

11237

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE PEDIATRIA
CENTRO MEDICO NACIONAL S XXI

132

**UTILIDAD Y EFICACIA DEL ETHIOL COMO
PROTECTOR CELULAR EN EL DAÑO RENAL
OCASIONADO POR EL CISPLATINO EN EL PACIENTE
PEDIATRICO CON CANCER**

TESIS DE POSTGRADO

PARA OBTENER EL TITULO DE:

ESPECIALISTA EN PEDIATRIA MEDICA

PRESENTA: 296699

DRA. KARLA MIRANDA BARBACHANO

TUTOR: DR. ENRIQUE LOPEZ AGUILAR

MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ONCOLOGIA PEDIATRICA
HOSPITAL DE PEDIATRIA CMN S XXI

I. M. S. S. C. M. S.
HOSPITAL DE PEDIATRIA
SET. 11 2001
DEPTO. DE ENSEÑANZA
E INVESTIGACION

MEXICO, D.F.

SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U. N. A. M.
SEPTIEMBRE 2001



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.

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

TITULO:

**UTILIDAD Y EFICACIA DEL ETHIOL COMO
PROTECTOR CELULAR EN EL DAÑO RENAL
OCASIONADO POR EL CISPLATINO EN EL PACIENTE
PEDIATRICO CON CANCER**

**TESIS QUE PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN
PEDIATRIA MEDICA**

PRESENTA:

TESISTA: DRA. KARLA MIRANDA BARBACHANO

**TUTOR: DR. ENRIQUE LOPEZ AGUILAR
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ONCOLOGIA PEDIATRICA
HOSPITAL DE PEDIATRIA CMN S XXI**

MEXICO, D.F. SEPTIEMBRE 2001

INDICE

Dedicatorias	
Resumen	1
Antecedentes	2
Justificación	11
Planteamiento del problema	12
Objetivos	13
Hipótesis	14
Material y métodos	15
Resultados	18
Discusión	20
Tablas	23
Bibliografía	25

DEDICATORIAS

*A mis papás, por su gran amor incondicional
Y por impulsarme siempre a seguir adelante,
gracias por estar en todo conmigo.*

*A Gabriela, Gerardo y Eduardo, que
siempre me han acompañado gracias por
contar con su apoyo y comprensión
cuando más lo he necesitado.*

*A mi familia, por estar cerca de
mi en los momentos más difíciles
y por creer en mi.*

*Al Dr. Enrique López, mi tutor y maestro,
gracias por su paciencia y dedicación
para la realización de este trabajo y por
su invaluable enseñanza y apoyo durante
mi formación.*

A la Dra. Carolina Sepúlveda, por su gran ayuda y su valiosa orientación durante todo este tiempo.

A mis amigos Volkmar y Gabriela, con quienes pude compartir los mejores momentos de mi residencia, así como librar todos los obstáculos, muchas gracias.

A todos los niños de este hospital, por su gran cooperación y por enseñarme a valorar tantas cosas con su inocencia y su gran fortaleza.

A Dios, quien siempre me guía por el mejor de los caminos por difícil que éste parezca y por quien puedo seguir siempre adelante.

I.- RESUMEN

“UTILIDAD Y EFICACIA DEL ETHIOL COMO PROTECTOR CELULAR EN EL DAÑO RENAL OCASIONADO POR EL CISPLATINO EN EL PACIENTE PEDIATRICO CON CANCER”

López E, Miranda K, Sepúlveda C, Valdez M, Cerecedo F, Rivera H.
Servicio de Oncología del Hospital de Pediatría CMN S XXI

OBJETIVO:

General:

- determinar la eficacia y seguridad del uso de la amifostina como protector del daño renal causado por el cisplatino

Específicos:

- determinar si el uso de la amifostina produce disminución en el daño renal ocasionado por el manejo con cisplatino en pacientes pediátricos con cáncer.
- Determinar los efectos secundarios al uso de amifostina en pacientes pediátricos con cáncer que reciban cisplatino.

LUGAR DE ESTUDIO:

Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI

DISEÑO:

Ensayo clínico controlado aleatorizado y cegado

PACIENTES Y METODOS:

Se incluyeron a todos los pacientes menores de 16 años con diagnóstico de tumor sólido, sin tratamiento previo, que requirieran manejo con cisplatino. Los pacientes con falla renal previa, aquellos que no pudieran continuar con manejo con cisplatino, pacientes con desnutrición o aquellos que estuvieran recibiendo tratamiento antihipertensivo fueron

excluidos. Fueron aleatorizados todos los pacientes incluidos en uno de dos grupos:

Grupo 1: pacientes que recibieron el tratamiento convencional para cada tipo de tumor, incluyendo cisplatino a dosis de 150mg/m² sc.

Grupo 2: pacientes que recibieron el tratamiento convencional para cada tipo de tumor, incluyendo cisplatino a dosis de 150mg/m² sc. Todos los pacientes recibieron amifostina a dosis de 700mg/m² sc (15 minutos previos a la administración del cisplatino, con monitorización de la tensión arterial durante los 15 minutos de la infusión).

Se realizó gamagrama con filtrado glomerular a cada paciente al inicio del estudio y después del sexto ciclo de quimioterapia. Se realizaron pruebas de función renal (depuración de creatinina, electrolitos séricos y química sanguínea) al inicio del estudio y previo a cada ciclo de quimioterapia

RESULTADOS:

Se incluyeron un total de 16 pacientes. La media de la edad para los pacientes del grupo 1 fue de 8.5 años contra 7 años para el grupo experimental. No existieron diferencias significativas en la media de los valores del filtrado glomerular al inicio del estudio entre ambos grupos (99ml/min vs 84.5ml/min). Los valores en el grupo control tuvieron una disminución significativa a 56.9ml/min después del sexto curso de quimioterapia ($p= 0.008$). Los pacientes en el grupo experimental no tuvieron disminución significativa en los valores del filtrado glomerular en el mismo tiempo (0.72). Los valores de creatinina no se incrementaron en forma significativa en ninguno de los dos grupos. No hubo efectos secundarios inmediatos durante la administración de amifostina (48 cursos).

CONCLUSIONES:

El uso de amifostina como coadyuvante en los pacientes pediátricos que reciben manejo con quimioterapia incluyendo cisplatino protege contra el daño renal.

II.- ANTECEDENTES

La frecuencia del cáncer en pediatría ha incrementado en los últimos años, en este momento se ha calculado de 11 casos por 100,000 en los Estados Unidos de América; ocupa el tercer lugar como causa de muerte en el grupo de 5 a 14 años (1). El 36% de estos tumores son sólidos, dentro de los cuales tenemos a los tumores de sistema nervioso central, osteosarcomas, rhabdomyosarcomas, tumor de Wilms, neuroblastoma y tumores germinales principalmente (2-4).

El tratamiento de estos pacientes es multidisciplinario, incluyendo quimioterapia, radioterapia y la cirugía, teniendo como finalidad la destrucción de las células malignas, la intensidad del tratamiento depende del pronóstico al momento del diagnóstico. Es importante conocer su mecanismo de acción, el cual se encuentra ligado al ciclo celular y va de acuerdo a la velocidad de crecimiento de cada tipo celular. Por lo tanto es necesario tomar en cuenta varios factores para la elección del tratamiento, como son: la edad del paciente, tipo de neoplasia, extensión de la misma y su pronóstico en el momento de realizar el diagnóstico, estado nutricional del paciente, procesos infecciosos agregados, disfunciones orgánicas preexistentes o secundarias a la misma enfermedad, tratamientos previos, dosis, absorción, biotransformación, excreción y resistencia tumoral a los agentes quimioterapéuticos.

Los efectos secundarios más frecuentemente observados en la QT pueden ser inmediatos, como náusea, vómito e hiporexia, mucositis, o tardíos como alopecia, mielosupresión (por quimioterapia o radioterapia), cardiomiopatía (por antracíclicos), neuropatía (por cisplatino) hipoacusia o nefrotoxicidad (por cisplatino), siendo estos últimos considerados de mayor importancia o riesgo ya que en la mayoría de los casos son irreversibles (5-7,29).

Los agentes quimioterapéuticos se clasifican en cinco grupos:

- Alcaloides

- Alquilantes
- Antibióticos
- Antimetabolitos
- Esteroides

Existen agentes llamados de primera línea, como son el cisplatino, los antracíclicos, los alcaloides de la vinca rósea y los derivados de las epipodofilotoxinas.

Sin embargo el desarrollo de un tratamiento selectivo y de gran eficacia se ha dificultado por la falta de comprensión de los mecanismos moleculares subyacentes a la transformación maligna y a la resistencia primaria o adquirida a los fármacos, así como a la falta de selectividad para las células malignas del tratamiento disponible en la actualidad por lo que la toxicidad de los mismos continúa siendo un problema importante en el manejo de estos pacientes.

Al presentar reacciones secundarias graves por la administración de la quimioterapia, se ve afectado el éxito del tratamiento ante la imposibilidad de seguir utilizando determinado medicamento o bien de no poderlo usar a dosis habituales(4,35). Con ello se ve comprometida la sobrevida de los pacientes oncológicos, por ejemplo, al tener que sustituir un medicamento de primera línea(8-9).

Desafortunadamente la mayoría de los tratamientos tienen un índice terapéutico bajo, esto es en cuanto a la relación eficacia/toxicidad. Ya que aunque se han implementado medidas para reducir la citotoxicidad de los medicamentos utilizados como la hiperhidratación previa al inicio de los mismos, así como también el uso de antimicrobianos, que por otro lado se encuentra limitado por los mismos efectos del tratamiento sobre la función renal, sin embargo únicamente se disminuyen los efectos tóxicos y continúan presentando deterioro importante.

Tomando en cuenta lo anterior resulta muy importante preservar la función normal del organismo en lo que sea posible y prevenir secuelas

debidas a la toxicidad permanente de los medicamentos antineoplásicos disponibles.

La quimioterapia y la radioterapia causan efectos indeseables agudos y otros a largo plazo, lo cual incrementa la morbimortalidad en estos pacientes. La toxicidad es acumulativa puesto que sus efectos se observan en forma progresiva después de la administración de varios ciclos(39).

Los efectos tóxicos comunmente causados por el tratamiento antineoplásico son en forma aguda: náusea, vómito e hiporexia, y en forma más tardía: mielosupresión, cardiomiopatía, nefrotoxicidad, neuropatía y mucositis; de estos últimos son los más indeseables e irreversibles la hipoacusia y la nefrotoxicidad(29).

La amifostina fue sintetizada desde 1940, pero no fue sino hasta la década de los 60's cuando se encontró que protege a los tejidos normales de los efectos tóxicos de los agentes antineoplásicos y la radiación, mientras que a las células tumorales las deja intactas. Desde entonces ha habido reportes aislados en pacientes adultos. Recientes estudios han demostrado que la amifostina puede reducir la toxicidad a nivel renal, auditivo, de médula ósea y la neurotoxicidad causada por un tratamiento agresivo con quimioterapia, con una mejor sobrevida y calidad de vida de estos pacientes(9-20).

Otros estudios han demostrado que la *amifostina*, formalmente conocida como WR-2721 representa un medicamento útil en el manejo de pacientes que reciben manejo con antineoplásicos; siendo clasificado como un citoprotector selectivo de los tejidos normales, incluyendo riñón, médula ósea y función auditiva. En forma adicional ha demostrado disminuir los efectos mutagénicos y carcinogénicos. Su mecanismo de acción es mediante un anabolismo selectivo en la célula y una captación preferente de su metabolito farmacológicamente activo, el *thiol WR-1065*, por los tejidos normales. El grupo fosfato es incidido mediante la fosfatasa alcalina para producir el thiol libre WR-1065, el cual protegerá a las células normales. El pH neutral de las células

normales optimiza la actividad enzimática de la fosfatasa alcalina resultando en niveles altos de este metabolito y de esta manera el thiol bloquea y a la vez detoxifica los metabolitos activos del cisplatino. Por el contrario, las células tumorales, por ser pobremente vascularizadas y tener bajos niveles de fosfatasa alcalina, además de tener un pH ácido ocasionará que exista una menor cantidad de tioles libres en ellas y no existirá esta protección a dichas células; por lo tanto si existen niveles menores de thiol libre en las células tumorales permite la acción esperada por el cisplatino(18,21-23). Se ha reportado acerca de la farmacocinética de la amifostina, en un estudio administrada a 13 pacientes con cáncer a dosis de 150mg/m² por vía intravenosa, teniendo una eliminación rápida ya que la concentración máxima en la mayoría de los tejidos declina a los 30 minutos de su administración, con un segundo pico a los 30 a 60 minutos, para después disminuir lentamente, así como también se reporta que el porcentaje de medicamento libre unido a proteínas plasmáticas es bajo, menor del 4%. El promedio del total de la droga encontrada en orina 45 minutos después de su administración fue 0.69% a 2.22% para amifostina. La amifostina es rápidamente desfosforilada a thiol al entrar en la célula(36).

En el momento actual existen reportes limitados de los efectos de la amifostina como citoprotector de células normales. Korst, en 1998 reportó su experiencia en 13 pacientes que recibieron 18 cursos de cisplatino con amifostina y observó un incremento en la vida media final del cisplatino ultrafiltrable favoreciendo con esto su eliminación y menor toxicidad(24,25). Previamente, en 1996 Schuchter había demostrado una selectiva protección a tejidos normales de los efectos tóxicos del cisplatino cuando se administraba amifostina. El mecanismo de protección lo había atribuido a una captación selectiva incrementada de los tioles libres por parte de las células normales que se encontraban más oxigenadas comparadas con los tejidos neoplásicos los cuales tenían menor captación de estos radicales libres. Bleyer lo utilizó en pacientes con enfermedad de Hodgkin y observó una disminución importante de la neutropenia secundaria a quimioterapia(26). Kemp reportó también la utilidad de la amifostina contra el daño inducido por cisplatino y ciclofosfamida en pacientes con cáncer avanzado de ovario en 244

pacientes con enfermedad avanzada resultando en una reducción de la toxicidad acumulativa, 24% de estos pacientes tuvieron que discontinuar el tratamiento por toxicidad importante, comparados con 9% de aquellos que recibieron amifostina(27).

En cuanto a los efectos secundarios de la amifostina se han reportado pocos y consisten en una transitoria hipotensión arterial mientras el medicamento es administrado, tal como es el caso del etopósido, sin embargo ésta puede ser prevenida mediante la administración de dexametasona. También se han descrito náusea y vómito en el 20% de los casos, sin embargo son de corta duración y responden en forma adecuada a la administración de antieméticos, también se han reportado reacciones alérgicas, aunque de manera rara y transitoria. Los pacientes que reciban tratamiento antihipertensivo deberán suspenderlo 24hs antes de la administración de la amifostina e igualmente debe asegurarse un estado de hidratación adecuado previo al paso del medicamento, dado que se consideran contraindicaciones para el uso de la amifostina, así como en los casos que se documente hipesensibilidad a los componentes del aminothioliol (30).

La experiencia en pediatría es poca y se está administrando la amifostina al 80% de la dosis tolerada máxima probada en adultos, tal como se ha delineado en los programas de evaluación de la terapia del cáncer del Children Cancer Group, Pediatric Oncology Group e International Society of Pediatric Oncology, con resultados aún no publicados. Renner et al reportaron que ningún paciente con neuroblastoma tratado con amifostina en combinación con altas dosis de quimioterapia desarrolló mucositis (28). Bukowski reportó la importancia de la prevención de la toxicidad permanente de terapia antineoplásica, especialmente debido al incremento en la sobrevida a largo plazo.

La experiencia ganada en adultos debería extenderse más hacia la población pediátrica, realizándose estudios aleatorizados para determinar el tipo de protección más adecuada para los niños (29).

En España, ha sido aprobado el uso de amifostina para disminuir el riesgo de infecciones relacionadas con episodios de neutropenia durante la administración de ciclofosfamida y cisplatino en el tratamiento de cáncer avanzado de ovario y para protección de la función renal durante el uso de cisplatino a dosis de 60-120mg/m² para tumores sólidos(37).

Existen estudios de fase I para determinar la dosis límite de acuerdo a los efectos colaterales y máxima dosis tolerada, siendo de 25-1330mg/m²; para adultos en estudios fase II se ha demostrado un régimen aceptable con dosis de 740-910mg/m² intravenosa en infusión por 15 minutos, administrada 15 minutos antes de la quimioterapia(36).

En pacientes que presentan hipotensión arterial como efecto secundario a la administración de la amifostina se recomienda utilizarla a dosis de 740mg/m² y/o en infusión más lenta.

Se ha reportado también un estudio multicéntrico, controlado y aleatorizado para determinar la eficacia del pretratamiento con amifostina en la disminución de toxicidad hematológica y no hematológica de ciclofosfamida y cisplatino en pacientes con cáncer de ovario E. III/IV, obteniendo como resultado una disminución estadísticamente significativa en cuanto al porcentaje de pacientes que ameritaron discontinuar el manejo con ciclofosfamida y cisplatino sin administración previa de amifostina comparado con el grupo en que se administró amifostina, así mismo observaron en este mismo grupo disminución en los días de estancia hospitalaria, en la necesidad de hemotransfusiones y en la gravedad de la neuropatía periférica, por otro lado también se reportó necesidad de retardar la quimioterapia por toxicidad renal en 15% de pacientes que no recibieron amifostina contra un 5% de los pacientes manejados con amifostina(38).

La amifostina ha sido aprobada por la FDA en diciembre de 1995 para ser utilizada para reducir la toxicidad renal acumulativa en pacientes que reciben dosis repetidas de cisplatino(36).

No se ha reportado que la amifostina intervenga en los efectos tóxicos de la quimioterapia contra las células malignas. Estudios in vitro para investigar los efectos de WR-1065 utilizado para citoprotección de los efectos de cisplatino, carboplatino, doxorubicina y mitomicina han demostrado que el metabolito de la amifostina no altera significativamente la concentración de la droga antineoplásica requerida para inhibir 50% de células cancerosas en pacientes con cáncer de mama o de ovario(18).

En las últimas décadas, el cisplatino se a utilizado como una de las primeras drogas antineoplásicas, desafortunadamente tambien es uno de los agentes más tóxicos utilizados en el tratamiento del cáncer; el cisplatino es una droga efectiva contra tumores sólidos, sin embargo la dosis se ve limitada por los efectos colaterales incluyendo nefrotoxicidad, neurotoxicidad, ototoxicidad y en menor grado toxicidad hematológica(34). La toxicidad renal se ha relacionado tanto con dosis únicas de cisplatino como con dosis repetidas; la nefrotoxicidad es la principal causa que limita el uso de cisplatino a mayores dosis, se ha reportado en 28 a 36% de pacientes que reciben dosis única a 50mg/m², aumentando la frecuencia en aquellos que reciben dosis repetidas. En un estudio con pacientes tratados con amifostina 450-910mg/m² en infusión intravenosa, a razón de 20mg/m²/min antes de la infusión de cisplatino a dosis de 50-150mg/m², con hiperhidratación previa a 125ml/hr, se reportó nefrotoxicidad en un 26%; posteriormente se modificó el tratamiento agregando a éste administración de manitol para forzar la uresis, en ningún paciente que recibió cisplatino a dosis de 120mg/m² se reportó nefrotoxicidad, En otro estudio, de 52 pacientes que recibieron manejo con hiperhidratación a 200ml/h, amifostina a 740mg/m², manitol y cisplatino a 60-150mg/m² se reportó nefrotoxicidad transitoria en 26% que recibieron cisplatino a 60-100mg/m², 10% de los que recibieron cisplatino a 120-135mg/m² y en 35% de los que recibieron cisplatino a dosis de 150mg/m². Con lo anterior se concluye que la amifostina a dosis de 740-910mg/m² utilizada con hiperhidratación y manitol proporciona una protección adicional para la nefrotoxicidad causada por cisplatino(36). Por otra parte, también existen estudios del uso de amifostina en paciaentes que

reciben manejo con cisplatino combinado con otros quimioterápicos como fluorouracil, etopósido, vinblastina y ciclofosfamida, manifestando también protección importante.

III.- JUSTIFICACION

Durante los últimos años ha mejorado en forma importante la sobrevivencia de los pacientes con cáncer, sin embargo las secuelas de los tratamientos empleados, principalmente por los agentes quimioterápicos, no son tolerables y afectan la calidad de vida de estos pacientes; por tal motivo las tendencias actuales se enfocan a crear tratamientos más cortos, con menores efectos adversos así como creación de nuevos fármacos como los citoprotectores.

La amifostina es un citoprotector renal y se han reportado estudios que sugieren su utilidad en pacientes adultos con diversas neoplasias que reciben quimioterapia. Sin embargo no existe ningún estudio donde se evalúe su utilidad en pacientes pediátricos por lo que surge la necesidad de valorar su uso en pediatría

IV.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Puede la amifostina producir una disminución en la nefrotoxicidad producida por agentes quimioterápicos como el cisplatino en pacientes pediátricos?

V.- OBJETIVOS

GENERAL:

Determinar la eficacia y seguridad del uso de la amifostina como protector del daño renal causado por el cisplatino.

ESPECIFICOS:

Determinar si el uso de la amifostina produce disminución en el daño renal ocasionado por el manejo con cisplatino en pacientes pediátricos con cáncer.

Determinar los efectos secundarios al uso de amifostina en pacientes pediátricos con cáncer que reciban cisplatino.

VI.- HIPOTESIS

GENERAL:

La amifostina disminuye el daño renal producido por cisplatino y tiene pocos efectos adversos.

ESPECIFICA:

La amifostina reduce el daño renal causado por el cisplatino en un 50%.
Los efectos secundarios al uso de amifostina serán leves y bien tolerados, principalmente la hipotensión, náusea y vómito.

VII.- MATERIAL Y METODOS

Este estudio fue realizado en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI. Se incluyeron 16 pacientes por debajo de 16 años de edad en el periodo de agosto de 1999 a julio de 2000, con diagnóstico de tumor sólido confirmado por un patólogo experimentado, quienes requerían esquema de quimioterapia que incluía cisplatino. Se obtuvo consentimiento por escrito de cada paciente o de su tutor legal. El protocolo fue autorizado por el comité local de ética y el de investigación.

Se excluyeron los pacientes con daño renal previo, aquellos con tratamiento antihipertensivo, los que tuvieran desnutrición o quienes presentaran deshidratación.

De acuerdo con el diseño de estudios fase III de oncología de Gehan, el tamaño de la muestra calculada es de 8 pacientes para el grupo estudiado y 8 pacientes para el grupo control.

Después de la inclusión, los pacientes fueron aleatorizados en uno de dos grupos:

GRUPO 1: pacientes que recibieron tratamiento convencional para cada tipo de tumor, incluyendo cisplatino a dosis de 150mg/m² sc, cada 3 semanas por 6 cursos.

GRUPO 2: pacientes que recibieron tratamiento convencional para cada tipo de tumor, incluyendo cisplatino a dosis de 150mg/m² sc, cada 3 semanas por 6 cursos. Todos los pacientes también recibieron amifostina en una dosis de 700mg/m² sc (30 minutos previos a la administración de cisplatino, con monitorización de la tensión arterial durante los 15 minutos de la infusión).

Los pacientes de ambos grupos recibieron una dosis total de cisplatino de 900mg/m² sc, la cual se considera la dosis acumulativa máxima tolerada en población pediátrica.

Se realizó gamagrama renal con filtrado glomerular en cada paciente al momento de la inclusión en el estudio y después del tercer y sexto ciclo de quimioterapia. También se realizaron pruebas de función renal (depuración de creatinina, electrolitos séricos y química sanguínea) al inicio y previo a cada curso de quimioterapia. Todos los evaluadores estuvieron cegados al estudio.

Cada evento de toxicidad fue registrado por la enfermera, el investigador o el familiar del paciente.

El análisis estadístico incluyó medias, porcentajes y la prueba de U de McWitney.

VARIABLES:

1.- Variables independientes

manejo con amifostina, la cual será manejada como protector renal a dosis de 700mg/m² sc en una infusión de 15min y será administrada 15min previos a la administración del cisplatino. Variable cualitativa normal: si - no.

Manejo con cisplatino, todos los pacientes incluidos requieren el uso de este fármaco durante su tratamiento, el cual será manejado en todos los casos a dosis de 150mg/m² sc cada 3 semanas por 6 cursos. Variable cualitativa.

2.- Variables dependientes

Función renal, la cual será medida a través de:

- a) depuración de creatinina en orina de 24 horas al inicio del protocolo y previo a cada curso de quimioterapia; se considerará función normal de acuerdo a las tablas de depuración de creatinina para cada edad.
- b) gammagrama renal con filtrado glomerular, considerando una función normal de 80-120ml/min, calculado a través de Tc99m-dpta (ACIDO DIETILENPREAMINOPENTACETICO).
Variables cuantitativas continuas: depuración de creatinina en ml/min/1.73m²sc y filtrado glomerular en ml/min.

TOXICIDAD: se refiere a los efectos adversos atribuibles al uso de amifostina, de los cuales se han reportado:

- a) hipotensión transitoria: disminución de la tensión arterial, la cual se presenta durante la administración de la amifostina y es reversible. Los pacientes serán monitorizados en cuanto a la tensión arterial durante la infusión y en caso de presentarse se suspenderá transitoriamente la infusión y se administrará dexametasona. Variable cualitativa nominal: si-no.
- b) náusea y vómito: sensación subjetiva o expulsión del contenido gástrico en relación temporal con la administración de amifostina. En caso de presentarse se administrarán antieméticos como ondasetrón. Variable cualitativa nominal : si-no.
- c) reacciones alérgicas: se refieren a cualquier manifestación alérgicas en relación temporal con la administración de amifostina. Variable cualitativa: piel, respiratoria, gastrointestinal, otros.

VIII.- RESULTADOS

Fueron estudiados un total de 16 pacientes los cuales fueron distribuidos en igual forma en dos grupos, el grupo 1 (grupo control) y el grupo 2 (grupo experimental). La media de edad para los pacientes del grupo 1 fue de 8.5 años contra 7 años para el grupo 2. Ambos grupos tuvieron igual numero de pacientes femeninos y masculinos.

Los diagnósticos que tuvieron fueron: para el grupo 1 cuatro pacientes presentaron osteosarcoma, dos hepatoblastoma y dos tuvieron tumor de células germinales. Para el grupo 2 fueron: dos pacientes con osteosarcoma, dos con hepatoblastoma, dos con rhabdomyosarcoma, uno con tumor de células germinales y uno más con condrosarcoma. Los regimenes de tratamiento se muestran en las tablas 1 y 2.

Con respecto al filtrado glomerular la media para el grupo 1 al inicio del estudio fue de 99ml/min (IQ 25-75 96.75 y 123 respectivamente), con una disminución significativa a 56.9ml/min (IQ 25-75 50.65 y 71.65) después del sexto curso de quimioterapia ($p=0.008$). El grupo experimental tuvo 84.5ml/min (IQ 76.05 y 129) y 75ml/min (IQ 69.4-91.5) respectivamente ($p=0.72$). Seis pacientes en el grupo 1 tuvieron un decremento en sus valores por debajo de 60ml/min, mientras que solamente uno en el grupo experimental disminuyó por debajo de 60ml/min (tabla 1 y 2).

Los valores de creatinina no tuvieron un incremento significativo en ninguno de los dos grupos. El grupo control inició con una media de 0.6mg/dL (IQ 0.52-0.67) vs 1.05mg/dL (IQ 0.52-1.35) al final del estudio ($p=0.72$). El grupo experimental inició con una media de 0.6mg/dL (IQ 0.42-0.97) y finalizó con 0.5mg/dL (0.42-0.95) ($p=1$). No obstante, cinco pacientes que no recibieron amifostina tuvieron incremento en su creatinina sérica durante el estudio vs dos de aquellos que recibieron la droga (tablas 1 y 2).

Los niveles séricos de electrolitos y la depuración de creatinina no mostraron cambios significativos durante el estudio.

No hubo efectos secundarios inmediatos durante la administración de amifostina (48 cursos).

ESTA FICHA NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

IX.- DISCUSION

Diversos estudios han demostrado en forma anecdótica los beneficios de la amifostina. En este estudio nosotros demostramos en forma estadística una protección del filtrado glomerular con esta droga en un estudio cegado, aleatorizado experimental.

La protección de la toxicidad aguda y/o crónica de los agentes antineoplásicos ha sido uno de las principales preocupaciones de los centros oncológicos a nivel mundial. Sin embargo, la mayoría de los estudios han sido realizados en pacientes adultos, utilizando tratamiento citoprotector como amifostina y dexrazoxane (29).

La amifostina fue sintetizada desde 1940, pero no fue sino hasta la década de los 60's cuando se encontró que protege a los tejidos normales de los efectos tóxicos de los agentes antineoplásicos y la radiación, mientras que a las células tumorales las deja intactas. Desde entonces ha habido reportes aislados en pacientes adultos. Existen estudios clínicos que demuestran la eficacia de la amifostina como citoprotector de los tejidos normales sin afectar de alguna manera la respuesta de las células neoplásicas a la quimioterapia (40).

La farmacocinética de la amifostina se describió en 13 pacientes con cáncer quienes recibieron 150mg/m² sc intravenoso en 1986 (31). Rasey identificó el papel específico como protector de ciertos tejidos tales como médula ósea, mucosas, corazón y riñón. Hay 35 reportes en población pediátrica utilizando esta droga y solamente unos pocos concluyen algún beneficio. En 2000, Hartman reportó protección renal en pacientes tratados con cisplatino e ifosfamida. Ninguno de los pacientes que recibieron amifostina previo a la administración de cisplatino tuvo disminución en el filtrado glomerular contra un 30% en el grupo control. Sin embargo, la dosis de cisplatino utilizada en este estudio fue muy baja (50mg/m² sc por dos cursos), la cual por si misma no se considera nefrotóxica (33).

El mecanismo de protección reside en el metabolismo normal de los tejidos relacionado con la fosfatasa alcalina unida a su membrana así como a la mayor oxigenación de las células normales y a la hipovascularidad de las células neoplásicas en tumores sólidos (41) como demostraron Matysiak y cols en 1998 en pacientes pediátricos con leucemia aguda linfoblástica la amifostina protege a los granulocitos, eritrocitos y plaquetas de la toxicidad por quimioterapia, sin embargo estos autores no reportan evidencia estadística.

En un estudio fase II utilizando amifostina, De Souza y cols reportan, en 29 pacientes con LNH sometidos a 58 infusiones de amifostina comparados con un grupo de 33 pacientes con la misma enfermedad a quienes no se adicionó amifostina a su manejo encontraron una disminución de la intensidad de la toxicidad hepática, cardíaca y pulmonar así como una disminución en la intensidad y frecuencia de la mucositis. Parece ser segura dado que no se reportaron efectos colaterales importantes y éstos fueron controlados fácilmente (40). La amifostina parece ser útil como protector del daño causado por el CDDP.

En 14 pacientes con neuroblastoma no existió diferencia significativa en cuanto a su recuperación hematológica utilizando amifostina con respecto al grupo control (28).

En un estudio retrospectivo realizado en el Torrette Hospital, Ancona, Italy se demostró que el uso de amifostina en pacientes con cáncer, a dosis de 740mg/m²sc puede reducir en forma importante la severidad de la mucositis y el uso de analgésicos (42).

La mielotoxicidad es uno de los principales efectos colaterales de la quimioterapia, se ha demostrado que la amifostina protege a la médula ósea de los efectos tóxicos de agentes alquilantes y compuestos de platino, sin disminución de su efecto antineoplásico (43)

En un estudio realizado en pacientes menores de 17 años con meduloblastoma cerebelar recurrente quienes recibían carboplatino a dosis de 1200mg/m²sc por ciclo se observó toxicidad hematológica acumulativa grado IV después del cuarto ciclo administrado, por lo que se agregó a partir del quinto ciclo amifostina a dosis de 2 x 740mg/m²sc,

se observaron efectos colaterales mínimos como disminución en temperatura corporal y caída de la presión arterial en forma transitoria, sin ameritar suspensión de la amifostina, estos autores concluyen que la protección significativa lograda con amifostina es efectiva sobre los efectos en médula ósea (39).

En el presente estudio todos los pacientes recibieron la dosis máxima tolerada acumulativa de cisplatino con el objetivo de dar una dosis antitumoral efectiva y tener una mejor evidencia del efecto real de la amifostina como nefroprotector. Setenta y cinco por ciento de los pacientes que no recibieron amifostina presentaron daño renal, traducido como una disminución significativa del filtrado glomerular por debajo de los límites normales (60ml/min/m² sc), comparado con solo el 12% de los pacientes que recibieron esta droga.

Nosotros consideramos que, de acuerdo a la American Society of Clinical Oncology uno de los criterios acerca del uso de esta droga es solo como protector renal, y siguiendo las recomendaciones de Bukowsky de estudios aleatorizados controlados, este estudio demuestra que la amifostina protege el daño renal en pacientes quienes reciben regímenes terapéuticos que incluyen cisplatino.

Aunque nuestros resultados demostraron que la amifostina protege a la mayoría de los pacientes del grupo experimental del daño renal inducido por cisplatino nuestra muestra es pequeña, y más estudios deberían dirigirse a confirmar estos resultados.

No fue nuestro objetivo evaluar la protección a otros órganos tales como corazón, oído o médula ósea debido a la variedad de diagnósticos y regímenes quimioterapéuticos. Sin embargo, podemos concluir que existe una protección renal debido a que todos los pacientes recibieron cisplatino a la misma dosis máxima tolerada acumulativa, y ninguna otra droga usada en la quimioterapia produce daño renal.

TABLA 1
GRUPO CONTROL

<i>Paciente</i>	<i>Sexo</i>	<i>Edad (años)</i>	<i>Diagnostico</i>	<i>Manejo</i>	<i>Creatinina (mg/dl)</i>		<i>FG (ml/min)</i>	
					<i>inicial</i>	<i>final</i>	<i>inicial</i>	<i>final</i>
1	M	9	Hepatoblastoma	CDDP-EPI	0.5	1.5	76.3	55.8
2	M	10	Osteosarcoma	CDDP-EPI	0.7	0.9	124.5	76.2
3	M	3	Tumor de células germinales	CDDP-CE	0.3	1.2	96	48
4	M	8	Osteosarcoma	CDDP-EPI	0.8	0.6	99	50.2
5	F	11	Osteosarcoma	CDDP-EPI	0.6	0.5	126.2	90.3
6	F	12	Osteosarcoma	CDDP-EPI	0.6	0.4	120	52
7	F	4	Tumor de células germinales	CDDP-CE	0.6	1.2	99	58
8	F	2	Hepatoblastoma	CDDP-EPI	0.6	1.4	99	58
						P=0.72		P=0.008

FG= filtrado glomerular

CDDP= cisplatino (150mg/m² sc día 1)

EPI= epirrubicina (80mg/m² sc día 2)

CE= ciclofosfamida (500mg/m² sc días 1 y 2) + epirrubicina (80mg/m² sc día 2)

VIP= cisplatino (150mg/m² sc día 1) + ifosfamida (2g/m² sc días 1,2 y 3) + VP16 (100mg/m² sc días 1,2 y 3)

TABLA 2
GRUPO EXPERIMENTAL

Paciente	Sexo	Edad (años)	Diagnóstico	Manejo	Creatinina (mg/dL)		FG (ml/min)	
					inicial	final	Inicial	final
1	M	10	Rabdomiosarcoma	VIP	1.2	1	150	57.7
2	M	4	Tumor de células germinales	CDDP-CE	0.5	0.8	91	96.9
3	F	15	Osteosarcoma	CDDP-EPI	0.6	0.5	78	98.9
4	M	2	Hepatoblastoma	CDDP-EPI	0.4	0.4	76.2	75.3
5	F	15	Condrosarcoma	CDDP-EPI	0.6	0.5	139	75
6	F	4	Rabdomiosarcoma	VIP	0.4	0.5	62	73.8
7	M	16	Osteosarcoma	CDDP-EPI	1.1	1.3	99	75
8	F	4	Hepatoblastoma	CDDP-EPI	0.6	0.4	76	68
						P=1		P = 0.72

FG= filtrado glomerular

CDDP= cisplatino (150mg/m² sc día 1)

EPI= epirrubicina (80mg/m² sc día 2)

CE= ciclofosfamida (500mg/m² sc días 1 y 2) + epirrubicina (80mg/m² sc día 2)

VIP= cisplatino (150mg/m² sc día 1) + ifosfamida (2g/m² sc días 1,2 y 3) + VP16 (100mg/m² sc días 1,2 y 3)

X.- BIBLIOGRAFIA

1. Fajardo GA, Mejía AM, Rivera MH. Epidemiología de las neoplasias malignas en niños residentes del D.F. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1995; 52 (9): 238-43.
2. Breslow EN, Langhultz B. Childhood cancer incidence. *Int J Cancer* 1983; 32:703-16.
3. Young JL, Miller RW. Incidence of malignant tumors in US childrens. *J Pediatr* 1975; 86: 254-258.
4. Bleyer A. What can be learned about childhood cancer from cancer statistics review. *Cancer* 1993; 71: 3229-3236.
5. Borch RF, Markman M. Biochemical modulation of cisplatin toxicity. *Pharmacol Ther* 1989; 41: 371-380.
6. Kris MG, Gralla RJ, Clark RA et al. Incidence of nausea and vomiting following high doses of cisplatin. *J Clin Oncol* 1985; 3: 1379-1384.
7. Schaeffer SD, Post MD, Close LG. Ototoxicity of low dose cisplatin. *Cancer* 1985; 56:1934-1939.
8. Samson MK, Rivkin SE. Dose response and dose survival. Advantages for high versus low doses cisplatin combined with vinblastina and bleomicyn in disseminated testicular cancer. *Cancer* 1984; 53: 1029-1035.
9. Skipper HE. Laboratory models: The historical perspective. *Cancer Treat rep* 1986; 70: 3-7.
10. Schuchter LM. The current status of toxicity protectans in cancer therapy. *Semin Oncol* 1992; 19(6): 742-751.
11. Treskes M, Boven E, Wiffels JF. Effects of the modulating agent WR-2721 on mielotoxicity and antitumor activity in carboplatin treated mice. *Eur J Cancer* 1994; 30: 183-187.
12. Budd GT, Ganaphaty R, Bauer L. Phase 1 study of WR-2721 and carboplatin. *Eur J Cancer* 1993; 29: 1122-1126.
13. Budd GT, Bukowski RM, Adelsteing D, et al. Mature results of carboplatin and amifostine in patients with advanced malignancies. *Proc of the American Society of Clinical Oncology* 1996; 15:32.

14. Betticher DC, Anderson H. Carboplatin combined with amifostine in the treatment of non small lung cancer. *Br J Cancer* 1995; 72: 1551-1555.
15. Anderson H, Mercer V, Russell L. Phase III randomized study of carboplatin and amifostine versus carboplatin and CSF-G. *Blood* 1996; 88 (suppl 1): 350.
16. Langer CJ. Paclitaxel in advanced non small lung cancer. *J Clin Oncol* 1995; 13:1860-1870.
17. DiPaola R, Rodríguez R. Phase I study of amifostine and CSF-G with paclitaxel in patients with advanced malignancies. *Proc eedings of the 21 st. European Society of Medical Oncology.*
18. Caroline M, Spencer. Place of amifostine in the management of antineoplastic therapy induced toxicity. *Drugs* 1995; 50:1-15.
19. Win JF. Protection of normal tissue from the cytotoxic effects chemotherapy by amifostine. *Semin Oncol* 1994;21: 2-7.
20. Liu SC. Repression of C-myc gene expression by the thiol. *Carcinogenesis* 1997; 18:2457-2459.
21. Budd GT, Lorenzi V, Ganaphati R. Amifostine: potential for clinically useful cytoprotection. *Support Care Cancer* 1994; 2(6): 380-384.
22. Glick J. Amifostine (WR-2721): A selective systemic protector. *Cancer Invest* 1994; 12 (suppl 1): 20-21.
23. Dranitsaris G. A pilot study to evaluate the feasibility of using willingness to pay as a measure of value in cancer supportive care. *Support Care Cancer* 1997; (5) 6: 489-499.
24. Korst AE, Van DS, Gall HE, et al. Influence of amifostine on the pharmacokinetics of cisplatin in cancer patients. *Clin Cancer Res* 1998; 4(2): 331-336.
25. Schuchter LM. Exploration of platinum based intensive chemotherapy strategies with amifostine. *Eur Cancer* 1996; 32^a A Suppl 4:S40-42.
26. Bleyer WA. Future development of amifostine in cancer treatment. *Semin Oncol* 1996; 23:90-99.
27. Kemp G, Rose P, Lurain J. Amifostine pretreatment for protection against cisplatin induced toxicities: results of a randomized control

- trial in patients with advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1996; 14:2101-2112.
28. Renner S, Krumpelman S, Bruchelt G, Wiesinger H, et al. Effect of amifostine on neuroblastoma during high dose chemotherapy: in vivo and in vitro investigations. *Anticancer Res* 2000; 20 (6B): 4531-4538.
 29. Bukowski R. Cytoprotection in the treatment of pediatric cancer. Review of current strategies in adults and their application to children. *Med Pediatr Oncol* 1999; 32(2): 124-134.
 30. Gorin NC. The potential role of amifostine. *Eur J Can* 1996; 32:31-39.
 31. Shaw LM, Turkisi AT, Glover DJ. Human pharmacokinetics of WR2721. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986; 12:1501-1504.
 32. Rasey JS, Spencer AM, Badger CC. Specific protection of different normal tissues. *Pharmacol Ther* 1988; 39:33-43.
 33. Hatman JT, Fels LM. A randomized trial comparing the nephrotoxicity of cisplatin based combination chemotherapy with or without amifostine. *Invest New Drugs* 2000; 18 (3): 281-289.
 34. Markman M. Amifostine in reducing cisplatin toxicity. *Semin Oncol* 1998; 25:522-524.
 35. Capizzi RL, Oster W. Protection of normal tissues from the cytotoxicity effects of chemotherapy and radiation by amifostine: Clinical experiences. *Eur J Cancer* 1995; 31 A (suppl 1): S8-S13.
 36. Foster N, Jessica A, Siden R. Amifostine for protection from antineoplastic drug toxicity (Clinical Review). *Am J Health Syst Phar* 1997; 54 (7): 787-800.
 37. Santolaya S, Castillo I, Requena T. Indications for use of amifostine. *Am J Health Syst Pharm* 1998; 55(17): 1827.
 38. Rose PG. Amifostine cytoprotection with chemotherapy for advanced ovarian carcinoma. *Semin Oncol* 1996; 23:83-89.
 39. Borsi JD, Csaki C, Ferencz T, Oster W. Administration of Ethylol (amifostine) to a child with meduloblastoma to ameliorate hematological toxicity of high dose carboplatin. *Ann Cancer Drugs* 1996; 7:121-126.
 40. De Souza CA, Santini G, Marino G, Nati S, Congiu AM, Vigorito AC, Damasio E. Amifostine (WR-2721), a cytoprotective agent

- during high-dose cyclophosphamide treatment of non-Hodgkin's lymphomas: a phase II study. *Braz J Med Biol Res* 2000; 33 (7): 791-798.
41. Matysiak M, Stanczak E, Wojtowicz A. Amifostine (ethyol) in the adjunctive treatment of children with acute lymphoblastic leukemia. *Wiad Lek* 1998; 51 suppl 4: 210-214.
 42. Capelli D, Santini G, De Souza C, Poloni A, Marino G, Montanari M, Lucesole M, Brunori M, Massida D, Offidani M, Leoni P, Olivieri A. Amifostine can reduce mucosal damage after high-dose melphalan conditioning for peripheral blood progenitor cell autotransplant: a retrospective study. *Br J Haematol* 2000; 110 (2): 300-307.
 43. Korzon M, Popadiuk S, Plata-Nazar K, Golebiewski J, Szarszewski A, Czauderna P, Stoba C. Ethyol (amifostine): application trial in pediatric oncology. *Wiad Lek* 1998; 51 suppl 4: 215-219.