



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POST GRADO  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

EFFECTIVIDAD DE CARBON ACTIVADO EN LA  
PREVENCION DE LA DIARREA  
INDUCIDA POR IRINOTECAN EN EL  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO  
FEDERICO GOMEZ

TESIS  
PARA OBTENER EL TÍTULO EN  
ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA

DR. JOSE FELIX GAYTAN MORALES

ASESOR DE TESIS

DR. SERGIO GALLEGOS CASTORENA  
Jefe Del Servicio de Oncología Pediátrica  
Hospital Infantil de México Federico Gómez.

MÉXICO, D. F. Agosto 2007





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.

## INDICE

<b>MARCO TEORICO</b> -----	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
DESCRIPCION -----	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
FARMACOLOGIA-----	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
ADMINISTRACIÓN Y DOSIS -----	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
MODIFICACIONES DEL IRINOTECAN SEGÚN LA TOXICIDAD-----	<b>Error!</b>
<b>Bookmark not defined.</b>	
TOCIXICIDAD -----	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
GASTROINTESTINAL (síndrome colinérgico/diarrea aguda)	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
<b>defined.</b>	
DIARREA TARDIA -----	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
MEDIDAS PARA PREVENIR LA DIARREA TARDIA-----	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
<b>defined.</b>	
<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b> -----	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
<b>JUSTIFICACIÓN</b> -----	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
<b>HIPÓTESIS</b> -----	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
<b>OBJETIVOS</b> -----	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
<b>OBJETIVOS ESPECIFICOS</b> -----	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
<b>METODOS</b> -----	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
<b>MATERIAL Y METODOS.</b> -----	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Criterios de inclusión: -----	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Criterios de exclusión:-----	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Criterios de eliminación:-----	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
<b>DESCRIPCIÓN DE VARIABLES</b> -----	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
<b>VARIABLES DEPENDIENTES:</b> -----	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
<b>VARIABLES INDEPENDIENTES:</b> -----	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
<b>ANÁLISIS ESTADÍSTICO</b> -----	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
<b>RESULTADOS</b> -----	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
<b>DISCUSIÓN</b> -----	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
<b>TABLAS</b> -----	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
TABLA I. CARACTERISTICAS DEMOGRAFICAS DE LOS PACIENTES -	<b>Error!</b>
<b>Bookmark not defined.</b>	
TABLA II. GRADOS DE DIARREA SEGUN LA NCI-----	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
<b>defined.</b>	
<b>REFERENCIAS</b> -----	<b>Error! Bookmark not defined.</b>

# MARCO TEORICO

## DESCRIPCION

El Irinotecan (CPT-11) es un fármaco hidrosoluble, sintetizado por Yokokura y colaboradores en el Instituto Yakult en Tokio, derivado de la camptotecina, un alcaloide citotóxico aislado del árbol chino *Camptotheca acuminata*. El irinotecan presenta una ventana terapéutica más ancha que la camptotecina mostrando un potente efecto anticancerígeno en una amplia gama de modelos experimentales. La actividad del irinotecan se debe al fármaco y a un metabolito, el SN-38 (7-etil-10-hidroxicamptotecina) que es unas 1000 veces más potente que el irinotecan.

El Irinotecan se comercializó en Japón en el año 1994 para el tratamiento de los pacientes con Cáncer de Pulmón de células pequeñas, cáncer cervical y de ovario.

Posteriormente fue aprobado en los Estados Unidos para pacientes con Carcinoma colorectal metastático y los cuales progresaban o con recaída posterior a la primera línea de tratamiento con 5-FU. Recientemente este agente ha sido autorizado para el tratamiento de primera línea para carcinoma colorectal en combinación con 5FU y leucovorin.

## FARMACOLOGIA

Después de la administración Intravenosa, el Irinotecan y su metabolito SN38 circulan en el plasma, sin embargo en aproximadamente 1 hora, las concentraciones del SN38 son aproximadamente 50-100 veces menor que el Irinotecan. Las concentraciones máximas alcanzadas del irinotecan son al final de la infusión del medicamento y del metabolito SN38 se alcanzan 2.2 horas después.

Los análogos de la camptotecina, incluyendo el irinotecan y su metabolito SN-38, actúan inhibiendo la topoisomerasa I, una enzima celular que mantiene la estructura del ADN durante la translación, la trascipción y la mitosis. La topoisomerasa I disminuye la tensión de torsión de la doble hélice de ADN

durante la replicación y la transcripción rompiendo de forma transitoria una de las cadenas de la doble hélice --formándose un complejo ADN- topoisomerasa y posteriormente regresa a su forma original.

Los derivados de la camptotecina se fijan al complejo topoisomerasa-ADN e impiden que se produzca este fenómeno de regresar a su forma original.

Sin embargo, para que estos compuestos muestren una potente citotoxicidad (los complejos ADN-topoisomerasa son bastante lábiles y se deshacen cuando el fármaco es eliminado), se requiere que se inicie la síntesis de ADN. En este momento, cuando la horquilla formada por las dos hebras de ADN se encuentran con los complejos topoisomerasa-irinotecan, se obtiene una doble ruptura de las cadenas, en este caso, irreversible. En consiguiente el irinotecan es muy específico en la fase S del ciclo celular y ocasionan una parada del ciclo celular en la fase G2. Por consiguiente los agentes que, como la hidroxiurea, inhiben la síntesis de ADN, pueden proteger a las células frente a la citotoxicidad de las camptotecinas.

La unión a proteínas en plasma del Irinotecan y del SN38 en humanos se encuentra entre rangos 30% - 43% y 92%-96% respectivamente. La albúmina sérica es proteína mejor estudiado y esta se une con Irinotecan en 25-32% y con SN38 en 88-94%.

La glucoronización y la excreción biliar son los principales mecanismos de eliminación del SN38. Este metabolito puede ser inactivo al ser glucoronizado por un derivado  $\beta$ -glucoronido (SN38G) y esto es mediado específicamente por la UGT 1A1. Esta isoforma puede ser desconjugada y regresar a SN38 por bacterias  $\beta$  glucoronidasas y puede resultar en un aumento de la toxicidad en el epitelio intestinal. De hecho el incremento del daño en el epitelio intestinal se debe a una actividad alta de las bacterias  $\beta$ glucoronidasa.

La diarrea puede ser correlacionada con las concentraciones en plasma de SN38 en ratones y en humanos. Calculando el “índice

biliar” (AUC irinotecan x {AUCSN38/AUCSN38G}) refleja el metabolito SN38 de la excreción biliar de los intestinos, y se ha demostrado se correlaciona con el desarrollo de diarrea severa.

## ADMINISTRACIÓN Y DOSIS

En Estados Unidos, la administración aprobada es una infusión IV en 90 minutos a una dosis de 125 mgm<sup>2</sup>sc, una vez a la semana por 4 semanas, seguido de un periodo de descanso de 2 semanas. Un régimen alternativo consistente en 240-340 mgm<sup>2</sup>sc (mas frecuente 350mgm<sup>2</sup>sc) en una infusión IV de 90 minutos cada 3 semanas, sin embargo en niños se administra en una infusión diaria de 60 minutos por 5 días a una dosis de 50mgm<sup>2</sup>scdia, seguida de una premedicación con un antagonista de serotonina con o sin corticoesteroide. Otro esquema pediátrico utilizado consiste en una infusión IV de 60 minutos diarios por 5 días, por 2 semanas consecutivas cada 21 días a una dosis de 20mgm<sup>2</sup>scdia.

## MODIFICACIONES DEL IRINOTECAN SEGÚN LA TOXICIDAD

### GRADO DE TOXICIDAD

EFECTO	0	1	2	3	4
DIARREA (evacuaciones)	NO	<4	4-6	>7 <b>soporte hídrico</b>	Choque hipovolemico

## TOCIXICIDAD

### GASTROINTESTINAL (síndrome colinérgico/diarrea aguda)

El Irinotecan produce un Síndrome colinérgico temprano que se presenta típicamente en las primeras 24 horas después del tratamiento. La toxicidad temprana es caracterizada por diarrea, emesis, diaforesis, dolor abdominal y menos frecuente salivación, rinorrea, alteraciones en la acomodación visual. Estas manifestaciones se relacionan con la dosis utilizada. Los pacientes que reciben dosis de 300mgm<sup>2</sup>sc o menor solo presentan diarrea y diaforesis en relación con los que reciben más de 300mgm<sup>2</sup>sc que presentan hipersalivación y alteraciones visuales.

La incidencia de esta reacción es variable, los signos y síntomas colinérgicos se reporta  $\geq 85\%$  en pacientes en un Estudio Francés de 213 pacientes quienes recibieron dosis  $\geq 350$ mgm<sup>2</sup>sc en infusión de 30 minutos.

En un estudio, los pacientes tratados con 250mgm<sup>2</sup>sc de Irinotecan cada 2 semanas, Petit y cols, reportaron que los síntomas colinérgicos ocurrieron entre las primeras 2 horas y la media de duración fue aproximadamente 30 minutos.

El mecanismo exacto de este síndrome es aún desconocido. Se ha observado que el Irinotecan semeja los efectos de la acetilcolina, que puede ser debido a la cadena de Piperidino del Irinotecan, que tiene estructura similar al dimetil-fenil-piperazino, un altamente selectivo y estimulador de los receptores nicotínicos en los ganglios autonómicos. El irinotecan es también un potente inhibidor de la colinesterasa.

Los síntomas agudos colinérgicos usualmente persisten dentro de 1-2 horas. Sin embargo, se puede obtener una resolución a tiempo, administrando el agente anticolinérgico atropina (0.5-1mg sc o iv), especialmente el efecto predominante es dolor abdominal. En animales y humanos, los síntomas se pueden prevenir administrando atropina previo al Irinotecan.

La atropina es muy efectiva en la prevención y manejo de manifestaciones colinérgicas. En estudios clínicos, se encontró que también la difenhidramina también puede ser útil en prevenir la sintomatología, y también se ha reportado un régimen de premedicación, consistente en ondasetrón y difenhidramina, puede ser efectivo en la prevención en efectos de gastrointestinales agudos.

## DIARREA TARDIA

La diarrea tardía, que se presenta 24 horas posterior a la infusión de Irinotecan, es fisiopatológicamente distinta de la diarrea aguda, que pertenece a un síndrome colinérgico agudo. En contraste, a la diarrea de inicio temprano, que usualmente se autolimita, la diarrea tardía representa una complicación seria dosis limitante. Se ha reportado también colitis severa. Aunque usualmente se maneja exitosamente, la diarrea tardía puede ser particularmente peligrosa en pacientes neutropénicos.

Algunos investigadores han reportado que la edad mayor de 65 años, y pacientes con antecedente de radiación pélvica, predispone a los pacientes con diarrea severa. La incidencia de la diarrea tardía es aproximadamente es de 60-85%, y la diarrea Grado 3 y 4 ocurre en 20-40% de los pacientes. La media de tiempo de presentación de la diarrea tardía es de 5 –6 días después del tratamiento y la duración es de 5 días.

Debido a que la diarrea tardía tiende a ser más severa comparada con la temprana, se requiere de un manejo farmacológico y medidas de soporte. Una medida efectiva no específica que se ha adoptado ampliamente, con modificaciones mínimas ocasionales, es la administración de loperamida 4mg VO en el primer signo de diarrea seguido de 2 mg VO cada 2 horas (4mg VO cada 4 horas en la noche), hasta que haya una resolución completa de la diarrea en un periodo de 12 horas. A estas dosis la Loperamida reduce la diarrea al retrasar el tránsito intestinal e incrementar el tiempo para reabsorción. Después de tres días de tratamiento con



Loperamida y la diarrea no ha sido controlada y/o el paciente se deshidrata, se recomienda hospitalización para la rehidratación del paciente. Se ha estimado que la incidencia de diarrea severa disminuye de 24% al 9 % si se lleva a cabo estas medidas. Otras medidas no específicas que se han reportado como exitosas, incluyen el Acetorfan (inhibidor de la encefalinasa) Ocreótide (análogo de la somastotina) y la IL15. Otros tratamientos potenciales que están en desarrollo incluye el factor de crecimiento de queratinocitos, el factor de células madre, y el Péptido 2 similar al glucagón.

El corticoesteroide Budenoside tópico, se ha reportado altamente efectivo en pacientes con diarrea refractaria a la loperamida.

Los mecanismos de la diarrea tardía no están bien claros. Sin embargo, el hecho que la diarrea es un proceso secretor con un componente exudativo, sugiere se debe al daño directo del epitelio intestinal. La mucosa denudada se vuelve permeable e incapaz de absorber líquido. En modelos murinicos, se observo vacuolización epitelial y apoptosis en el íleo e hiperplasia celular con un aumento en la mucina en el ciego; estos cambios se observan después de 6 días después del tratamiento. Aunque la relación entre los parámetros farmacocinéticos del Irinotecan y la severidad de la diarrea ha sido inconsistente, se piensa que el daño epitelial intestinal resulta de la exposición directa del SN-38, que se concentra en la bilis y se excreta en el intestino. Las anomalías de la glucoronidación del SN-38 se pueden asociar con un incremento en el riesgo de toxicidad gastrointestinal.

Otros efectos gastrointestinales asociados con el Irinotecan incluyen náusea y vómitos, que son manejados con antieméticos Standard. La toxicidad grado 3 – 4 ocurre aproximadamente en 15%-20% de los pacientes.

## MEDIDAS PARA PREVENIR LA DIARREA TARDIA

El objetivo de un estudio fase II<sup>12-14</sup> con utilización del carbón activado para la prevención de diarrea inducida por el Irinotecan se basaba en la posible adsorción del SN38 en el lumen intestinal. Pacientes con cáncer colorectal avanzado que recibieron Irinotecan a 125 mgm<sup>2</sup>sc 1 vez a la semana por 4 semanas. En el primer ciclo los paciente recibieron irinotecan + carbón activado (5 ml que correspondían a 1000mg carbón activado diluido en 25 ml de agua) administrados una tarde antes de la dosis de Irinotecan y 48 horas después de la dosis. En el segundo ciclo no se administró carbón activado. En ambos ciclos se registraron prospectivamente el grado de diarrea (criterios de NCI) la dosis de Irinotecan y el consumo de loperamida. 28 pacientes completaron el ciclo 1 con carbón activado; subsecuentemente 24 pacientes completaron el 2 ciclo sin carbón activado.

En el ciclo 1 la diarrea Grado 3 y 4 fue de 7.1% y Grado 0 en 46.4%.

En el ciclo 2 la diarrea grado 3 y 4 fue de 25% y el Grado 0 fue 20-8%.

La media de la dosis planeada fue de 98% y 70% respectivamente en los ciclos 1 y 2. En los ciclos 1 y 2, respectivamente, 25% y 54% tomaron más de 10 tabletas de loperamida. El carbón activado fue bien tolerado.

Se concluyó que la administración de carbón activado con Irinotecan redujo la incidencia de diarrea Grado 3 y 4. El carbón activado profiláctico juega un papel importante en la reducción de la diarrea inducida por Irinotecan y en la optimización de la terapia.

En otro estudio Fase I,<sup>10-12</sup> el objetivo fue determinar la dosis máxima de irinotecan en niños, utilizando cefixime como fármaco para prevenir la diarrea. Los resultados fueron que los niños que recibieron cefixime toleraron una dosis de 60mgm<sup>2</sup>sc vs 45mgm<sup>2</sup>sc de los que no recibieron cefixime. Se encontró

también que la exposición al SN38 fue mayor para el grupo con cefixime por lo que la diarrea fue el principal efecto adverso.

En el trabajo de St Johns Word se investigo una sustancia que tiene actividad anti-inflamatoria (*Hypericum perforatum*)<sup>15-17</sup> y se reportó que inhibe citocinas pro-inflamatorias como IL beta, Factor necrosis tumoral alfa y que puede tener un efecto protector en la toxicidad inducida por irinotecan.

En un estudio con administración de irinotecan con Talidomida<sup>9, 16-19</sup> se encontró que se aumentan los niveles sistémicos de Irinotecan pero disminuyen los del metabolito SN38 y que esto ayuda a reducir los niveles de excreción por vía biliar y por lo tanto la exposición del SN38 a nivel del intestino. Estos resultados proveen mecanismo farmacocinéticos y farmacodinámicos que pudieran ser útiles en la prevención de la toxicidad.

En un estudio fase II<sup>16-19</sup>, se reporta que la alcalinización puede prevenir la diarrea asociada a Irinotecan modulando el pH de los metabolitos. Se concluyo que esta alcalinización pudiera ser efectiva en pacientes con cáncer gastrointestinal.

En ese mismo año sale otro estudio,<sup>4-7</sup> para demostrar si la Neomicina puede disminuir los niveles de SN38 en el intestino pero no se encontró mejoría en la prevención de la diarrea.

En la revista Cancer,<sup>25</sup> se menciona sobre estrategias para reducir la toxicidad del Irinotecan. Como antecedente, se refiere la diarrea tardía se presenta 5-7 días después de la infusión, y el manejo puede incluir altas dosis de loperamida e hidratación. La diarrea tardía como monoterapia presenta una diarrea grado 3-4 en un 31%.

Hay medicamentos como Acetorfan, budesonida y el ocreotide que se utilizan para disminuir la motilidad intestinal y disminuir el movimiento de agua y electrolitos en el intestino.

Guffroy y Hodge observaron la atrofia de las vellosidades en el intestino pero no la región cecal.<sup>6-9</sup> Estos hallazgos tuvieron papel importante en el descubrimiento de los inhibidores de la  $\beta$  glucoronidasa, y al mismo tiempo consideraron a la microflora bacteriana responsable del daño a la mucosa por la capacidad que tienen para transformar el SN38G en SN38.<sup>5-7</sup>

Takasuna y cols, demostraron que hay mayor daño en segmentos del intestino donde se concentra mayor cantidad de bacterias  $\beta$  glucoronidasa y esto está en relación con mayor concentración de SN38 (por la glucoronidación del SN38G a Sn38). Se demostró que 1 gr. Penicilina o 2 mg de Estreptomina pueden disminuir la incidencia de diarrea.

Ikegami, demostró que el anillo alfa-hidroxi-lactona es muy lábil al pH. En pH alcalinos favorece menor toxicidad en su forma carboxilada y fue el primer estudio en demostrar que el incremento del pH intestinal con bicarbonato vía oral reduce la concentración de la forma lactona del irinotecan. <sup>17-19</sup>

El Probenecid, un inhibidor de la secreción biliar del Irinotecan ha demostrado reducir la toxicidad intestinal. Horikawa reportó que la administración de Probenecid reduce al irinotecan y a su metabolito SN38 probablemente por la inhibición de la excreción a nivel biliar sin embargo no hay evidencia confirmada en humanos.

# **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

**¿ES UTIL EL CARBON ACTIVADO PARA PREVENIR LA DIARREA INDUCIDA POR IRINOTECAN EN NIÑOS?**

# **HIPÓTESIS**

El carbón activado puede disminuir la frecuencia y gravedad de la diarrea inducida por Irinotecan

## **OBJETIVOS**

Evaluar la efectividad del uso de carbón activado en la prevención de la diarrea inducida por Irinotecan.

## **OBJETIVOS ESPECIFICOS**

Describir la frecuencia de eventos de diarrea.

Describir el grado de toxicidad de la diarrea.

Describir el porcentaje de cumplimiento de la quimioterapia programada.

## METODOS

Se diseñó un protocolo prospectivo administrando carbón activado a los pacientes que recibirían Irinotecan en Hospital Infantil de México “Federico Gómez”

Se evalúa el periodo 2005-2007.

Se compara con pacientes que habían recibido Irinotecan en 2004

Se utiliza y se da seguimiento como se menciona a continuación:

Carbón activado a 250mg cada 8horas e inicia a las 12 horas previo al Irinotecan.

Irinotecan a 12 mgm<sup>2</sup>scdia de los días 1-5 y 8-12 del ciclo.

Irinotecan es suspendido si los pacientes presentaban diarrea.

Cita al día 7 del ciclo.

Cita al final del ciclo

Consignar eventos de diarrea, número de evacuaciones y necesidad de hidratación.

La toxicidad se evalúa según la National Cancer Institute.

## GRADOS DE TOXICIDAD

### NATIONAL CANCER INSTITUTE

EFEECTO	0	1	2	3	4
DIARREA	0	<4	4-6	>7 o soporte hídrico	Choque hipovolemico

## **MATERIAL Y METODOS.**

Criterios de inclusión:

Edad 0-18 años

Pacientes que recibieron Irinotecan

Criterios de exclusión:

Pacientes que presentan diarrea por otra causa en el momento de la evaluación.

No cuentan con expediente.

Criterios de eliminación:

Abandono al seguimiento por cuestiones diferentes al tratamiento o complicaciones.

Pacientes con violaciones mayores al protocolo.



# **DESCRIPCIÓN DE VARIABLES**

## **VARIABLES DEPENDIENTES:**

**EVENTOS DE DIARREA**

**GRADUADOS DE ACUERDO A TOXICIDAD COMUN NCI  
POR CICLO Y POR PACIENTE**

**CUMPLIMIENTO DE QUIMIOTERAPIA PROGRAMADA**

## **VARIABLES INDEPENDIENTES:**

**USO DE CARBON ACTIVADO**

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Cada ciclo se evaluó de manera independiente. Registramos el número de eventos por grupo y grado de severidad, de acuerdo a los criterios de toxicidad según la National Cancer Institute. La dosis de intensidad y tratamiento fueron registrados para cada ciclo.

Los resultados fueron analizados usando t student,  $X^2$ , prueba de U Mann Whitney y prueba exacta de Fisher.

## RESULTADOS

23 pacientes recibieron Irinotecan durante este estudio. 22 pacientes fueron incluidos en el estudio, 10 recibieron carbón activado (CA) y 12 no. 1 paciente con Neuroblastoma fue excluido por presentar Síndrome de Kerner Morrison. Todos los pacientes recibieron Irinotecan como 2da o 3ra línea de tratamiento. 9 pacientes con Rabdomiosarcoma, 5 con Osteosarcoma, 3 con Tumor Neuroectodermico Primitivo y 5 con otros tumores sólidos.

La edad media fue 10.2 y 10.4 años respectivamente (rango 1-15 años). En total 66 ciclos fueron evaluados, 45 ciclos en el grupo con CA, y 21 en el grupo control ( $p=0.052$  prueba de U Mann Whithnney).

Las características demográficas se muestran en la tabla 1.

Un total de 28 eventos de diarrea fueron registrados, 13 de 45 ciclos en el grupo con CA para una frecuencia de 28.88% y 15 de 21 ciclos en el grupo control para una frecuencia de 71.42% ( $p=0.002$  con prueba exacta de Fisher). 15 eventos fueron grado 1 y 2, 11 del grupo con CA y 4 en el grupo control. 33 eventos fueron grado 3 y 4, 1 grado 3 (2.2%) y 1 de grado 4 (2.2%) en el grupo con CA, y en el grupo control fueron 9 de grado 3 (42.8%) y 3 de grado 4 (9.5%) ( $p=0.10$ ) (ver tabla II).

La quimioterapia fue suspendida en 3 ciclos del grupo con CA y en 11 ciclos del grupo control (6.6% vs 52.38%). Los pacientes en el grupo con CA tuvieron un rango de complianza de 93% vs 48% del grupo control.

No encontramos efectos adversos reportados con el uso del CA.

## DISCUSIÓN

Evaluamos la efectividad del CA para prevenir y reducir la severidad de la diarrea inducida por Irinotecan. Se ha descrito esta efectividad en pacientes adultos con Cáncer Colorectal en un estudio fase II por Michael y cols. Ellos obtuvieron una frecuencia de la diarrea Grado 3 y 4 de 7.1% con el uso del CA vs el 25% de un grupo control. Muchos agentes han sido investigados para prevenir la diarrea por Irinotecan. Se reporta que la alcalinización puede prevenir la diarrea asociada a Irinotecan modulando el pH de los metabolitos, esto en un artículo con Hámster Sirianos. Asimismo, la alcalinización reduce el daño histopatológico de la mucosa del intestino delgado y grueso.

También se ha demostrado que hay mayor daño en segmentos del intestino donde se concentra mayor cantidad de bacterias  $\beta$  glucoronidasa y esto está en relación con mayor concentración de SN38 (por la glucoronidación del SN38G a SN38).

Existe solo 1 estudio prospectivo en niños, en donde se evaluó la efectividad del cefixime coadministrado con Irinotecan vía oral e IV. Los resultados fueron que los niños que recibieron cefixime toleraron una dosis de 60mgm<sup>2</sup>sc vs 45mgm<sup>2</sup>sc de los que no recibieron cefixime. Se encontró también que la exposición al SN38 fue mayor para el grupo con cefixime con Irinotecan vía oral, por lo que la diarrea fue el principal efecto adverso.

Aunque nuestro grupo de pacientes es pequeño, obtuvimos una diferencia estadística en la frecuencia de la diarrea del grupo control. El uso de CA disminuye la frecuencia de la diarrea de 28.8% vs 71% del grupo control y el grado 3 y 4 solo se presentó en el 4.4% vs 52% respectivamente. La complianza en el tratamiento se incrementó en el grupo con CA de 93% vs 48%, estos pacientes recibieron el doble de ciclos que los del grupo control (45 vs 21). El número de ciclos fue estadísticamente significativo y tuvo un nivel  $\alpha$  de 10%. Nosotros no estudiamos la

farmacocinética del Irinotecan y su metabolito SN38, pero los estudios en modelos animales y humanos concluyen, que dosis múltiple de CA no modulan el aclaramiento del Irinotecan y el SN38. Sin embargo, no hay estudios que demuestren la efectividad del CA para reducir la diarrea en modelos animales, y estudios en humanos muestran disminución de la frecuencia y severidad de la diarrea con el uso de CA sin disminuir los niveles los niveles plasmáticos de aclaramiento del Irinotecan. El mecanismo de acción del CA para prevenir la diarrea es la adsorción del medicamento y de su metabolito y disminuir la exposición de este en la mucosa intestinal.

Nosotros consideramos que el CA es efectivo y es un tratamiento profiláctico para prevenir la diarrea inducida por Irinotecan.

# TABLAS

**TABLA I. CARACTERISTICAS DEMOGRAFICAS DE LOS PACIENTES**

	Carbon activado n=10	Control n=12
Edad	10.2 (3-15)	10.4 (1-13)
Genero	5M:5F	8M:4F
Ciclos	45	21

**TABLA II. GRADOS DE DIARREA SEGUN LA NCI**

	Carbon activado n=45 ciclos		Control n=21 ciclos	
	n	%	n	%
Eventos	13	28.88	15	71.4
Grado 1	7	15.5	1	4.76
Grado 2	4	8.88	3	14.28
Grado 3	1	2.22	9	42.85
Grado 4	1	2.22	2	9.52

## REFERENCIAS

1. Vassal G, Doz F , Frappaz D, Imadalou K, Sicard E, Santos A, et al: A Phase I Study of Irinotecan As a 3-Week Schedule in Children With Refractory or Recurrent Solid Tumors: J Clin Oncol 21: 3844-3852, 2003.
2. Saliba F, Hagipantelli R, Misset JL, Bastian G, Vassal G, Bonnay M, et al: Pathophysiology and Therapy of Irinotecan-Induced Delayed-Onset Diarrhea in Patients With Advanced Colorectal Cancer: A Prospective Assessment. J Clin Oncol 16: 2745-2751, 1998.
3. Saltz LB, Cox JV, Blanke C, et al: Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 343:905-914, 2000.
4. Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, et al: Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: A multicentre randomised trial. Lancet 355:1041-1047, 2000
5. Takasuna K, Hagiwara T, Hirohashi M, et al: Involvement of beta-glucuronidase in intestinal microflora in the intestinal toxicity of the antitumor camptothecin derivative irinotecan hydrochloride (CPT-11) in rats. Cancer Res 56: 3752-3757, 1996.

6. Ikuno N, Soda H, Watanabe M, et al: Irinotecan and characteristic mucosal changes in the mouse ileum and cecum. *J Natl Cancer Inst* 87:1876-1883, 1995
7. Saliba F, Hagipantelli R, Misset JL, Bastian G, Vassal G, Bonnay M, Patrice et al : Pathophysiology and Therapy of Irinotecan-Induced Delayed-Onset Diarrhea in Patients With Advanced Colorectal Cancer: A Prospective Assessment. *J Clin Oncol* 16: 2745-2751, 1998.
8. Xie R, Mathijssen RH, Sparreboom A, Verweij J, Karlsson MO: Clinical pharmacokinetics of irinotecan and its metabolites in relation with diarrhea. *Clin Pharmacol Ther* 72:265-275, 2002.
9. Xie R, Mathijssen RH, Sparrebom A, Verweij J, Karlsson MO: Clinical pharmacokinetics of irinotecan and its metabolites: a population analysis. *J Clin Oncol* 20:3293-3301, 2002
10. Rothenberg ML, Meropol NJ, Poplin EA, et al: Mortality associated with irinotecan plus bolus fluorouracil/leucovorin: Summary findings of an independent panel. *J Clin Oncol* 19:3801-3807, 2001
11. Benson III AB, Ajani JA, Catalano RB, Engelking C, Kornblau SM, Martenson JA, et al: Recommended guidelines for the treatment of cancer treatment-induced diarrhea. *J Clin Oncol* 22: 2918-2926, 2004.



12. Rubin J, Ajani J, Schirmer W et al: Octreotide acetate long acting formulation versus open-label subcutaneous octreotide acetate in malignant carcinoid syndrome. *J Clin Oncol* 17: 600-606, 1999.
13. Beglinger C, Drewer J: Somatostatin and octreotide: Physiological background and pharmacological application. *Digestion* 60: 2-8,199 (suppl)
14. Alimonti A, Gelibter A, Pavese I, Satta F, Cognetti F, Ferreti G, et al: New approaches to prevent intestinal toxicity of irinotecan-based regimens. *Cancer Treat Rev* 30:555-62, 2004.
15. Michael M, Brittain MA, Nagai J, Feld R, Hedley D, Oza A, et al: Phase II study of activated charcoal to prevent irinotecan-induced diarrhea. *J Clin Oncol* 22: 4410-4417, 2004.
16. Ikegami T, Ha L, Arimori K, Latham P, Kobayashi K, Ceryak S, et al: Intestinal alkalization as a possible preventive mechanism in irinotecan (CPT-11)-induced diarrhea. *Cancer Res* 62:179-187, 2002.
17. Valentí Moreno V, Brunet Vidal J, Manzano Alemany H, Salud Salvia A, Llobera Selentill M, Cabezas Montero I, et al: Prevention of irinotecan associated diarrhea by intestinal alkalization. A pilot study in gastrointestinal cancer patients. *Clin Transl Oncol* 8:208-212, 2006.
18. Hamada A, Aoki A, Terazaki H, Ito K, Yokoo K, Sasaki Y, et al: Pharmacokinetic changes of irinotecan by intestinal

alkalinization in advanced colorectal cancer patients. *Ther Drug Monit* 27: 536-538, 2005.

19. Kehrer DFS, Sparreboom A, Verweij J, de Bruijn P, Nierop CA, van de Schraaf J, et al: Modulation of irinotecan-induced diarrhea by co-treatment with neomycin in cancer patients. *Clin Cancer Res* 7: 1136-1141, 2001.

20. de Jong FA, Kehrer DFS, Mathijssen RHJ, Creemers GJ, de Bruijn P, van Schaik RHN, et al: Prophylaxis of irinotecan-induced diarrhea with neomycin and potential role for UGT1A1\*28 genotype screening: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *The Oncologist* 11: 944-954, 2006.

21. Furman WL, Crews KR, Billups C, Wu J, Gajjar AJ, Daw NC, et al: Cefixime allows greater dose escalation of oral irinotecan: a phase I study in pediatric patients with refractory solid tumors. *J Clin Oncol* 24: 563-570.

22. Balram C, Zhou QY, Cheung YB, Lee EJ: Influence of multiple dose activated charcoal on the disposition kinetics of irinotecan in rats. *Drug Metabol Drug Interact* 19: 137-148, 2002.

23. Chowbay B, Sharma A, Zhou QY, Cheung YB, Lee EJ: The modulation of irinotecan-induced diarrhea and pharmacokinetics by three different classes of pharmacologic agents. *Oncol Rep* 10: 745-751, 2003.

24. Maeda Y, Ohune T, Nakamura M, Yamasaki M, Kiribayashi Y, Murakami T. Prevention of irinotecan-induced

diarrhoea by oral carbonaceous adsorbent (Kremezin) in cancer patients. *Oncol Rep* 12: 581-585, 2004.

25. Hidaka M, Yamasaki K, Okumura M, Oqikubo T, Iwakiri T, Setoquchi N, et al: Adsorption of irinotecan onto oral adsorbent AST 120(Kremezin) for preventing delayed diarrhea. *Cancer Chemother Pharmacol* 59:321-328, 2007.