

11237

374



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO S.S.A.

EL USO DE AMIFOSTINA PARA EVITAR LA INMUNOSUPRESION SECUNDARIA EN NIÑOS CON TUMORES SOLIDOS EN TRATAMIENTO CON QUIMIOTERAPIA EN EL SERVICIO DE ONCOLOGIA PEDIATRICA DEL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO, O D

TRABAJO DE INVESTIGACION QUE PRESENTA LA DRA. MONICA VINIEGRA AVILA PARA OBTENER EL TITULO DE LA ESPECIALIDAD DE PEDIATRIA

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

MEXICO, D. F.

FEBRERO DE 2002



HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O.D.



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.

DR. FRANCISCO MEJIA COVARRUBIAS
JEFE DE LA UNIDAD DE PEDIATRIA
TITULAR DEL CURSO DE PEDIATRIA
HGM, O.D.

DR. ALEJANDRO ECHEGARAY DEL VILLAR
JEFE DE ENSEÑANZA
UNIDAD DE PEDIATRIA
HGM, O.D.

A handwritten signature in black ink, consisting of a long horizontal line with a large, stylized 'A' and 'C' on top, followed by a smaller signature.

DRA ANA ESPERANZA AYON CARDENAS
ONCÓLOGA PEDIATRA
TUTOR DE TESIS
HGM, O.D.

EL USO DE AMIFOSTINA PARA EVITAR
LA INMUNOSUPRESION SECUNDARIA
EN NIÑOS CON TUMORES SOLIDOS EN
TRATAMIENTO CON QUIMIOTERAPIA
EN EL SERVICIO DE ONCOLOGÍA
PEDIATRICA DEL HOSPITAL GENERAL
DE MÉXICO, O.D.

AGRADECIMIENTOS.

A Dios porque siempre está conmigo, es mi guía y nunca me abandona.

A mis Padres porque gracias a su apoyo y amor soy quien soy y porque les debo todo lo que tengo, mil gracias, los amo con toda mi alma.

A mis hermanos porque hemos crecido juntos y siempre nos hemos apoyado y hemos compartido momentos inolvidables, los amo.

A mi esposo porque siempre ha estado conmigo en las buenas y en las malas y hemos compartido momentos hermosos y también difíciles, gracias por todo, eres el amor de mi vida.

A mi hija a quien amo con toda mi alma y quien es mi motivo para seguir luchando cada día, te amo Alita. eres mi tesoro más grande.

A mi familia porque siempre me han ayudado y me han echado muchas porras, muchas gracias, los quiero mucho.

A mis Amigos (Tere, Aralia, Alma, Rome, Fernando, David, Carlos, Javier) porque emprendimos juntos un camino y hoy seguimos juntos apoyándonos siempre.

A mi tutora y amiga la Dra. Ana Ayón por depositar su confianza en mí, por su paciencia, comprensión y ayuda.

A los Ausentes porque aunque ya no están aquí físicamente me hicieron muy feliz y siempre están en mi corazón, los extraño mucho.

Dra. Mónica Viniegra Avila

INDICE

| | |
|---------------------------------|----|
| INTRODUCCIÓN..... | 3 |
| MARCO TEORICO..... | 7 |
| PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA..... | 23 |
| JUSTIFICACIÓN..... | 24 |
| OBJETIVOS..... | 25 |
| MATERIAL Y METODOS..... | 26 |
| RESULTADOS..... | 28 |
| GRAFICAS Y CUADROS..... | 32 |
| DISCUSIÓN..... | 46 |
| CONCLUSIONES..... | 48 |
| BIBLIOGRAFÍA..... | 50 |

INTRODUCCION

La quimioterapia y radioterapia han tenido un gran éxito en el tratamiento del cáncer, sin embargo estas terapias tienen un amplio rango de toxicidad hematológica y no hematológica que disminuyen la calidad de vida del paciente y limitan la intensidad de la dosis que se requiere para erradicar el cáncer o impedir su progresión.

Se han desarrollado estrategias para minimizar el impacto de la toxicidad, sin embargo, ninguna de estas ha demostrado proveer citoprotección selectiva.

Los avances en las terapias antineoplásicas en niños pueden incluir una combinación de cirugía, múltiples drogas quimioterapéuticas y terapia de radiación. De la intensidad, frecuencia y elección del tratamiento, además del tiempo del diagnóstico depende el pronóstico del paciente.

Generalmente la toxicidad encontrada de la terapia antitumoral induce mielosupresión (varios agentes quimioterapéuticos y radiación), cardiomiopatía (antraciclinas), nefrotoxicidad (cisplatino e ifosfamida), neuropatía periférica (cisplatino y visncristina) y mucositis (varios agentes quimioterapéuticos y radioterapia). Mielosupresión y mucositis son causados por toxicidad inmediata secundaria a algunos tratamientos antineoplásicos incluyendo radioterapia, aunque estas toxicidades son dependientes de la dosis. La recuperación ocurre con mínimos efectos permanentes.

En órganos compuestos por células con división lenta o perennes (tejidos cardíaco y nervioso), las secuelas a largo plazo pueden ocurrir. Además existen neoplasias secundarias que resultan de la terapia previa lo cual ya está demostrado.

Las manifestaciones clínicas de algunas toxicidades son detectadas solo después de sobrepasar las dosis seguras límite y desafortunadamente en este tiempo puede ocurrir un daño potencialmente considerable y permanente.

La protección de pacientes con toxicidad aguda y crónica secundaria a quimioterapia conviene y concierne principalmente a los Oncólogos y centros Oncológicos en todo el mundo.

La mayor parte de los esfuerzos realizados están directamente hechos para la población adulta y los estudios en Pediatría aún son muy limitados, es por esto que el realizar este tipo de estudios puede beneficiar las estrategias de tratamiento principalmente en niños.

En décadas pasadas se ha observado un mejoramiento significativo en el manejo de algunas neoplasias pediátricas con aproximaciones semejantes al trasplante de médula ósea o a la movilización de células del tronco periférico incrementando los grados de recuperación para pacientes con pobre pronóstico.

Por esta razón se necesita esencialmente la preservación de la función normal del organismo para prevenir secuelas secundarias a diferentes tipos de toxicidad acumulativa y permanente que resulta generalmente por el uso de estas terapias antitumorales.

Por lo ya mencionado creemos que es necesaria la realización de más estudios de la prevención de la toxicidad en niños con neoplasias tratadas con quimioterapia y radioterapia; además es necesaria la investigación de nuevos agentes que eviten estos efectos secundarios y secuelas a largo plazo.

La Amifostina es un agente citoprotector que disminuye la toxicidad hematológica y no hematológica de una gran variedad de agentes terapéuticos que actúan sobre el ADN y protege principalmente a los tejidos normales de la toxicidad aguda y acumulativa inducidas por la quimioterapia, por lo que la amifostina representa un avance en el manejo de los pacientes con cáncer.

El efecto citoprotector de Amifostina se observa en múltiples tejidos incluyendo la médula ósea, los riñones, los nervios periféricos y la mucosa oral.

Sobre todo se ha demostrado una eficacia consistente en la reducción de la toxicidad crónica asociada con cisplatino y ciclofosfamida. Esto permite conservar la función renal y mejora el rescate hematológico, además de que retarda el daño irreversible en nervios periféricos.

Además se sugiere que la Amifostina puede ser útil en la reducción de secuelas tardías serias de la radioterapia en el cáncer avanzado.

Dado que la intensificación de la dosis en el tratamiento del cáncer y la evidencia de que esto puede mejorar la sobrevivencia, es clínicamente importante la minimización de los efectos adversos de la terapia, ya sea quimioterapia, radioterapia o una combinación de ambas. La efectiva reducción de la toxicidad aguda con dosis límite puede mejorar el índice terapéutico y permitir una efectiva intensificación de la dosis de radioterapia y quimioterapia, incrementando la aplicación del tratamiento.

Por otra parte la efectiva reducción de los efectos adversos tardíos por la terapia puede mejorar a largo plazo la funcionalidad y la calidad de vida del paciente. Dado el buen

pronóstico a largo plazo de pacientes con cáncer y la disminución de los efectos adversos permanentes es particularmente importante prevenir complicaciones.

Las estrategias convencionales para reducir la toxicidad asociada con quimioterapia y radioterapia involucra la reducción de manifestaciones en tejidos normales circundantes al cáncer con dosis letales de tratamiento y la interrupción del tratamiento. Sin embargo, estas estrategias frecuentemente comprometen la intensidad del tratamiento antitumoral. Actualmente existe un agente citoprotector selectivo, Amifostina, que puede administrarse simultáneamente con quimioterapia y radioterapia.

La Amifostina es un agente citoprotector efectivo que protege preferencialmente tejidos normales, particularmente, las glándulas salivales, mucosas y médula ósea de la toxicidad inducida por quimioterapia y radioterapia. Además protege selectivamente a las células normales pero NO a las células tumorales y puede utilizarse sin comprometer la exposición de las células tumorales a la citotoxicidad de la quimioterapia y radioterapia.

MARCO TEORICO

Dentro de los efectos indeseables de la quimioterapia se encuentra la toxicidad hematológica y para este problema han sido utilizadas 2 estrategias para reducir este tipo de toxicidad: Factor estimulante de colonias de granulocitos que pueden ser administrados después de la terapia citotóxica para estimular la recuperación de la médula ósea y alternativamente los citoprotectores que son administrados antes de la terapia antineoplásica para proteger la médula ósea existente.

Los agentes citoprotectores prometen una alternativa de rescate hematopoyético, el aminothiolo o amifostina (WR-2721) es un elemento en experimentación y que ha sido probado en niños mientras que otros agentes sulhidrilos semejantes como el DDTC, tiosulfato de sodio y glutatión han sido estudiados solo en adultos.

Citoprotección en el tratamiento del cáncer:

La Amifostina es un medicamento en investigación desde 1959 y desarrollado por la Armada de los E.U, en el Instituto de Investigación Walter Reed para conferir protección a los individuos que trabajen en ambientes con alto índice de radioactividad y actualmente es el estandar global de comparación en el desarrollo de fármacos citoprotectores.

La Amifostina fue el primer citoprotector capaz de proteger diferencialmente a las células normales en relación con las células malignas, de los efectos citotóxicos de la radiación ionizante. Debido a que los tumores sólidos tienden a ser más hipovasculares y acidóticos que el tejido normal, la mifostina puede dar citoprotección selectiva al proteger el tejido normal.



Actividad química de la Amifostina:

Es un tiofosfato orgánico inactivo hasta que es desfosforilado por la fosfatasa alcalina produciendo la forma tilo libre (SH-WR-1065).

La citoprotección de Amifostina se presenta unicamente durante la exposición de las células a los agentes citotóxicos como los fármacos quimioterapéuticos o la radiación ionizante.

La Amifostina cumple con la mayoría de los criterios de un citoprotector ideal, poder ser administrados antes o junto con la terapia actual, selectividad por las células normales en relación con las células cancerosas, capacidad de prevenir o reducir la toxicidad inducida por la radiación y quimioterapia sin efectos negativos sobre la eficacia terapéutica y perfil de seguridad tolerable.

La Amifostina es un profármaco que al ser activado por la fosfatasa alcalina (que se encuentra en altas concentraciones en los capilares y en la superficie celular de los tejidos normales), se convierte en el metabolito activo desfosforilado WR-1065, este entra a las células normales por difusión facilitada otorgando protección contra los radicales libres de oxígeno generados por los agentes quimioterapéuticos, radiación ionizante y los fármacos reactivos y fármacos reactivos como los alquilantes y antineoplásicos de organoplatino. Esta protección se logra cuando WR-1065 dona un hidrógeno (H) de su grupo sulfhidrilo libre nucleofílico, desactivando a los agentes citotóxicos reactivos en la célula normal por lo que este agente protector sirve como un blanco y reduce la formación de partículas del ADN inducidos por el platino.

Los grupos sulfhidrilo libres reaccionan donde el ADN está dañado facilitando una rápida restauración química no enzimática del ADN.

Los principales mecanismos de citoprotección de los sulfhidrilos son los siguientes:

- Remoción de radicales libres de oxígeno generados por los agentes quimioterapéuticos, radiación y fármacos de organoplatino.
- Donación de átomos de H para facilitar la reparación química directa en los sitios donde el ADN se encuentra dañado.
- Inducción de procesos de antioxidación para producir hipoxia intracelular.

Las poliaminas (espermina) son moléculas que participan en una serie de procesos intracelulares que afectan la estabilidad de la cromatina, la síntesis de ADN, la actividad cinasa, la expresión génica y la conformación de proteínas. Debido a que estos procesos están implicados también en la mutagénesis y carcinogénesis se ha postulado que la forma SS de amifostina (WR-33278) , al actuar como una poliamina artificial es la parte responsable de las propiedades antimutagénicas de Amifostina cuando se administra antes o después de la exposición de las células a los fármacos citotóxicos o a la radiación.

Su capacidad del WR-33278, de unión al ADN, al igual que las poliaminas, puede afectar también procesos relacionados con la síntesis y reparación del ADN, expresión génica y progresión del ciclo celular.

Los metabolitos SH y SS de Amifostina se unen a la cromatina y distorsionan el superenrollamiento del gen sin el rompimiento subsecuente de las moléculas de ADN. Los cambios conformacionales en la estructura de la cromatina inducidos por la unión de los metabolitos SH y SS dan lugar a cambios en la expresión génica.

La exposición de las células al WR-1065 extracelular dan lugar a la formación intracelular de los metabolitos SH y SS como

resultado de los procesos de oxireducción, observándose una mayor concentración relativa de la forma SS en el núcleo.

El metabolito WR-1065 actúa barriendo los radicales libres de oxígeno como actividad citoprotectora solo cuando las células son expuestas a la radiación o a agentes citotóxicos. En contraste, el metabolito WR-33278 es activo varias horas después de la exposición o radiación y disminuye la aparición de mutaciones inducidas por la radiación mediante un mecanismo similar al de las poliaminas.

Además como seguridad para líneas celulares tumorales, la Amifostina sensibiliza a los tumores para los agentes antineoplásicos.

Citoprotección y quimioprevención con Amifostina:

El WR-1065 metabolito SH de Amifostina es capaz de inferir citoprotección (incremento en la sobrevivencia celular) y quimioprevención (reducción en la frecuencia de las mutaciones en las células expuestas a radiación ionizante) cuando se administra 30 minutos antes de la terapia antineoplásica. Sin embargo, si las células se exponen a este metabolito inmediatamente no se obtiene citoprotección.

Aplicación de la citoprotección:

- a) Remoción de radicales libres.- El mecanismo principal implicado en el efecto protector que exhibe la Amifostina es la remoción de radicales libres involucrados en la muerte celular, mutagénesis, transformación y carcinogénesis por lo que se espera que los agentes capaces de remover dichos radicales ven un papel importante en la citoprotección. La protección se presenta solo cuando el agente (WR-1065) está presente durante la

radiación. El WR-1065 aplicado después de la exposición de las células a la radiación no incrementa la sobrevivencia celular pero disminuye la tasa de mutaciones inducidas por este mecanismo que no se relaciona con la remoción de radicales libres.

- b) Dependencia de la concentración.- El efecto citoprotector de Amifostina que involucra la remoción de radicales libres es dependiente de la dosis.

Únicamente con concentraciones entre 1 y 4mM la citoprotección es significativa, observándose que aumenta en función de la concentración.

- c) Capacidad de reparación inherente.- La capacidad de reparación inherente de la célula expuesta a la radiación afecta la actividad citoprotectora de Amifostina.

La incapacidad de la Amifostina de otorgar citoprotección en los sistemas celulares deficientes en sus mecanismos de reparación puede atribuirse a un factor proteico capaz de transportar los metabolitos SH y SS hacia los blancos intracelulares importantes para proteger la integridad de la célula contra el daño causado por los radicales libres.

La Amifostina protege a las células gracias a su capacidad de remover eficazmente radicales libres. Entre mayor sea la concentración de WR-1065 en cada célula, mayor será la probabilidad de remoción de radicales libres antes de que se presente daño en blancos intracelulares críticos.

Aplicación de la quimioprevención:

Antimutagenicidad.- Las propiedades antimutagénicas de Amifostina son uniformes en un amplio rango de concentración y son evidentes cuando se administra hasta 3 horas después de la



exposición de las células a la radiación o a los fármacos citotóxicos.

El metabolito WR-33278 es el principal responsable de las propiedades de quimiopreención y tiene semejanza con la espermina por lo que se comporta como una poliamina artificial y es capaz de participar en los procesos intracelulares mediados por poliaminas. La Amifostina se administra a ratones a dosis de 400mg/Kg 30 minutos antes o hasta 3 horas después de la radiación con una dosis altamente mutagénica y protege contra la mutagénesis inducida por la radiación sin importar el tiempo de administración. La eficacia antimutagénica de Amifostina es también uniforme en un amplio rango de concentración desde 50 a 400mg/Kg y es también eficaz en la protección contra la inducción de tumores linforeticulares por la radiación ionizante en ratones.

La Amifostina se ha evaluado como agente antimutagénico administrado en combinación con la ciclofosfamida, cuando la concentración de la misma se aumenta de 50 a 200mg/Kg la frecuencia de mutaciones aumenta más de 10 veces.

La ciclofosfamida es eficaz en la reducción de la masa tumoral pero es altamente mutagénica y la Amifostina reduce la frecuencia de mutaciones inducidas por la ciclofosfamida sin importar el momento de la administración y sin afectar la eficacia terapéutica de la ciclofosfamida. Estos hallazgos apoyan fuertemente el uso de Amifostina para la quimiopreención durante la radiación o quimioterapéutica diseñada para el tratamiento de pacientes con un buen pronóstico de curación pero con un riesgo elevado de mutagénesis y carcinogénesis asociadas a la terapia.

Modelo comprensivo de citoprotección y quimioprotección:

Está involucrada la desfosforilación de Amifostina para producir WR-1065 por acción de la fosfatasa alcalina, enzima que se encuentra en la membrana celular, una vez formadas las moléculas SH y SS, la forma SH penetra en la célula por difusión pasiva y en contraste la forma SS es introducida en la célula por transporte activo y concentrada por el sistema mayor de poliaminas. Dentro de la célula las reacciones de oxidoreducción facilitan la interconversión del WR-1065 y el WR-33278. Cuando la célula carece de capacidad de reparación recombinante por falta de un factor proteico importante designado GR (reparación exitosa) estos compuestos reaccionan químicamente al azar con distintos radicales intracelulares.

La presencia del factor GR facilita el transporte de WR-33278 hacia regiones críticas de la célula (cromatina).

El mecanismo de quimioprevención involucra las reacciones intracelulares de la forma SS mediadas por poliaminas. El WR-33278 tiene semejanza estructural con la espermina por su carga catiónica 4+ por lo que se une a sitios de cromatina alterando su estructura y afectando los procesos de expresión diferencial de genes.

Adicionalmente las moléculas del WR-33278 unidas a regiones donadas del ADN estabilizan las estructuras de la cromatina y facilitan su reparación. Esto provoca el retraso del ciclo celular incrementando la posibilidad de reparación libre de error. Las consecuencias de estos eventos son la estabilidad del género por la disminución en la frecuencia de mutaciones y la reducción en la incidencia de transformaciones celulares y desarrollo carcinogénico.

Debido a que la terapia contra cáncer causa diversos efectos adversos, actualmente se están investigando varias maneras de contrarrestar estos efectos y la Amifostina ha sido una adecuada elección para evitar estos problemas ya que protege contra varios tipos de toxicidad.

Hay quimioterapia que puede provocar inmunosupresión importante sin embargo se ha demostrado que la Amifostina protege a las células normales como granulocitos, eritrocitos y plaquetas de la toxicidad de la quimioterapia.

En estudios avanzados se ha demostrado que Amifostina acelera la recuperación hematológica en adultos con cáncer refractario tratados con ciclofosfamida. Más recientemente, en fase II de estudios al azar de 21 pacientes la Amifostina aceleró significativamente la recuperación plaquetaria después de la terapia con carboplatino y en un ensayo que involucró pacientes con tumores sólidos, la Amifostina disminuyó la incidencia de granulocitopenia grados 3 y 4 y la trombocitopenia acumulativa, además la Amifostina reduce el número de eventos de neutropenia en 62% y el número de días de hospitalización y la terapia con antimicóticos en 61% de casos.

La media de la cuenta absoluta de neutrofilos fue de 153 a 752 células/ul y la dosis de Amifostina fue aumentando de 750mg/m² a 1650mg/m². Pacientes jóvenes toleran dosis elevadas de Amifostina de hasta 2700mg/m² que es la dosis máxima recomendada en adultos.

Recientemente un paciente de 17 años de edad, quien fue tratado con carboplatino por recurrencia con metástasis intracraneal secundaria a meduloblastoma, fue tratado con Amifostina por 15 minutos antes y 2 horas después de completar la quimioterapia ya que presentó una toxicidad hematológica severa con ciclos previos. La Amifostina acortó la duración y el grado de neutropenia de 10 días a 15 días y acortó el grado de trombocitopenia y la duración de la misma de 18 a 3 días. El número total de días de recuperación hematológica, el número de unidades plaquetarias transfundidas y el número de transfusiones fueron en decremento en más del 50% en el ciclo con Amifostina.

12 pacientes (con edad media de 10 años) con tumores del SNC, como neuroblastoma y otras neoplasias malignas con recaídas, fueron tratados con carboplatina y amifostina (740mm/m²) y después de 52 infusiones de dosis elevadas de carboplatino, la toxicidad hematopoyética fue reducida en 77% de los pacientes, la completa recuperación hematopoyética ocurrió en 44% al día 21 del ciclo de terapia y la necesidad de terapias de soporte fue reducida en 33%.

Estudios recientes indican que la Amifostina por sí sola puede estimular la maduración de unidades formadoras de colonias de granulocitos y macrófagos estimulando a las células progenitoras hematopoyéticas. Considerando esto, en pacientes con mielodisplasia se hicieron estudios y el 80% de estos pacientes experimentaron desarrollo de todas las líneas hematológicas, con incremento en la cuenta absoluta de neutrofilos, cuenta de reticulocitos y de plaquetas.

Las terapias de radiación y regímenes con dosis elevadas de quimioterapia frecuentemente causaron severa mucositis con dosis límite en niños y adultos. Las molestias que resultan de estos efectos son serias: Es la primera causa de problemas nutricionales en pacientes pediátricos oncológicos. Con respecto a este problema la Amifostina ha demostrado tener propiedades protectoras puras para la mucositis inducida por radiación y quimioterapia en adultos. Los resultados en un estudio reciente incluye pacientes con cáncer de cabeza y cuello tratados con radiación y carboplatino con 85% de pacientes en el grupo control teniendo grados 3 y 4 de mucositis mientras que pacientes quienes tuvieron apoyo con Amifostina solo tuvieron mucositis grados 1 y 2.

Por lo anteriormente comentado es conveniente la realización de más estudios de la Amifostina como un agente antimucositis.

En pacientes con cáncer de cabeza y cuello hay prevalencia de múltiples complicaciones, particularmente por la radiación la cual causa mucositis y xerostomía como efectos secundarios en pacientes con este tipo de enfermedades.

El tratamiento con Amifostina es un método seguro y efectivo de reducción de la incidencia de xerostomía aguda o crónica severa y no se modifica la eficacia del tratamiento y limitación del mismo por los efectos secundarios.

Los citoprotectores sulfhidrilo se usan para disminuir la nefrotoxicidad y neurotoxicidad inducidas por el cisplatino. En pacientes adultos con melanoma metastásico pretratados con Amifostina, la nefrotoxicidad transitoria fue observada solo en 4% de 82 ciclos de cisplatino administrados a 36 pacientes comparado con 15% de pacientes que solo recibieron manitol e hidratación.

En diferentes estudios en adultos con cáncer de cabeza y cuello tratados con cisplatino, la Amifostina redujo la hipomagnesemia y previno la reducción de la aclaramiento de creatinina inducida por el cisplatino.

La neurotoxicidad subclínica fue reducida significativamente en el grupo de pacientes con Amifostina.

Generalmente, la mayoría de agentes de protección de pacientes con nefrotoxicidad y neurotoxicidad inducidas por quimioterapia, semejan a la Amifostina y los estudios controlados han determinado el potencial de este tipo de agentes para proteger la población pediátrica que lo necesita.

La administración de Amifostina se manifiesta con el mejoramiento de la neurotoxicidad inducida por platino y otras combinaciones de quimioterapia además de que esto se tradujo en menor incidencia del abandono del tratamiento.

Las antraciclinas son las mayores contribuyentes en las estrategias generales de quimioterapia para el tratamiento de cánceres pediátricos y el uso de este tipo de drogas puede producir cardiotoxicidad importante.

En consecuencia, es vital proteger a niños quienes tienen un buen pronóstico para proteger la supervivencia después del tratamiento, de la toxicidad por la terapia.

Algunos estudios preclínicos sugieren que el compuesto sulfhidrilo de Amifostina también confiere citoprotección. En ratones con sarcoma la coadministración de Amifostina y doxorubicina previene el daño miocárdico sin afectar la actividad antimetabólica de la doxorubicina y se sugiere que las propiedades de la Amifostina son relacionadas con las propiedades de detoxificación de radicales libres.

Estudios recientes demuestran un incremento en la incidencia de neoplasias malignas secundarias en sobrevivientes a largo plazo que previamente recibieron terapia antineoplásica y en particular en pacientes sobrevivientes a cáncer pediátrico. Estudios preclínicos in vitro muestran que el metabolito WR-1065 de Amifostina puede reducir la incidencia de mutaciones en la hipoxantina-guaninafosforibosil transferasa en genes de células expuestas a quimioterapia semejante a cisplatino, bleomicina y mostaza nitrogenada o por radioterapia. Esto sugiere que este agente citoprotector puede reducir la incidencia de mutación del tejido normal durante la fase intensiva de terapia.

Farmacocinética de Amifostina:

Se ha estudiado utilizando cromatografía líquida de alta resolución con detección por centelleo.



Estos estudios demuestran que el fármaco es depurado rápidamente en el plasma y existe cierta evidencia de saturación del proceso de eliminación con la dosis máxima de 910mg/m² de Amifostina.

Una cantidad pequeña se recupera en la orina y el destino final de la mayor parte de la dosis se desconoce.

No existen interacciones farmacocinética entre Amifostina y los fármacos antieméticos.

Se ha demostrado que la Amifostina reduce ligeramente la depuración renal de carboplatino.

La farmacocinética de Amifostina ha sido estudiada en pacientes con cáncer, estos estudios han demostrado que Amifostina (WR-2721) es filtrado rápidamente en el plasma en minutos y tiene una rápida conversión al metabolito WR-1065. La corta vida media del WR-2721 (menos de 5 minutos) que es la forma libre de Amifostina, fue la terminación inferior de su vida media de 7.3 +- 3.6 horas y la forma disulfido (WT-33278) tiene una vida media aproximada de 8 a 13 horas.

La reducción de la toxicidad por quimioterapia y radioterapia puede disminuir potencialmente los costos de los cuidados intensivos que requieren los pacientes con cáncer. Se ha reportado recientemente que la terapia con Amifostina, cuando esta es usada como tratamiento de soporte en pacientes con cáncer ovárico, disminuye el grado de toxicidad hematológica nefrológica y neurológica secundaria a terapia con cisplatino resultando en un favorable beneficio en el costo.

En un estudio anterior realizado en Alemania se evaluaron los costos económicos y beneficios en los cuidados hematológicos y nutricionales en pacientes tratados con Amifostina, en pacientes con carcinomas de células escamosas de cabeza y cuello. Estos estudios están basados en un análisis económico

recientemente terminado en una prueba randomizada en fase II en 28 pacientes.

Varios estudios han demostrado que Amifostina reduce significativamente el aclaramiento renal de cisplatino y carboplatino en humanos, incrementando su vida media sérica.

Preparación de Amifostina para su administración intravenosa:

Debe prepararse en condiciones asépticas y debe reconstituirse en 9.5ml de solución estéril de cloruro de sodio al 0.9% para alcanzar un volumen total de 10.0ml.

El volumen de solución salina para la reconstitución de la formulación cristalina a temperatura ambiente de Amifostina se incrementa a 9.7ml para alcanzar los 10.0ml totales.

El polvo liofilizado debe disolverse completamente y la solución resultante tendrá 50mg de amifostina. La dosis apropiada reconstituida debe diluirse con la cantidad necesaria de solución salina para obtener un volumen final de 50ml.

Estabilidad de la Amifostina:

La Amifostina es física y químicamente estable durante 24 meses a temperatura ambiente y ya reconstituido es estable durante 6hrs a temperatura ambiente o 24hrs en refrigeración.

El medicamento debe ser inspeccionado visualmente para detectar la presencia de partículas o decoloración antes de su administración y no debe utilizarse si la solución está opaca, decolorada o precipitada. No debe mezclarse o administrarse simultáneamente con otros fármacos de administración intravenosa.

Manejo de la náusea y el vómito:

La náusea y el vómito se presentan con frecuencia y pueden ser severos. Se recomienda la administración del medicamento antiemético una hora antes de Amifostina. Los medicamentos

antieméticos que se utilizan son la dexametasona, los antagonistas de los receptores 5-HT₃ (ondansetrón 32mg IV o granisetron 1mg IV en 30ml durante 15 minutos). Por vía oral deben administrarse cada 4 a 6 horas antes de la infusión de Amifostina.

Se debe tener precaución con los antieméticos que causan hipotensión.

Náusea, vómito, hipotensión y vértigo ocurren frecuentemente en pacientes quienes son tratados con Amifostina y la mayoría de estos efectos secundarios van de moderados a severos.

Uno de los efectos secundarios frecuentes de Amifostina es la reducción pasajera de la presión arterial. En general, la presión arterial regresa por encima del valor normal en un periodo de 5 a 15 minutos después de terminada la administración de Amifostina y es poco frecuente que se requiera descontinuar este medicamento ya que generalmente los pacientes responden a la hiperhidratación.

Debe establecerse la tensión arterial basal que debe checar durante la administración de Amifostina; si el paciente desarrolla síntomas de disminución de la perfusión cerebral o cardiovascular o si la TA disminuye del valor normal, la infusión de Amifostina debe interrumpirse y el paciente debe colocarse en posición de Trendelenburg y debe administrarse solución salina adicional. Si el paciente está asintomático y la TA se restablece en 5 minutos se continúa con la infusión de Amifostina.

Interacciones medicamentosas y consideraciones especiales:

No se conocen interacciones medicamentosas con Amifostina pero debe tenerse especial cuidado en personas que reciben antihipertensivos y otros fármacos que potencialicen la hipotensión. Además no debe administrarse durante el embarazo

ni durante la lactancia ya que no existen estudios en estas circunstancias.

Efectos clínicos de Amifostina:

Es un agente citoprotector que protege preferencialmente a las células mieloides y riñones de la toxicidad del tratamiento con cisplatino y ciclofosfamida. Reduce significativamente la incidencia y duración de la neutropenia febril, ayuda a evitar la interrupción del plan de tratamiento y los pacientes manejados con Amifostina requieren menos días de hospitalización y antibióticos. Proporciona protección contra la nefrotoxicidad en muchos pacientes manejados con cisplatino; protege a las células normales de los efectos de la quimioterapia sin comprometer la actividad antitumoral; evita las complicaciones asociadas con la toxicidad hematológica y no hematológica y permite conservar la integridad del plan de tratamiento.

Relación costo-efectividad:

La reducción de la toxicidad por quimioterapia y radioterapia puede reducir potencialmente los costos de los cuidados intensivos que requieren los pacientes con cáncer.

Se tiene reportado recientemente que la terapia con Amifostina cuando esta es usada como tratamiento de soporte en pacientes con cáncer ovárico disminuye el grado de toxicidad hematológica, neurológica y nefrológica secundaria a terapia con cisplatino resultando en un favorable beneficio en el costo.

Amifostina en Hematología-Oncología:

Los síndromes mielodisplásicos son un grupo heterogéneo de desordenes de las células clonales del sistema hematopoyético caracterizados por citopenias en sangre periférica. Las citopenias son el resultado de un incremento en la apoptosis de los precursores hematopoyéticos de la médula. El agente

citoprotector Amifostina puede tener efectos en la “senda apoptótica” y otros investigadores han reportado que la amifostina puede estimular el crecimiento hematopoyético en pacientes con síndrome mielodisplásico in vitro e in vivo.

Recientes estudios muestran que una dosis intravenosa de amifostina de 200mg/m²SC en 3 tiempos por semana incluye resultados en el mejoramiento de todas las líneas celulares hematológicas en pacientes con síndrome mielodisplásico.

La toxicidad con dosis límite por antraciclinas utilizadas como terapia de inducción a la remisión en pacientes con leucemia mieloblástica aguda incluye ulceraciones orales y gastrointestinales con alteraciones nutricionales, hemodinámicas, electrolíticas e infecciosas secundarias. En estudios de laboratorio con pretratamiento con Amifostina atenúa significativamente la toxicidad cardíaca y hematológica inducida por antraciclinas. Además permite aumentar la dosis tolerable de quimioterapia con lo que aumenta la preservación de la eficacia antileucémica.

Pacientes con Linfoma de Hodking fueron tratados con amifostina y este medicamento disminuyó importantemente la incidencia de neutropenia y fiebre en estos pacientes.

Además la amifostina se ha utilizado en gran variedad de enfermedades oncológicas disminuyendo potencialmente la toxicidad a cualquier nivel inducida por la quimioterapia utilizada.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Determinar si el medicamento probado (Amifostina) tiene una eficacia real en la prevención de la inmunosupresión en pacientes pediátricos con tumores sólidos que fueron manejados con quimioterapia mielosupresora en el servicio de Oncología Pediátrica del Hospital General de México O.D. en el periodo comprendido entre Enero a Julio del 2000 mediante la determinación de biometrías hemáticas posquimioterapia y de esta manera correlacionar los datos obtenidos en la literatura para así contribuir con la investigación de nuevos métodos terapéuticos de sostén que eviten de manera eficaz los efectos adversos en niños con cáncer y a su vez disminuir la morbimortalidad de los mismos, por mielosupresión y secundariamente infecciones y/o sangrados y/o anemia severa aguda.



JUSTIFICACIÓN.

Conocer la eficacia de la Amifostina para conferir protección inmunológica y evitar la mielosupresión en pacientes pediátricos con tumores sólidos manejados con quimioterapia mielosupresora en el Servicio de Oncología Pediátrica del Hospital General de México O.D. en el periodo comprendido entre Enero a Julio del 2000, con el fin de correlacionar los resultados con la literatura y poder contar con un reporte fidedigno sobre la eficacia de dicho medicamento para poder así, una vez conocida la eficacia de la Amifostina, contribuir al decremento de los efectos adversos relacionados con la quimioterapia elaborando estrategias específicas de tratamiento de sostén en la población pediátrica para de esta manera disminuir la morbimortalidad en estos pacientes.

OBJETIVOS.

Generales:

Determinar la eficacia de Amifostina para evitar la mielosupresión en niños con tumores sólidos tratados con quimioterapia.

Específicos:

Ver el tiempo de recuperación de mielosupresión, que nivel total, plaquetas y hemoglobina.

Ver requerimientos de concentrados plaquetarios, al existir trombocitopenia con sangrado o cifras < de 10,000.

Tiempo de recuperación y uso de antibióticos en neutropenia con ó sin germen aislado con síndrome febril.

Uso de paquetes globulares en caso de anemia < de 10 (cuantos se utilizaron).

Días de estancia intrahospitalaria.

MATERIAL Y METODOS.

Población y muestra:

Ambiente muestral: 8 pacientes tratados en el servicio de Oncología Pediátrica del Hospital General de México O.D. con diagnóstico de tumores sólidos tratados con quimioterapia.

Unidad muestral: Expedientes y biometrías hemáticas.

Tiempo: De Enero a Julio del año 2000.

Tipo de estudio: Se efectuó un estudio retrospectivo con revisión de los expedientes de niños con tumores sólidos en el periodo comprendido de Enero a Julio del 2000.

Criterios:

Inclusión: Pacientes tratados en el servicio de Oncología Pediátrica del Hospital General de México O.D. en el periodo comprendido de Enero a julio del 2000, con diagnóstico de tumor sólido tratado con quimioterapia.

Exclusión: Pacientes pediátricos con neoplasias malignas que no se consideren tumores sólidos.

Pacientes con diagnóstico de tumor sólido que no se trataron con quimioterapia.

Eliminación: Todo paciente con otro diagnóstico.

Recursos disponibles:

Humanos: Dra. Horta

Laboratorio del servicio de Pediatría.

Materiales: Expediente clínico

Biometrías hemáticas

Instalaciones: Servicio de Pediatría del Hospital General de México O.D.

Equipo: Expediente clínico y biometrías hemáticas.

RESULTADOS.

CASO I: Paciente masculino de 1 año de edad con diagnóstico de tumor de senos endodérmicos sin invasión a túnica albugínea, a quien se aplicó cisplatino, ciclofosfamida, adriamicina en 5 ocasiones y vinblastina y bleomicina en 1 ocasión, además se le aplicó Amifostina 300mg en cada ciclo de quimioterapia.

El paciente presentó neutropenia severa en 3 ocasiones, además de fiebre en 2 ocasiones por lo que necesitó hospitalización y manejo con antibióticos, presentó también síndrome anémico en 2 ocasiones por lo que requirió hospitalización y transfusión de 2 paquetes globulares, presentó plaquetopenia 1 sola vez requiriendo transfusión de concentrados plaquetarios, además presentó diarrea y faringitis.

Promedio días estancia 4 y número de hospitalizaciones 11 (Gráfica 2).

CASO II: Paciente masculino de 11 años de edad con diagnóstico de retinoblastoma a quien se aplicó carboplatino y etopósido en 3 ciclos y posteriormente se agrega a esto ciclofosfamida en 3 ciclos más, se le administró Amifostina 500mg en cada ciclo de quimioterapia.

El paciente presentó neutropenia severa en 1 ocasión sin requerir manejo con antibióticos, no presentó síndrome anémico, plaquetopenia o fiebre.

Promedio días estancia 4 y número de hospitalizaciones 6 (Gráfica 2).

CASO III: Paciente masculino de 1 año 2 meses de edad con diagnóstico de meduloblastoma desmoplásico de fosa posterior a quien se aplicó carboplatino y vepesid en 3 ciclos, además de Amifostina 350mg en cada ciclo de quimioterapia.

El paciente presentó neutropenia severa en 2 ocasiones y fiebre ameritando hospitalización y manejo con antibióticos, presentó síndrome anémico en 2 ocasiones por lo que requirió transfusión de paquetes globulares, no presentó plaquetopenia. Además cursó con infección de vías urinarias, faringitis y neuroinfección en el primer internamiento.

Promedio días estancia de 14 y número de hospitalizaciones 5 (Gráfica 2).

CASO IV: Paciente femenina de 6 años de edad con diagnóstico de rhabdomyosarcoma de órbita derecha a quien se aplicó en su 1er ciclo vincristina, adriamicina, actinomicina D y ciclofosfamida en 3 ciclos además de Amifostina 500mg antes de cada ciclo de quimioterapia.

La paciente no presentó ninguna complicación por lo que no requirió manejo con antibióticos o hemoderivados.

Promedio días estancia 4 y número de hospitalizaciones 3 (Gráfica 2).

CASO V: Paciente masculino de 2 años 6 meses de edad con diagnóstico de retinoblastoma derecho en etapa III a quien se aplicó carboplatino, ciclofosfamida y vepesid en 6 ciclos además de Amifostina 400mg antes de cada ciclo de quimioterapia.

El paciente presentó pancitopenia en 3 ocasiones, con neutropenia severa la cual requirió manejo con antibiótico en 2 ocasiones de manera profiláctica; presentó síndrome anémico en 2 ocasiones por lo que requirió transfusión de paquete globular, presentó plaquetopenia en 3 ocasiones ameritando transfusión de concentrados plaquetarios.

Promedio días estancia 3 y número de hospitalizaciones 10 (Gráfica 2).

CASO VI: Paciente masculino de 14 años de edad con diagnóstico de osteosarcoma de rodilla derecha a quien se aplicó carboplatino y adriamicina en 5 ciclos, el 6to ciclo se administró ifosfamida y vepesid y también se le aplicó Amifostina 800mg antes de cada ciclo de quimioterapia.

El paciente presentó neutropenia en 1 ocasión sin ameritar manejo antibiótico y hospitalización, presentó síndrome anémico en 1 ocasión requiriendo transfusión de paquete globular, no presentó plaquetopenia, además presentó faringitis y gastroenteritis secundaria a Giardia lamblia por lo que se manejó con antibiótico.

Promedio días estancia 2 y número de hospitalizaciones 6 (Gráfica 3).

CASO VII: Paciente masculino de 13 años de edad con diagnóstico de carcinoma epidermoide poco diferenciado no queratinizante tipo epiteloma de alto grado de malignidad a quien se aplicó en el 1ro y 2do ciclos ácido folínico y 5-fluoracilo, 3er ciclo vincristina, ciclofosfamida, adriamicina y prednisona, 4to ciclo vincristina, ciclofosfamida, adriamicina y prednisona, 5to ciclo Ara-C y 6MP, 6to ciclo alexan y 6MP además de Amifostina 500mg antes de cada ciclo de quimioterapia, excepto en el 1er ciclo.

El paciente presentó en el 3er internamiento síndrome de vena cava superior, en el 7mo y 9no internamientos cursó con neumonía que requirió manejo con antibióticos, en el 8vo internamiento artritis de rodilla izquierda, además presentó síndrome febril en 5 ocasiones requiriendo antibiótico en 2 ocasiones, cursó con síndrome anémico 2 veces ameritando transfusión de paquete globular, presentó plaquetopenia en 2 ocasiones requiriendo transfusión de concentrados plaquetarios, presentó pancitopenia con neutropenia severa en 2 ocasiones ameritando inicio de antibióticos. El paciente falleció.

Días estancia promedio de 5 y número de hospitalizaciones 9 (Gráfica 3).

CASO VIII: Paciente femenina de 17 años de edad con diagnóstico de osteosarcoma de rodilla derecha a quien se le aplicó cisplatino, ciclofosfamida y adriamicina y posteriormente ciclofosfamida y vepesid, a partir del 6to ciclo de quimioterapia (en total 18) se agregó manejo con Amifostina 500mg antes de cada ciclo de quimioterapia.

La paciente presentó neutropenia severa en 1 ocasión además de absceso en la herida quirúrgica del sitio de la prótesis por lo que requirió antibióticos, no presentó síndrome anémico ni plaquetopenia por lo que no requirió transfusión de hemoderivados.

Promedio días estancia 3 y número de hospitalizaciones (Gráfica 3).

De los pacientes estudiados, el 37.5% presentó fiebre durante alguno de sus internamientos, el 87.5% presentó neutropenia severa, el 62.5% presentó síndrome anémico requiriendo manejo con paquete globular y el 50% presentó plaquetopenia ameritando transfusión de concentrados plaquetarios y esto a pesar del manejo con Amifostina antes de cada ciclo de quimioterapia (Gráficas de la 4 a la 10).

El efecto adverso más frecuente fue la fiebre y el segundo la pancitopenia, los días estancia promedio por reingresos hospitalarios entre ciclos de quimioterapia fue de 6 (Gráficas 1 y 11).

| No. Paciente | Efectos secundarios | Uso | Tiempo de inicio de infección | Localización del error | Reacción | | Etiología | | Fisiopatología | Tratamiento | Evolución | Intervenciones (semanas) | Comorbilidades | Etiología |
|--------------|---------------------|-----|-------------------------------|------------------------|----------|-------|--------------|--------------------|----------------|-------------|-----------|--------------------------|----------------|-----------|
| | | | | | Inicio | Final | Antecedentes | Factores de riesgo | | | | | | |
| 1 | | | 40 días | Tronco de tórax | | | | | | | | | | |
| 2 | | | 31 días | | | | | | | | | | | |
| 3 | | | 20 días | | | | | | | | | | | |
| 4 | | | 15 días | | | | | | | | | | | |
| 5 | | | 25 días | | | | | | | | | | | |
| 6 | | | 15 días | | | | | | | | | | | |
| 7 | | | 25 días | | | | | | | | | | | |
| 8 | | | 25 días | | | | | | | | | | | |
| 9 | | | 25 días | | | | | | | | | | | |
| 10 | | | 25 días | | | | | | | | | | | |
| 11 | | | 25 días | | | | | | | | | | | |
| 12 | | | 25 días | | | | | | | | | | | |
| 13 | | | 25 días | | | | | | | | | | | |
| 14 | | | 25 días | | | | | | | | | | | |
| 15 | | | 25 días | | | | | | | | | | | |
| 16 | | | 25 días | | | | | | | | | | | |
| 17 | | | 25 días | | | | | | | | | | | |
| 18 | | | 25 días | | | | | | | | | | | |
| 19 | | | 25 días | | | | | | | | | | | |
| 20 | | | 25 días | | | | | | | | | | | |
| 21 | | | 25 días | | | | | | | | | | | |
| 22 | | | 25 días | | | | | | | | | | | |
| 23 | | | 25 días | | | | | | | | | | | |
| 24 | | | 25 días | | | | | | | | | | | |
| 25 | | | 25 días | | | | | | | | | | | |
| 26 | | | 25 días | | | | | | | | | | | |
| 27 | | | 25 días | | | | | | | | | | | |
| 28 | | | 25 días | | | | | | | | | | | |
| 29 | | | 25 días | | | | | | | | | | | |
| 30 | | | 25 días | | | | | | | | | | | |
| 31 | | | 25 días | | | | | | | | | | | |
| 32 | | | 25 días | | | | | | | | | | | |
| 33 | | | 25 días | | | | | | | | | | | |
| 34 | | | 25 días | | | | | | | | | | | |
| 35 | | | 25 días | | | | | | | | | | | |
| 36 | | | 25 días | | | | | | | | | | | |
| 37 | | | 25 días | | | | | | | | | | | |
| 38 | | | 25 días | | | | | | | | | | | |
| 39 | | | 25 días | | | | | | | | | | | |
| 40 | | | 25 días | | | | | | | | | | | |
| 41 | | | 25 días | | | | | | | | | | | |
| 42 | | | 25 días | | | | | | | | | | | |
| 43 | | | 25 días | | | | | | | | | | | |
| 44 | | | 25 días | | | | | | | | | | | |
| 45 | | | 25 días | | | | | | | | | | | |
| 46 | | | 25 días | | | | | | | | | | | |
| 47 | | | 25 días | | | | | | | | | | | |
| 48 | | | 25 días | | | | | | | | | | | |
| 49 | | | 25 días | | | | | | | | | | | |
| 50 | | | 25 días | | | | | | | | | | | |
| 51 | | | 25 días | | | | | | | | | | | |
| 52 | | | 25 días | | | | | | | | | | | |
| 53 | | | 25 días | | | | | | | | | | | |
| 54 | | | 25 días | | | | | | | | | | | |
| 55 | | | 25 días | | | | | | | | | | | |
| 56 | | | 25 días | | | | | | | | | | | |
| 57 | | | 25 días | | | | | | | | | | | |
| 58 | | | 25 días | | | | | | | | | | | |
| 59 | | | 25 días | | | | | | | | | | | |
| 60 | | | 25 días | | | | | | | | | | | |
| 61 | | | 25 días | | | | | | | | | | | |
| 62 | | | 25 días | | | | | | | | | | | |
| 63 | | | 25 días | | | | | | | | | | | |
| 64 | | | 25 días | | | | | | | | | | | |
| 65 | | | 25 días | | | | | | | | | | | |
| 66 | | | 25 días | | | | | | | | | | | |
| 67 | | | 25 días | | | | | | | | | | | |
| 68 | | | 25 días | | | | | | | | | | | |
| 69 | | | 25 días | | | | | | | | | | | |
| 70 | | | 25 días | | | | | | | | | | | |
| 71 | | | 25 días | | | | | | | | | | | |
| 72 | | | 25 días | | | | | | | | | | | |
| 73 | | | 25 días | | | | | | | | | | | |
| 74 | | | 25 días | | | | | | | | | | | |
| 75 | | | 25 días | | | | | | | | | | | |
| 76 | | | 25 días | | | | | | | | | | | |
| 77 | | | 25 días | | | | | | | | | | | |
| 78 | | | 25 días | | | | | | | | | | | |
| 79 | | | 25 días | | | | | | | | | | | |
| 80 | | | 25 días | | | | | | | | | | | |
| 81 | | | 25 días | | | | | | | | | | | |
| 82 | | | 25 días | | | | | | | | | | | |
| 83 | | | 25 días | | | | | | | | | | | |
| 84 | | | 25 días | | | | | | | | | | | |
| 85 | | | 25 días | | | | | | | | | | | |
| 86 | | | 25 días | | | | | | | | | | | |
| 87 | | | 25 días | | | | | | | | | | | |
| 88 | | | 25 días | | | | | | | | | | | |
| 89 | | | 25 días | | | | | | | | | | | |
| 90 | | | 25 días | | | | | | | | | | | |
| 91 | | | 25 días | | | | | | | | | | | |
| 92 | | | 25 días | | | | | | | | | | | |
| 93 | | | 25 días | | | | | | | | | | | |
| 94 | | | 25 días | | | | | | | | | | | |
| 95 | | | 25 días | | | | | | | | | | | |
| 96 | | | 25 días | | | | | | | | | | | |
| 97 | | | 25 días | | | | | | | | | | | |
| 98 | | | 25 días | | | | | | | | | | | |
| 99 | | | 25 días | | | | | | | | | | | |
| 100 | | | 25 días | | | | | | | | | | | |

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

DATOS GENERALES

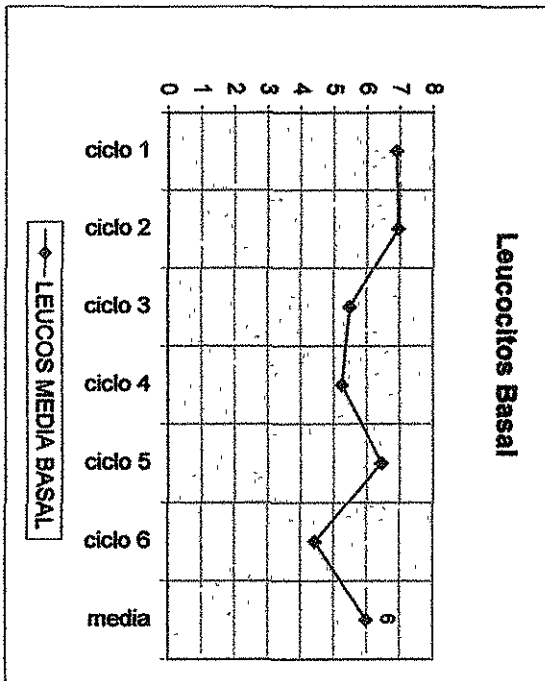
| | |
|---------------------------------------|--|
| No. Pacientes | 8 |
| Sexo | 6 Masculino, 2 Femenino |
| Edad | Intervalo 1a - 17a, media 8a |
| Tipo de tumor | Tumor de senos endodermicos Retinoblastoma 2 casos Meduloblastoma Sarcoma órbita Carcinoma epidermoide AGM Osteosarcoma rodilla |
| No Ciclos | 41 ciclos, intervalo 3 - 6, media 5.12 |
| Intervalo entre ciclos (semanas) | Intervalo 2 - 16.9, media 5.26 |
| Días de Hospitalización en cada ciclo | Intervalo 1 - 19 d, media 3.8 |
| Reingresos entre ciclos | 11 reingresos |
| Días de Hospitalización por reingreso | Intervalo 1 -11d, media 5 |

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

LEUCOCITOS

| | Pte 1 | Pte 2 | Pte 3 | Pte 4 | Pte 5 | Pte 6 | Pte 7 | Pte 8 | media |
|---------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| ciclo 1 | 7.9 | 7.63 | 0.4 | 9.4 | 7 | 9.8 | 9.7 | 3.3 | 7.7 |
| ciclo 2 | 13 | 5.1 | 7.2 | 4.1 | 5.98 | 4.1 | 14.1 | 1.95 | 7 |
| ciclo 3 | 5.4 | 5.6 | 6.8 | 3.05 | 3.9 | 9 | 6.6 | 3.5 | 5 |
| ciclo 4 | | 4.5 | 6.9 | | 5.4 | 1.1 | 10 | 3.5 | 5 |
| ciclo 5 | 5.4 | 5.5 | | | 2.8 | 8.8 | 9.7 | | 6 |
| ciclo 6 | 8 | 3.1 | | | 3.2 | 3.4 | | | 4 |
| media | 7.94 | 5.24 | 5.33 | 6.52 | 4.71 | 6.033 | 10.02 | 3.08 | 6 |

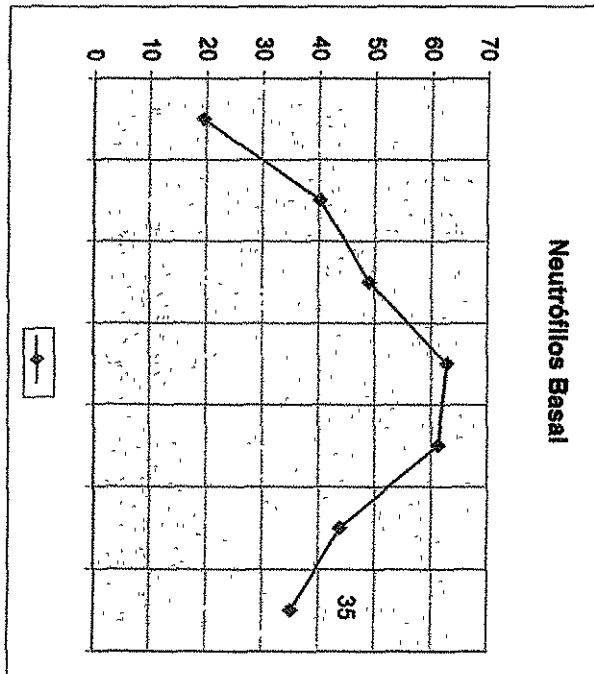
LEUCOS MEDIA BASAL



NEUTRÓFILOS

| | Pte 1 | Pte 2 | Pte 3 | Pte 4 | Pte 5 | Pte 6 | Pte 7 | Pte 8 | media |
|---------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| ciclo 1 | 39.3 | 5.08 | 0.1 | 4.7 | 4.7 | 68 | 32 | 1.9 | 20 |
| ciclo 2 | 80.6 | 48.6 | 2.6 | | 2.56 | 55 | 92 | 1 | 40 |
| ciclo 3 | 53.7 | 68.5 | 28 | 0.29 | 34.6 | 76 | 73 | 68 | 49 |
| ciclo 4 | | 76.8 | 48 | | 77.7 | 14 | 92 | 68 | 63 |
| ciclo 5 | 47.2 | 79.5 | | | 23.4 | 73 | 83 | | 61 |
| ciclo 6 | 72.6 | 42.1 | | | | 17 | | | 44 |
| media | 59 | 53 | 20 | 2 | 29 | 50 | | 32 | 35 |

Neutrófilos media basal

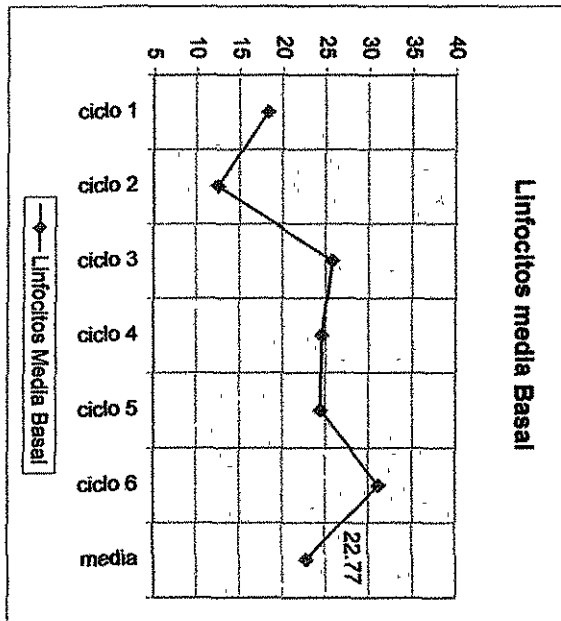


LINFOCITOS

Linfoctos Media Basal

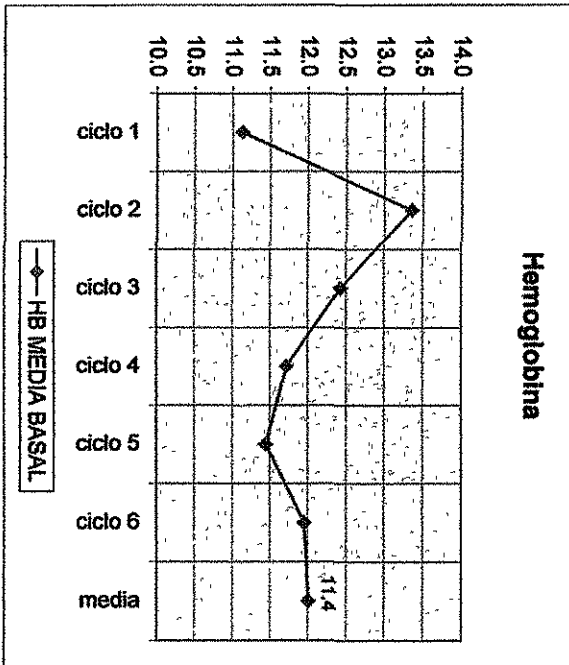
| | Pte 1 | Pte 2 | Pte 3 | Pte 4 | Pte 5 | Pte 6 | Pte 7 | Pte 8 | media |
|---------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| ciclo 1 | 45.9 | 1.79 | 0.3 | 4.2 | | 21.5 | 53.2 | 1.08 | 8.28 |
| ciclo 2 | 16.7 | 36.4 | 3.51 | | 2.45 | 26.4 | 1.4 | 0.769 | 2.52 |
| ciclo 3 | 31 | 10.8 | 52.7 | 2.02 | 46.8 | | 5.5 | 31.5 | 25.76 |
| ciclo 4 | | 11 | 39.9 | | 9.9 | 60.6 | 1.9 | 24 | 24.65 |
| ciclo 5 | 34 | 7.1 | | | 59.7 | 15.8 | 5.4 | | 21.20 |
| ciclo 6 | 15.6 | 28.7 | | | | 49.1 | | | 31.53 |
| media | 28.64 | 15.97 | 24.10 | 3.11 | 29.74 | 34.68 | 3.28 | 14.34 | 22.77 |

Linfoctos media Basal



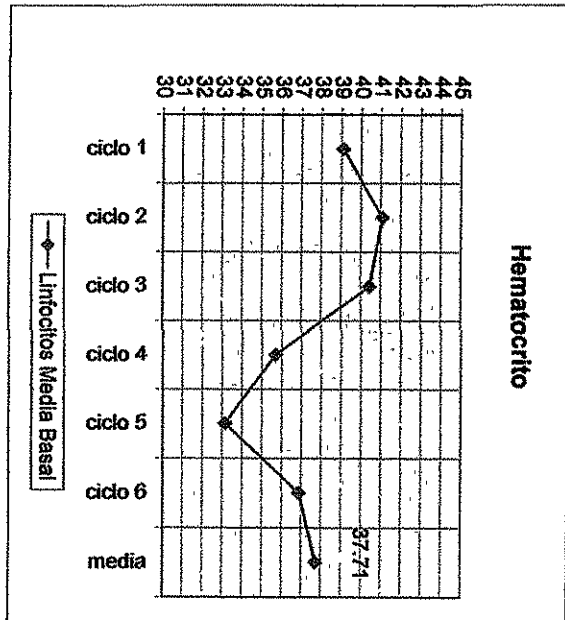
HEMOGLOBINA

| | Pte 1 | Pte 2 | Pte 3 | Pte 4 | Pte 5 | Pte 6 | Pte 7 | Pte 8 | media |
|---------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| ciclo 1 | 12.9 | 13.5 | 4.7 | 15.8 | 3.2 | 12.8 | 12.6 | 13.5 | 11.1 |
| ciclo 2 | 11 | 12.9 | 11.9 | 14 | 13.6 | 12.4 | 11.9 | 19.1 | 13.4 |
| ciclo 3 | 10.4 | 14.2 | 13.3 | 12.3 | 12.4 | 12.2 | 12.5 | 12.1 | 12.4 |
| ciclo 4 | | 12.8 | 12.7 | | 13.3 | 9 | 10.1 | 12.4 | 11.7 |
| ciclo 5 | 14.4 | 11.5 | | | 11.6 | 9.1 | 10.6 | | 11.4 |
| ciclo 6 | 11.8 | 12.3 | | | 13.8 | 10.1 | | | 12.0 |
| media | 12.1 | 12.9 | 10.7 | 14.0 | 11.3 | 10.9 | 11.5 | 13.8 | 12.0 |



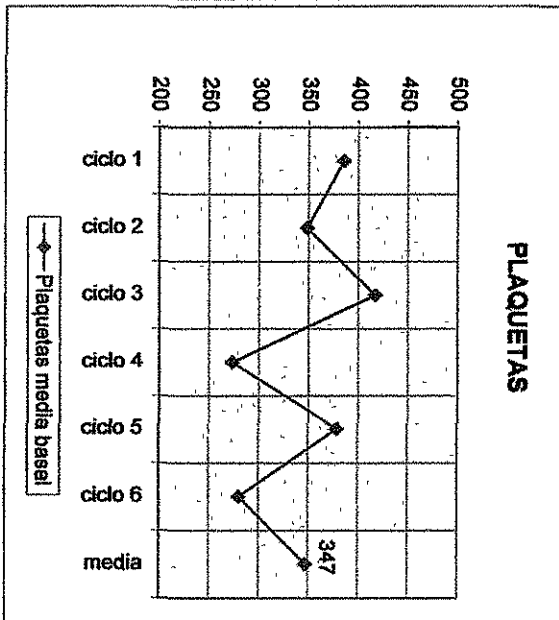
HEMATOCRITO

| | Linfocitos Media Basal | | | | | | | | |
|---------|------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | Pte 1 | Pte 2 | Pte 3 | Pte 4 | Pte 5 | Pte 6 | Pte 7 | Pte 8 | media |
| ciclo 1 | 37,5 | 39,6 | 31,2 | 45,9 | 39,2 | 39,4 | 38,9 | 41 | 39,09 |
| ciclo 2 | 33,8 | 40,4 | 38,7 | 41 | 41,4 | 37,4 | 38,9 | 59 | 41,08 |
| ciclo 3 | 33,8 | 53,8 | 45,9 | 37,7 | 38,1 | 35,5 | 37,8 | 40,9 | 40,44 |
| ciclo 4 | | 38,1 | 40 | | 41,3 | 25,8 | 30,3 | 38,5 | 35,67 |
| ciclo 5 | 40,8 | 33,6 | | | 34,2 | 25,3 | 31,7 | | 33,12 |
| ciclo 6 | 37,7 | 41,3 | | | 38,6 | 29,8 | | | 36,85 |
| media | 36,72 | 41,13 | 38,45 | 41,53 | 38,80 | 32,20 | 35,52 | 44,86 | 37,71 |



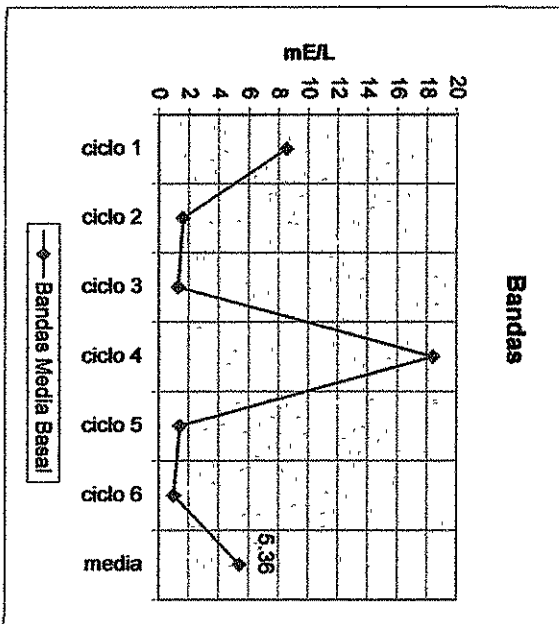
PLAQUETAS

| | Plaquetas media basal | | | | | | | | |
|---------|-----------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | Pte 1 | Pte 2 | Pte 3 | Pte 4 | Pte 5 | Pte 6 | Pte 7 | Pte 8 | media |
| ciclo 1 | 529 | 320 | 349 | 461 | 298 | 460 | 494 | 170 | 385 |
| ciclo 2 | 577 | 202 | 287 | 514 | 321 | 452 | 325 | 108 | 348 |
| ciclo 3 | 489 | 269 | 276 | 793 | 250 | 411 | 673 | 173 | 417 |
| ciclo 4 | | 430 | 358 | | 248 | 66 | 313 | 222 | 273 |
| ciclo 5 | 446 | 426 | | | 349 | 563 | 109 | | 379 |
| ciclo 6 | 326 | 258 | | | 316 | 219 | | | 280 |
| media | 473 | 313 | 318 | 589 | 297 | 362 | 383 | 68 | 347 |



BANDAS

| | Bandas Media Basal | | | | | | | |
|---------|--------------------|------|------|------|------|-------|------|------|
| ciclo 1 | 0 | 0 | 1 | 2 | 64 | 1 | 0 | 8,50 |
| ciclo 2 | 0 | 2 | 0 | 1 | | 5 | 1 | 1,90 |
| ciclo 3 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 4 | 1 | 1,29 |
| ciclo 4 | | 8 | 0 | | 0 | 77 | 7 | 8,40 |
| ciclo 5 | 2 | 4 | | | 0 | 1 | 0 | 1,40 |
| ciclo 6 | 1 | 1 | | | | 0 | | 1,00 |
| media | 0,75 | 2,50 | 0,75 | 1,00 | 6,00 | 20,00 | 3,40 | 0,50 |

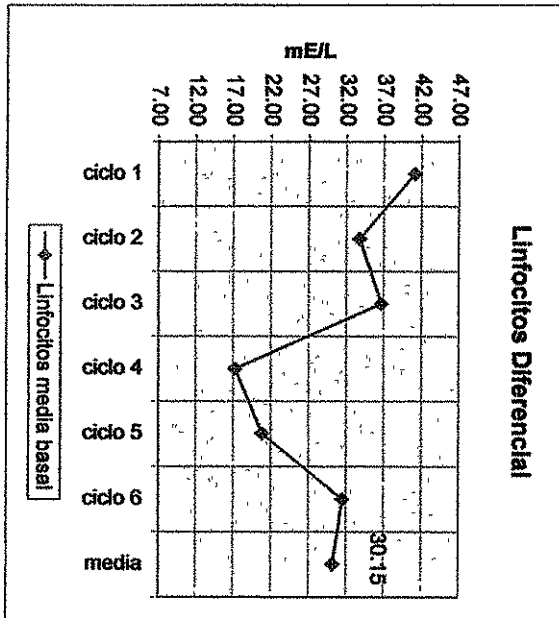


LINFOCITOS DIFERENCIAL

Linfocitos media basal

| | Pte 1 | Pte 2 | Pte 3 | Pte 4 | Pte 5 | Pte 6 | Pte 7 | Pte 8 | media |
|---------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| ciclo 1 | 50 | 34 | 56 | 45 | 30 | 23,52 | 59 | 31 | 41,07 |
| ciclo 2 | 22 | 35 | 48 | 54 | 35 | - | 1 | 41 | 33,74 |
| ciclo 3 | 48 | 6 | 69 | 73 | 45 | 18 | 9 | 25 | 36,63 |
| ciclo 4 | - | 0 | 42 | - | 15 | 15 | 1 | 28 | 17,20 |
| ciclo 5 | 38 | 14 | - | - | 22 | 23 | 7 | - | 20,80 |
| ciclo 6 | 11 | 30 | - | - | 49 | 36 | - | - | 31,50 |
| media | 33,00 | 19,83 | 53,76 | 57,38 | 32,87 | 26,13 | 15,40 | 31,25 | 30,15 |

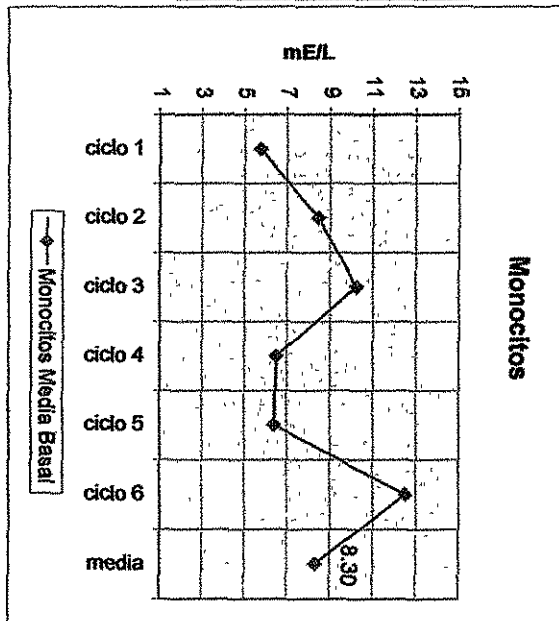
TESIS UCA
 PALLA DE GAZDEN



MONOCITOS

| | Monocitos Media Basal | | | | | | | | |
|---------|-----------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | Pte 1 | Pte 2 | Pte 3 | Pte 4 | Pte 5 | Pte 6 | Pte 7 | Pte 8 | media |
| ciclo 1 | 9 | 4 | 6 | 1 | 6 | 9,8 | 3 | 7 | 5,73 |
| ciclo 2 | 5 | 5 | 9 | 21 | 8 | | 5 | 6 | 8,43 |
| ciclo 3 | 6 | 10 | 3 | 24 | 4 | 9 | 15 | 11 | 10,25 |
| ciclo 4 | | 0 | 5 | | 8 | 14 | 7 | 5 | 6,50 |
| ciclo 5 | 12 | 3 | | | 14 | 2 | 1 | | 5,46 |
| ciclo 6 | 6 | 11 | | | 14 | 19 | | | 12,50 |
| media | 7,60 | 5,50 | 5,75 | 15,33 | 9,00 | 10,75 | 6,20 | 7,25 | 8,30 |

TESIS CON
 TABLA DE ORIGEN



EVENTOS ADVERSOS

| Eventos Adversos | Cantidad |
|------------------|----------|
| fiebre | 6 |
| Faringitis | 1 |
| Panцитopenia | 5 |
| neumonía | 1 |
| sx anémico | 1 |
| IVRA | 1 |
| IVU | 1 |
| Neuroinfeccion | 1 |
| Neutropenia | 1 |
| Leucopenia | 1 |

| | |
|------------------------------------|---|
| Transfusión de paquetes globulares | 5 |
|------------------------------------|---|

DISCUSIÓN.

Debido a la citotoxicidad que provocan las terapias antineoplásicas, muchas ocasiones es necesario modificar la dosis de las mismas de tal manera que esto causa gran impacto en la eficacia de la terapia. Estos efectos indeseables se presentan frecuentemente a nivel de médula ósea produciendo pancitopenias severas por lo que actualmente algunos agentes como la Amifostina han sido propuestos como citoprotectores prequimioterapia.

Algunas pruebas muestran una gran variedad de resultados con el uso de estos agentes y se ha confirmado que pueden ser de gran ayuda en pacientes pediátricos con cáncer.

Algunas referencias determinan que se puede prevenir la citotoxicidad secundaria a terapia antineoplásica lo cual es de gran importancia para la sobrevivencia de estos pacientes.

La experiencia que se tiene en adultos con la Amifostina puede extenderse al manejo de niños y se pueden realizar pruebas para determinar el tipo de protección en la población pediátrica.

Varios estudios clínicos demostraron que la Amifostina protege granulocitos, eritrocitos y plaquetas de los efectos dañinos de la quimioterapia y en algunos estudios se observó que la Amifostina aceleró la recuperación hematológica en adultos y niños con cáncer refractario a tratamiento con ciclofosfamida y más recientemente se determinó que en pacientes con tumores sólidos redujo la presencia de granulocitopenias grado 3 y 4, la

trombocitopenia acumulativa, además de reducir el número de neutropenias y por lo tanto el número de días estancia en hospitalización así como la utilización de antibióticos.

Hay diversidad de estudios que demuestran la eficacia citoprotectora de la Amifostina en pacientes con cáncer manejados con quimioterapia.

Sin embargo en este estudio los resultados no fueron del todo satisfactorios ya que de los 8 pacientes incluidos un porcentaje alto cursó con neutropenia severa y pancitopenia en varios de sus internamientos a pesar del manejo con Amifostina; a pesar de esto se observó la disminución de los días de estancia intrahospitalaria promedio y la necesidad de utilización de antibióticos.

Algunos pacientes presentaron disminución de eritrocitos y plaquetas requiriendo manejo con hemoderivados en varias ocasiones.

El algunos casos se prolongó el tiempo de aplicación de la quimioterapia dados los efectos adversos que presentaron, retrasando de esta manera, la recuperación de los pacientes.

CONCLUSIONES.

Al realizar este estudios se puede concluir lo siguiente:

- Hubo menos complicaciones a nivel infeccioso ya que aunque la neutropenia severa se presentó en la mayoría de los pacientes disminuyó la necesidad de manejo con antibióticos, además de que todos los cultivos realizados a los pacientes fueron negativos y casi no hubo necesidad de utilizar cefalosporinas de tercera generación (solo en 1 paciente por neutropenia menor de 200).
- Hubo mejoría en la recuperación hematológica a cifras normales en 10 a 15 días.
- Disminuyeron los días estancia de hospitalización en estos pacientes ya que tuvieron menos complicaciones infecciosas, no necesitaron antibióticos y además aunque si se presentó pancitopenias en la mayoría no fueron tan graves por lo que también se redujeron los requerimientos de hemoderivados.
- Como observación, en el paciente de carcinoma epidermoide a pesar de que la quimioterapia no fue intensa, su respuesta a la misma fue con complicaciones severas hasta su fallecimiento por pancitopenia pudiendo estar relacionado a lo avanzado de su padecimiento pues el

resto de los pacientes tenían esquema de quimioterapia intensa en estadios III y las complicaciones por quimioterapia fueron menores y controlables por lo que es necesario la investigación de la posibilidad de que estadios avanzados son más sensibles a los efectos adversos de la quimioterapia y tal vez debe aumentarse la dosis de citoprotectores en ellos.

BIBLIOGRAFÍA.

- Ronald Bukowski, MD, et al. Cytoprotection in the treatment of pediatric cancer: Review of current strategies in adults and their Application to children. *Medical and Pediatric Oncology*. 1999;32:124-134.
- Calabro-Jones PM, Aguilera JA, Ward JF, et al. Uptake of WR-2721 derivatives by cell in culture: identification of the transported form of the drug. *Cancer Res* 1988;48:3634-3640
- Grdina DJ, Shigematsu N, Dale P, et al. Thiol and disulfide metabolites of the radiation protector and potential chemopreventive agent WR-2721 are linked to both its anti-cytotoxic and anti-mutagenic mechanisms of action. *Carcinogenesis* 1995;16:767-774.
- Glover D, Glick JH, Weiler C, et al. WR-2721 protects against the hematologic toxicity of cyclo phosphamide: a controlled phase II trial. *J Clin Oncol* 1986;4:584-588.
- Betticher DC, Anderson H, Ranson M, et al. Carboplatin combined with Amifostine, a bone marrow protectant, in the treatment of non-small-cell lung cancer: a randomized phase II study. *BR J Cancer* 1995;72:1551-1555.
- Budd GT, Bukowski RM, Murthy S, et al. Randomized trial of carboplatin (CBDCA) vs. CBDCA+ amifostin (AMI) in advanced malignancy. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1994; 13: 442.

- Budd GT, Bukowski RM, Adelstein D, et al. Mature results of a randomized trial of carboplatin (C) and amifostin (A) vs. C alone in patients (pts) with advanced malignancies. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1996;15: 532.
- Kemp G, Rose P, Lurain J, et al. Amifostine pretreatment for protection against cyclophosphamide-induced and cisplatin induced toxicities: results of a randomized control trial in patients with advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2101-2112.
- Schiller JH, Storer B, Berlin J, et al. Amifostin, cisplatin, and vinblastine in metastatic non-small-cell lung cancer: a report of high response rates and prolonged survival. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1913-1921.
- Adamson PC, Balis FM, Belasco JE, et al. A Phase I trial of amifostin (WR-2721) and melphalan in children with refractory cancer. *Cancer Res* 1995; 55: 4069-4072.
- Borsi JD, Csaski C, Ferencz T, et al. Administration of Ethiol (amifostin) to a child with medulloblastoma to ameliorate hematological toxicity of high dose carboplatin. *Anti-Cancer Drugs* 1996; 7: 121-126.
- Borsi JD, Csaski C, Ferencz T, et al. Safety and efficacy of amifostine in children to prevent myelotoxicity of high-dose carboplatin: preliminary results of a cooperative Phase I-II clinical trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1997; 16: 523a.

- Patchen ML, Mac Vittie TJ, Souza LM. Postirradiation treatment with granulocyte colony-simulating factor and preirradiation WR-2721 administration synergize to enhance hemopoietic reconstitution and increase survival. *Int J Radiol Oncol Biol Phys* 1992; 22: 773-779.
- Huang X-Y, Gao XZ, Burke P, et al. The effects of amifostin on the clonogenic proliferation in vitro of myelodysplastic and acute and chronic myelogenous leukemia cell. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1997; 16: 514a.
- List AF, Heaton R, Glinsmann-Gibson B, et al. A Phase I/II clinical trial of amifostine in patients with myelodysplastic syndrome (MDS): promotion of multilineage hematopoiesis. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1997; 16: 7a.
- Sweeney TR. A survey of compounds from the antiradiations drug development program of the US Army medical Research and development Command. Washington DC: Walter Reed Army Institute of Research; 1979.
- Nakamura J, Shaw CM, Brown DQ. Hydrolysis of WR-2721 by mouse liver cell fractions. *Radiat Res*, 1987;109:143-152.
- Shaw LM, Glover D, Turrisi A, et al. Pharmacokinetics of WR 27-21. *Pharmacol Ther*. 1988;39:195-201.
- Smoluck GD, Fahey RC, Calabro-Jones PM, Aguilera JA, Ward JF. Radioprotection of cells in culture by WR-2721

- and derivatives: form of the drug responsible for protection. *Cancer Res.* 1988;48:3641-3647.
- Grdina DJ, Nagy B, Hill CK, Wells RL, Peraino C. The radioprotector WR-1065 reduces radiation-induced mutations at the hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transferase locus in V79 cells. *Carcinogenesis.* 1985; 6:929-931.
 - Shigematsu N, Schwartz JL, Grdina DJ. Protection against radiation-induced mutagenesis at the hprt locus by spermine and N,N'-bis(2, 1-ethanedyl) propanediamine (WR-33278), *Mutagen.* 1994;9:355-360.
 - Wyatt I, Moore RB, Smith LL. Competition for polyamine uptake into rat lung slices by WR-2721 and analogues. *Int J Radiat. Biol.* 1989;55:463-472.
 - Mitchell JLA, Judd GG, Diveley RR Jr, Choe CY, Leyser A. Involvement of the polyamine transport system in cellular uptake of the radioprotectants WR-1065 y WR-33278. *Carcinogenesis.* 1995;16:3068-4063.
 - Woloschak GE, Paunesku T, Chang-Lui CM, Grdina DJ. Expression of thymidine kinase messenger RNA and a related Transcript is modulated by radioprotector WR-1065. *Cancer Res.* 1995;55:4788-4792.
 - Murley JS, Grdina DJ. The effects Of cycloheximide and WR-1065 on radiation-induced repair proceses: a mechanism for chemoprevention. *Carcinogenesis.* 1995;16:2699-2705.

- Kataoka Y, Perrin J, Hunter N, Milas L, Grdina DJ. Antimutagenic effects of amifostine:clinical implications. Semin Oncol. 1996;23:53-57.