



Instituto Mexicano del Seguro Social
Centro Médico Nacional Siglo XXI
Hospital de Oncología
Servicio de Oncología Médica



“Perfil de seguridad con esquema de docetaxel trisemanal en pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a castración mayores de 75 años. Experiencia de la UMAE H. Oncología CMN Siglo XXI”

TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL TITULO DE LA ESPECIALIDAD DE ONCOLOGIA MEDICA

PRESENTA:

Dra. María de la Luz García Tinoco
Médico Adscrito al servicio de Oncología Médica, Hospital de Oncología
mariadelaluz_g@yahoo.com.mx
56276960

Tutores:

Dr. Marcos Gutiérrez de la Barrera
Jefe de la División de Investigación, Hospital de Oncología
marcos.gutierrezb@imss.gob.mx
56276960

Dr. Samuel Rivera Rivera
Médico Adscrito al Servicio de Oncología Médica Hospital de Oncología
samuelri13@yahoo.com
56276900



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

AGRADECIMIENTOS:

A mi hija Sara Zuleyka

A mi madre Maria de la Luz Tinoco Corona

A mi padre Herminio Garcia Albarran

A mis hermanos Rosa Laura, Herminio, Margarita, Maria Auxilio, Francisco Javier y Maria Isabel

A mis amigos, especialmente Manuel Corral.

A mis Maestros.

ÍNDICE

1. Antecedentes	4
2. Planteamiento del Problema	9
3. Justificación	10
4. Objetivos	11
5. Material y Métodos	12
6. Criterios de Selección	13
7. Definición operacional de variables	14
8. Procedimientos	18
9. Recursos	18
10. Aspectos Éticos	19
11. Resultados	20
12. Discusión	22
13. Bibliografía	25
14. Anexos	29

ANTECEDENTES.

El cáncer de próstata es una enfermedad de adultos mayores, y representa la segunda neoplasia maligna más frecuente en el mundo occidental después del cáncer pulmonar y es la causa más común de muertes por cáncer en el hombre ¹. Se considera una enfermedad lentamente progresiva que ocasiona el 39% de la mortalidad por cáncer. Para el 2012 en los Estados Unidos el número de nuevos casos fue de 241, 740 siendo el 29% de los casos nuevos de cáncer en varones y se estiman 28,170 defunciones para el 2012 ². En 2008, el cáncer de próstata se colocó como el tipo de cáncer de mayor prevalencia en México, según cifras de Globocan, que concentra las estadísticas generadas por la Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer y la Organización Mundial de la Salud. En el 2009, el 9.3% de los pacientes con dicho padecimiento tenía entre 70 a 74 años de edad, mientras que el 19.7% era mayor de 80 años, según el INEGI. En México, representa la primera causa de muerte (en el hombre) por cáncer con una tasa de mortalidad de 13 x 100,000 habitantes (0.0132). Como causa de muerte por cáncer en la población general el cáncer de próstata pasó del lugar cinco en el 2000 (con el 6.6% del total de muertes por cáncer en México) al lugar tres (con el 7.3% del total de muertes por cáncer en México) en el año 2010. En el IMSS, se encuentra como la tercera causa de muerte por cáncer en el año 2010 (después del cáncer de pulmón y cáncer de mama) reportándose un total de muertes de 2 245 (1 729 en el 2000)^{3,4,5}.

La mayoría de las muertes por cáncer de próstata son resultado de la enfermedad metastásica resistente a la castración (definiéndose ésta como la enfermedad que cumple los siguientes criterios : 1) Concentración sérica de testosterona de castración (testosterona < 50 ng/dl o < 1,7 nmol/l) , 2) Tres aumentos consecutivos del PSA, con una semana de diferencia, que dan lugar a dos incrementos del 50% con respecto al nadir, con un PSA > 2 ng/ml , 3) Retirada de antiandrógenos durante al menos 4 semanas o 4) Progresión del PSA, a pesar de manipulaciones hormonales consecutivas ^{6,7,8,9}.

La indicación más apropiada para el inicio de quimioterapia es el escenario de pacientes con cáncer de próstata resistente a castración y con metástasis

sintomáticas ^{13,14,15} independiente de la edad, dolor o estado de PSA al inicio de la enfermedad metastásica.^{16,17,18,19.}

Hasta hace pocos años, el cáncer de próstata era considerado resistente a la quimioterapia y fue hasta mediados de la década de los 90's, donde estudios basados en esquemas con mitoxantrona más prednisona mostraron tasas de respuesta objetiva del 10% al 20% y con una mediana de supervivencia que no rebasaba los 12 meses pero sin impacto en supervivencia global, mostrado así que la quimioterapia solo tenía un papel en el tratamiento paliativo del CPMRC ^{10,11,12}

En el 2004, dos grandes estudios fase III, el TAX 327 y el SWOG 99-16 mostraron un beneficio estadísticamente significativo en la tasa de respuesta objetiva y tasa de respuesta por PSA tratamiento basado en docetaxel comparado con la mitoxantrona para hombres con CPMRC ^{13,14}. En el estudio TAX-327, 1006 hombres con CPMRC vírgenes a quimioterapia fueron aleatorizados a tres brazos de tratamiento: docetaxel trisemanal (D3) a 75 mg/m² cada 3 semanas, o docetaxel semanal (D1) a 30 mg/m² semanal o mitoxantrona (MTx) a 12 mg/m² cada 3 semanas. A un seguimiento de 21 meses (la mediana de tiempo para alcanzar una respuesta es de 44 días), los hombres que recibieron D3 tenían mediana de supervivencia de 18.9 meses comparada con 17.4 meses para el esquema de D1 y de 16.5 meses para el esquema de MTx, beneficio que se mantuvo a los 3.5 años de seguimiento.¹³ En ambos brazos de docetaxel hubo mayor tasa de respuesta bioquímica con disminución del antígeno prostático específico (APE): 45% para D3 y 48% para D1 vs 32 % para MTx; y una mayor tasa de respuesta en cuanto a control del dolor del 35% para D3 y 31% para D1 vs 22 % para MTx. La neutropenia grado 3 o 4 fue mas común en D3 (32% vs 2% con D1 y 22 % con MTx). La infección asociada a neutropenia fue rara en los 3 regímenes (3% para D3, 0% para D1, y 2% para MTx). El abandono de tratamiento debido a efectos adversos también fue poco común con los 3 regímenes (11% para D3, 16% para D1, y 10% para MTx) ¹³.

En pacientes ancianos es particularmente difícil la decisión debido a que frecuentemente este grupo de pacientes se excluye de los ensayos clínicos. Dado

la creencia de una mayor toxicidad en este grupo de pacientes, muchos centros oncológicos han modificado sus esquemas de tratamiento a fin de evitar una mayor toxicidad, pero a costa de menor eficacia.

En un estudio llevado por Shepard et al, presentado en abstract en ASCO 2010, un estudio prospectivo, donde se analizaron 26 pacientes mayores de 74 años de edad, los cuales recibieron docetaxel trisemanal, tenían ECOG entre 0 a 3 (mediana de 1), enfermedad ósea y visceral 22 y 11 pacientes respectivamente). Hubo 9 retrasos de tratamientos, y en 6 pacientes se redujo la dosis. Los pacientes mayores de 80 años recibieron una mediana de 4 ciclos. El beneficio clínico se observó en el 50% de los pacientes con una reducción del 50% o más del APE, la respuesta radiológica por TAC o Gamagrama óseo en el 61 y 64% respectivamente y enfermedad progresiva en 15% y 27%, respectivamente. No hubo muertes asociadas al tratamiento, sin embargo los pacientes hospitalizados por toxicidad fueron 9 (34%); entre las causas de hospitalización están la fiebre neutropénica, diarrea y deshidratación. La discontinuidad del tratamiento por toxicidad fue en 7 pacientes (mediana de 5 ciclos) y por progresión de la enfermedad o por falta de beneficio clínico en 7 pacientes (mediana de 3 ciclos). La mediana de SG fue de 9.6 meses²².

En otro estudio, un análisis por subgrupo derivado del estudio TAX 327, donde Seruga et al, compararon 3 subgrupos de acuerdo a la edad: (pacientes < 65 años, pacientes entre 65 a 74 años y aquellos >75 años); este último subgrupo compuesto por 207 pacientes a los cuales se le administró los tres regímenes de tratamiento que, comparados con los otros dos subgrupos, tenían peor estado funcional (ECOG 2 o mayor en el 18% vs 6% en menores de 65 años y 16% en los de 65-74 años), mayor enfermedad visceral (27% vs 18% en menores de 65 años y 24% en los pacientes entre 65 y 74 años) y mayor determinación del APE basal (93% en los mayores de 75 años vs 82% en los menores de 65 años y 89% en los de 65-74 años). En cuanto a la respuesta por PSA no hubo diferencias en cuanto a la respuesta (44%, 48% y 43% en los menores de 65, en los pacientes entre 65 y 74 años y en aquellos mayores de 75 años) así como respuesta al dolor (34%, 38% y 28% respectivamente) ni tampoco en la respuesta tumoral (17%, 7% y 13%

respectivamente). La mediana de SG sin diferencias por grupo de edad (20 meses, 19 meses y 19 meses). En cuanto a toxicidad los pacientes mayores de 75 años, tuvieron mayor tasa de infección comparados con los otros dos grupos de edad (42% en los mayores de 75 años vs 24% en los menores de 65 años y 35% en los pacientes entre 65 y 74 años con $p:0.03$). En los hombres mayores de 75 años, hubo mayor tasa de infección y diarrea de cualquier grado con los esquemas de docetaxel trisemanal y semanal comparados con mitoxantrona, (42%, 45% y 21%; $p=0.005$, y 40%, 42% y 10%; $p < 0.001$, respectivamente). Los pacientes con esquema de Docetaxel trisemanal y semanal tuvieron mas reducciones de dosis y discontinuidad de tratamientos debidos a toxicidad comparados con los pacientes en el grupo de mitoxantrona pero con una tendencia de mejor eficacia con docetaxel trisemanal (no significativo)²³.

Otro estudio llevado por Takaha et al, presentado en abstract en ASCO 2011, donde se evaluó la eficacia y seguridad del docetaxel en 51 pacientes, donde 20 pacientes eran mayores de 75 años y 31 pacientes menores de 75 años con CPMRC, recibieron docetaxel a dosis de 70 mg/m² SC cada 3 semanas en combinación con prednisona o estramustina. La mediana de edad fue de 72 años (rango entre 55-88). La mediana de dosis intensidad relativa para ambos grupos fue de 0.84 sin diferencia estadísticamente significativa, mientras que la mediana de dosis intensidad y el número de ciclos de tratamiento del grupo más joven y el grupo de mayores fue de 14.6 vs 12.3 mg/m²/semana ($P=0.021$), y 9 vs 8 ciclos ($P=0.15$), respectivamente. En el grupo de pacientes mayores de 75 años, la tasa de respuesta por APE fue 50%, la mediana de tiempo a la progresión bioquímica fue de 7.5 meses y la mediana de tiempo de supervivencia fue de 15.5 meses sin diferencias significativas comparado con el grupo de los menores de 75 años. No hubo diferencias significativas en la incidencia de eventos adversos grados 3 o 4 en ambos grupos ²⁴.

Un estudio retrospectivo, realizado en nueve centros oncológicos de Francia llevado por Italiano et al, revisaron retrospectivamente a 175 pacientes mayores de 75 años de edad, los cuales fueron tratados con diferentes regimenes de

quimioterapia con docetaxel, tomándose como esquema estandar el docetaxel aplicado de manera trisemanal, y como esquemas adaptados otras modalidades en la frecuencia de aplicación del docetaxel. La mediana de edad de los pacientes fue de 78 años. El 54% recibió el esquema estándar y el 46% el esquema adaptado. Los pacientes mayores de 80 años y aquellos con un peor estado funcional (ECOG \geq o igual a 2) recibieron en su mayoría esquemas adaptados. En cuanto a la toxicidad los pacientes con esquema estándar tuvieron más neutropenia grado 3 y 4 y neutropenia febril ($p=0.004$) que los pacientes en el regimen adaptado, sin embargo los pacientes con el regimen adaptado tuvieron más eventos no hematológicos como fatiga y diarrea ($p=0.02$), así como mayor tasa de abandono temprano en el tratamiento (30% para el adaptado y 8% para el estandar $p=0.0005$). La incidencia de eventos adversos severos se correlacionó con el ECOG igual o mayor de 2, ($p=0.0045$) y a la presencia de metástasis viscerales ($p=0.0012$) pero no con la edad (mayores de 80 años), comorbilidades, PSA basal o tipo de regimen (no significativo). La mediana de SLP fueron 7.4 meses y la mediana de SG fue de 15 meses.²⁵

De acuerdo a la International Society of Geriatric Oncology (SIOG), el árbol de decisiones para cáncer de próstata resistente a castración va a depender del estado de salud del individuo más que de la edad cronológica^{27,28}.

Por lo tanto, no solo se debe tomar en cuenta la edad cronológica, sino que las decisiones del tratamiento se deben basar en varios parámetros que incluyen: evaluación de las comorbilidades, dependencia de las actividades diarias en el hogar, dependencia de las actividad en la vida de comunidad y estado nutricional. Los pacientes ancianos con buen estado funcional deben recibir el tratamiento estandar. Los pacientes vulnerables deberían de recibir el tratamiento estándar una vez tratada esa condición comórbida reversible. El papel de la quimioterapia en pacientes frágiles (aquellos con deterioro irreversible) es incierto y en estos pacientes un régimen adaptado puede ser considerado. La quimioterapia no está indicada en pacientes con enfermedad terminal y el tratamiento es sintomático^{26,27,28}.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La quimioterapia con docetaxel trisemanal, es desde el año 2004, el tratamiento estándar de primera línea para pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a castración, independientemente de la edad.

Los pacientes ancianos, generalmente son excluidos de los ensayos clínicos, debido a la creencia de que son más susceptibles a presentar una mayor toxicidad que la población de menor de 75 años, probablemente debido a la baja reserva medular, mal estado de desempeño y mayor número de comorbilidades.

En la UMAE 611 H. Oncología CMN SXXI, la población geriátrica con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración va en aumento, por lo que se desea conocer ¿Cuál es la seguridad del docetaxel trisemanal en pacientes mayores de 75 años con cáncer de próstata metastásico resistente a castración atendidos en esta UMAE?

JUSTIFICACIÓN.

A nivel mundial, la incidencia del cáncer en general está en aumento y más del 30% de los pacientes diagnosticados cada año con cáncer son mayores de 75 años. Esta tendencia demográfica ha llevado al desarrollo de programas de oncología geriátrica dedicados al manejo del cáncer en los pacientes ancianos. Más del 40% de los casos de cáncer de próstata son diagnosticados después de los 75 años de edad. La mayoría de las muertes por cáncer de próstata son resultado de la enfermedad metastásica resistente a castración.

El objetivo de este estudio es conocer los resultados de la seguridad del tratamiento con docetaxel trisemanal en pacientes mayores de 75 años con cáncer de próstata metastásico resistente a castración que han sido atendido en la UMAE H. Oncología CMN Siglo XXI.

OBJETIVOS

Objetivo primario.

Evaluar la seguridad (toxicidad grado 3 y 4) del tratamiento con esquema de Docetaxel trisemanal en pacientes mayores de 75 años con cáncer de próstata metastásico atendidos en la UMAE H. Oncología

Objetivos secundarios

Evaluar la respuesta bioquímica (reducción de mas del 50% de APE) con el tratamiento de Docetaxel trisemanal en la población de estudio.

Evaluar el tiempo a la falla al tratamiento (definiendose éste como el tiempo desde el inicio del tratamiento hasta la discontinuación del tratamiento por cualquier causa, incluyendo enfermedad progresiva, toxicidad del tratamiento, preferencias del paciente o muerte)

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño

Cohorte histórica

Lugar de Estudio.

Servicio de Oncología Médica de la UMAE H. Oncología CMN Siglo XXI

Universo de estudio

Pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma de próstata metastásico resistente a castración, mayores de 75 años de edad y que recibieron tratamiento de quimioterapia con docetaxel trisemanal en la UMAE H.Oncología CMN Siglo XXI.

Tipo de muestreo y tamaño de la muestra

Una serie de casos consecutivos atendidos en el periodo comprendido del 2005 al 2010.

Criterios de selección

Inclusión

1. Edad mayor de 75 años
2. Diagnóstico de adenocarcinoma de próstata metastásico refractario a castración, definido por:
 - a) Concentración sérica de testosterona de castración (testosterona < 50 ng/dl o < 1,7 nmol/l)
 - b) Tres aumentos consecutivos del PSA, con una semana de diferencia, que dan lugar a dos incrementos del 50% con respecto al nadir, con un PSA > 2 ng/ml
 - c) Retirada de antiandrógenos durante al menos 4 semanas o
 - d) Progresión del PSA, a pesar de manipulaciones hormonales consecutivas
3. Atendidos en el servicio de Oncología Médica de la UMAE H. Oncología y que hayan recibido quimioterapia con docetaxel trisemanal.
4. Que cuenten con expediente clínico completo.

Definición Operacional de las variables de estudio.

VARIABLES

Características de la población.

1. **Edad:** Definición : periodo de vida de una persona transcurrido desde su nacimiento a la fecha de evaluación, medida en años e identificada por el agregado de número de seguridad social en el expediente. Escala de medición cuantitativa discreta. Se mide en años
2. **Antígeno prostático específico:** Proteína elaborada por la próstata que se encuentra en la sangre. Las concentraciones de antígeno prostático específico en la sangre pueden ser más altas que lo normal en los hombres que tienen cáncer de próstata, hiperplasia prostática benigna (HPB), o infección o inflamación de la próstata. También se llama APE
3. **Enfermedad visceral:** Enfermedad metastásica de cualquier localización distinta al hueso por el cáncer de próstata (p. Ej hígado, SNC, pulmón)
4. **Número de sitios metastásicos:** número de sitios con metástasis de adenocarcinoma de próstata.
5. **Estado de desempeño (ECOG): Definición:** Escala de evaluación del estado funcional o desempeño de un paciente con cáncer, medida de acuerdo a la escala emitida por el Grupo Oncológico Cooperativo del Este (ECOG) conforme el anexo 1. Categorías: ECOG 0 paciente asintomático; ECOG 1 paciente sintomático que no le impiden realizar su trabajo, ni las actividades de la vida diaria, ECOG2 paciente no es capaz de desarrollar su trabajo, los síntomas lo obligan a permanecer en cama varias horas del día; ECOG 3 paciente permanece en cama más de la mitad del día; ECOG 4 paciente permanece encamado el 100% del día, necesita ayuda para todas las actividades diarias; ECOG 5 paciente

esta moribundo a pocas horas de morir. **Escala de medición:**
Cualitativa ordinal

6. **Esquema de quimioterapia:** Tratamiento oncológico con sustancias químicas, que poseen cierta toxicidad celular para el control sistémico antineoplásico, administradas en el cáncer de próstata metastático resistente a castración, con la finalidad de disminuir síntomas, y antígeno prostático específico así como mejorar la sobrevida global. El tratamiento se administra con Docetaxel 75 mg/m² cada 21 días .
7. **Comorbilidades:** enfermedades asociadas distintas al padecimiento oncológico.

VARIABLES DE RESPUESTA

Respuesta bioquímica: Disminución del APE de un 50% o mayor del basal.

VARIABLES DE TOXICIDAD

Náusea: trastorno del aparato digestivo, caracterizado por ganas de vomitar, que termina o no por el vómito, secundario a la paliación de medicamentos antineoplásicos (en este caso). Se tomará como efecto adverso severo si la toxicidad es grado 3 o 4 . Cualitativa. Ordinal. Unidad de medición: 0= G0, 1=G1, 2=G2, 3=G3, 4=G4

Vómito: Trastorno del aparato digestivo , caracterizado por la expulsión por la boca, con mas o menos esfuerzo, del contenido del estomago y del esófago, secundarios a la quimioterapia. Se tomará como efecto adverso severo si la toxicidad es de grado 3 o 4. Cualitativa. Ordinal. Unidad de medición: 0= G0, 1=G1, 2=G2, 3=G3, 4=G4

Diarrea. trastorno del aparato digestivo, caracterizado por evacuaciones repetidas de deyecciones líquidas, de consistencia, olor y coloración variables según la naturaleza de la enfermedad que la provoca, en este caso secundaria a la aplicación de los medicamentos antineoplásicos. Se tomará como efecto adverso severo si la toxicidad es de grado 3 o 4. Cualitativa. Ordinal. Unidad de medición: 0= G0, 1=G1, 2=G2, 3=G3, 4=G4

Toxicidad neurológica: Efectos adversos en sistema nervioso central y periférico causados por agentes citotóxicos. Cualitativa ordinal. De 0 a 4.

Neuropatía periférica. Se trata del daño neurológico más frecuente, aparece por alteraciones en las fibras de conducción nerviosa, lo que lleva a la pérdida de sensibilidad (posicional, vibratoria, dolorosa y/o térmica) generalmente en las extremidades (característicamente distribución en guante y calcetín). Los pacientes lo describen como presencia de hormigueos (parestesias) en dedos de manos y pies, que conforme progresan se tornan dolorosas (disestesias). Cualitativa ordinal. De 0 a 4.

Fatiga. Cansancio crónico relacionado con la terapia para el cáncer mejora después de la terminación del tratamiento, pero hay un cierto grado de cansancio que puede continuar durante meses o años después de concluir el tratamiento. Cualitativa ordinal.

Reacción de hipersensibilidad o reacciones infusionales, reacciones que aparecen durante la infusión del tratamiento y consisten en la aparición de fiebre y escalofríos, asociándose en ocasiones a náuseas, vómitos, cefalea, dolor en la zona tumoral, rigidez, disnea, rash y astenia. Se producen por la sensibilización inmunológica frente al fármaco.

Infección. Invasión y multiplicación de gérmenes en el cuerpo. Los gérmenes pueden ser bacterias, virus, hongos con forma de levadura, hongos u otros microorganismos.

Fiebre. Aumento de la temperatura corporal mayor a 38.3 grados centígrados generalmente causado por una enfermedad y que puede aparecer como efecto secundario directo de los fármacos administrados, o asociada a una infección producida por el descenso de la cifra de neutrófilos secundaria a la quimioterapia, siendo esta la causa más frecuente de fiebre en los pacientes en tratamiento con quimioterapia.

Toxicidad hematológica. Efecto de mielosupresión que ejercen los quimioterápicos produciendo disminución de las células sanguíneas, al actuar sobre la maduración y proliferación de sus células precursoras. Se puede manifestar como anemia, leucopenia, trombocitopenia.

Anemia. Es la privación de la sangre o insuficiencia hemática; se manifiesta por la disminución aparente o real del número de eritrocitos y el descenso de la cifra de hemoglobina, en este caso secundaria a los medicamentos antineoplásicos. Cualitativa. Ordinal. Unidad de medición: 0=G0, 1=G1, 2=G2, 3=G3, 4=G4

Leucopenia. Es la disminución de leucocitos por debajo de la cifra normal que es 3000, en este caso secundaria a los medicamentos antineoplásicos. Cualitativa. Ordinal. Unidad de medición: 0= G0, 1=G1, 2=G2, 3=G3, 4=G4

Trombocitopenia. Es la disminución de plaquetas por debajo de la cifra normal que es de 100,000, este caso secundaria a los medicamentos antineoplásicos. Cualitativa. Ordinal. Unidad de medición: 0= G0, 1=G1, 2=G2, 3=G3, 4=G4

EL grado de toxicidad asociada a quimioterapia clasificada de acuerdo a escala de CTC 3.0

PROCEDIMIENTOS

Los casos fueron identificados a través del censo de pacientes de atención en la consulta externa del servicio de Oncología Médica verificando los criterios de selección establecidos. La información generada a partir de las variables medidas fué capturada en el programa estadístico SPSS versión 20 (*Statistical Package for the Social Sciences*) hoja de registro de datos e integrar una base de datos. Se efectuó el análisis estadístico descriptivo con medidas de tendencia central y un análisis bivariado en búsqueda de asociación de variables.

RECURSOS

1. Humanos

Personal de archivo y el equipo médico del Hospital de Oncología.

Autor: Dra. María de la Luz García Tinoco

Tutores: Dr. Marcos Gutiérrez de la Barrera (diseño inicial), Dr. Samuel Rivera Rivera, Dr. Gabriel González Ávila.

2. Físicos

El estudio se llevó cabo en la UMAE H. Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI IMSS, por lo cual se utilizó la infraestructura del mismo.

3. Financieros

La información se obtuvo de los reportes de patología, de los expedientes físicos y electrónicos y no se requirió información adicional por lo cual no se solicitó ningún tipo de financiamiento.

ASPECTOS ÉTICOS

La propuesta de estudio mantiene el apego a los criterios éticos definidos por la Declaración de Helsinki.

Por su carácter observacional, analítico, y retroactivo no se requirió de hoja de consentimiento informado.

RESULTADOS.

En el periodo comprendido del año 2005 al año 2010, fueron identificados mediante el censo hospitalario, 423 pacientes con cáncer de próstata metastásico, de los cuales 183 fueron mayores de 75 años y de éstos solo 28 pacientes recibieron quimioterapia, siendo 22 los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión. Estos 22 pacientes mayores de 75 años (rango de edad fue de 75 a 82 años) tenían diagnóstico de cáncer de próstata metastásico resistente a la castración recibieron tratamiento con esquema de docetaxel trisemanal primera línea. La mediana de ECOG fue de 1 (intervalo entre 0-2, solo un paciente tenía ECOG 0). Veintidos pacientes (100%) tenían metástasis óseas, 5 pacientes tenían metástasis ganglionares y solo 4 pacientes (18.2%) tenían metástasis viscerales. El dolor fue el síntoma predominante en todos los pacientes. De los 22 pacientes, 13 pacientes (59.1%) tenían una o dos comorbilidades, las más frecuentes fueron Hipertensión arterial sistémica en 9 pacientes (40.9%) y diabetes mellitus en 7 pacientes (31.8%) y de estos pacientes, 5 tenían las dos comorbilidades (22.7%). De los 22 pacientes (100%) con enfermedad metastásica, 4 tuvieron enfermedad visceral (18.2%), los 22 tuvieron metástasis óseas y 17 pacientes tuvieron metástasis ganglionares (77.3%). De acuerdo al número de sitios metastásicos, quince pacientes tuvieron un sitio (68.2%), dos pacientes (9.1%) tuvieron 2 sitios y 5 pacientes (22.7%) tres sitios (ver tabla 1).

En cuanto al perfil de seguridad del tratamiento, la toxicidad hematológica grado 3 y 4 se manifestó en 6 pacientes (27.3%), de los cuales 4 pacientes (18.1%) presentaron leucopenia con neutropenia febril, 1 paciente (4.5%) anemia y otro

pacientes trombocitopenia (4.5%). La toxicidad no hematológica grado 3 y 4 en 5 pacientes (22.7%), principalmente diarrea en 2 pacientes (9%) (Ver tabla 2, 3 y 4).

Trece pacientes (59.1%) ameritaron reducción de dosis entre el 16 y 30% de la dosis inicial y 6 pacientes (27.3%) tuvieron retardos en el tratamiento secundarios a toxicidad. Hospitalizaciones por toxicidad en 4 pacientes (18.2%). En nuestra población de estudio no se reportaron defunciones relacionadas a la administración del tratamiento (tabla 5). En general, el número de ciclos administrados fue una media de 9.27 (mínimo 2 y máximo 17).

El promedio de APE basal ($X \pm DE$) fue de 464.21 ± 755.20 ng/dl y el nadir ($X \pm DE$) 196.61 ± 475.48 . El promedio de días al nadir fue de 44.36 ± 37.44 . Hubo respuesta bioquímica (descenso del 50% o más del APE basal) en quince pacientes (68.2%), con un tiempo promedio al nadir de 57.59 días ± 28.5 y el número de ciclos administrados al nadir fue de 2.8 (tabla 6).

No hubo asociación de potenciales factores para respuesta bioquímica (tabla 7).

El tiempo a la falla (el tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento hasta la discontinuación del tratamiento por cualquier causa, incluyendo enfermedad progresiva, toxicidad del tratamiento, preferencias del paciente o muerte) fue una media de 261 días (mínimo de 55 a máximo de 545 días) con una DE 148.78.

Adendum:

El presente trabajo (en el cuál la idea original tenía como finalidad evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento con docetaxel trisemanal en pacientes mayores de 75 años) se tuvo que adecuar a valorar principalmente la seguridad, tiempo a la falla y respuesta bioquímica) debido a limitaciones en el desarrollo del presente trabajo, principalmente falta de datos en los expedientes clínicos, así como pérdida de estudios radiológicos, y pérdidas en el seguimiento de la mayoría de los pacientes, por lo cual no fue posible valorar la tasa de supervivencia ni la tasa de respuesta clínica o por imagen. Motivo por el cual se cambió su diseño inicial.

DISCUSION

El cáncer de próstata, es la segunda neoplasia más frecuente en los varones y su incidencia aumenta con la edad. La enfermedad metastásica resistente a la castración se ha considerado el estadio final del cáncer de próstata, donde el estándar actual de tratamiento de primera línea para los pacientes sintomáticos es la quimioterapia con docetaxel administrado de forma trisemanal. Hasta hace pocos años y aún en la actualidad, existe cierto temor para la administración de este esquema en pacientes ancianos (mayores de 75 años), teniéndose como hipótesis que este subgrupo de pacientes tiene una menor reserva medular o una mayor sensibilidad al docetaxel.

En el Hospital de Oncología no se analizó la seguridad del tratamiento con docetaxel trisemanal este subgrupo de pacientes, por lo que la finalidad de este estudio fue mostrar la experiencia en nuestro hospital.

En nuestro estudio, el porcentaje de toxicidad hematológica grado 3 y 4 fue de 27.1%, principalmente por leucopenia en el 18% , menor que la reportada por Shepard, donde la toxicidad hematológica por neutropenia e infección en estos pacientes fue alta (39%) con hospitalizaciones principalmente por neutropenia febril, diarrea e infección, sin embargo en este último estudio se incluyeron pacientes con ECOG de 3 (nuestro estudio en su mayoría se incluyeron pacientes con ECOG de 1) que quizá pudo influir en este resultado. La toxicidad no hematológica grado 3 y 4 se presentó en el 22% de nuestra población siendo la diarrea la más frecuente en el 9 %, muy por debajo de la reportada por el subgrupo de pacientes mayores de 75 años analizados en el TAX 327 que mostró una mayor tasa de infección y diarrea (42%) comparada con los pacientes menores, sin embargo, los pacientes mayores de 75 años tenían peor índice de desempeño (ECOG de 2 o mayor) comparados con menores de 75 años , así como casi un tercio de la población

tenía metástasis viscerales, los que, de acuerdo a análisis multivariados, son factores pronósticos independientes y quizá el estado funcional refleje una mayor tendencia a la toxicidad. Aún así, las diferencias en cuanto a la reducción de dosis y los retardos del tratamiento no fueron estadísticamente significativos cuando se comparó por subgrupo de edad en el TAX 327. En la revisión de Italiano, la incidencia de eventos adversos severos se correlacionó con el ECOG igual o mayor de 2, la presencia de metástasis viscerales, pero no con la edad (mayores de 80 años), comorbilidades, PSA basal o tipo de regimen (NS).

Con respecto a la respuesta bioquímica, en los pacientes de nuestro estudio se logró en un 68%, siendo semejante a la reportada por Italiano (70%) pero mayor a las reportadas por Shepard, Takaha y Seruga (43-50%); sin embargo, en estos estudios, no todos los pacientes fueron valorables para respuesta bioquímica.

Es evidente que existen limitaciones en nuestro estudio, debido principalmente a su carácter retrolectivo, con una muestra pequeña de pacientes, en donde en el periodo de estudio comprendido no fue el idóneo (dado que aun no se consideraba en el Hospital la primera línea con docetaxel para estos pacientes siendo tratados la mayoría con esteroides, bifosfonatos y mejores cuidados de soporte e incluso muchos de los pacientes no eran referidos a nuestro servicio siendo la principal causa la edad cronológica y el temor a la toxicidad) y el no ser un estudio prolectivo lo que nos impide saber si existe asociación de variables, contar solo con los datos obtenidos en el expediente y no la búsqueda intencionada de los mismos y poder obtener otros objetivos por la falta de seguimiento de los pacientes, tales como son de otros objetivos como la supervivencia global o la calidad de vida .

Hay suficiente evidencia de que una valoración geriátrica integral puede predecir la tolerancia a la quimioterapia, la morbilidad y la mortalidad en pacientes ancianos con cáncer más que la evaluación única del ECOG o número de comorbilidades.

Por lo tanto, las decisiones del tratamiento se deben basar en una evaluación geriátrica integral que incluya parámetros como comorbilidades, dependencia en las actividades diarias en el hogar, dependencia en las actividades en la vida de comunidad y el estado nutricional.

Los pacientes ancianos con buen estado funcional deben recibir el tratamiento estándar (esquema de docetaxel trisemanal). Los pacientes vulnerables deberían de recibir el tratamiento estándar una vez tratada una condición comórbida reversible. El papel de la quimioterapia en pacientes con deterioro irreversible es incierto y en estos pacientes un régimen adaptado como el docetaxel semanal puede ser considerado. La quimioterapia no está indicada en pacientes con enfermedad terminal y el tratamiento en este punto es sólo sintomático.

El tratamiento estándar actual en la UMAE Hospital de Oncología en pacientes mayores de 75 años, no es diferente al de los pacientes menores a esta edad, y el cual ha aumentado, por lo que es importante explorar de manera prolectiva cual es el beneficio en términos de supervivencia global, supervivencia libre de progresión, calidad de vida, así como valoración de la toxicidad de una forma mas objetiva, asociación con con factores pronósticos, y poder realizar análisis multivariados y así poder obtener de una forma más válida de la experiencia de la UMAE en el tratamiento de primera línea de este grupo de pacientes.

Bibliografía

1. Yancik R. Cancer burden in the aged. An epidemiologic and demographic overview. *Cancer* 1997;80:1273–83.
2. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2012; 62: 10-29.
3. SUBSECRETARÍA DE PREVENCIÓN Y PROMOCIÓN DE LA SALUD, MÉXICO. <http://www.spps.gob.mx/noticias/1445-5-tipos-cancer-mas-afectan-mexicanos.html>
4. Aldaco Servide et al. Mortalidad por cáncer en México 2000-2010: el recuento de los daños. *Gaceta Mexicana de Oncología*. 2012; 11: 371-379
5. Jiménez et al, Guías de tratamiento primario en cáncer de próstata. *Cancerología* 6 (2011): 13 – 18.
6. Scher HI, Heller G. Clinical states in prostate cancer: toward a dynamic model of disease progression. *Urology* 2000;55:323–7.
7. Newschaffer CJ, Otani K, McDonald MK, et al. Causes of death in elderly prostate cancer patients and in a comparison nonprostate cancer cohort. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:613–21.
8. Dawson NA, Conaway M, Halabi S, et al. A randomized study comparing standard versus moderately high dose megestrol acetate for patients with advanced prostate carcinoma. *Cancer* 2000;88:825–34.
9. Hamberg P, Verhagen PC, de Wit R. When to start cytotoxic therapy in asymptomatic patient with hormone refractory prostate cancer? *Eur J Cancer* 2008;44:1193–7.
10. Tannock IF, Osoba D, Stockler MR, et al. Chemotherapy with plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative endpoints. *J Clin Oncol* 1996;14:1756–64.

11. Kantoff PW, Halabi S, Conaway M, et al. Hydrocortisone with or without mitoxantrone in men with hormone-refractory prostate cancer: results of the cancer and leukemia group B 9182 study. *J Clin Oncol* 1999;17:2506–13.
12. Ernst DS, Tannock IF, Winkler EW, et al. Randomized, double-blind, trial of mitoxantrone/prednisone and clodronate versus mitoxantrone/ and placebo in patients with hormone-refractory prostate cancer and pain. *J Clin Oncol* 2003;21:3335–42.
13. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 1502–12.
14. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1513–20
15. Berthold DR, Pond GR, Soban F, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study. *J Clin Oncol* 2008;26:242–5.
16. Fossa SD, Jacobsen A-B, Ginman C, et al. Weekly docetaxel and prednisolone versus prednisolone alone in androgen independent prostate cancer: a randomized phase II study. *Eur Urol* 2007;52:1691–8.
17. Minami H, Ohe Y, Niho S, et al. Comparison of pharmacokinetics and pharmacodynamics of docetaxel and cisplatin in elderly and non-elderly patients: Why is toxicity increased in elderly patients? *J Clin Oncol* 2004;22:2901–8.
18. Hurria A, Fleming MT, Baker SD, et al. Pharmacokinetics and toxicity of weekly docetaxel in older patients. *Clin Cancer Res* 2006;12:6100–5.
19. Tabernero J, Climent MA, Lluch A, et al. A multicentre, randomised phase II study of weekly or 3-weekly docetaxel in patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2004;15:1358–65.

20. Gervais R, Ducolone A, Breton JL, et al. Phase II randomised trial comparing docetaxel given every 3 weeks with weekly schedule as second-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Ann Oncol* 2005; 16:90–6.
21. Beer TM, Berry W, Wersinger EM, Bland LB. Weekly docetaxel in elderly patients with prostate cancer: efficacy and toxicity in patients at least 70 years of age compared with patients younger than 70 years. *Clin Prostate Cancer* 2003;2:167–72
22. Shepard D, Weil A, Garcia J, Dreicer D, Raghavan D. Efficacy and toxicity of docetaxel in elderly men with castrate-resistant metastatic prostate cancer. *J Clin Oncol* 28:15s, 2010 (suppl; abstr 4687).
23. Seruga B, Horgan A, Pond G, Alibhai H, Amir E, De Wit R, Eisenberger M, Tannock I. Tolerability and efficacy of chemotherapy in older men with metastatic castrate-resistant prostate cancer (mCRPC) in the TAX 327 trial. *J Clin Oncol* 29: 2011 (suppl; abstr 4530).
24. Takaha N, Okihara K, Kamoi K, Hongo F, Iwata T, Yano K, Ueda T, Takeuchi I, Yamada T, Kawauchi A, Miki T. Feasibility of tri-weekly docetaxel-based chemotherapy for elderly patients (age 75 and older) with castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 29: 2011 (suppl; abstr e15092)
25. Italiano A, Ortholan C, Oudard S, et al. Docetaxel-based chemotherapy in elderly patients (age 75 and older) with castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2009;55: 1368–76.
26. NCCN Practice Guidelines in Oncology: Prostate Cancer http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/prostate.pdf
27. Droz JP, et al. Background for the proposal of SIOG guidelines for the management of prostate cancer in senior adults. *Crit Rev Oncol Hematol* 2010; 73: 68-91

28. Droz JP, Balducci L, Bolla M, et al. Complete guidelines: Management of prostate cancer in older men: recommendations of a working group of the International Society of Geriatric Oncology. *BJU Int* 2010;106:462-9

ANEXOS

Tabla 1. Descripción de las características basales de 22 varones con adenocarcinoma de próstata metastásico resistente a castración mayores de 75 años. N= 22

Variable	n (%)
Edad (X ± DE) años	76.82 ± 2.04 (intervalo 75 a 82)
ECOG inicial	
0	1 (4.5)
1	12 (54.4)
2	9 (40.9)
Presencia de comorbilidades	13 (59.1)
Tipo de comorbilidades	
DM2	7 (31.8)
HAS	9 (40.9)
Cinco pacientes tuvieron ambas comorbilidades (22.7)	
Presencia de metastasis	
Viscerales	4 (18.2)
No viscerales	22 (100)
Oseas	22 (100)
Ganglionares	17 (77.3)
Número de sitios metastásicos	
1	15 (68.2)
2	2 (9.1)
3	5 (22.7)

TABLA 2**Toxicidad general de la población en estudio.**

Variable	Grado 1 y 2		Grado 3 y 4	
	No.	%	No.	%
Hematológica	6	27.3	6	27.1
No hematológica	22	100	5	22.7

n=22

TABLA 3**Toxicidad hematológica por el tratamiento de estudio**

Toxicidad	Cualquier grado		Grado 1 y 2		Grado 3 y 4	
	no.	%	No	%	no	%
Leucopenia	7	31.8	3	13.6	4	18.1
Anemia	7	31.8	3	27.2	1	4.5
Trombocitopenia	1	4.5	0	0	1	4.5

TABLA 4**Toxicidad no hematológica por el tratamiento de estudio**

Toxicidad no Hematológica	Cualquier grado		Grado 1 y 2		Grado 3 y 4	
	no.	%	no	%	no	%
Diarrea	10	45.4	8	36.3	2	9
Nausea	15	68.2	14	63.9	1	4.5
Neuropatía	11	50	10	45.4	1	4.5
EDEMA	10	45.4	9	40.9	1	4.5

TABLA 5

Variable	No. De pacientes	%
Retardos en el tratamiento por toxicidad	6	27.3
Disminución de dosis	13	59.1
Hospitalizaciones por toxicidad	4	18.2
Muertes asociadas al tratamiento	0	0

Tabla 6.	
Respuesta bioquímica en varones mayores de 75 años con adenocarcinoma de próstata metastásico resistente a la castración.	
APE (X ± DE) ng/dl	
Inicial	464.21 ± 755.20
Nadir	196.61 ± 475.48
Respuesta bioquímica (descenso de mas del 50% APE)	15 (68.2%)
Tiempo promedio al nadir (días)	44.36 ± 37.44 (intervalo 20 a 105)
Número de ciclos de docetaxel al nadir (mediana)	X 2.87 ± 1.11
Promedio del número de ciclos administrados en el total de pacientes (n:22)	9.2 (mínimo 2, máximo 17)

Tabla 7.				
Asociación de potenciales factores de respuesta bioquímica en 15 pacientes con adenocarcinoma de próstata metastásico resistente a la castración mayores de 75 años.				
Variable	N (%)	RR	IC 95%	Valor de p
Metástasis viscerales	4/15	.889	(.463-1.78)	1.00
Número de metastasis				
1	9/15 (60)	.700	(.419-1.16)	.350
Más de 2	6/15 (40)	1.429	(.856 – 2.38)	.350
ECOG				
0-1	10/15	1.325	(.719 – 2.66)	.376
≥ 2	5/15	.722	(.375 – 1.392)	.376

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Nombre
Número de seguridad social
Edad
Numero de comorbilidades
Nombre de las Comorbilidades
ECOG inicial
ECOG Final
Línea de tratamiento
Número de sitios metastásicos
Sitios de metástasis
Metastasis viscerales
Metástasis no viscerales
Síntomas iniciales
APE inicial
APE final
Respuesta bioquímica
Fecha de Inicio de tratamiento
Fecha de fin de tratamiento
Días de tratamiento
Dosis de docetaxel inicial
Dosis de docetaxel final
Número de ciclos
Reducción de dosis
Retardos en tratamiento
Motivo de retardos en el tratamiento
Hospitalizaciones por toxicidad
Fecha de suspensión de tratamiento
Motivo de suspensión de tratamiento
Toxicidad hematológicas grado 1 y 2
Toxicidad hematológica grados 3 y 4
Toxicidad no hematológica grado 1 y 2
Toxicidad no hematológica grado 3 y 4
Pasa a segunda línea

ESCALA DE EVALUACIÓN DE DESEMPEÑO FÍSICO [ECOG]

Eastern Cooperative Oncology Group

- **0** – Paciente totalmente asintomático y es capaz de realizar todas las actividades normales sin ninguna limitación.
- **1** – Paciente presenta síntomas, limitado para realizar una actividad física intensa, pero ambulatorio y capaz de realizar trabajos ligeros.
- **2** – Paciente ambulatorio y capaz de cuidar a sí mismo, pero incapaz de realizar ningún trabajo. Ambulante y despierto más del 50% de las horas de vigilia.
- **3** – Paciente necesita estar encamado más de la mitad del día por presencia de síntomas, capacidad limitada para los cuidados personales, encamado o confinado a una silla más del 50% de las horas de vigilia.
- **4** – Paciente permanece encamado el 100%, completamente incapacitado. No puede realizar los cuidados personales.
- **5** – Paciente moribundo o morirá en pocas horas.

TOXICIDAD RELACIONADA A TRATAMIENTO NCI COMMON TOXICITY CRITERIA (CTC) V3.0

TOXICIDAD HEMATOLOGICA

Evento adverso	1	2	3	4
Hemoglobina	<LIN -10.0 g/dL	8.0 -<10.0g/dL	6.5 -<8.0 g/dL	<6.5 g/dL
Leucocitos totales	<LIN -3000/mm ³	200-<3000/mm ³	1000-<2000/mm ³	<1000/mm ³
Neutrófilos	1500-<2000/mm ³	1000-<1500/mm ³	500-<1000/mm ³	<500/mm ³
Plaquetas	<LIN-75,000/mm ³	50,000-<75,000/mm ³	10,000-<50,000/mm ³	<10,000/mm ³

SINTOMAS CONSTITUCIONALES

Eventos adversos	1	2	3	4
Fatiga(astenia, letargia)	Fatiga leve	Fatiga moderada ó que causa dificultad para realizar algunas actividades del día	Fatiga severa que interfiere con las actividades de la vida diaria	Incapacitante

INFECCION

Evento adverso	1	2	3	4
<p>Neutropenia febril (fiebre con causa desconocida sin infección documentada por clínica o examen microbiológico)</p> <p>Cuenta absoluta de neutrófilos < 1000/mm³, fiebre 38.5 C</p>	-	-	Presente	Consecuencias que ponen en peligro la vida (choque séptico, hipotensión, acidosis, necrosis)
<p>Infección (documentada por clínica o examen microbiológico) con neutropenia grado 3 ó 4</p>	-	Localizada, indicación de intervención local	Indicación de antibiótico IV, antimicótico ó antiviral; indicación de radiología intervencionista ó cirugía	Consecuencias que ponen en peligro la vida (choque séptico, hipotensión, acidosis, necrosis)

TOXICIDAD GASTROINTESTINAL

Evento adverso	1	2	3	4
Anorexia	Pérdida del apetito sin alteración en hábito de alimentación	Ingesta oral alterada sin pérdida significativa de peso ó malnutrición; suplemento nutricional oral indicado	Asociada a pérdida significativa de peso ó malnutrición (ingesta calórica ó de líquidos inadecuada); Indicación de líquidos intravenosos, alimentación por sonda ó nutrición parenteral	Consecuencias que ponen en peligro la vida
Diarrea	Aumento de < 4 evacuaciones al día sobre el basal.	Aumento de 4 a 6 evacuaciones al día sobre el basal; indicación de líquidos IV <24 hrs; no interfiere con actividades de la vida diaria	Aumento de >7 evacuaciones al día sobre el basal; incontinencia; Indicación de líquidos IV por > 24 hrs; interfiere con actividades de la vida diaria	Que ponen en peligro la vida (Choque)
Mucositis/Esto matitis (examen físico)	Eritema de la mucosa	Ulceración en parche ó pseudomembranas	Ulceraciones confluentes ó pseudomembranas; hemorragia con trauma menor	Necrosis tisular; hemorragia espontánea significativa; pone en peligro la vida
Tracto aerodigestivo superior	Síntomas mínimos, dieta normal; síntomas respiratorios mínimos, no interfiere con la función	Sintomático pero puede comer y deglutir dieta modificada; síntomas respiratorios que interfieren con la función pero no con actividades de la vida diaria	Sintomático e incapaz de ingerir alimentos ó hidratarse vía oral; síntomas respiratorios que interfieren con actividades de la vida diaria	Asociado a situaciones que ponen en peligro la vida
Náusea	Pérdida de apetito sin alteración en hábitos de alimentación	Disminución de ingesta oral sin pérdida significativa de peso, deshidratación ó malnutrición; líquidos IV indicados <24 hrs	Ingesta calórica inadecuada ó de líquidos; líquidos IV, por sonda, ó NPT indicado por > 24 hrs	Consecuencias que ponen en peligro la vida

TOXICIDAD NEUROLOGICA

EVENTO ADVERSO	1	2	3	4
Neuropatía motora	Asintomático, debilidad sólo al examen físico	Debilidad sintomática que interfiere con la función, pero no con las actividades de la vida diaria	Debilidad que interfiere con actividades de la vida diaria; necesita ayuda para caminar	Incapacitante (parálisis); ponen en peligro la vida
Neuropatía sensitiva	Asintomático; pérdida de reflejos tendinosos profundos ó parestesia (incluyendo hormigueo), pero no interfiere con la función	Alteración sensitiva ó parestesia, interfiere con la función, pero no con las actividades de la vida diaria	Alteración sensitiva ó parestesia que interfiere con las actividades de la vida diaria	Incapacitante