



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

Estudio piloto comparativo de la eficacia y seguridad entre gabapentina, oxcarbazepina y grupo control, en la profilaxis de la neuropatía periférica provocada por vincristina, en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda.

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

ONCÓLOGO PEDIATRA

PRESENTA:

Dr. José Marcos Felix Castro

DIRECTOR DE TESIS

Dr. Eduardo Barragán Pérez

ASESOR DE TESIS

Dr. Sergio Gallegos Castorena



HOSPITAL INFANTIL *de* MÉXICO

FEDERICO GÓMEZ

Instituto Nacional de Salud

MÉXICO, D. F. Febrero 2008



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

Amor infinito,
carente nada pudo o podrá ser posible.

A mis Padres

Enseñanza y apoyo inagotables,
ausentes no habría llegado a este lugar..... nunca.

A mi Familia

Comprensión y comunicación grandes,
sin ellos, muy difícil travesía.

A mis Maestros y Guías

Fuente inextinguible de inspiración y responsabilidad,
sin su visión y Fe mis sueños fuesen más lejanos.

A mi Hospital

Ni el tiempo ni el lugar pudieron
haber sido mejores para lograr lo que no creía posible.

A mis amigos

Almas que corremos juntas, que vivimos juntas, gemelas.
Que hacen este instante de eternidad una gloria absoluta.
Lo que pase es crecimiento....con ellos.

Indice

Introducción
Planteamiento del Problema
Justificación
Hipótesis
Objetivos
Tipo de Estudio
Criterios de Inclusión
Metodología
Variables
Método estadístico
Resultados
Cuadros
Conclusiones
Bibliografía

Introducción

Es la leucemia la causa más frecuente de cáncer (25-35%) seguido por los tumores del Sistema Nervioso normal. Siendo la (LLA) el 75% de los casos de leucemias con un pico de incidencia entre los 2 y 5 años de edad, presentándose con mayor frecuencia en el sexo masculino³.

Según el protocolo de tratamiento de la leucemia, entre los medicamentos utilizados se encuentra vincristina.

El Sulfato de Vincristina tiene una fórmula química de $C_{46}H_{56}N_4O_{10}H_2SO_4$ y fue aprobado por la FDA (Food and Drug Administration) en marzo de 1984 para el tratamiento de la leucemia aguda y otras neoplasias.⁴ Es un fármaco antineoplásico perteneciente al grupo de los agentes dirigidos contra los microtúbulos, derivados de los alcaloides de la vinca. Los alcaloides de la vinca son bases nitrogenadas semi-sintéticas que son derivadas de la planta *Catharanthus roseus*. Tienen una estructura dimérica compuesta de un núcleo dihidroindol ligado a través de un enlace carbón-carbón a un núcleo indol (catharanthina). Una modificación sencilla en la estructura del anillo catharanthina, una sustitución metil o formil, es la única diferencia entre la vincristina y la vinblastina.

Su mecanismo de acción lo ejerce a través de alterar los microtúbulos que componen el aparato del huso mitótico, facilitando el arresto en metafase en las células en división. Debido a que los microtúbulos están involucrados en muchas funciones no mitóticas como la quimiotaxis, transporte intracelular, procesos secretores y transmisión de señales por receptores puede afectar a

células neoplásicas y no neoplásicas en las fases G1 y S del ciclo celular además de la mitosis. Se ligan a los sitios de alta afinidad de la tubulina, que se encuentran en los extremos de baja densidad de los microtúbulos, lo que resulta en la alteración subestociométrica del proceso de ensamblaje de los microtúbulos. De hecho, la unión de una sola molécula del fármaco por microtúbulo puede disminuir la tasa de ensamble de los microtúbulos al menos en 50%. En esencia, concentraciones bajas de alcaloides de la vinca al ligarse a estos sitios de alta afinidad y modificando el equilibrio dinámico en los extremos de los microtúbulos, produce una especie de capuchón cinético en el extremo “más” que acelera el desensamblaje de los microtúbulos en el extremo “menos”. La unión a los sitios de baja afinidad, que están situados a lo largo de la pared del microtúbulo, puede inducir una alteración de los microtúbulos por un mecanismo de autopropagación en agregados espirales o proto-filamentos espirales, llevando a la formación de estructuras paracristalinas y la desintegración de los microtúbulos.

La vincristina usualmente se administra a una dosis de 2 mg/m² o a 0.05 mg/kg/día. La información respecto al comportamiento farmacológico es limitada principalmente debido a la falta de ensayos con una adecuada sensibilidad, especificidad y disponibilidad para medir las concentraciones submicromolares que resultan de la administración de pocos miligramos y su amplio volumen de distribución. Después de una dosis intravenosa en bolo, las concentraciones plasmáticas máximas van de 0.1 a 0.5 micromoles. La disposición en el plasma es trifásica, con una vida media alfa menor a 5 minutos,

una vida media beta de 55 minutos y una vida media gama de 23 a 85 horas. Su volumen de distribución es de 8.4 a 3.2 L/kg. Se liga en un 50 a 75% a las proteínas plasmáticas. Hay una pobre penetración a través de la barrera hematoencefálica. La vincristina es metabolizada primariamente en el hígado y excretada en las evacuaciones. El metabolismo hepático es mediado principalmente por el citocromo P-450 CYP3A, los metabolitos aparecen rápidamente en la bilis, con sólo el 46.5% de vincristina no metabolizada presente a dos horas. La vincristina tiene la vida media más larga y la depuración más baja de los fármacos alcaloides de la vinca, lo que le da una mayor propensión para producir neurotoxicidad.

La neurotoxicidad periférica es la principal toxicidad de la Vincristina y es la limitante de dosis. Es típicamente acumulativa y su gravedad está relacionada con la dosis total y la duración de la terapia. Es una neuropatía simétrica de predominio sensitivo. Se manifiesta inicialmente como disfunción simétrica sensorial y parestesias, seguida de dolor neurítico, pérdida de los reflejos osteotendinosos profundos, ataxia, disfunción motora manifestada por pie péndulo, muñeca péndula, paresias y parálisis que se puede desarrollar con tratamiento prolongado. Si no se reduce la dosis, puede presentarse pérdida de fuerza con afectación fundamental de los extensores de la muñeca y dedos junto con los perineales. Con administraciones sucesivas la pérdida de la fuerza puede afectar también a músculos proximales. Estos signos pueden persistir durante meses después de finalizado el tratamiento. La disfunción motora grave

es usualmente irreversible o pobremente reversible. Los pacientes también pueden referir dolor óseo, lumbar o de las extremidades^{5,6}.

Se considera que los pacientes con antecedentes de alteraciones neurológicas previas tales como la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth y poliomielitis infantil se encuentran en mayor riesgo de desarrollo de neuropatía por vincristina^{7,8}.

La neuropatía puede manifestarse después de dosis acumuladas de 4 a 6 mg. y ser substanciales después de dosis acumuladas de 15 a 20 mg. Se han realizado algunos estudios en modelos animales para buscar la fisiopatogenia de esta neuropatía encontrando que la causa es degeneración axonal⁹ con la teoría de que las rupturas de los neurotúbulos y la proliferación de los neurofilamentos puede alterar el flujo axoplásmico y resultar en neuropatía clínica debido a la imposibilidad de mantener una membrana axonal funcional²⁴.

Diversos estudios clínicos prospectivos han mostrado cambios clínicos y electrofisiológicos en niños tratados con vincristina. Reinders-Messelink y cols.¹⁰ estudiaron la función neurofisiológica en niños con leucemia linfoblástica aguda tratados con un régimen de vincristina a bajas dosis (1.5mgm2dosis). Se utilizó el puntaje de neurotoxicidad de la OMS y la sensibilidad a la vibración y mediciones electrofisiológicas. El esquema de neurotoxicidad de la OMS mostró disminución o desaparición de los reflejos del tendón de Aquiles y alteraciones sensoriales leves, pero no encontraron toxicidad grado 3-4. Los umbrales de percepción de la vibración se aumentaron progresivamente durante el

tratamiento y la amplitud de los potenciales de acción de los nervios peroneo, cubital y mediano disminuyeron mientras que las velocidades de conducción permanecieron sin cambios, por lo que concluyeron que los niños tratados con vincristina a bajas dosis presentan neuropatía axonal leve que puede ser responsable de problemas motores. Ferrante y Savino¹¹ realizaron un estudio longitudinal clínico-electrofisiológico a 6 niños con LLA durante el tratamiento con vincristina y encontraron que en la neuropatía por vincristina las fibras motoras y sensitivas son inicialmente afectadas en los segmentos distales con una progresión centripeta y que hay una relación entre la dosis y duración del tratamiento y los efectos neurotóxicos. En un estudio realizado en Finlandia en 40 niños con LLA, al diagnóstico y durante el tratamiento, se encontraron signos neurológicos anormales en 23% de los pacientes, incluyendo algunos con síntomas desde el ingreso. El desarrollo de los síntomas causados por neuropatía periférica durante la terapia de inducción estuvo relacionado con la dosis total y la duración del tratamiento con vincristina. Las anomalías más graves en la marcha ocurrieron en un grupo de niños más pequeños. Las alteraciones motoras finas y gruesas ocurrieron en 18% y 30% de los pacientes después de 2 a 3 años de tratamiento¹².

En un estudio de 18 pacientes con linfoma tratados con vincristina se realizó evaluación clínica y electrofisiológica antes y durante el tratamiento. La evidencia más temprana de neuropatía fue la alteración del reflejo aquileo (alrededor de las 2 semanas) y el síntoma más temprano fue parestesias (4-5 semanas). Al final del estudio, todos los pacientes tenían reflejo aquileo ausente

y 75% tenían síntomas o signos sensoriales, el más frecuente fue la alteración de la sensación de vibración (62.5%). Las alteraciones motoras fueron menos frecuentes ya que se observaron en el 18.7%. La electromiografía concéntrica mostró evidencia de denervación en 46.7%, especialmente en los músculos pequeños de la mano. Los estudios de conducción mostraron latencias distales promedio prolongadas, disminución de las amplitudes promedio de los potenciales de acción de los músculos, casi sin alteración de la velocidad de conducción. No se observó ningún bloqueo de conducción y los estudios de la onda F fueron normales. Durante las semanas iniciales, el reflejo H era normal en la mayoría, pero más adelante el 56% tenían ausencia del reflejo H. Este estudio concluye que la vincristina produce una neuropatía sensitivo motora simétrica distal, que afecta predominantemente a las fibras de mayor diámetro en las etapas tempranas. Los estudios electrofisiológicos la caracterizan como una axonopatía distal¹³.

El dolor neuropático ha sido definido por la Asociación Internacional para el estudio del dolor como la primera causa de disfunción del sistema nervioso¹⁴. Este tipo de dolor esta dado por el daño neuronal que se puede presentar por una diversidad de orígenes tales como: alteraciones metabólicas, tóxicas, mediadas por respuestas inmunes, hereditarias, traumáticas, isquémicas, compresivas e infecciosas. Mediante técnicas biomoleculares se han podido determinar cuáles son los diferentes mecanismos de lesión neuronal y conocer cuáles son las distintas moléculas blanco hacia las dónde dirigir las

investigaciones terapéuticas tanto en el plano sintomático como en el preventivo¹⁵.

Éstos mecanismos que contribuyen a la instauración del dolor neuropático, independientemente si es de origen somático o autónomo, consisten en una cadena de eventos que inician en el Nociceptor, el cuál traduce el estímulo doloroso a través de canales iónicos que producen despolarizaciones de la membrana. Dicha estimulación origina una sensibilización periférica de las neuronas, éstas se hiperpolarizan, disminuyen su umbral de acción reaccionando ante estímulos de menor intensidad. Se piensa que ésta disminución del umbral produce una sensibilización periférica que esta en relación con el proceso inflamatorio perineural que se produce, ya que se liberan a nivel local, mediadores de la respuesta inflamatoria particularmente el COX-2 que actúa específicamente sobre receptores EP los cuales activan la fosforilasa del AMPc, fosforilando canales de sodio y activándolos, haciendo hiperexcitable la terminal nerviosa. El mantenimiento de esta sensibilización produce una alteración de la excitabilidad principalmente en neuronas sensitivas haciendo que otros canales iónicos se involucren y contribuyan a la hiperexcitabilidad como los canales de Potasio y de Calcio tipo N. Otro mecanismo propuesto es la modulación fenotípica que se da al haber procesos inflamatorios crónicos que alteran la expresión de genes que controlan el aparato transcripcional. Entre las sustancias que alteran ésta función se encuentran la Sustancia P, y el Factor Neutrónico derivado del cerebro. La sensibilización central es otro de los mecanismos y consiste en un proceso

complejo que ocurre en el cerebro, donde juega un papel preponderante el receptor de NMDA (n-metil-d aspartato) el cual mediante su fosforilación por una tirosina-kinasa produce un incremento de los tiempos de apertura iónicos lo que aumenta la excitabilidad neuronal. Todos estos cambios conducen a una reorganización sináptica donde las terminaciones de los receptores que típicamente terminaban en regiones profundas de los cuernos dorsales de la médula espinal comienzan a establecer nuevos contactos con regiones más superficiales haciendo contacto con neuronas del tipo C y estableciendo nuevos circuitos para que neuronas del tipo A y B empiecen a transmitir dolor. Esta activación de vías aferentes al sistema nervioso produce una cadena de inhibiciones y excitaciones a nivel de la médula espinal sin embargo el efecto neto es una disminución de neurotransmisores inhibitorios como el GABA o la glicina produciéndose una desinhibición por degeneración de las vías descendentes de origen central^{15,16}. Todos estos mecanismos que al final producen hiperexcitabilidad neuronal que se traducen clínicamente en dos fenómenos: la hiperalgesia que se refiere a la respuesta exagerada ante un estímulo doloroso y la alodinia que es el dolor que se produce ante un estímulo inocuo.

Independientemente del origen de la neuropatía ya sea infecciosa, vascular o idiopática se han realizado varios protocolos de tratamientos de la fase sintomática donde se incluyen fundamentalmente los antidepresivos tricíclicos y los anticonvulsivantes de primera generación como la carbamazepina, la difenilhidantoína y el ácido valproico no obstante últimamente

se han incluido los anticonvulsivantes de segunda generación como el Topiramato, la Lamotrigina y la Gabapentina cuyos mecanismos de acción se basan en la modificación de la actividad del glutamato, sodio, calcio y GABA demostrando menos efectos colaterales indeseados¹⁴. Los estudios que se han realizado en torno al tema de la neuropatía han sido dirigidos fundamentalmente a patologías de origen infeccioso como en caso de la neuralgia post-herpética, con estudios aleatorizados doble ciego, donde se ha demostrado que la utilidad y efectividad de fármacos como gabapentina en la reducción del dolor¹⁷. Otra patología frecuentemente estudiada es la neuropatía dolorosa del paciente con Diabetes Mellitus la cual es de origen vascular donde se ha demostrado la utilidad de gabapentina, como tratamiento de monoterapia, en el control de los síntomas, inclusive con mejor tolerancia y mayor efectividad que otros medicamentos considerados en el pasado como de elección para el tratamiento de la neuropatía diabética como es el caso de la amitriptilina^{18,19}. La neuralgia del trigémino es otro ejemplo de neuropatía, esta vez de origen idiopático donde gabapentina demostró eficacia en desaparición de los síntomas sin presentar efectos indeseables²⁰.

Gabapentina es un análogo del GABA (Ácido Gamma amino Butírico) que pertenece a la clase de los anticonvulsivantes y fue aprobado por la FDA en diciembre de 1993 para el tratamiento de la neuralgia post-herpética y epilepsia parcial refractaria²¹. El mecanismo de acción por el cual produce mejoría del dolor neuropático es incierto pero se piensa que juega un papel en la modulación del funcionamiento de los canales de calcio a nivel de la médula

espinal en los procesos de alteración de la excitabilidad, antes descritos y a nivel de la desinhibición central por la reinstauración de la actividad de las vías inhibitorias de los tractos descendentes por aumento en la concentración de GABA en el cerebro demostrando una potente actividad antialodínica principalmente en modelos experimentales en animales¹⁶. Además ha demostrado excelente seguridad y tolerancia con una cantidad mínima de efectos colaterales entre los que destacan la somnolencia y la debilidad en el 20% de los casos. No se han descrito interacciones medicamentosas con vincristina, ni con el metabolismo de otras drogas antiepilépticas. Por otra parte la Carbamazepina, otro de los medicamentos ampliamente utilizados en el tratamiento de la neuropatía periférica de diversos orígenes también pertenece a la clase de los antiepilépticos y fue aprobado por la FDA en marzo de 1968 para el tratamiento de la epilepsia parcial compleja, la epilepsia con crisis tónico clónico generalizadas y las neuralgias como la neuralgia del trigémino y la neuralgia glossofaríngea²². Su nombre químico es 5H-dibenzil(bf)azepine-5-carboxamida. Su mecanismo de acción es desconocido para el control del dolor neurítico, pero se piensa que reduce la respuesta de los reflejos post-sinápticos a nivel bulbar y deprime los potenciales talámicos probablemente por modificación en la actividad de los canales de sodio. Farmacocinéticamente se une a proteínas en el 76%, con una vida media de 12 a 17 horas y con un metabolismo hepático predominantemente a través del citocromo P 450 3A4. No se han reportado interacciones medicamentosas contra vincristina, pero puede incrementar los niveles de otros agentes quimioterapéuticos como el

Cisplatino y la daunorrubicina. Sus reacciones adversas más frecuentes y severas se observan en la afección del sistema hematopoyético, piel, hígado y sistema cardiovascular por lo cual dentro del protocolo se han tomado en cuenta los parámetros que se van a monitorizar con el fin de detectar estas reacciones además de utilizar dosis bajas de inicio.

Al igual que la carbamazepina la Oxcarbazepina se ha utilizado como agente anticonvulsivante y recientemente como tratamiento coadyuvante para procesos neuropáticos. Aprobado por la FDA en enero del 2000. Su fórmula química es el 10,11- Dihydro – 10 – oxo - 5H – dibenz [b,f] azepine-5-carboxamide. Su actividad farmacológica es a través del 10-monohidroximetabolito de oxcarbazepina (MHD). Estudios electrofisiológicos indican que produce un bloqueo de canales de sodio voltaje dependientes estabilizando la hiperexcitabilidad de las membranas neuronales con disminución de la propagación de impulsos sinápticos. Adicionalmente aumenta la conductancia del potasio y modula la actividad de los canales de calcio de alto voltaje que contribuyen al efecto anticonvulsivante del fármaco. La vida media del MHD es de 9 horas con una unión a proteínas del 40% principalmente a la albúmina. Se metaboliza casi completamente y de inmediato por reducción citosólica enzimática, glucuronizada en el hígado y oxidada en menos del 4%, siendo excretada por el riñón en el 95%. El efecto adverso más importante es la hiponatremia (< 125 mg/dL). Los efectos adversos más comunes se observan en el 5% de los casos siendo los mareos, la somnolencia, la diplopía, la fatiga, náusea, vómitos entre otros.

Planteamiento del Problema:

¿Podríamos disminuir el grado y la frecuencia de la neuropatía periférica con la utilización de oxcarbazepina o gabapentina en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda que reciben como tratamiento vincristina?

Justificación:

La leucemia linfoblástica es el cáncer más frecuente en los niños; su tratamiento implica el uso protocolizado de varios agentes quimioterapéuticos incluyendo la vincristina. Este medicamento se asocia a efectos adversos de varios tipos, siendo los neuromusculares los más frecuentes (de 30 a 75%) y problemáticos, lo cual implica una atención hospitalaria frecuente y es por ello que en éste estudio intentamos determinar la eficacia y seguridad del tratamiento profiláctico de éste tipo de neuropatía, con el uso de medicamentos como Oxcarbazepina y Gabapentina, cuyas utilidades en el tratamiento en otros tipos de neuropatía periférica han sido demostradas ampliamente, con pocos efectos colaterales indeseables, siendo esto más evidente en el caso de la Gabapentina.

Hipótesis:

Los pacientes pediátricos con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda que reciban tratamiento profiláctico continuo con gabapentina u oxcarbazepina tendrán una disminución en el grado y frecuencia de afección neuropática periférica por vincristina comparados con aquellos pacientes que no reciban tratamiento

Objetivo General:

1. Determinar si el empleo de gabapentina u oxcarbazepina, como agentes profilácticos, disminuyen el grado y la frecuencia de afección neuropática que presentan los pacientes pediátricos que padecen de Leucemia Linfoblástica Aguda tratada con vincristina.

Objetivos Específicos:

1. Determinar la frecuencia y el grado de toxicidad por vincristina en el desarrollo de neuropatía periférica en pacientes con LLA.
2. Evaluar las modificaciones en la valoración neurológica de los pacientes pediátricos con Leucemia Linfoblástica Aguda tratados con vincristina.
3. Determinar el tiempo de aparición de alteraciones en la valoración neurológica de los pacientes que reciben tratamiento profiláctico.
4. Evaluar las modificaciones en la velocidad y el tiempo de aparición de alteraciones de conducción nerviosa de los pacientes pediátricos con Leucemia Linfoblástica Aguda tratados con vincristina.

Universo de estudio:

Ingresarán al estudio los pacientes pediátricos con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda en las edades comprendidas entre 2 a 16 años de edad, que vayan a recibir tratamiento de quimioterapia con vincristina, luego de la valoración por el Departamento de Oncología del Hospital Infantil de México en el tiempo comprendido de febrero de 2006 a junio de 2007 y que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión.

Tipo de estudio

Ensayo clínico controlado

Criterios de Inclusión:

Pacientes con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda, que no hayan recibido ningún esquema de quimioterapia.

1. Pacientes entre 2 y 16 años.
2. Ambos géneros.
3. Pacientes con carta de autorización firmada por el padre o tutor.

Criterios de Exclusión:

1. Pacientes menores de 10 Kg.
2. Pacientes con neuropatía periférica previa o con alteraciones conocidas en pruebas de neurofisiología previas.
3. Pacientes con enfermedades crónicas que predispongan a la aparición de neuropatía periférica (Desnutrición de tercer grado, Diabetes Mellitus).
4. Pacientes con reacciones de sensibilidad conocidas previamente a oxcarbazepina, topiramato o Gabapentina.
5. Pacientes con afecciones previas que afecten el metabolismo de oxcarbazepina, topiramato y Gabapentina (Falla Renal, Falla Hepática).
6. Pacientes que hayan estado tratados previamente con medicamentos antiepilépticos (6 semanas previas).

Criterios de Eliminación:

1. Pacientes que no acudan al seguimiento en más de 2 ocasiones.
2. Pacientes que no se apeguen al tratamiento establecido de los fármacos (OXCBZ, GP).
3. Retiro voluntario del paciente, padre o tutor.

Metodología:**Mediciones basales:**

Una vez realizado el diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda (LLA), se realizará la historia clínica y el examen físico, en quienes cumplan los criterios de inclusión, se llenarán los formularios de captación de datos, se les realizará VCN, exámenes de laboratorio y serán divididos en cuatro grupos aleatorios balanceados.

A los pacientes con sospecha de LLA se les tomará biometría hemática completa (BHC); electrolitos séricos (ES): Na, K, CL, Ca, P; pruebas de función renal (PFR): urea, creatinina; pruebas de función hepática (PFH): transaminasas, bilirrubinas y proteínas; además de los estudios necesarios para el diagnóstico definitivo de LLA el cual será realizado por departamento de oncología del HIM. Una vez hecho el diagnóstico se le comunicará al departamento de neurología pediátrica donde realizarán la historia clínica incluyendo la valoración neurológica, el examen físico y valorarán si cumplen con los criterios de inclusión, en quienes los cumplan llenarán los formularios de

captación de datos y solicitarán las velocidades de conducción nerviosa. En este momento se asignará de forma aleatoria a uno de los cuatro grupos de estudio.

La responsable de las pruebas electrofisiológicas serán personal del departamento de Rehabilitación. Las pruebas que se realizarán serán las de Velocidad de Conducción Nerviosa en las 4 extremidades: en miembros superiores el nervio cubital (sensitivo - motor) y en miembros inferiores el nervio sural (sensitivo) y peroneo (motor) ya que las velocidades de éstos nervios están estandarizadas en nuestro hospital y son de fácil acceso para la realización de la prueba, además de realizar potenciales somatosensoriales.

La distribución de los pacientes en cuatro grupos de tratamiento se realizará a partir de una tabla de aleatorización por la técnica de bloques balanceados, y posteriormente enlistada a través de una tabla de números aleatorios (Tabla obtenida de: Dawson-Sanders B, Trapp RG. Bioestadística médica, 2ª. Edición. Manual Moderno, 1999, pp.343)

Grupos Aleatorizados:

Grupo A: Los pacientes recibirán gabapentina con una dosis inicial de 300 mg. vía oral en la mañana durante 1 día, luego se aumentará a 300 mg. vía oral dos veces al día por 1 día según sea el peso, durante un mes. Las dosis máximas utilizadas serán de 300 mg. por día en los pacientes entre 10 – 25 Kg. de peso y de 600 mg. al día para los pacientes mayores de 25 Kg.

Grupo B: Los pacientes recibirán Oxcarbazepina con una dosis inicial de 300 mg. vía oral en la mañana durante 1 día, luego se aumentará a 300 mg. vía oral dos veces al día por 1 día según sea el peso, durante un mes. Las dosis máximas utilizadas serán de 300 mg. por día en los pacientes entre 10 – 25 Kg. de peso y de 600 mg. al día para los pacientes mayores de 25 Kg.

Grupo C: Los pacientes no recibirán tratamiento alguno y sólo se realizarán los estudios para ver la evolución propia del proceso.

Los fármacos se administrarán de forma continua e iniciarán en la semana previa al inicio de la vincristina, en cuyo periodo los pacientes están recibiendo un ciclo de esteroides con Prednisona. Las dosis de los fármacos se ajustará de acuerdo al peso de los pacientes siguiendo estándares similares a los utilizados para su administración como antiepilépticos ya que se ha demostrado una adecuada tolerancia por los pacientes, se han utilizado estas dosis en el tratamiento de otros tipos de neuropatía y no existen en la actualidad otros estudios que recomienden una dosis exacta para el tratamiento de la neuropatía por vincristina.

La administración de Vincristina se continuará según el protocolo del tratamiento de la Leucemia que aplica el Departamento de Oncología del HIM.

Vigilancia de apego al tratamiento :

En los grupos que reciban tratamiento, se le proporcionará la cantidad de cápsulas (gabapentina) o tabletas (Oxcarbazepina) requeridas, para su próxima consulta.

Los medicamentos serán proporcionados gratuitamente, por el investigador principal o los investigadores asociados. Se recogerán las tabletas sobrantes. Este procedimiento se efectuará en cada consulta.

Estudios de seguimiento:

Se realizarán exámenes de laboratorio, valoraciones electrofisiológicas y clínicas.

Se realizarán las mismas pruebas de laboratorio que se realizaron antes del inicio del tratamiento con Vincristina y se repetirán a la cuarta semana.

Se valorarán la Biometría Hemática Completa para determinar la hemoglobina, el recuento leucocitario y plaquetario, además del diferencial de células blancas.

Electrolitos séricos (ES): Na, K, CL, Ca, P.

Se valorarán las pruebas de función renal (creatinina y Nitrógeno de Urea) y pruebas de función hepáticas (proteínas totales y fraccionadas, transaminasas, Fosfatasa alcalina y tiempos de coagulación) principalmente por el metabolismo que sufren los medicamentos que serán administrados a los pacientes y por el control que se les da por su patología de fondo.

A todos los pacientes se les efectuará un estudio de velocidad de conducción nerviosa (VCN), y de ser necesario, otros estudios de apoyo como potenciales evocados somato-sensoriales (PESS) y electromiografía (EMG) en los siguientes tiempos:

1. VCN al inicio y a la cuarta semana de la aplicación de vincristina (al finalizar la inducción a la remisión) la cual se inicia una semana después del diagnóstico.

Las valoraciones clínicas neurológicas se realizarán antes del inicio del tratamiento con Vincristina y continuarán cada semana hasta completar un mes.

En la valoración del dolor neuropático se utilizará como instrumento la escala de valoración de la Organización Mundial de la Salud, utilizando escalas del 0 al 4 de la siguiente manera:

0 cuando es normal

1 cuando el paciente refiere disestesias leves y/o cambios sutiles del examen neurológico, reflejos tendinosos disminuidos.

2 cuando el paciente refiere disestesias severas y/o debilidad leve que no interfiere con sus actividades diarias.

3 cuando el paciente refiere disestesias intolerables, utiliza dosis elevadas de analgésicos y/o presenta cambios severos en la función motora que interfieren con sus actividades diarias.

4 cuando el paciente presenta incapacidad física.

El examen físico contemplará la escala anteriormente detallada y la valoración de:

1. Funciones Mentales, Personalidad, conducta, estado de ánimo, lenguaje.
2. Valoración de la función de los pares craneales, incluyendo la valoración de los órganos de los sentidos.
3. Valoración de la función motora: trofismo muscular, tono (hipertónico o hipotónico), Reflejos Osteotendinosos (+:disminuidos, ++ normales, +++ aumentados, ++++ clonus asociado), y Fuerza Muscular (0: sin movimiento, 1:trazas de movimiento, 2: no vence la gravedad, 3: vence la

- gravedad sin resistencia, 4: vence la gravedad con resistencia leve a moderada, 5: vence la gravedad y gran resistencia), distinguiendo si se encuentran alteraciones de Lesión de Neurona Motora Superior o Lesión de Neurona Motora Inferior.
4. Valoración de la sensibilidad propioceptiva (posición y vibración) y esteroceptiva (tacto y temperatura). Valoración por dolor abdominal, dolor articular u óseo.
 5. Valoración de la presencia de reflejos patológicos (clonus, Babinski) y sucedáneos
 6. Valoración de la Marcha
 7. Valoración de Pruebas Cerebelosas (nistagmo, metría, diadococinesia)
 8. Valoración de Signos Meníngeos
 9. Valoración de la presencia de alteraciones vasculares o estigmas neurocutáneos.

EVENTOS ADVERSOS

Es importante el reporte a tiempo, preciso y completo, además del análisis de la información sobre seguridad de los estudios clínicos para la protección de los pacientes, investigadores, y como norma de las Agencias de Regulación o Ministerios de Salud en todo el mundo.

- a) Evento adverso (EA): Cualquier ocurrencia médica no esperada, en un paciente o sujeto de investigación clínica a quien se le ha administrado un producto farmacéutico, el cual no necesariamente

tiene una relación causal con este tratamiento. Un evento adverso (EA) puede ser un signo encontrado en forma no intencional o desfavorable (incluyendo un hallazgo anormal), síntoma o enfermedad temporalmente asociada con el uso de un producto médico (o de investigación), esté o no relacionado con éste (ICH).

b) Evento Adverso Serio (EAS): Cualquier ocurrencia médica no esperada, a cualquier dosis que:

- Resulte en muerte
- Amenace la vida
- Requiera la hospitalización ó
- Prolongue hospitalización de un paciente
- Resulte en incapacidad/inhabilitación persistente o significativa, ó
- Resulte un defecto congénito/anormalidad (ICH)

c) Evento adverso no enlistado (no esperado): EL EA, de distinta naturaleza o severidad la cual no se presenta consistentemente en la información para prescribir cuando se trata de producto aprobado y comercializado (ICH).

Definiciones de atribución

- **No relacionado:** EA que no está relacionado con uso del medicamento.
- **Dudoso:** EA el cual tiene una explicación alterna como más probable, por ejemplo, medicamentos concomitantes, enfermedades concomitantes- y por eso lo vuelve inconcluso. La relación en tiempo y presentación es

razonable, pero no concluyente, por lo que la relación causal no puede ser excluida.

- **Probable:** EA el cual está enlistado como posible reacción adversa y no puede ser razonablemente explicado por un evento alterno –por ejemplo, medicamentos concomitantes, enfermedades concomitantes. La relación en tiempo es muy sugestiva (por ejemplo, si se confirma cuando se retira el medicamento, y se vuelve a prescribir para probar que es la causa de EA).

Procedimientos

1. Todos los eventos adversos deben reportarse con los datos completos en la forma adecuada dentro de la hoja de captación de datos.

Es muy importante realizar seguimiento hasta que el evento adverso termine o hasta 30 días después de la última toma de medicamento.

2. Eventos adversos serios:

Se deben reportar en las primeras 24 horas.

Para valorar la presencia de efectos adversos se llenará el cuestionario que se encuentra en la hoja de captación de datos.

Se reportarán los eventos probables leves y moderados cada mes, y los probables serios dentro de las siguientes 24 hrs.

Las valoraciones serán realizadas por los médicos del Departamento de Neurología del HIM y se limitarán a realizar el examen físico neurológico y el interrogatorio de efectos secundarios, desconociendo si el paciente recibe o no tratamiento para prevenir la neuropatía por vincristina.

Se mantendrá un registro de la asistencia de los pacientes a sus valoraciones

Variable Dependiente:

1. Estudios Electrofisiológicos

- **Velocidad de conducción nerviosa.**

Esta se mide en metros sobre segundos, se trata de una variable cuantitativa, numérica continua.

- **Amplitud.**

Esta se mide en μV para los nervios sensitivos y en mV para los nervios motores, se trata de una variable cuantitativa, numérica continua.

- **Latencia**

Esta se mide en milisegundos se trata de una variable cuantitativa, numérica continua.

2. **Síntomas Clínicos de alteración de nervio periférico.** La valoración clínica se realizará en citas mensuales por los médicos adscritos al departamento de Neurología y que forman parte del equipo de investigadores del protocolo, mediante la utilización de la escala de valoración del toxicidad neuropática, de la Organización Mundial de la Salud (OMS), así como el cuestionario de efectos adversos.

Variable independiente:

Pacientes con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica aguda, definida como la presencia de 30% o más de blastos de estirpe linfoide en el aspirado de médula ósea en tratamiento con vincristina.

Estudios Estadísticos:

Se realizará prueba de "t" de student para cada grupo.

Dado que se trata de un estudio piloto, ya que no se cuentan con estudios anteriores en los cuales se puedan establecer porcentajes de mejoría utilizando estos tratamientos, se incluirán a todos los pacientes que ingresen en el periodo de febrero 2006 a junio del 2007, que cumplan con criterios de inclusión y exclusión.

En los resultados, según sea la variable a describir, se utilizarán, medidas de tendencia central y de dispersión. La comprobación de hipótesis va a depender de la distribución con el uso de pruebas paramétricas o no paramétricas midiendo la eficacia y seguridad de las drogas utilizadas.

Se utilizarán intervalos de confianza del 95% con las variables a estudiar.

Se compararán los resultados de las velocidades de conducción nerviosa:

- a) primero intra-grupo .
- b) luego inter-grupo, con los diferentes medicamentos propuestos como profilácticos
- c) Se comparara ambos resultados con un grupo control.

Resultados

Estadística descriptiva general

Se incluyeron 29 pacientes con edades entre 2.5 y 16 años, con una media de 6.7 años, 10 correspondientes a grupo control, 9 grupo de gabapentina y 10 al grupo con profilaxis de oxcarbamazepina. 15 fueron masculinos y 14 femeninos (51.7% y 48.7% respetivamente).

Se realizó velocidad de neuroconducción, amplitud de respuesta motora y sensibilidad por electromiografía de nervio cubital, mediano, tibial, peroneo y sural. El más afectado de acuerdo a la electromiografía fue el peroneo, de forma bilateral en 24 pacientes (82.8%), en 3 pacientes (10.4%) además se afectó de forma concomitante el nervio mediano, otro como polineuropatía (3.4%), y otro presentó además alteración en tibial posterior derecho (3.4%).

Respecto al tipo de daño presentado después de la administración de vincristina en todos los grupos 4 pacientes tuvieron daño de tipo desmielinizante (13.8%) y 24 daño tipo neuronoaxonal (82.7%). La función que más se vió afectada fue la de amplitud de respuesta motora en 26 pacientes (89.6%).

No es posible determinar por grupo la manifestación clínica final pero en términos generales y cubriendo el total los pacientes el síntoma más común es dolor en 12 pacientes (41.4%), seguido de la disminución de la fuerza muscular en 5 (17.3%), hiporreflexia en 3 casos (10.3%), 9 eran asintomáticos (31%). La falta de información con respecto a la administración del fármaco y efectos adversos desarrollados por los pacientes sólo ofrece como dato que en ninguno

de los casos se suspendió el uso de alguno de los medicamentos. (Ver tablas 3, 4 y 5)

Análisis por grupos

Grupos Control

Estadística descriptiva

Se analizaron 10 pacientes en el grupo control, se midió el valor inicial y el valor final de la amplitud de respuesta motora del nervio peroneo bilateral de los pacientes.

En cuanto a los valores iniciales en los pacientes que aún no habían recibido quimioterapia, del grupo control, tenemos dos pacientes con 5.8 mV, el resto de los pacientes tienen valores heterogéneos que oscilan con un valor mínimo de 3.5 y máximo de 7.4 mV con una media de 5.34 mV y una DE de 1.36.

En cuanto a los valores finales de amplitud de respuesta motora medidas en los mismos sitios de estos pacientes después de un mes de tratamiento sin profilaxis para neuropatía, observamos que las mediciones oscilaron de un valor mínimo de 1.74 mV a una máximo de 7.4mV con una media de 3.16 mV y una DE 2.16.

Estadística inferencial

Se realiza t de student en el grupo control y se observaron diferencias significativas entre los valores iniciales y finales de las medias del grupo control, con una p de 0.001.

Grupo Gabapentina

Estadística descriptiva

Se analizaron 9 pacientes en el grupo gabapentina, se midió el valor inicial y el valor final de la amplitud de respuesta motora del nervio peroneo bilateral de los pacientes.

En cuanto a los valores iniciales en los pacientes que aún no habían recibido quimioterapia, del grupo con profilaxis con gabapentina, tenemos dos pacientes con 2 mV,

el resto de los pacientes tienen valores heterogéneos que oscilan con un valor mínimo de 2 mV y un valor máximo de 10 mV con una media de 4.78 mV y con una DE de 3.16.

Con respecto a los valores finales de amplitud de respuesta motora medidas en los mismos sitios de estos pacientes después de un mes de tratamiento con profilaxis para neuropatía con gabapentina, se observa que los valores oscilaron de un valor mínimo de 0.7 mV a un valor máximo de 4.38 mV con una media de 2.4 mV con una DE de 1.46.

Estadística inferencial

Se realizó prueba t de Student pareada cuando se trató de comparar medias entre los pacientes de grupo que recibió profilaxis con gabapentina, se

observaron diferencias significativas entre los valores iniciales y finales de las medias de este grupo, con una p de 0.001.

Grupo Oxcarbazepina

Estadística descriptiva

Se analizaron 10 pacientes en el grupo oxcarbazepina, se midió el valor inicial y el valor final de la amplitud de respuesta motora del nervio peroneo bilateral de los pacientes.

En cuanto a los valores iniciales en los pacientes que aún no habían recibido quimioterapia, del grupo con oxcarbazepina, tenemos que los valores oscilaron de forma heterogénea un valor mínimo de 1.3 mV y un máximo de 8 mV con una media de 4.42 mV con una DE 2.06

En cuanto a los valores finales de amplitud de respuesta motora medida en los mismos sitios de estos pacientes después de un mes de tratamiento con profilaxis para neuropatía con oxcarbazepina, se observa que los resultados oscilan desde un valor mínimo de 0.65 mV a un valor máximo de 6.7 mV con una media de 2.34 mV y una DE 1.65.

Estadística inferencial

Se realizó prueba t de Student pareada cuando se trató de comparar medias entre los pacientes de este grupo que recibió profilaxis con oxcarbazepina y se observaron diferencias significativas entre los valores iniciales y finales de las medias con p de 0.002. (Ver Cuadro No. 1)

Estadística Inferencial entre grupos

Al comparar las medias mediante t de student de los grupos antes de la administración de vincristina se determina que la gabapentina comparada con oxcarbazepina tiene una variación significativa en el primero con $p = 0.002$ y en el segundo una $p = 0.000$. Al comparar medias iniciales de grupo control con gabapentina hay diferencia significativa con $p = 0.000$ y 0.002 respectivamente. Y finalmente al comparar medias iniciales entre grupo control y oxcarbazepina hay diferencia significativa con una $p = 0.000$ para ambos grupos

Se realiza prueba t student para comparar las medias después de la administración de vincristina entre el grupo con profilaxis con oxcarbazepina y gabapentina encontrando una $p = 0.001$ para el grupo de gabapentina y una p de 0.002 para el grupo de oxcarbazepina, son ambas significativas. Al comparar medias del grupo con profilaxis con gabapentina con el grupo control se encuentra una $p = 0.001$ para ambos grupos, significativas. Finalmente al comparar medias el grupo de oxcarbazepina con el grupo control se encuentra una $p = 0.001$ para este último y una $p = 0.002$ para el primero; ver Cuadro No.2.

Cuadro No.1

Comparación intra grupal de valores iniciales y finales

	Media	DE	Mínimo	Máximo	t Student
Grupo Control					
Inicial	5.34 mV	1.35	3.5 mV	7.4 mV	
Final	3.16 mV	2.16	1.74 mV	7.4 mV	p: 0.001
Grupo Gabapentina					
Inicial	4.78 mV	3.16	2 mV	10 mV	
Final	2.4 mV	1.46	0.7 mV	4.38 mV	p: 0.001
Grupo Oxcarbazepina					
Inicial	4.44 mV	2.06	1.3 mV	8 mV	
Final	2.34 mV	1.69	0.65 mV	6.7 mV	p: 0.002

Cuadro No.2

Comparación de medias basales y finales entre grupos con profilaxis y grupo control

Medias Iniciales		Medias Finales	
Gpo Gabapentina	Gpo Oxcarbazepina	Gpo Gabapentina	Gpo Oxcarbazepina
p= 0.002	p=0.000	P= 0.001	p=0.002
Gpo Control	Gpo Gabapentina	Gpo Control	Gpo Gabapentina
p=0.000	p=0.002	P=0.001	p=0.001
Grupo Control	Gpo Oxcarbazepina	Grupo Control	Gpo Oxcarbazepina
p=0.000	p=0.000	P=0.001	p=0.002

Cuadro No.3
Pacientes Grupo Control

	Edad Años/mes	Peso	Sexo	Valor mV Inicial	Valor mV Final	Tipo cambio	Nervio afectado	Función afectada	Síntoma principal
1	6.8	34	M	5.4	2.16	DM	PB	ARM	Hiporreflexia
2	5	18	F	5.8	1.74	DM	PB	ARM	Hiporreflexia
3	12	44	F	5.8	2.32	NA	PB	ARM	Dolor
4	5.6	20	F	7.4	7.4	NA	-	ARM	Asintomático
5	8	25	M	3.7	1.85	NA	PB	ARM	D. fuerza
6	11	31	F	3.6	1.8	NA	PB	ARM	Asintomático
7	10.11	24	F	5.5	2.75	DM	PB	ARM	D. fuerza
8	3.3	15	M	5.7	2.85	NA	MED	ARM	D. fuerza
9	6.9	33	F	7	7	NA	TB	ARM	Dolor
10	3.5	20	M	3.5	1.75	NA	PB	ARM	Dolor

Cuadro No.4
Pacientes Grupo Gabapentina

	Edad Años/mes	Peso	Sexo	Valor mV Inicial	Valor mV Final	Tipo cambio	Nervio afectado	Función afectada	Síntoma principal
1	3.5	14	F	4.6	2.3	NA	PB	ARM	Dolor
2	11	35	F	2.1	0.84	PN	PN	ARM	Dolor
3	11	32	M	2	1	NA	PB	ARM	Asintomático
4	5.5	19	M	2	0.7	NA	PB	ARM	Dolor
5	2.7	12	M	9	4.05	NA	PB	ARM	D. fuerza
6	2.6	14	F	3.4	1.7	NA	PB	ARM	Asintomático
7	16	40	F	10	4	NA	PB	ARM	Dolor
8	10	40	M	7.3	4.38	NA	PB	ARM	Dolor
9	3.6	15	F	2.7	2.7	NA	PB	NC	Asintomático

Cuadro No.5
Pacientes Grupo Oxcarbazepina

	Edad Años/mes	Peso	Sexo	Valor mV Inicial	Valor mV Final	Tipo cambio	Nervio afectado	Función afectada	Síntoma principal
1	4.9	17	M	3.2	3.2	DM	TB	LA	Asintomático
2	8	25	M	4.7	1.88	NA	PB	ARM	D. fuerza
3	5	20	F	2.5	1.25	NA	PB	ARM	Asintomático
4	6.2	33	M	8	1.6	NA	PB	ARM	Dolor
5	13	42	F	6.7	6.7	NA	-	-	Asintomático
6	3.5	14	M	1.3	0.65	NA	PB	ARM	Dolor
7	8	24	F	4.3	1.72	NA	PB	ARM	Dolor
8	4.5	17	M	3.5	1.75	NA	PB	ARM	Asintomático
9	3	16	M	6.4	2.88	NA	PB	ARM	Asintomático
10	2.5	13	M	3.6	1.8	NA	PB	ARM	Dolor

DM: Desmielinizante, NA:Neuronoaxonal, PN: Polineuropatía.

PB: Peroneo bilateral, TB: Tibial, MED: Mediano.

ARM: Amplitud de respuesta motora, LA: Latencia absoluta, NC: Neuroconducción

D: Disminución

Conclusiones

Se realizó un estudio piloto comparativo con mediciones de neuroconducción, amplitud de respuesta motora y sensibilidad (Electrofisiología), de forma basal y posterior al tratamiento con vincristina, para intentar establecer la probabilidad de iniciar tratamiento profiláctico con gabapentina / oxcarbazepina contra neuropatía periférica a niños con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda, a quienes se les administra vincristina en su tratamiento de inducción a la remisión.

Nuestros datos clínicos concuerdan con el estudio de Reinders-Messelink, 2000; encontrando principalmente dolor, disminución de fuerza muscular e hiporreflexia. La amplitud de respuesta motora del nervio peroneo es la función más afectada, ocurre hasta en 82.7% de los casos independientemente de grupo del que se trate nuestros pacientes manifiestan mucho menor alteración en nervio cubital y / o mediano. Así mismo las velocidades de neuroconducción permanecieron sin cambios habiendo sólo alteración en un paciente pero de forma inicial (antes de aplicación de vincristina) sin que se encontraran cambios en el estudio después de terminada la remisión.

Casey, 1973 y Weiden, 1972; demostraron afectación en grupos musculares, similar a nuestros hallazgos que son en grupos musculares inervados por el nervio peroneo, principalmente. Un estudio en niños con linfoma que ante dosis pequeñas de vincristina tuvo cambios electrofisiológicos en

mano, no tuvo reflejo en nuestros resultados, ya que ante la baja probabilidad de esta presentación clínica no fue sujeta a medición dicha área anatómica. Weiden 1972 describió latencias distales promedio prolongadas en pacientes sintomáticos sin estudio basal que descarte la existencia de cambios previos en la latencia que contrasta con nuestros resultados ya que sólo un paciente tuvo latencia distal absoluta prolongada referida en nervio tibial posterior derecho en estudio inicial (sin administración de vincristina) y que además no sufrió cambios al término de la inducción. Pero si hay correspondencia con la descripción del evento como una axonopatía distal, ya que sin diferencia por grupo encontramos daño neuroaxonal en 82.7% de nuestros pacientes.

Estudios realizados por Nicholson, 2000; Rowbotham, 1998; Backomja, 1998; en neuropatías de diversos orígenes con manejo sintomático con medicamentos variados, ninguno describe uso profiláctico ni control neurofisiológico comparativo, previo a la aparición de los síntomas clínicos, datos electrofisiológicos realizados en nuestro hospital.

Podemos establecer ante los datos colectados de los estudios de electrofisiología antes y después del evento, en forma comparativa de manera intragrupal manifiestan diferencia estadísticamente significativa entre el valor inicial y final de la amplitud de respuesta motora del nervio peroneo (de forma bilateral) tanto en el grupo control como en el que se administró profilaxis con gabapentina con una p de 0.001, lo que comprueba no sólo que existen variaciones significativas antes y después de la administración de vincristina en la inducción a la remisión dentro de los mismos grupos, si no que esta variación

no se modifica con la profilaxis con gabapentina, al menos no en los grupos de pacientes estudiados. En cambio podemos describir en el grupo con profilaxis con oxcarbazepina que las variaciones entre las mediciones iniciales y finales de la amplitud de respuesta motora para el mismo grupo varían dentro del rango de significancia, lo que implica que hay afectación significativa también como en los grupos previos pero esta es menor comparativamente con los grupos mencionados, lo que hace pensar que la profilaxis con oxcarbazepina puede proteger de la neuropatía, al menos manifiesto de forma electrofisiológica. Si establecemos relación con la media y la desviación estándar respecto al grupo control, en ambos grupos de tratamiento farmacológico los resultados sugieren diferencias respecto al grupo final; sin embargo no se encontró una diferencia significativa. Pudiendo establecer que se necesita un ensayo clínico controlado aleatorizado con un tamaño de muestra mayor. Al comparar las medias iniciales de los grupos estudiados gabapentina y oxcarbazepina se encuentran $p = 0.002$ y 0.000 respectivamente. La comparación de medias iniciales entre grupos de gabapentina con el grupo control (pre exposición) son $p = 0.002$ para gabapentina y 0.000 para control, y aún dentro de significancia hay un valor de p diferente a los otros dos grupos. Al comparar medias iniciales del grupo oxcarbazepina con el grupo control no hay diferencia en resultados ya que ambos tiene $p = 0.000$.

Comparamos medias después de administración de vincristina en los grupos con profilaxis y control observando cambios significativos en cada uno de ellos, lo que varía es la distribución de los resultados, ya que se invierten

algunos de los valores de p en los grupos. Por ejemplo la comparación entre grupo gabapentina con oxcarbazepina resulta $p = 0.001$ y 0.002 respectivamente, invirtiendo el grado de significancia basalmente medida. La comparación entre grupo control con gabapentina ahora no demuestra diferencias con $p = 0.001$ para ambos que contrasta con la medición inicial que eran desiguales. Cambian los valores ahora entre grupo control y oxcarbazepina que inicialmente se calcularon medias significativas de igual valor, ahora son diferentes, con $p = 0.001$ para control y 0.002 para oxcarbazepina. Los valores expuestos entre las comparaciones basales y finales de forma separada entre los diversos grupos da significancia estadística en todos, pero esta disminuye en el grupo oxcarbazepina que al inicio tenía datos basales que variaron después de exposición a evento y esto se puede relacionar con los cambios que la profilaxis puede dar.

Ante los hallazgos mencionados se puede establecer específicamente cual es la alteración más común, el lugar de presentación y la función afectada más frecuente, al menos en nuestro grupo general de pacientes.

Pero mas allá de la descripción de resultados podemos inferir que los cambios mostrados por electrofisiología establecen relación directa entre causa – efecto así como disminución demostrada mediante estudios fisiológicos con la exposición a profilaxis. Recordemos que es un estudio piloto y los hallazgos no representan de forma significativa cambios en las mediciones electrofisiológicas que representen efecto de profilaxis directo, no podemos demostrar en este momento relación biológica entre la disminución de la neuropatía y efecto

profiláctico de cualquiera de los fármacos, pero si se muestran tendencias por las variaciones, que aunque pequeñas existieron.

Nuestros resultados servirán de base para estudios posteriores en donde queramos corroborar la significancia clínica y estadística para la utilización de profilaxis con gabapentina u oxcarbazepina de forma definitiva, así como evolución clínica y criterios de riesgo y seguridad en la administración de los fármacos en paciente a quienes se les expongan a vincristina durante el tratamiento de leucemia linfoblástica aguda.

Bibliografia

1. Lihteh Wu, MD. Leukemias. <http://www.emedicine.com/oph/topic489.htm>
2. Medina-Sanson A., Martinez-Avalos A., Gallegos-Castorena S. et al. Pediatric Oncology at Hospital Infantil de Mexico: Fifty-five years of accomplishment. *Pediatric Haematology and Oncology*. 2002; 19:383-87
3. Mosby's Drugs Consult 2002 Vincristina Sulphate 002428
4. Casey EB, Jellife AM, Quesne PM, Millett YL Vincristine neuropathy. Clinical and electrophysiological observations. *Brain* 1973; 96: 69-86.
5. Weiden PL, Wright SE Vincristine neurotoxicity. *N Engl. J Med* 1972; 286: 1369-1370.
6. Griffiths JD, Stark RJ, Ding JC, et al: Vincristine neurotoxicity in Charcot-Marie-Tooth syndrome. *Med J Aust* 1985; 143: 305-306.
7. McGuire SA, Gospe SM, Dahl G. Acute vincristine neurotoxicity in the presence of hereditary motor and sensory neuropathy type I. *Med Ped Oncol* 1989; 17: 520-523.
8. Wang MS, Wu Y, Culver DG, Glass JD: Pathogenesis of axonal degeneration: parallels between Wallerian degeneration and vincristine neuropathy. *J Neuropathol Exp Neurol*; 59(7):599-606 2000.
9. Reinders-Messelink HA, Van Weerden TW, Fock JM, Gidding CE, Vingerhoets HM, Schoemaker MM, Goeken LN, Bokkerink JP, Kamps WA: Mild axonal neuropathy of children during treatment for acute lymphoblastic leukaemia. *Eur J Paediatr Neurol*; 4(5):225-33, 2000.
10. Ferrante E, Savino A: Clinico-electrophysiological study of vincristine neuropathy. Study of 6 leukemic children. *Riv Neurol*; 60(3):131-6 1990
11. Vainionpaa L.: Clinical neurological findings of children with acute lymphoblastic leukaemia at diagnosis and during treatment. *Eur J Pediatr* 1993 Feb; 152(2):115-9
12. Pal PK. Clinical and electrophysiological studies in vincristine induced neuropathy. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 1999 Sep; 39(6):323-30
13. Nicholson B. Clinical use of antiepileptic drugs in treatment of neuropathic pain: International Congress and Symposium series 248, 2001: 33-41
14. Clifford W: Mechanism-based evaluation of neuropathic pain. International Congress and Symposium series 248, 2001:23-31

15. Nicholson B: Gabapentin use in neuropathic pain syndromes. *Acta Neurol Scan.* 2000;101: 359-71
16. Rowbotham M, Harden N, et al: Gabapentin for the treatment of Postherpetic Neuroalgia. *JAMA.* 1998;280(21):1837-42
17. Backonja M, et al. Gabapentin for the Symptomatic Treatment of Painful Neuropathy in Patients with Diabetes Mellitus. *JAMA* .1998;280(21):1831-36
18. Dallochio C, et al. Gabapentin vs Amitriptyline in painful Diabetic Neuropathy. *Journal of Pain and Symptom Management.* 2000;20(4):280-85
19. Magnus L. Review of supportive literature for other uses of antiepileptic drugs. *International Congress and Symposium series 248,* 2001:43-49
20. Mosby's Drug Consult. 2002 .Gabapentina 003165
21. Mosby's Drug Consult. 2002. Carbamazepina 000646
22. Mosby's Drug Consult. 2002. Oxcarbamazepina 003468
23. Feldman: Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease, 7th ed., Copyright © 2002 Elsevier Science 272-273
24. Shelanski ML Wisneiswiewski H: Neurofibrillary degeneration: induced by vincristine therapy. *Arch Neurol* 20, 1969: 199-206.