



**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO FACULTAD DE  
MEDICINA  
REGISTRO: 435.2013**

**CENTRO MÉDICO NACIONAL**

**“20 DE NOVIEMBRE”**

**I S S S T E**

**“DESCRIPCION DE LA NEUROTOXICIDAD DE IFOSFAMIDA, CARBOPLATINO,  
ETOPOSIDO, TEMOZOLAMIDA, VINCRISTINA Y METROTEXATE EN NIÑOS CON  
TUMORES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL ATENDIDOS EN NEUROLOGIA  
PEDIATRICA DEL CMN. 20 DE NOVIEMBRE DE ENERO 2005 A MARZO 2013.”**

**Tesis de postgrado para obtener el título de médico Sub-  
especialista en Neurología Pediátrica**

**Presenta:**

Dra. María Engracia Aguilar Pérez

**Asesores de tesis:**

Dr. Juvenal Gutiérrez Moctezuma

D. José Antonio Venta Sobero

MÉXICO, D.F. ENERO 2014



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.



## DEDICATORIAS:

**A DIOS:** POR ACOMPAÑARME TODOS LOS DIAS Y CUIDAR DE MIS ABUELITOS.

A MI **HIJO** CRISTIAN POR SER MI RAZON DE VIDA.

A MIS **PADRES Y HERMANOS** POR SU APOYO INCONDICIONAL Y ESTAR SIEMPRE PRESENTES EN TODO MOMENTO.

**CRISTIAN** MI ESPOSO, AMIGO Y COMPAÑERO DE VIDA, GRACIAS POR TU INFINITA PACIENCIA, TIERNA COMPAÑÍA Y TU INAGOTABLE APOYO,

A MIS **MAESTROS** DR JUVENAL GUTIERREZ MOCTEZUMA POR LA OPORTUNIDAD, ENSEÑANZA Y PACIENCIA PARA LOGRAR EL TÉRMINO DE ESTA ESPECIALIDAD, DRA ELSA SOLORZANO GOMEZ POR SUS CONSEJOS, ENSEÑANZA Y AMISTAD Y AL DR JOSE ANTONIO VENTA SOBERO POR ENSEÑANZA, PACIENCIA Y CONSEJOS VALIOSOS PARA MI VIDA PROFESIONAL.

## INDICE

RESUMEN.....	5
ABSTRACT.....	6
INTRODUCCIÓN.....	7
MATERIAL Y MÉTODOS.....	15
RESULTADOS.....	16
CONCLUSIONES.....	22
DISCUSIÓN.....	23
BIBLIOGRAFIA.....	25
ANEXOS.....	27

## RESUMEN

**INTRODUCCIÓN:** Cáncer: tumor maligno con crecimiento desordenado de células que difieren de las células normales de las que se originan. La incidencia mundial es 100-180 casos por millón niños/año, el Consenso Americano y Europeo reportan como el tipo más frecuente, las leucemias, seguido de tumores

del sistema nervioso central (SNC) y en tercer lugar los linfomas. El tratamiento incluye: cirugía, radioterapia y quimioterapia dependiendo el tipo de tumor y edad del paciente, reportándose efectos neurotóxicos especialmente con la quimioterapia.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Se revisaron expedientes de 32 pacientes (1-16 años) de la consulta externa del servicio de neurología pediátrica (2005-2013) con tumores del SNC y tratados con Ifosfamida, Carboplatino, Etopósido, Temozolamida, Ciclofosfamida, Vincristina y Metotrexate y se evaluó su neurotoxicidad.

**RESULTADOS:** En esta pequeña muestra las malignidades se presentaron con mayor frecuencia en el género masculino, el promedio de edad fue de 7.4 años. El tumor más frecuente fue el Neuroectodermico Primitivo (31.2%), El esquema de quimioterapia más utilizado fue: Ifosfamida, carboplatino y etopósido. La disminución de la fuerza muscular fue el efecto adverso más común y la mayor mortalidad fue en los que se manejaron con alquilantes (43.3%).

**DISCUSION:** Los efectos neurotóxicos de los quimioterapicos utilizados en el manejo de tumores del SNC representan un problema frecuente que debemos reconocer por lo que es conveniente el uso de escalas que ayuden a cuantificar estos efectos en etapas tempranas y así poder brindar el manejo oportuno y adecuado a estos niños y minimizar las secuelas.

**PALABRAS CLAVE:** esquemas de quimioterapia, niños, tumores del sistema nervioso central y neurotoxicidad.

## **ABSTRACT**

**INTRODUCTION:** Cancer: A malignant tumor with disordered growth of cells differs from normal cells from which they originate. Overall incidence is 100-180 cases per million children / year, the American European Consensus and reported as the most common type, leukemia, followed by tumors of the central nervous system

(CNS) and thirdly lymphomas. Treatment includes surgery, radiotherapy and chemotherapy depending on tumor type and patient age, reporting neurotoxic effects especially with chemotherapy.

**MATERIAL AND METHODS:** Records of 32 patients (1-16 years) from the outpatient pediatric neurology service (2005-2013) with CNS tumors treated with ifosfamide, carboplatin, etoposide, Temozolomide, Cyclophosphamide, Vincristine and methotrexate were reviewed and evaluated their neurotoxicity.

**RESULTS:** In this small sample malignancies occurred more frequently in males, the average age was 7.4 years. The most common was the primitive neuroectodermal tumor (31.2%), chemotherapy plus scheme used was: ifosfamide, carboplatin and etoposide. Decreased muscle strength was the most common adverse effect and increased mortality was in those managed with alkylating agents (43.3%).

**DISCUSSION:** The neurotoxic effects of chemotherapeutic used in the management of CNS tumors are a common problem that we must recognize that it is so convenient to use scales that help to quantify these effects in early so we can provide timely and appropriate management of these children and minimize the consequences

**KEY WORDS:** chemotherapy schemes, children, tumors of the central nervous system and neurotoxicity.

## INTRODUCCIÓN

Cáncer: tumor maligno que se caracteriza por un continuo crecimiento descontrolado de células que difieren estructural y funcionalmente de las células normales de las cuales se desarrollaron.

El proceso de proliferación celular es controlado por los genes en el ADN del núcleo de la célula. Los genes se heredan de los padres y le otorgan características particulares distintivas y funcionales a las células que conforman los tejidos, su funcionalidad y su herencia. El cáncer se forma cuando este control

se pierde en una o más células, dando lugar a una proliferación desordenada con pérdida de la diferenciación anatómica y funcional.

Las células cancerígenas difieren por lo tanto de las células de las que provienen. Como regla general, entre más rápido y desordenado sea su crecimiento más agresivo y maligno será su comportamiento, desde el punto de vista estructural se observan cambios en el núcleo y en el citoplasma.

Los tumores benignos son más comunes que los de origen maligno, muestran crecimiento limitado y las células parecen estar bajo algún tipo de control. Las células son más maduras y se parecen mucho a las células de las que se han desarrollado. Una vez que el crecimiento llegue a un cierto tamaño, por lo general se desacelera o se detiene. Todas las células de un tumor benigno permanecen juntas, confinadas por una cápsula o revestimiento fibroso, no se diseminan a otras partes del cuerpo y son fácilmente eliminados mediante cirugía.

Los tumores malignos se clasifican en dos grupos: carcinomas y sarcomas.

Los carcinomas son de origen epitelial y los sarcomas de tejido conectivo. Los primeros son más frecuentes que los segundos. En un tumor maligno, las células pierden su citoarquitectura (anaplasia).<sup>(7)</sup>

**CAUSAS DE CÁNCER:** El origen es multifactorial, la evidencia actual sugiere que la generación de daño en el mapa genético se debe a mutaciones en los proto-oncogenes y genes supresores de tumores. Los Carcinógenos son agentes que causan mutaciones genéticas y los más estudiados son: tabaquismo: relacionado con el cáncer de pulmón, boca, garganta, laringe, esófago, estómago, páncreas, riñón, vejiga, cuello uterino y mama. Alcohol: cáncer de esófago, faringe, colon, páncreas e hígado. Luz ultravioleta: cáncer de piel. Rayos-X y radiación atómica: cánceres de piel de las manos, de tiroides y leucemia. Hollín: cáncer de escroto y de vejiga. Fósforo: cáncer de hueso. Hormonas: cáncer de mama en mujeres con reemplazo hormonal. Andrógenos: cáncer de próstata. Virus del papiloma humano (VPH) cáncer del útero, vagina o vulva y pene. Virus de Epstein-Barr: linfoma maligno de Burkitt. Citiomegalovirus: Sarcoma de Kaposi.<sup>(7)</sup>

**CANCER Y POBLACION PEDIATRICA EN MÉXICO:** El cáncer del niño es una entidad que cada vez se diagnostica con mayor frecuencia. Los principales grupos son leucemias, linfomas y sarcomas y se utiliza la Clasificación Internacional para Cáncer en los Niños, basada en la histología de los tumores y consta de 12 grupos.<sup>(1)</sup>

La incidencia global de cáncer se encuentra entre 100 y 180 × 1 millón de niños/año. Así mismo, se ha encontrado que la frecuencia, así como los

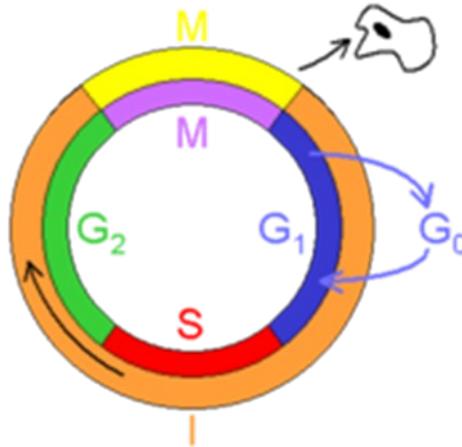
principales grupos de cáncer, es diferente dependiendo del país que se estudie. En niños norteamericanos la frecuencia de leucemias es de 30 a 35 % y en otros países llega a ser hasta de 50 %. De ahí que se haya establecido, en base a los tres principales grupos de cáncer varios patrones de presentación, que en realidad representan entre 60 y 70 % del total de neoplasias. Según el sexo, la razón masculino/femenino es generalmente de uno, pero puede variar según el país y el tipo de cáncer; en las leucemias es de 1.2; en los linfomas Hodgkin es 2.5 o mayor, y en los tumores renales (tumor de Wilms) es menor a uno. En relación con la edad, la incidencia más alta se encuentra en los menores de cinco años, descende en el grupo de cinco a 10 años y posteriormente aumenta un poco en el de 10 a 14 años. <sup>(1)</sup>

Por la ausencia de un programa nacional sobre registros de cáncer en México sólo existen datos sobre la incidencia de cáncer en niños del Distrito Federal y derechohabientes del IMSS, y sobre la frecuencia de estas enfermedades en algunos estados de la República. Por lo tanto, se desconoce la magnitud del problema en el país y de la incidencia específica según los diferentes tipos de cáncer.

En el estudio del Dr. Fajardo- Gutiérrez del 2007 se encontró lo siguiente: 2663 casos nuevos de cáncer en niños, Los mayores números de casos nuevos correspondieron al Estado de México y al Distrito Federal, con 838 y 734, tipo de neoplasias en general: los tres primeros lugares los ocuparon las leucemias (31.6 y 51.4 %, Nuevo León y Estado de México), los tumores del SNC (8.8 y 18.8 %, Puebla y Sonora) y linfomas (2 y 16.8 %, Yucatán y Guerrero). Sólo en Jalisco y Yucatán el segundo y tercer lugar lo ocuparon los tumores óseos (10.5 %) y los tumores de células germinales (9.8 %), respectivamente <sup>(1)</sup>.

**MANEJO DEL CÁNCER:** El principio fundamental del tratamiento es tratar un paso más allá de los límites aparentes del cáncer. El mejor tratamiento requiere que la extirpación quirúrgica sea más allá de los tejidos adyacentes al cáncer. Del mismo modo la radioterapia se le da a los tejidos más allá del borde aparente del cáncer. La quimioterapia es administrada además de la cirugía y/o radioterapia si el cáncer que se está tratando tiene riesgo de que ya ha extendido más allá de la localización primaria. La cirugía se utiliza para establecer diagnóstico, efectuar cura o en algunos casos avanzados o incurables dar un buen paliativo y alivio de los síntomas. La radioterapia: depende de la sensibilidad de las células en división para ser destruidos por los rayos X o rayos gamma emitidos. La quimioterapia (tratamiento citotóxico): un gran número de fármacos se han desarrollado, estos tienen su mayor efecto sobre las células en división. Los actuales fármacos contra el cáncer se agrupan o clasificado en función de cómo afectan a las células en división.

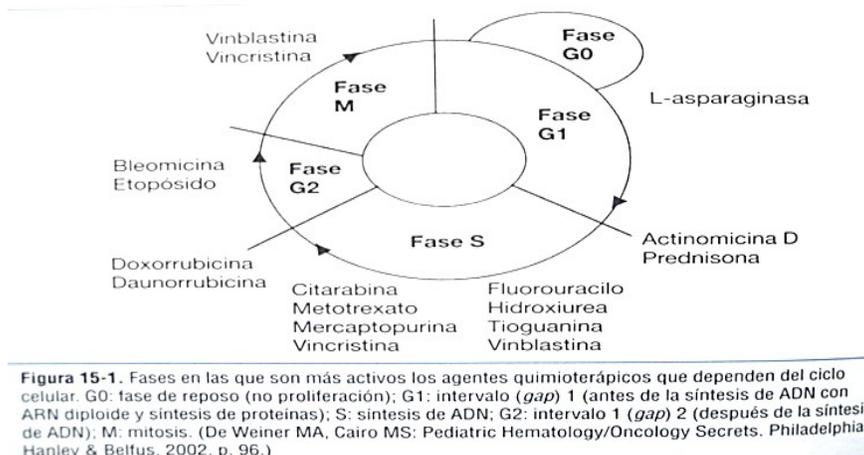
**QUIMIOTERAPIA:** Administración de uno o más agentes farmacológicos con la intención de eliminar células tumorales o controlar su crecimiento. Es uno de los tres pilares de tratamiento contra tumores. Estos fármacos tienen como función impedir la reproducción de las células cancerosas, el mecanismo de acción es provocar una alteración celular ya sea en la síntesis de Ácidos nucleicos, división celular o síntesis de proteínas. Debido a su inespecificidad afecta a otras células y tejidos normales del organismo sobre todo si se encuentra en división activa.



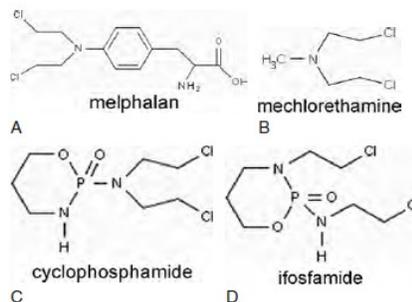
Estos fármacos tienen la propiedad de interferir con el ciclo celular ocasionando la destrucción de las células. En algunos tumores existe alta sensibilidad al manejo con quimioterapia y así se puede disminuir las dosis de radiación, en pediatría ha resultado ser muy útil para retrasar o diferir la radioterapia. Actualmente se ha encontrado que la quimioterapia combinada tiene un uso mayor y la meta es maximizar los efectos terapéuticos de la quimioterapia por la presencia de alta resistencia en tumores grandes. Para los tumores sólidos se considera de gran ayuda junto con la radioterapia ya que ayuda al control a largo plazo cuando existe enfermedad mínima residual y a la prevención de las metástasis a distancia.

**FARMACOLOGIA: Adyuvante:** Se administra después del tratamiento primario de un tumor (resección quirúrgica o radioterapia), cuando ya no queda tumor macroscópico en el que pueda valorarse la respuesta a la quimioterapia. **Neo adyuvante:** Se administra antes de realizar un tratamiento local definitivo para continuarla luego como quimioterapia adyuvante. En los niños con tumores sólidos se administran a menudo varios ciclos de quimioterapia neoadyuvante para mejorar las posibilidades de conseguir una resección quirúrgica completa y mejorar el control local del tumor primario. **Ciclo de quimioterapia:** Comienza con un periodo de administración del fármaco (1-5 días) seguido de un intervalo de recuperación de 2 a 3 semanas. La mayor parte de los ciclos duran 3-4 semanas. Para ser efectiva debe llegar al blanco esto se contribuye con un adecuado flujo

vascular regional, permeabilidad capilar del tumor, área de superficie vascular del tumor, estabilidad del fármaco y metabolismo del fármaco. **Formas de administración:** **vía oral:** Temozolamida, lomustina, procarbazona, tamoxifeno. El principal beneficio es la fácil administración. Desventajas: Biodisponibilidad y absorción erráticas, metabolismo hepático, excreción biliar, emesis. **Intravenosos:** Cisplatino). Ventajas: Biodisponibilidad y farmacodinamia estable. **Infusión continua:** Actúan en la fase activa del ciclo celular (non-G0) como el Metotrexate, citarabina y fluorouracilo. **Intra arterial:** Se usan la arteria carótida o arterias vertebrales. El pico plasmático local es x2 – x4 respecto a plasma. Fármacos: Cisplatino, etopósido, metotrexate, carboplatino. **Intersticial:** Se administra directamente a adyacente al tumor.

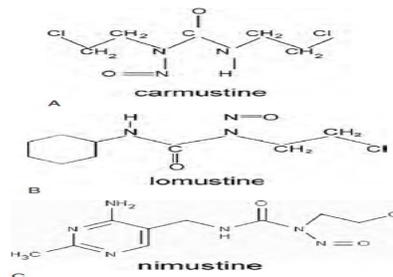


**CLASIFICACIÓN SEGÚN EL LUGAR DE SU ACCIÓN Y MECANISMO:** 1. Alquilantes, 2. Anti metabolitos, 3. Antibióticos antitumorales, 4. Toxinas de plantas y 5. Misceláneos. **Alquilantes: mostazas nitrogenadas:** (Mecloretamina, Melfalan, Clorambucilo, ciclofosfamida, Ifosfamida). Mecanismo de acción: formación de iones de carbono que posteriormente reaccionarán con regiones electrofílicas susceptibles (DNA).

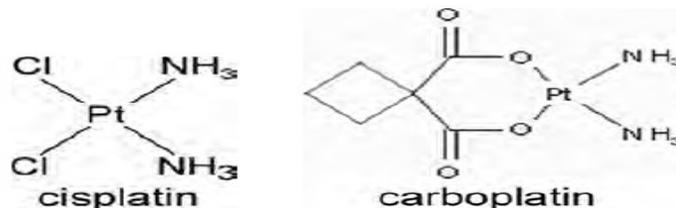


La Mecloretamina y Melfalan: solos mínima eficacia y efectos adversos frecuentes. Cuando se añade prednisona, procarbazina y vincristina (ej. MOPP) hay moderada actividad contra gliomas de alto grado. Clorambucilo: Gliomas. Ciclofosfamida: Gliomas, Meduloblastoma, linfomas primarios, Astrocitomas anaplásicos y glioblastoma multiforme.

**Nitrosoureas:** Tienen efecto en tumores primarios y metastásicos. Lomustina, carmustina, nimustina, fotemustina, estreptozocina y MeCCNU. Son muy liposolubles, no ionizados, no ciclo específico y cruzan la barrera hematoencefálica.



**Compuestos de platino:** Cisplatino y carboplatino. Actúan como alquilantes bifuncionales no ciclo dependiente. Son hidrosolubles. Amplia gama de tumores del SNC: Astrocitoma anaplásico, glioblastoma multiforme, Meduloblastoma, linfoma primario del SNC, tumor de células germinales, gliomas recurrentes, etc.).



**Temozolamida:** Es vía oral. Imidazotetrazina, provoca metilación de DNA, Principal uso: Gliomas.

**Productos naturales:** Alcaloides de la vinca: Vincristina, vinblastina. Son ciclo específico. Se unen a la tubulina en la fase S. Son Hidrosolubles. Usos: Meduloblastoma, oligodendroglioma, Astrocitoma anaplásico, etc.

**Anti metabolitos:** Análogos pirimidínicos: Fluorouracilo y citarabina. Específicos en Fase S. Interfieren con la síntesis de DNA y RNA mediante la unión covalente a la timidilato sintetasa (fluorouracilo) o inhibición de la DNA polimerasa (citarabina). Análogos purínicos: 6-mercaptopurina y 6-tioguanina. Son V.O. Inhiben la síntesis

de purina. Análogos de ácido fólico: Metotrexate. Especifico en Fase S. Se une reversiblemente a la dihidrofolato reductasa inhibiendo la producción de tetrahidrofolato, necesaria para la síntesis de bases purinicas y pirimidinicas, Usos: Linfoma primario del SNC, Meduloblastoma u otros tumores de alto grado.

**EFFECTOS SECUNDARIOS DE LA QUIMIOTERAPIA. Alopecia:** más visible, afecta psicológicamente a los enfermos, más a las mujeres, depende de la cantidad e intensidad de la dosis, no ocurre en todos los casos, en 4 a 6 semanas en cabello vuelve a crecer. **Nausea, vomito:** se pueden aliviar con antieméticos (metoclopramida) o antagonistas de los receptores 3 de la serotonina (dolasetron, Ondansetron). **Diarrea o estreñimiento, Anemia:** por destrucción de MO, disminuyen los glóbulos rojos, inmunosupresión y hemorragia. **Inmunosupresión:** neutropenia, infección, sepsis, se puede evitar al administrar factor de crecimiento de colonias de granulocitos (filgastrim). **Hemorragia:** por la disminución de las plaquetas y destrucción de la MO. **Tumores secundarios, Cardiotoxicidad, Hepatotoxicidad, Nefrotoxicidad, Síndrome de lisis tumoral:** destrucción rápida de la quimioterapia de las células malignas de grandes tumores como los linfomas. Triada: Hiperuricemia, Hiperpotasemia Y e Hiperfosfatemia. Hay Insuficiencia renal secundaria e Hipocalcemia sintomática. **Crisis:** Al menos una crisis en el curso de su enfermedad: en 10 – 15% de los niños. Mayor en gliomas de bajo grado y mets de melanoma. La profilaxis no está recomendada.

**Reacciones adversas de los alquilantes:** mielosupresión, nausea, vomito, alopecia, alergias cutáneas, toxicidad neurológica y atrofia gonadal, cistitis hemorrágicas.

## Reacciones adversas de los anti metabolitos

### Reacciones adversas de los alcaloides:

La neurotoxicidad no es un efecto secundario muy frecuente durante la administración de la quimioterapia. Sin embargo, cuando aparece suele ser muy molesta para el paciente, aun en casos de toxicidad ligera, como es el caso de las parestesias de los dedos o la constipación, que en ocasiones obligan al médico a modificar el tratamiento y sustituir el producto. En la actualidad, el uso como antieméticos, de los inhibidores de los receptores 5 H T, como es el caso del Ondansetron o granisetron, pueden potencializar la constipación. En la mayoría de los casos esta toxicidad regresa en el período interciclos, pero en ocasiones persiste aun años después de haber concluido la administración del producto neurotóxico. Mediante la escala de toxicidad de la Organización Mundial de la Salud (OMS) se evalúa esta neurotoxicidad en 0 a 4 grados y para la clasificación de las disestesias Levis y cols. han elaborado una escala de grados específica, que toma en consideración no sólo los síntomas sino también la intensidad y duración de éstos. <sup>(8)</sup>

El objetivo general de este trabajo es describir la presencia de datos de neurotoxicidad en pacientes pediátricos con antecedentes de haber sido manejados con Ifosfamida, carboplatino, etopósido, temozolamida, vincristina , metotrexate o ciclofosfamida por presentar tumor en sistema nervioso central y los objetivos específicos son: 1: Describir la sintomatología presentada en cada paciente expuesto al medicamento o esquema quimioterapéutico. 2: Reportar el

porcentaje de pacientes con hallazgos de neurotoxicidad y 3: Conocer el porcentaje de pacientes que presentan neurotoxicidad con antecedente de administración de antineoplásicos.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

**Diseño:** Es un estudio observacional, retrospectivo, descriptivo de casos.

**Criterios de inclusión:** Pacientes pediátricos con tumor del SNC, Atendidos en el C.M.N." 20 de Noviembre" del ISSSTE en el periodo de 01 de enero 2005 al 01 de enero del 2013 que recibieron tratamiento con: Ifosfamida, carboplatino, etopósido, temozolamida, vincristina, metotrexate y ciclofosfamida.

**Criterios de exclusión:** pacientes con otros tipos de tumores.

**Criterios de eliminación:** Pacientes que no cumplieran con el 80% de los datos necesarios en el expediente, que no completaran los ciclos del tratamiento o que abandonaran por diferentes causas el seguimiento.

**Metodología:** Se revisaron los expedientes electrónicos de 32 niños que fueron admitidos al servicio de Oncología y Neurología pediátrica del C.M.N." 20 de Noviembre" ISSSTE en el periodo de enero del 2005 a enero del 2013 con diagnóstico de tumor del sistema nervioso central y que recibieron tratamiento con diferentes esquemas de quimioterapia. Se recabaron las características demográficas, tipo de tumor, esquema de quimioterapia, efectos adversos relatados por el servicio de oncología mediante una hoja de recolección de datos (ver anexo1) y se empleó la escala de la OMS y De Levi para cuantificar la neurotoxicidad.

El análisis estadístico fue descriptivo y se utilizaron medidas de tendencia central.

## RESULTADOS

**FIGURA 1. GRÁFICA QUE DEMUESTRA EL PORCENTAJE DE PACIENTES SEGÚN EL GÉNERO.**

**FIGURA 2. ORIGEN DE LOS PACIENTES AGRUPADOS POR REGIONES.**

REGIÓN	NO. DE PACIENTES
SUR (OAXACA, TABASCO, YUCATAN, CHIAPAS, VERACRUZ, GUERRERO)	14
CENTRO (DF, EDO DE MEXICO, GUANAJUATO, HIDALGO, MICHOACAN, MORELOS, PUEBLA, TLAXCALA)	14
NORTE (CHIHUAHUA, DURANGO)	4

**FIGURA 3. GRÁFICO QUE AGRUPA LOS PACIENTES POR EDAD AL DIAGNÓSTICO.**

**FIGURA 4. GRÁFICO DE FRECUENCIA DE TIPOS DE TUMORES.**

**FIGURA 5. ESQUEMAS DE QUIMIOTERAPIA ADMINISTRADOS.**

El esquema de quimioterapia administrado con mayor frecuencia fue Ifosfamida, Carboplatino y etopósido (13 pacientes), seguidos por temozolamida y carboplatino-etopósido (9,8 pacientes) respectivamente; 11 pacientes recibieron solo un esquema de quimioterapia y 21 más de un esquema.

\*\* CAR= CARBOPLATINO, ETO= ETOPOSIDO, CICLO= CICLOFOSFAMIDA, VIN= VINCRISTINA, TEM= TEMOZOLAMIDA, IFOS= IFOSFAMIDA, MET= METROTEXATE, CIS= CISPLATINO

**FIGURA 6. GRÁFICO QUE DEMUESTRA LOS EFECTOS ADVERSOS GENERALES DE LA QUIMIOTERAPIA.**

**FIGURA 7. TABLA DE REACCIONES ADVERSAS POR ESQUEMA DE QUIMITOERAPIA RECIBIDO.**

ESQUEMA	PACIENTES	REACCIONES ADVERSAS
CAR+ETO	8	CEFALEA, DISMINUCION DE FUERZA, NEUTROPENIA, VOMITO, PARESTESIAS Y TEMBLORES
CAR+ETO+CICLO	3	ALTERACION DE LA CONDUCTA Y VOMITO.
VIN	7	DISMINUCION DE LA FUERZA, DOLOR Y PARESTESIAS
CAR+ETO	5	PARESTESIAS
IFOS+CAR+ETO	13	DISMINUCION DE LA FUERZA, MIELOSUPRESION, TEMBLORES, NAUSEA Y DOLOR.
IFOS+CIS+ETO	2	PARESTESIAS Y DISMINUCION DE LA FUERZA.
CAR+VIN	2	VOMITO, PARESTESIAS Y DISMINUCION DE LA FUERZA.
TEM	9	CEFALEA, NAUSEA, DOLOR, TEMBLOR, DISMINUCION DE LA FUERZA, PARESTESIAS
IFOS	1	CEFALEA Y NAUSEA.
VIN+MET	1	NAUSEA, PARALISIS, PARESTESIAS
IN+CICLO	2	DOLOR Y DISMINUCION DE LA FUERZA
VIN+CIS+ETO	2	DOLOR Y DISMINUCION DE LA FUERZA
MET	4	MIELOSUPRESION Y PARESTESIAS
CICLO+CIS	1	MIELOSUPRESION Y PARESTESIAS
VIN+CIS	2	CALAMBRES Y DISMINUCION DE LA FUERZA,
ETO+CICLO+MET	1	PARESTESIAS Y DISMINUCION DE LA FUERZA

**FIGURA 8. TABLA DE MORTALIDAD DE PACIENTES POR GRUPO DE QUIMIOTERAPÉUTICO.**

GRUPO DE QUIMIOTERAPÉUTICO	MUERTOS (%)	VIVOS (%)
Alquilantes	43.3	5.5
Antimetabolitos	4.7	0
Alcaloides	34.6	4.7
Otros	6.2	0.8

ESQUEMA	MUERTOS	VIVOS
CAR+ETO	5	2
CAR+ETO+CICLO	2	0

VIN	6	1
CAR+ETO	5	0
IFOS+CAR+ETO	13	2
IFOS+CIS+ETO	2	0
CAR+VIN	1	1
TEM	8	1
IFOS	1	0
VIN+MET	1	0
VIN+CICLO	2	0
VIN+CIS+ETO	2	0
MET	4	0
CICLO+CIS	1	0
VIN+CIS	2	0
ETO+CICLO+MET	1	0

**FIGURA 9. TABLA DE EVALUACIÓN DE NEUROTOXICIDAD POR QUIMIOTERAPIA**

<b>ESQUEMA</b>	<b>No. DE PACIENTES</b>	<b>PUNTUACION PROMEDIO ESCALA OMS</b>	<b>PUNTUACION PROMEDIO ESCALA LEVI</b>	<b>PROMEDIO TOTAL</b>
CAR+ETO	7	2.1	2.5	2.3
CAR+ETO+CICLO	3	3.3	4	3.65
VIN	7	2.4	2.4	2.4
CAR+ETO	5	2	2	2
IFOS+CAR+ETO	13	2.3	2.3	2.3
IFOS+CIS+ETO	2	1.5	2	1.75

CAR+VIN	2	4	4	4
TEM	9	2.7	2.7	2.7
IFOS	1	4	4	4
VIN+MET	1	4	4	4
VIN+CICLO	2	3.5	4	3.75
VIN+CIS+ETO	2	3.5	4	3.75
MET	4	1	1	1
CICLO+CIS	1	3	3	3
VIN+CIS	2	3	2.5	2.75
ETO+CICLO+MET	1	4	4	4

## CONCLUSIONES

- En nuestro estudio el género masculino presento mayor frecuencia de tumores del sistema nervioso central (59.3%)
- La mayoría de los pacientes provenían del sur y centro de la república.
- El grupo etario con mayor frecuencia fue el de 1 a 3 años, la mediana por grupo etario fue el grupo de 8 a 15 años.
- El tipo de tumor más frecuente fue el Tumor Neuroectodermico Primitivo (31.2%), seguido de Astrocitoma y Meduloblastoma con 21.8% y 18.7% respectivamente.

- El esquema de quimioterapia administrado con mayor frecuencia fue: Ifosfamida, carboplatino y etopósido.
- Dentro de los efectos adversos que presentaron los pacientes los tres más frecuentes por orden de frecuencia fueron: disminución de la fuerza muscular, náusea, vómito y parestesias.
- La mayor mortalidad se presentó en los pacientes que recibieron tratamiento con alquilantes (43.3%) seguidos de alcaloides (34.6%)
- Los esquemas de quimioterapia con puntuación más alta en la escala de neurotoxicidad fueron: carboplatino+vincristina, Ifosfamida, vincristina+metrotexate, etoposido+ciclofosfamida+metrotexate

## **DISCUSIÓN**

- A nivel mundial, la incidencia de cáncer en la infancia es entre 100-180 por millón niños / año, el consenso Americano Europeo reporta en primer lugar a las leucemias, segundo a tumores del sistema nervioso central y tercero linfomas. El patrón latinoamericano muestra en primer lugar a leucemias, segundo linfomas y tercero a los tumores del SNC y la literatura mundial reporta que en general la proporción Hombre/Mujer es de 2:1 (1), lo cual es compatible con nuestro estudio ya que de los 32 pacientes estudiados el género masculino fue el que presentó mayor frecuencia de tumores del SNC (59.3%).
- En México aún faltan muchos datos estadísticos y epidemiológicos en cuanto a cáncer en pediatría pero se han realizado diferentes reportes epidemiológicos, uno de ellos realizado en el IMSS en sus diferentes jurisdicciones realizado entre

1996–2002 (1), que reporta una incidencia alta de tumores del sistema nervioso central en la región del centro de México, seguida por el sur y por último la región Norte lo cual es compatible con los resultados de este trabajo en donde encontramos que la mayoría de los paciente provenían del sur y centro de la república.

- La edad al diagnóstico que se reporta en la literatura internacional de mediana y la media de edad es de 7,2 y 7,6 años respectivamente. (2). Y lo que encontramos en nuestra revisión fue una mediana de edad en los pacientes con rango de edad de 8 a 15 años, lo que coincide con lo reportado internacionalmente pero sin embargo el grupo etario con mayor frecuencia fue el de 1 a 3 años.

- La mayoría de los pacientes reportados en la literatura a nivel internacional se reportan con presencia de Meduloblastoma o tumores Neuroectodermico primitivo (TNEP 38%) y los Astrocitomas de bajo grado (18%), (2). En nuestra revisión encontramos que el tumor más frecuente fue el TNEP (31.2%), seguido de Astrocitoma y Meduloblastoma con 21.8% y 18.7% respectivamente, coincidiendo con lo reportado internacionalmente.

- Los esquema utilizados actualmente para el manejo de tumores del sistema nervioso central en México son: temozolamida, carboplatino+vincristina, ciclofosfamida+etopósido+cisplatino, vincristina+etopósido+cisplatino, ciclofosfamida+cisplatino+metotrexate (3). Y el esquema más utilizado en países como Canadá y EUA es: Ifosfamida+ carboplatino + etopósido (5) el cual también fue el más utilizado en este centro hospitalario para el manejo de tumores del SNC. Hay que recordar que las tres ramas del tratamiento es: cirugía, radioterapia y quimioterapia y que el manejo dependerá del tipo histológico de la neoplasia, localización, edad del paciente, grado de la OMS y estadificación.

- Dentro de los efectos adversos, la Sociedad Española de Oncología Médica (6) en el 2013 reporto como el daño neurológico más frecuente a la neuropatía periférica que se describe con disminución de la fuerza, presencia de parestesias y disestesias y en nuestros pacientes encontramos que los tres efectos adversos más frecuentes por orden de frecuencia fueron: disminución de la fuerza muscular y parestesias.

- La mayor mortalidad se presentó en los pacientes que recibieron tratamiento con alquilantes (43.3%) seguidos de alcaloides (34.6%) y la literatura internacional reporta una supervivencia a cinco años después del diagnóstico fue de 84% para los Astrocitomas de bajo grado y el 51% de los Meduloblastomas y PNET. (2)

- Los esquemas de quimioterapia con puntuación más alta en la escala de neurotoxicidad fueron: carboplatino+vincristina, Ifosfamida, vincristina+metrotexate, etoposido+ciclofosfamida+metrotexate.

## **BIBLIOGRAFIA**

- 1.- Fajardo-Gutiérrez, A., Juárez-Ocaña S., González-Miranda, G., Palma-Padilla V. Carreón-Cruz R., Ortega-Álvarez C. y cols. Incidence of cancer in children residing in ten jurisdictions of the Mexican Republic: importance of the Cancer registry (a population-based study). BMC Cancer. 2007, 7:68.
- 2.- L. de Araujo O., da Trinidad M., Trompieri, N., B. Fontenele, Analysis of survival and prognostic factors of pediatric patients with brain tumor. Jornal de Pediatria. J Pediatr (Rio J). 2011; 87(5):425-32.
- 3.- Guía de práctica clínica. Tratamiento de Astrocitoma y Meduloblastoma en niños y adolescentes, en tercer nivel de atención, México, secretaria de salud; 2009.

4. - U.Bartels S. Baruchel A.S., Carret B., Crooks J. D. Johnston y cols. The use and effectiveness of temozolamida in children with central nervous system tumours: a survey from the Canadian Paediatric Brain Tumour Consortium. *Current Onco logy*—Volume 18, Number 1.
- 5.- M. Tekautz T., Fuller C., Blaney S., Fouladi M., Broniscer A.,y cols., Atypical Teratoid/Rhabdoid Tumors (ATRT): Improved Survival in Children 3 Years of Age and Older With Radiation Therapy and High-Dose Alkylator-Based Chemotherapy. *Journal of clinical oncology*. 2005. Volume 23. number 7.
- 6.-Dra. Blasco Cordellat A. Efectos secundarios de la quimioterapia. Sociedad Española de Oncología Médica. Portal. Febero.2013.
- 7.- Frederick O. Stephens, Karl R. Aigner - *Basics of Oncology*..2009. pags. 100-156, 234-256.
- 8.- María del C. Barroso Álvarez y cols. Escalas de evaluación de la neurotoxicidad por la quimioterapia antineoplásica. *Rev Cubana Oncol* 2000; 16(1):64-5.
9. - Tamika L Heiden and col. Participation in paediatric cancer studies: timing and approach to recruitment. *BMC Research Notes* 2013, 6:191.
10. - Lee Dupuis and col. A systematic review of symptom assessment scales in children with cáncer. *L. BMC Cancer* 2012, 12:430.
11. - Driessen and colb. Assessing the impact of chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity on the quality of life of cancer patients. The introduction of a new measure. *C. M. L. Support Care Cancer* (2012) 20:877–88.
12. - Amulya A. Nageswara and col. Biologically Targeted Therapeutics in Pediatric Brain Tumors *Pediatr Neurol*. 2012 April; 46(4): 203–211.
13. - Rebecca Siege and col. Cancer Statistics for Hispanics/Latinos, 2012. *Ca cancer j clin* 2012; 62:283-298.
14. - Manuel Valdivies and col. Cancer Survivors in the United States: A Review of the Literature and a Call to Action. *International Journal of Medical Sciences* 2012; 9(2):163-173.
15. - Beijers and col. Chemotherapy-induced neurotoxicity: the value of neuroprotective strategies. *A.J.M. the journal of medicine*. January 2012, vol. 70, no 1.

16. - Constance Visovsky and col. Putting Evidence Into Practice: Evidence-Based Interventions for Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. Clinical Journal of Oncology Nursing. Volumen 11, Number 6.

17.- Ricardo Antonio Escamilla-Santiago y col. Tendencia de la mortalidad por cáncer en niños y adolescentes según grado de marginación en México (1990-2009). Salud pública de México / vol. 54, no. 6, noviembre-diciembre de 2012

## **ANEXOS**

### **HOJA DE RECOLECCION DE DATOS.**

**NOMBRE DEL PACIENTE:**

**EXPEDIENTE:**

**SEXO:**

**LUGAR DE ORIGEN:**

**DOMICILIO:**

**DIAGNOSTICO:**

**EDAD DE DIAGNOSTICO:**

**TIPO DE TUMOR:**

**SINTOMATOLOGIA DE INICO:**

**TRATAMIENTO (MEDICAMENTO, EDAD DE INICIO, TIEMPO TRANSCURRIDO DEL DIAGNOSTICO AL INICIO DE MANEJO)**

**EFFECTOS ADVERSOS (SINTOMAS) Y TIEMPO EN EL QUE APARECIERON)**

**Escalas de evaluación de neurotoxicidad por la quimioterapia**

Grado	Escala de la OMS	Escala específica de Levi
0	Ninguna	Ninguna
1	Parestesias y/o reducción de los reflejos osteotendinosos	Parestesias y/o disestesias (inducidas por el frío) con regresión completa en una semana
2	Parestesias severas y/o regresión completa en 21 días	Parestesias y/o disestesias con astenia moderada
3	Parestesias intolerables y/o disminución de la fuerza muscular	Parestesias y/o disestesias con regresión incompleta en 21 días
4	Parálisis	Parestesias y/o disestesias con consecuencias funcionales