grado 2	<10 – 8 g/dl
Grado 3	< 8 g/dl, requiere transfusión
Grado 4	Consecuencias potencialmente mortales, requiere de intervención urgente
Grado 5	Muerte

- Leucopenia, su grado se registrará en base a los criterios CTCAE versión 5.0.

Grado 1	Límite inferior normalidad a 3000/mm ³
Grado 2	<3000-2000/mm ³
Grado 3	<2000-1000/mm ³

Grado 4	<1000/mm ³
---------	-----------------------

- Neutropenia, su grado se registrará en base a los criterios CTCAE versión 5.0.

Grado 1	Límite inferior normalidad a 1500/mm ³
Grado 2	<1500-1000/mm ³
Grado 3	<1000-500/mm ³
Grado 4	<500/mm ³

- Linfopenia, su grado se registrará en base a los criterios CTCAE versión 5.0

Grado 1	Límite inferior normalidad a 800/mm ³
Grado 2	<800-500/mm ³
Grado 3	<500-200/mm ³
Grado 4	<200/mm ³

- Plaquetopenia, su grado se registrará en base a los criterios CTCAE versión 5.0

Grado 1	Límite inferior normalidad a 75000/mm ³
Grado 2	<75000-50000/mm ³
Grado 3	<50000-25000/mm ³
Grado 4	<25000/mm ³

Adicionalmente, y con el objetivo de determinar la significación clínica de la mielotoxicidad observada se recogerán todos los episodios de:

- Neutropenia febril: su grado se registrará en base a los criterios CTCAE versión 5.0.

Grado 3	Cifra de neutrófilos por debajo de 1000/mm ³ con T ^a > 38.3°C puntual o T ^a >38.0 durante más de 1 hora
Grado 4	Consecuencias potencialmente mortales que requieran intervención urgente
Grado 5	Muerte

- Sangrado: En caso de que conste en historia clínica se registrará si ha sido autolimitado, ha precisado alguna intervención, hospitalización o muerte.

2) Variables secundarias de seguridad, definidas como eventos adversos de especial interés:

- Mucositis: Se registrará su presencia, tramo gastrointestinal donde se presente y gradación en función de CTCAE versión 5.0.
- Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar (síndrome mano-pie): se registrará si el paciente presenta episodio de este síndrome y gradiente según CTCAE versión 5.0. si consta en la historia clínica
- Fallo renal agudo (AKI por sus siglas en inglés): si consta en historia clínica la presencia de fallo renal agudo y sus consecuencias según CTCAE versión 5.0
- Aumento de creatinina: si hay aumento de creatinina y según grados de CTCAE versión 5.0
- Daño hepático: se registrará a través del seguimiento mediante valores analíticos de ALT, AST, GGT y Bilirrubina.
- Infecciones que requieran hospitalización o visita a urgencias hospitalarias

Adicionalmente, se recogerán todas las reacciones adversas graves (SAEs) relacionados con los fármacos del estudio hayan sido registradas por los médicos responsables de los pacientes. Se define como SAE, como:

- Todo acontecimiento adverso que cause la muerte;
- Todo acontecimiento adverso que amenace la vida del enfermo;
- Todo acontecimiento adverso que provoque una discapacidad permanente;
- Todo acontecimiento adverso que requiera o prolongue la hospitalización;
- Todo acontecimiento adverso que suponga cáncer, anomalías congénitas;
- Todo acontecimiento adverso sea consecuencia de una sobredosis (administración de una dosis mayor de la estipulada)

Todo acontecimiento que, no cumpliendo ninguno de los criterios anteriores, se considere clínicamente relevante en relación con la seguridad de los productos objeto de la investigación.

De cada variable se establecerá el porcentaje de pacientes que presenta dicho evento adverso y posteriormente se obtendrá la gradación si ello es posible.

3.5. Recogida y monitorización de datos

Toda la información será recogida en un formulario electrónico y grabada en una base de datos común, ambos específicamente diseñados para este estudio. El servicio de Farmacología Clínica del Hospital Universitario Puerta de Hierro, se encargará de la monitorización de la base de datos global, empleando métodos analíticos y manualmente, para maximizar la calidad de la información, tras lo cual quedará disponible para su análisis exploratorio o específico.

3.6. Duración estimada del proyecto

6 meses.

Cronograma:

		Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto	Septiembre
Aspectos regulatorios y documentales	Versión final del protocolo y documentación						
	Aprobación por CEIM						
	Registro ENCEPP						
	Creación eCRD						
Estudio	Recogida de datos						
Difusión y resultados	Informe final de resultados						
	Publicación del estudio						

3.7. Análisis estadístico

Los datos serán recogidos en una base de datos REDCAP, diseñada para tal fin según el protocolo estandarizado.

El análisis estadístico se realizará con el software IBM® SPSS® (Statistical Package for the Social Sciences), versión 21 (IBM® Corporation, Somers, NY, EEUU) y con el paquete estadístico Epidat 3.1. Todos los análisis estadísticos se realizaron con un nivel de significación del 0,05.

3.7.1. Análisis descriptivo

Se realizará un análisis descriptivo para todas las variables del estudio, con los análisis apropiados dependiendo de la naturaleza de cada una de las variables:

- Las variables continuas: se presentan como media, rango y desviación estándar (DE).
- Las variables categóricas se presentan en % respecto total columna, N de cada categoría. Por grupo y globalmente.
- En variables ordinales con pocas categorías (menos de 10), se describirán con dos tablas: una con los parámetros descriptivos de las variables continuas (siempre que su interpretación tenga sentido) y otra con los de las variables categóricas. Para variables ordinales con >10 categorías se utilizará la misma aproximación que las variables continuas

3.7.2. Análisis inferencial

Se estimará el RR de mielotoxicidad de cada una de las variables propuestas entre los dos grupos propuestos, es decir entre la toma o no de diuréticos tiazídicos. Este cálculo será ajustado por otras comorbilidades que pudieran conllevar a un aumento de riesgo de mielotoxicidad.

Se compararán los eventos adversos de los objetivos secundarios mediante el RR.

Se utilizarán modelos de regresión logística para identificar factores predictivos de mayor riesgo de mielotoxicidad y otros eventos adversos de pacientes en tratamiento con fluoropirimidinas y diuréticos tiazídicos.

Tamaño muestral

Se registrarán todos los pacientes que hayan sido tratados con fluoropirimidinas a partir del registro de genotipados de DPYD del servicio de farmacología clínica. En el momento de redactar el protocolo se desconoce el número exacto de participantes, pero se estima que será superior a 700 pacientes.

La estimación del tamaño muestral para detectar conclusiones fiables en la variable principal ha sido realizada mediante la calculadora GRANMO. Aceptando un riesgo alfa de 0.05 y un riesgo beta de 0.2 en un contraste bilateral, se precisan 161 sujetos en el grupo de expuestos y 32 en el de no expuestos, para detectar un riesgo relativo mínimo de 0.1 y si la tasa de enfermos en el grupo de no expuestos es del 0.1. Se ha estimado una tasa de pérdidas de seguimiento del 10%. Se ha utilizado la aproximación de POISSON.

4. ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES

El estudio se realizará según las recomendaciones éticas internacionales (Declaración de Helsinki y Convenio de Oviedo). El estudio será evaluado por el Comité Ético de Investigación Clínica con Medicamentos del Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda.

Los pacientes serán identificados mediante un código numérico con la finalidad de respetar la confidencialidad de los datos personales de los pacientes, según establece la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales. Se mantendrá una lista independiente en la que se relacione el código disociado asignado a cada caso con el número de historia del paciente, con fines de trazabilidad en caso de monitorización o auditoría. La lista formará parte del archivo del

estudio y será custodiada de manera segura en el servicio de Farmacología Clínica del Hospital Universitario Puerta de Hierro.

El estudio se realizará de acuerdo a la actual legislación vigente en relación con los estudios observacionales con medicamentos.

Se garantizará que todas las personas implicadas en el estudio respetarán la confidencialidad de cualquier información acerca de los pacientes incluidos en el mismo.

5. REFERENCIAS

1. M Ritter J, Flower R, Henderson G, K Loke Y, MacEwan D, Robinson E, et al. Anticancer drugs. In: Rang & Dale's Pharmacology. Tenth. Elsevier; 2024. p. 764–82.
2. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica tegafur [Internet]. [cited 2024 Feb 22]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/54192/FT_54192.html
3. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica capecitabina [Internet]. [cited 2024 Feb 22]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/80071/FT_80071.html
4. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Fluorouracilo [Internet]. [cited 2024 Feb 16]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/71868/FT_71868.html#4.5
5. Lunenburg CATC, van der Wouden CH, Nijenhuis M, Crommentuijn-van Rhenen MH, de Boer-Veger NJ, Buunk AM, et al. Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG) guideline for the gene-drug interaction of DPYD and fluoropyrimidines. *Eur J Hum Genet* [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2024 Feb 18];28(4):508–17. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31745289/>
6. Amstutz U, Henricks LM, Offer SM, Barbarino J, Schellens JHM, Swen JJ, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for Dihydropyrimidine Dehydrogenase Genotype and Fluoropyrimidine Dosing: 2017 Update. *Clin Pharmacol Ther* [Internet]. 2018 Feb 1 [cited 2024 Feb 18];103(2):210–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29152729/>
7. M Ritter J, Flower R, Henderson G, K Looke Y, MacEwan D, Robinson E, et al. The kidney and urinary system. In: Rang & Dale's Pharmacology. Tenth. Elsevier; 2024. p. 402–15.

8. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica hidroclorotiazida [Internet]. [cited 2024 Feb 25]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/74658/FT_74658.html
9. Orr LE. Potentiation of myelosuppression from cancer chemotherapy and thiazide diuretics. *Drug Intell Clin Pharm* [Internet]. 1981 [cited 2024 Feb 16];15(12):967–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7338193/>
10. Cancer Drug Interactions from Radboud UMC and University of Liverpool [Internet]. [cited 2024 Feb 25]. Available from: <https://cancer-druginteractions.org/checker>
11. Hsu CD, Hinton SP, Reeder-Hayes KE, Sanoff HK, Lund JL. Association between Concomitant Use of Hydrochlorothiazide and Adverse Chemotherapy-Related Events among Older Women with Breast Cancer Treated with Cyclophosphamide. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* [Internet]. 2020 Feb 1 [cited 2024 Feb 16];29(2):520–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31871107/>