



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

TESIS

**QUIMIOTERAPIA METRONOMICA CON CARBOPLATINO-VINCRISTINA-
FLUVASTATINA-TALIDOMIDA PARA EL TRATAMIENTO DE LOS TUMORES DEL
TALLO CEREBRAL EN NIÑOS.**

PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA ESPECIALIDAD DE PEDIATRIA

PRESENTA

TUTOR: DR. J. ENRIQUE LOPEZ AGUILAR. 1

TESISTA: DRA. Yael GUADALUPE ROCHA MORENO. 2

ASESOR METODOLÓGICO: ANA CAROLINA SEÚLVEDA VILDÓSOLA. 3

- 1.-Médico Oncólogo Pediatra del CMN Siglo XXI.
- 2.-Médico Residente de Pediatría Médica de 4º año del Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI.
- 3.- Pediatra. Maestra en Medicina.

SERVICIO DE ONCOLOGÍA HOSPITAL DE PEDIATRÍA, CMN S.XXI IMSS
AV. CUAHTEMOC 330. COLONIA DOCTORES, MEXICO, D.F.
TELÉFONO: 56.27.69.00
2008.

AGRADECIMIENTOS



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

- **A Dios, a mi familia** en especial a mi Mamá y mi Sistera Peque, de verdad gracias por estar conmigo en las buenas, en las malas y ayudarme incondicionalmente, sin ustedes no hubiese sido posible.
- **A mi Esposo y a mi Changuí**, que los amo y son el mejor regalo de mi vida.
- **A mi tutor, Dr. López** mil gracias por apoyarme y ayudarme siempre como Médico y amigo, lo llevaré en mi corazón.
- **A todos mis profesores**, que en camino de esta profesión no solo me enseñaron el arte de la Pediatría si no también el arte de amar lo que haces.
- **A mis amigos**, no olvidaré la mejor etapa de mi vida donde fui amiga, esposa y madre, estando ustedes de la mano.
Gracias a todos y todas.

FIRMAS

Dr. Héctor González Cabello.

Médico Pediatra y Neonatólogo
TITULAR

Dr. Miguel Ángel Villasis Kever.

VOCAL
Jefe de Enseñanza.

Dr. Fernando Cerecedo Díaz.

Médico Oncólogo Pediatra.

Dr. Volkmar Wanzke Del Ángel.

Médico Oncólogo Pediatra.

Dr Jesús Arias Gómez.

Jefe de la Consulta Externa.

INDICE DE CONTENIDO

RESUMEN	5
MARCO TEORICO	6
JUSTIFICACION	25
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	26
OBJETIVO GENERAL	27
OBJETIVOS ESPECIFICOS	27
HIPOTESIS	28
MATERIAL Y METODOS	29
TIPO DE ESTUDIO	29
UNIVERSO	29
LUGAR DONDE SE REALIZÓ EL ESTUDIO	29
CRITERIOS DE INCLUSIÓN	30
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	30
CRITERIOS DE ELIMINACIÓN	30
VARIABLE	33
TIPO DE VARIABLE	33
DEFINICIÓN CONCEPTUAL	33
DEFINICIÓN OPERATIVA	33
ESCALA DE MEDICIÓN	33
CATEGORIA	33
TAMAÑO DE MUESTRA:	35
ANÁLISIS ESTADÍSTICO:	35
FACTIBILIDAD	35
RECURSOS HUMANOS:	35
RECURSOS FÍSICOS:	35
RECURSOS FINANCIEROS EXTERNOS:	36
ASPECTOS ÉTICOS:	36
RESULTADOS	37
DISCUSION	44
CONCLUSIONES	48
REFERENCIAS	49
ANEXO 1	52
ANEXO 2	57
ANEXO 3	59

Resumen:

Rocha MYG, López AJE: QUIMIOTERAPIA METRONOMICA CON CARBOPLATINO-VINCRISTINA-FLUVASTATINA-TALIDOMIDA PARA EL TRATAMIENTO DE LOS TUMORES DEL TALLO CEREBRAL EN NIÑOS.

Introducción: Los tumores de tallo cerebral constituyen un 17% de los tumores intracraneales. La sobrevida de estos pacientes, es muy pobre a nivel mundial. Cuatro diferentes esquemas de tratamiento han sido evaluados en nuestra institución, con solo un discreto incremento de la sobrevida, con el tratamiento a base de carboplatino-vincristina y fluvastatina (CVF). Dosis bajas administradas de forma fraccionada y secuencial llamada terapia antiangiogénica o metronómica, ha sido recientemente utilizado en el tratamiento del cáncer. Nuestro objetivo, fue determinar la respuesta tumoral con CVF combinada con medicamento antiangiogénico, Y calcular la sobrevida en pacientes pediátricos con tumores de tallo cerebral.

Material y Métodos: Estudio Fase II. La resonancia magnética,(RM) fue realizada al inicio, los análisis de laboratorio, fueron hechos, previo a cada esquema de tratamiento. Los pacientes recibieron cuatro cursos de quimioterapia, a dosis bajas de forma secuencia y fraccionada con CVF y talidomida cada 28 días, seguida de radioterapia fraccionada de 56 Gy y posterior a esto cuatro cursos mas de CVC y talidomida. Los estudios de RM fueron, repetidos después de cuatro cursos, la toxicidad fue evaluada mediante los criterios de Miller modificados.

Resultados: Nueve pacientes con diagnóstico reciente de tumor de tallo cerebral, fueron incluidos. La relación Hombre: mujer fue de 1.25:1 con una mediana de edad de 50 meses; 56% fueron astrocitomas de bajo grado 33% glioblastoma multiforme, y 11% astrocitomas de alto grado. Hubo una reducción tumoral significativa, de ($p=0.038$), a 24 meses. Solo se presentaron dos defunciones, en cuánto toxicidad, se presento alergia al carboplatino en un paciente grado I, hubo neutropenia de I y III grado, en dos pacientes, y trombocitopenia grado IV en un paciente. Un paciente presento infección intestinal, y otro síndrome perdedor de sal. La sobrevida actuarial fue de 71.59% a 24 meses.

Conclusiones: La quimioterapia metronómica con talidomida asociada con CVF, tiene un incremento significativo, sobre la sobrevida en pacientes pediátricos con tumor de tallo, el volumen tumoral tuvo una reducción significativa.

MARCO TEORICO

Los tumores del sistema nervioso central (SNC), son la segunda neoplasia en frecuencia en pediatría, después de la leucemia y los linfomas; cada año se presentan aproximadamente de 1500 a 2000 casos en los Estados Unidos, incrementado su número significativamente en los últimos años. La tasa de mortalidad de estas neoplasias excede por mucho la de otras que se presentan en la infancia. Nuevos estudios de neuroimagen han incrementado el diagnóstico temprano de dichas neoplasias, así mismo nuevos tratamientos han prolongado la sobrevivencia de los pacientes pediátricos con tumores del SNC hasta la edad adulta. (1).

La incidencia a nivel mundial de los tumores del SNC es de 12 a 25 por millón por año; en los EUA la incidencia es de 24.5 por millón por año. En México, la incidencia calculada es de 17 por millón por año, lo cual significa que cada año aparecen 560 nuevos casos en nuestro país. (1)(2).

En México, en particular en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional siglo XXI, los tumores de SNC en general ocupan el segundo lugar en frecuencia de las neoplasias que se atienden en nuestro servicio con 12.2% del total de neoplasias en pediatría a partir de su registro en 1996. Por su mortalidad, en los diferentes grupos etáreos,

ocupan el 6to, lugar en la etapa preescolar y el noveno en la etapa escolar y en la adolescencia (2) (3).

Los tumores que se originan en el tallo cerebral conforman aproximadamente el 17 al 15 % de los tumores del SNC entre los pacientes menores de 15 años con un tiempo de supervivencia de 6 a 9 meses aproximadamente; los sitios de presentación de dicha neoplasia, son principalmente el puente, la médula oblongada y la porción media del cerebro. La edad media de presentación va de los 6 a los 7 años con la misma frecuencia para ambos sexos; de los tumores malignos, el astrocitoma anaplásico y el glioblastoma multiforme son los más frecuentes con una incidencia combinada de 5 a 8 por 100, 000. (3)(4)

Los gliomas de bajo grado son heterogéneos con crecimiento relativamente lento, con un pico de incidencia en la segunda y tercera década de la vida, pueden presentarse por crisis convulsivas, y mantenerse sin manifestaciones por años, y otros progresar rápidamente. Actualmente las opciones de tratamiento están limitadas a cirugía cuando se encuentra en sitios accesibles, o con radioterapia y quimioterapia. (2) (5).

En 1995, cerca de un 25% de los niños con cáncer murieron por tumores primarios del SNC. La mortalidad en los niños con tumores del SNC ha disminuido en un 1.1% al año. Entre 1975 y 1995 la mortalidad disminuyó

un 23% a pesar de que la incidencia de dichas neoplasias incrementaba durante ese mismo lapso de tiempo. (6)(7).

En cuanto a los tumores localizados en el tallo cerebral la intervención quirúrgica mediante biopsia por esterotaxia es el paso inicial para establecer el diagnóstico; en pediatría la estrategia tradicional es tomar una biopsia mediante cirugía abierta y a la vez remover la mayor parte de la tumoración continuando el manejo mediante quimioterapia (QT) o radioterapia (RT) para reducir hasta donde sea posible la extensión de la misma. En la mayoría de los casos, los tumores del tallo cerebral son infiltrativos, por lo que resección quirúrgica conlleva una alta tasa de mortalidad y el pronóstico en la evolución suele ser malo, ya que por la localización y la extensión del tumor no se logran márgenes libres de tumoración posquirúrgica (1,2, 8)

La radioterapia (RT) es el eje del tratamiento paliativo en los tumores del tallo cerebral presentándose cierta mejoría transitoria y una supervivencia mínima a largo plazo; en este tipo de tratamiento se han utilizado tanto dosis escalonadas como hiperfraccionadas de radiación, demostrado que no hay mayor beneficio con respecto a la resección tumoral (9-13).

López Aguilar y cols en abril del 2000 en un estudio prospectivo, demostraron con el uso de QT neoadyuvante con esquema de ICE (ifosfamida, carboplatino y etopósido) posquirúrgico, en pacientes con astrocitoma anaplásico y glioblastoma multiforme de cualquier

localización disminuyó el volumen tumoral e incrementó la sobrevida a 70% en 53 meses, comparada con el tratamiento tradicional mediante radioterapia quimioterapia y nitrosureas, sin embargo los localizados en tallo no superaron la expectativa de sobrevida de 20% a 1 año(11).

López y cols. En el año de 2001 reportaron la sobrevida obtenida a diferentes esquemas de tratamiento en diez años para tumores de tallo cerebral; en el Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI de México, la respuesta menos favorable fue la obtenida con el esquema de radioterapia con ICE en un 18%, seguida de radioterapia + nitrosureas y los mejores resultados se obtuvieron con radioterapia + carbo-VCR-fluvastatina a 6 y 12 meses y radioterapia + ICE + temozolamida a 18 meses. Observando una sobrevida global a 5 años, de 29%. En astrocitomas de bajo grado, del 30% a 5 años y de alto grado 16%. En el grupo 1 de RT con Nitrosureas, en el grupo 2, RT con ICE sobrevida Global de 18% a 5 años, en el grupo 3 (RT+carbo+VCR+fluvastatina) con una sobrevida del 50% siendo todos los casos astrocitomas de bajo grado, en el grupo 4 (RT+ICE temozalamida) sobrevida del 50% a 18 meses. (14).

Grupo 1: (RT + nitrosureas): 20 pacientes, 9 masculinos y 11 femeninos (M: F 0.8:1), una media aritmética de edad de 7.2 años, con una sobrevida a 5 años del 29%.

Grupo 2: (RT + ICE), de 31 pacientes, 19 masculinos y 12 femeninos, con una media aritmética de 7.5 años de edad, la sobrevida a 5 años fue 18%.

Grupo 3 (RT+carboplatino-VCR-fluvastatina) 15 pacientes, 6 hombres y 9 mujeres, con una media de 5.4 años, la sobrevida fue 50% pero a 6 meses y 20% a 12 meses de seguimiento, con astrocitomas de bajo grado de malignidad.

Grupo 4 (RT+ICE+temozalamida) con 4 pacientes, 3 hombres y 1 mujer con una media de 8.5 años. La sobrevida fue 30% a 18 meses. En astrocitomas de alto grado de malignidad (14) (8).

De lo anterior aunque el grupo 3, que recibió el tratamiento con Carbo, VCR-fluvastatina, resultó, con la sobrevida más alta (50%) a 6 meses, y 20% a 12 meses. Sin embargo hay que tomar en cuenta la histología del tumor de este grupo en el que todos eran astrocitomas, de bajo grado de malignidad, y que comparativamente con el subgrupo de pacientes manejados con nitrosureas la sobrevida fue menor de 30%.

En los últimos años, se han presentado nuevas propuestas terapéuticas, como la terapia antiangiogénica la cual se explica conforme a la proliferación tumoral.

En lo que respecta a la "angiogenesis", ésta es un proceso por el cual los tumores producen vasos sanguíneos, definida más correctamente como "vaculogenesis", para continuar con su propagación.(15)

Lo anterior se relaciona con los siguientes puntos, en base a que : primero el crecimiento tumoral requiere un aporte de nutrientes, oxígeno así como excretar sus productos de desecho a través de los vasos sanguíneos; en segundo lugar las células tumorales son genéticamente inestables y mutan rápidamente para vencer la terapia utilizada, por el contrario las células endoteliales se encuentran con un control subnormal y esto bloquea la efectividad del fármaco y lo hace resistente; y en tercer lugar la terapia prolongada en base a los angiogénicos, podría requerirse para mantener la supresión de la neovascularización (16).

Kerbel fue el primero en describir los efectos antiangiogénicos mediados por los fármacos anticancerosos citotóxicos convencionales, hace ya 18 años y desde entonces se ha demostrado que los agentes quimioterápicos anticancerosos más usados, pertenecientes a todas las clases importantes, son capaces de inhibir la angiogénesis. (17)

Hanahan en su artículo comenta que Folkman que uno de los pioneros, en el concepto de la angiogénesis. Trabajo con varios investigadores apoyando que los tumores pueden sobrevivir, con sus vasos existentes

hasta 4 a 5 mm³, necesitando generar nuevos vasos, para reproducirse a mayor tamaño. (18).

Los fármacos recientemente desarrollados se han enfocado en la inhibición de la angiogénesis, alterando las citokinas y modificando el ambiente molecular en el cual ocurre este proceso de desarrollo vascular; tanto los fármacos sintéticos como las proteínas naturales, están siendo analizados clínicamente como agentes únicos o en combinación con el tratamiento estandarizado. (quimioterapia o radioterapia) para suprimir la angiogénesis.

Hanahan en su estudio previo comenta la posible solución a la resistencia farmacológica, de las células cancerosas; en otros estudios se ha indicado que cuando un fármaco como la ciclofosfamida se administraba a ratones portadores de tumores a la dosis máxima tolerada (DMT), que exige suspenderlo al menos cada 3 semanas, para permitir la recuperación de la médula ósea, se observó apoptosis de las células endoteliales, pero esta lesión prácticamente se reparó durante los períodos de descanso, de aquí la importancia de la quimioterapia a bajas dosis y continuas, luego entonces que se pudiera obtener poco beneficio terapéutico de este efecto antiangiogénico, si se administra en intervalos cada 3 semanas. Sin embargo si el mismo fármaco se administraba crónicamente en una pauta de una vez por semana, sin descansos, a una dosis menor (p. ej., un tercio de la DMT),

se comprometía el proceso de reparación y no se perdían los efectos antiangiogénicos del fármaco. (18).

Este método de administración de la quimioterapia fue nombrado como quimioterapia antiangiogénica, por Browder y cols. o posología metronómica por Hanahan y cols. (18).

Por otro lado, se ha visto la importancia a nivel receptores, como respuesta al estímulo antiangiogénico de los tumores, como por ejemplo, un modelo de tumores del tipo glioblastomas utilizó, la aparición de angioproteína-2, la cual produce inhibición en la producción de los vasos sanguíneos, algunos receptores de tirosinasa, fueron estudiados, como VEGF, flt y flk-1 los cuales se producen en altas cantidades, en tumores cerebrales con alta vascularización, el factor de crecimiento fibroblástico, se produce en gliomas, tumor neuroectodermico primitivo y meduloblastomas, las metaproteasas (MMPs) en gliomas, y el factor de crecimiento tumoral (TGF)- β , tomado como punto específico al TGF- β en la angiogénesis, pues este se produce en cantidades muy altas en Gliomas. La eritropoyetina, también ha sido encontrada en altas titulaciones en estos tumores. (15).

Numerosos agentes quimioterápicos, tienen alguna actividad ó efecto antiangiogénico, con las dosis estándar y la corta duración elimina el potencial antiangiogénico de estos. Por lo que dosis menores de forma crónica quimioterapia *Metronómica*, con regimenes preestablecidos

han mostrado fehacientemente su efecto antiangiogénico, pudiendo disminuir efectos citotóxicos que con la quimioterapia convencional (15).

Existe justificación convincente para el inicio de ensayos clínicos usando regímenes de quimioterapia metronómica en investigación, como los anticuerpos bloqueadores del receptor 2 del VEGF y los antagonistas de molécula pequeña. La justificación es que los efectos de la quimioterapia a dosis bajas sobre las células endoteliales activadas podrían amplificarse selectivamente usando dichas combinaciones de fármacos, especialmente cuando se usan los fármacos específicos endoteliales que se dirigen a los mecanismos de supervivencia de dichas células. Sólo se dispone actualmente de un número limitado de sustitutos de estos inhibidores directos de las células endoteliales y se están usando estos fármacos como la talidomida 24 y los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (COX-2). (16,17,18).

En cuanto a los inhibidores de la ciclooxigenasa, estas catalizan las síntesis de prostaglandinas a nivel de ácido araquidónico, la COX-2 con citosina inducible, dos tipos como el celebrex (celecoxib) y el rofecoxib se han utilizado como antiinflamatorios, evidencia preclínica, apoya fuertemente el uso como tratamiento en cáncer, ya que se ha demostrado que las citocinas se ven envueltas en el mecanismo de la angiogénesis, por lo que The radiation therapy oncology group, mostró ensayos clínicos con cáncer cervical, pulmonar y tumores cerebrales, usando inhibidores de la COX-2 en combinación con quimioterapia y

radioterapia.(19). Otro de los mencionados como la talidomina, conocida por su efecto teratogénico, ha recibido un nuevo auge antiinflamatorio y antiangiogénico. Esto lo lleva a cabo inhibiendo el factor de necrosis tumoral, sin embargo toda su actividad antiangiogénica no esta bien dilucidada, se han publicado efectos directos a la célula endotelial, algunos efectos adversos comunes, con el uso de este medicamento son neuropatía periférica sedación y constipación, se ha usado en ensayos clínicos fase II en tumores malignos incluyendo Gliomas, se ha visto discreta eficacia como agente simple en tumores sólidos, se ha combinado con quimioterapia y radioterapia en tumores tipo Glioblastoma multiforme. Se encuentran en estudio dos análogos de la talidomida, que aun se encuentran en fase I, CC-5013 e IMid. (15).

Purow y colaboradores evaluaron dosis de 800-1200 mg diarios de talidomida en 39 pacientes con gliomas de alto grado, 25 de ellos con glioblastoma multiforme, y 12 con astrocitoma. Obtuvieron 2 respuestas parciales, y en otros 14 pacientes, enfermedad estable. La talidomida fue bien tolerada. La toxicidad consistió en lo comentado, además de fatiga. Los primeros ensayos clínicos en fase I en pacientes con cáncer (conducidos con el fin de evaluar la farmacocinética en humanos, el perfil de toxicidad, y la dosis recomendada para futuros estudios) mostraron que la talidomida producía somnolencia dosis-dependiente (y dosis-limitante) constipación y xerostomía, erupción cutánea en 5-10%

de los casos, parestesias, y ocasionalmente, neutropenia. No se detecto interacciones con medicamentos (15, 20).

Otros agentes utilizados son endostatina o angiostatina, inhibidores de la matriz metaloproteasa, inhibidores de la tirosinasa, de factor de crecimiento endotelial, de la integrina, del factor de crecimiento epidérmico entre otros.(15).

Cada día un mayor número de trabajos muestra que inhibir la angiogenesis tumoral, incrementa la efectividad de la administración de quimioterapia y radioterapia. Sugiriendo que esta terapia se puede combinar con los esquemas tradicionales, para máxima efectividad como sugiere Ferrara (21).

Broniscer, y Gajjar reportan que menos del 10% de los niños con tumores de tallo cerebral sobreviven a dos años de realizado el diagnóstico. Este estudio de análisis compara diversos esquemas de quimioterapia (carboplatino, cisplatino, ciclofosfamida, vincristina, VP16, tepotecan tamoxifen, etc.) adyuvada con radioterapia en todos los casos, concluyendo que por el pronóstico tan pobre que tienen los pacientes con la terapia combinada se hace necesario la utilización de nuevas terapias como los inhibidores celulares. (22). Utilizado medicamentos antiangiogenicos algunos ya mencionados como:

1) Fármacos que bloquean los activadores de la angiogénesis: anti VEGF anticuerpo SU 5416, SU 6668, INF alfa Y anti VEGF Anticuerpo.

2) Fármacos que inhiben directamente la célula endotelial: TNP 470, talidomida, escualamina, combrestatin a 4, endostatina, angiostatina y 2 metroxiestradiol .

3) Fármacos que bloquean la degradación de la matriz: MARIMASTAT, AG3-340, COL-3, NEOVASTAT AE-941, BMS-275291

4) Fármacos que bloquean la señal integrina sobre supervivencia: EMD-121974, LM-609.

5) Inespecíficos: CA1. IL-12, IM-862 además de metrotexate, etopósido y ciclofosfamida. (23).

Lorenzo B y Cols. en un ensayo clínico controlado evaluaron la eficacia de la combinación de una droga antiangiogénica aunada a quimioterapia convencional con carboplatino y etoposido como tratamiento experimental de gliomas en niños por medio de la aplicación de dosis altas en un grupo y en otro de dosis semicontinuas; en el grupo en el que se utilizaron altas dosis no se obtuvo mejoría en la sobrevida de los murinos en comparación con la utilización de quimioterapia sola, pero si se encontró relación con la disminución del volumen de la tumoración, de la vascularidad y con el índice de proliferación de la misma, así como con un incremento de la apoptosis. Con este estudio se demostró una mayor sobrevida en ratones que en monos mediante la quimioterapia semicontinua y con terapia

angiogénica, por lo que se sugiere que este tratamiento combinado, a dosis bajas, podría usarse exitosamente en gliomas humanos. (18) (24).

Con base en los resultados, obtenidos por nuestro grupo en el manejo de estos pacientes y el deseo de mejorar estos resultados, el presente protocolo incorporo, el uso de un medicamento angiogénico aunado a RT+carboplatino+ VCR +fluvastatina.

El mecanismo de acción del carboplatino es mediante la unión covalente del radical diaminoplatino con el DNA1. Los grupos hidroxilo sustituidos por esta vía son capaces de reaccionar con diferentes blancos moleculares en el ácido desoxirribonucleico (DNA) intranuclear, tanto en una misma cadena como entre dos cadenas complementarias; el segundo paso aunque cuantitativamente menos importante, es determinante en la citotoxicidad y consiste en la modificación de la estructura del DNA inducida por estas uniones y provocar la inviabilidad celular.

El carboplatino se excreta casi exclusivamente por filtración glomerular. De esta manera existen diferentes dosis para el aclaramiento renal y de acuerdo con los diferentes tipos de tumor, aún no existe un consenso sobre la relación dosis por superficie corporal y los resultados correspondientes al área bajo la curva que algunos sitúan entre 4 y 20 mg-mL.mn. Tiene una mayor distribución en el tejido cerebral (25).

La vincristina, actúa interfiriendo con los microtúbulos que forman los haces mitóticos durante la metafase, interrumpiendo el ciclo celular. En la fase S del ciclo. Algunos de sus efectos son una competición para el transporte de aminoácidos dentro de las células, inhibición de la síntesis de purinas, inhibición de las síntesis de DNA, RNA y proteínas; inhibición de la glucólisis y destrucción de la integridad de la membrana.

En el caso de uso en gliomas cerebrales la dosis, adultos y niños: 1.4 mg/m² (máximo 2 mg) los días 1 y 8 cada 28 días, en combinación con mecloretamina y procarbazona. Alternativamente, los niños de > 10 kg pueden ser tratados con 1-2 mg/m² (máximo 2 mg) una vez a la semana durante 3-6 semanas. Los niños de ≤ 10 kg pueden ser tratados con una dosis inicial de 0.05 mg/kg una vez a la semana, aumentando seguidamente las dosis hasta un máximo de 2 mg. (26).

En cuanto la fluvastatina, en el años 1999, se publicó un estudio Fase I en donde se estudia el rol del colesterol en el crecimiento de las células neoplásicas, usando medicamentos inhibidores de la biosíntesis del colesterol, como adyuvante en el tratamiento del cáncer como profilaxis en la carcinogénesis, se incluyeron doce pacientes con tumores sólidos, diez pacientes tuvieron progresión rápida de la enfermedad, y dos, sobrevivieron 22 meses mas después del estudio, de estos el tumor presentado fue astrocitoma anaplásico del tallo cerebral presentando una mejoría neurológica a dosis de 2 a 4 mg/kg/día. Demostrando que la fluvastatina puede usarse en dosis de 8

mg/kg/ día, en pacientes con cáncer en pediatría. (27). La fluvastatina interfiere con la actividad de la hidroximetilglutaril-coenzima A reductasa (HMG-CoA), una enzima hepática, con lo que se interrumpe la vía sintética de la biosíntesis de colesterol. Como consecuencia, los niveles del colesterol hepático son reducidos, estimulándose la captación de las LDLs. La fluvastatina reduce el colesterol total circulante, el colesterol asociado a las LDLs y los triglicéridos. La fluvastatina es más potente que la lovastatina como inhibidor de la HMG-CoA reductasa. (25).

La fluvastatina no se puede iniciar en pacientes con antecedentes de insuficiencia hepática o alcoholismo puede presentar miopatía o rabdomiolisis, por eso algunos medicamentos en los que se debe evitar la interacción es con ciclosporina, sin embargo es importante recalcar no hay interacción con la quimioterápicos o talidomida (25). La toxicidad de las vastatinas (VTS) Los efectos secundarios indeseables de las VTS se presentan en menos del 5% de los pacientes que las consumen. En general, para todas las VTS se señalan los siguientes efectos colaterales: flatulencia, diarrea, estreñimiento, náuseas, dispepsia, mareo, visión borrosa, cefalea, mialgias, erupción cutánea, dolor abdominal, fatiga, prurito, sequedad de boca, trastornos del sueño, hepatitis, ictericia colestásica, vómito, anorexia, trastornos psíquicos incluyendo ansiedad, eritema multiforme incluyendo síndrome de Stevens-Johnson, necrolisis epidérmica tóxica y, en casos raros,

síndromes de hipersensibilidad como anafilaxis, edema angio-neurótico, síndrome lupoide, polimialgia reumática, trombocitopenia, leucopenia, eosinofilia, anemia hemolítica, prueba de anticuerpos antinucleares positiva, aumento de BCG, artritis, altralgias, urticarias, fotosensibilidad, astenia, fiebre, rubefacción, escalofríos, disnea y malestar general. Todas las VTS a dosis altas producen elevación de las enzimas hepáticas pero en solo el 2% de los pacientes el alza es de consideración. Un efecto adverso raro (1%) pero potencialmente grave, es la miopatía, con elevación de la CPK por arriba de 10 veces el límite normal, pero es más frecuente (5%) cuando se emplean combinaciones de VTS con gemfibrozilo, ácido nicotínico o ciclosporina. La dosis recomendada es 20-40 mg/día, mg dosis de 40 a mayores han llegado a mostrar toxicidad. (25, 28).

Se han realizado ensayos clínicos, en donde se ha demostrado los efectos asociados de quimioterápicos con el uso de antiangiogénicos. Los agentes antiangiogénicos citotóxicos, trabajan independientemente en diferentes tipos celulares. Estos reducen la presión intersticial, favoreciendo la difusión del quimioterápico a través de los tejidos.

Bloquear la angiogénesis puede reducir la hipoxia intratumoral, Anti-factor de crecimiento endotelial, incrementa la permeabilidad y extravasación de los agentes citotóxicos, reduce la secreción de factor de crecimiento endotelial, disminuye la secreción de factor de crecimiento tumoral (bloquea la estimulación paracrina).

Por ejemplo la talidomida, con algunos efectos ya comentados, La combinación de esta con otros quimioterápicos no mejoran clínicamente en pacientes con Leucemia mieloide, aumentando el riesgo de síndrome mielodisplásico. Estudios fase II demuestran actividad moderada en carcinoma de células renales, con dosis de 800 a 1,200mg/día, con efectos de toxicidad. La talidomida, aunada a gemcitabina y fluoracilo, no se observa mejoría considerable, y si mayor toxicidad. Pacientes con glioblastoma recurrente y talidomina a 400mg/d, fue bien tolerado con efectos adversos como constipación, somnolencia, neuropatía periférica. Otros estudios fase II usaron solo talidomida como fármaco o en combinación con cáncer de próstata, cabeza y cuello, melanomas malignos y tumores cerebrales. (29).

Kieran y cols, en un estudio realizado en niños para demostrar la factibilidad, toxicidad y tolerabilidad, de la quimioterapia metronómica, durante 6 meses en el 2002, evaluada con marcadores de actividad como vEGF, VEGF, endostatina y trombospondina. En niños con actividad tumoral o recurrencia progresiva, 20 niños se estudiaron recibiendo talidomida y celecoxib, con etopósido y ciclofosfamida cada 21 días, por lo 6 meses. 6% de los pacientes recibieron por menos de 6 meses la terapia debido a efectos de toxicidad en un paciente, otro por elección y 10 por progresión de la enfermedad, 4% completo el tratamiento, resultando en estatus libre de enfermedad, un 16% mostró respuesta parcial tomográfica, solo niveles elevados de

trombospondina,-1 se correlacionaron con respuesta prolongada al tratamiento. (30).

Stempak D, Gammon J, Realizaron un estudio en donde se evalúa la seguridad farmacológica del celecoxib y viblastina o ciclofosfamida en niños con recurrencia de tumores sólidos, en 20 pacientes se encontró, un 13% con enfermedad estable, se realizaron marcadores los cuales, no mostraron relación significativa entre progresión de la enfermedad y estabilidad de esta. Concluyendo que estos tratamientos son bien tolerados en pacientes pediátricos. (31).

JUSTIFICACION

Los tumores del Sistema nervioso central son la segunda neoplasia mas frecuente en niños 17 al 15% están localizados en el tallo cerebral. A pesar de los diversos tratamientos instituidos en nuestro hospital y en el mundo no se ha logrado una sobrevida mayor al 20%, a 1 año por lo cual se requieren nuevos estudios con el intento de mejorar la sobrevida de estos pacientes.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La sobrevida global de los pacientes con tumor del tallo cerebral ha sido mala a pesar de los múltiples protocolos realizados para el tratamiento de éstos pacientes, se ha utilizado quimioterapia metronómica, que significa administrar quimioterapia de forma fraccionada y secuencial con uso de antiangiogénico, en pacientes con tumores sólidos o cáncer recurrente en niños, observando que esta ha sido bien tolerada.

¿La administración de quimioterapia metronómica logrará una mayor reducción del volumen tumoral y mejorará la sobrevida global a la ya obtenida en estos pacientes?

OBJETIVOS:

OBJETIVO GENERAL

Determinar la actividad de la quimioterapia metronómica en cuanto tamaño tumoral y la sobrevida global de los pacientes con tumor del tallo cerebral.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Determinar el porcentaje de reducción tumoral posterior a los 4 y 8 cursos de quimioterapia metronómica.
2. Determinar la sobrevida global y libre de enfermedad a 24 meses en pacientes con tumor del tallo cerebral utilizando la quimioterapia propuesta.
3. Evaluar la toxicidad al tratamiento con los criterios modificados de Miller establecidos en el anexo 3.

HIPOTESIS

1. La quimioterapia metronómica proporcionará una sobrevida mayor del 30% en los pacientes con tumores del tallo cerebral comparada con la obtenida con los reportes previos del hospital, en un estudio retrospectivo realizado a 10 años en el 2002.
2. La respuesta tumoral a 4 cursos de quimioterapia será mayor al 30% de la obtenida en control histórico.
3. La toxicidad encontrada con este esquema no será superior a la encontrada con esquemas de quimioterapia utilizados previamente que fue menor del 10%.

MATERIAL Y METODOS

Tipo de Estudio.

Estudio Fase II en Oncología.

Universo

Pacientes menores de 17 años, con diagnóstico de tumor de tallo cerebral diagnosticado por histología en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Lugar donde se Realizó el Estudio:

UMAE Hospital de Pediatría, CMN, Siglo XXI.

Criterios de Inclusión:

1. Pacientes menores de 17 años.

2. Cualquier sexo.
3. Sin tratamiento con quimioterapia previa.
4. Sin tratamiento con radioterapia previa.
5. Diagnóstico de tumor de tallo cerebral.
6. Consentimiento Informado y Asentimiento.
7. Pruebas de funcionamiento hepático normales.
8. Pruebas de función renal normal.

Criterios de Exclusión:

1. Pacientes que no aceptaron tratamiento.

Criterios de Eliminación:

1. Pacientes que presentaron, progresión de la enfermedad al 2do curso de quimioterapia, salieron del estudio (mas no del análisis) y recibieron, otro tipo de quimioterapia.
2. Pacientes con expedientes incompletos.
3. Pacientes que no completaron el esquema de tratamiento.
4. Pacientes que fallecieron.

Se planeó, la aplicación de 8 ciclos de Quimioterapia (QT), de forma continua y fraccionada por 28 días es decir, después del día 28, se inició nuevamente la QT, de acuerdo al siguiente esquema:

Día 1:

- Carboplatino..... 350 mg/m²sc IV
diluidos en 200cc de SS.9% a pasar en 1 hr. Dosis única

- Vincristina 2mg m²sc IV dosis única

Día 1 al 14 de cada ciclo

- Fluvastatina..... 8 mg/kg VO. Cada 24 h por 14 días

Día 15.

- Carboplatino..... 350 mg/m²sc IV diluidos en 200cc de SS.9% a pasar en 1 hr. Dosis única
- Vincristina 2mg m²sc IV dosis única

Día 15 al 28

- Talidomida..... 3mgkd (Máxima dosis: 600 mg/día) vo, cada 24 hrs.

Cada cuatro cursos administrados se evaluó, la modificación del tamaño tumoral mediante Resonancia Magnética. Se envió a Radioterapia después de 4 cursos, la cual se administró a una dosis de 54 Gy al tumor primario. Al término de la radioterapia se programaron 4 cursos más de QT. Se solicitó biometría hemática, pruebas de funcionamiento hepático, al ingreso, y posterior al inicio de cada curso de quimioterapia, para evaluar toxicidad.

La respuesta tumoral se determinó, a los 4 ciclos de QT, de acuerdo a los criterios de (UICC) que son:

1. Respuesta Completa (CR): Reducción Tumoral 100%

2. Respuesta Parcial (PR): Reducción Tumoral más del 50% determinada por 2 diámetros, y sin manifestaciones clínicas tumorales.
3. Enfermedad Estable (EE): Menor del 50% de reducción tumoral y no más del 25% de progresión.
4. Enfermedad Progresiva (EP): Progresión de más del 25% del tumor. (32).

La toxicidad se evaluó, de acuerdo a los criterios de Miller modificados. Dicha evaluación se realizó, por Médico residente de oncología, previamente adiestrado para la evaluación de estos criterios, excluyendo los datos presentados, previo al inicio de la quimioterapia, por daño neurológico, por la expansión del tumor (33). La escala de Karnofsky se evaluó al diagnóstico, y posterior a los 4 cursos de QT, por el Médico tratante y Residente.

VARIABLES

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERATIVA	ESCALA DE MEDICIÓN	CATEGORIA
Sobrevida	Dependiente	Estadísticamente cuantas personas estuvieron vivas, a un lapso determinado generalmente 5 años con el diagnóstico de cáncer.	Personas que estarán vivas en un lapso de 24 meses.	Cuantitativa discreta	Meses
Respuesta Tumoral	Dependiente	Disminución, incremento, o detención, del tumor en cm ² ,	Disminución incremento, detención, del tamaño tumoral en cm ² según los criterios de UICC (29).	Cuantitativa discreta	Centímetros cuadrados (cc ²)
Respuesta clínica	Dependiente	Manera estándar de medir la capacidad de los pacientes con	Manera estándar de medir la capacidad de	Cuantitativa discreta	Escala de Karnofsky anexo 4

		cáncer de realizar tareas rutinarias. Los puntajes de la escala de rendimiento de Karnofsky oscilan entre 0 y 100. Un puntaje más alto significa que el paciente tiene mejor capacidad de realizar las actividades cotidianas.	los pacientes con cáncer de realizar tareas rutinarias. Los puntajes de la escala de rendimiento de Karnofsky oscilan entre 0 y 100. Un puntaje más alto significa que el paciente tiene mejor capacidad de realizar las actividades cotidianas.		
Sexo	Independiente	Condición de ser Hombre o Mujer	Expresión fenotípica.	Nominal Dicotómica	Masculino, o Femenino.
Edad	Independiente	Años de vida hasta presentación de la Enfermedad	Años de vida, hasta la presentación de la Enfermedad	Cuantitativa Discreta	Años Cumplidos
Histología	Independiente	Ciencia que estudia las células, su estructura y los elementos con los que se relaciona (Matriz Extracelular).	Reporte histopatológico, oficial, reportado con diagnóstico de, Astrocitoma de bajo y alto grado, y Otros.	Nominal Politómica	Astrocitoma de bajo y alto grado, Glioblastoma
Quimioterapia Metrónomica	Independiente	Método de aplicar la quimioterapia de forma continua, fraccionada y dosis bajas.	Uso de medicamentos de forma continua, fraccionada a dosis bajas por todo el ciclo de 28 días.	Nominal	Vincristina Fluvastatina Carboplatino Talidomida
Toxicidad A Vincristina y Carboplatino	Dependiente	Propiedad fisiológica o biológica que determina la capacidad de una sustancia química para causar perjuicio o producir daños a un organismo vivo por medios no mecánicos.	Plaquetopenia, neutropenia, elevación de enzimas hepáticas, descamación de la piel, úlceras, alopecia, somnolencia, parestesias, fiebre.	Nominal Dicotómica	Según los criterios de Miller, anexo 3, evaluando toxicidad alérgica, cardíaca, cutánea, cabello, infecciosa, gastrointestinal, hematológica, neurológica y renal. Y pulmonar
Toxicidad a Fluvastatina	Dependiente	Propiedad fisiológica o biológica que determina la capacidad de una sustancia química para causar perjuicio o producir daños a un organismo vivo por	Elevación de enzimas hepáticas, y CPK (creatin fosfoquinasa)	Nominal Dicotómica	Miopatía, rhabdomiolisis con elevación de CPK hepatitis. anexo 3

		medios no mecánicos			
Toxicidad a Talidomida	Dependiente	Propiedad fisiológica o biológica que determina la capacidad de una sustancia química para causar perjuicio o producir daños a un organismo vivo por medios no mecánicos	Toxicidad gastrointestinal y neurológica, criterios anexo 3	Nominal Dicotómica	somnolencia, neuropatía, parestesias constipación
Tiempo de inicio del síntoma al diagnóstico (Lag time)	Confusión	Tiempo transcurrido del inicio del primer síntoma al diagnóstico.	Tiempo transcurrido del inicio del primer síntoma al diagnóstico.	Nominal	Días.

Se evaluó al paciente, y al presentar falla terapéutica después de 2 ciclos se solicitó a los familiares que el cambio del esquema de quimioterapia, instalándose manejo con RT+carboplatino-vincristina-etopósido (ICE). Estos pacientes se consideraron dentro de las fallas para su análisis final.

Tamaño de muestra:

De acuerdo a los criterios de Gehan, para un estudio Fase II, Etapa I de Oncología y para un mínimo de respuesta esperada de 30% se requirieron, 9 pacientes. (2).

Análisis Estadístico:

Se realizaron medidas de tendencia central de acuerdo a la escala de medición de las variables, para las cuantitativas mediana, valor mínimo y máximo, para comparar la medición de tamaño tumoral antes y después del tratamiento se utilizó, la prueba de Wilcoxon. Se realizó, el cálculo de sobrevida de acuerdo al método actuarial.

Factibilidad

Según los reportes oficiales del hospital se encuentran 9 a 12 pacientes con diagnóstico de tumor de tallo cerebral por año por lo que el estudio, se consideró factible de realizar.

Recursos Humanos:

Médico residente tesista, Médico tutor, Y Asesor metodológico.

Recursos Físicos:

Hojas de papel para las encuestas, lápices, computadora y programas estadísticos.

Recursos Financieros externos:

La talidomida fue financiada por los investigadores proporcionándose directamente a los Padres de forma mensual.

Aspectos Éticos:

Tomando en cuenta el pobre pronóstico y sobrevida reportada en éstos pacientes, el intento por mejorarla está justificado. No se incurre en falta de cumplimiento de aspectos éticos dado que todos los medicamentos utilizados, han sido usados en pediatría, se conocen sus efectos adversos y dosis tóxicas. De acuerdo a las regulaciones internacionales y de acuerdo a la declaración de Helsinki y la Ley General de Salud en el apartado de investigación en seres humanos, se le solicitó a todos los padres, o responsables del paciente el

consentimiento informado por escrito, especificando los probables beneficios y riesgos de someterse a dicha terapia de prueba, así como carta de asentimiento informado a los niños entre 8 a 17 años, todo fue confidencial, se les explicó, al paciente y familiares, que en caso de no presentar respuesta tumoral a la quimioterapia posterior a 2 cursos, se suspendería, e iniciaría quimioterapia habitual con ICE. Este estudio se encuentra clasificado por el Art. 27 de la ley federal de salud, como III riesgo mayor al mínimo.

RESULTADOS

Entre marzo del 2006 y marzo del 2008, se incluyeron en el estudio nueve pacientes, con diagnóstico reciente de tumor de tallo cerebral clínico y por imagen sin tratamiento alguno previo, del número total, cinco (55.5%) fueron mujeres y cuatro (44.4%) fueron hombres, con una relación H: M de 1.25: 1 (Tabla 1). La edad varió entre 23 y 144 meses con una mediana de edad de 50 meses, el 22% fueron menores de 3 años, y el 50% se presentaron en la edad escolar (Tabla. 2).

El estado nutricional en dos pacientes (22%) fue obesidad, en un paciente (11%) sobrepeso y en seis pacientes fue normal (66%) al inicio del estudio; al término del mismo un paciente pasó de ser normal a presentar desnutrición aguda de primer grado y, otro de estar en sobrepeso paso a la normalidad. Sin embargo el cambio del estado nutricional no fue estadísticamente significativo, (p 0.583).

De los lugares de origen de los pacientes, 56% fueron del Distrito Federal, 22% de Querétaro, 11% de Chihuahua y 11% de Veracruz. La mediana de tiempo entre el inicio de los síntomas a la fecha del diagnóstico (lag time) fue de 60 días, (mínimo 15 - máximo 300 días); en el 44% de los pacientes, se les realizó el diagnóstico dentro de los primeros 30 días de haber iniciado el primer síntoma (Tabla. 1).

El principal síntoma al inicio del padecimiento fue cefalea en cuatro pacientes (44%), mientras que el signo principal presentado, fue la afeción, de los pares craneales en ocho pacientes (88%)(Tabla 4).

Del total, en cinco (55%) pacientes, el diagnóstico de tumor de tallo cerebral fue, astrocitoma de bajo grado, tres (33%) glioblastoma multiforme, y uno (11%) astrocitoma de alto grado.

De los nueve pacientes, a tres se les realizó biopsia, dos fueron sometidos a cirugía, y cuatro no recibieron tratamiento quirúrgico, de estos últimos, dos pacientes por que los padres no lo autorizaron, y dos debido a la extensión de la tumoración y al deterioro neurológico.

Los eventos relevantes en el posquirúrgico fueron el síndrome perdedor de sal en un paciente, el cual remitió a los 7 días. En otro paciente se presentó disfunción de la válvula de derivación ventrículo peritoneal en el posquirúrgico mediato, y a los 30 días.

Aunque no fue estadísticamente significativa, la calidad de vida evaluada por la escala de Karnofsky, se mejoró después del tratamiento ($p=0.360$). La mediana de puntuación inicial de la escala de Karnofsky, fue del 50% (min40, máx. 80), vs. 70% (min20, máx.100), en la evaluación después de 4 ciclos. Cinco pacientes, mejoraron en la calidad de vida, mientras que uno no presentó modificaciones. y tres se disminuyó su calidad de vida, ya que su puntaje, disminuyo de 40 a 20%, 60 a 20% y

50 a 40%, los dos primeros fallecieron y el último presentó secuelas posquirúrgicas.

El volumen tumoral inicial varió de 4 cc² a 33 de cc², con una mediana inicial de 20 cc² (min. 4, máx. 33). La mediana final del volumen tumoral fue 2.5 cc² (min. 1, máx. 36). El tamaño tumoral tuvo una reducción significativa después del tratamiento, $p=0.036$. (Fig. 1).

Cuatro pacientes tuvieron respuesta parcial (PR) tres enfermedad estable (EE) y dos pacientes, fallecieron, por presentar enfermedad progresiva (PD). La supervivencia por el método actuarial fue a 71.6% a 24 meses (Fig. 2), con una mediana de seguimiento fue de 10 meses, (min. 4, máx. 24).

En cuanto las defunciones, una corresponde a una niña de cuatro años con diagnóstico de glioblastoma multiforme, la cual fue sometida a biopsia; el volumen tumoral inicial fue de 22.5 cc², que se incrementó hasta 36 cc, la paciente tuvo deterioro neurológico y falleció a los dos meses del diagnóstico. El segundo caso fue un niño de 6 años, con diagnóstico de glioblastoma multiforme, al cual no se le realizó manejo quirúrgico; el volumen tumoral inicial fue de 20 cc², que se incrementó a 30cc². Este niño también tuvo deterioro neurológico, y la enfermedad progresó, hasta fallecer a los 10 meses del diagnóstico. A estos dos pacientes se les modificó la quimioterapia con ifosfamida, carboplatino y etopósido (ICE) de forma habitual, el primero al presentar deterioro

neurológico, al mes de iniciado el tratamiento y el segundo a los 4 meses al presentar progresión tumoral por resonancia magnética.

Del tratamiento planeado para 8 ciclos, solo cuatro han terminado, los cuales se encuentran en vigilancia por la consulta externa, de estos todos excepto un paciente, no recibió radioterapia, por ausencia de tumor residual, y ser menor de 3 años, en cuanto la evaluación del volumen tumoral se realizó a los 4 ciclos de QT, previo a la radioterapia.(Tabla.4)

En cuanto la toxicidad, la frecuencia de esta fue, alergia al carboplatino en (grado I) un paciente, después de cuatro cursos de quimioterapia por lo que se modificó el esquema a ciclofosfamida, continuando el resto de la QT metronómica, Dos pacientes presentaron neutropenia y fiebre en una ocasión; uno fue de primer grado y otro de tercer grado, al 6 y 5 ciclo de QT. Uno de estos mismos pacientes presentó trombocitopenia grado IV después de 7 ciclos de tratamiento. Un paciente, presentó un cuadro de gastroenteritis no relacionado a neutropenia, por lo que el porcentaje fue de 5.5% a los 4 ciclos y 8.3% a 36 ciclos.

Tabla 1. Características de los nueve pacientes con diagnóstico de tumor de tallo cerebral.

	n =	%
Sexo		
Masculino	4	45
Femenino	5	55
Estado Nutricional Inicial		
Normal	6	66.6
Sobrepeso	2	22.2
Obeso	1	11.1
Diagnóstico		
Astrocitoma de bajo Grado	5	55.5
Glioblastoma multiforme	3	33.3
Astrocitoma de alto Grado	1	11.1
Días de inicio del síntoma al diagnóstico (Lag Time)		
15	1	11.1
30	3	33.3
60	2	22.2
75	1	11.1
180	1	11.1
300	1	11.1
Volumen tumoral Inicial (cc²)		
4	1	11.1
16	2	22.2
20	3	33.3
22.5	1	11.1
29.68	1	11.1
33	1	11.1
Escala de Karnofsky inicial		
40	3	33.3
50	2	22.2
60	3	33.3
80	1	11.1

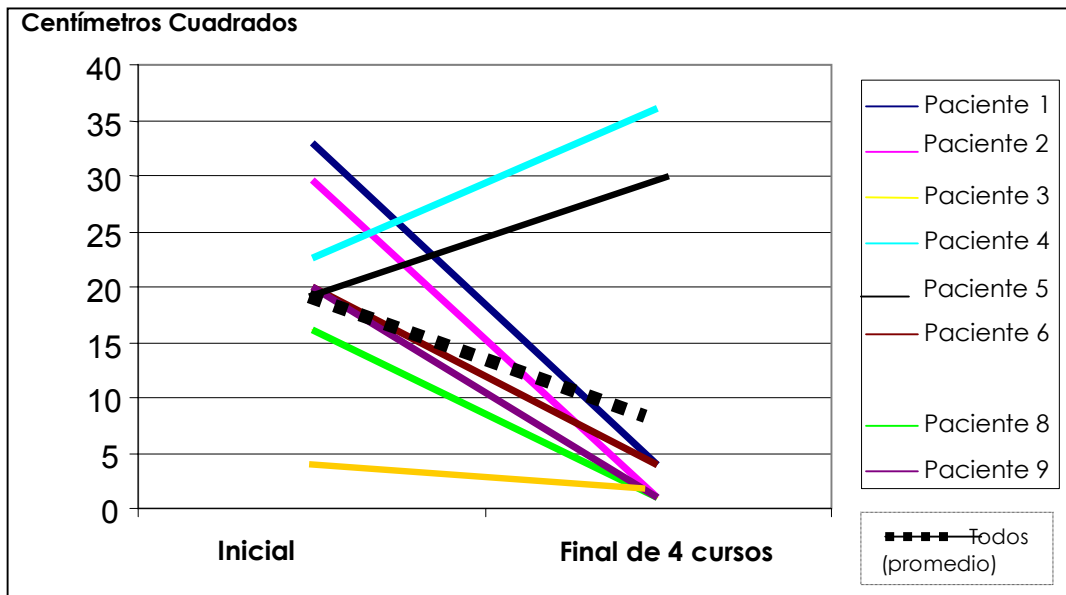
Tabla 2. Grupos Etéreos	
Escolares	50%
Prescolares	30%
Lactates	10%
Adolescentes	10%

Tabla 3. Síntomas y Signos de Inicio del Padecimiento.

Síntoma	Número	Porcentaje
Afección de Pares craneales	8	88%
Cefalea	4	44%
Nausea	3	33%
Cambios en el estado de ánimo	1	11%
Signos		
Vómito	3	33%
Somnolencia	3	33%
Alteración del Lenguaje	3	33%
Ataxia	3	33%
Hemiplejía	3	33%
Hemiparesia	1	11%
Convulsiones	1	11%
Temblor	1	11%

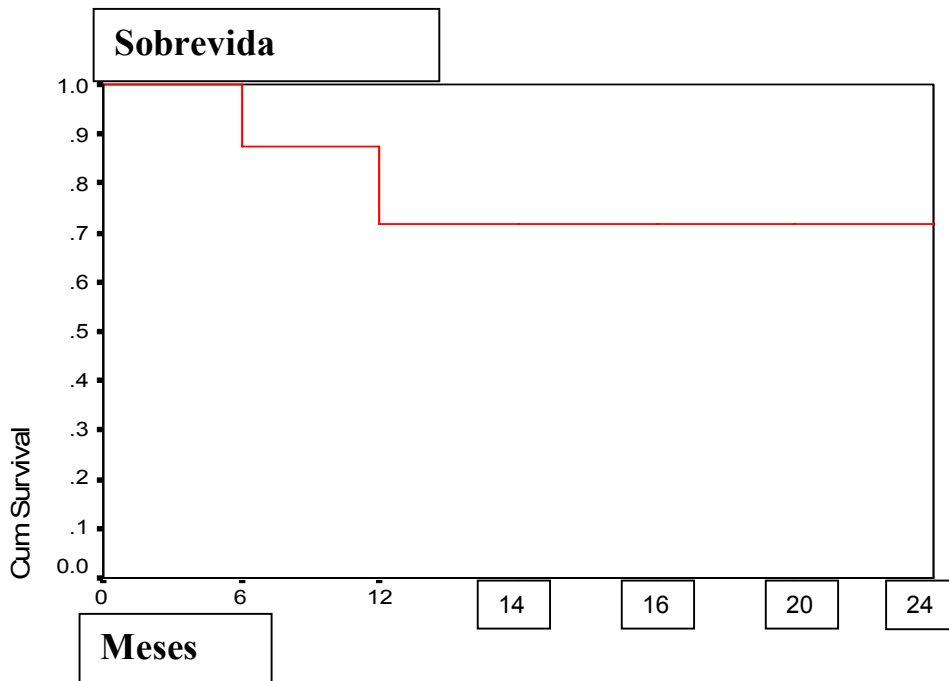
Tabla 4. Estado actual del tratamiento	Pacientes
Enfermedad progresiva (EP)	2
Enfermedad estable (EE)	3
Respuesta parcial (PR)	4
En vigilancia PO 8 ciclos QT	4
Finados	2
Entre el 4 y 7 ciclo de QT	3

Fig 1. Volumen tumoral a los 4 ciclos de Quimioterapia metronómica.



Nota: El paciente Cuatro, tuvo la evaluación de volumen tumoral a los 2 meses, por progresión.

Fig 2. Curva de Sobrevida por el método actuarial para pacientes pediátricos, tratados con Quimioterapia Metronómica. (Carboplatino-Vincristina-Fluvastatina- Talidomida).



DISCUSION

Los tumores de tallo cerebral representan del 17 al 15% de todos los pacientes con tumor cerebral. En este tipo de pacientes, se ha obtenido una muy pobre respuesta con los diferentes esquemas utilizados.

Esto contrasta con el resto de los resultados obtenidos con el de otras neoplasias sólidas, donde en los últimos 40 años se ha logrado avances importantes como en tumores tipo Willms, Neuroblastoma, Osteosarcoma y Meduloblastoma.(1,2)

Es importante señalar que por su localización estos tumores infiltran en Bulbo y puente, lugar donde se localizan estructuras vitales para la vida, no siendo posible el manejo quirúrgico, por lo que se puede lograr en el mejor de los casos, biopsia por esterotaxia (1,2).

En la mayoría de los estudios retrospectivos, realizados en tumores de tallo cerebral, manejados con radioterapia y quimioterapia, la sobrevida media reportada son de tres a 17 meses posterior al diagnóstico (3,8,14).

En el Hospital de Pediatría de CMN Siglo XXI se han intentado cuatro estrategias diferentes, para manejar a estos niños con tumor de tallo cerebral, en un estudio de diez años se encontró diversa sobrevida, ninguna de ellas satisfactoria. Por ejemplo un grupo de 30 pacientes manejado con nitrosureas presentó una sobrevida del 20% a cinco años; un segundo intento terapéutico, en pacientes manejados con ifosfamida, carboplatino y VP16, con una sobrevida del 18% a cinco años, lo cual se incrementó en un tercer grupo, al agregarse una cuarta droga la temozolamida, teniendo una sobrevida del 30% a 18 meses,

vale la pena señalar que en este grupo, se incluyeron solo pacientes con astrocitoma de alto grado. Los mejores resultados fueron encontrados en el cuarto grupo de pacientes que fueron manejados con carboplatino, vincristina y fluvastatina(CVF), la cual se administró cada cuatro semanas; La sobrevida en este grupo fue 20% a 12 meses, (8,14).

En el presente trabajo se utilizó CVF, pero administradas en forma metronómica, esto es en dosis fraccionadas cada determinado tiempo. Cada 28 días se administró CV en dos ocasiones, fluvastatina los primeros 14 días y se agregó una cuarta droga que fue la talidomida. Este medicamento actúa como antiangiogénico, disminuyendo con esto la capacidad tumoral de formar vasos para su propia nutrición (15).

Kieran comenta una sobrevida de cuatro a 23 semanas, con tratamiento metronómico con talidomida y celecoxib aunado, etopósido y ciclofosfamida, este estudio fue en pacientes que ya habían presentado progresión tumoral, y tratados con quimioterapia habitual, De 20 pacientes fueron cuatro con diagnóstico de tumor de tallo cerebral, con edad entre siete y 14 años, estos cuatro pacientes presentaron una sobrevida de cuatro, 23, tres y nueve semanas correspondientemente (30).

En nuestro estudio, la sobrevida fue de 71.6% a 24 meses, sin embargo hasta el momento no podemos asegurar su comportamiento a cinco

años, como la reportada en estudios previos del servicio siendo nuestra. Aunque es importante mencionar que esta curva hace meseta a los 12 meses esto es, que las recaídas dejan de presentarse después de este periodo, pero ha sido la sobrevida más alta, comparada con la reportada por la literatura. Consideramos que debe ampliarse el número de pacientes a estudiar y continuar el seguimiento de estos pacientes reportados en nuestro estudio, además de realizar mediciones en cuanto su estado nutricional, de forma estandarizada. Sin duda los resultados son alentadores para este grupo de niños, siendo la repuesta tumoral mayor del 30%.

Cabe mencionar, que el esquema de quimioterapia utilizado en este estudio es seguro, ya que sólo un paciente presentó un evento de neutropenia severa y otro alergia al carboplatino. Esta última se reporta en un estudio del dos al 30% de niños con astrocitoma de bajo grado, tratados con esta droga que se administró semanalmente. Se ha encontrado que la alergia de carboplatino probable esté mediada por IgE (34). De lo anterior nuestra hipótesis en cuanto la toxicidad menor de 10% se comprueba.

Kesari también encontró que esta forma de quimioterapia podría inhibir el endotelio celular y la proliferación celular, previniendo así el crecimiento tumoral utilizando VP16 con ciclofosfamida en combinación con talidomida en gliomas recurrentes en población adulta, demostrando que hasta el 50% presentaba enfermedad estable.(35).

CONCLUSIONES

1.- En pacientes pediátricos con tumor de tallo cerebral, la quimioterapia administrada de forma secuencial y fraccionada, parece mejorar su sobrevida en comparación a esquemas previos.

2.- El esquema de tratamiento con carboplatino, vincristina, fluvastatina y talidomida es seguro, ya que tiene poca frecuencia de complicaciones.

3.- En el futuro, será necesario evaluar a mas largo plazo esta quimioterapia y ampliar el número de sujetos, a fin de tener resultados mas confiables.

REFERENCIAS

1. López J, Rivera M, Wanzke A. Brain Tumors in Mexican children. Proc. SIOP 2006; 9:1-4.
2. Pizzo P, Poplack D. Principles and practice of pediatric oncology 4a. Ed. EEUU: Lippincott Williams & Wilkins, 2002: 715-815, 469.
3. Fajardo GA. Cáncer en el niño. Epidemiología descriptiva. 1era. Ed, México: Cuellar, 2002:421.
4. Strother DR, Poplack IF, Fisher PG, y cols. Tumors of the central nervous system. In: Pizzo PA, Poplack DG, eds: Principles and practice of pediatric oncology. 4th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott, Williams and Wilkins, 2002, pp 751-824.
5. Sanders J, Glader B, y cols. Guidelines for the pediatric cancer center and role of such centers in diagnosis and treatment. Pediatrics 1997; 99:139-41.
6. Pollack F, Ian F. Brain tumors in children. N Engl J Med 1994; 22:1500-7.
7. Lynn A, Gloeckler R. Childhood Cancer Mortality .National Cancer Institute. SEER Pediatric Monograph. Review: 1973-1996; 6:165- 70.
8. Friedman HS. Temozolamide and treatment of malignant glioma. Clin Cancer Res 2000;6(7).2587-97.
9. Kadota R. Perspectives on investigational chemotherapy and biologic therapy for childhood brain tumors. J Ped hematol/Oncol 1996; 18(1): 13-22.
10. Mandell L, Kadota R, y cols. There is no role for hyper fractionated radiotherapy in the management of children with newly diagnosed diffuse intrinsic brainstem tumors: results of pediatric oncology group phase III trial comparing conventional VS hyperfractionated radiotherapy. Int j Radiat Oncol Phys 1999; 43(5):959-64.
11. López E, Sepúlveda A, Rivera H, y cols. Preirradiation ifosfamide, carboplatin and etoposide for the treatment of anaplastic astrocytomas, and glioma multiforme. A phase II study. Arch Med Res 2000; 31(2): 186-90.
12. Allen J, Siffert J, Nirenber A, Jakacki, R. A phase I/II study of carboplatin combined with hyper fractionated radiotherapy for brainstem Gliomas Cancer 1999; 86:1064-69.
13. Benesch M, Lackner H, Moser A, y cols. Outcome and Long-term side effects after synchronous radio chemotherapy for childhood brain stem gliomas. Pediatr Neurosurg 2001; 35(4): 173-80.
14. Manrique M, López E, Sepúlveda A, Trabajo de Tesis, Tumores de tallo cerebral. Sobrevida obtenida a diferentes esquemas de tratamiento. Experiencia a 10 años. 2002.

15. Purow B, Howard A. Fine Antiangiogenic therapy for primary and metastatic brain tumors, *Hematol Oncol Clin N Am* 18(2004) 1161-81.
16. Mark W, Christopher D, Turner, MD. A feasibility Trial of Antiangiogenic (Metronomic) chemotherapy in pediatric patients with recurrent or progressive cancer. *J Pediatr Hematol oncol* 2005; 27:573-58.
17. Kerbel R, Klement K, Pritchard I, Kamen B. Continuous low-dose antiangiogenic metronomic chemotherapy from the research laboratory into oncology clinic. *Annals Oncology* 2002; 13:12-15.
18. Hanahan D, Bergers G, Bergsland E. Less is more, regular. metronomic dosing of cytotoxic drugs can target tumor angiogenesis in mice. *J Clin. Invest.* 2000; 105:1045-47.
19. Adam P, Dicker J. COX-2 Inhibitors and Cancer Therapeutics: Potential roles for Inhibitors of COX-2 in combination with cytotoxic therapy. *Am J Clin Oncol (CCT)* 26:2003; S46-S47.
20. Talidomida: ensayos clínicos metanálisis del 2000. en <http://www/.cancerteam.com.ar/cursos17.html> - 24k.
21. Ferrara NI. Vascular endothelial growth factor as a target for anticancer therapy. 2004; 9(suppl 1). 2-10.
22. Bronicser A, Gajjar A. Supratentorial high-grade astrocytoma and diffuse brainstem glioma: Two challenges for the pediatric oncologist. *The Oncologist* 2004; 9:197-206.
23. Bases de la angiogénesis. Obtenido en marzo del 2005. en <http://www/seom.org/seom/html/documentación/bases/angiogénesis.htm#c4>.
24. Lorenzo B, Giorgio C, y cols. Low-dose chemotherapy combined with an antiangiogenic drug reduces human glioma growth in vivo. *Cancer Research* 2001; 61:7501-06.
25. Cabanas R. Carboplatino en Oncopediatría. *Rev. Cubana Pediatr* 2004; 76:1-4.
26. Rodríguez R. *Vademécum académico de medicamentos*. 3ª. Ed., México: McGraw-Hill interamericana 2000:403.
27. López E, Sepúlveda A, Rivera H y cols. Security and maximal tolerated doses of fluvastatin in pediatric cancer patients. *Arch Med Res*:1999;30:128-131.
28. Piedras MA, Asenjo JC, Miranda R, y cols. Las vastatinas, inhibidoras de la biosíntesis del colesterol eficacia y toxicidad. *Rev Fac Med* 2001;44:1.
29. Gasparini G, Longo R, Fanelli M, y cols. Combination of antiangiogenic therapy with other anticancer therapies: Results, challenges, and open questions. *J Clin Oncol* 2005; 23:1295-1311.

30. Kieran M, Turner D, Rubin J, y cols. A Feasibility trial of antiangiogenic (Metronomic) chemotherapy in pediatric patients with recurrent or progressive cancer. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005;27:573–81.
31. Stempak D, Gammon J, Halton J. A pilot pharmacokinetic and antiangiogenic biomarker study of celecoxib and low-dose metronomic vinblastine or cyclophosphamide in pediatric recurrent solid tumors. *J Pediatr Hematol Oncol* 2006; 28:720–28.
32. UICC, Evaluation of response to treatment clinical oncology, 1987:112
33. Miller AB, Hoogstrantom B, Staquet M. Reporting results of cancer treatment *Cancer*.1981; 47:207.
34. Yu D, Duhl G. Weekly dosing of carboplatin increase risk of allergy in children. *J Pediatr hematol Oncol* 2001;23(6):349-52.
35. Kesari S, Schiff D, Doherty L, y cols. Phase II study of metronomic chemotherapy for recurrent malignant gliomas in adults. *Neuro-Oncol*.2007;9: 354–63.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE PEDIATRIA C.M.N. SIGLO XXI

Carta de consentimiento informado

Médico Responsable: Dr J Enrique López Aguilar.

México, DF a _____ de _____ de ____.

A través de este conducto nos permitimos informar que hemos aceptado que mi hijo (a): _____ participe en el estudio denominado"

QUIMIOTERAPIA METRONOMICA CON CARBOPLATINO-VINCRISTINA-FLUVASTATINA PARA EL TRATAMIENTO DE LOS TUMORES DEL TALLO CEREBRAL EN Niños.

" Que se realizará en el Hospital de Pediatría el Centro Médico Nacional "Siglo XXI" del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Se ha hecho de nuestro conocimiento que el propósito del proyecto es aumentar la sobrevida de los pacientes, con tumores de tallo cerebral, como nuestro hijo, ya que por su localización el tipo de tumor es mucho mas difícil extraerlo quirúrgicamente. Hasta el momento la sobrevida reportada es de 30% a 18 meses, este estudio intenta aumentar este porcentaje. (Sin embargo este tratamiento puede no ser mejor al ya utilizado, e incluso no mejorar la expectativa de vida de nuestro hijo).

El estudio consiste en la administración de quimioterapia a dosis bajas, y frecuentes con el uso de un medicamento llamado antiangiogénico (talidomida), y fluvastatina (hipocolesteromiante), antes del inicio de la radioterapia, posterior de 4 cursos de tratamiento, el fin de usarse esta combinación, con la quimioterapia es disminuir el crecimiento del tumor ,

Se han programado 8 ciclos de quimioterapia que constan de 28 días cada uno, el esquema es el siguiente: El primer día carboplatino y vincristina una dosis esta será aplicada por la vena, del primer día al 14, fluvastatina cada 24 hrs por 14 días, vía oral, el día 15 carboplatino y vincristina una dosis por la vena, y del día 15 al 28 talidomida cada 24 hrs dosis única vía oral, la quimioterapia por la vena, se aplicara en el área de quimioterapia ambulatoria, que se encuentra en admisión continua del CMN siglo XXI.

Nuestro hijo será sometido a toma de sangre para vigilancia en cuanto posibles efectos tóxicos de los medicamentos usados, a los 2, 4 y 8 ciclos o en caso de ser necesario antes de esto, nuestro hijo se estará vigilando estrechamente por los médicos y se tomarán estudios tomográficos y/o resonancia magnética de cráneo para vigilancia del tamaño tumoral a los 2, 4 y 8 ciclos de quimioterapia, por otro lado estamos enterados de que de notar crecimiento del tumor se modificara la quimioterapia a la ya usada previamente para el tipo de pacientes con tumores de tallo cerebral como nuestro hijo, Además sabemos que en cualquier momento del tratamiento, de no estar de acuerdo o decidir nosotros salir del estudio, este se hará sin ninguna represaría o alteración en el trato de nuestro hijo médicamente y emocionalmente.

Posibles efectos indeseables o riesgos:

Los efectos indeseables de la Quimioterapia como vincristina y carboplatino, son mielosupresión, es decir, baja de defensas, que provocaría en nuestro hijo infecciones, que podrían controlarse con antibióticos, también produce plaquetopenia, que es la disminución de las plaquetas, estas se encuentran en la sangre y ayudan a la coagulación de esta, con lo consecuente podría presentar sangrados a cualquier nivel, en este caso puede apoyarse con transfusión de plaquetas. El carboplatino puede tener efecto tóxico sobre el riñón, por eso se tomarán estudios constantemente mediante laboratorios, al igual que para evaluar baja de defensas o niveles de plaquetas. También puede presentar efectos a nivel intestinal como náusea o vómito entre los más frecuentes, en el caso de la vincristina, el dolor abdominal y cólico. Sabemos que se cuentan con medicamentos para evitar estos efectos, conocemos que estos efectos también se presentarían en caso de usar la quimioterapia habitual.

Los efectos tóxicos de la talidomida pueden ser Estreñimiento, calambres, somnolencia, (alteración en el estado de despierto, por efecto del medicamento, con sueño). En cuanto la fluvastatina, presentaría dolor a nivel muscular con daño en este. Y a nivel hepático que contraindicaría su uso, lo cual ocurre a dosis altas, pero nuestro hijo será sometido a dosis menores por lo que estos efectos no se esperan. Es importante aclarar que esta quimioterapia se ha probado ya en adultos encontrado nada que sea preocupante.

Posibles beneficios:

-Es posible que se mejore la sobrevida de los pacientes con la enfermedad y tratamiento como el de su hijo (a); en comparación con la Quimioterapia habitual. Los

resultados del estudio, también permitirá conocer si este tratamiento puede ser benéfico para otros niños.

Hemos sido informados de que la participación en el estudio es voluntaria y podemos decidir abandonarlo sin que esto repercuta en la atención futura de nuestro hijo. De la misma manera, se nos ha ofrecido que la información derivada del estudio tendrá un tratamiento absolutamente confidencial y se encuentra respaldado por el comité de Investigación de este hospital. También se nos aseguró que en cualquier momento que tengamos alguna duda o inquietud nos será resuelta por el Dr. J.E López Aguilar y /o la Dra. Yael Rocha. Localizándolos en Centro Médico Nacional Siglo XXI Hospital de Pediatría, Departamento de Oncología. Localizado en Cuauhtemoc núm 330, Col Doctores. Tel: 01 (55) 56276900 las 24 hrs 5556880063. Correo Electrónico: yaelrocha@hotmail.com. Tenemos de nuestro conocimiento, que a nuestro hijo se le informará y podrá también estar de acuerdo o negarse al estudio.

Los costos de este estudio no será ninguno para nosotros.

Su firma en este documento significa que ha decidido autorizar a su hijo/a a participar en el Estudio.

“QUIMIOTERAPIA METRONOMICA CON CARBOPLATINO-VINCRISTINA-FLUVASTATINA PARA EL TRATAMIENTO DE LOS TUMORES DEL TALLO CEREBRAL EN Niños.”

Después de haber leído y discutido la información presentada en esta hoja de consentimiento.

Atentamente.

(Padre o tutor)

(Madre)

(Testigo)

(Testigo)

Dr. J Enrique López Aguilar
Médico Oncólogo Pediatra

Dra Yael Rocha Moreno.
Residente de 4 año de Pediatría.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE PEDIATRIA C.M.N. SIGLO XXI

Carta de Asentimiento

Médico Responsable: Dr J Enrique López Aguilar.

México, DF a _____ de _____ de _____.

Nuestro nombre es Dr. Enrique López Aguilar y Dra. Yael Rocha y nuestro trabajo consiste en investigar y tratar pacientes con Tumores. Queremos saber si esta nueva quimioterapia puede aumentar mas el tiempo de vida en niños con tumores de cerebro como tu, y creemos que esta investigación ayudará a poder decir eso. Te invitamos a tomar parte de este estudio de investigación. Hemos discutido esta investigación con tus padres y ellos saben que te estamos preguntando si aceptas participar.

Este tratamiento es similar al utilizado en pacientes con tu enfermedad, solo que en dosis mas bajas y necesitaras tomar medicamentos todos los días del mes, y te aplicaran tratamiento por la vena dos veces al mes, durante el tratamiento, puedes sangrar, sentir dolor en estomago, o fiebre. Pero estaremos vigilándote estrechamente por nosotros. Si algo inusual te ocurriese, necesitamos saberlo y estas libre de llamarnos en cualquier momento con tus preocupaciones o preguntas.

Si vas a participar en la investigación, tus padres, también tienen que aceptarlo. Puedes discutir cualquier aspecto de este documento con tus padres o amigos o cualquier otro con el que te sientas cómodo. Puedes decidir participar o no después de haberlo discutido. No tienes que decidirlo inmediatamente.

Puede que haya algunas palabras que no entiendas o cosas que quieras que te las expliquemos mejor porque estás interesado o preocupado por ellas.

No gastaran tus padres dinero por este tratamiento, ni se te dará algún regalo o dinero por participar en el estudio, No diremos a otras personas que estas en ésta investigación y no compartiremos información sobre ti a nadie que no trabaje en el estudio de investigación. Cuando la investigación finalice, se te dirá a ti y tus padres los resultados. La información sobre ti, recogida por la investigación será retirada y nadie sino los investigadores podrán verla. Cualquier información sobre ti tendrá un número en vez de su nombre.

No es obligatorio que participes en esta investigación. Nadie se enfadará o molestará contigo si dices que no. Eres libre de tomar la decisión. Puedes pensar en ello y responder más tarde si quieres. Puedes decir "si" ahora y cambiar de idea más tarde y también estará bien.

“Sé que puedo elegir participar en la investigación y Sé que puedo retirarme cuando quiera. He leído esta información (o se me ha leído la información) y la entiendo. Me han respondido las preguntas y sé que puedo hacer preguntas más tarde si las tengo. Entiendo que cualquier cambio se discutirá conmigo. Acepto participar en la investigación”.

_____ (iniciales del niño/menor).

Nombre del niño/a _____

Firma del niño/a: _____

Fecha: _____

Día/mes/año

“He sido testigo de la lectura exacta del documento de asentimiento al participante potencial y el individuo ha tenido la oportunidad de hacer preguntas. Confirmando de que ha dado su asentimiento libremente”.

Nombre del testigo (diferente de los padres) _____ Y Huella dactilar del niño/menor

Firma del testigo _____.

Fecha _____.

Día/mes/año

Copia dada al participante _____ (iniciales del investigador/asistente)

El Padre/madre/apoderado ha firmado un consentimiento informado _Si _No

(iniciales del

Investigador/asistente)

ANEXO 2

CRITERIOS PARA LA EVALUACION DE TOXICIDAD POR QUIMIOTERAPIA

<i>Tipos de toxicidad</i>	Grado 0	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Alérgica	Ausente	Edema	Broncoespasmo sin necesitar terapia parenteral	Broncoespasmo	anafilaxia
CARDIACA Ritmo Función Pericarditis	Ausente Ausente Ausente	Taquicardia sinusal, >110 en reposo Asintomático pero con signos cardiacos anormales Derrame asintomático	PVC unifocal arritmia atrial Disfunción sintomática pasajera sin necesitar tratamiento Sintomático, no requiere punción	PVC multifocal Disfunción sintomática con respuesta al tratamiento Taponade requiere punción	Taquicardia ventricular Disfunción sintomática sin respuesta al tratamiento Taponade, requiere cirugía
Cutánea Cabello	Ausente Nada	Eritema Perdida mínima	Descamación seca, vesiculación prurito Alopecia moderada en parches	Descamación humedad, ulceración Alopecia reversible total	Dermatitis exfoliativa, necrosis necesitando cirugía Alopecia irreversible
Infección (especificar sitio)	Nada	Infección leve	Infección moderada	Infección grave	Infección grave con hipotensión
GASTROINTESTINAL Bilirrubinas Transaminasas (TGO/TGP) Fosfatasa alcalina Oral Nausea/vómito Diarrea	<1.25xN** <1.25xN** ausente ausente ausente	1.26-2.5 x N 1.26-2.5 x N 1.26-2.5 x N irritación, eritema náusea transitoria < 2 días	2.6-5 x N 2.6-5 x N 2.6-5 x N eritema, úlcera, indigestión sólida vómito transitorio tolerable > 2 días	5.1-10 x N 5.1-10 x N 5.1-10 x N úlceras, requiere dieta líquida vómito requiere terapia intolerable requiere terapia	>10 x N >10 x N >10 x N imposible la alimentación vómito incontrolable hemorragia deshidratación

HEMATOLÓGICA					
Hemoglobina(g/100 ml)	>11.0	9.5 – 10.9	8.0-9.4	6.5-7.9	< 6.5
Leucocitos (1000/mm ³)	>4.0	3.0-3.9	2.0-2.9	1.0-1.9	<1.0
Granulocitos	>2.0	1.5-1.9	1.0-1.4	0.5-0.9	<0.5
Plaquetas(1000/m ³)	>100	75-99	50-74	25-49	>25
Hemorragia	ausente	petequias	perdida sanguínea leve	perdida sanguínea considerable	perdida sanguínea debilitante
NEUROLÓGICA					
Estado de conciencia	Alerta	Letargo transitorio	Somnolencia,>50 % del tiempo en vigilia	Somnolencia,<50 % del tiempo en vigilia	Coma
Periférica	Ausente	Parestesias y/o disminución de reflejos tendinosos	Parestesias graves y/o debilidad ligera	Parestesias intolerables y/o pérdida marcada de función motora	Parálisis
RENAL, VESICAL					
Urea, BUN	<1.25 x N	1.26-2.5 x N	2.6-5 x N	5.1-10 x N	>10 x N
Creatinina	<1.25 x N	1.26-2.5 x N	2.6-5 x N	5.1-10 x N	>10 x N
Proteinuria	ausente	<0.3g/100 ml	0.3-1.0 g/100 ml	>1.0g/100 ml	síndrome nefrótico
Hematuria	ausente	microscópica	macroscopica	macroscopica coágulo	uropatía obstructiva
PULMONAR	Ausente	Síntomas leves	Diseña esfuerzo	Diseña en reposo	Requiere reposo completo en cama
Fiebre (inducida por droga)	Ausente	<38C	38 C – 40 C	> 40 C	Fiebre con hipotensión
Dolor (asociado al tratamiento)	Ausente	Ligero	Moderado	Grave	Incontrolable

ESCALA DE KARNOFSKY

Actividades	Puntuación	Equivalente físico
Normal, sin quejas, faltan indicios de enfermedad	100	Capaz de trabajo y actividad normales, sin necesidad de cuidados especiales.
Llevar a cabo una actividad normal con signos o síntomas leves	90	
Actividad normal con esfuerzo. Algunos signos o síntomas morbosos	80	
Capaz de cuidarse, incapaz de actividad normal o trabajo activo	70	No apto para el trabajo. Capaz de vivir en la casa, satisfacer la mayoría de sus necesidades. Necesita una ayuda de importancia variable.
Requiere atención ocasional, pero es capaz de satisfacer la mayoría de sus necesidades	60	
Necesita ayuda importante y asistencia médica frecuente	50	
Incapaz, necesita ayuda y asistencia especiales	40	Incapaz de satisfacer sus necesidades, necesita asistencia equivalente a la de un hospital. La enfermedad puede agravarse rápidamente.
Totalmente incapaz, necesita hospitalización y tratamiento de soporte activo	30	
Gravemente enfermo. Tratamiento activo necesario	20	
Moribundo, irreversible	10	
Muerto.	0	
		Muerto