

11237

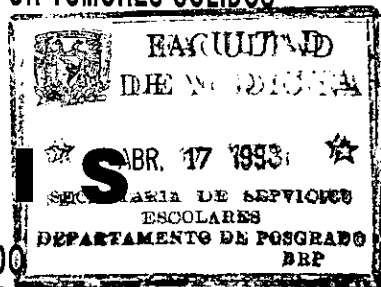
2ej  
87



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
HOSPITAL DE PEDIATRIA  
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

FLUVASTATINA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES  
PEDIÁTRICOS EN FASE TERMINAL POR TUMORES SÓLIDOS



**T E S I S**

DE POSGRADO  
PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN  
PEDIATRÍA MÉDICA

**P R E S E N T A**

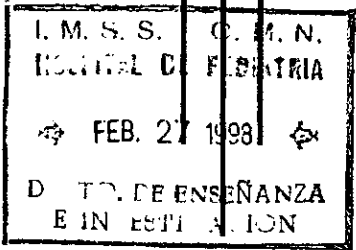
**DRA. MARÍA DE LA PAZ GARCÍA PÁEZ**

TUTOR

**DR. ENRIQUE LÓPEZ AGUILAR**  
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ONCOLOGÍA

ASESOR METODOLÓGICO

**DRA. ANA CAROLINA SEPÚLVEDA VILDÓSOLA**  
MÉDICO PEDIATRA  
MAESTRÍA EN MEDICINA



MÉXICO, D.F.

MARZO 1998

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

260584



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## **AGRADECIMIENTOS**

### **A DIOS**

Gracias por darme la fuerza y el valor suficiente para lograr una más de mis metas, por iluminar día a día mi camino y mostrarme la magnitud de tu amor a cada instante.

### **A MIS PADRES**

Porque ellos me dieron la vida y supieron guiarme por el camino correcto, por su infinito amor, por escucharme y comprenderme en todo momento, por darme animos cuando más lo necesite impulsandome siempre hacia adelante, por ser los mejores padres, por ser mis grandes amigos.

### **A MIS HERMANOS**

Lencho, Luis y Jacob por el gran apoyo que siempre me han brindado, por creer en mi, en mis anhelos y sueños por consentirme y quererme tanto como yo los quiero.

### **A MI ESPOSO VITALIO**

Por su apoyo incondicional, nobleza y amor que siempre me brinda, por su calidad humana y gran espíritu, gracias por tu paciencia y tu tiempo.

### **A MIS SUEGROS**

Por la confianza depositada en mi, por su cálido apoyo, por hacerme sentir como una verdadera hija para ellos.

### **A MIS TÍAS Y TÍOS**

Por sus palabras de aliento y ternura que siempre me brindan.

### **A MI ABUELITA MARY**

Que aunque ya no esta conmigo siempre la llevo presente y recuerdo con mucho cariño.

### **A TODOS LOS NIÑOS**

Por ser los libros invaluable de quienes aprendemos día con día y gracias a los cuales existimos como pediatras.

**CON ESPECIAL AGRADECIMIENTO :**

AL DR. ENRIQUE LÓPEZ AGUILAR

Y

DRA. ANA CAROLINA SEPÚLVEDA VILDÓSOLA

POR SU VALIOSA AYUDA YA QUE SIN ELLOS NO  
HUBIERA SIDO POSIBLE LA REALIZACIÓN DE ESTE ESTUDIO.

AL LABORATORIO SANDOZ DE MÉXICO POR SU  
COOPERACIÓN AL PROPORCIONAR EL MEDICAMENTO  
NECESARIO PARA EL ESTUDIO Y CON ESTO AYUDAR  
AL TRATAMIENTO DE LOS NIÑOS CON  
NEOPLASIAS EN FASE TERMINAL.

**PAGINACION**

**DISCONTINUA**

## ÍNDICE

ÍNDICE.....	1
RESUMEN.....	2 - 3
ANTECEDENTES.....	4 - 10
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	11
OBJETIVOS.....	12
HIPÓTESIS.....	13
MATERIAL Y MÉTODOS .....	14 - 18
FACTIBILIDAD Y ASPECTOS ÉTICOS .....	19
ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	19
RESULTADOS.....	20 - 21
TABLAS Y GRÁFICAS.....	22 - 28
DISCUSIÓN .....	29 - 30
CONCLUSIONES.....	31
HOJAS DE RECOLECCIÓN DE DATOS .....	32 - 34
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO .....	35
BIBLIOGRAFÍA .....	36 - 38

## RESUMEN

### **TÍTULO. FLUVASTATINA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES PEDIÁTRICOS EN FASE TERMINAL POR TUMORES SÓLIDOS.**

**INTRODUCCIÓN.** Desde 1985 se estudian los inhibidores de la 3 hidroxil 3 metilglutaril CoA reductasa como la lovastatina y sus análogos, que han mostrado un efecto inhibitor del crecimiento de células tumorales, comprobado en cultivos celulares, animales y humanos (adultos). Siendo este el primer estudio de fase I en pacientes pediátricos con tumores sólidos en fase terminal tratados con fluvastatina.

**OBJETIVO.** Determinar la dosis tolerada máxima y los efectos tóxicos del uso de fluvastatina en el tratamiento de pacientes con tumores sólidos en fase terminal en pediatría.

**TIPO DE ESTUDIO.** Evaluación de un tratamiento (prospectivo, longitudinal, no comparativo)

**LUGAR DE REALIZACIÓN.** Hospital de Pediatría C.M.N. S XXI IMSS.

**MATERIAL Y MÉTODO.** Se incluyeron 14 pacientes del servicio de Oncología Pediátrica con tumor sólido en fase terminal. Se dividieron estratos de tres pacientes, recibiendo el primer estrato fluvastatina vía oral a dosis de 2 mg/Kg./día por 14 días por cuatro cursos, con incrementos subsecuentes en cada estrato de 2 mg/Kg./día siendo dosis escalantes ( 2mg,4mg,6mg, 8mg etc.) hasta alcanzar la dosis tolerada máxima (DTM). Considerando como DTM cuando 2 de 3 pacientes del mismo estrato presentaron efectos adversos importantes con lo cual se dió por concluido el estudio.

Se realizó Historia clínica y exploración física completa a cada paciente; estudios de laboratorio de función renal, hepática y biometría hemática básicas y previo a recibir cada curso con fluvastatina, así como tomografía axial computada de la región afectada para evaluar comportamiento de la tumoración de manera basal y repitiéndose después del segundo y cuarto curso de tratamiento.

**RESULTADOS.** Recibieron tratamiento 5 hombres (36%) y 9 mujeres (64%), la edad vario entre 1 año y 16 años. Se incluyeron dos pacientes con osteosarcoma 14% , ocho con tumoración de Sistema Nervioso Central 57%, uno con carcinoma pulmonar 1%, dos con sarcoma de Ewing 14% y uno con Rbdomiosarcoma embrionario parameningeo con invasión intracraneana 1% .Once murieron en un rango de 1 a 5 meses ; tres han sobrevivido hasta la fecha a 20+, 14+, 8+ meses, de haberse incluido en el estudio. Dos de los tres sobrevivientes tienen diagnóstico de tumor de Sistema Nervioso Central y mostraron mejoría clínica desde el inicio del tratamiento, relacionándose más con el medio ambiente y sus familiares.

El otro paciente tiene diagnóstico de Rbdomiosarcoma embrionario parameningeo con invasión intracraneana y presenta enfermedad estable, sin progresión tumoral, ni metástasis. Se administraron un total de 31 cursos; los efectos adversos se correlacionaron con el incremento de la dosis. No hubo diferencias significativas en los exámenes de laboratorio evaluados.

**CONCLUSIONES.** La dosis tolerada máxima encontrada en los pacientes fué de 10 mg/Kg./día. La toxicidad fué dosis-dependiente y consistió en la presencia de vómito 57%, nauseas 50%, anorexia 50%, mialgias 35%, insomnio 7% y distensión abdominal 7%, en todo el grupo de pacientes.



## ***ANTECEDENTES***

En las últimas dos décadas se han dado avances importantes en el tratamiento y sobrevida de los pacientes con neoplasias sólidas como resultado del manejo multidisciplinario en el cual interactúan tanto la cirugía la radioterapia y la quimioterapia<sup>1</sup>. El advenimiento de la quimioterapia neoadyuvante con nuevas y más potentes drogas ha permitido la resección de grandes tumoraciones que anteriormente no eran resecables a no ser por cirugías mutilantes e incapacitantes y que ahora pueden ser extirpadas en su totalidad sin crear disfunción en otros órganos<sup>2 - 4</sup>. Así mismo se ha logrado la disminución de los campos en los cuales se administra manejo adyuvante de radioterapia, logrando con esto menor mortalidad y mayor efecto sobre la neoplasia, dada la “radiosensibilización” de la tumoración que algunas drogas producen y al incremento de las isodosis que el tumor recibe al ser este de menores dimensiones<sup>2</sup>.

A pesar del agresivo manejo multidisciplinario al que son sometidos los pacientes pediátricos con cáncer se ha calculado que 30% de estos presentan recaída<sup>5</sup>. Es por esto que es importante la realización de estudios clínicos con nuevos agentes y combinaciones de ellos para el tratamiento de los pacientes con recaída, evaluando en forma simultánea el efecto del tratamiento instituido sobre la enfermedad con el objetivo de potenciar las futuras terapias de primera línea<sup>6</sup>.

En las últimas tres décadas se ha tenido mejoría en la expectativa de vida en niños con cáncer. La razón para conducir pruebas clínicas en pacientes oncológicos va más allá de demostrar la utilidad de la investigación terapéutica<sup>7</sup>.

Las pruebas clínicas de cáncer son categorizadas convencionalmente en 3 tipos derivados del uso adoptado por el Instituto Nacional de Cáncer (INC) y por la Food and Drug Administration (FDA). Las tres fases son las siguientes: fase I : es aquella donde una nueva droga es usada por primera ocasión en humanos una vez que haya sido empleada en animales y el objetivo es establecer la dosis tolerada máxima (DTM) así como la toxicidad secundaria a su empleo por medio de un protocolo establecido. Un estudio fase II : se realiza para conocer el efecto de ese medicamento ó combinación de ellos sobre un tipo específico de neoplasia. En un estudio de fase III: se evalúa la actividad del medicamento en forma comparativa, con referencia a la historia natural de la enfermedad ó una terapia ya establecida <sup>7-9</sup>.

La aplicación de estos conceptos se extiende ahora para el desarrollo de medicamentos, para evaluación de toxicidad, eficacia, establecer la severidad, equivalencia o inferioridad a través de una comparación directa. Las pruebas clínicas son usadas para evaluar el régimen de tratamiento en un medicamento específico. La fase I y II son algunas veces combinadas y se refieren como un estudio piloto <sup>8</sup>.

En un estudio de fase I y II generalmente se incluyen pacientes con cáncer resistente a drogas ó refractario al tratamiento, en los cuales no se ha observado una respuesta adecuada al tratamiento convencional ó bien en los cuales el beneficio que se espera con el tratamiento usual es remoto <sup>8</sup>.

El Instituto Nacional de Cáncer (INC) de los servicios de salud pública de los Estados Unidos no permite estudios de fase I en niños antes de que se hallan hecho en adultos y se conozca la DTM para ellos; en estas circunstancias pueden entonces iniciarse en niños con dosis calculadas al 80% de las toleradas en adultos <sup>7</sup>.

En la última década se han realizado estudios de fase I con monodrogas, donde los agentes como la Ifosfamida y el Carboplatino han sido empleados en dosis escalantes y calculando la dosis tolerada máxima para ellos, los cuales son actualmente sujetos a estudios de fase 2<sup>9 - 10</sup>. Algunos otros fármacos como el paclitaxel se encuentran actualmente en estudio en adultos y niños, probando su utilidad para el tratamiento de tumores sólidos.<sup>31</sup>

Recientemente se ha estudiado acerca del colesterol en el crecimiento de las células neoplásicas, así como los efectos de su inhibición. En 1992 Henry Buchwald publicó su hipótesis en la que se sugiere que la inhibición del colesterol, ya sea por decremento en la síntesis intracelular ó por una disminución en la disponibilidad de éste, pueden inhibir el crecimiento de las células tumorales<sup>11</sup>. Actualmente se estudia este medicamento como “adyuvante” en la terapia del cáncer y posiblemente como profiláctico en la carcinogénesis<sup>12</sup>. Algunas teorías sin embargo, sugieren la controversia de que la disminución de los niveles plasmáticos de colesterol en pacientes con cáncer pueda ser consecuencia de una demanda exagerada de este por las células tumorales<sup>13 - 14</sup>.

El colesterol es esencial para la vida animal. La integridad de la estructura de las células animales y la función de la membrana celular, así como la organización y función del retículo endoplásmico dependen del colesterol. Este es sintetizado en el retículo endoplásmico y puede llevarse a cabo su síntesis a partir de la Acetil CoA por la vía del mevalonato ó mediante la incorporación extracelular del colesterol por los receptores que toman las lipoproteínas de baja densidad a partir del plasma<sup>15 - 16 - 18</sup>.

Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa han sido empleados ampliamente en humanos a fin de reducir las concentraciones de lipoproteínas en pacientes con dislipidemias<sup>18</sup>.

Este tipo de medicamentos han demostrado su efecto también para tratar la hipercolesterolemia al inhibir la síntesis del ácido mevalónico, disminuyendo con esto los riesgos de aterosclerosis y de enfermedad coronaria secundaria <sup>19</sup>.

En estudios animales se han realizado experimentos en los cuales al disminuir los niveles séricos de colesterol, ya sea por dieta ó por drogas inhibidoras de su síntesis, se logra una disminución del crecimiento tumoral <sup>11 - 13</sup>. Se ha demostrado que el volumen tumoral de las células de Novikoff en ratas de Holtzman disminuye en forma directamente proporcional a la disminución de los niveles de colesterol <sup>14</sup>. La Lovastatina y sus análogos (Fluvastatina) son drogas inhibidoras de la actividad de la 3-hidroxi -3- metilglutaril CoA reductasa que han sido empleadas para disminuir los niveles de colesterol al restringir su síntesis y han demostrado un efecto inhibitor del crecimiento de las células tumorales <sup>15</sup>. ( figura 1).

Maltese en 1985 encontró que el uso de lovastatina suprime el crecimiento de células tumorales en ratas y que estas células tumorales presentaban pocas figuras mitóticas y datos de degeneración marcada <sup>20</sup>.

En 1992 Buchwald demostró también una disminución del crecimiento de células tumorales de hepatoma en cultivo de tejidos al emplear lovastatina, reportando además alteración en la apariencia de las células tumorales y pérdida de la capacidad de adherencia <sup>11</sup>.

Otros autores han demostrado que la lovastatina y sus análogos son útiles en la inhibición del crecimiento de células tumorales de adenocarcinoma de células pancreáticas tanto in vitro como in vivo <sup>15</sup>.

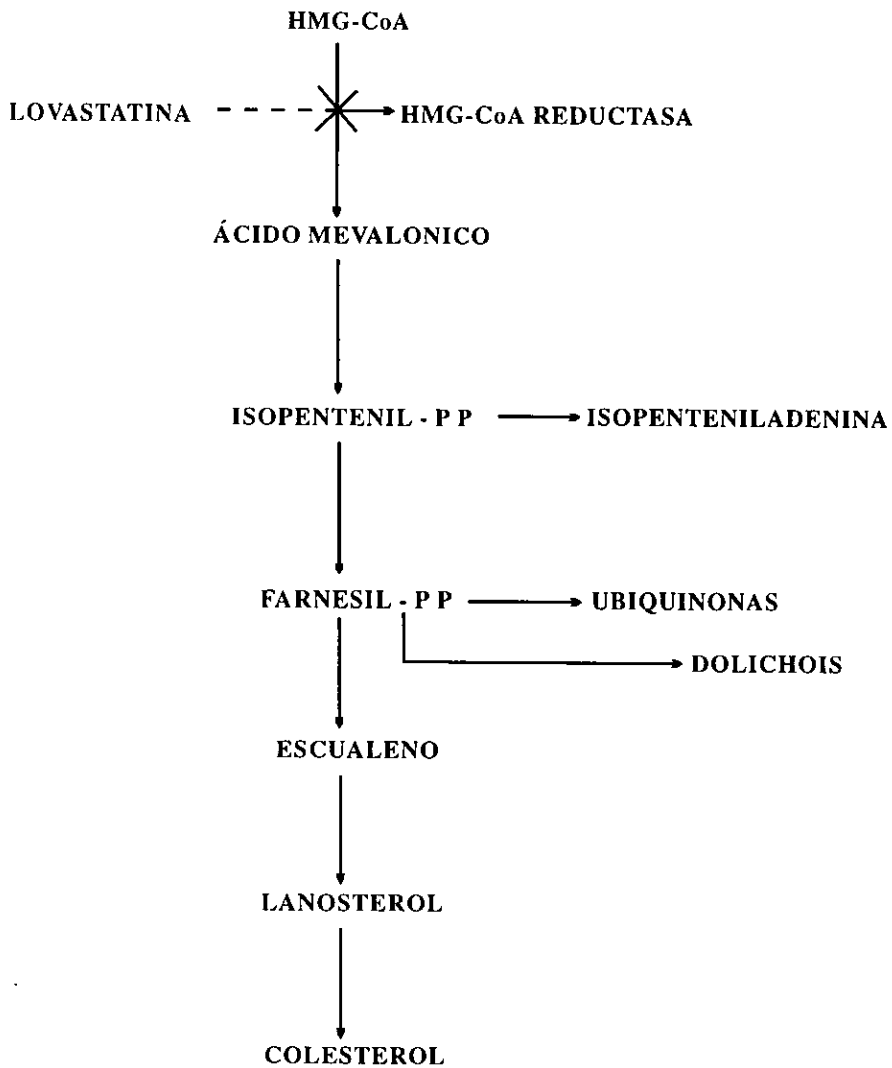
Estudios realizados en cáncer de vejiga han demostrado que la lovastatina inhibe el ciclo celular al detener las células en la fase G-1 y prolongar la fase G-2 demostrando con esto un efecto citostático <sup>21</sup>. Así mismo se han realizado estudios in vitro en cultivos celulares de humanos y hámster llevados a cabo en diferentes patologías como son: en melanoma, leucemia mieloide, carcinoma prostático, cáncer pancreático, carcinoma mamario y de colon. <sup>22-23</sup>.

Recientemente Thibault ha demostrado el efecto de la lovastatina sobre las células tumorales de los pacientes adultos con gliomas cerebrales y glioblastomas multiformes al emplearlo a dosis de 20mg/kg/día durante 14 días, por 4 semanas (comunicación personal). En niños se han manejado a dosis de 0.25 a 1 mg/kg/día para el tratamiento de dislipidemias <sup>24</sup>.

Cerca de 31% de la lovastatina administrada por vía oral se absorbe resultando en una concentración pico en el plasma de 0.5 umol/l en 2 hrs, siendo tanto absorción de lovastatina como de sus metabolitos. Por extrapolación del modelo canino, la dosis oral de lovastatina estándar resultará en una concentración en el tejido hepático y en el intestino delgado de 1-20 umol/l. Conociendo lo anterior en Estados Unidos la Food and Drug Administration ha llevado a cabo estudios in vitro e in vivo con administración de lovastatina, obteniendo como resultado inhibición en el crecimiento tumoral <sup>11</sup>.

Los efectos adversos que han sido reportados secundarios al uso de inhibidores de la HMG-CoA reductasa se pueden dividir de acuerdo a los órganos ó sistemas afectados como se presenta a continuación:

1. Alteraciones gastrointestinales: Náusea, vómito, anorexia, enteropatía perdedora de proteínas, distensión abdominal, flatulencia y pancreatitis.
2. Alteraciones de la función hepática: Elevación transitoria de transaminasas y hepatitis colestásica.
3. Alteraciones del Sistema Nervioso Central: Insomnio, cefalea, psicosis, ideación suicida, trastornos depresivos e ideas paranoides, probablemente al ocasionar un trastorno en el metabolismo normal de la serotonina<sup>25 - 26</sup>.
4. Alteraciones de la función renal: Proteinuria<sup>27</sup>.
5. Alteraciones del Sistema Músculo Esquelético: Dolores musculares, neuropatía periférica y miopatías que pueden llegar a rabdomiolisis con incrementos séricos de CPK.<sup>28 - 30</sup>.
6. Otros efectos reportados en forma anecdótica son: Síndrome semejante al Lupus Eritematoso Sistémico , hipertensión arterial, eccema en piel, anemia hemolítica y fiebre .



**FIGURA 1. BIOSÍNTESIS DE EL COLESTEROL**

## ***PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA***

Un factor importante en la transformación maligna es la pérdida de los mecanismos de retroalimentación negativa de la síntesis del colesterol. Las células malignas parecen requerir mayores concentraciones de colesterol y de sus precursores, por lo que parece razonable asumir que puede existir una inhibición del crecimiento tumoral al restringir la biodisponibilidad del colesterol ó su síntesis.

Estudios experimentales in vitro e in vivo han demostrado que al disminuir la concentración plasmática de colesterol ó al intervenir en la vía del mevalonato con inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA reductasa disminuyen el crecimiento tumoral. En la actualidad se han utilizado inhibidores de esta enzima en el tratamiento de neoplasias sólidas y leucemia mieloide en adultos. Se desea conocer la dosis tolerada máxima (DTM) y toxicidad de la fluvastatina en el tratamiento de tumores sólidos en fase terminal en pediatría.

¿Cuál es la dosis tolerada máxima, la incidencia y el tipo de efectos adversos encontrados con el uso de fluvastatina para el tratamiento de pacientes con tumores sólidos en fase terminal en pediatría?



## ***OBJETIVOS***

### **GENERAL**

1. Determinar la dosis tolerada máxima y los efectos tóxicos del uso de fluvastatina en el tratamiento de pacientes con tumores sólidos en fase terminal en pediatría.

### **ESPECÍFICOS**

1. Evaluar la dosis tolerada máxima de acuerdo a la dosis escalante de fluvastatina para el tratamiento de pacientes con tumores sólidos en fase terminal en pediatría.
2. Determinar el tipo de toxicidad secundaria al manejo con fluvastatina para pacientes con tumores sólidos en fase terminal en pediatría.

## ***HIPÓTESIS***

### **GENERAL**

1. La dosis tolerada máxima será de 16mg/kg/día, corresponderá aproximadamente al 80% de la dosis encontrada en pacientes adultos y no habrá efectos tóxicos secundarios de importancia.

### **ESPECÍFICOS**

1. La dosis tolerada máxima (DTM) de fluvastatina en pacientes pediátricos será de 16mg/kg/día.
2. Se encontrará toxicidad caracterizada por alteraciones gastrointestinales, en la función hepática, en Sistema Nervioso Central, a nivel de Sistema Músculo esquelético, en la función renal y otras como hipertensión arterial, neuropatía periférica y fiebre.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

El presente estudio se llevó a cabo en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS en pacientes atendidos en el servicio de oncología durante el periodo comprendido entre el 1ro. de Abril de 1996 al 01 de Enero de 1998. Dicho hospital es un centro de referencia de Hospitales Generales de Zona del Suroeste de el Distrito Federal y de los Estados de Chiapas, Guerrero, Morelos y Querétaro.

TIPO DE ESTUDIO: Evaluación de un tratamiento. (prospectivo, longitudinal, no comparativo)

### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN.**

1. Pacientes de cualquier sexo menores de 16 años .
2. Pacientes portadores de tumoración sólida en fase terminal y/o refractaria a manejo convencional .
3. Con sobrevida estimada de más de 4 semanas .
4. Con función hepática y renal normal.
5. Que hubieran recibido su último esquema de quimioterapia por lo menos 3 semanas previas al ingreso al estudio.
6. Con consentimiento informado de los padres ó tutores.

### **CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN**

1. Pacientes con peso por debajo de 2 desviaciones estándar de la media para su edad y talla.
2. Pacientes con infección activa.

## **CRITERIOS DE ELIMINACIÓN**

1. Pacientes que presenten toxicidad significativa importante serán excluidos para continuar el tratamiento pero no del análisis.
2. Pacientes que fallezcan por otras causas diferentes a la neoplasia.
3. Solicitud por parte de los padres ó tutores.

A todos los pacientes que se incluyeron en el estudio se les realizó historia clínica y exploración física completa, se solicitaron exámenes basales de laboratorio y gabinete: biometría hemática completa con determinación de plaquetas, pruebas de función renal y hepática, determinación de los niveles séricos de colesterol, lipoproteínas de alta y baja densidad, determinación de CPK (para establecer el daño muscular); y un estudio de tomografía axial computada (TAC) de la región afectada para evaluar el comportamiento subsecuente de la tumoración.

Se dividieron estratos de tres pacientes cada uno, recibiendo el primer estrato tratamiento con fluvastatina por vía oral a dosis de 2mg/kg/día, por 14 días cada cuatro semanas por cuatro cursos y con incrementos subsecuentes en cada estrato de 2mg/kg/día siendo dosis escalantes ( 2mg , 4mg ,6mg, 8 mg ,etc ) hasta alcanzar la dosis tolerada máxima.

Se consideró como dosis tolerada máxima cuando 2 de 3 pacientes de un estrato presentaron efectos adversos importantes, con la cual se dió por concluido el estudio.

Durante el internamiento de cada paciente se realizó exploración física completa diariamente y los estudios de función renal, hepática y biometría hemática se repitieron previo a cada curso con fluvastatina;

Los estudios de imagen (TAC) se repitieron después del 2o. y 4o. curso de tratamiento. Los pacientes no recibieron otro tipo de tratamiento durante el estudio y no se permitió ingesta de dieta rica en fibra, para evitar la disminución de la absorción intestinal del medicamento.

Se dió un cuestionario a cada paciente ó a sus padres para conocer los efectos adversos secundarios del medicamento (ver hoja anexa).

## **DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES**

**Nausea.** Sensación que indica la proximidad del vómito y esfuerzos que acompañan a la necesidad de vomitar. Evaluándose de acuerdo a la escala de valoración de nausea. Ausente: cero episodios; Mínimo: Permite que el paciente desarrolle sus actividades normales; Moderado: Obliga al paciente a reducir sus actividades normales. Severo: Obliga al paciente a suspender sus actividades normales.

**Vómito.** Expulsión violenta de la boca de material contenido en el estómago. Se evaluó de acuerdo a una escala de vómito. Ausente: Cero episodios en el día; Mínimo: No más de dos episodios en el día; Moderado: Tres ó cuatro episodios en el día ; Severo: Cinco ó más episodios durante el día.

**Mialgias.** Presencia de dolor muscular.

**Anorexia.** Falta de apetito.

**Insomnio.** Falta de sueño.

**Distensión abdominal.** Estiramiento violento de los tejidos, manifestándose por incremento de el perímetro abdominal.

**Pacientes pediátricos con tumor sólido en fase terminal.** Se consideró a los pacientes con tumoración sólida que recibieron tratamiento con quimioterapia y radioterapia y no hubo respuesta.

**Efectos adversos importantes (efecto tóxico) .** Se tomaron como guía los criterios para valoración de toxicidad por quimioterapia antineoplásica, creados por el Instituto Nacional de Cáncer y considerando como efectos adversos importantes ó efecto tóxico cuando se encontraba toxicidad grado IV, aunque sabemos que la Fluvastatina no es un agente quimioterápico este planteamiento nos ayudó únicamente como guía para su evaluación.

## **DEFINICIÓN DE VARIABLES**

### **1. VARIABLES INDEPENDIENTES.**

a) **TRATAMIENTO CON FLUVASTATINA:** la cual se administró a dosis inicial de 2mg/kg/día por catorce días cada cuatro semanas por cuatro cursos y con incrementos subsecuentes en cada estrato de 2 mg/Kg./día siendo dosis escalantes hasta alcanzar la dosis tolerada máxima. Variable de tipo nominal dicotómica: si/no

### **2. VARIABLES DEPENDIENTES .**

a) **RESPUESTA A TRATAMIENTO:** Se determinó mediante las modificaciones del tamaño tumoral inicial medido mediante TAC de la región interesada en forma inicial y posterior al 2do. y 4to. curso de tratamiento. Variable cuantitativa continua : escala de medición en centímetros cuadrados.

b) TOXICIDAD : Se evaluó mediante los efectos adversos reportados en la literatura probablemente secundarios a la administración de inhibidores de la HGM-CoA reductasa. Variable nominal dicotómica: si-no, con registro del tipo de toxicidad encontrada.

### ***CALCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA***

Considerando la dosis de fluvastatina reportada en estudios pediátricos de dislipidemias ( 0.25 - 1 mg/kg/día), se decidió iniciar con el doble de la dosis (2 mg/kg/día), con incrementos de 2 mg/kg/día en cada cohorte subsecuente de 3 pacientes hasta 16 mg/kg/día, lo cual corresponde al 80% de la dosis en adultos por lo que se consideró inicialmente una muestra de 24 pacientes.

## ***FACTIBILIDAD Y ASPECTOS ÉTICOS***

La búsqueda de nuevos medicamentos para el manejo de pacientes con falla a tratamientos convencionales ó refractaria a los mismos es necesaria. El manejo con inhibidores de la HMG-CoA reductasa ha mostrado ser útil en modelos animales y humanos (adultos). En este estudio se incluyeron pacientes pediátricos que no habían respondido a otros manejos convencionales que se tienen hasta la actualidad y que se consideraron fuera de tratamiento médico, por lo que cualquier intento de mejorar la sobrevida es válido. Se solicitó consentimiento por parte de los padres ó tutores.

En el Hospital de Pediatría de CMN SXXI se tiene una prevalencia de tumores sólidos en fase terminal de 12 casos por año, por lo que se consideró que el tamaño de muestra se lograría obtener en el tiempo previsto para el estudio.

## ***ANÁLISIS ESTADÍSTICO***

Se realizó mediante el cálculo de frecuencias para toxicidad en cada estrato de dosificación; Se realizó prueba de Wilcoxon para determinar cambios en los valores iniciales y finales de laboratorio.



## **RESULTADOS**

Se realizó seguimiento a un total de 14 pacientes que recibieron tratamiento con Fluvastatina : 5 pacientes de sexo masculino (36%) y 9 del sexo femenino (64%). La edad de los pacientes varió entre 1 año y 16 años con un promedio de edad de 9.3 años.

Los diagnósticos de la enfermedad de base incluyeron: dos pacientes con Osteosarcoma siendo uno de fémur y otro de sacro correspondiendo a un 14%, ocho pacientes con tumores de Sistema Nervioso Central corresponde a 57% (cuatro pacientes con Astrocitoma anaplásico, dos pacientes con glioma de tallo, un paciente con meduloblastoma y un paciente con ependimoma anaplásico), un paciente con carcinoma pulmonar 1% , dos pacientes con Sarcomas de Ewing con localización en Iliaco izquierdo que corresponde a un 14% y un paciente con Rabdomiosarcoma embrionario parameningeo con invasión intracraneana (1%).

El tratamiento recibido previamente fué: quimioterapia en dos pacientes y quimioterapia más radioterapia en doce pacientes.

Once pacientes murieron en un rango de uno a cinco meses. Tres pacientes han sobrevivido hasta la fecha, a 20 +, 14 +, 8 + meses de haberse incluido en el estudio. Dos de los tres sobrevivientes presentaban tumoración a nivel de Sistema Nervioso Central y mostraron mejoría clínica desde que iniciaron el tratamiento con fluvastatina a dosis de 2 y 4 mg/kg/día respectivamente. Ambos reiniciaron deambulacion y se relacionaron con sus familiares y el medio ambiente de mejor forma que antes de iniciado el tratamiento. Sus tumoraciones disminuyeron en 30% aproximadamente y presentaron calcificación; actualmente sin progresión tumoral.

El otro paciente presentaba diagnóstico de Rabdomiosarcoma embrionario parameningeo con invasión intracraneana, recibió dosis de Fluvastatina de 10mg/kg/día y presenta enfermedad estable; es decir, sin progresión tumoral ni metástasis..

Para control de los efectos adversos como náusea y vómito se administraron antieméticos y cuando los pacientes continuaban con estos síntomas a pesar del tratamiento se consideró que en ese momento presentaban un efecto adverso importante ó toxicidad grado IV, reportándose el número de vómitos encontrados en cada paciente y evaluándose de acuerdo a la escala de náusea y vómito.

Se administraron un total de 31 cursos y la dosis máxima tolerada que se encontró en este estudio fue de 10mg/kg/día. Los efectos tóxicos encontrados fueron: vómito 57% ,náuseas 50%, anorexia 50% ,mialgias 35%, insomnio 7% y distensión abdominal 7%.

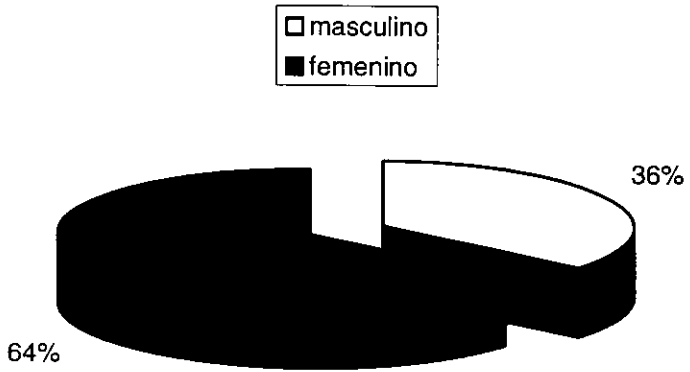
Los efectos tóxicos se correlacionaron con el incremento de la dosis. Todos los pacientes que recibieron una dosis de 10mg/kg/día presentaron náusea, vómito, anorexia y mialgias. No se reportó otro efecto tóxico distinto a lo referido en la literatura por parte de los padres ó por los pacientes.

No se encontraron cambios en los valores de hemoglobina, leucocitos, plaquetas, transaminasas, bilirrubina directa e indirecta, CPK, deshidrogenasa láctica, fosfatasa alcalina, proteínas totales y albúmina. El colesterol, lipoproteína de alta y baja densidad tuvieron una disminución no significativa en sus valores (  $p= 0.15, 0.17$  y  $0.26$  respectivamente)..

**TABLA 1. RELACIÓN DE PACIENTES DE ACUERDO A EDAD, SEXO Y DIAGNOSTICO.**

Nº. de Pacientes	EDAD (años)	SEXO	DIAGNOSTICO	EVOLUCIÓN
1	12	Masculino	Osteosarcoma de fémur.	Falleció ( 5 meses)
2	10	Femenino	Osteosarcoma de sacro.	Falleció (5 meses)
3	11	Femenino	Astrocitoma de tallo.	Falleció (3 meses)
4	5	Masculino	Glioma de tallo.	Vivo (20 meses)
5	4	Femenino	Meduloblastoma.	Falleció (4 meses)
6	12	Masculino	Carcinoma pulmonar.	Falleció (3 meses)
7	12	Femenino	Sarcoma de Ewing Iliaco izquierdo.	Falleció (2 meses)
8	13	Masculino	Astrocitoma de tallo.	Falleció (2 meses)
9	16	Femenino	Ependimoma anaplásico.	Falleció (6 meses)
10	1	Femenino	Glioma de tallo	Vivo (14 meses)
11	8	Masculino	Astrocitoma de tallo	Falleció (4 meses)
12	12	Femenino	Astrocitoma de tallo	Falleció (3 meses)
13	10	Femenino	Sarcoma de Ewing Iliaco izquierdo.	Falleció (1 mes)
14	6	Femenino	Rabdomiosarcoma parameningeo.	Vivo (8 meses)

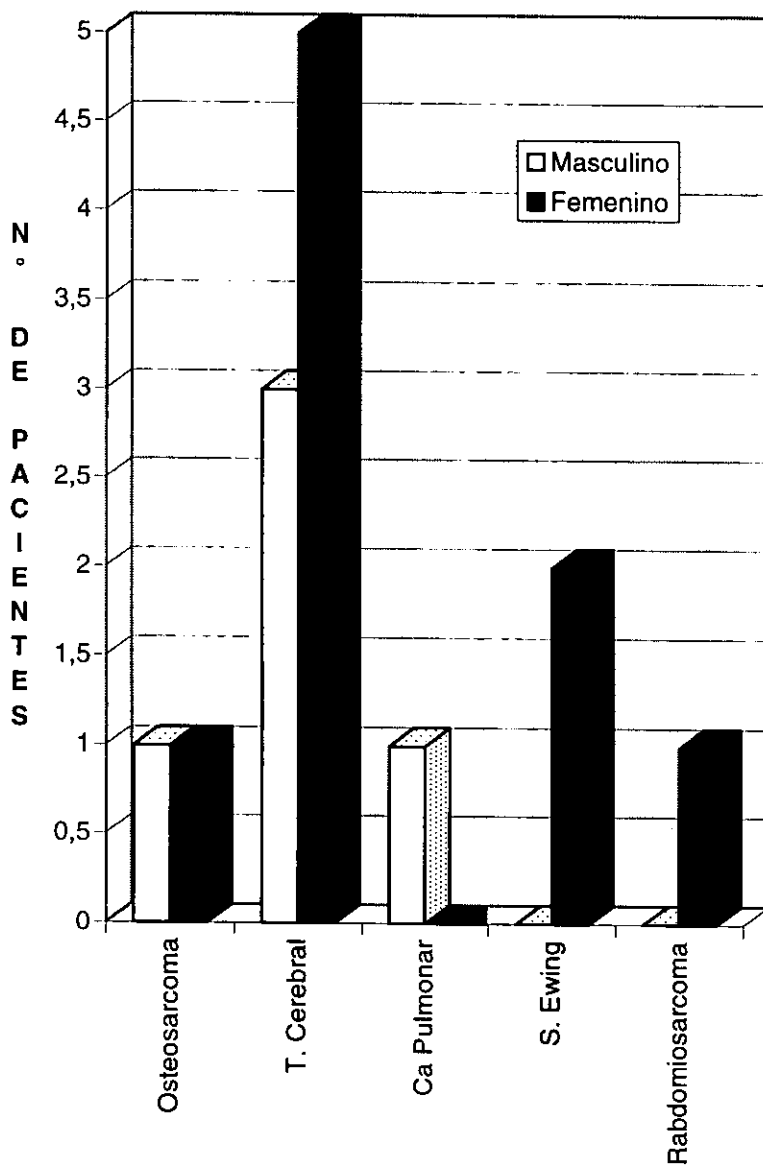
## DISTRIBUCION POR SEXO



**TABLA 2. RELACIÓN DE PACIENTES DE ACUERDO A DIAGNOSTICO.**

DIAGNOSTICO	No. DE PACIENTES
Osteosarcoma	2
Rabdomiosarcoma embrionario	1
Tumor cerebral	8
Carcinoma Pulmonar	1
Sarcoma de Ewing	2

## DISTRIBUCION POR SEXO Y DIAGNOSTICO

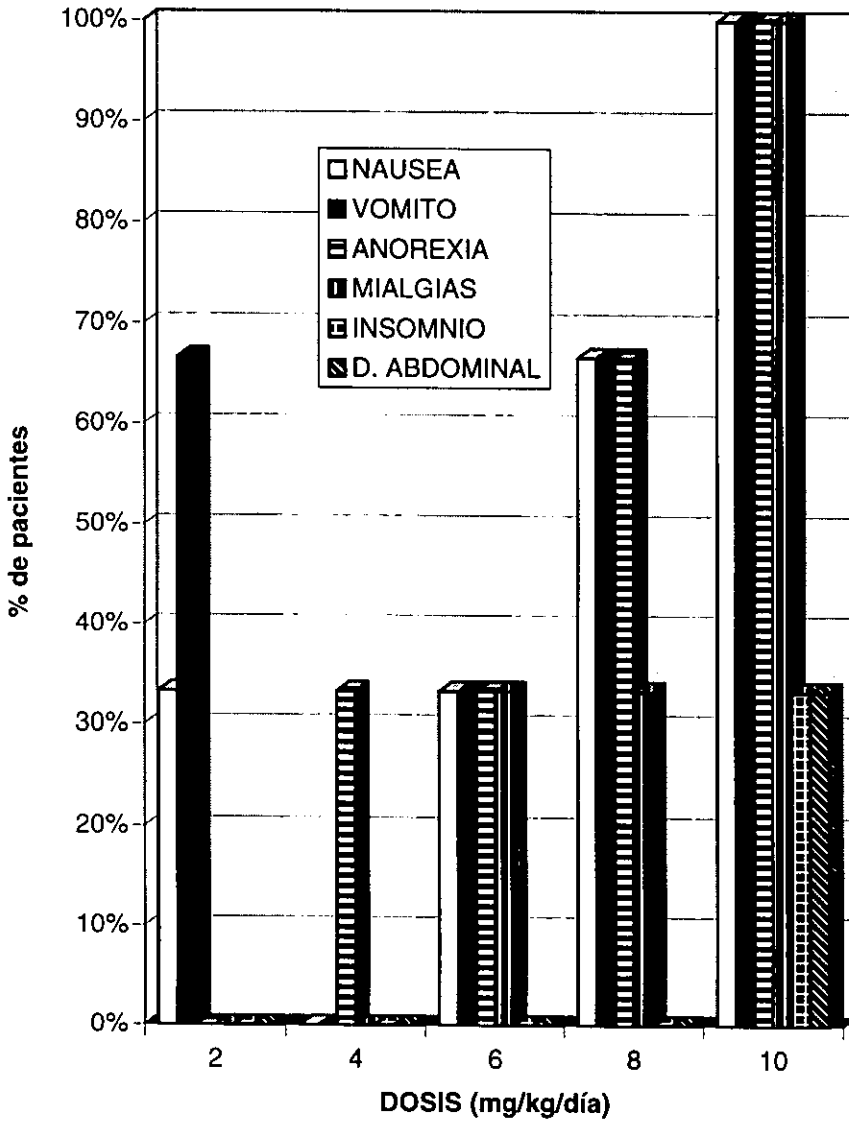


**TABLA 3. NÚMERO DE EPISODIOS DE EFECTOS ADVERSOS DE**

**ACUERDO A DOSIS.**

Dosis (mg/kg/día).	Número de Pacientes	Número de cursos	EFECTOS ADVERSOS					
			Anorexia número de pacientes	Insomnio número de pacientes	Mialgias número de pacientes	Distensión Abdominal número de pacientes	Náusea número de pacientes	Vómito número de pacientes
2	3	11	0	0	0	0	1	2
4	2	8	1	0	0	0	0	0
6	3	4	1	0	1	0	1	1
8	3	4	2	0	1	0	2	2
10	3	4	3	1	3	1	3	3

## REACCIONES ADVERSAS DE ACUERDO A DOSIFICACION





**TABLA 4. VALORES BASAL Y FINAL DE LOS PARÁMETROS EVALUADOS.**

PARÁMETRO EVALUADO	x BASAL	x FINAL	p
Hemoglobina (11.5- 13.5 g/dl)	11.6	11.3	0.6832
Leucocitos (7800- 10600 cel/mm <sup>3</sup> )	7,135	7,350	0.1981
Plaquetas (150000- 350000 mm <sup>3</sup> )	223,571	215,071	0.4703
Bilirrubina Indirecta (0.2-1 mg/dl)	0.5	0.3	0.1386
Bilirrubina Directa (0.0- 0.2 mg/dl)	0.2	0.2	0.5940
Proteínas (6.0- 8.3 g/dl)	6.6	6.1	0.0032
Albúmina (3.0-5.3 g/dl)	4.1	3.7	0.0600
Fosfatasa Alcalina (31- 115 KA/dL)	246	224	0.2489
Deshidrogenasa Láctica (89-221 mU/ml)	363	337	0.5098
Creatín fosfoquinasa (80-230mU/ml)	50	41	0.1167
Colesterol (0- 200 mg/dl)	163	153	0.1500
HDL (30- 80 mg/dl)	45	36	0.1700
LDL (60- 170 mg/dl)	95	85	0.2600
Triglicéridos (30- 200 mg/dL)	133	142	0.9528
TGO (9- 48 K)	38	30	0.0427
TGP (5-49 K)	33	27	0.0120
Densidad Urinaria (1.008 - 1.015)	1.012	1.010	0.0662
Tensión arterial (mmHg) Depende de la edad el valor normal .	100/65	99/65	-

## *DISCUSIÓN*

Se han realizado estudios donde se encuentra que las células cancerosas requieren de un incremento en la concentración de colesterol y en la síntesis del mismo para poder continuar su crecimiento, y de éste hecho derivan todos los estudios realizados con inhibidores del colesterol para el tratamiento de las neoplasias, pensando con esto que la prevención del crecimiento tumoral puede ser lograda con restricción del colesterol y la inhibición de la síntesis del mismo <sup>11</sup>. Experimentos in vivo y en cultivos celulares han demostrado que la concentración baja del colesterol en plasma ó la intervención del mevalonato con 3- hidroxil-3-metilglutaril CoA reductasa inhibe el crecimiento tumoral, puede actuar como adyuvante en la quimioterapia y posiblemente en la prevención de la carcinogénesis <sup>12</sup>.

Thibault recientemente ha demostrado el efecto de la lovastatina en tumores de sistema nervioso central en adultos a dosis de 20mg/kg/día por 14 días cada 4 semanas (comunicación personal). Nosotros estudiamos los efectos de la Fluvastatina, un análogo de la lovastatina, en tumoraciones sólidas en fase terminal a dosis escalantes para conocer la dosis tolerada máxima en pacientes pediátricos iniciando con dosis de 2mg/kg/día. A pesar de que no era un objetivo de nuestro trabajo nos llama la atención haber encontrado mejores resultados en tumoraciones de sistema nervioso central. Esto puede relacionarse con el hecho de que este tipo de tumoraciones están compuestos por tejido de la Glia en el cual se encuentran abundantes fosfolípidos y la lovastatina se ha empleado en el tratamiento de las dislipidemias por lo que puede en determinado momento disminuir los lípidos. Sin embargo el número de pacientes es muy pequeño como para hacer cualquier conclusión consideramos que sería importante realizar estudios de fase 2 con fluvastatina como adyuvante, en pacientes no terminales además de recibir su tratamiento con quimioterapia.

Se han llevado a cabo estudios en pacientes pediátricos utilizando la lovastatina en casos de dislipidemias a dosis de 0.25-mg/kg/día<sup>24</sup>, pero nunca se ha administrado para el tratamiento oncológico de pacientes pediátricos, siendo nuestro estudio el primero reportado en la literatura.

Nos llama la atención que a menores dosis como en el caso de pacientes dislipidemicos exista una disminución del colesterol sérico y en nuestro estudio a dosis 10 veces mayores no se hayan encontrado diferencias significativas.

Existen efectos colaterales reportados en la literatura con el uso de lovastatina y sus análogos. De éstos los más importantes son los efectos gastrointestinales, el incremento de las pruebas de función hepática principalmente transaminasas y miopátías<sup>30</sup>, siendo un poco parecido a los resultados que obtuvimos, ya que encontramos en primer lugar los efectos gastrointestinales manifestados por : vómito, nausea, anorexia y distensión abdominal, así como también la presencia de mialgias, pero no encontramos cambios en las pruebas de funcionamiento hepático, así como tampoco en la evaluación de otros exámenes de laboratorio.

Probablemente algunos efectos adversos no hayan sido muy valorables, ya que debemos de tomar en cuenta que en el estudio existe un sesgo de recopilación de la información, por el estado en el que se encontraban los pacientes, como es por ejemplo : el hecho de no poder reportar la presencia de depresión si se encontraban postrados y algunos incluso sin poder hablar, siendo las alteraciones neurológicas uno de los principales efectos reportados en algunos estudios. Y esto puede ser la explicación al hecho de utilizar mayores dosis que otros autores y no encontrar los mismos efectos colaterales.

## *CONCLUSIONES*

- \* La dosis tolerada máxima encontrada en los pacientes fue de 10mg/kg/día .
- \* La toxicidad fue dosis-dependiente y consistió en la presencia de vómito 57%, ,  
nauseas 50%, anorexia 50%, mialgias 35%, insomnio 7% y distensión abdominal 7%,  
en todo el grupo de pacientes.

## HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Paciente: \_\_\_\_\_ Curso \_\_\_\_\_

Dósis: \_\_\_\_\_

PARÁMETRO	BASAL	PRE - 2°	PRE - 3°	PRE - 4°
Sodio sérico				
Potasio sérico				
Glucosa				
Urea				
Creatinina				
Depuración Cr.				
Hemoglobina				
Leucocitos				
Neutrófilos totales				
Plaquetas				
Bilirrubina directa				
Bilirrubina indirecta				
TGO				
TGP				
DHL				
Fosfatasa alcalina				
Proteínas totales				
Albumina				
Triglicéridos				
Colesterol				
HDL				
Creatín fosfoquinas				
Densidad urinaria				
Proteinuria				
Tensión arterial				

### EVALUACIÓN TOMOGRÁFICA :

	BASAL	2 ° CURSO	3 ° CURSO	4 ° CURSO
Diámetro tumoral				
Metástasis				

### EFFECTOS ADVERSOS :

PARÁMETRO	1 <sup>ER</sup> CURSO	2 <sup>DO</sup> CURSO	3 <sup>ER</sup> CURSO	4 <sup>TO</sup> CURSO
Náusea				
Vómito (24 hrs)				
Anorexia				
Distensión abdominal				
Insomnio				
Cefalea				
Depresión				
Psicosis				
Ideación suicida				
Dolor muscular				
Fiebre				
Eccema				
Pancreatitis				
Anemia hemolítica				
Parestesias (Neuropatía periférica)				

## CUESTIONARIO

(Para ser llenado por el paciente o los padres)

Nombre del paciente: \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_

1. ¿ Durante el tratamiento actual has sentido alguno de los siguientes síntomas ?
- a) Náusea no \_\_\_\_\_ si \_\_\_\_\_  
Si contestaste si ¿ Cuantas veces al día ? \_\_\_\_\_  
¿ Te permite realizar tus actividades normales ? no \_\_\_\_\_ si \_\_\_\_\_  
Ausente \_\_\_\_\_ Mínimo \_\_\_\_\_ Moderado \_\_\_\_\_ Severo \_\_\_\_\_
- b) Vómito no \_\_\_\_\_ si \_\_\_\_\_  
¿ Durante cuantos días ? \_\_\_\_\_  
¿ Te imposibilita a tomar alimentos ? \_\_\_\_\_  
Número de episodios al día \_\_\_\_\_  
Ausente \_\_\_\_\_ Mínimo \_\_\_\_\_ Moderado \_\_\_\_\_ Severo \_\_\_\_\_
- c) Falta de apetito no \_\_\_\_\_ si \_\_\_\_\_  
Si contestaste que si ¿ a líquidos o a todo tipo de comida ? \_\_\_\_\_  
¿ Has notado disminución en tu peso a partir de que empezaste a tomar este tratamiento ? no \_\_\_\_\_ si \_\_\_\_\_
- d) ¿ Sientes tu abdomen lleno de aire después de tomar el tratamiento ?  
no \_\_\_\_\_ si \_\_\_\_\_
- e) ¿ Te cuesta trabajo dormir por las noches desde que tomas este nuevo tratamiento ? no \_\_\_\_\_ si \_\_\_\_\_  
Si contestaste que si ¿ cuantas noches a la semana ? \_\_\_\_\_  
¿ Por este motivo tienes sueño durante todo el día ? no \_\_\_\_\_ si \_\_\_\_\_
- f) ¿ Has tenido dolor de cabeza ? no \_\_\_\_\_ si \_\_\_\_\_  
Si contestaste que si ¿ se calma con algún medicamento ? no \_\_\_\_\_ si \_\_\_\_\_  
¿ Te permite realizar tus actividades diarias ? no \_\_\_\_\_ si \_\_\_\_\_
- g) ¿ Te has sentido más triste desde que tomas este tratamiento ? no \_\_\_\_\_ si \_\_\_\_\_  
Si contestaste que si ¿ te permite realizar tus actividades diarias ? no \_\_\_\_\_ si \_\_\_\_\_
- h) ¿ Desde que empezaste este nuevo tratamiento has tenido dolores en tus músculos ? no \_\_\_\_\_ si \_\_\_\_\_  
Si contestaste que si ¿ te permite realizar tus actividades normales ? no \_\_\_\_\_ si \_\_\_\_\_
- 1) ¿ Has tenido fiebre ? no \_\_\_\_\_ si \_\_\_\_\_  
¿ Cuanto días a la semana ? \_\_\_\_\_ ¿ De cuantos grados ? \_\_\_\_\_  
¿ Se controla con baño y/o medicamentos ? no \_\_\_\_\_ si \_\_\_\_\_
- j) ¿ Has sentido que se te duerme alguna parte de tu cuerpo ? no \_\_\_\_\_ si \_\_\_\_\_
- k) ¿ Te han salido lesiones en la piel ? no \_\_\_\_\_ si \_\_\_\_\_

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
HOSPITAL DE PEDIATRÍA CENTRO MEDICO NACIONAL SXXI.**

***CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA  
PARTICIPACIÓN EN INVESTIGACIÓN.***

Declaro que la Dra. **MARÍA DE LA PAZ GARCÍA PÁEZ** me ha informado ampliamente sobre el proyecto de investigación titulado "*Fluvastatina para el tratamiento de pacientes pediátricos en fase terminal por tumores sólidos*", registrado con el número **718 009 96** en la Jefatura de Enseñanza e Investigación del Hospital de Pediatría del CMN SXXI. Se me ha comentado que se dará tratamiento con un nuevo medicamento que ha sido utilizado en pacientes adultos con este tipo de tumores para intentar disminuir el tamaño del tumor y aumentar la sobrevida de los pacientes en fase terminal, para quienes el tratamiento convencional no ha sido útil o fueron resistentes a él.

En pleno uso de mis facultades he entendido lo que se me explicó y otorgo mi consentimiento para que se someta a mi hijo (a) a los procedimientos necesarios para el proyecto consistentes en:

- realización de 3 estudios de tomografía axial computada al inicio y después del 2º y 4º cursos de tratamiento.
- toma de 5 ml de sangre cada 4 semanas para estudios de laboratorio previo a cada tratamiento.
- recolección de orina de 24 horas una vez por mes durante el tiempo de tratamiento.

Teniendo siempre en cuenta que conservo el derecho de que mi hijo (a) no participe o se excluya del estudio en cualquier momento en que yo decida, sin que por ello cambie la calidad de la atención médica que recibe.

---

Nombre y firma del padre, madre o tutor

---

Nombre y firma del testigo

México, D. F. a \_\_\_\_\_ de 199\_\_.



## ***BIBLIOGRAFÍA***

1. Young J, Rigs L : " Cancer incidence, survival and mortality for children " *Cancer* 1986; 58: 548-602.
2. Duple E, Ritchmont R: " Carboplatine as a potentiator of radiation therapy " *Cancer Treat Rev* 1985; 12:111-24.
3. Marsoni S, Witte R: " Clinical development of anticancer agents : A National Cancer Institute perspective " *Cancer Treat Rep* 1984; 68: 78-85.
4. Muggia F: " Overview of Carboplatin " *Semin Oncol* 1989; 16:7-13.
5. Raney RB, Crest WM: " Prognosis of children with soft tissue sarcoma who relapse after achieving a complete response " *Cancer* 1983; 52: 44-50.
6. Lukens M: " Progress resulting from clinical trials " *Cancer* 1994; 74: 2710-18.
7. Lipsett MB: " On the nature and ethics of phase Y clinical trials and cancer chemotherapies " *J Am Med Assoc* 1983; 248: 981-2.
8. Pratt CB: " The conduct of phase I-II clinical trials in children with cancer " *Med Pediatr Oncol* 1991; 19: 304-9.
9. Pratt CB, Douglas E, Kovnar E, Heideman R, Kun L, Avery L: " A phase I-study of ifosfamide given on alternate days to treat children with brain tumors " *Cancer* 1993; 71: 3666-9.
10. Kung F, Desal S, Dickerman J, Goorin A, Harris M, Inoue S: " Ifosfamide/Carboplatine/Etoposide (ICE) for recurrent malignant solid tumors of childhood. A pediatric Oncology Group Phase I/II Study " *J Pediatr Hematol Oncol* 1995; 17: 265-69.
11. Buchwald H : " Colesterol inhibition, cancer and chemotherapy " *Lancet* 1992;339:1154-7 .

12. Morris T., Palm S, Furcht LL, Buchwald H: " Effect of lovastatin alone and as an adjuvant chemotherapeutic agent on hepatoma tissue culture-4 cell growth " *Ann Surg Oncol* 1995 ;2 (3):266-74.
13. Litman M., Taguchi T: " Effect of cholesterol free diet on growth of transplantable animal tumors " *Cancer ChemRep* 1966;50:25-45
14. Schneider PD, Chan S, Guzman J: " Retarding novikoff tumor growth by altering host rat cholesterol metabolism " *Surgery* 1980; 87: 409-16.
15. Sumi S, Beauchamp D, Townsend C, Uchida T, Murakami M, Rajaraman S, Ishixuka J: " Inhibition of pancreatic adenocarcinoma cell growth by lovastatin " *Gastroenterology* 1992; 103: 982-9.
16. Wejde J., Corberg M, Hjertman M, Larsson O : " Isoprenoid regulation of cell growth " *J Cell Physiol* 1993;155:539-48.
17. Wejde J., Blegen H., Larsson O: " Requirement for mevalonate in the control of proliferation of human breast cancer cell " *Anticancer Res* 1992 ;12: 317-24.
18. Torantino M., McNamara D, Granstrom P, Ellefson R, Unger E, Udall J: " Lovastatin therapy for cholesterol ester storage disease in two sisters " *J Pediatr* 1991; 118:131-5.
19. Bradfoird R, Downton M, Chremos A, Langendorfer A: " Efficacy and tolerability of lovastatin in 3390 women with moderate hypercholesterolemia " *Ann Intern Med* 1993; 118: 850-5.
20. Maltese W: " Supresión of murine neuroblastoma growth in vivo by inhibition of 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA " *J Clin Invest* 1985; 76:1748-54.
21. Jakovisiak M, Bruno S, Skierki JS, Darzynkiewicz Z: " Cell cycle-specific effects of lovastatin. " *Proc Natl Acad Sci* 1991;88:3628-32
22. Larsson O: " Cell cycle-specific growth inhibition of human breast cancer cells induced by metabolic inhibitors " *Glycobiology* 1993; 3:475-9

23. Newman A., Clutterbuck J, Powles RL, Millar JL: " Selective inhibitors of primary acute myeloid leukemia cell growth by lovastatin " *Leukemia* 1994 ;8 :274-80.
24. Glueck C, Lichtenstein ., Tracy T, Spiers J : " Safety and Efficacy of Treatment of Pediatric Cholesteryl Ester Storage Disease with Lovastatin " *Pediatric Res* 1992;32, 5 :559-65.
25. Engelberg H: " Low serum cholesterol and suicide " *Lancet* 1992;339: 1416-7
26. Duits N., Bos FM: " Depressive symptoms and cholesterol -lowering drugs " *Lancet* 1993;341:114
27. La Belle P.,Mantel G: " Simvastatin and proteinuria " *Lancet* 1991 ;337 :864.
28. Walevens P., Greene C: " Lovastatin isoprenes and myopathy " *Lancet* 1989;11:1097-8.
29. Corpier C., Jones P: " Rhabdomyolysis with lovastatin use " *JAMA* 1988 ;260:239-41.
30. Al Jubouri M., Briston P., Sinclair D : " Myxoedema revealed by simvastatin induced myopathy " *BMJ* 1994;398:588.
31. Balcerzak S.,Benedetti J.,Weiss G.,Natale R : "A phase II trial of paclitaxel in patients with advanced soft tissue sarcomas" *Cancer* 1995; 76:2248-2252.