

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD DEL NIÑO  
“DR. RODOLFO NIETO PADRÓN”  
INSTITUCIÓN DE ASISTENCIA, ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN  
SECRETARÍA DE SALUD EN EL ESTADO**

---

**TESIS DE POSGRADO  
PARA OBTENER EL TÍTULO DE:**

**MÉDICO ESPECIALISTA  
EN  
PEDIATRÍA MÉDICA**

**TÍTULO:  
INTOXICACION POR QUIMIOTERAPIA EN PACIENTES CON  
TUMORACIONES SOLIDAS**

**ALUMNO:  
DR. MARTIN AGUILAR CARRANZA**

**DIRECTORES:  
DRA. PERLA CITLALLI SIMON GONZALEZ  
DR. MANUEL EDUARDO BORBOLLA SALA**

**Villahermosa, Tabasco. Agosto 2017**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



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

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

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

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

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD DEL NIÑO  
“DR. RODOLFO NIETO PADRÓN”  
INSTITUCIÓN DE ASISTENCIA, ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN  
SECRETARÍA DE SALUD EN EL ESTADO**

---

**TESIS DE POSGRADO  
PARA OBTENER EL TÍTULO DE:**

**MÉDICO ESPECIALISTA  
EN  
PEDIATRÍA MÉDICA**

**TÍTULO:  
INTOXICACION POR QUIMIOTERAPIA EN PACIENTES CON  
TUMORACIONES SOLIDAS**

**ALUMNO:  
DR. MARTIN AGUILAR CARRANZA**

**DIRECTORES:  
DRA. PERLA CITLALLI SIMON GONZALEZ  
DR. MANUEL EDUARDO BORBOLLA SALA**

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepional.

NOMBRE: DR. Martin Aguilar Carranza

**Villahermosa, Tabasco. Agosto 2017**

## **DEDICATORIA**

A MIS PADRES: por su apoyo incondicional en todos los pasos de mi vida, por enseñarme a leer y a escribir mis primeras palabras y a trabajar, y tener en ellos un ejemplo a seguir como ser humano.

A MI HIJO: por entender mi ausencia en estos años, y enseñarme a querer ser una mejor persona así como enseñarme a ser papa, y tratar de ser un buen ejemplo para él.

A MI ESPOSA: por entender mi trabajo y entender mis ausencias necesarias para lograr lo que me propuse con este proyecto en mi vida.

A mis HERMANOS: por brindarme su alegría y motivarme cada día a no desistir con mis sueños.

A MIS MAESTROS MEDICOS: por transmitirme sus enseñanzas, experiencias e impulsarme a superarme a mí mismo.

A LOS NIÑOS: por ser la parte más importante de mi formación como profesionalista y como persona.

## INDICE

<b>I</b>	<b>RESUMEN</b>	1
<b>II</b>	<b>ANTECEDENTES</b>	2
<b>III</b>	<b>MARCO TEÓRICO</b>	4
<b>IV</b>	<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	21
<b>V</b>	<b>JUSTIFICACIÓN</b>	22
<b>VI</b>	<b>OBJETIVOS</b>	24
	a. Objetivo general	24
	b. Objetivos específicos	24
<b>VII</b>	<b>HIPOTESIS</b>	24
<b>VIII</b>	<b>METODOLOGÍA</b>	24
	a. Diseño del estudio.	24
	b. Unidad de observación.	24
	c. Universo de Trabajo.	24
	d. Calculo de la muestra y sistema de muestreo.	25
	e. Definición de variables y operacionalización.	26
	f. Estrategia de trabajo clínico	26
	g. Criterios de inclusión.	26
	h. Criterios de exclusión	26
	i. Criterios de eliminación	26
	j. Métodos de recolección y base de datos	26
	k. Análisis estadístico	26
	l. Consideraciones éticas	26
<b>IX</b>	<b>RESULTADOS</b>	28
<b>X</b>	<b>DISCUSIÓN</b>	31
<b>XI</b>	<b>CONCLUSIONES</b>	32
<b>XII</b>	<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	34
<b>XIII</b>	<b>ORGANIZACIÓN</b>	37
<b>XIV</b>	<b>EXTENSIÓN</b>	38
<b>XV</b>	<b>CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES</b>	39
	<b>ANEXOS</b>	40

Base de Datos (Sistema Access)

## I. RESUMEN

**Introducción:** La quimioterapia forma parte del tratamiento de la mayoría de las enfermedades oncológicas en algún momento de su evolución. Los fármacos de la quimioterapia pueden administrarse con distintos objetivos: eliminar la enfermedad micrometastásica para evitar recidivas futuras, disminuir el tamaño del tumor previo a la cirugía, control de los síntomas con la intención de mejorar la calidad de vida y la supervivencia en algunos casos o con intención curativa.

**Objetivo:** Identificar el grado de reacción idiosincrática a la quimioterapia en tumores sólidos en el hospital de alta especialidad del niño Dr. Rodolfo Nieto Padrón, así como diferentes estadios.

**Metodología:** Se trata de un estudio observacional, retrospectivo, longitudinal, analítico. De 74 pacientes niños con quimioterapia de tumores sólidos, los cuales recibieron tratamiento de 1 de febrero 2016 al 28 febrero 2017. De la información obtenida en los cuestionarios se vaciaron al sistema Access y se procedió a la elaboración de gráficas y tablas.

**Resultados:** Los pacientes con reacción idiosincrática a la quimioterapia fueron 55% masculino 44% femenino; durante análisis de resultados se encuentro que las tumoraciones más comunes fueron los tumores gonadales y neuroblastomas en primer lugar seguido de osteosarcoma, dentro de los efectos secundarios más comunes se encuentran los de vía digestiva con vómitos así como mucositis, dentro de lo hematológicos las anemias, plaquetopenias y leucopenias; de los pacientes 1 paciente (3.2%) fallece por complicaciones postquirúrgicas así como de intoxicación hematológica, en la estancia intrahospitalaria no presento diferencia entre los vivos con tumor y los vivos sin tumor con una estancia promedio de 15 +2 días

**Conclusión:** En el presente grupo de pacientes se evidencio que la administración de quimioterapia en tumoraciones sólidos, presenta las complicaciones digestivas entre las cuales se encuentran la intolerancia la vía oral, gastritis y en tercer lugar las mucositis y hematológicas presentando plaquetopenia, anemia, leucopenia como las más frecuentes, sin diferencia significativa en los días de estancia, entre los grupos de vivos con tumor y los vivos sin tumor.

**Palabras clave:** quimioterapia, pacientes tumores sólidos oncológicos, respuesta idiosincrática.

## II ANTECEDENTES.

Quimioterapia: Método curativo de las enfermedades, por medio de productos químicos.

La Historia de la quimioterapia para el cáncer se remonta a 1887, cuando se descubrieron las propiedades de la mostaza sulfurada y del azufre.

A principios de 1900 el famoso químico alemán Paul Ehrlich el cual inicia el desarrollo el drogas en enfermedades infecciosas, definiendo el termino de quimioterapia como el uso de químicos en el uso de enfermedades <sup>(1)</sup>.

Durante la primera guerra mundial se utilizó el gas mostaza, estos preparados tenían un efecto sistemático tóxico. Krumbhaar en 1919 estudia los efectos adversos caracterizados por: leucopenia, aplasia medular, destrucción del tejido linfoide, ulceración del aparato digestivo. Gilman, Goodman, Lindsborg y Dougherty en 1942 estudiaron los efectos citotóxicos del uso de mostaza nitrogenada en el Linfoma no Hodgkin. Farber y cols, 1948 descubren los análogos de ácido Fólico incluidos Metrotexate y Acido folinico y su uso en LLA.

Elion y Hitchings 1952 análogos de las purinas: 6 mercaptopurina. Brunner, Young y DeVita encontraron actividad antilinfocítica de alcaloides extraídos de la Finca rosea, lo que dio lugar a la comercialización y utilización de la vinblastina y la vincristina <sup>(1)</sup>. James Holland, Emil Freireich, y Emil Frei, 1965 quimioterapia combinada. Cesar Milstein; 1968 Dr. Min Chui Li es pionero en quien desarrolla nuevas quimioterapias curativas en 1968. 1984 uso de anticuerpos monoclonales; el perfeccionamiento de los trasplantes de la medula ósea autóloga en 1990 por Donnall Thomas, siendo utilizados inicialmente en el tratamiento de las Leucemias. El tratamiento actual para el cáncer incluye: Cirugía: es el tratamiento de elección para varios tumores sólidos. Radioterapia: Puede aplicarse a tumores que no hayan producido metástasis o para reducir su tamaño. Quimioterapia: es la terapia a través de fármacos de quimioterapia en las distintas etapas del ciclo celular.

La cinética de crecimiento del tumor es esencial para establecer el pronóstico y la respuesta a la quimioterapia; a menor crecimiento menor susceptibilidad a drogas, a mayor crecimiento mayor susceptibilidad a drogas.

Son numerosas las toxicidades que pueden aparecer se agrupan en 2 categorías: hematológicas y no-hematológicas La reacción idiosincrásica ha sido graduada en cinco grados atendiendo a la severidad: grado 0: ausente, grado 1: leve; grado 2: moderada; grado 3: grave; grado 4: amenazante para la vida; grado 5: muerte. Así mismo se divide en el tiempo de aparición: Inmediata: comienzo en horas a días. Temprana: comienza de días a semanas <sup>(2)</sup>. Diferida: comienza de semanas a meses. Tardía: comienza de meses a años. En los últimos años se han producido importantes mejoras en el tratamiento de soporte, lo que ha permitido una reducción significativa de los efectos adversos. Esto se ha traducido también en una mejor calidad de vida de los pacientes en tratamiento con diagnóstico de tumoración sólida que reciben quimioterapia.

### III. MARCO TEORICO.

El tratamiento oncológico mediante la administración de quimioterápicos se caracteriza por la aparición de respuesta idiosincrática a manejo derivadas de las alteraciones que estos provocan no solamente en las células tumorales, sino también en las células sanas. La gravedad ocasionada por estos efectos depende directamente de las características del paciente como tipo de enfermedad tumoral, estadio, estado general, enfermedades concomitantes; siendo en numerosas ocasiones controlables. En otras pueden agravar el estado general del enfermo e incluso complicarse produciendo fatales consecuencias. De ahí la necesidad del conocimiento más completo de estas toxicidades a fin de su prevención y de un adecuado tratamiento <sup>(3)</sup>. Los fármacos de la quimioterapia actual a nivel de las fases de ciclo celular por lo que se dan varios medicamentos que actúan en diversas fases del ciclo. Fases del ciclo celular: G0 Fase de reposo de horas a días, G1 Fase temprana de crecimiento produce proteínas y crece, se prepara para la síntesis de DNA. 18-30 horas, S Síntesis de DNA 18-20 horas, G2: Fase tardía de crecimiento revisiónn de DNA. 2-10 horas, M Mitosis 30-60 minutos la división celular mitosis: Profase: La cromatina se condensa en cromosomas . Cada cromosoma se duplica y forma 2 cromátides hermanas. Se pierde la pared nuclear. Metafase: Los cromosomas se alinean sostenidos por los microtúbulos y centrómeros, formando el huso mitótico. Anafase: Las cromátides hermanas se separan y se mueven a los polos correspondientes. Telofase: Los cromosomas hijos llegan a los polos y desaparecen los microtúbulos. La cromatina se expande y se desarrolla una membrana nuclear nuevamente. El citoplasma se divide, la membrana celular se parte en dos y se producen células hijas <sup>(4)</sup>.

La tasa de división celular en los tumores humanos varía considerablemente de un tumor a otro. La mayoría de los tumores crece en forma relativamente lenta respecto a las células normales como medula ósea y tracto gastrointestinal. La relación entre el ciclo celular y la muerte celular afecta el crecimiento tumoral; la fracción de crecimiento

disminuye conforme aumenta la masa del tumor. Fracción de crecimiento: en un momento dado, el número de células en una población que está pasando activamente por el ciclo celular dividido entre el número total de células. A mayor fracción de crecimiento es más probable un mayor efecto de quimioterapia. Las drogas citotóxicas ejercen su efecto dañando el potencial reproductivo de las células dañando el DNA o su síntesis. Los tumores que crecen más rápidamente son los que mejor responden a la quimioterapia.

Terapia intermitente por pulsos: maximiza la muerte celular tumoral y permite a los tejidos normales recuperarse del daño. Clasificación de las drogas citotóxicas: agentes específicos de fase de ciclo celular: Activos en una fase particular del ciclo celular. Depende de la producción de un tipo único de bloqueo bioquímico en una reacción en particular dentro de una fase única del ciclo celular. Agentes No específicos De Fase De Ciclo Celular: se produce el efecto citotóxico independiente de la fase del ciclo. Igualmente efectivo en grandes tumores; dependiente de dosis; una dosis única tiene el mismo efecto que varias dosis fraccionadas de la dosis total. Las drogas dependientes de la fase matan células a menor dosis, pero a altas dosis debido a que solo pueden tener efecto en una fase en particular.

afectación de medicamentos en las fases del ciclo celular:

Fase G1: esteroides, Asparaginasa, Fase S: antimetabolitos, Fase G2: Etoposido, Bleomicina, Mitoxantrona, Irinotecan, Mitosis: Alcaloides de la Vinca, Taxanos, Podofilotoxinas, No específico de fase: agentes alquilables, Nitrosoureas, Antibióticos, procarbazona, Dacarbazina, platino.

Los mecanismos de acción de los medicamentos:

agentes alquilantes y nitrosoureas: Moléculas altamente reactivas, interfieren con la replicación al unirse de manera covalente con un grupo alquil ( $R-CH_2^+$ ) de los ácidos nucleicos del DNA celular lo cual se conoce como alquilación. Dentro de estos medicamentos se encuentran: ciclofosfamida, clorambucil, Ifosfamida; antibióticos antitumorales: Alteran la replicación normal uniéndose a los pares de bases del DNA de manera intercalada, bloqueando su transcripción. Pueden ocurrir roturas de DNA; por

ejemplo: antraciclinas: (doxorubicina, daunorubicina), Actinomicina D, Bleomicina, Mitomicina

C. Antimetabolitos: Interfieren con la síntesis normal de ácidos nucleicos. Específicos de fase (Fase S): Análogos de ácido fólico: Metrotexate; Análogos de pirimidinas: citarabine, 5-fluorouracilo, capecitabina, gemcitabina; Análogos de purinas – cladribina, mercaptopurina, thioguanina, fludarabina.

Las Epipodofilotoxinas inhiben la topoisomerasa tipo II y evitan que la célula entre en mitosis. Actuando predominantemente en fase G2 y M. Producen roturas dobles en las hebras de DNA; ejemplo.

El Etopósido; agentes disruptores de microtubulos, alcaloides de la Vinca. Inhiben el ensamblaje de los microtúbulos al unirse a la tubulina, resultando en la disolución del huso mitótico; ejemplo: vincristina, vinblastina, vinorelbine.

Las primeras experiencias fueron en 1950 cuando usaron agentes únicos, las remisiones eran cortas y las recaídas se asociaban a resistencia a drogas. La combinación de quimioterapia es utilizada para tratar de mejorar la tasa de respuesta y duración de la misma combinando drogas con diferente mecanismo de acción, previniendo la resistencia. Actualmente debido al diagnóstico precoz, a los tratamientos quirúrgicos mas especializados y los tratamientos de quimioradioterapia sobreviven más pacientes oncológicos durante por más tiempo. La acción de los tratamientos de radioquimioterapia sin embargo conlleva una serie de efectos secundarios porque estos tratamientos no sólo van a ejercer su efecto sobre las células tumorales sino también sobre tejidos sanos. La relación entre estas dos acciones llamado índice terapéutico determina la toxicidad del fármaco a sus dosis eficaces antitumorales, que hay que asumir al administrarlo. La toxicidad de los fármacos antineoplásicos es predecible en función de factores dependientes de los fármacos y del paciente. Dentro de los primeros hay que considerar el esquema de quimioterapia administrado, la dosis del fármaco empleada, la vía de

administración, la vía de eliminación y el sinergismo de los fármacos. Entre los factores dependientes del paciente, los más importantes a considerar son: el estado funcional, la edad; la administración de tratamientos previos de quimioterapia o radioterapia; la patología concomitante del paciente la enfermedad de base, por ejemplo las metástasis óseas favorecen una mayor toxicidad hematológica; la malnutrición y finalmente la existencia de insuficiencia hepática o renal o un tercer espacio.

**TABLA 1**

<b>TOXICIDAD INMEDIATA Horas-días</b>	<b>TOXICIDAD PRECOZ Días-semanas</b>	<b>TOXICIDAD RETARDADA Sem-meses</b>	<b>TOXICIDAD TARDIA Meses-años tras QT</b>
Vómitos	Alopecia	Ototoxicidad	Hipogonadismo/esterilidad
Astenia	Aplasia medular:	Anemia	Leucemias agudas
Fiebre	leucopenia, anemia, trombopenia	Aspermia	Linfomas
Hiper/Hipotensión		Pigmentación cutánea	Encefalopatía
Flebitis	Mucositis	Fibrosis pulmonar	Cataratas
Insuficiencia renal aguda	Diarrea	Neuropatía periférica	Carcinogénesis
Reacciones alérgicas	Íleo paralítico	Cardiotoxicidad	Menopausia precoz
Rash cutáneo	Hiperglucemia	Fibrosis del conducto lagrimal	Fibrosis hepática/cirrosis
Cistitis hemorrágica	Psicosis	Ataxia cerebelosa	Osteoporosis
Necrosis tisular local	Retención hídrica	Daño hepatocelular	
	Síndrome pseudogripal	Fenómeno de Raynaud	
		Síndrome hemolítico-urémico	
		Hiperpigmentación cutánea	

Las náuseas y los vómitos inducidos por quimioterapia representan el efecto tóxico más frecuente, apareciendo aproximadamente en un 70-80% de los pacientes que la reciben, siendo de tipo anticipatorio en un 10-44%, constituyendo uno de los fenómenos que más deterioran la calidad de vida del paciente oncológico <sup>(5)</sup>. Pudiendo condicionar la modificación del tratamiento o el rechazo del mismo por el paciente. Tipos de náuseas y vómitos: Náuseas y vómitos agudos: son los que aparecen desde los primeros minutos de

la quimioterapia hasta las 24 horas después del tratamiento. Náuseas y vómitos diferidos o retardados: Ocurren a partir de las 24 horas de administración de la quimioterapia y pueden durar hasta 6-7 días. Su incidencia es aún mayor que los agudos aparecen en cerca del 40% de los pacientes. Náuseas y vómitos anticipatorios: Aparecen en pacientes que han presentado náuseas y/o vómitos severos durante ciclos previos de quimioterapia, en los que los estímulos visuales, sonoros e incluso los olores de la clínica o la propia ansiedad, pueden servir como factor desencadenante y provocar las náuseas y/o vómitos <sup>(6)</sup>. Graduación de la toxicidad hemetógena según el NCI (National Cancer Institute):

Grado 1: 1 episodio en 24 horas.

Grado 2: 2-5 episodios en 24 horas. Grado 3: 6 ó más episodios en 24 horas: se indica la administración de líquidos Intravenosos. Grado 4: Consecuencias potencialmente mortales. El mecanismo preciso de producción de náuseas y vómitos por la quimioterapia es desconocido. Son varios los mecanismos implicados: la estimulación de la zona gatillo del vómito, mecanismos periféricos: daño en la mucosa intestinal, estimulación de los receptores neurotransmisores intestinales, mecanismos corticales: directos e indirectos o psicógenos, estimulación vestibular y alteraciones del gusto y olfato <sup>(7)</sup>. La activación de la zona gatillo cerebral es la más frecuente. Recientemente se ha implicado un nuevo neurotransmisor, serotonina y receptores 5-HT, que actuando a nivel periférico y central.

RIESGO ALTO (>90% de los casos)	Cisplatino, Mecloretamina, Carmustina, Dactinomicina, Dacarbacina, Estreptoizocina, Ciclosfamida a dosis superiores a 1500 mg/m <sup>2</sup>
RIESGO MODERADO (30-90% de los casos)	Oxaliplatino, Citarabina a más de 1 g/m <sup>2</sup> , Ciclofosfamida a dosis inferiores a 1500 mg/m <sup>2</sup> , Ifosfamida, Carboplatino, Daunorrubicina, Doxorrubicina, Epirubicina, Idarrubicina, Irinotecan
RIESGO BAJO (10-30% de los casos)	Paclitaxel, Docetaxel, Etopósido, Cetuximab, Trastuzumab, Mitoxantrone, Topotecan, Mitomicina, Fluorruracilo, Citarabina a dosis superiores a 100 mg/m <sup>2</sup> , Pemetrexed, Mototrexate, Gemcitabina
RIESGO MÍNIMO (>10% de los casos)	Bevacizumab, Bleomicina, Rituximab, Vinblastina, Vincristina, Vinprelbina, Busulfan, Fluradabina, 2-clorodeoxiadenosina

Tabla 2 <sup>(7)</sup>

Los factores pronósticos que se han implicado en el desarrollo de la emesis postquimioterapia son muchos, dependientes del paciente, tipo de antiemético empleado, pero el más importante es el tipo de fármaco empleado, pues determina la incidencia y la intensidad de la emesis. La capacidad emetógena de los diversos citostáticos utilizados en monoterapia es muy variable y la utilización de fármacos en combinación incrementa la incidencia e intensidad de la emesis <sup>(6)</sup>. Diversos fármacos se han mostrado eficaces en el control de la emesis inducida por quimioterapia: Los agentes serotoninérgicos (ondansetrón, granisetron, tropisetron, dolasetron, azasetron) han supuesto un enorme avance en el control de emesis producida por la quimioterapia. Actúan como antagonistas de los receptores serotoninérgicos, siendo todos ellos de eficacia máxima, con diferencias insignificantes de potencia relativa a las dosis recomendadas. Su disponibilidad es de probada eficacia por vía oral y parenteral y presentan un excelente perfil toxicológico. Otros fármacos eficaces en el control emético son las fenotiazinas, las butirofenonas, los cannabinoides y los corticoesteroides, actuando todos ellos por otros mecanismos diferentes a los serotoninérgicos. Los cannabinoides, naturales o semisintéticos, presentan una indiscutible actividad antiemética, aunque sus efectos sobre todo disforicos en pacientes de edad dificultan su uso. Las benzodiazepinas por si solas no son eficaces, pero asociadas a otros antieméticos facilitan el control emético porque disminuyen la ansiedad del paciente <sup>(7)</sup>.

Enteritis neutropénica: Entre un 40-44% de los pacientes neutropénicos con dolor abdominal que requieren consulta. Clínicamente se caracteriza por distensión abdominal, dolor en generalizado abdominal, diarrea, fiebre asociada a neutropenia y trombocitopenia. Aparece más frecuentemente en pacientes con enfermedades hematológicas y se desarrolla a los 7-9 días después del inicio de la neutropenia. Generalmente está localizada en íleo terminal y ciego. Se ha denominado también colitis necrotizante, tiflitis, enterocolitis neutropénica y colitis agranulocítica. Su patogenia no

está clara, parece relacionada con una invasión bacteriana de la mucosa ileocecal, ulcerada por la acción de la quimioterapia, lo que origina una celulitis. El diagnóstico diferencial se plantea con la colitis pseudomembranosa, la colitis isquémica, la diverticulosis y la apendicitis aguda. El tratamiento consiste en dieta, hidratación, soporte nutricional, corrección de la coagulopatía y antibióticos de amplio espectro. En los pacientes que evolucionan mal la resección de parte del intestino afectado ha sido recomendada, pero su elevada mortalidad no justifica su práctica. <sup>(8, 6)</sup>

Hemorragia digestiva: La mayoría de las hemorragias del tubo digestivo alto en los pacientes oncológicos ocurren fuera del contexto del tratamiento quimioterápico producidas por gastritis o úlceras, esofagitis o varices esofágicas. Cuando surgen en el contexto de tratamientos citostáticos suelen deberse a una lesión mecánica gastroesofágica asociada a la emesis postquimioterapia (Síndrome de Mallory-Weiss) favorecidas por trombocitopenias y alteraciones de la coagulación. Evolucionan bien con tratamiento conservador aunque en algunos casos es necesaria la reparación quirúrgica <sup>(9)</sup>.

Trastornos del ritmo intestinal: A nivel intestinal puede producirse tanto diarrea como estreñimiento, dependiendo del fármaco que estemos administrando. Quimioterápicos que pueden producir diarrea son el 5-fluorouracilo puede producir diarrea hemática asociada a mucositis; el tratamiento con octreótide puede ser eficaz, el cisplatino, el UFT y el CPT-11 o irinotecán que puede producir una diarrea aguda inmediata a la administración en las primeras 24 horas debido a un cuadro colinérgico con salivación, lagrimeo, sudoración profusa y espasmos abdominales, que responde a atropina, y, una subaguda a los 6 días del tratamiento, exudativa, que responde adecuadamente a los anti diarreicos de tipo narcótico o narcótico-like; loperamida o codeína 2 mg/2 horas <sup>(9)</sup>. Con los alcaloides de la vinca se puede observar estreñimiento persistente por neuropatía autonómica, por lo que es importante la administración profiláctica de laxantes; raro es la aparición de un cuadro

de íleo paralítico que normalmente se resuelve con tratamiento conservador, pero que puede obligar a suprimir el medicamento <sup>(5)</sup>.

**MUCOSITIS:** La mucositis oral es un problema significativo en los pacientes que reciben quimio o radioterapia. La incidencia estimada en pacientes que reciben quimioterapia oscila entre un 40%. La mucositis no sólo produce dolor sino que dificulta la nutrición del paciente y la continuación del tratamiento <sup>(9)</sup>. El tiempo medio de renovación de la mucosa gastrointestinal es de 5 a 7 días, por lo que la mucositis postquimioterapia se inicia habitualmente tras este periodo de latencia resolviéndose en otros tantos días, produciéndose una restitución íntegra de las lesiones ulcerativas mucosas. Clínicamente, la mucositis se inicia con una sensación de quemazón en la mucosa oral que de forma secuencial se vuelve eritematosa por un incremento de la vascularización submucosa producida por la IL-1; posteriormente se reduce el epitelio con atrofia y ulceración de la mucosa que puede dificultar y aún impedir la deglución de sólidos y en casos más graves de líquidos. Estas dos primeras fases ocurren entre los días 0 a 5 después del tratamiento. Las áreas de erosión se recubren por un epitelio fibrinoso que pueden sobre infectarse por hongos o bacterias y servir de puerta de entrada a infecciones especialmente cuando la mucositis se acompaña de neutropenia. Puede afectar a cualquier tramo del tubo digestivo, pero es más frecuente en la mucosa oral. Las prótesis, las enfermedades periodontales, la flora microbiana, la disfunción de las glándulas salivares, la mala higiene bucal, la susceptibilidad individual, la mielosupresión, la inmunosupresión, la disminución de la Ig A, y las infecciones, predisponen a la aparición de mucositis. Las medidas que se utilizan para la prevención de la mucositis son la utilización de clorhexidrina o betadine que reducen la colonización oral por gram+, gram- y cándida, el bicarbonato sódico, y la utilización de hielo durante la administración del tratamiento a demostrado que reduce la incidencia de mucositis por 5-FU. Una vez establecida la mucositis su tratamiento será sintomático. Deben evitarse comidas

calientes, con especias, saladas o ácidas. Se emplearán anestésicos tópicos antes de las comidas. Cuando la intensidad de la mucositis sea severa será apropiado la utilización de narcóticos vía oral, e incluso si fuera necesario vía parenteral. Si la odinofagia fuese intensa es conveniente suprimir la alimentación oral, suministrando al enfermo hidratación, y opcionalmente, nutrición parenteral hasta la resolución de las lesiones. El sucralfato es un fármaco utilizado en las úlceras gastrointestinales, actúa formando una barrera protectora en la mucosa gastro-dúodenal, parece ser eficaz para disminuir la toxicidad asociada a la mucositis, incluso en algún estudio se puede ver una disminución de su incidencia. Las prostaglandinas tienen actividad citoprotectora, siendo beneficiosas en las úlceras gástricas y úlceras crónicas en las extremidades. Su utilización de forma tópica pudiera tener efecto terapéutico beneficioso sobre la mucositis, aunque en algún estudio no hay diferencias en la incidencia, severidad ni duración de la mucositis, comparándolas con placebo. Además, se ha observado que su utilización favorece la incidencia elevada de infección por herpes virus que incrementa la severidad de las mucositis. Las vitaminas a dosis farmacológicas han sido también utilizadas en el tratamiento de la mucositis. La vitamina E, el beta-caroteno favorecen la resolución de la mucositis comparándolas con placebo. El tratamiento adecuado de las sobreinfecciones por hongos o bacterias es necesario para obtener una rápida resolución del cuadro <sup>(9,5)</sup>.

La gravedad de la mucositis también se clasifica en grados (según criterios del NCI)

<b>Gravedad de la mucositis</b>	
<b>GRADO 0</b>	<b>No mucositis</b>
<b>GRADO 1</b>	<b>Eritema, dolor moderado, úlceras no dolorosas</b>
<b>GRADO 2</b>	<b>Eritema con edema y úlceras dolorosas que permiten la ingesta oral</b>
<b>GRADO 3</b>	<b>No es posible la ingesta oral</b>
<b>GRADO 4</b>	<b>Requiere soporte enteral o parental</b>

Uno de los problemas más comunes que ocurren en los pacientes oncológicos, siendo desconocida su causa, aunque se cree que presenta por alteraciones emocionales lo cual origina una pérdida de apetito; así mismo por efecto de la quimioterapia pueden presentar anorexia, cambios en la percepción del sabor <sup>(8)</sup>.

La Astenia es el término para denominar al cansancio ya sea físico o emocional. Al tratarse de un efecto secundario subjetivo, es muy importante que el paciente informe de su presencia. El paciente puede experimentar incapacidad para realizar su actividad física habitual, dificultad para concentrarse, cansancio que no disminuye pese al descanso. Es considerado por los pacientes como uno de los efectos secundarios más molestos, no solo por su dimensión física, sino también psicológica: falta de motivación, desgana, irritabilidad frecuente, abandono de las relaciones sociales. Es una de las complicaciones más frecuentes, apareciendo hasta en el 90% de los pacientes con cáncer que reciben tratamiento. Puede persistir durante meses o años tras finalizar el tratamiento en más del 50% de los pacientes. Para evaluar el cansancio la mejor manera es describir el grado de cansancio, para ello se puede utilizar una escala de 0 a 10, de manera, que cero sería ausencia de cansancio y 10 el peor cansancio imaginable 4-6 cansancio moderado, 7-10 cansancio intenso. El cansancio es subjetivo, por lo que cada paciente lo experimenta de una forma. Existen además situaciones concurrentes que pueden influir en la percepción del cansancio como la presencia de anemia, dolor, distrés emocional, insomnio, desnutrición, disminución del nivel de actividad, infecciones, insuficiencia renal, hepática o cardíaca asociada, enfermedad pulmonar, hipotiroidismo. Tratamiento de la astenia: Los corticoides producen una mejoría rápida de la astenia. Pueden producir además sensación de euforia y aumento de apetito. Sin embargo, no se recomienda su utilización de forma prolongada por los posibles efectos secundarios a largo plazo como son osteoporosis, atrofia muscular, síndrome de Cushing, diabetes corticoidea, infecciones.

El Acetato de megestrol mejora el apetito, disminuyendo la sensación de astenia y aumentando el peso. El efecto de este fármaco tarda varios días en aparecer. Tiene un riesgo aumentado de aparición de fenómenos tromboembólicos. Psicoestimulantes: Proporcionan sensación de bienestar. Son útiles para contrarrestar los efectos secundarios de los opiáceos. De escasa utilidad en la práctica clínica por sus efectos secundarios. Tratamientos complementarios: Existen estudios que han sugerido cierto beneficio de los tratamientos con Ginseng <sup>(6)</sup>.

La gran mayoría de los agentes quimioterapéuticos afectan negativamente al sistema hematopoyético, bien directamente a la médula ósea, bien indirectamente al influir en el microambiente de la medula ósea o al interactuar con las células o los factores que regulan la hematopoyesis <sup>(11)</sup>. Los fármacos citostáticos pueden aumentar el riesgo de infecciones graves, de fenómenos tromboembólicos o hemorrágicos, o de anemia, dependiendo si afectan a la serie granulomonocítica, la serie megacariocítica, o a la serie roja. También pueden producir neoplasias secundarias en la médula ósea a largo plazo.

Mielosupresión: Los efectos sobre la médula ósea dependerán del momento del ciclo celular sobre el que actúe el fármaco, si conocemos su mecanismo de acción podremos predecir el momento y la duración de la neutropenia. Normalmente se inicia a los 7-9 días de la administración del medicamento, adquiriendo su máxima expresión nadir, durante los 10-15 días y revierte a los 18-21 días <sup>(9)</sup>. Las infecciones son la mayor causa de morbimortalidad en pacientes con cáncer. El riesgo de infección depende de la intensidad y duración de la inmunosupresión, especialmente cuando el recuento de neutrófilos es inferior a 500 mm<sup>3</sup> y se mantiene más de 5 días. Un estudio ha demostrado que el 100% de pacientes con neutropenia severa (<100 G/mL) desarrollan una infección documentada <sup>(12)</sup>. A pesar del riesgo de neutropenia, un estudio reciente ha identificado que la intensidad del nadir leucocitario es un marcador biológico de la eficacia del tratamiento de quimioterapia. La anemia que aparece en este tipo de pacientes refleja a menudo la

gravedad de la enfermedad, y en los estadios en los que no hay diseminación, la incidencia de la anemia depende tanto del lugar del primario como de la carga tumoral. Aunque muchos tratamientos pueden ser responsables de la anemia, numerosos pacientes la presentan mucho antes de la administración del tratamiento citostático, por la hemólisis, el sangrado, la malnutrición con deficiencias nutricionales como hierro, vitamina B12, ácido fólico, o la ocupación medular. Excepto en los tratamientos prolongados, el tratamiento citostático no suele ser causa de anemia grave, por la elevada vida media de los eritrocitos. Los fármacos más anemizantes son el Cisplatino y la Mitomicina C. Algunos agentes antimetabolitos, algunos alquilantes y la hidroxiurea pueden producir cambios megaloblásticos y macrocitosis, otros producen anemia sideroblástica (busulfán). Se han observado también aparición anemia hemolítica sobre todo con la administración de Mitomicina, Cisplatino y Deoxicoformina, con relación a lesión directa de la membrana del eritrocito. Complicaciones graves son el Síndrome hemolítico-urémico y la púrpuratrombocitopénica. <sup>(6)</sup>.

Trombocitopenia: La trombocitopenia en un paciente con cáncer es típicamente secundaria al tratamiento administrado de quimioterapia o radioterapia, pero, también puede ser debida a la coagulación intravascular diseminada asociada a algunas neoplasias, a la infiltración de la médula ósea, ser autoinmune (apareciendo sobre todo en la LLC y en los Linfomas) o puede aparecer por distintos medicamentos utilizados en el tratamiento de complicaciones de estos enfermos (penicilina y carbenicilina). El riesgo de hemorragia se correlaciona de forma lineal con el grado de trombocitopenia hasta las 10-20.000 plaquetas/mm<sup>3</sup>.

Las transfusiones de plaquetas se realizan cuando su concentración en sangre es inferior a las 10.000-20.000 plaquetas, siempre que el paciente no presente fiebre o signos de sangrado, en ese caso se administrará por debajo de 60.000 plaquetas/mm<sup>3</sup>.

Complicaciones clínicamente relevantes asociadas a la trombocitopenia son inusuales con las dosis convencionales.

Alteraciones de la coagulación: Los fármacos citostáticos pueden también alterar el sistema de coagulación e incrementar el riesgo de complicaciones hemorrágicas o tromboembólicas <sup>(13)</sup>.

Toxicidad cardíaca: Las antraciclinas son los fármacos cardiotóxicos por excelencia, pudiendo producir como entidad más grave y característica la miocardiopatía. La insuficiencia cardíaca congestiva aparece en el 30% de los pacientes que reciben más de 550 mg/m<sup>2</sup> de adriamicina, con dosis acumulativas de 1000 mg/m<sup>2</sup> aparece en el 50% de los casos. Hay varias formas de presentación clínica de la miocardiopatía por antraciclinas: aguda, subaguda y tardía. La aguda se presenta como cardiomiopatía, aparece en los días siguientes a la administración del fármaco, pudiendo aparecer arritmias transitorias, derrame pericárdico y disfunción miocárdica, ocasionalmente insuficiencia cardíaca y muerte <sup>(7)</sup>. La presentación de la forma subaguda es más insidiosa, la clínica se va incrementando hasta mostrar signos de insuficiencia cardíaca congestiva y disminución del rendimiento cardíaco. La mortalidad en estos pacientes con clínica de fallo, oscila en un 60%, pero los pacientes pueden estabilizarse con tratamiento intensivo cardíaco, pudiendo la función cardíaca mejorar con el tiempo. La tardía, que aparece a los años de haber finalizado el tratamiento <sup>(13)</sup>. Debe monitorizarse la función cardíaca durante el tratamiento. Situaciones que aumentan el riesgo de miocardiopatía son la asociación con irradiación mediastínica, la edad, el sexo, trisomía 21, existencia de cardiopatía previa, HTA, raza y la combinación con otros citostáticos <sup>(14)</sup>

Toxicidad renal: El riñón es una de las principales vías de eliminación de los citostáticos, y por ello, fácilmente vulnerable. Si los productos de eliminación son muy reactivos o poco solubles, puede producirse nefrotoxicidad. Los glomérulos y los túbulos distales son los más frecuentemente afectados. Puede cursar de forma asintomática, con elevaciones de

la creatinina, proteinuria e insuficiencia renal aguda anurica que requiera diálisis <sup>(11)</sup>. La administración simultánea de varios fármacos nefrotóxicos puede incrementar el riesgo. El cisplatino es un fármaco nefrotóxico, siendo dosis dependiente. Para evitar su toxicidad debe hidratarse de forma enérgica al paciente, favoreciendo la diuresis >100 mL/h si es necesario utilizando furosemida. De entre la multitud de sustancias que se han empleado para evitar la nefrotoxicidad de este fármaco, sólo los estudios con amifostina han demostrado de forma significativa protección frente a la nefrotoxicidad inducida por el platino, sin embargo la hipotensión aguda que puede producir es un inconveniente para su utilización <sup>(9)</sup>. El carboplatino es una alternativa al cisplatino, porque su toxicidad es menor. El metotrexate es otro fármaco nefrotóxico por precipitación de sus metabolitos en el túbulo renal. Su toxicidad se evita con la hidratación y la alcalinización de la orina con bicarbonato sódico, debiendo monitorizar los niveles del medicamento después de su administración si se utilizan dosis elevadas. La administración concurrente de antiinflamatorios no esteroideos puede favorecer la disfunción renal producida por el metotrexate <sup>(3)</sup>.

Toxicidad vesical: Cistitis hemorrágica: Se define como una irritación sintomática de la vejiga, manifestada como molestia suprapúbica, disuria y urgencia. En los casos severos aparece incontinencia y hematuria. Es producida por un daño en la mucosa vesical. La cistitis hemorrágica puede aparecer en el contexto de vasculitis paraneoplásica o por depósito de amiloide. La ciclofosfamida, ifosfamida, trofosfamida y sufosfamida son oxazafosforinas cuya toxicidad es a nivel del tracto urinario. La toxicidad vesical se atribuye a los metabolitos de estos compuestos. En el caso de la ciclofosfamida y la ifosfamida, la acroleína, metabolito de ambos fármacos, es el que produce los efectos tóxicos. El Mesna contrarresta los efectos tóxicos sin interferir en la actividad antitumoral, uniéndose a la acroleína e inactivándola. EL mesna debe administrarse de forma

profiláctica siempre que se administre ifosfamida y ciclofosfamida con dosis elevadas 10-15 mg/Kg <sup>(9)</sup>.

Toxicidad pulmonar: Se cifra la incidencia de enfermedad pulmonar por citostáticos hasta en un 20%, pero clínicamente significativa es poco frecuente y se presenta de forma esporádica a excepción de dos toxicidades dosis dependientes como la de la bleomicina (450-500 mg) o las nitrosoureas (BCNU 1100-1200 mg/m<sup>2</sup>). <sup>(9)</sup>

Los cambios histopatológicos que se producen son alteraciones de las células epiteliales y endoteliales, daño endotelial con sangrado, exudación y salida de líquido al intersticio y espacio intraalveolar, destrucción y descamación de los neumocitos tipo I, con proliferación de los tipo II, infiltración por células inflamatorias, proliferación fibroblástica y fibrosis. Los factores de riesgo son la radioterapia concomitante o previa, el uso de oxígeno a altas concentraciones, el tabaco, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la sarcoidosis o la leucemia. La anomalía más común asociada a la quimioterapia es una reducción de la capacidad de difusión con un defecto ventilatorio restrictivo, y clínica sobre todo asociada al ejercicio <sup>(9)</sup>. El tratamiento suele ser con dosis altas de esteroides 1 mg/Kg/día.

Toxicidad neurológica: Varios agentes antitumorales son potencialmente capaces de producir efectos tóxicos neurológicos centrales o periféricos. Los alcaloides de la vinca, sobre todo la vincristina cuya neurotoxicidad es dosis limitante produce afectación a nivel central, periférico y en el sistema autonómico. El cisplatino induce neuropatía sensitiva sobre todo, en dosis acumulativa 300-500 mg/m<sup>2</sup> y aparece por depósito del platino en los nervios, puede utilizarse para su tratamiento la amitriptilina <sup>(9)</sup>. La ifosfamida produce afectación sobre todo a nivel central, no es dosis acumulativa y aparece entre las 46 horas y los 5 días de administrado el medicamento. Se trata con diazepam o con azul de metileno. El 5-FU produce sobre todo disfunción cerebelosa, su incidencia aumenta si se

utiliza el 5-FU con el levamisol. El paclitaxel y docetaxel introducidos hace poco tiempo en el arsenal terapéutico producen neuropatía periférica <sup>(14)</sup>

Toxicidad dermatológica: Alopecia: En condiciones normales, en el cuero cabelludo se encuentran en fase de crecimiento activo un 85-90% de los pelos, mientras que sólo un 10-15% del total se encuentra en fase de reposo. Normalmente se pierden cada día entre 75 y 100 pelos en telogen que serán sustituidos por nuevos pelos. La alopecia se debe a una inhibición de la multiplicación celular de los folículos en fase activa. La pérdida de pelo se inicia entre la 1a y 2a semanas de la administración del quimioterápico y se hace más evidente a los dos meses <sup>(13)</sup>. El tratamiento durante tiempo también produce disminución del vello púbico, axilar y facial. Es dosis dependiente y reversible con el cese del tratamiento en 1 ó 2 meses. En ocasiones se han descrito casos de alopecia definitiva. Cualquier agente citotóxico es capaz de producir alopecia, pero los que la producen más frecuentemente son antraciclinas, paclitaxel, ciclofosfamida, ifosfamida, etopósido. Se puede disminuir dicho efecto utilizando la hipotermia, sin embargo con este método se observa aumento de la incidencia de metástasis en cuero cabelludo <sup>(11)</sup>.

Toxicidad gonadal: En el varón: Los precursores de las células germinales son los más susceptibles a la acción de los agentes citotóxicos. Las células de Leydig no se ven afectadas en su crecimiento, sí en su función. Los espermatoцитos y espermatozoides detienen su maduración y a veces presentan daño en su material genético. Durante los dos primeros meses se observa normalidad o ligera reducción del número de espermatozoides, siendo evidente la oligospermia. La azoospermia es temporal y prolongada dependiendo del agente utilizado y su dosis. Normalmente los niveles se recuperan pasados 3 meses tras finalizar el tratamiento. Durante el tratamiento citotóxico se observa incrementos de los niveles de FSH y LH, con cifras de testosterona normales o ligeramente disminuidas. Sólo los agentes alquilantes y en particular las nitrosureas, parecen producir toxicidad testicular con repercusión posterior. <sup>(9)</sup>

En la mujer la quimioterapia induce amenorrea, por disfunción temporal resultado de un daño directo sobre el ovario y alteración consiguiente del eje hipotálamo-hipofisario-gonadal, con disminución de los estrógenos. Se puede ver favorecido por el stress, la malnutrición y la pérdida de peso. Algunas pacientes pueden mostrar síntomas menopausicos, estos síntomas usualmente están asociados a fallo ovárico permanente. La destrucción de los folículos primordiales y la amenorrea temporal es independiente de la edad, pero la incidencia de amenorrea permanente por fallo ovárico se incrementa con la edad. En las mujeres pueden producir fallo gonadal permanente la ciclofosfamida, el clorambucil, el busulfan y la mitomicina C. <sup>(11)</sup>

#### **IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

En el HRAEN RNP por el servicio de oncología se traen gran número de pacientes con tumoraciones sólidas las cuales dentro de su tratamiento se lleva a cabo quimioterapia la cual afectan la calidad de vida de los pacientes ya que es parte de tratamiento el uso de la quimioterapia para este tipo de tumoraciones.- Además de que en múltiples ocasiones el paciente fallece de las complicaciones y no del tumor, dentro de las principales afecciones se encuentran la intolerancia a la vía oral, neutropenia lo cual producirá una serie de infecciones graves llevando en ocasiones a la defunción, Asimismo produce alteraciones en el estado nutricional lo cual perjudicará aún más su enfermedad de base así como su pronóstico.

Sin embargo en los últimos años se ha observado una disminución de las reacciones adversas por el mejoramiento de terapias de quimioterapia así como el tratamiento oportuno de las complicaciones tempranas y graves de la respuesta idiosincrásica por quimioterapia.

#### **Pregunta de investigación:**

**¿Cuáles son las características clínicas y los grados de intoxicación que presentan los pacientes con tumores sólidos que son tratados con quimioterápicos e inmunosupresores?**

## V. JUSTIFICACION

El diagnóstico de tumoración sólida es frecuente en esta unidad teniendo una prevalencia de aproximadamente 90 casos por año de 1 febrero 2015 a 28 de febrero 2017, así mismo se reporta un elevado porcentaje de respuesta idiosincrática a su tratamiento de la tumoración, viéndose afectada la dinámica familiar por la ausencia de la madre en la gran mayoría de los casos, así como afectando a los pacientes diagnosticados de tumoración sólida con tratamiento a base de quimioterapia, y la calidad de vida de los pacientes al llevar su tratamiento, además de presentar en varias ocasiones problemas que podrían poner en riesgo la vida del paciente, alargando su estancia hospitalaria y teniendo un peor pronóstico ya que al estar más tiempo se exponen en varias ocasiones a patógenos hospitalarios que en muchas ocasiones son altamente resistentes a antimicrobianos lo cual ensombrece de forma notable la sobrevivencia del paciente oncológico, ya que muchos pacientes presentan un inmunocompromiso importante lo cual los pone en riesgo de contraer infecciones a cualquier nivel del cuerpo, viéndose afectados los pacientes oncológicos que reciben quimioterapia. Además de alterar el estado nutricional ya que por los efectos a nivel de mucosas del aparato digestivo se ve deteriorado comprometiendo aun mas su sistema inmune por mala alimentación o imposibilidad para su nutrición, aunado a la afectación en ocasiones del aparato digestivo teniendo que mantener en ayuno por varios días y requiriendo la administración de alimentación parenteral teniendo los riesgos conocidos de esta alimentación, así como solo administrarle los nutrientes de mantenimiento y no los necesarios para su desarrollo y restauración de estado nutricional previo. Se realizara estudio longitudinal retrospectivo para observar las respuestas idiosincráticas mas frecuentes así como el tiempo hospitalario necesario para su recuperación lo cual incrementaría el costo y afecta el pronóstico del paciente.



## VI. OBJETIVOS

a) **Objetivo General.** Conocer los efectos secundarios del fármaco administrado en la quimioterapia en los niños con tumoración sólida en el Hospital del niño del periodo de 1 febrero 2016 a 28 febrero 2017.

) **Objetivos Específicos:**

1. Describir las características clínicas de los pacientes que presentan efectos idiosincráticos a la quimioterapia,
2. Describir los tumores sólidos más frecuentemente encontrados.
3. Describir características de la biometría hemática, exámenes de funcionamiento hepático, tipos de tratamientos, indicadores hospitalarios y evolución de los pacientes

## VII. HIPOTESIS

**No se realiza hipótesis por ser objetivos descriptivos**

## VIII. METODOLOGÍA

a) **Diseño del estudio:** estudio retrospectivo transversal y analítico.

b) **Unidad de observación:** pacientes con tumoración sólida sometidos a quimioterapia

c) **Universo de trabajo:** 90 pacientes pediátricos sometidos a quimioterapia con tumoración sólida que hayan recibido quimioterapia.

d) **Cálculo de la muestra y sistema de muestreo:** con el universo anterior se realiza el cálculo de la muestra dando 74 pacientes. Se realizó el cálculo de la muestra On line en Netquest. Universidad de Argentina, Facultad de Medicina. Utilizando 5% de margen de error, 95% de confiabilidad y heterogeneidad del 50%

e) **Definición de variables y operacionalización de las variables.**

**Variables independientes:** edad del paciente,

- sexo,
- talla,
- comorbilidades,
- tipo de neoplasia,
- dosis de medicamentos,
- estado hematológico,
- estado nutricional al diagnóstico.

**Variables dependientes:**

- reacción idiosincrática a la quimioterapia empleada.

Paralización de las variables:

<b>Variable</b>	Características clínicas de pacientes con Tumoración sólida que se les aplico quimioterapia
Definición conceptual	Sintomatología ocasionada por la administración de quimioterapia
Definición operacional	Clasificación de acuerdo a National Cáncer Institute
Indicador	Presencia o ausencia de alteraciones a nivel de sistema digestivo, nervioso, pulmonar, hematológico
Escala de medición	Cuantitativa
Fuente	Expediente clinico

<b>Variable</b>	Eficacia del manejo de respuesta idiosincrática a la administración de quimioterapia para manejo de tumoración sólida.
Definición conceptual	Manejo de respuesta idiosincrática por administración quimioterapia
Definición operacional	Aplicación de clasificación National Cancer Institute
Indicador	Clasificación: 0, 1, 2, 3, 4, 5.
Escala de medición	Cualitativo
Fuente	Expediente Clínico

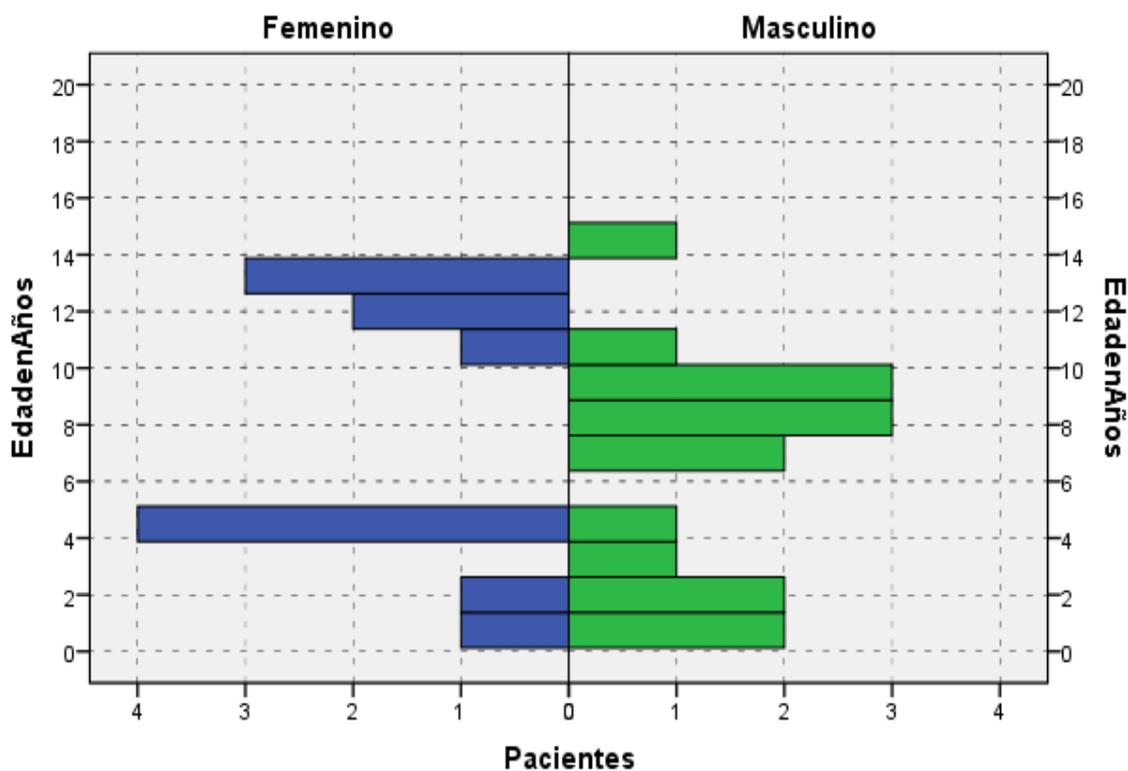
- f) **Estrategia de trabajo clínico:** se valoran a pacientes con diagnóstico de tumoración sólida los cuales se realiza diagnóstico clínico y por biopsia de tumoración oncológica que allá recibido tratamiento a base de quimioterapia, realizando valoración clínica para estatificar el grado de respuesta idiosincrática a quimioterapia para su estatificación en severidad y frecuencia.
- g) **Criterios de inclusión:** Edad 1 a 18 años. Neoplasia tipo tumoración sólida en tratamiento con quimioterapia. que presentan algún grado de respuesta idiosincrática en algún aparato y sistema
- h) **Criterios de exclusión:** sin la presencia de reacción idiosincrática tras la aplicación de quimioterapia, vigilancia clínica del paciente.
- i) **Criterios de eliminación:** pacientes con tumoraciones sólidas sin requerimientos de quimioterapia o sin presencia de respuesta idiosincrática.

- j) **Métodos de recolección y base de datos:** encuesta realizada base de expediente clínico y posterior a la aplicación de quimioterapia. base de datos Access
- k) **Análisis estadístico:** las pruebas de estadística descriptiva como media, desviación estándar y gráficas para representación de los datos. T de student
- l) **Consideraciones Éticas:** El presente trabajo contó con el consentimiento informado de los padres de los niños del área de oncología pediátrica. El objetivo fue obtener información científica actualmente no disponible relacionada con el respuesta idiosincrática a la quimioterapia, la información se manejó estrictamente confidencial y la participación fue absolutamente voluntaria ya que este es un estudio observacional en el cual no hubo ninguna intervención ni examen o procedimiento que complicara la vida y función del paciente durante su hospitalización. El presente estudio contempla lo dispuesto en las normas internacionales de la ética de la investigación médica de la declaración de Helsinki 2013

## IX. RESULTADOS

Los pacientes con reacción idiosincrática a quimioterapia con tumor sólido siendo en su mayoría del sexo masculino con un porcentaje de 55% y un 44% del sexo femenino; se observa un aumento de los casos en sexo masculino a la edad de 8 años  $\pm$  2 años, en el sexo femenino se presenta 1 pico alrededor de los 4 años, y otra incidencia a la edad de 12 años  $\pm$  2 años. Sin presentar comorbilidades previas a su diagnóstico oncológico.

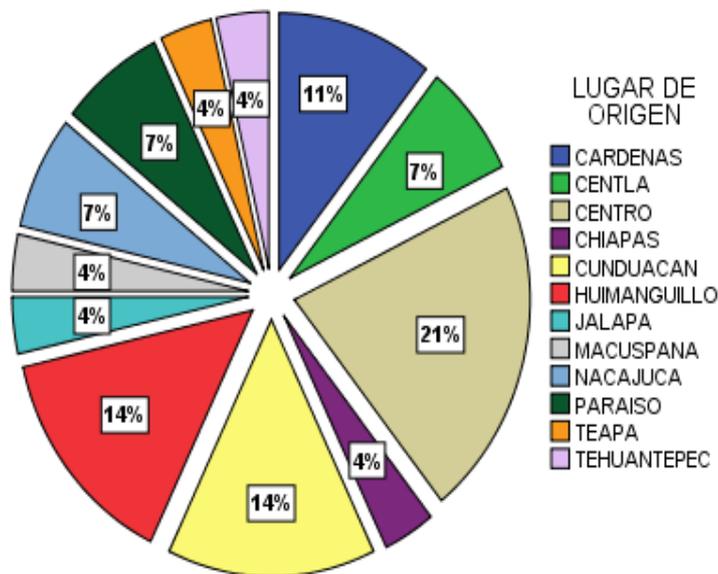
Figura 1. Distribución de pacientes por edad y sexo que presentaron respuesta idiosincratia a quimioterapia



Fuente: 29 pacientes del servicio de Oncología 2016-jun 2017

Teniendo en su mayoría un origen de los pacientes del municipio de Centro, seguidos de Cunduacán y Huimanguillo en segundo lugar; y en tercer lugar con el municipio de Cárdenas.

**Figura 2. Origen de los pacientes con padecimientos oncológicos y respuesta edeosincrática**

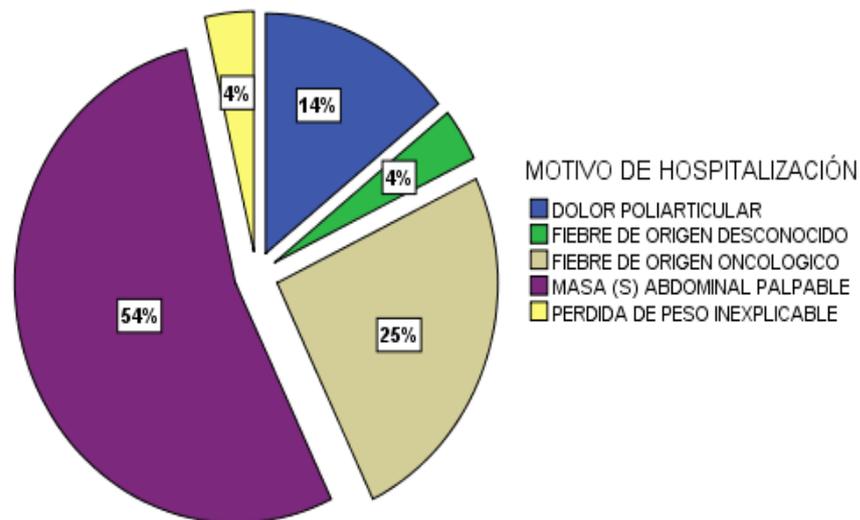


Fuente: 29 pacientes del servicio de Oncología 2016-jun 2017

Previo a la administración de quimioterapia se observa que un 53% de la frecuencia se acude a valoración médica por presencia de masas a nivel abdominal, seguido de fiebre de origen oncológico, y solo se observó dolor poliarticular en 14% de los pacientes; siendo motivo de estudio realizándose protocolo de estudios de gabinete el cual conto con toma de biopsia por servicio de Cirugía Pediátrica.- Así en los tumores Germinales con realización de marcadores hormonales a base de HGCh y alfa feto proteína los cuales se realizan en tumores germinales, los cuales se realizaron previos a manejo quirúrgico .

De las causas más comunes por los cuales se hospitalizaron los pacientes siendo la más frecuente masa abdominal con un 54% en segundo lugar fiebre de origen oncológico, y en tercer lugar dolor poliarticular siendo la causas principales por los cuales acuden a valoración médica.

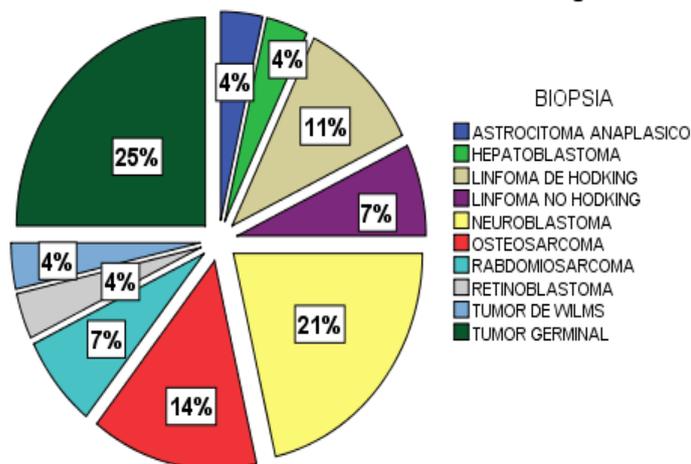
**Figura 3. Motivo de hospitalización de los pacientes con padecimientos oncológicos y respuesta edeosincrática**



Fuente: 29 pacientes del servicio de Oncología 2016-jun 2017

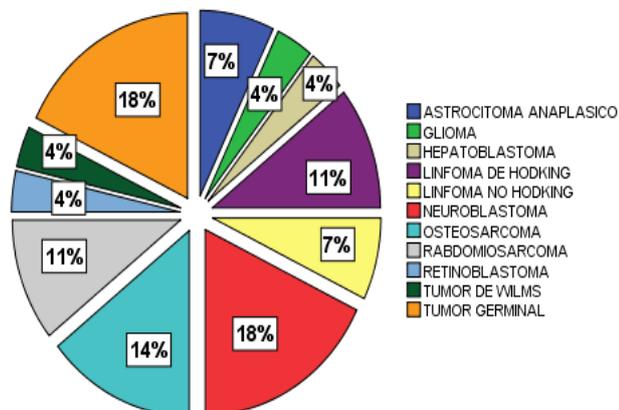
Dentro de los diagnósticos posteriores a la toma de biopsia teniendo un predominio de tumores germinales con un 25% y un 21% de Neuroblastoma, y un 14% de Osteosarcoma siendo corroborado por biopsia y valorada por servicio de Patología, de los cuales se observó una prevalencia con predominio de los vivos sin tumor con un 50% de los cuales 1 paciente (3.2%) fallece posterior a realización de cirugía y administración de quimioterapia presentando leucopenia.

**Figura 4. Diagnóstico Oncológicos de pacientes que presentaron ideosincracia a medicamentos Oncológicos**



Fuente: 28 pacientes con padecimientos oncológicos del HRAEN RNP

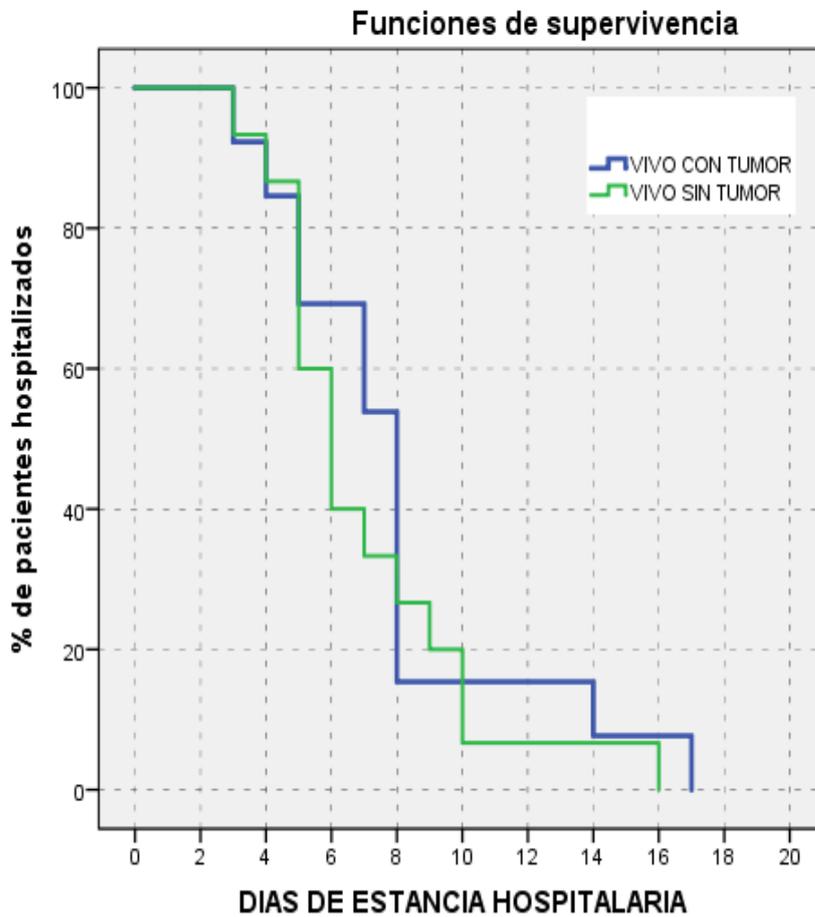
**Figura 5. Diagnóstico por biopsia de pacientes que presentaron ideosincracia a medicamentos oncológicos**



Fuente: 28 pacientes con padecimientos oncológicos del HRAEN RNP 2016-2017

Teniendo un tiempo hospitalario alrededor de 16 días sin tener relevancia importante entre lo vivos con tumor y los vivos sin tumor con una diferencia de 1 día entre cada relación de la estancia intrahospitalaria.

**Figura 6. Relación entre la estancia hospitalaria y el porcentaje de hospitalización**



## **X. DISCUSIÓN**

El presente estudio nos demuestra los resultados de los diagnósticos más frecuentes de tumoraciones solidadas, teniendo un predominio de los casos de sexo masculino dentro de los cuales siendo los más comunes el Neuroblastoma y Tumores Germinales, seguido del Osteosarcoma en segundo lugar siendo confirmados por biopsia, el cual los resultados

se comparan con la American Cancer Society en los cuales se comenta que el efecto de los antineoplásicos afectan las células sanas como las tumorales ya que comparten en ocasiones misma tasa de replicación se observó en el presente estudio al presentar efectos hematológicos y gastrointestinales en su mayoría, así mismo en el estudio se comenta que la sintomatología de vía digestiva es la más común lo cual se observa<sup>(12)</sup>

Se ven afectados en lo nutricional principalmente por los efectos secundarios a nivel gastrointestinal de los cuales la intolerancia a la vía oral, las mucositis, el cual incrementa la mortalidad, lo cual se comenta en su estudio de complicaciones nutricionales<sup>(11)</sup>; no se observa presencia de alteraciones a nivel sanguíneo en los pacientes previa a la administración de la quimioterapia, teniendo como resultados las alteraciones hematológicas más frecuentes sin siendo plaquetopenia, anemia, leucopenia, los cuales dependerán de la respuesta al fármaco por el paciente incrementando la morbimortalidad por los riesgos de procesos infecciosos, debidos a la leucopenia<sup>(8)</sup> A nivel gastrointestinal se observa en el estudio de Hesketh presento dentro de las principales efectos la intolerancia a la vi oral por la presencia de náuseas y vómitos, se guida de la gastritis, la mucositis se observa en pocos pacientes sin ser severa siendo un grado 1 la más común encontrada durante el estudio<sup>(9)</sup>.

## **XI. CONCLUSIÓN**

En este grupo de pacientes se evidencio que la quimioterapia presentan los efectos secundarios idiosincráticos esperados sin embargo se observó que los pacientes se complican no por la enfermedad tumoral sino por el tipo de antineoplásicos utilizados, dentro de los tumores más encontrados son neuroblastoma y tumores germinales dentro del primer lugar con un 18% ambos en segundo lugar se encuentran el osteosarcoma con 14% y en tercer lugar el linfoma de Hodking y el Rabdomiosarcoma con un 11%; además se observa que hematológicamente ingresan sin datos de laboratorio alterado sin observar alguna, solo posterior a la aplicación de quimioterapia se observan reacción a quimioterapia presentado trombocitopenia, leucopenia, anemia siendo motivo de incremento de la estancia intrahospitalaria así como de los riesgos de complicaciones, con alteraciones del estado nutricional por los alteraciones gastrointestinales observadas siendo principalmente el vómito y la mucositis de los cuales se observó principalmente la grado 1; sin alteraciones dentro de la función cardiaca en sus valoración integral; se presenta una defunción durante este estudio, la cual se observó posterior a realización de cirugía de tumoración, sin presentar alteración en el grupo de los vivos con tumor y los vivos sin tumor con respecto a los días de estancia intrahospitalaria.

## XII. BIBLIOGRAFIA

1. De Vita Vicente T., Chu E.A History of Cancer Chemotherapy; Cancer. Res 2008; 68 (21): 8643-8653
2. Criterios de terminología de eventos adversos; sociedad iberoamericana de información científica 2014; Cáncer Therapy evaluation Program
3. Lagunas M; Valle A.; Soto I. Ciclo celular: mecanismos de regulación;: Revista especializada en ciencias de la Salud, 2014;17(2): 98-107
4. Sioka C.; Kyritsis A. P. Central and peripheral nervus sistem toxicity of common chemotherapeutic agents; ; Cancer Chemother Pharmacol 2009; 63: 761-767
5. Peña Sánchez C. Tipos de toxicidad y escalas de valoración, servicios de oncología y Radioterapia, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid; Oncología, 2005; 28 (2):60-65
6. Infusion reactions to systemic chemotherapy; Castells M.; Matulonis U.; Terzah Horton; UpToDate; disponible [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)
7. I. Vico, M. Menjon. Paciente En Tratamiento Quimioterápico: Manejo De Las Complicaciones. Paciente en tratamiento quimioterápico: Manejo ambulatorio de complicaciones. 2011: 20
8. Ferreiro J. García J.L.; Barcelo R.; Rubio I. Gaceta Quimioterapia efectos secundarios; Médica Bilbao 2003; 100: 69-74
9. Carlotto A.; Hogsett V.L.; Maiorini Elyse; Razulis Janet; Sonis S. The Economic Burden of Toxicities associated with cancer treatment: Review of the literature and analysis of nausea and vomiting, diarrhea, oral mucositis and fatigue. Pharmacoeconomics 2013; 31; 753-766

10. Ferreiro J.; García J.L.; Barcelo R.; Rubio I. Quimioterapia: efectos secundarios; Gaceta Medica Bilbao 2003; 100: 69-74
11. Update; Hesketh P.; Bohlke K; Lyman G. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Focused Guideline Journal of Clinical Oncology; 2011. 34 (4): 381-386
12. Hesketh P. Chemotherapy induced Nausea and Vomiting;; the new England Journal of Medicine 2009; 358: 2482-2494-
13. Khouri M.; Douglas P.; Mackey J. Cancer therapy induced cardiac toxicity in Early Breast Cancer: Addressing the Unresolved issues; ; Martin M.; Circulation 2013; 126: 2749-2763
14. Winham S.; Hertz D.; Revollo J. Paul J. Cumulative genetic risk predicts Platinum/Taxane induced Neurotoxicity; Clin Cancer Res.; 2013; 19: 5769-5776

### **XIII. ORGANIZACIÓN**

#### **RECURSOS HUMANOS**

- a) Responsable del estudio:
- Dr. Martin Aguilar Carranza

- Médico residente de tercer año de pediatría.

b) Directores de la tesis:

- Dra. PERLA CITLALLI SIMON GONZALEZ

Médico pediatra Oncología pediátrica, adscrito al Hospital Regional de Alta Especialidad del Niño Dr. Rodolfo Nieto Padrón.

- Dr. Manuel Eduardo Borbolla Sala

Médico adscrito al Hospital Regional de Alta Especialidad del Niño Dr. Rodolfo Nieto Padrón, responsable de área de investigación.

## **RECURSOS MATERIALES**

a) Físicos

- I. Expedientes clínicos
- II. Base de datos
- III. Computadora
- IV. Internet

b) Financiero

Ninguno

#### **XIV. EXTENSION**

Se autoriza a la Biblioteca de la UNAM la publicación parcial o total del presente trabajo recepcional de tesis, ya sea por medios escritos o electrónicos.

## XV. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES INTOXICACION POR QUIMIOTERAPIA EN PACIENTES CON TUMORACIONES SOLIDAS DEL HRAEN RNP 2017												
ACTIVIDADES	7/10/16	7/11/16	7/12/16	7/1/17	7/2/17	7/3/17	7/4/17	7/5/17	7/6/17	7/7/17	7/8/17	7/9/17
DISEÑO DEL PROTOCOLO	■											
ACEPTACION DEL PROTOCOLO		■										
CAPTACION DE DATOS		■	■	■	■	■	■	■	■	■		
ANALISIS DE DATOS							■	■	■	■		
DISCUSION								■	■	■		
CONCLUSIONES								■	■	■		
PROYECTO DE TESIS										■		
ACEPTACION DE TESIS										■		
EDICION DE TESIS											■	
ELABORACION DE ARTICULO												■
ENVIO A CONSEJO EDITORIAL DE REVISTA												■

# ANEXOS

The screenshot shows a Microsoft Access database form titled "IDIOCINCRASIA POR QUIMIOTERAPIA". The form is divided into several sections for data entry:

- General Information:** EXPEDIENTE (223377), NOMBRE (ANA ESTHER DE LA CRUZ DE LA CRUZ), EDAD EN MESES (24), SEXO (F), LUGAR DE ORIGEN 91 (NACAJUCA), FECHA DE INGRESO (05/09/2016), MOTIVO HOSPITALIZACIÓN 93 (MASA (S) ABDOMINAL PALPAB), ANTECEDENTE FAM ONCOLOGICO, CUAL ANTECEDENTE, ALFA FETO PROTEINA, GON CORIONICA, HUMANA FRAC BETA, DX ONCOLOGICO 95 (TUMOR GERMINAL), ULTRASONIDO, TOMOGRAFIA, BIOPSIA.
- Biopsy Results:** BIOPSIA SI RESULTADO (rabdiosarcoma), LEUCOCITOS ING (16600), NEUTROFILOS (74), LINFOCITOS (22), PLAQUETAS (131000), HEMOGLOBINA (10.3), METASTASIS RX TORAX, METOTREXATE, L ASPARAGINA, ETOPOSIDO, ICE, BEP, CITARABINA, DOXORUBICINA, CISPLATINO.
- Treatment Options:** VINCRISTINA, CICLOFOSFAMIDA, DAUNORRUBICINA, PREDNISONA, METILPREDNISOLONA, DEXAMETAZONA, GASTRITIS AGUDA, VÓMITOS INCOHERCIBLES, COLITIS NEUTROPENICA, MUCOSITIS 97, ANEMIA TX, NEUTROPENIA TX, PLAQUETOPENIA TX, INSUFICIENCIA RENAL AGUDA, PANCREATITIS.
- Administrative Data:** FECHA DE EGRESO, DIAS DE ESTANCIA HOSPITALARIA (4), FECHA DE LA ULTIMA CONSULTA, EVOLUCION 99 (VIVO CON TUMOR).

The form includes a vertical sidebar on the left labeled "Datal de navegación" and a status bar at the bottom indicating "Registro: 14 de 28".

Base de datos en el sistema Access. Para captura de los pacientes con intoxicaciones por quimioterapia en pacientes con tumores sólidos.