



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA, DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
PLAN ÚNICO DE ESPECIALIZACIONES MÉDICAS EN PEDIATRÍA  
UMAE HOSPITAL DE PEDIATRÍA DEL CENTRO MEDICO NACIONAL "SIGLO XXI"

**“ESTUDIO DESCRIPTIVO ACERCA DE LA FRECUENCIA Y TIPO DE  
NEUROPATÍA INDUCIDA POR QUIMIOTERAPIA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS  
CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA ATENDIDOS EN EL HOSPITAL DE  
PEDIATRÍA CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI”**

TESIS  
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE  
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA

PRESENTA:  
**IRVING JESUS VIVAS ROSALES**  
Residente de tercer año de Pediatría

TUTORES:  
DRA. LILIANA GARCIA SAAVEDRA  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA FISICA Y REHABILITACION  
HOSPITAL DE PEDIATRÍA CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI, IMSS.

M. EN C. JUAN CARLOS NUÑEZ ENRÍQUEZ  
UNIDAD DE INVESTIGACIÓN EN EPIDEMIOLOGÍA CLINICA  
HOSPITAL DE PEDIATRÍA CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI, IMSS.

**COLABORADORES:**  
DRA. MARIA DEL CARMEN RODRIGUEZ ZEPEDA  
DEPARTAMENTO DE HEMATOLOGÍA  
UMAE HOSPITAL DE PEDIATRÍA CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI, IMSS

Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI.  
Ciudad de México, 2016.



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

**INDICE.**

<b>RESUMEN.....</b>	<b>2</b>
<b>MARCO TEORICO.....</b>	<b>3</b>
<b>Epidemiología de las Leucemias.....</b>	<b>3</b>
<b>Neuropatía inducida por quimioterapia.....</b>	<b>5</b>
<b>Medicamentos utilizados en el tratamiento de LLA infantil y que han sido asociados a una mayor frecuencia de NIQ.....</b>	<b>7</b>
<b>Signos y síntomas asociados a la NIQ.....</b>	<b>9</b>
<b>Fisiopatología de la neuropatía asociada a quimioterapia.....</b>	<b>10</b>
<b>Diagnostico de la NIQ.....</b>	<b>11</b>
<b>Tratamiento y pronostico de la NIQ.....</b>	<b>12</b>
<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....</b>	<b>13</b>
<b>JUSTIFICACION.....</b>	<b>14</b>
<b>OBJETIVO GENERAL.....</b>	<b>15</b>
<b>OBJETIVOS ESPECIFICOS.....</b>	<b>15</b>
<b>HIPOTESIS.....</b>	<b>15</b>
<b>MATERIAL Y METODOS.....</b>	<b>16</b>
<b>A) LUGAR DE REALIZACION</b>	
<b>B) PERIODO DE ESTUDIO</b>	
<b>C) DISEÑO DE ESTUDIO</b>	
<b>CRITERIOS DE SELECCIÓN.....</b>	<b>16</b>
<b>A) CRITERIOS DE INCLUSION</b>	
<b>B) CRITERIOS DE EXCLUSION</b>	
<b>C) CRITERIOS DE ELIMINACION</b>	
<b>TABLA DE VARIABLES.....</b>	<b>17</b>
<b>DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO.....</b>	<b>19</b>
<b>ANALISIS ESTADISTICOS.....</b>	<b>19</b>
<b>ASPECTOS ETICOS.....</b>	<b>19</b>
<b>RIESGO DE LA INVESTIGACION</b>	
<b>CONTRIBUCIONES Y BENEFICIO DEL ESTUDIO PARA LOS PARTICIPANTES Y LA SOCIEDAD EN SU CONJUNTO</b>	
<b>CONFIDENCIALIDAD</b>	
<b>CONDICIONES EN LAS CUALES SE SOLICITA EL CONSENTIMIENTO</b>	
<b>RECURSOS Y FINANCIAMIENTO.....</b>	<b>20</b>
<b>RESULTADOS.....</b>	<b>21</b>
<b>DISCUSION.....</b>	<b>24</b>
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>25</b>
<b>FORTALEZAS Y LIMITACIONES.....</b>	<b>25</b>
<b>AGRADECIMIENTOS.....</b>	<b>25</b>
<b>REFERENCIAS.....</b>	<b>26</b>

**Título: Estudio descriptivo acerca de la frecuencia y tipo de neuropatía inducida por quimioterapia en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda atendidos en el Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI.**

**Resumen.**

**Antecedentes:** Las leucemias agudas se definen como un grupo de enfermedades monoclonales que se caracterizan por un crecimiento incontrolado de las formas celulares inmaduras de los componentes de la sangre llamados blastos. Es el tipo de neoplasia más frecuente en niños de 0-14 años. Desde los años sesenta la tasa de curación de LLA en niños se ha incrementado considerablemente, de menos de 30% a un 90% de acuerdo a la Sociedad Americana del Cáncer en el 2014, lo cual ha sido adjudicado a la intensificación en la aplicación de los diferentes protocolos de quimioterapia e intervenciones profilácticas. La intensificación de la quimioterapia a su vez genera toxicidad y complicaciones tardías. Dentro de las complicaciones asociadas a la quimioterapia se encuentra la Neuropatía Periférica Inducida por Quimioterapia (NPIQ) la cual es definida como una lesión, inflamación, o degeneración de los nervios periféricos. Las manifestaciones neurológicas pueden agruparse en una de las 3 divisiones funcionales del Sistema Nervioso Periférico (SNP): sensitivo, motor y autonómico. Actualmente la incidencia es del 30-40% para todos los tipos de cáncer. Dentro de los agentes quimioterapéuticos utilizados en el tratamiento para el niño con leucemia linfoblástica aguda, se encuentra la vincristina, del cual hay reportes que asocian neuropatía hasta en un 80%. Esta neuropatía puede ser transitoria pero también dejar secuelas permanentes que disminuye la calidad de vida del paciente. **Objetivo:** Conocer la frecuencia y tipo de neuropatía inducida por quimioterapia en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda atendidos en el Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI. **Material y Métodos:** Se realizará un estudio transversal descriptivo. Se incluirán todos aquellos pacientes pediátricos con LLA diagnosticados de novo desde el año 2010 al 31 de diciembre de 2015 y que cumplan con los criterios de selección. Se utilizará estadística descriptiva para determinar la frecuencia y tipo de neuropatía inducida por quimioterapia en la población estudiada y se describirá la información de acuerdo a variables clínicas, tipo de tratamiento, tipo de riesgo y con el subtipo de LLA de acuerdo al inmunofenotipo.

**Palabras clave:** neuropatía, leucemia, quimioterapia, niños.

## Marco teórico

Las leucemias agudas se definen como un grupo de enfermedades monoclonales que se caracterizan por un crecimiento incontrolado de las formas celulares inmaduras de los componentes de la sangre llamados blastos [1,2].

El inicio y la progresión de la leucemia están favorecidos por las mutaciones sucesivas que alteran funciones celulares importantes como la capacidad de auto-renovación, bloquean la diferenciación y la proliferación de las células normales así como también favorecen una mayor resistencia a las señales de muerte celular programada (apoptosis) [3].

Los agentes ambientales tales como la radiación y los mutágenos químicos han sido implicados en la inducción de la leucemia en algunos pacientes pero no en la mayoría de ellos. Una de las principales teorías menciona que la leucemia se origina de la interacción entre la susceptibilidad del individuo y los factores ambientales [3].

Según la Clasificación Internacional Para Enfermedades Oncológicas (ICD-02; 1990) la leucemia se clasifica en 5 grupos de acuerdo a sus características morfológicas y a la velocidad de progresión de la enfermedad: 1) leucemia linfoblástica aguda (LLA), 2) leucemia linfocítica crónica (LLC), 3) leucemia mieloblástica aguda (LMA), 4) leucemia mielóide crónica (LMC) y 5) leucemia no especificada (LNE)[4].

La LLA es el subtipo de leucemia más frecuente y se clasifica a su vez en subtipos de acuerdo al inmunofenotipo y al estudio de citogenética. El inmunofenotipo de las células leucémicas refleja el nivel de diferenciación alcanzado por la clona dominante y se determina de acuerdo a la expresión de marcadores de superficie celular denominados “clusters of differentiation” (CDs). De acuerdo al inmunofenotipo la LLA se clasifica en: LLA de células B (incluye Precursor de células B y B maduras) y LLA de células T (que incluye células T maduras y Pre-T temprana) [3, 5,6]

## Epidemiología

La leucemia es el tipo de neoplasia más frecuente en niños de 0-14 años [7,8]. En la Ciudad de México las leucemias representan alrededor del 40% de todas las neoplasias mientras que en otros países representan entre un 30-34%. Actualmente se reconoce que en diferentes partes del mundo la frecuencia de las leucemias ha ido incrementándose [9,10]. Durante el periodo de 1996 a 2006 se reportó una tasa anual de incidencia de leucemia de 58.4 casos por millón de niños menores de 15 años de edad en la Ciudad de México, quedando como una de las tasas de incidencia más altas reportadas a nivel mundial [4]. Lo anterior, se observó también en un estudio realizado por Pérez-Saldívar y colaboradores, en donde se reportaron las siguientes tasas de incidencia anual promedio y estandarizadas por millón de niños (SAAIR): 57.6 para Leucemia en general, 49.5, 6.9 y 0.9 para LLA, LMA y LMC respectivamente en un estudio realizado en la Ciudad de México, D.F. durante el periodo 2006-2007. La frecuencia de LLA fue del 85.1%, seguido de la LMA con el 12.3% y la LMC con el 1.7%. La incidencia más alta por edad se presentó en el grupo de 1 a 4 años (77.7 casos por millón) y se reportaron dos picos de mayor incidencia por edad de tomando en cuenta al inmunofenotipo, a los 2-6 y 8-10 años en el caso de LLA pre B y un pico de edad entre 1-4 años para la LLA de células T. Con respecto al sexo, el masculino fue el más afectado con una tasa de incidencia de 87.1 en el grupo de edad 1-4 años [11]. En el año 2007 el Sistema Nacional de Investigación en Salud (SINAIS), reportó que la leucemia es la segunda causa de muerte en niños y niñas de 5 a 14 años con tasas de mortalidad de 2.7 y 2.5 por cada 100 mil niños y niñas respectivamente, solo superada por los accidentes [12]. Rivera- Luna y cols (2014) en un estudio de pacientes diagnosticados en el periodo de 2007 al 2012 de 0 a 18 años reportó a

la leucemia como el cáncer infantil más frecuente, ocupando un porcentaje del 49.8%; con una tasa de mortalidad nacional de 5.3/100,000 en el 2012. Sin embargo, el grupo de 15 a 18 años alcanzó una tasa de mortalidad del 8.6/100,000 [13].

### **Diagnóstico de LLA**

El diagnóstico de leucemia, se basa fundamentalmente en el cuadro clínico, exámenes de laboratorio, aspirado de médula ósea (AMO) e Inmunofenotipo. Con respecto al cuadro clínico, este es inespecífico ya que los signos y síntomas más frecuentes son la fiebre, hemorragia, dolor óseo, linfadenopatías, petequias, equimosis, hepatomegalia y esplenomegalia [14,15,16].

Sin embargo se necesitan pruebas confirmatorias para determinar que el paciente tiene el diagnóstico de leucemia, y la primera de ellas es mediante el análisis morfológico de la médula ósea (tinciones Wright-Giemsa o May-Grünwald-Giemsa) en búsqueda de blastos; algunos autores afirman que el encontrar más del 25% de blastos en MO es confirmatorio de leucemia. Sin embargo el sólo análisis de la MO es insuficiente para diferenciar entre los subtipos de leucemia, por lo que las tinciones de citoquímica juegan un papel importante [17] también al discriminar entre LLA y LMA. Las tinciones usadas son Sudán negro, mieloperoxidasa, fosfatasa ácida y las esterasas no específicas. Otro estudio importante cuando se quiere confirmar el diagnóstico de leucemia es el de Inmunofenotipo ya que complementa a todos los estudios anteriores y permite que la certeza diagnóstica sea aproximada a un 99% [17,18,19,20]

### **Estratificación Pronóstica en los pacientes con LLA**

Este tipo de pacientes es clasificado con base al riesgo de recaída de acuerdo a factores pronósticos ya conocidos. Clínicamente los factores utilizados para la estratificación de pacientes en alto o bajo riesgo son la edad (entre 1 a 9.9 años), sexo (masculino), y recuento de los leucocitos al diagnóstico (menor a  $50,000 \text{ xmm}^3$ ) (Anexos: Tabla de clasificación de riesgo de los pacientes con LLA) [21]. Desde el punto de vista biológico los indicadores con valor pronóstico son el inmunofenotipo y el genotipo de las células leucémicas. Otro factor importante es la rapidez de respuesta a la terapia temprana y más recientemente se ha demostrado que la determinación de la enfermedad mínima residual (ERM) en la médula ósea durante el primer mes de terapia tiene un valor pronóstico alto [21]. Manuel Ortega y colaboradores [22] también señalan que existen otros factores que podrían afectar la evolución e impactar sobre la mortalidad de los pacientes mexicanos como el nivel socioeconómico y el estado de nutrición, aunque aún no se conoce con certeza a través de un estudio con un tamaño de muestra adecuado el verdadero impacto de dichos factores en nuestra población [21].

Desde los años sesenta la tasa de curación de LLA en niños se ha incrementado considerablemente, de menos de 30% a un 90% de acuerdo a la Sociedad Americana del Cáncer en el 2014, lo cual ha sido adjudicado a la intensificación en la aplicación de los diferentes protocolos de quimioterapia e intervenciones profilácticas [23,24]. La intensificación de la quimioterapia a su vez genera toxicidad y complicaciones tardías. En un estudio retrospectivo realizado por Canbolat Ayhan A, Timur C, Kalaycik, reportan 128 pacientes con LLA, encontrando que las complicaciones diferentes a episodios de fiebre y neutropenia, fueron durante las fases de inducción, consolidación y reinducción neumonía en el 25%, hiperglucemia 16.4% hepatitis 15.6%, crisis convulsivas tónico clónicas generalizadas 14.8%, anafilaxia a la asparaginasa 14.1%, hipertensión 13.3%, tubulopatía 12.5%, del total de las complicaciones el 32.62% se observó durante la fase de inducción, con una mortalidad de 13.28% [25]

## **Tratamiento de los pacientes con LLA**

El tratamiento para la LLA depende casi por completo del esquema de quimioterapia. Por lo general existen 4 fases. En la primera fase “inducción a la remisión” se utiliza quimioterapia para eliminar la mayor cantidad posible de células leucémicas y hacer que el cáncer pase a remisión, cumpliendo el objetivo de restaurar la hematopoyesis normal. La segunda fase, denominada de consolidación o “profilaxis al sistema nervioso central (SNC)” es una terapia que busca eliminar las células leucémicas en el SNC considerado como un “sitio santuario” por la dificultad que provee la barrera hematoencefálica para que penetren los medicamentos de quimioterapia a ese nivel. La finalidad es prevenir la aparición de células cancerosas en el cerebro y la médula espinal, administrando quimioterapia sistémica a dosis elevadas, quimioterapia intratecal, es decir, directamente en el líquido cefalorraquídeo, o ambas. La terapia para la LLA se completa mediante la fase del mantenimiento que consiste en aplicar quimioterapia por 2 o más años dependiendo del protocolo y su función es mantener al niño en una etapa de remisión [21]. Los protocolos de tratamiento de quimioterapia más aceptados en todo el mundo se basan en el Británico-Franco-Alemán (BFM Berlin-Frankfurt-Münster), y el del Hospital St. Jude en Estados Unidos [26]. En México, el protocolo de tratamiento varía de acuerdo a cada hospital y de acuerdo al riesgo de recaída de los pacientes con LLA.

En años recientes, se ha reportado que las complicaciones a largo plazo secundarias al tratamiento son más frecuentes cada vez debido al incremento en las tasas de supervivencia por LLA. Entre ellas se encuentra la neuropatía inducida por quimioterapia, que es objeto de estudio del presente protocolo de investigación.

### **Neuropatía inducida por quimioterapia (NPIQ)**

#### *Definición*

La Neuropatía Periférica Inducida por Quimioterapia (NPIQ) es definida como una lesión, inflamación, o degeneración de los nervios periféricos causado por la administración de un agente quimioterapéutico [27]. Las manifestaciones neurológicas pueden agruparse en una de las 3 divisiones funcionales del Sistema Nervioso Periférico (SNP): sensitivo, motor y autonómico. La NPIQ generalmente se presenta en nervios de mayor longitud, es por ello, que los primeros síntomas ocurren en pies y manos y progresa de distal a proximal [23].

La neuropatía periférica y autonómica se observa en niños con leucemia que reciben terapia con vincristina, utilizado durante la fase de inducción a la remisión en todos los pacientes con LLA [23, 24, 28]. La polineuropatía sensorio-motora axonal es un efecto reportado tras la administración de vincristina que se manifiesta en un 30% a 50% de los pacientes, lo suficientemente severa el cual puede causar tetraplejía. Los signos y síntomas varían en severidad, e incluyen constipación, ausencia de reflejos profundos, debilidad muscular distal, anomalías en la marcha, parestesias y parálisis de nervios craneales. En pocas ocasiones se manifiesta como hipotensión, retención urinaria, o secreción inapropiada de hormona antidiurética [29].

#### *Prevalencia de la NIQ*

El sistema nervioso es muy sensible a los efectos tóxicos de muchos fármacos utilizados en quimioterapia y se ha observado que la incidencia de NIQ ha incrementado en las últimas décadas. Actualmente la incidencia es del 30-40% para todos los tipos de cáncer. La NIPQ afecta no solamente la calidad de vida, sino también, puede llevar a interrupción o disminución de la dosis

de la quimioterapia lo cual potencialmente podría afectar la sobrevida global de los pacientes con cáncer [30, 31, 32, 33].

El uso de vincristina es frecuente en pacientes pediátricos con cáncer [34]. La vincristina induce neuropatía en relación a la dosis de administración, en general dosis de 1.4 mg/m<sup>2</sup> dosis semanal es bien tolerada. En un estudio realizado por *Lavoie Smith y cols., utilizando la escala Total Neuropathy Score®-Pediatric Vincristine (TNS®-PV)*, 128 pacientes pediátricos que recibieron una dosis estándar de 1.5 mg/m<sup>2</sup> (dosis máxima de 2 mg) de vincristina, 78% de los casos presentó neuropatía periférica y 44% dolor neuropático [35]. Otro estudio realizado por Ramchandren y cols., reportaron anomalías en la conducción nerviosa en un 29.7% en niños con LLA en un periodo de 2 años a partir del diagnóstico [36]. Por su parte Hildebrandt y cols. (2000) refirieron que los pacientes con neuropatías pre-existentes pueden desarrollar parálisis potencialmente mortal incluso con dosis bajas de vincristina [37]. Reinders-Messelink y cols., evaluaron a pacientes pediátricos con leucemia después de su última dosis de vincristina, reportando alteraciones sensoriales en el 33% de los casos y problemas en la escritura en un 25% [20]. Sin embargo, Hartman y cols (2007) mediante un estudio doble ciego en el que se realizaron mediciones del número de letras escritas en 5 minutos, no confirman estos hallazgos [38].

En un estudio realizado por Vainionpää y cols., (1992) realizaron evaluaciones neurológicas como motor grueso y fino, así como, y pruebas para memoria de corto plazo al momento del diagnóstico y durante el tratamiento en 40 pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda. Se encontraron signos neurológicos anormales en 23% de los pacientes. La neuropatía periférica que se observó se asoció con la dosis total y duración de la vincristina [39]. Por su parte, Sunil Gomber y cols (2010) tomando los estándares recomendados por la Organización Mundial de la Salud referente a estado de nutrición, concluyeron que la malnutrición predispone a la neurotoxicidad [40]. La neuropatía periférica en pacientes con leucemia puede ocurrir tanto por infiltración leucémica como a consecuencia de la quimioterapia [41, 42].

La neuropatía más frecuentemente observada en pacientes con leucemia es la de tipo axonal sensitivo-motora dependiente de la longitud, la cual es causada por vincristina. Los síntomas iniciales son las parestesias de las manos y pies seguidos por disfunción motora progresiva, culminando con pie péndulo y debilidad de muñeca. Ocasionalmente, los síntomas pueden ser exacerbados por la administración de estimuladores de colonias de granulocitos-macrófagos (Filgastrim). Aunque la neuropatía puede resolverse posterior a la discontinuación del fármaco, esto también se puede lograr con una modificación oportuna de la dosis de acuerdo a la detección temprana de síntomas y signos clínicos de neuropatía.

Se ha estimado que entre un 3 a 10% de los pacientes pediátricos con LLA experimentan neurotoxicidad aguda transitoria durante la fase de inducción a la remisión. Por lo que se ha mencionado que la evaluación neurológica al diagnóstico y durante el tratamiento es muy importante en los pacientes con LLA con la finalidad de detectar tempranamente signos de neurotoxicidad e implementar medidas terapéuticas adecuadas [43]. El momento de mayor riesgo para que se presenten signos o síntomas de neurotoxicidad en estos pacientes es inmediatamente al finalizar la fase de inducción a la remisión [43].

El mecanismo exacto por el cual la vincristina provoca estos efectos en el sistema nervioso no se conoce con certeza pero se sabe que puede provocar tanto manifestaciones clínicas de alteraciones nerviosas autonómicas como periféricas y que las autonómicas preceden a las de tipo periférico

por varios días. Asimismo, la presencia simultánea de alopecia y constipación que no respondieron al tratamiento médico, en conjunto con la elevación de la fosfatasa alcalina podrían ser signos que apoyen a un curso de neurotoxicidad de tipo autonómico y predecir que el paciente presente en los próximos días signos/síntomas de neuropatía periférica secundaria a quimioterapia. Lo más importante es poder identificar datos de neurotoxicidad temprana antes de que esto se vuelva irreversible y modificar entonces la dosis de quimioterapia ya sea disminuyendo la dosis o la suspensión del fármaco siempre tomando en cuenta que esto también podría influir en el tratamiento y conducir incluso a presentar recaída por interrupción del tratamiento [44,45, 46, 47, 48, 49].

### **Medicamentos utilizados en el tratamiento de LLA infantil y que han sido asociados a una mayor frecuencia de NIQ**

Los agentes antineoplásicos relacionados con mayor frecuencia a la neuropatía periférica son los taxanos, platinos, alcaloides de la vinca, epotilonas, talidomida y el bortezomib. *Tabla 1.* [28, 50]. El grado y tipo de neuropatía depende del agente quimioterapéutico empleado así como la dosis acumulada. En la mayoría de los agentes, el aumento de los factores de riesgo se basa de acuerdo a la dosis, dosis acumulada y tiempo de administración. Los pacientes con factores de riesgo pre-existentes para desarrollar polineuropatía periférica son diabetes mellitus, hiperglucemia, neuropatía inducida por alcohol, o el uso concomitantes de drogas neurotóxicas) sin embargo, no todos estos factores se presentan en la población pediátrica [51] (Tabla 1, Anexos). A continuación, describimos brevemente cada uno de los medicamentos utilizados en el tratamiento de quimioterapia de los pacientes pediátricos con LLA y que también se han asociados con neuropatía inducida por quimioterapia.

La *vincristina* es un agente derivado de la vinca y se utiliza en los pacientes con LLA. En este grupo se incluyen agentes naturales como vincristina y vinblastina y los compuestos semi-sintéticos tales como vindesina, vinorelbina y vinflunina. Estas drogas tiene un amplio espectro de indicaciones en el tratamiento de neoplasias hematológicas, linfáticas y tumores sólidos como cáncer de mama, ovario, testículo, cerebro y cáncer pulmonar de células no pequeñas así como sarcomas. La vincristina es la droga más neurotóxica [50, 52]. La NIQ por vincristina se presenta en los primeros tres meses de tratamiento [36, 53, 54]. Aunque la vincristina es uno de los fármacos antineoplásicos neurotóxicos más antiguos, la incidencia exacta de NPIQ es aún desconocida debido a la heterogeneidad en los regímenes quimioterapéuticos que se emplean para el tratamiento de diferentes tipos de tumores [36, 51, 55].

La neuropatía inducida por vincristina ocurre en casi todos los niños que reciben tratamiento para LLA el cual se establece una frecuencia de un 30 a 50%. Se caracteriza por un daño motor, sensorial y autonómico progresivo debido a la disfunción de fibras A $\beta$ , A $\delta$  y fibras C [23, 28, 36]. La severidad de la neuropatía inducida por vincristina está relacionada con la dosis. Todos los pacientes que recibieron al menos 4 mg/m<sup>2</sup> tienen reducción o pérdida de los reflejos profundos y la mayoría de los pacientes que han recibido dosis totales de 2-6 mg/m<sup>2</sup> también reportan parestesias distales leves. El primer signo clínico de neuropatía es la pérdida del reflejo Aquileo. Los signos de sobredosis se manifiestan en las primeras 48 horas [56]. El dolor neuropático es relativamente frecuente con altas dosis de vincristina [50,51, 55, 57].

Pacientes que reciben una dosis acumulada de 8 mg/m<sup>2</sup> desarrollan debilidad motora y alteración en la marcha. La administración intratecal puede causar una radiculomieloencefalopatía

ascendente grave, fatal en la mayoría de los casos [55]. Bermudez y cols reportaron la exacerbación de la toxicidad de vincristina en aquellos pacientes en tratamiento con itraconazol [58].

#### Arabinósido de citosina (Ara- C)

Es un análogo de la desoxicitidina, aislado de la esponja *Cryptothethya crypta*. En dosis bajas es relativamente bien tolerada. La Ara-C causa comúnmente toxicidad cerebral, convulsiones, leucoencefalopatía y neuropatía periférica. El riesgo de toxicidad cerebelar es dependiente de la edad [59]. Las dosis elevadas de arabinósido de citosina (Ara C) causan una polineuropatía desmielinizante en aproximadamente 1% de los pacientes con cáncer que reciben tratamiento con este fármaco [60]. Puede ocurrir una neuropatía de curso monofásico progresivo, iniciando 2 a 3 semanas después de iniciada la quimioterapia, provocando debilidad motora severa, que puede llegar hasta una cuadriparesia que requiere de apoyo ventilatorio. Sin embargo, es posible que se presente una neuropatía sensitiva motora y/o una neuropatía aguda de tipo autonómica a dosis bajas de Ara-C [61].

#### Etopósido

El etopósido (VP-16) por su parte, puede producir una neuropatía de tipo sensitivo motora, leve a moderada que se asocia a la dosis total o a los intervalos de la dosificación del fármaco. Entre los factores que se han asociado a un mayor riesgo de presentar neurotoxicidad por VP-16 se encuentran la edad, desnutrición y el antecedente de neuropatía en el paciente [62].

#### Metotrexate

El metotrexate es un inhibidor de la dihidrofolato reductasa, resultando en una depleción de folatos y subsecuentemente en la inhabilidad de las células para la producción de purinas y timidina. El resultado de la toxicidad celular es por la inactivación para la síntesis de DNA y RNA. La toxicidad del metotrexate fue descrita desde 1990. Afecta el SNC. No se ha reportado neurotoxicidad periférica inducida únicamente a su uso. Se han descrito alteraciones temporales posterior a la administración de metotrexate y se clasifican en agudas en las primeras 24 horas, subagudas (entre 7 a 10 días) y tardías (semanas a meses). Los síntomas de la neurotoxicidad aguda son náusea, vómitos, cefalea, aracnoiditis, somnolencia, confusión y convulsiones. La neurotoxicidad subaguda muestra convulsiones, alteración emocional, encefalopatía, déficit neurológico focal caracterizado por paresia, anestesia, parálisis pseudobulbar y alteraciones visuales [63]. Las características de la neurotoxicidad inducida por metotrexate fueron descritas por Haykin y cols en un estudio de 4 pacientes con LLA que recibieron metotrexate. Ellos observaron que el tiempo de presentación, ocurre entre los 7 a 10 días después del tratamiento. Algunos autores reportan una incidencia de 7.8%, 8.2% y 19% esto varía en las diferentes series de pacientes tratados con quimioterapia.

#### L- Asparaginasa.

Es una enzima obtenida de *Escherichia coli* o *Erwinia*. Kiieslich y cols describen 5 pacientes sin afección a SNC tratados con LLA, y pacientes que recibieron radiación craneal. Todos presentaron cefalea, 3 tuvieron convulsiones, y uno de ellos desarrolló status epiléptico. Los pacientes también mostraron agitación, náuseas, vómitos y ataxia. Cuatro pacientes tuvieron disminución de los niveles de fibrinógeno y 3 tuvieron disminución de los niveles de antitrombina III. [63]

### Ciclofosfamida

La ciclofosfamida es un profármaco que necesita ser activado por el sistema de enzimas microsomales hepáticas para ser citotóxico. Estas enzimas hepáticas convierten la ciclofosfamida en primer lugar a aldofosfamida y 4-hidroxiciclofosfamida, y luego a acroleína y fosforamida, dos potentes sustancias alquilantes del ADN. Al reaccionar con el ADN, los agentes alquilantes forman unos puentes que impiden la duplicación del mismo y provocan la muerte de la célula. Raramente muestra neurotoxicidad.

### Ifosfamida.

Es un agente alquilante que causa rupturas de DNA. Es una pro-droga que se convierte en un metabolito alquilante. Uno de los compuestos tóxicos formado de su metabolismo hepático es el cloroacetilaldehído. Este es estructuralmente similar a los metabolitos neurotóxicos del etanol y es uno de los metabolitos intermediarios de neurotoxicidad por ifosfamida [64].

### *Signos y síntomas asociados a la NIQ*

Las complicaciones neurológicas más comunes involucran alteraciones en la conciencia, leucoencefalopatía, convulsiones, infartos cerebrales, daño periférico y ototoxicidad. En la literatura la mayor información acerca de la neuropatía relacionada a quimioterapia es descrita en población adulta y en población pediátrica tiende a ser pobre [65]. Los tipos de complicaciones del sistema nervioso relacionados tanto con la enfermedad y el tratamiento son extremadamente variable y, a menudo difíciles de predecir. Pueden ocurrir en cualquier momento de la enfermedad. Algunos pacientes que reciben quimioterapia pueden desarrollar cambios en el estado mental, y se debe de realizar diagnóstico diferencial incluyendo infección, hemorragia, crisis convulsivas. Los agentes quimioterapéuticos que inducen cambios del estado mental en niños incluyen asparaginasa, cisplatino, ifosfamida, metotrexate (dosis altas intravenosas e intratecal), citarabina, ciclosporina, etopósido, y vincristina [65].

Es importante mencionar que la quimioterapia severa induce convulsiones en niños. Un ejemplo es el metotrexate el cual se ha relacionado a eventos convulsivos y esto en relación a la dosis aplicada. Otros agentes relacionados incluyen cisplatino, vincristina y L-asparaginasa. La vincristina puede causar convulsiones, hiponatremia y secreción inapropiada de hormona antidiurética. Se ha descrito el caso de una niña de 8 años de edad que presentó crisis convulsivas secundarias a la administración de vincristina (1.5 mg/m<sup>2</sup>) [66].

Además, la neuropatía de tipo autonómica es común (20-30%) en los pacientes que reciben vincristina, siendo los síntomas más comunes el cólico abdominal y la constipación, y puede ocurrir entre los primeros días de administración y precede de parestesias o disminución de los reflejos profundos [50].

La primera manifestación de la neuropatía inducida por vincristina es la disminución/perdida de los reflejos profundos (reflejo Aquileo) seguido de parestesias [50]. Si el tratamiento continúa puede ocurrir debilidad muscular. La percepción de la vibración es ligeramente más alterada, pero cuando se mide con métodos cuantitativos se reduce en un 20 % de los pacientes [24].

Las neuropatías craneales causadas por vincristina no son frecuentes, pero podrían afectar a los nervios oculomotor, trigémino, facial o al laríngeo recurrente lo cual se manifestaría por ptosis, diplopía, dolor mandibular, paresia facial y parálisis de las cuerdas vocales. Aunque es muy raro, pero aquellos pacientes en tratamiento con citarabina (Ara-C) desarrollarán una neuropatía de tipo

desmielinizante, que asemeja al síndrome de Guillain Barré que podría incluso requerir de apoyo con ventilación mecánica [67].

Es importante mencionar, que la administración intratecal inadvertida de vincristina es un evento considerado como fatal ya que se puede presentar mielitis progresiva ascendente que ocurre durante los días siguientes a la administración lo cual lleva a la muerte del paciente en la mayoría de los casos u ocasiona discapacidad en ellos [68].

### *Fisiopatología de la neuropatía asociada a quimioterapia*

La lesión de un nervio periférico sensorial o el daño a una vía somatosensorial central puede conducir a un déficit sensorial del territorio de inervación relacionado con el daño. Este déficit sensorial puede incluir una disminución en la percepción de estímulos mecánicos o vibratorios, que indica daño a las fibras aferentes de diámetro grande o a los tractos de la columna dorsal y una pérdida de percepción nociva y térmica, lo que indica el daño a las fibras aferentes de diámetro pequeño o al centro de procesamiento de las vías del dolor [69].

El daño al Sistema Nervioso Periférico (SNP) inducido por agentes quimioterapéuticos puede producirse en el axón, cuerpo de la célula o a nivel de la mielina. El mecanismo de daño difiere de acuerdo al agente quimioterapéutico y puede ocurrir en múltiples sitios dentro y alrededor de la neurona [23, 50], generalmente el sitio más afectado es el ganglio de la raíz dorsal de las neuronas sensoriales primarias [50] (Anexos, tabla 2).

La lesión en porciones periféricas del tejido nervioso produce una cascada de eventos neurobiológicos en la médula y en estructuras cerebrales que reciben información desde las áreas lesionadas, lo que clínicamente se presenta con dolores exagerados, prolongados, evocados y referidos [28]. Algunos medicamentos como el cisplatino, la talidomida y el bortezomib ocasionan muerte neuronal, apoptosis mediada por acción del receptor vanilloide-4 (TRPV4), de las calpain proteasas, del sensor para el calcio tipo-1 (NCS-1) y del receptor para el inositol 1,4,5-trifosfato (InsP3R) y la degeneración axonal directa por interferencia en el suministro de nutrientes al axón distal mediado por el flujo axoplásmico anterógrado. Por el contrario, los taxanos alteran la estructura y función de los microtúbulos que a su vez modifican la acción de las proteínas kinesina y actina [28].

Por otra parte, la evidencia de invasión del perineurium por linfocitos T y por macrófagos además del hallazgo de altas concentraciones de anticuerpos anti-Hu (anticuerpos específicos neuronales antinucleares), sugieren neuropatía subaguda paraneoplásica subyacente. El dolor asociado a la NIQ parece estar relacionado con el incremento en la liberación y en la biodisponibilidad de los transportadores del ácido glutámico en las astas dorsales de la médula espinal [28].

Los alcaloides de la Vinca ejercen su efecto antineoplásico mediante la inhibición de la dinámica de microtúbulos en los husos mitóticos, resultando en una detención de la división de células en la etapa de metafase y en última instancia conduce a la muerte celular. Los alcaloides de la Vinca forman un complejo estable en los dominios GTPasa de tubulina, inhibiendo la hidrólisis de GTP, lo que impide su polimerización a partir de dímeros solubles en los microtúbulos. Estas alteraciones del citoesqueleto neuronal conducen a anormalidades en el transporte axonal, acumulación de neurofilamentos en los cuerpos celulares y axones proximales y acumulación progresiva de organelos y vesículas axoplásmicas. Secundariamente el daño axonal reduce el espesor de mielina, y puede ocurrir desmielinización [28, 70].

### *Otros mecanismos implicados en el desarrollo de NPIQ*

Son múltiples los mecanismos implicados en la NPIQ entre ellos destaca la inflamación. La infiltración de macrófagos endoneurales y la subsecuente secreción de citocinas pro-inflamatorias (factor de necrosis tumoral alfa, Interleucina 1B, IL-6, IL-8, factores de crecimiento y mediadores de inflamación así como bradicininas, prostaglandinas, serotonina y óxido nítrico,) tienen correlación con el dolor neuropático agudo o crónico o en pacientes que reciben agentes antirretrovirales [50].

#### *Toxicidad mitocondrial y estrés oxidativo.*

Recientemente se han descubierto mecanismos de mitotoxicidad incluyendo una apertura transitoria de poros en la mitocondria, fuga mitocondrial de calcio, y secundariamente a ello una hiperexcitabilidad, desorganización del transporte en la cadena de electrones mitocondrial, aumento del estrés oxidativo, y disfunción en los mediadores de respiración celular, posterior a la administración de bortezomib, vincristina, oxaliplatino, causando secundariamente producción de citocinas pro-inflamatorias [69].

### *Diagnóstico de la NIQ*

El diagnóstico de neuropatía es establecido por anomalías en la historia clínica, examen físico, y electrofisiología del nervio [71]. Un método no invasivo, objetivo, cuantificable y práctico para obtener información sobre la función nerviosa, con la finalidad de observar los cambios fisiopatológicos, es la medición de las velocidades de neuroconducción. Los cambios se caracterizan por daño axonal y pérdida neuronal con desmielinización [57, 71, 72]. La evaluación electrofisiológica es una forma de estimar la velocidad de conducción en aquellos pacientes con debilidad muscular [40]. En adultos, se utilizan diferentes escalas que se encuentran validadas para evaluar el grado de severidad de los signos o síntomas asociados a NIQ [73]. La pérdida de reflejos osteotendinosos y de la sensación vibratoria son los primeros signos en aparecer, posteriormente se presentan los síntomas clínicos. A este respecto, se ha mencionado que la exploración en búsqueda de alteraciones neurológicas secundarias a quimioterapia es fácil de llevar a cabo, reproducibles, fáciles de aprender y son predictores de alteraciones de tipo neurofisiológico [74]. Cabe mencionar que la escala conocida como “The Total Neuropathy Scale (TNS)” fue desarrollada como una herramienta de evaluación clínica de neuropatía periférica y fue validada para detectar casos de NIPQ en pacientes adultos con cáncer. Una versión modificada de la TNS, modified- Total Neuropathy Scale (m-TNS) se desarrolló para determinar la severidad de NPIQ en mujeres adultas con cáncer de mama [75].

Actualmente, los médicos hematólogos u oncólogos pueden hacer uso de la herramienta diagnóstica provista por el Instituto Nacional de Cáncer en los Estados Unidos (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) para evaluar la neurotoxicidad como evento adverso de la quimioterapia en niños con cáncer [76]. La versión 3.0 de la escala CTCAE permite además de reportar neuropatía inducida por quimioterapia, establecer el tipo de neuropatía (sensorial, motora, mixta). Sin embargo, se ha cuestionado si dicha escala es lo suficientemente sensible en la práctica clínica debido a que no se puede documentar todos los signos de neuropatía periférica que se pueden presentar en los pacientes que reciben quimioterapia, siendo esto una limitante para su uso clínico [77, 78] (Anexo 1). Clínicamente se puede determinar si existe daño sensorial, motor o combinada.

Gilchrist y cols., (2009) en una cohorte de 20 niños con tumores sólidos y leucemia entre 5 a 18 años de edad, utilizaron una versión modificada de la escala TNS, the pediatric modified-Total Neuropathy Scale (ped-mTNS) reportando que un 60% de los pacientes tenían síntomas sensoriales y un 55% síntomas motores. En ese mismo estudio a la exploración física se encontró alteración en la sensibilidad al alfiler en un 30%, de la vibración en el 50%, disminución de la fuerza muscular distal en un 90% y alteración en los reflejos tendinosos profundos, concluyendo que la escala ped-mTNS es de utilidad para detectar NPIQ [70]. En otro estudio, Gilchrist y Tanner, (2013) diseñaron un estudio de casos y controles para determinar si la escala ped-mTNS empleada puede ser utilizada para la detección de NPIQ y su severidad en niños en tratamiento con cáncer, teniendo en cuenta que no existe una evidencia que indique que la NPIQ es una entidad diferente en niños que en adultos. Dichos autores refirieron que la escala cuenta con consistencia interna. En los niños escolares se observó que las puntuaciones en la ped-mTNS eran significativamente más altas en aquellos niños que recibieron algún fármaco de quimioterapia con potencial neurotóxico en comparación a los controles. Una de las ventajas mencionadas de esta escala es que no requiere equipo sofisticado, o un tiempo excesivo para su realización [75].

Recientemente, en el año 2014, los mismos autores aplicaron el score ped-mTNS en 60 niños y adolescentes de 5 a 18 años de edad, sometidos a quimioterapia, concluyendo que el uso de la ped-mTNS permitía la identificación de NPIQ con mayor sensibilidad en comparación con otras escalas [79]. Esta escala combina mediciones objetivas y subjetivas de la función nerviosa, que es factible para su uso en la práctica clínica [70]. Se trata de una escala de 32 puntos y un puntaje mayor o igual a 5 se utiliza para definir la presencia de neuropatía.

#### *Tratamiento y pronóstico de la NIQ*

La neurotoxicidad de la vincristina es reconocida como un factor limitante para la administración de la droga. Se han propuesto múltiples estrategias cuyo objetivo es disminuir los riesgos implicados a la quimioterapia. Es así, que la piridoxina ha demostrado en estudios animales que induce neuroprotección durante la administración de dosis letales de vincristina. Los inhibidores de la acetilcolinesterasa, como piridostigmina no tiene usos para los síntomas neurológicos inducidos por vincristina [80]. Sin embargo, Firstly, Muller y cols usaron una combinación de piridostigmina y piridoxina en el tratamiento de polineuropatía inducida por vincristina debido a su efecto neuroprotector y neuroregenerador además reportaron que posterior al uso de esta combinación, los pacientes en su sexto curso no ameritaron disminución de la dosis. En esta serie, los autores continuaron el uso de vincristina sin disminuir la dosis posterior al desarrollo de neuropatía [81].

Para minimizar los efectos neurotóxicos de la vincristina usualmente se recomienda la dosis de 1.4 mg/m<sup>2</sup> por dosis individual, con un límite superior de 2 mg en dosis individuales, independientemente de área de superficie corporal. El disminuir la dosis solo es una medida para disminuir o detener el progreso de la NPIQ inducida por vincristina [50, 51 55, 69].

Un metaanálisis sobre neuroprotección y neuropatía inducida por agentes derivados de los platinos, cuyos resultados concluyen que hasta el momento ningún fármaco ni suplemento nutricional han demostrado su capacidad de prevenir o limitar la neuropatía por cisplatino, podría ser extensible a todos los agentes probados hasta el momento [82].

### *Pronóstico*

Aunque la sobrevivencia de los pacientes pediátricos con cáncer ha incrementado significativamente en los últimos años sobre todo en países desarrollados, la calidad de vida de los pacientes con esta enfermedad parece no haber mejorado del todo, sobre todo en aquellos pacientes que desarrollan neuropatía inducida por quimioterapia (NIQ). Por ejemplo, los pacientes con NIQ presentan disminución de la sensibilidad, parestesias, dolor en las extremidades, tienen más dificultad para permanecer de pie, caminar, subir escaleras, etcétera [83].

La neuropatía por vincristina suele ser reversible cuando se interrumpe la terapia. La duración de parestesias, y debilidad motora, después de la interrupción del tratamiento es de 3 meses. Sin embargo, se han reportado un efecto de inercia en el primer mes después de terminar la terapia hasta un 30%, siendo más frecuente en regímenes de alta dosis de vincristina [50].

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

En México, el tratamiento para la leucemia linfoblástica aguda (LLA) representa para las instituciones de salud un costo aproximado de 620 mil dólares anuales. En diferentes partes del mundo, incluida la ciudad de México, la frecuencia de las leucemias agudas se ha incrementado. Conforme a la información del Instituto Mexicano del Seguro Social, la ciudad de México presenta una de las tasas más altas del mundo.

Debido a la intensificación y la toxicidad generada por la quimioterapia, genera complicaciones tardías, que tienen repercusión en el sistema musculo esquelético (fuerza muscular, rango de movimiento, postura, integridad articular, marcha, locomoción y balance), sistema nervioso limitando su funcionalidad y participación en actividades familiares, sociales y recreativas.

Dentro de las manifestaciones neurológicas es la neuropatía periférica y autonómica, observada en niños con leucemia que reciben terapia con vincristina; utilizado durante la fase de inducción a la remisión en pacientes con leucemia linfoblástica aguda. La Neuropatía Periférica Inducida por Quimioterapia es una de las causas más importantes de interrupción del tratamiento con vincristina en los pacientes con LLA infantil, y se ha reconocido que la vincristina no solamente tiene un efecto neurotóxico agudo sino también a largo plazo, que incluso parece no ser dependiente de la dosis acumulada. En nuestro Hospital se atienden niños con LLA del Centro y del Sur del país, es un hospital de tercer nivel de atención y no se conoce hasta el momento cuál es el tipo y la frecuencia de neuropatía inducida por quimioterapia en nuestros pacientes.

Por lo cual surge la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es la frecuencia y tipo de neuropatía inducida por quimioterapia en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda atendidos en el Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI?

## **JUSTIFICACIÓN**

El presente estudio se realiza para conocer la frecuencia y tipo de neuropatía inducida por quimioterapia en niños atendidos con leucemia linfoblástica aguda en el Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI ya que a nuestro conocimiento no existen estudios descriptivos acerca de la neuropatía inducida por quimioterapia en pacientes de nuestro hospital ni de otros hospitales que atienden niños con LLA en la ciudad de México ni del interior de la República. De acuerdo a los resultados del presente estudio se espera integración diagnóstica de la neuropatía inducida por quimioterapia y así poder prescribir tratamiento integral de rehabilitación.

## **OBJETIVOS DEL ESTUDIO**

Objetivo general:

1. Conocer la frecuencia y tipo de neuropatía inducida por quimioterapia en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda atendidos en el Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Objetivos específicos:

1. Describir las características demográficas y clínicas de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda atendidos en el Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI atendidos durante el periodo de estudio.
2. Determinar cuál es la alteración sensorial más frecuente en los pacientes con neuropatía periférica, respecto a las siguientes: ligera sensación táctil, sensibilidad al alfiler, vibración, disminución de la fuerza muscular distal y alteración en los reflejos osteotendinosos profundos.

## **HIPÓTESIS**

La frecuencia y tipo de neuropatía inducida por quimioterapia en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda atendidos en el Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI, será similar a lo reportado en estudios realizados en otros países.

## MATERIAL Y MÉTODOS.

Diseño: Se realizará un estudio transversal descriptivo.

### ESTUDIO TRANSVERSAL DESCRIPTIVO



### CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión:

1. Pacientes diagnosticados de *novo* con leucemia Linfoblástica aguda en el periodo del 1 de enero de 2010 al 31 de diciembre de 2015
2. Cualquier edad
3. Cualquier sexo
4. Diagnosticados mediante aspirado de médula ósea e inmunofenotipo
5. Atendidos en el Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI.
6. Que acepten participar mediante carta de consentimiento y asentimiento informado en los padres y en niños mayores de 8 años respectivamente.

Criterios de exclusión:

1. Pacientes con Síndrome de Down
2. Pacientes con retraso psicomotor, parálisis cerebral, bajo efectos de sedación, en tratamiento con medicamentos neuropáticos, pacientes que se encuentren en terapia intensiva, intubados, o que no estén en condiciones clínicas para realizar la exploración neurológica.
3. Pacientes con alguna neoplasia previa al diagnóstico de LLA
4. Pacientes que requirieron de trasplante de médula ósea
5. Que presenten algún trastorno hidroelectrolítico durante la evaluación.
6. Con alteración del estado de conciencia
7. Pacientes con alteraciones del tono muscular, reflejos de estiramiento muscular, en la sensibilidad superficial y profunda diagnosticada en forma inicial.

Criterios de eliminación:

1. Pacientes que una vez que hayan aceptado participar en el estudio decidan ya no continuar en el estudio.
2. Pacientes en los que no se complete la exploración neurológica

TABLA DE VARIABLES				
VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICION	UNIDADES
<b>Sexo</b>	Rol socialmente constituido de comportamiento, actividades y atributos que una sociedad dada considera apropiados para los hombres y las mujeres. Masculino y femenino	Genero del paciente Masculino o femenino	Nominal Dicotómica	Masculino Femenino
<b>Edad</b>	Tiempo que ha vivido una persona	Edad del paciente al momento de la entrevista	Cuantitativa Discontinua	Años cumplidos
<b>Tipo de LLA de acuerdo a la FAB</b>	Clasificación Franco-Americo-Británica que se realiza morfológicamente en los pacientes con LLA al momento del diagnóstico	Clasificación de la FAB del paciente	Cualitativa nominal politómica	L1 L2 L3
<b>Clasificación de riesgo al diagnóstico de los pacientes con LLA</b>	Clasificación que se asigna basándose el riesgo en la edad, cifras de glóbulos blandos, la presencia o ausencia de enfermedad en el SNC, índice de ADN y cariotipo al diagnóstico.	Se basará de acuerdo a lo descrito en el Anexo B	Ordinal	Riesgo habitual Riesgo intermedio Riesgo alto
<b>Inmunofenotipo de la LLA</b>	Se clasifica de acuerdo a los estadios madurativos de los linfoblastos.	Mediante el inmunofenotipo se pueden clasificar cuatro tipos de leucemias: a) leucemia aguda linfoblástica de estirpe T (LAL-T), b) leucemia aguda linfoblástica de precursores de células B (LAL-B), c) leucemia aguda mieloblástica (LAM) y d) leucemia aguda bifenotípica (LAB). De acuerdo a marcadores la LAL-B se clasifica en: Pro-B (B-I), Común (B-II), Pre-B (B-III) y LAL de células B maduras (B-IV)	Nominal politómica	LLA pro B LLA pre B LAL de células B maduras LLA Células T Bifenotípica
<b>Rearreglo génico detectado al diagnóstico</b>	Translocación cromosómica encontrada en pacientes con LLA al momento del diagnóstico	Detección de alguno de los cuatro rearrreglos génicos por biología molecular más frecuentes en LLA y realizados en nuestro Hospital CMN SXXI: TEL-AML1, MLL-AF4, BCR-ABL y E2A-PBX1	Cualitativa nominal politómica	TEL-AML1, MLL-AF4, BCR-ABL y E2A-PBX1, ninguno
<b>Infiltración al sistema nervioso central al diagnóstico</b>	Presencia de células blásticas leucémicas en tejidos diferentes a la médula ósea.	Se toman en cuenta cuando se encuentren con diagnóstico de infiltración en SNC al diagnóstico de la LLA (blastos en LCR).	Nominal dicotómica	1) Infiltración al SNC 2) Sin infiltración al SNC
<b>Esquema de quimioterapia utilizado de acuerdo al riesgo de LLA</b>	Tipo de quimioterapia que recibe el paciente de acuerdo a su clasificación de riesgo y periodo de administración.	Se tomará en cuenta de acuerdo al anexo C.	Ordinal	Ver Anexo C: Esquema de quimioterapia de los pacientes con LLA del HP CMN Siglo XXI.

<b>Tiempo de evolución entre la fecha del diagnóstico y la fecha en la que se realizó la evaluación neurológica.</b>	Es el lapso de tiempo transcurrido desde el diagnóstico de LLA hasta el momento de la exploración neurológica	Se tomará en cuenta la fecha en la cual se hizo el diagnóstico y la fecha en la cual se está realizando la exploración neurológica	Discreta	Días
<b>Fase de quimioterapia al momento de la exploración neurológica</b>	Se refiere al tipo de quimioterapia de acuerdo a su clasificación de riesgo así como el tiempo de tratamiento.	Se tomará en cuenta el tipo de quimioterapia recibida de acuerdo al periodo transcurrido de quimioterapia y su clasificación de riesgo.	Ordinal	1)Inducción a la remisión 2) Consolidación 3) Mantenimiento 4) reinducción 5) Paliativo
<b>Recaída en el paciente</b>	Esta puede ser medular, a SNC, testículo, ovario, ojo, etc. Recaída medular: Se define como la presencia de > 25% de blastos en médula ósea, después de haber obtenido una remisión. La recaída a sistema Nervioso central (SNC).- se define como la presencia de más de 5 células / mL en LCR o linfoblastos morfológicamente identificados o infiltrado intracerebral detectado por tomografía computarizada.	Se registrará si el paciente ha presentado recaída o no durante su tratamiento.	Nominal Dicotómica	Si/no
<b>Sitio de recaída del paciente</b>	Sitio a donde recayó el paciente	Se registrará el sitio a donde recayó el paciente en caso de que haya recaído.	Nominal Politémica	Sitio de la recaída: MO, SNC, testículo, ovario, ojo.
<b>Neuropatía periférica inducida por quimioterapia</b>	Se define como una lesión, inflamación, o degeneración de los nervios periféricos causados por un agente quimioterapéutico.	Si después de la realización de la exploración neurológica por parte del servicio de rehabilitación el paciente es clasificado con neuropatía periférica inducida por quimioterapia	Nominal Dicotómica	SI/NO
<b>Tipo de neuropatía inducida por quimioterapia</b>	Tipo de lesión, inflamación, o degeneración de los nervios periféricos causados por un agente quimioterapéutico	Describir sobre el tipo de neuropatía: sensitiva, motora, combinada. Motora se evalúa con pérdida de la fuerza muscular distal, la neuropatía sensitiva: se evalúa la alteración en la sensibilidad superficial y profunda a la exploración, y la neuropatía combinada: la presencia de alteración sensitiva y motora	Nominal Politémica	1.Sensitiva 2.Motora 3. Combinada

## **DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO**

Previa autorización del protocolo por el Comité de Investigación Local del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI, y previo consentimiento y asentimiento de los padres, y de los niños mayores de 8 años de edad, del Comité de Ética y de Investigación, médicos especialistas en rehabilitación y el residente de pediatría que será estandarizado para realizar la exploración neurológica dirigida a este grupo de pacientes, procederán a realizar un examen neurológico que incluya pruebas de tacto ligero explorada con monofilamento, vibración con uso de biotesómetro, sensibilidad pin-prick, fuerza distal mediante examen manual muscular (interóseos, extensores de muñeca, extensores común de ortejos y dorsiflexores de tobillo), y los reflejos tendinosos profundos para diagnosticar neuropatía inducida por quimioterapia

Se utilizará un monofilamento del número 2 y un diapasón de 128 Hz. Se realiza la exploración de forma ascendente desde el dedo gordo con separación de 1.2 cm. Se otorgan 2 puntos cuando no se siente el estímulo, un punto cuando el paciente siente menos fuerte de lo esperado y 0 puntos significa normalidad. La vibración se realiza en la unión interfalángica en la región dorsal de primer dedo, la extinción de la vibración en menos de 10 s se considera " disminuida ". El examen motor se limita al movimiento de dorsiflexión del pie, basado en la Escala de Daniels, la cual la realizarán médicos adiestrados para diagnosticar déficit motor.

## **ANALISIS ESTADISTICO**

Se utilizará el paquete estadístico SPSS Versión 21. El análisis descriptivo se realizara de acuerdo a la escala de medición de las variables, utilizando medidas de tendencia central y dispersión, para variables cualitativas se usaran frecuencias simples y porcentajes. Para variables cuantitativas en primer lugar calcularemos si tiene o no distribución normal mediante sesgos y curtosis, en caso de distribución normal, utilizaremos desviación estándar y promedio, en caso de que no tengan distribución normal utilizaremos mediana e intervalos intercuartílicos.

### **Tamaño de muestra**

Para el presente estudio, no se calculó un tamaño de muestra. Se incluirán a todos los pacientes que cumplan con los criterios de selección y que serán evaluados en una ocasión durante el periodo establecido. Tipo de muestreo: No Probabilístico de casos consecutivos.

## **ASPECTOS ÉTICOS**

### **Riesgo de la investigación**

Esta investigación se clasifica como *riesgo mínimo* de acuerdo al Reglamento de La Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud vigente, dado que realizaremos previa autorización de los padres mediante consentimiento informado y asentimiento informado en los niños mayores de 8 años la realización de una exploración neurológica y un cuestionario.

### **Contribuciones y beneficios del estudio para los participantes y la sociedad en su conjunto**

Nuestro estudio es un estudio exploratorio, se obtendrá información acerca de la frecuencia y tipo de neuropatía inducida por quimioterapia y con ello ofrecer una oportuna detección y rehabilitación física a los pacientes evaluados.

## **Confidencialidad**

Consideramos que el mantener la confidencialidad de cada participante de nuestro estudio de investigación es fundamental, por lo que realizaremos lo siguiente: asignaremos un número de folio a cada participante, capturaremos la información de acuerdo al número de folio asignado y no utilizaremos su nombre, la información obtenida de los pacientes se guardará en un sitio al que sólo los investigadores tendrán acceso. Cuando los resultados del estudio sean publicados o presentados en conferencias no se dará información que pudiera revelar la identidad de los participantes.

## **Condiciones en las cuales se solicita el consentimiento**

Para este apartado, nos permitimos mencionar lo siguiente: solicitaremos autorización para participar en el estudio mediante carta de consentimiento y asentimiento informado diseñada para nuestra investigación. Además resaltamos que en caso de que algún paciente no desee participar en la investigación o que sus padres no acepten la exploración neurológica y/o una vez que haya aceptado participar desee retirarse de la misma se respetará en todo momento su autonomía y su decisión.

## **Recursos y financiamiento**

El presente proyecto no requiere financiamiento, todos los recursos humanos, materiales y financieros que se generen serán aportados por los investigadores.

## RESULTADOS.

De un total de 24 pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda los cuales cumplieron los criterios de inclusión y con autorización previa bajo consentimiento informado para aquellos niños menores de 5 años y asentimiento informado para aquellos mayores de 8 años, se obtuvieron los siguientes datos:

La muestra fue 24 pacientes (100%) de los cuales 15(62.5%) fueron del sexo masculino y 9 del sexo femenino (37.5%), con una media de 9.95 años, Moda de 13 años, y mediana de 8.5 años, con un promedio de edad para el sexo femenino de 10.1 años, y para los hombres la media fue de 9.8 años.

Además, tomamos en cuenta el peso al diagnóstico observando que la Media fue de 34.5 kg, Moda 30 kg, y mediana de 26 kg con una distribución en los hombres para una muestra de 15 pacientes, con una media de 36 kg, Moda 30 kg, mediana 28.2 kg, y para las mujeres de una muestra de 9 pacientes con una media de 35.8 kg, moda 23 kg, y mediana de 36.5 kg.

Referente a la talla al diagnóstico hubo una Media de 130 cm, Moda 106 cm, y mediana de 124 cm. Referente al sexo masculino la media fue de 130.8 cm, moda de 129 cm, y mediana de 129.5 cm. Para el sexo femenino fue una media de 130.8 cm, con una moda de 153 cm, y una mediana de 134 cm.

En general, el peso actual al momento de la exploración física de los 24 pacientes que es nuestra muestra la media es de 40.2 kg, la moda de 21 kg, la mediana de 30 kg. En el hombre la media es de 40.0 kg, con una moda de 30.4 kg, y una mediana de 30.2 kg. En la mujer la media fue de 40.5 kg, con una moda de 34 kg, y mediana de 33.5 kg.

La talla actual encontramos una media de 139.1 cm, una moda de 120, y 171 cm, y una mediana de 134 cm. Para hombres, una media de 141.6 cm, una moda de 171 cm y una mediana de 140 cm. En mujeres una media de 135.1 cm, moda de 153 cm, y mediana de 145 cm.

Referente a la clasificación de la FAB, de un total de 24 pacientes (100%), 14 (58.33%) corresponden a L1, 10(41.66%) son L2. Referente a sexo, n=15(hombres) L1 fueron 10 pacientes (66.66%), y 5(33.33%) fueron L2. En el sexo femenino con un total de 9 pacientes, L1 fueron 4(44.44%), y L2 fueron 5(55.55%).

En cuanto al porcentaje de blastos en el aspirado de médula ósea al diagnóstico de un total de 24 pacientes, 20 pacientes (83.33%) tenían registro en el expediente y 4(16.66%) no contaban con registro. En cuanto al porcentaje de blastos la moda fue 100%, mediana 90% y mediana de 85.0%. se encontraron 4 aspirados de médula ósea los cuales presentaban 100% de blastos, la distribución en cuanto a sexo es de 1:1 y de ellos, 3 pacientes son L1 y solo 1 paciente L2.

El inmunofenotipo que más se encontró fue pre-B con un total de 22 pacientes (91.66%), 1(4.16%) paciente con inmunofenotipo células T, 1(4.16%) con inmunofenotipo bifenotípica.

En cuanto a la clasificación por riesgo del total de 24 pacientes, 7(29.16%) corresponde a Riesgo Habitual, 1(4.16%) Riesgo Intermedio y 16 (66.66%) con Riesgo Alto. De acuerdo a la distribución por sexo, de un total de 15 pacientes (100%), 5 (33.33%) con Riesgo Habitual, 1(6.66%) Riesgo Intermedio, y 9(60%) Riesgo Alto. En las mujeres de un total de 9(100%) pacientes, 2(22.22%) Riesgo Habitual, 0 (0%) para riesgo intermedio, y 7(77.77%) pacientes con Riesgo Alto. En cuanto al criterio para Riesgo Alto, del total de 16 pacientes con esta categoría,

se encontraron 6(37.5%) pacientes por edad, 1(6.25%) por hiperleucocitosis, Edad e hiperleucocitosis 4(25%), mala respuesta a Prednisona 2 (12.5%) pacientes, Hiperleucocitosis y mala respuesta a Prednisona, 1(6.25%), edad y falla de Inducción a la remisión, 1 (6.25%), y de 1 (6.25%) paciente no se encontró dato para su clasificación.

De la muestra de 24 pacientes, 94.6%(n=22) no presentaron infiltración a SNC al diagnóstico y un 8.33% presentó infiltración.

De los 24 pacientes, 75% (n=8) tenían estudio de biología molecular, 1 (4.16%) no tenía, y 5 pacientes no presentaba descripción en el expediente.

El protocolo que se llevó para el tratamiento sobresale el Protocolo HP 09 Alto riesgo con un total de 14(58.33%) pacientes tratados con este protocolo, los demás constituyen para riesgo bajo, y solo dos pacientes no llevaron el protocolo al inicio del tratamiento, utilizando el Protocolo BFM 95 y BFM modificado.

De los 24 pacientes, 50% presentaban toxicidad y 50% no presentaban toxicidad. De estos 50% pacientes que representan un número de 12 pacientes de los cuales presentaban toxicidad, 5(41.66%) presentaban toxicidad hematológica, 1(8.3%) con toxicidad cutánea y gastrointestinal, 3 (25%) cutánea y hematológica, 1(8.3%) cutánea y neurológica, 1(8.3%) gastrointestinal, 1(8.3%) gastrointestinal y hematológica.

Al momento de la exploración 3(12.5%) pacientes de una muestra de 24, presentaban parestesias, de ellos 2 tenían parestesias arriba de los del codo, y solo 1 paciente con parestesias localizadas en dedos. 2(8.3%) tenían problemas para abotonar sus camisas (y ambos refirieron que necesitaban ayuda), 2(8.3%) pacientes presentaron dificultad para caminar, de estos para 1 paciente no le era difícil y para el otro no podía caminar. 4(16.66%) pacientes tiene problemas para subir escaleras y 3(12.5%) tienen síntomas como mareo al levantarse de la cama. Del total d

De la sensibilidad al tacto fino 1(4.16%) paciente tenía alteración reducida a los dedos, y 95.83% no presentaron alteración en esta categoría.

De la sensibilidad vibratoria el 79.16% presentaron alteración en este nivel, y solo 20.8% no presentaron alteración. De los 19 pacientes (100%) que presentaron alteración 3(15.78%) presentaron a nivel de codo-rodilla, y el 84.21% (n=16) arriba del codo-rodilla.

En la evaluación de la fuerza muscular del Dedo Gordo derecho 17(70.8%) no presentaron alteración y 7(16.66%) pacientes presentaron alteración, de estos 85.71% estaba levemente disminuida, y 14.2% moderadamente disminuida. Para la evaluación de la fuerza muscular del dedo gordo izquierdo 70.8% estaban sin alteración, y 16.66% presentaron alteración. De estos 7(100%) pacientes se encontró levemente disminuida.

Para la evaluación de la Fuerza muscular del tobillo derecho, 58.33%(n=14) estaban sin alteración, y 41.66% presentaron alteración. De estos 8 pacientes que representa el 80% tenían levemente disminuida, y 20%(n=2) severamente disminuida. Para el lado contralateral, se encontró que el 58.3% no presentaba alteración y 41.67% con alteración, de estos 90% levemente disminuida y 10% severamente disminuida.

En la evaluación de la Fuerza muscular para abducción de las falanges de la mano derecha 75% no presentó alteración y el 25% si presentó alteración. De estos que representan 6 pacientes,

83.33% presentaban levemente disminuida y 16.66%(n=1) con parálisis. En cuanto a las falanges de la mano izquierda se encontró la misma distribución.

En la evaluación de la Fuerza para la extensión de la muñeca derecha 79.16% no presentaron alteración y 20.8% si presentaron alteración. De este 20.8% , 4 pacientes tenían levemente disminuida y solo 1 paciente con parálisis. En la muñeca izquierda, se encontró la misma distribución.

En cuanto la evaluación de los reflejos profundos para Aquileo derecho, 58.3% sin alteración y un 41.6%. de los que presentaron alteración 70% el aquileo estaba disminuido, 10% ausente y en el 20% se comprometía también el rotuliano, esta distribución se encontró similar en la evaluación del Aquileo izquierdo. En la evaluación del reflejo rotuliano derecho, 75% NO presentaron alteración y 25% si presentaron. De este 25%(n=6) 2 pacientes estaba disminuido, 2 severamente disminuido y 2 presentaba ausencia del reflejo. El patrón se repitió para la evaluación del reflejo rotuliano izquierdo.

Del total de 24 pacientes la distribución de la neuropatía encontrada fue la siguiente: tabla 1.

Sensibilidad (nociceptiva): 16.6%

Sensibilidad (propioceptiva): 79.1%

Motora: 41.6%

Autonómica: 12.5%

Porcentaje total de neuropatía (sensitiva, motora y autonómica): **87.5% (n=21). Tabla 1.**

**TABLA 1. NEUROPATIA TOTAL(N=24)**

PRESENTA NEUROPATÍA	21(87,5%)
NO PRESENTA NEUROPATÍA	3(12,5%)

## DISCUSION.

A nuestro entendimiento con el presente estudio hemos conocido el tipo y frecuencia de neuropatía que existe en nuestra población de pacientes con Leucemia Linfoblástica aguda atendidos en el Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI, encontrándose que de la muestra de 24 pacientes recolectados y de los cuales se realiza la exploración física por personal capacitado para dicha labor, de ellos, se encuentra un porcentaje de 87.5% de neuropatía, de la cual se incluye sensitiva, autonómica y motora.

Si bien, en la patogénesis de la neuropatía intervienen muchos factores de los cuales podemos destacar estado nutricional, sedentarismo, hepatotoxicidad y por supuesto los agentes quimioterapueticos. En ellos el agente que mayor sobresale en toda la literatura es la vincristina, sin embargo, otros agentes como el VP-16, ifosfamida también tienen implicación, sobresaliendo el tipo de neuropatía de índole motora.

En los estudios que se han realizado para encontrar neuropatía inducida por quimioterapia, sobresale el tipo sensitivo. La frecuencia de neuropatía registrada es de 40-50% muy con una gran diferencia a la frecuencia encontrada en nuestro medio, con una frecuencia de 87.5%. esto puede deberse al tipo de hospital atendidos. Si bien el reporte de 40-50% es para países de primermundista, en relacion a nuestro país el cual puede considerarse como un país en desarrollo. Esto tienen grandes implicaciones, ya que el estado nutricional al diagnóstico puede intervenir en la fisiopatología y grado de neuropatía.

La mayor parte de neuropatía se encontró en el paciente con alto riesgo al momento del diagnóstico, y esto es debido que estos pacientes, el régimen terapéutico establecido incluye ciclos de quimioterapia más agresivos y por ende con mayor grado de toxicidad.

El tipo de neuropatía que sobresale en nuestro estudio es la de tipo sensitiva y de ella la de tipo vibratoria(propioceptiva) representando casi el 80% de nuestros pacientes. Esto puede explicarse que si bien, la quimioterapia puede influir en estos resultados, debemos considerar el sedentarismo y estado nutricional como otros factores importantes de tomar en cuenta.

La alteración autonómica la encontramos en el 12.5% del cual, el agente mas relacionado a este tipo de neuropatía es la vincristina la cual puede manifestarse como retención urinaria, ileo, estreñimiento e hipotensión ortostática.

La vincristina, ciclofosfamida, ifosfamida, y VP -16 existe reporte de neuropatía de tipo motora, de la cual en nuestro estudio se encontró en un 42% aproximadamente.

## CONCLUSION.

En base a lo anterior expuesto se establece con este estudio que otra de las complicaciones relacionadas a la quimioterapia es la Neuropatía inducida por Quimioterapia de la cual en nuestro estudio es mucho mayor en comparación al reporte de la literatura internacional.

Es cierto, que, de acuerdo a reportes por investigadores nacionales, la mayor mortalidad en el paciente oncológico relacionado a la quimioterapia es la de Eventos de fiebre asociado a neutropenia y de ello las afecciones pulmonares representan casi el 80%. Sin embargo, debemos de considerar que la neuropatía inducida por quimioterapia es una complicación subestimada y que en México este es el primer estudio el cual muestra una incidencia y frecuencia basal en nuestro hospital de pediatría.

Por consiguiente, se establecerá que en el paciente con diagnóstico de Leucemia linfoblástica aguda, durante el periodo de tratamiento, durante su internamiento y durante el seguimiento por la consulta externa, deberá de llevarse a cabo una exploración para búsqueda intencionada de neuropatía ya sea sensitiva, motora o autonómica. Referente a nuestros pacientes encontrados, se refirieron al servicio de Medicina Física y Rehabilitación para recibir terapia y mejorar su estado de neuropatía. Se les otorgaron ejercicios de rehabilitación así como la información necesaria a los familiares y pacientes de los cuales se encontró neuropatía.

## FORTALEZAS Y LIMITACIONES.

De nuestras fortalezas para este estudio tuvimos el apoyo del servicio de Hematología así como del servicio de Pediatría, los cuales al percatarse de pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda, dieron aviso a su servidor para poder evaluar y categorizar al paciente.

Una clara limitación del estudio es la falta de tiempo, ya que la mayor parte de estos pacientes se encuentran en fase de mantenimiento y su internamiento ya no se realiza, ya que estos pacientes llevan quimioterapia de forma ambulatoria. Por lo tanto, no es posible captar a todos los pacientes. El periodo de estudio fue corto, por lo que se sugiere llevar seguimiento para evaluar a mediano y largo plazo.

## AGRADECIMIENTOS.

Quiero reconocer la valiosa colaboración brindada por mis tutores y profesores de Pediatría, los doctores Carlos Núñez, la Dra. Liliana García, la Dra. María del Carmen, así como, a los doctores del servicio de Hematología, residentes de Hematología y Residentes de Pediatría, para la realización de este estudio, sin los cuales no hubiera sido posible.

Así pues, a mis padres por el apoyo constante y sus consejos para seguir adelante. Gracias.

## REFERENCIAS.

- 1.- Greaves M. "The New Biology of Leukemia". En Henderson ES, Lister TA, Greaves MF. *Leukemia*. Philadelphia: WB Saunders Company 1996: 34-45.
- 2.- Kamarová E, Stiller CA, FERlay J, Parkin Dm, Draper GJ, Michaelis J et. al. "International classification of childhood cancer 1996" Lyon: IARC Technical report No.26; 1996.
- 3.- Pui CH. Acute Lymphoblastic Leukemia. En Marshall A. Lichtman, Thomas J. Kipps, Uri Seligsohn, Kenneth Kaushansky, Josef T. Prchal. *Williams Hematology*. 8a. edición. Estados Unidos: The McGraw-Hill Companies; 2010. Capítulo 93.
- 4.- Mejía-Aranguré JM, Bonilla M, Lorenzana R, Juárez-Ocaña S y colaboradores. Incidence of leukemias in children from El Salvador and Mexico City between 1996 and 2000: Population-based data. *BMC Cancer*. 2005; 5:33.
- 5.- Pui CH, Crist WM, Look AT (1990) Biological and clinical significance of cytogenetic abnormalities in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 76:1149–1163.
- 6.- Krivit W, Good RA (1957) Simultaneous occurrence of mongolism and leukemia. *Am J Dis Children* 1994:289–293.
- 7.- Fajardo-Gutierrez A, Mejía-Aranguré M, Gómez-Delgado A, Mendoza-Sánchez H, Garduño-Espinosa J, Martínez-García C. "Epidemiología de las neoplasias malignas en niños residentes del Distrito Federal (1982-1991). *Bol Med Hosp Infant Mex* 1995; 52:507-516.
- 8.- Fajardo-Gutierrez A, Mejía-Aranguré JM, Hernández-Cruz L, Mendoza-Sánchez HF, Garduño-Espinosa J, Martínez-García MC. "Epidemiología descriptiva de las neoplasias malignas en niños. *Pan Am J Public Health* 1999;6: 75-88.
- 9.- Draper GJ, Kroll ME, Stiller CA. "Childhood cancer". *Cancer Surv* 1994; 19:20 (Trends in cancer incidence and mortality): 493-517.
- 10.- Mangano JJ. "A rise in the incidence of childhood cancer on the United States." *Int J Health Serv* 1999; 29:393-408.
- 11.- Pérez-Saldivar ML y colaboradores. Childhood acute leukemias are frequent in Mexico City: descriptive epidemiology. *BMC Cancer*, 2011;11; 355.
- 12.- Información obtenida en línea en "10 principales causas de mortalidad en hombres y mujeres por grupo de edad 2007" ,en <http://www.sinais.salud.gob.mx/>, visitada el día 7 de junio 2010.
13. Rivera-Luna R, Shalkow-Klincovstein J, Velasco-Hidalgo L, Cárdenas-Cardós R, Zapata-Tarrés M, Olaya-Vargas A, Aguilar-Ortiz MR, Altamirano-Alvarez E, Correa-Gonzalez C, Sánchez-Zubieta F, Pantoja-Guillen F. Descriptive Epidemiology in Mexican children with cancer under an open national public health insurance program. *BMC Cancer*. 2014 Oct 29;14:790.
14. Pizzo PA, Lovejoy FH Jr, Smith DH. Prolonged fever in children: review of 100 cases. *Pediatrics* 1975; 55:468.
15. Oguz A, Karadeniz C, Temel EA, et al. Evaluation of peripheral lymphadenopathy in children. *Pediatr Hematol Oncol* 2006; 23:549.
16. Margolin JF, Steuber CP, Poplack DG. Acute Lymphoblastic Leukemia. In: *Principles and Practice of Pediatric Oncology*, 4th ed, Pizzo PA, Poplack DG (Eds), Lippincott-Raven, Philadelphia 2001. p.489.
17. Pui CH, Mahmoud HH, Rivera GK, et al: Early intensification of intrathecal chemotherapy virtually eliminates central nervous system relapse in children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 92:411, 1998.
18. Huynh V, Sender L y Bota DA. Acute lymphoblastic leukemia: What have learned about the effects of this disease and its treatment of the nervous system? En Faderl S. *Novel aspects in acute*

- lymphoblastic leukemia. 1a. edición. Rijeka, Croacia: Intech open; 2011. Capítulo 4: Páginas 4-98.
19. Anghelescu DL, Burgoyne LL, Liu T, et al: Clinical and diagnostic imaging predict anesthetic complications in children presenting with malignant mediastinal masses. *Paediatr Anaesth* 17:1090, 2007.
  20. Hijjiya N, Liu W, Sandlund JT, et al: Overt testicular disease at diagnosis of childhood acute lymphoblastic leukemia: Lack of therapeutic role of local irradiation. *Leukemia* 19:1399, 2005.
  - 21.- Pieters R, Carroll W, “Biología y tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda.” *Pediatr Clin N Am* 2008; 1-20.
  - 22.- Ortega M, Osnaya ML, Rosas JV, “Leucemia linfoblástica aguda”. *Med Int Mex* 2007;23:26-33.
  23. Gilchrist, Laura. Chemotherapy-Induced peripheral neuropathy in pediatric cancer patients. *Seminars in Pediatric Neurology*. 2012; 19: 9-17
  24. T, Genny Liliana Tapia. Efectos de la quimioterapia en el sistema musculoesquelético de niños y adolescentes con leucemia linfoblástica aguda. *Revista Universidad y salud*. 2014; 16: 114-121
  25. Canbolat Ayhan A, Timur C, Kalaycık O. A retrospective analysis of complications observed in children with acute lymphoblastic leukemia during chemotherapy. *Minerva Pediatr*. 2015 Jul 22. [Epub ahead of print] PubMed PMID:26200521
  - 26.- Vergara B, Cedré H, Martínez CL, López G, Gonzalez F, Pichs V, Alegret M, Pérez S, et.al “Evolución de la leucemia linfoblástica aguda en la edad pediátrica en 29 años (1972-2000), *An Esp de Pediatr* 2005; 64:52-58.
  27. Armstrong T<sup>1</sup>, Almadrones L, Gilbert MR. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Oncol Nurs Forum* 32:305-311, 2005
  28. *Cardona A, Felipe, Ortiz L, Dario, Reveiz L y cols. Neuropatía inducida por el tratamiento médico del cáncer. MED.UIS.2010; 23:103-27*
  29. Stuart H. Orkin, David E. Fisher, A Thomas Look, Samuel E. Lux. *Oncology of infancy and childhood* . 1ª ed. Año 2009. Pag: 297-330
  - 30.Cavaletti G, Bogliun G, Marzorati L et al (1994) Long-term peripheral neurotoxicity of cisplatin in patients with successfully treated epithelial ovarian cancer. *Anticancer Res* 14:1287–1292
  - 31.Mileshkin L, Antil Y, Rischin D (2002) Management of complications of chemotherapy. In: Gershenson DM, McGuire MP, Gore M et al (eds) *Gynaecologic cancer: controversies in management*. Elsevier Science, Philadelphia, PA
  32. Wolf S, Barton D, Kottschade L et al (2008) Chemotherapy- induced neuropathy: prevention and treatment strategies. *Eur J Cancer* 44:1507–1515
  33. Mileshkin L, Stark R, Day B et al (2006) Development of neuropathy in patients with mieloma treated with thalidomide: patterns of occurrence and the role of electrophysiologic monitoring. *J Clin Oncol* 24:4507–4514
  34. Rosenthal S, Kaufman S. Vincristine neurotoxicity. *Ann Med* 1974; 80:733-737
  35. E. Smith, L. Li, C. Chiang et al. Patterns and severity of vincristine-induced peripheral neuropathy in children with acute lymphoblastic leukemia. *Journal Peripheral Nervous System*. 2015;46: 37-46
  36. S. Ramchandren, M. Leonard, R. Mody et al. Peripheral neuropathy in survivors of childhood acute lym-phoblastic leukemia. *Journal of the peripheral nervous system: JPNS*. 2009; 14:184-189

37. Hildebrandt G, Holler E, Woenkhaus M, Quarch G, Reichle A, Schalke B, Andreesen R. Acute deterioration of Charcot–Marie–Tooth disease 1A (CMT 1A) following 2 mg of vincristine chemotherapy. *Ann Oncol.* 2000; 11:743–747. [PubMed: 10942065]
38. Hartman A, van den Bos C, van Dartel N, Stijnen T, Pieters R. No adverse effect of vincristine on handwriting in children after completion of therapy. *Pediatr Blood Cancer.* 2007; 49:841–845. [PubMed: 16960868]
39. Vainionpää L. Clinical neurological findings of children with acute lymphoblastic leukaemia at diagnosis and during treatment. *Eur J Pediatr.* 1993 Feb;152(2):115-9.
40. Gomber S, Dewan P, Chhonker D. Vincristine induced neurotoxicity in cancer patients. *Indian J Pediatr.* 2010 Jan;77(1):97-100.
41. Recht L, Mrugala M (2003) Neurologic complications of hematologic neoplasms. *Neurol Clin N Am* 21:87–105
42. Plotkin SR, Wen PY (2003) Neurologic complications of cancer therapy. *Neurol Clin N Am* 21:279–318
43. Ray M, Marwaha RK, Trehan A. Chemotherapy related fatal neurotoxicity during induction in acute lymphoblastic leukemia. *Indian J Pediatr.* 2002 Feb;69(2):185-7.
44. Mena H, Garcia JH, Velandia F. Central peripheral myelinopathy associated with systemic neoplasia and chemotherapy. *Cancer* 1981; 48 : 1724-1737.
45. Legha SS. Vincristine neurotoxicity. *Pathophysiology and management. Med Toxicol* 1986; 1: 421-427
46. Sandier SG, Tobin W, Henderson S. Vincristine induced neuropathy. *Neurology* 1969; 19 : 367-374.
47. McCarthy GM, Skiung JR. A prospective cohort study of the orofacial effects of vincristine neurotoxicity. *J Oral Pathol* 1991; 20 : 345-349.
48. Soysal T, Ferhanoglu T, Bilir A, Akman L. Oculomotor nerve palsy associated with vincristine treatment. *Acta Haematol* 1993; 90 : 209-210.
49. Byrd RL, Rohrbaugh TM, Raney RB Jr, Norris DG. Transient cortical blindness secondary to vincristine therapy in childhood malignancies. *Cancer* 1981; 47 : 37-40.
50. Argyriou, J. Bruna, P. Marmiroli et al. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity (CIPN): An update. *Critical Reviews in Oncology/Hematology.* 2012; 82:51-77
51. Wilkes, Gail. PERIPHERAL NEUROPATHY RELATED TO CHEMOTHERAPY. *Seminars in Oncology Nursing.* 2007;23:162-173
52. Iglesias, C. Duran, G. Soto. Dolor neuropático: diagnóstico, mecanismos fisiopatológicos y tratamiento. *Revista El residente.* 2011;2:96-104
53. Gutiérrez-Rivas E, Alonso-Ortiz A, Téllez I et al (1984) Vindesine-induced neuropathy. *Neurosci Lett* 18[Suppl]:404
54. Pan YA, Misgeld T, Lichtman JW et al (2003) Effects of neurotoxic and neuroprotective agents on peripheral nerve regeneration assayed by timelapse imaging in vivo. *J Neurosci* 23:11479–11488
55. Lavole E, Smith, Lang L, Hutchinson J, Raymond et al. Measuring Vincristine-Induced Peripheral Neuropathy in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cancer Nurs.* 2013;36.
56. Casciato DA (editor): *Manual of Clinical Oncology*, edn 5. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.
57. Hartma, C. Van Bos, T. Stijnen et al. Decrease in motor performance in children with cancer is independent of the cumulative dose of vincristine. *Cancer.* 2006;106:1395-1401
58. Bermudez M, Fuster JL, Llinares E, et al.: Itraconazole-related increased vincristine neurotoxicity: case report and review of literature. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005, 27:389–392.

59. Van den Berg H, van der Flier M, van de Wetering MD: Cytarabine-induced aseptic meningitis. *Leukemia* 2001, 15:697–699.
60. Openshaw H, Slatkin NE, Stein AS et al (1996) Acute polyneuropathy after high dose cytosine arabinoside in patients with leukemia. *Cancer* 78:1899–1905
61. Alonso-Ortiz A, Gutiérrez-Rivas E, Cabello A et al (1990) Toxic neuropathy induced by Ara-C. *J Neurol Sci* 98:265–8
62. Thant M, Hawley RJ, Smith MT et al (1982) Possible enhancement of vincristine neuropathy by VP-16. *Cancer* 1:859–864
63. De Braganca KC, Packer RJ. Neurotoxicity of chemotherapeutic and biologic agents in children with cancer. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2008 Mar;8(2):114-22
64. Nicolao P, Giometto B: Neurological toxicity of ifosfamide. *Oncology* 2003, 65(Suppl 2):11–16. Pratt CB, Green AA, Horowitz ME, et al.: Central nervous system toxicity following the treatment of pediatric patients with ifosfamide/mesna. *J Clin Oncol* 1986, 4:1253–1261
65. Reddy AT, Witek K. Neurologic complications of chemotherapy for children with cancer. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2003 Mar;3(2):137-42.
66. Hurwitz RL, Mahoney DH Jr, Armstrong DL, et al.: Reversible encephalopathy and seizures as a result of conventional vincristine administration. *Med Pediatr Oncol* 1988, 16:216–219
67. Recht L, Mrugala M (2003) Neurologic complications of hematologic neoplasms. *Neurol Clin N Am* 21:87–105
68. Michelagnoli MP, Bailey CC, Wilson I, et al. Potential salvage therapy for inadvertent intrathecal administration of vincristine. *Br J Haematol* 1997; 99 (2): 364-7
69. Manuel Diezia, Thierry Buclina, and Thierry Kuntzer. Toxic and drug-induced peripheral neuropathies: updates on causes, mechanisms and management. Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins. 2013
70. Gilchrist LS, Tanner L, Hooke MC (2009) Measuring chemotherapy induced peripheral neuropathy in children: development of the pedmTNS and pilot study results. *Rehabil Oncol* 27(3):7–15
71. J. England, MD, et al. Distal symmetric polyneuropathy: A definition for clinical research. Report of the American Academy of Neurology, the American Association of Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. January 2005.
72. Díaz-jaimés, Ernesto Peñaloza-ochoa, Laura Parada-onoko, Patricia Midory. Cambios electrofisiológicos de la neuropatía periférica por vincristina posteriores a un programa de terapia física en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2009;66.
73. Gutiérrez-Gutiérrez G, Sereno M, Miralles A, Casado-Sáenz E, Gutiérrez-Rivas E. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: clinical features, diagnosis, prevention and treatment strategies. *Clin Transl Oncol.* 2010 Feb;12(2):81-91.
74. Botez SA, Liu G, Logigian E et al (2009) Is the bedside timed vibration test reliable? *Muscle Nerve* 39:221–223
75. Gilchrist, Laura S. Tanner, Lynn. The pediatric-modified total neuropathy score: a reliable and valid measure of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in children with non-CNS cancers. *Supportive Care in Cancer.* 2013;21:847-856
76. Cancer Therapy Evaluation Program, Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 3.0 (2006); [http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic\\_applications/docs/ctcae3.pdf](http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf); Accessed August 1, 2008
77. Ness KK, Hudson MM, Pui CH et al (2012) Neuromuscular impairments in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: associations with physical performance and chemotherapy doses. *Cancer* 118(3):828–838

- 78.Ness KK, Jones KE, Smith WA, Spunt SL, Wilson CL, Armstrong GT, Srivastava DK, Robison LL, Hudson MM, Gurney JG (2013) Chemotherapy-related neuropathic symptoms and functional impairments in adult survivors of extracranial solid tumors of childhood: results from the St. Jude lifetime cohort study. Arch Phys Med Rehabil. doi:10.1016/j.apmr.2013.03.009
- 79.Gilchrist, Laura S. Tanner, Lynn. Comparison of two chemotherapy-induced peripheral neuropathy measurement approaches in children. Supportive Care in Cancer. 2014;22:359-366
- 80.Ozyurek H, Turker H, Akbalik M, Bayrak AO, Ince H, Duru F. Pyridoxine and pyridostigmine treatment in vincristine-induced neuropathy. Pediatr Hematol Oncol. 2007 Sep;24(6):447-52.
- 81.Müller L, Kramm CM, Tenenbaum T, Wessalowski R, Gobel U. Treatment of vincristine-induced bilateral ptosis with pyridoxine and pyridostigmine. Pediatr Blood Cancer 2004; 42: 287-288
- 82.J. Albers, V. Chaudhry, G. Cavaletti et al. Interventions for preventing neuropathy caused by cisplatin and related compounds. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2007.
- 83.Mols F, Beijers T, Vreugdenhil G, van de Poll-Franse L. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy and its association with quality of life: a systematic review. Support Care Cancer. 2014 Aug;22(8):2261-9.

#### ANEXO 1.

### **CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

#### **PARA PARTICIPAR EN EL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN:**

**“ESTUDIO DESCRIPTIVO ACERCA DE LA FRECUENCIA Y TIPO DE NEUROPATÍA INDUCIDA POR QUIMIOTERAPIA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA ATENDIDOS EN EL HOSPITAL DE PEDIATRÍA CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI”**

México D.F. a \_\_\_\_\_ del mes \_\_\_\_\_ del año \_\_\_\_\_.

Por medio de la presente acepto participar en el protocolo de investigación titulado: “ESTUDIO DESCRIPTIVO ACERCA DE LA FRECUENCIA Y TIPO DE NEUROPATÍA INDUCIDA POR QUIMIOTERAPIA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA ATENDIDOS EN EL HOSPITAL DE PEDIATRÍA CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI” el cual fue registrado ante el Comité Local de Investigación en Salud del Hospital de Pediatría del CMN Siglo XXI, con número \_\_\_\_\_.

Se me ha informado que el objetivo del estudio es: determinar la frecuencia y tipo de neuropatía inducida por quimioterapia en pacientes pediátricos y con ello detectar oportunamente

manifestaciones de neuropatía en niños con LLA que reciben quimioterapia, además de otorgar terapia de rehabilitación a quienes resulten con alteración neuropática.

También se me explicó que la participación consiste en contestar un cuestionario con preguntas sencillas, y una exploración física que no incluye manipulación de áreas íntimas (genitales, senos, ano), con una duración total aproximada de 10 a 15 minutos. Declaro que se me ha informado que este estudio no implica ningún riesgo para mí familiar ya que no requiere la realización de ningún procedimiento invasivo. El Dr. Irving Jesus Vivas Rosales se ha comprometido a aclarar cualquier duda que surja durante la realización del estudio y los beneficios de su participación. Asimismo se me informa que mi familiar puede retirarse del estudio en el momento que se considere conveniente. Entiendo que conserva el derecho de no participar en el estudio, sin que ello afecte la calidad de la atención o cambios en su tratamiento como paciente del Hospital de Pediatría del CMN Siglo XXI.

Finalmente se me aseguró que el manejo de la información será de forma confidencial y no se utilizará nombres en reportes, congresos ni en ningún otro lugar.

Nombre, firma del padre o tutor.

\_\_\_\_\_

Testigos \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Nombre, firma y matrícula del encargado de obtener el consentimiento informado:

\_\_\_\_\_ Dr. Irving Jesus Vivas Rosale

ANEXO 2.

### **Carta de Asentimiento Informado**

**Nombre del Estudio: “ESTUDIO DESCRIPTIVO ACERCA DE LA FRECUENCIA Y TIPO DE NEUROPATÍA INDUCIDA POR QUIMIOTERAPIA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA ATENDIDOS EN EL HOSPITAL DE PEDIATRÍA CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI”**

Hola, mi nombre es \_\_\_\_\_ (*nombre de quien solicita el asentimiento*). Quiero invitarte a participar en un estudio en donde buscamos estudiar la frecuencia y tipo de neuropatía inducida por la quimioterapia. La neuropatía por quimioterapia la puedes sentir como un hormigueo, sensación de adormecimiento, pérdida de fuerza, quemazón, estreñimiento, dolor de cabeza.

Si tú quieres puedes estar en nuestro estudio, el cual se trata realizar un cuestionario sencillo y una exploración física-neurológica que no daña tu cuerpo, no sentirás dolor, y no revisaremos tus áreas genitales. Una vez que permitas la exploración física, seremos muy cuidadosos, evitando lastimarte, además las preguntas que se te realicen será con palabras sencillas que tú puedas entender fácilmente. Registraremos los datos obtenidos y estos nunca serán dados a conocer a otras personas ajenas al estudio. Tú nombre así como la información recabada será resguarda y no se utilizara con fines diferentes al estudio.

Tu(s) papás (papá/mamá) saben que te estamos invitando a que seas parte de este estudio y a ellos también se les preguntará si nos dejarían realizarte la exploración física así como las preguntas para estudiar si tienes neuropatía. Si ellos dicen que SI, y tú también dices que SI te exploraremos y te preguntaremos unas sencillas preguntas.

Si tú no quieres estar en mi estudio nadie se enojará contigo o si primero dices que si quieres estar en el estudio y después te arrepientes también te respetaremos y no te obligaremos a participar, o en caso de que ya te hayamos hecho el cuestionario y explorado, no utilizaremos los datos recopilados.

\_\_\_\_\_  
Nombre del participante

\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_  
Fecha

### ANEXO 3

#### ANEXO A. HOJA DE RECOLECCION DE DATOS.

<b>“ESTUDIO DESCRIPTIVO ACERCA DE LA FRECUENCIA Y TIPO DE NEUROPATÍA INDUCIDA POR QUIMIOTERAPIA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA ATENDIDOS EN EL HOSPITAL DE PEDIATRÍA CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI”</b>				Folio	
Fecha de revisión del Expediente	Día	Mes	Año		
<b>FICHA DE IDENTIFICACIÓN GENERAL</b>					
Nombre del niño (a)	Apellido Paterno		Apellido Materno		Nombre (s)
Afiliación o número de expediente				Sexo:	
				1) Masculino	
				2) Femenino	
Fecha de nacimiento del niño	Día		Mes		Año
<b>AL DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA</b>					
<b>Aspirado de Médula Ósea (AMO) al diagnóstico de LLA</b>					
Fecha del diagnóstico por AMO	Día		Mes		Año
Clasificación de FAB	1) L1		2) L2		3) L3
Porcentaje de blastos en MO					%
Inmunofenotipo	1) Pro B				2) pre B temprana
		3) Cel. B		4) Cel. T	
		5) Bifenotípica			
<b>Clasificación de Riesgo</b>					
a) Riesgo Habitual		b) Riesgo Intermedio		c) Riesgo alto	
Especifique el criterio que se utilizó para señalar que el paciente es de <b>alto riesgo</b>					

<b>Infiltración de LLA al diagnóstico</b>			
El paciente presentó infiltración al momento de su diagnóstico		1)si	2)no
La infiltración se presentó:		a)SNC b)Testículo/Ovario c)ojo d)Mediastino e)Otro (cuál)	
Fuentes donde se corroboró la infiltración a para cada órgano			
<b>a)SNC</b>			
Criterios para la infiltración :		1)LCR con blastos 2)Parálisis Facial 3)Tomografía ó RMN 4)Otro : _____	
Fuente de hallazgos de la infiltración a SNC		1)Hoja de LCR 2) Notas médicas de hemato 3)Hoja de inicio de QT 4)Reporte de Tomografía	
<b>b)Testículo/Ovario; Ojo; Mediastino y Otro</b>			
Fuentes de hallazgos de la infiltración que se haya presentado		1)USG 2) Notas médicas de hemato 3)Hoja de inicio de QT 4)Reporte de Tomografía ó RMN 5) Valoración por Oftalmólogo 6)Hoja de Rx	
<b>Biología Molecular (Re-arreglos/translocaciones)</b>			
Se realizó estudio de Biología Molecular al paciente		1)si	2)no
Anote el resultado		a) TEL-AML1, b) MLL-AF4, c) BCR-ABL d) E2A-PBX1, e) ninguno	
<b>Inducción a la Remisión (IR)</b>			
Nombre del Protocolo de Tratamiento (De acuerdo al Anexo para el hospital correspondiente)			
Fecha de Inicio de la QT de IR:		Día	Mes Año
Fecha de término de la QT de IR		Día	Mes Año
<b>FASE DE CONSOLIDACIÓN</b>			
¿El paciente recibió QT de consolidación?		1) si	2) no
Fecha de inicio de la QT de consolidación		Día	Mes Año
<b>Medicamentos utilizados para la QT de consolidación</b>			
<b>Nombre del medicamento</b>	<b>Dosis (mg)</b>	<b>Fecha</b>	
Fecha de término de la QT de consolidación		Día	Mes Año
<b>FASE DE RE INDUCCION EN CASO DE RECAÍDA</b>			
¿El paciente recibió QT de re inducción?		1) si	2) no
Fecha de inicio de la QT de re inducción		Día	Mes Año
<b>Medicamentos utilizados para la QT de re inducción</b>			
<b>Nombre del medicamento</b>	<b>Dosis (mg)</b>	<b>Fecha</b>	

Fecha de término de la QT de re inducción	Día	Mes	Año																												
<b>FASE DE MANTENIMIENTO</b>																															
¿El paciente recibió QT de Mantenimiento? 1) si 2) no																															
Fecha de inicio	Día	Mes	Año																												
Fecha de Término	Día	Mes	Año																												
<b>Medicamentos utilizados en el mantenimiento</b>																															
<b>FECHA EN QUE SE REALIZÓ LA EVALUACIÓN NEUROLÓGICA</b>		Día ___	Mes ___ Año ___																												
<p><b>¿Alguna vez has sentido hormigueo en tu cuerpo, adormecimiento o te has herido sin sentir?</b>  <b>1) SI 2) NO</b>          En caso de afirmativo:          a) nunca          b) síntomas limitados a dedos del pie          c) síntomas hasta tobillo o muñeca          d) síntomas hasta rodilla o codo          e) síntomas por encima del rodilla o el codo</p>																															
<p><b>¿Alguna vez has tenido problemas para abotonar tu camisa o amarrarte las agujetas? 1) SI 2) NO</b>          a) No es difícil          b) Un poco difícil          c) Algo difícil          d) Necesitas ayuda          e) No puede hacerlo en absoluto</p>																															
<p><b>¿Se te hace difícil caminar así como tropiezos frecuentes? 1) SI 2) NO</b>          a) Sin dificultad          b) No es difícil          c) Algo difícil          d) necesita ayuda          e) No puede hacerlo en absoluto</p>																															
<p><b>¿Tienes problemas para subir o bajar escaleras? 1) SI 2) NO</b>          a) Sin dificultad          b) No es difícil          c) Algo difícil          d) necesita ayuda          e) No puede hacerlo en absoluto</p>																															
<p><b>¿Te sientes mareado o aturdido al levarte de la cama? 1)SI 2) NO</b>          a) un poco          b) a veces          c) mucho          d) casi siempre</p>																															
<p><b>Sensibilidad al tacto ligero</b>__ (peor puntuación) Der/Izq (D/I)          a) Normal          b) Reducida en los dedos/ ortejos          c) Reducido hasta la muñeca/tobillo          d) Reducida hasta el codo o rodilla          e) Reducida arriba del codo/rodilla</p>		<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>PUNTAJACIÓN</th> <th></th> <th>PUNTAJACIÓN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ORTEJOS D</td> <td></td> <td>FALANGES D</td> <td></td> </tr> <tr> <td>I</td> <td></td> <td>I</td> <td></td> </tr> <tr> <td>MALEOLO MEDIAL D</td> <td></td> <td>MUÑECA D</td> <td></td> </tr> <tr> <td>I</td> <td></td> <td>I</td> <td></td> </tr> <tr> <td>RODILLA D</td> <td></td> <td>CODO D</td> <td></td> </tr> <tr> <td>I</td> <td></td> <td>I</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>			PUNTAJACIÓN		PUNTAJACIÓN	ORTEJOS D		FALANGES D		I		I		MALEOLO MEDIAL D		MUÑECA D		I		I		RODILLA D		CODO D		I		I	
	PUNTAJACIÓN		PUNTAJACIÓN																												
ORTEJOS D		FALANGES D																													
I		I																													
MALEOLO MEDIAL D		MUÑECA D																													
I		I																													
RODILLA D		CODO D																													
I		I																													
<p><b>Sensibilidad al alfiler</b> _____ (peor puntuación)          a) Normal          b) Reducida en los dedos/ortejos</p>																															

- c) Reducida hasta la muñeca/ tobillo
- d) reducida hasta el codo/ rodilla
- e) Reducida por arriba del codo/ rodilla

**Sensibilidad vibratoria** \_\_\_\_ (peor puntuación)

- 0) Normal
- 1) Reducida en los dedos/ ortejos
- 2) Reducida hasta la muñeca/ tobillo
- 3) Reducida hasta el codo/ rodilla
- 4) reducida por arriba del codo/ rodilla

	PUNTUACIÓN		PUNTUACIÓN
ORTEJOS D		FALANGES D	
I		I	
MALEOLO MEDIAL D		MUÑECA D	
I		I	
RODILLA D		CODO D	
I		I	

**Fuerza muscular. Der/Izq (D/I)**

Nivel muscular medido.

Dedo gordo \_\_\_/\_\_\_

Tobillo \_\_\_/\_\_\_

Abducción de falanges \_\_\_/\_\_\_

Extensión de la muñeca \_\_\_/\_\_\_

- 0. Ausencia de contracción
- 1. Contracción sin movimientos
- 2. Movimiento que no vence la gravedad
- 3. Movimiento completo que vence la gravedad
- 4. Movimiento con resistencia parcial
- 5. Movimiento con resistencia máxima.

	PUNTUACIÓN		PUNTUACIÓN
ORTEJO D		ABDUCCION DE FALANGES D	
I		I	
TOBILLO D		EXTENSION DE LA MUÑECA D	
I		I	

**Reflejos profundos (Aquileo y rotuliano)**

- 0. Normal
- 1. Reflejo Aquileo disminuido (Aquileo +1)
- 2. Reflejo Aquileo ausente (Aquileo 0, rotuliano +2)
- 3. Reflejo Aquileo ausente y otros reducidos( Aquileo 0, rotuliano +1)
- 4. Todos los reflejos ausentes (todo 0)

**ANEXO B.**

**CLASIFICACION DE RIESGO**

**CARACTERISTICAS**

RIESGO HABITUAL	<ol style="list-style-type: none"> <li>1.- Buena respuesta la prednisona (cuenta de blastos absoluta en sangre periférica menor de 1000/mm<sup>3</sup> al día 8 de su administración)</li> <li>2.- Edad de 1 a 6 años.</li> <li>3.- Cuenta de leucocitos &lt; 20,000/mm<sup>3</sup>. ( &lt;20X10<sup>9</sup>/L).</li> <li>4.- Estirpe celular B, no "T" .</li> <li>5.- Ningún criterio de alto riesgo.</li> </ol>
RIESGO INTERMEDIO	<ol style="list-style-type: none"> <li>1.- Edad &lt; 1 año ó &gt; 6 años</li> <li>2.- Leucocitos &gt; a 20,000/mm<sup>3</sup> y &lt; 50,000/mm<sup>3</sup></li> <li>3.- Buena respuesta a la prednisona (cuenta de blastos absoluta en sangre periferica menor de 1000/mm<sup>3</sup> al día 8 de su administración)</li> <li>4.- Estirpe celular "T".</li> <li>5.- Ningún criterio de alto riesgo.</li> </ol>
RIESGO ALTO	<ol style="list-style-type: none"> <li>1.-Edad &gt; de 10 años</li> <li>2.- Mala respuesta a la prednisona (cuenta de blastos absoluta en sangre periferica mayor de 1000/mm<sup>3</sup> al día 8 de su administración)</li> <li>3.- Leucocitos &gt; de 50,000 /mm<sup>3</sup>. ( 50X10<sup>9</sup>/L).</li> <li>4.- No alcanzar remisión al tratamiento de inducción en el día 33 del ciclo.</li> <li>5.- Translocación 9:22.</li> <li>6.- Translocación 4:11</li> <li>7.- MLL (A F 4)</li> </ol>

## ANEXO C

### PROTOCOLOS DE QUIMIOTERAPIA PARA LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA EN PACIENTES DEL HOSPITAL DE PEDIATRÍA CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI DE ACUERDO A LA CLASIFICACIÓN DE RIESGO DE LOS PACIENTES AL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO (QUIMIOTERAPIA PROTOCOLO LLLA Hp/7/08)

#### INDUCCIÓN REMISIÓN RIESGO HABITUAL.

Respuesta a Prednisona: Después de siete días de mono terapia con Prednisona, la presencia de  $1 \times 10$  a la  $9$  blastos/L o más el día 8, se define como pobre respuesta.

La presencia de menos de  $1 \times 10$  a la  $9$  blastos x L., se define como buena respuesta a la Prednisona.

#### Inducción de remisión (Fase "A")

Prednisona	60 mg/m <sup>2</sup> SC. Días 1 al 28 y posteriormente reducción.
Vincristina	1.5 mg/m <sup>2</sup> SC/Semanal. Cuatro dosis. Días 1, 8, 15 y 22
Daunorrubicina	30 mg/m <sup>2</sup> SC/Semanal. Dos dosis. Días 8 y 15 del ciclo.
L-asparginasa	5,000 UI/m <sup>2</sup> SC/dosis. Ocho dosis. Días 12,15,18,21,24,27,30,33
Quimioterapia Intratecal	Días 1,12 y 33
Aspirado de MO	día 33

#### Quimioterapia de Consolidación (Fase B).

6 Mercaptopurina.	60 mg/m <sup>2</sup> SC/Día. Días 1 al 28.
Ciclofosfamida (i.v./una hora)	1000 mg/m <sup>2</sup> SC/Dosis. Dos dosis. Días 1 y 28
Arabinócido-C	75 mg/m <sup>2</sup> SC/Dosis. 16 Dosis. Días 3-7, 45-48, 52-55, 59-62
Metotrexate IT.	De acuerdo a edad. Días 45 y 59

#### Quimioterapia de Consolidación (Fase C)2,(EXTRA COMPARTAMENTAL)

Metotrexate	1,500 mgs/M2s.c. días 8, 22, 36, 50
6 Mercaptopurina.	25 mgs/M2SC /24 días 1-56.
Metotrexate IT	De acuerdo a edad, días 8, 22, 36, 50

#### QUIMIOTERAPIA DE REINDUCCCIÓN (Fase "D").

Prednisona.	
Vincristina.	1.5 mg/M2SC/ por semana/ 4
Daunorrubicina	30 mgs/M2 SC/ una dosis.
L asparginasa.	5,0000 UI/M2 SC/ semanal por 4.

#### QUIMIOTERAPIA DE MANTENIMIENTO:

6 Mercaptopurina	60 mgs/M2SC/oral cada 24 h
Metotrexate	

"Ajustar de acuerdo a leucócitos".

2, 0000 a 3000 / 10<sup>9</sup> / L. para dosis completa

Lactantes menores de un año de edad tienen un pésimo pronóstico

#### INDUCCIÓN DE REMISIÓN RIESGO INTERMEDIO

Prednisona.	60 Mgs/M2s, c, días 1 al 28+
Vincristina.	1.5 mgs/M2SC/Semanal / 4
Daunorrubicina	30 mgs / M2SC días 8 y 15 ,22 del ciclo.
L asparginasa.	5,000 UI/M2SC/dosis días: 12,15,18,,21,24,27,30,33

Metotrexate IT. Días 1,12 y 33

Aspirado de MO día 33

### **Quimioterapia de Consolidación (Fase B).**

6 Mercaptopurina. 60 MGS/m<sup>2</sup>SC./ días 36 AL 63 (por 28 días)  
Ciclofosfamida (i.v./una hora) 1000 MG/m<sup>2</sup>/dosis 36 y 64 días  
ARA-C 75 mg./M<sup>2</sup>/dosis 38-41, 45-48, 52-55, 59-62  
Metotrexate IT. De acuerdo a edad. Días 45 y 59

### **QUIMIOTERAPIA DE CONSOLIDACIÓN ( R I 2 )**

6 Mercaptopurina 60 mgs/M<sup>2</sup>s.c. oral 1 a 30 días.  
Metotrexate 1500 mgs/m<sup>2</sup> .s.c. i.v. días 8, 22, 36, 50.  
Ara-C 150 mgs/M<sup>2</sup> s.c. i.n.fusion continua de 24 hrs dias 9,23,37,51  
Metotrexate IT 12 mgs/m<sup>2</sup> s.c. días 8,22,36,50.

### **QUIMIOTERAPIA DE REINDUCCION RIESGO INTERMEDIO.**

Prednisona. 60 gs/M<sup>2</sup> s.c. oral por 28 días.  
Vincristina 1.5 mgs/M<sup>2</sup> s.c. i.v dias .semanal por 4.  
Daunorrubicina 30 mgs/m<sup>2</sup> .s.c. i.v dias 8,15,22..  
L asparginasa 5000 Ui/M<sup>2</sup> s.c. i.m. dias 8,11,15,18

### **QUIMIOTERAPIA DE MANTENIMIENTO i.**

6 Mercaptopurina. 50 mgs/M<sup>2</sup> s.c oral diario  
Metotrexate 20 mgs/M<sup>2</sup> s.c. oral semanal.

### **QUIMIOTERAPIA DE ALTO RIESGO:**

#### **INDUCCIÓN DE REMISIÓN:**

Prednisona. 60 mgs/M<sup>2</sup> s.c. oral dias 1- 28.  
Vincristina. 1.5 mgs/M<sup>2</sup> s.c. i.v. semanal por 4.(1,8,15,22)  
Danunorrubicina. 30 mgs/m<sup>2</sup> .s.c. i.v dias 8,15,22,29.  
Das2 al 4L asparginasa 5000 UI/ m<sup>2</sup> s.c. i.m 12, 15, 18,21,24,27, 30  
33.  
Metotrexate IT 12 mgs/M<sup>2</sup> s.c. 1,12,23

Aspirado de MO día 33

### **QUIMIOTERAPIA DE CONSOLIDACIÓN AR 1**

Dexametozasona 20 mgs/M<sup>2</sup> s.c. oral dia 1 a 5  
Metotrexate 1500 mgs/m<sup>2</sup> s.c. infusión para 24 hrs dividido ens  
.Ciclofosfamida 200 mgs./ M<sup>2</sup> s.c. i...v. Días 2 al 4 cada 12 hrs.( 5 D)  
Ara – C 1500 mgs/ M<sup>2</sup> s.c. día 5 e infusión de 3 hrs. Cada 12  
L asparginaa 25,000 Ui/M<sup>2</sup> s.c. i.m. día 6 del ciclo.  
Metotrexate IT. 12 mgs/M<sup>2</sup> s.c. intratecal dia 1

Factor estimulante de colonias.

### **QUIMIOTERAPIA DE CONSOLIDACIÓN AR 2**

Dexatasona.	30 mgs/M2 s.c. del día 1 al 5.
Vincristina.	1.5 mgs /M2s.c i.v día 1 y 6.
Daunorrubicina.	30 mgs / M2 .s.c. i.v. día 5.
Ifosfamida	500 mgs/M2 s.c. i.v. por dosis día 2 al 4 (5 dosis) c/12 hrs.
L asparginasa.	25,000 UI/M2 s.c. i.m. por dosis día 6.
Metotrexate IT	12 mgs/M2 s.c. intratecal día 5

Factor estimulante de colonias al terminar el ciclo.

### QUIMIOTERAPIA DE CONSOLIDACIÓN AR 3.

Dexametasona	30 mgs /M2 s.c. oral por 1 al 5.
Ara-c	1,500 mgs/ M2 s.c. en infusión de 3 hrs. Día 1
Etoposido (VP 16)	100 mgs 7M2 s.c. días 3 al 5 inf. De 1 hora.
L asparginasa.	25,0000 UI /M2 s.c.i.m. día 6.
Metotrexate	12 mgs/ M2 s.c. itratecal día 5.

Factor estimulante de colonias.

Se repiten los 3 bloques de consolidación.

### QUIMIOTERAPIA DE REINDUCCION AR.

Prednisona.	60 mgs/M2 s.c. del día 1 al 21.
Vincristina.	1.5 mgs / M2 s.c. i.v días 8,15,22,29.
Daunorrubicina.	30 mgs 7m2 s.c. i.v días 8,15,22, 29
L asparginasa	10,000 UI/M2 i.m. días 8,11,15,18

### QUIMIOTERAPIA DE MANTENIMIENTO AR.

6 mercaptopurina.	50 mgs/M2s.c. oral diario
Metotrexate	20 mgs/M2 s.c. oral

### Otros anexos

**Tabla 1. Frecuencia de neuropatía inducida por diferentes agentes quimioterapéuticos**

Agente de Quimioterapia	Incidencia de Neuropatía periférica
<b>Taxanos</b>	
Paclitaxel	50%
Docetaxel	60%
Abraxane	20%
<b>Alcaloides de la vinca</b>	
Vincristina	25%
Vinorelbine	30%

<b>Compuestos derivados del platino</b>	
Cisplatino	45%
Carboplatino	13%
Oxaliplatino	74%
Nadaplatino	19%
<b>Epotilonas</b>	
Ixabepilona	50-70%
Patupilone	50%

Reproducida: Cardona A. Felipe, Ortiz L. Dario, Reveiz L y cols. Neuropatía inducida por el tratamiento médico del cáncer. MED.UIS.2010; 23:103-27

**Tabla 2. Agentes quimioterapéuticos neurotóxicos, tipo de daño neuronal, dosis neurotóxica y tipos de cáncer en los que se administran dichos medicamentos.**

<b>Agente quimioterapéutico</b>	<b>Tipo de daño neuronal</b>	<b>Dosis neurotóxica</b>	<b>Uso en cáncer pediátrico</b>
Vincristina	Desestabilización de los microtúbulos y presencia de axonopatía sensorial y motora.	$> 4^3$	LLA, Linfomas, tumores sólidos, tumores cerebrales.
Cisplatino	En el ADN de la célula de la raíz dorsal ganglionar induce apoptosis.	250-350 <sup>3</sup>	Tumores cerebrales, tumores óseos, cáncer

Taxanos	Primariamente sensorial Agente estabilizador de microtúbulos; comúnmente sensorial, menos común motor.	1000 placitaxal 400 docetaxel.	testicular, otros tumores sólidos Raro, tumores de ovarios
Epotilones	Polimerización de microtúbulos: común sensorial, puede ocurrir motor y autónomo	Incierto, puede ser diferente basado en la dosificación horaria.	Tumores sólidos refractarios.
Bortezomib	Daños al RNA mensajero, mitocondrial y retículo endoplásmico; sensorial y dolor neuropático	Altas dosis acumulativas (>27-35), ocurre con dosis bajas con la administración previa de vincristina	Canceres recurrentes refractarios
Talidomida	Incierto, relacionado a inmunomodulación y efectos en la antiangiogénesis	Incierto	Meduloblastoma y carcinoma hepatocelular

---

Reproducido: Gilchrist, Laura. Chemotherapy-Induced peripheral neuropathy in pediatric cancer patients. Seminars in Pediatric Neurology. 2012