UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

SECRETARIA DE SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

DOLOR NEUROPÁTICO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS ONCOLÓGICOS DEBIDO AL USO DE QUIMIOTERÁPICOS EN EL I.N.P. DURANTE EL PERIODO 2015 – 2018

PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

PARA OBTENER EL TÍTULO DE

ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA

PRESENTA:

DR. RUBÉN SANTIAGO LASSO LAZO

TUTOR:

DRA. GEORGINA VELASCO PÉREZ

CIUDAD DE MÉXICO **2022**

INP

Universidad Nacional Autónoma de México
UNAM
Biblioteca Central
Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

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.

TÍTULO DE LA TESIS

DOLOR NEUROPÁTICO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS ONCOLÓGICOS DEBIDO AL USO DE QUIMIOTERÁPICOS EN EL I.N.P. DURANTE EL PERÍODO 2015-2018.

DR. ALEJANDRO SERRANO SIERRA

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA

DR. JOSÉ REYNES MANZUR

DIRECTOR DE ENSEÑANZA

DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO

JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO

DRA. GEORGINA VELASCO PÉREZ

TUTOR

DRA. PATRICIA CRAVIOTO QUINTANA

FIS. MAT. FERNANDO GALVÁN CASTILLO

ASESORES METODOLÓGICOS.

RESUMEN

TÍTULO: Dolor Neuropático en pacientes pediátricos oncológicos debido al uso de quimioterápicos en el Instituto Nacional de Pediatría, durante el período 2015 – 2018.

OBJETIVOS: Determinar la frecuencia de dolor neuropático y del uso de quimioterápicos en la población pediátrica oncológica. Determinar las características demográficas y agentes farmacológicos mas utilizados en dolor en I.N.P. período 2015-2018.

MATERIALES Y MÉTODOS: estudio observacional, retrospectivo, retrolectivo, transversal y descriptivo. Se incluyeron 100 pacientes oncológicos que recibieron Quimioterapia, desarrollaron dolor neuropático y recibieron tratamiento farmacológico. Datos provenientes de expedientes clínicos del I.N.P. durante el período 2015-2018, tabulación y análisis en Microsoft excel y el programa estadístico SPSS. Se emplearon estadísticos descriptivos (media, moda, mediana), porcentajes y Chi Cuadrado (asociación de variables) agrupados en tablas y gráficas de frecuencia.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN: se estudiaron 54 niñas y 46 niños (n=100) provenientes de la república con patología tumoral y antecedentes de Quimioterapia, determinándose la edad de diagnóstico algológico y edad de tratamiento. Se reportó dolor neuropático en un 65%, de los cuales habían recibido Vincristina, Doxorrubicina, L-asparaginasa, Etopóside y ciclofosfamida como agentes más frecuentes. Para tratar dicho dolor se emplearon los siguientes agentes de tratamiento: Opioides (morfina), Gabapentina, amitriptilina, ketamina y lidocaína. Así como en la literatura, la leucemia lifoblástica aguda se presentó en un 25%, 18 casos reportaron dolor neuropático, la Quimioterapia mas frecuente fue Vincristina y L-asparaginasa. Los agentes de tratamiento mas usados fueron: morfina, tramadol, buprenorfina y amitriptilina.

CONCLUSIONES: El dolor neuropático existe en la población mexicana oncológica infantil y a menudo se subestima. Se determinó la frecuencia del mismo, quimioterapia empleada, agentes de tratamiento y variables demográficas.

PALABRAS CLAVE: *dolor neuropático, quimioterapia, opoides, antiepilépticos, antidepresivos tricíclicos, NSRI, fenciclidina, lidocaína.*

Contenido

RESUMEN 3

A. MARCO TEÓRICO 5

A.1. ANTECEDENTES 5

A.1.1. Definición del problema de salud a tratar: 5

A.1.2. Epidemiología y estadísticas: 6

A.1.3. Fisiopatología: 8

A.1.4. El diagnóstico 8

A.1.5. Exámenes Complementarios: 11

A.1.6. Diagnóstico diferencial: 11

A.1.7. Tratamiento: 12

B. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA 17

B.1. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN 17

C. JUSTIFICACIÓN 18

D. OBJETIVOS 19

D.1. OBJETIVO GENERAL: 19

D.2. OBJETIVO ESPECÍFICOS: 19

E. MATERIAL Y MÉTODOS. 20

E.1. Clasificación de la investigación. 20

E.2. Universo de estudio: 20

E.3. Explicación de selección de los sujetos que participarán en la investigación. 20

E.4. Variables: 21

F. TAMAÑO DE LA MUESTRA. 23

G. ANÁLISIS ESTADÍSTICO. 23

H. RESULTADOS. 24

I. DISCUSIÓN. 36

J. CONCLUSIONES. 39

K. LIMITACIONES DEL ESTUDIO: 40

L. RECOMENDACIONES: 40

H. BIBLIOGRAFÍA 41

I. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES. 43

A. MARCO TEÓRICO

A.1. ANTECEDENTES

A.1.1. Definición del problema de salud a tratar:

Las patologías de estirpe tumoral son muy comunes y constituyen una causa importante de mortalidad en la población pediátrica. Su tratamiento en los últimos años ha sufrido avances notables, las principales representantes son la leucemia linfocítica aguda y la leucemia mielógena crónica. La quimioterapia es el pilar fundamental como opción terapéutica, se realiza en ciclos por periodos prolongados y su tasa de curación ha ascendido aproximadamente a un 90% (1).

Sin embargo, como resultado causa una condición adversa conocida como neuropatía periférica inducida por quimioterapia, el cual es un efecto adverso, caracterizado por ser una condición dolorosa, cuyas opciones diagnósticas y terapéuticas son todavía en la actualidad limitadas, la prevalencia en muchos lugares poco establecida, que posee una fisiopatología poco comprendida y que en los últimos 30 años ha captado la atención debido a la afectación de la calidad de vida en la población infantil (2).

La Asociación internacional para el estudio del dolor define al dolor neuropático como, el dolor que surge como una directa consecuencia de una lesión o enfermedad que afecta el sistema somatosensorial (3).

Diversos agentes quimioterapéuticos como la vincristina (VCR), cisplatino y paclitaxel y bortezomib pueden causar neurotoxicidad, por ende, dolor neuropático el cual puede persistir meses o incluso años de instaurada la terapia (4).

También cabe mencionar que el dolor relacionado con el tumor maligno puede ser significativo, así como también el dolor por atrapamiento neural (nervio ciático o plexo braquial), situación especialmente vierta en niños con tumores no resecables.

Los quimioterápicos en pediatría, se dividen en grupos antimetabolitos (5-fluorouracilo, Metrotrexate, azatioprina), agentes alquilantes (busulfán, ciclofosfamida y nitrosoureas) y los inhibidores de microtúbulos (paclitaxel, vncristina y vinblastina). Cada uno de estos agentes, tiene un uso importante en el campo de la terapéutica oncológica y se caracteriza por ocasiones especiales y más frecuentes efectos adversos. Por mencionar algunas particularidades, la vincristina, es un alcaloide derivada de la planta *Catharanthus roseus*, fue introducida en 1962, ha sido utilizada como agente quimioterápico en el tratamiento de varios tipos de cáncer en pacientes adultos y pediátricos. Causa restricción del crecimiento del tumor a través de su interferencia con los microtúbulos en el huso mitótico (5).

En los últimos 20 años se han diagnosticado algunas condiciones que se han englobado bajo el nombre de dolor neuropático, con fines epidemiológicos. Las mismas entidades nosológicas son las siguientes: el síndrome de dolor regional complejo especialmente el tipo I, síndrome del miembro fantasma (posterior a amputación), autoinmune y neuropatías neurodegenerativas. Debido a la reciente

introducción de agentes como vincristina, oxaliplatino y bortezomib en esquemas de primera línea, se han comunicado incidencias de hasta el 60% (6).

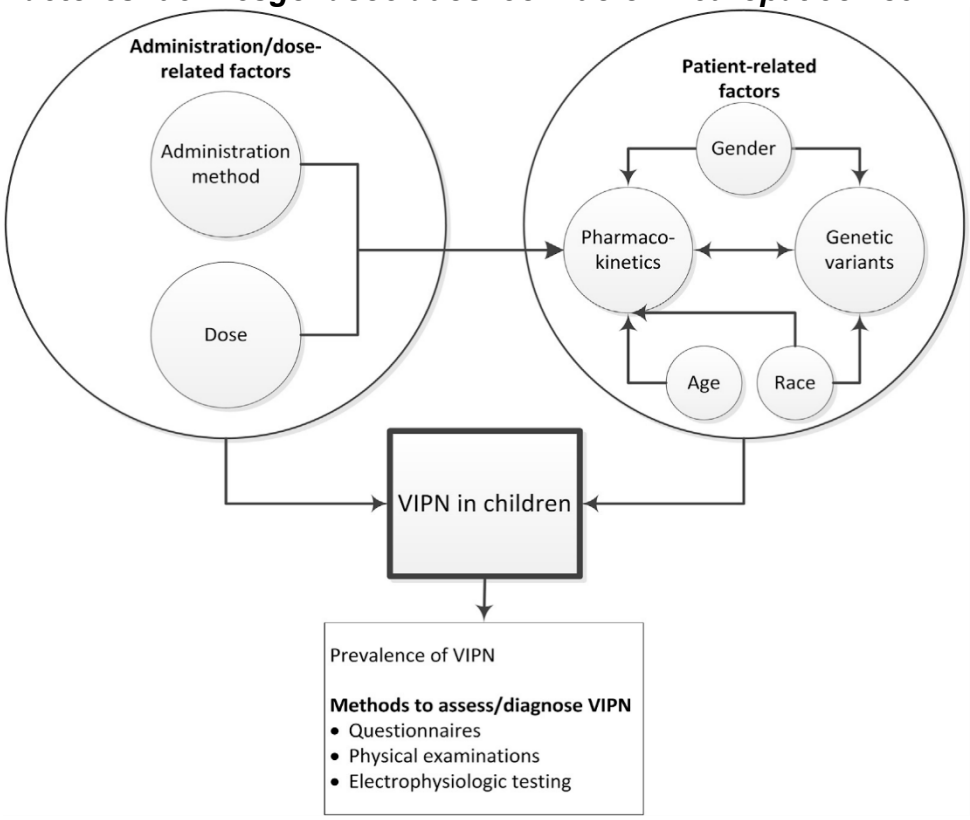
A.1.2. Epidemiología y estadísticas:

La epidemiología del dolor neuropático inducido por quimioterapia es limitada, reportándose rangos de incidencia que oscilan desde el 19% al 85% dependiendo del agente quimioterápico utilizado. En general, se estima que el 30-40% de todos los pacientes tratados con quimioterápicos desarrollan neurotoxicidad periférica. En estados unidos el dolor neuropático en la población infantil posee una prevalencia del 11 al 38%, y un 3-5% con una significativa incapacidad inducida por dolor (7).

El impacto de dicha condición se ve plasmado en el costo, el cual anualmente es de 19,500 billones de dólares. Anualmente 165,544 de pacientes sobreviven al cáncer en reino unido y más de un millón en los estados unidos, en México la población infantil que padece cáncer en el año 2017 estuvo representada por una incidencia (por millón) de 89.6%, con una predilección por el grupo etario de 0-9 años. Los cánceres más frecuentes fueron: leucemias (48%), linfomas (12%) y tumores del SNC (9%). De toda esta población la sobrevida en niños y adolescentes es de un 57.5%. Cabe mencionar que la Leucemia linfoblástica, el cáncer más común en la población pediátrica, tiene una incidencia de 1.7 por 100.000 por año, y si bien su media de diagnóstico es a los 14 años, su pico de incidencia ocurre en la infancia temprana (2-5 años) (8).

De un estudio que incluyó una población infantil de 14,178 pacientes con Cáncer realizado en la ciudad de México, se encontró que la incidencia máxima la ocupó el grupo etario de 0-4 años (57.1), frente a los grupos etarios de 5-9 años (45.2), 10-14 años (38.2) y 15-18 años (27.5). En relación al género, se observó un predominio masculino (55.5%) frente a la población femenina (44.5%), estableciendo una relación Masculino: Femenino de 1.2:1. El dolor en individuos con cáncer es un síntoma con alta prevalencia, es considerado el tercer síntoma más frecuente, presentándose en 65 – 85%, sin relacionarse necesariamente con enfermedad avanzada. Un dato atemorizante de la literatura es que un 56 – 82.3% de los pacientes con dolor por cáncer pueden estar subtratados.

Factores de riesgo asociados con dolor neuropático: son múltiples, están



interrelacionados y mencionaremos algunas particularidades (9).

Figura 1. Factores asociados con el desarrollo y evaluación de VIPN.

a. Genéticos (influyen sobre el perfil farmacocinético y/o incrementan la susceptibilidad a dolor neuropático) (10).

b. Estado nutricional, especialmente la malnutrición, deficiencia de micronutrientes.

c. Factores que están siendo estudiados:

- VCR dosis: dosis normal 1.5-2.0 mg/ m2; máx. 2.5. Mayores dosis, mayor toxicidad.
- Método de administración:
  - Bolos I.V. altas concentraciones plasmáticas, mayor dolor neuropático.
  - Infusión continua, incrementa la exposición sistémica a vincristina, pero sin incrementar significativamente la neuropatía periférica.

- Perfil farmacocinético: con mucha variabilidad en niños, depende del más alto aclaramiento plasmático (menor exposición) en niños que en adultos. El perfil fármaco dinámico es parcialmente determinado por eliminación biliar dentro de un rango fisiológico (11).
- Interacción medicamentosa (terapia concomitante con azoles).

A.1.3. Fisiopatología:

Brevemente el dolor es un fenómeno real que engloba fenómenos físicos, sensitivos y biosociológicos, el dolor neuropático/crónico empieza o es inducido por un desorden primario del sistema nervioso central periférico o autonómico. La plasticidad neuronal permite una mayor recuperación de función y explica la baja incidencia de desarrollar dolor crónico neuropático.

Por ejemplo, la vincristina, un agente alcaloide inhibidor de microtúbulos, causa degeneración axonal debido a la disrupción micro tubular con la consecuente disminución del transporte axonal. La afección tiene predilección por largas neuronas como las distales en los miembros inferiores.

Dicha toxicidad es dosis dependiente de un flujo de administración de 1.4 mg/m2 o mayor, especialmente si es mayor de 2 años de empleo. El principal efecto adverso es la neurotoxicidad (mayormente simétrica sensorial-motora), otros efectos pueden ser síndrome de secreción inadecuado de hormona antidiurética, mielo supresión, y alopecia.

A.1.4. El diagnóstico: es esencialmente clínico, constituyendo un reto en la población pediátrica donde las respuestas emocionales afectan la evaluación.

A.1.4.1. Evaluación y definición de dolor neuropático

El dolor neuropático se ha definido como el dolor resultante de una lesión o una enfermedad que afecta el sistema nervioso somatosensorial. Aunque existen varias afecciones de dolor neuropático, a menudo son fenotípicamente similares. Con frecuencia, los pacientes describen el dolor como de naturaleza ardiente o eléctrica. Este dolor puede ser espontáneo o evocado, pudiendo haber signos de disfunción autonómica (p. ej., edema, cambios de color o hiperhidrosis). En la tabla 1 se muestran ejemplos de síndromes asociados con dolor neuropático.
Las pruebas sensoriales detalladas pueden revelar sensaciones alteradas de varios estímulos, incluyendo tacto ligero, pinchazos, frío, calor, presión o estímulos vibratorios. La percepción del paciente de la sensación alterada en respuesta a estímulos no nocivos se denomina disestesia o hiperestesia; mientras que la alodinia es la percepción del dolor producido por estímulos no nocivos.
Una sensación dolorosa desproporcionada a los estímulos se denomina hiperalgesia o hiperpatía. El objetivo del examen físico es localizar el sitio anatómico específico de afectación que puede incluir fibras sensoriales pequeñas, fibras sensitivas motoras grandes mezcladas, nervios periféricos, médula espinal o corteza cerebral (12).

Tabla1. Síndromes asociados a dolor neuropático.

Síndromes de dolor periférico.	Neurofibromatosis tipo 1 y 2, neuralgia postraumática, cicatrices dolorosas, neuropatía postoperatoria, vasculitis, plexopatía braquial, eritromelalgia primaria y secundaria, neuropatía idiopática de fibra pequeña, neuropatías hereditarias (enfermedad de Charcot-Marie Tooth, enfermedad de Fabry, neuropatía hereditaria sensorial y autonómica), inducida por fármacos (antirretrovirales, cisplatino, oxaliplatino, isoniazida, nitrofurantoína, talidomida, metiltiouracilo, vincristina, cloranfenicol, metronidazol, toxoides, oro), exposiciones tóxicas (acrilamida, arsénico, clioquinol, dinitrofenol, óxido de etileno, pentaclorofenol, talio), postinfeccioso (Herpes zoster, Guillain-Barré, síndrome, VIH), neuropatías compresivas (relacionadas con tumores, atrapamiento de nervios periféricos)
Síndromes de dolor central	Lesión de la médula espinal, síndrome postictus (posterior al accidente cerebrovascular) siringomielia, tumores del sistema nervioso central, enfermedad inflamatoria desmielinizante (mielitis transversa, esclerosis múltiple), infección (absceso epidural, absceso intracraneal)
Síndromes de dolor mixto	Síndrome de dolor regional complejo tipos 1 y 2, dolor de miembro fantasma

La presentación del dolor se da en paroxismos o dolor espontáneo, puede ser referido como adormecimiento, quemazón, sensación eléctrica y sensación de dolor por frio. El síntoma principal para el diagnóstico de dolor neuropático es a menudo la disestesia, tal como la alodinia y/o la hiperalgesia, no obstante, algunos niños pueden solo manifestar parestesia como síntoma cardinal. El dolor neuropático tiene particularidades referidas por el paciente como debilidad muscular, arreflexia, pérdida de sensación incluso hipotensión ortostática y constipación.

Los síntomas de neuropatía periférica inducia por vincristina (VIPN) a menudo desarrollan después de pocas administraciones de VCR y en la mayor parte de casos desaparecen pocos meses tras discontinuar la terapia. Sin embargo, algunos niños experimentan secuelas a largo plazo,

que clínicamente se verá plasmado en una permanente pérdida de reflejos tendinosos (DTR) y disminución de las funciones motoras.

Actualmente no se cuenta con un método estándar de oro, que permita evaluar la neuropatía periférica inducida por vincristina. Se ha empleado tradicionalmente "The National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)" y la escala visual análoga.

Symptom	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Diarrhoea	None	Increase of >4 stools per day over baseline; mild increase in ostomy output compared with baseline	Increase of 4–6 stools per day over baseline; moderate increase in ostomy output compared with baseline	Increase of ≥7 stools per day over baseline; incontinence; hospitalisation indicated, severe increase in ostomy output compared with baseline; limiting self care ADL	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated
Proctitis	None	Rectal discomfort; intervention not indicated	Symptoms (e.g., rectal discomfort, passing blood or mucus); medical intervention indicated; limiting instrumental ADL	Severe symptoms; faecal urgency or stool incontinence; limiting self care ADL	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated
Fatigue	None	Fatigue relieved by rest	Fatigue not relived by rest; limiting instrumental ADL	Fatigue not relived by rest; limiting self care ADL	–
Pain	None	Mild pain	Moderate pain; limiting instrumental ADL	Severe pain; limiting self care ADL	–
Dermatitis	None	Faint erythema or dry desquamation	Moderate to brisk erythema; patchy moist desquamation' mostly confined to skin folds and creases; moderate oedema	Moist desquamation in areas other than skin folds and creases; bleeding induced by minor trauma or abrasion	Life-threatening consequences; skin necrosis or ulceration of full thickness dermis; spontaneous bleeding from involved site; skin graft indicated
Urinary frequency	None	Present	Limiting instrumental ADL; medical management indicated	–	–
Urinary retention	None	Urinary, suprapubic or intermittent catheter placement not indicated; able to void with some residual	Placement of urinary, suprapubic or intermittent catheter placement indicated; medication indicated	Elective operative or radiological intervention indicated; substantial loss of affected kidney function or mass	Life-threatening consequences; organ failure; urgent operative intervention indicated
Urinary tract pain	None	Mild pain	Moderate pain; limiting instrumental ADL	Severe pain; limiting self care ADL	–

Abbreviation: ADL, activities of daily living.

Figura 2. The National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)".

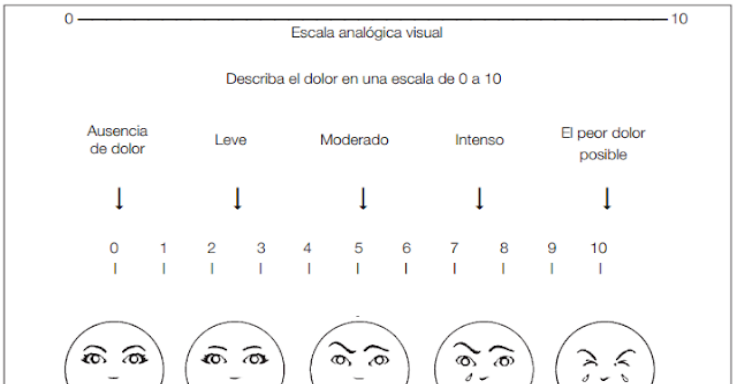


Figura 3. Escala visual análoga.

Uno de los aspectos a tomar en cuenta en la evaluación, es la intensidad del dolor, donde se ha empleado la escala visual análoga de Likert, la cual se ha empleado en la mayoría de ensayos clínicos pediátricos.

Para infantes menores de 4 años existen también herramientas validadas como son las escalas COMFORT, CRIES, FLACC y NIPS.

La evaluación depende en gran parte de si el niño se encuentra en fase no verbal o si existen déficits cognitivos inhabilitándolo para expresar dolor, explicando porque el dolor neuropático puede ser no diagnosticado y por ende inadecuadamente tratado. Además, cabe recalcar que hasta la actualidad las guías para la evaluación del dolor neuropático están establecidas para adultos y han sido extrapoladas para niños y adolescentes.

A.1.5. Exámenes Complementarios: Cualquier examen complementario se realiza dependiendo de situaciones específicas, relacionadas con la práctica clínica. La electrofisiología, por ejemplo, muestra neuropatía axonal (desmielinización) y el test electro diagnóstico permite dilucidar daño de nervios periféricos, sin embargo es más invasivo y doloroso, volviéndolo poco adecuado en la evaluación rutinaria de la neuropatía periférica en niños (13).

A.1.6. Diagnóstico diferencial: la coexistencia del dolor neuropático junto con síntomas que puede ser negativos (pérdida de la función somato sensorial) y positivos (ganancia de función), nos habla de la importancia de diferenciar con situaciones como espasmos, distonías, eritema, edema, aumento de la sudoración, cianosis, y pobre llenado capilar. Importante también la diferenciación con otras entidades causadas por otros agentes antineoplásicos.

Tabla 2 Características de la neurotoxicidad periférica por los agentes antineoplásicos más frecuentemente empleados *(Continuación)*

Agente	Tumor	Mecanismo de acción	Dosis acumulada (neurotóxica)	Incidencia, neurotoxicidad	Manifestaciones clínicas	NCS-EMG	Evolución
Docetaxel	Pulmón, mama, ovario	Disfunción del transporte axonal y celular mediado por microtúbulos	150-1.100 mg/m²	Hasta 50% Severa hasta 25%	Similar a paclitaxel, puede ser más severa. Efecto *coasting* descrito	Neuropatía axonal sensitivomotora	Reversible en la mayoría de los pacientes
Vincristina	Neoplasias hemáticas, ovario, testicular, pulmón, colorrectal	Disfunción del transporte axonal y celular mediados por microtúbulos	> 1,4 mg/m² Dosis limitante: 30-50 mg	30-40%	Neuropatía sensitiva y motora, distal, simétrica. Debilidad musculatura extensora EESS y EEII. Precoz (inicio a las 2 semanas). Hiporreflexia-arreflexia precoz. Disautonomía, 30%. *Coasting*. Dolor frecuente	Neuropatía axonal sensitivomotora. Se han descrito casos desmielinizantes que simulan síndrome de Guillain-Barré	Reversible, la recuperación puede tardar hasta 2 años
Vinorelbina	Pulmón, mama, ovario, testículo	Disfunción del transporte axonal y celular mediados por microtúbulos	25-30 mg/m²	6-29% 3% severa	Neuropatía sensitiva > motora, distal, simétrica. Disautonomía (íleo paralítico)	Neuropatía axonal, sensitivomotora	Reversible
Ixabepilona	Mama	Disfunción del transporte axonal y celular mediados por microtúbulos	> 40 mg/m²	21-67% Severa, 3-20%	Neuropatía sensitiva > motora, distal, simétrica. Severa a partir del 4.º ciclo	Neuropatía axonal, sensitivomotora	Reversible
Bortezomib	Mieloma múltiple, linfoma del manto	Desconocida	Controvertido	30-64%	Neuropatía sensitiva >> motora	Neuropatía axonal, sensitivomotora	64% reversible hasta situación pretratamiento en menos de 3 meses
			30 mg/m² Casos descritos tras 1 ciclo		Precoz (afecciones severas habitualmente en los primeros 4 ciclos). Artromialgias frecuentes. Dolor por afección de fibra pequeña en algunos pacientes		

A.1.7. Tratamiento:

Existen los bien conocidos principios generales del tratamiento del dolor neuropático por cáncer:

- El manejo terapéutico debe ser una combinación de terapia farmacológica, medidas de soporte, rehabilitación, integración y modalidades de tratamiento no farmacológico.
- Los opioides son la piedra angular en el manejo del dolor por cáncer y pueden ser eficaces para aliviarlo.
- La dosis óptima y/o adecuada para un paciente determinado es la dosis que alivia de forma exclusiva el dolor en ese individuo particular, por lo que no existe una dosis estándar común y general para todos los pacientes. Las dosis pueden incrementar hasta que el enfermo experimente alivio del dolor o hasta la aparición de reacciones adversas que sean intolerables.
- Inicialmente, las opciones terapéuticas están relacionadas a la disminución o suspensión de quimioterapia, corriendo el riesgo de reaparición de la carga tumoral. Y cabe mencionar que muchas de las recomendaciones para adultos no pueden aplicarse con seguridad a la poblacion pediátrica.
- Manejo farmacológico (14):

7.1 ***NSAIDs*** (antinflamatorios no esteroidales). Bastante efectivos, algunas consideraciones:

1. Ibuprofeno (5-10mg/Kg PO c/6h), menor número de efectos adversos y sangrado GI.
2. Ketorolaco (<2 años: 0.25mg/Kg c6h; >2 años: 0.5mg/Kg c6h), de administración IV, aunque necesaria la rotación a terapia VO.
3. Inhibidores de la COX-2 como celecoxib, seguridad y efectividad establecida en niños de 2 años y mayores y/o cuando existen riesgos relacionados con riesgo de sangrado.

7.2 ***OPIOIDES:*** indicados en niños con mediano a severo dolor neuropático, se ha mencionado un NNT (number needed to treat) de 2.5 (15).

1. **Opioides Débiles:** existen algunas recomendaciones y consensos de la Organización Mundial de la salud, para el manejo de dolor en niños de 0 a10 años de edad, y se menciona el uso de opioides débiles tipo codeína y tramadol. Tramadol (1-2 mg/kg c4-6h; max 8mg/kg/dia) bien tolerado y efectivo en neonatos. Sus efectos adversos nausean, vomito, mareo, constipación y sedación.
2. **Opioides Fuertes:** Morfina (0.05-0.1mg/kg IV o c4h VO), si los efectos adversos se presentan se recomienda rotación a un opioide equianalgesico como fentanilo, hidromorfona, oxicodona o metadona. Niños con cáncer y moderado a severo dolor neuropático a menudo necesitan fuertes opioides, a menudo el dolor neuropático es controlado con analgesia adyuvante sin necesidad de asociar opioides.

7.3 ***CORTICOIESTEROIDES:*** potentes y útiles frente al dolor nociceptivo y neuropático. Reducen el edema, alivian la presión del nervio o la medula espinal, disminuyen la presión intracraneal por un tumor y/u obstrucción.

7.4 ***TCA (ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS):*** no existen datos de que son mejores proveyendo analgesia, son a menudo la primera terapia adyuvante porque se administran en la noche una vez. La amitriptilina constituye la droga de primera línea en niños de 6 años o más, y no se recomienda en niños menores. Importantes efectos adversos como arritmias, efectos anticolinérgicos y antihistamínicos

(boca seca, constipación, retención urinaria, visión borrosa y sedación). Nortriptilina es mejor tolerada en comparación con amitriptilina por sus pocos efectos adversos.

7.5 ***CARBAMAZEPINA:*** un anticonvulsivante, que protege contra la neutoxicidad inducida por oxaliplatinos, disminuyendo el rango de recuperación de los canales de sodio controlados por voltaje. Se necesitan estudios para clarificar el rol de la carbamazepina en la prevención y tratamiento. (16).

7.6 ***GABAPENTINOIDES:*** bloqueadores de un canal dependiente de voltaje asociado al canal de Calcio en la pre sináptica terminal nerviosa, disminuyendo la liberación de los neurotransmisores de dolor, como efectos adversos tenemos cefalea, alucinaciones, mialgias, edema nistagmos, ataxia y letargia. (17).

7.7 ***PREGABALINA:*** su seguridad y efectividad no han sido establecidas en niños, por ende, no se cuenta con una adecuada posología. Se recomienda para niños y preadolescentes una dosis de 0.5mg/Kg/dosis con titulaciones que pueden tomar hasta 2 semanas para evitar efectos adversos (mareo, somnolencia y ganancia de peso).

7.8 BLOQUEADORES DEL CANAL N-METIL-D-ASPARTATO.

7.8.1 SSRI/ NSSRI (inhibidores selectivos y no selectivos de serotonina): no es posible hasta la fecha hacer recomendaciones a favor o en contra del uso de estos, por un lado se ha dicho que los SSRI son menos efectivos como tratamiento del dolor neuropático y por ende no recomendables.

Con buena seguridad y tolerancia se han descrito la gabapentina y pregabalina.

A más de las opciones anteriormente citadas, se recomienda también un tratamiento integral que incluya rehabilitación, fisioterapia, terapia ocupacional y terapias integrativas como masajes, estimulación neural transcutánea, posición confortable, acupuntura y aromaterapia.

Las medidas integrativas, de soporte y de rehabilitación deben ser parte importante del protocolo de tratamiento.

Dependiendo de modalidades apropiadas para la edad como masaje, estimulación transcutánea neural, posición de confort, permitir el cercano contacto familiar, terapia ocupacional, terapia conductual (respiración profunda, terapia con imágenes, hipnosis, aplicaciones de Smart-phone), acupresión, acupuntura y aromaterapia.

Figura 4. The National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)".

Table 1. Step-by-Step recommendations for neuropathic pain management in children with cancer[a]

Step 1	Identify and treat underlying disease process, and consider radiation and/or corticosteroids when CNS compression appears evident.
Step 2	Start integrative (nonpharmacological) therapies to help manage comorbidities, such as anxiety and sleep disturbance.
Step 3	Administer an opioid (plus NSAID/celecoxib, if no contraindications). Consider tramadol (for mild-medium pain) or methadone (for medium-severe pain); however, there are no clear data that these two medications are superior to morphine, fentanyl, hydromorphone or oxycodone.
Step 4	Add a low-dose TCA, such as amitriptyline or nortriptyline (or gabapentinoid if QTc-prolongation). These medications may take days to start working, so consider starting low-dose ketamine as a 'bridge' in severe cases.
Step 5	Combine a low-dose TCA and gabapentinoid.
Step 6	If pain is localized, consider the addition of a lidocaine 5% patch (can be cut to fit).
Step 7	Begin an NMDA-receptor-channel blocker such as ketamine and or methadone, if not already administered. Depending on the clinical picture, consider the step-wise addition of a low-dose benzodiazepine, α-agonist such as dexmedetomidine or clonidine, and/or intravenous lidocaine.
Step 8	Consider regional anesthesia and referral to a pediatric pain specialist, if this has not already happened.

[a]There are no pediatric evidence-based recommendations. The approach suggested in this table may be considered. However, it should be altered depending on the age, underlying condition, pathophysiology, and treatment goals for the individual patient.

Frente a la ausencia de una definida herramienta que permita diagnosticar y graduar la severidad de la neuropatía, con el fin de permitir un precoz reconocimiento permitiendo minimizar el desarrollo de esta complicación y frente a la ausencia de tratamientos preventivos o sintomáticos eficaces, la monitorización neurológica en pacientes en miras de tratamiento con agentes neurotóxicos es imperativa.

PRINCIPALES LIMITACIONES SOBRE EL TRATAMIENTO DEL DOLOR NEUROPATICO:

1. Falta de identificación temprana de signos y síntomas clínicos de dolor neuropático.
2. Ausencia de uniformidad en el abordaje, evaluación y diagnóstico en el dolor neuropático por parte del personal de la salud, incluido el empleo de escalas de evaluación estandarizadas para dolor neuropático.
3. La efectividad de la mayoría de los tratamientos es parcial (30 – 50%) y el inicio de tiempo de acción de los diferentes grupos farmacológicos empleados y los efectos adversos se relacionan con ellos.

4. Disponibilidad y accesibilidad de los tratamientos farmacológicos específicos para el manejo de este grupo de síndromes dolorosos, por ejemplo, costos de los tratamientos, existencia de medicamentos prescritos, que son escenarios de atención pública.
5. De acuerdo con una revisión del 2014 de la American Association for Clinical Oncology, no se dispone de agentes recomendados para la prevención del dolor inducido por quimioterapia, aunque los mejores resultados se consiguen con Duloxetina de forma moderada o antidepresivos tricíclicos (amitriptilina, nortriptilina), gabapentina, gel tópico baclofeno y ketamina. Por lo tanto, después de establecer un plan terapéutico se debe tratar la enfermedad de acuerdo con la escalera analgésica de la OMS y con la adición como coadyuvante de antidepresivos tricíclicos de amina secundaria, ligandos α2δ del canal iónico de calcio, lidocaína tópica. Con posterioridad se debe evaluar de modo frecuente al paciente para recibir tratamientos no farmacológicos y reevaluar el dolor y la calidad de vida en relación con la salud.

TRATAMIENTO PSICOLOGICO:

- Comprensión de la etiología, naturaleza y expectativas del tratamiento del dolor.
- Apego o adherencia al tratamiento farmacológico, intervencionista o no farmacológico.
- Modificación del estilo de vida y percepción del dolor.
- Inclusión de la familia para el adecuado tratamiento (al considerar las creencias, la compresión de la etiología del dolor y tratamientos, las expectativas, el apoyo y acompañamiento).
- Incidencia del umbral del dolor.
- Buscar presencia de opiofobia
- Determinar existencia o no de consumo de sustancias (dependencia y abstinencia).
- Dolor crónico

- Existencia de factores afectivos, cognitivos y conductuales que influyen en la percepción y registro del dolor.
- Realización de intervenciones invasivas en presencia de dolor agudo, antes, durante y después de él.
- Estimulación eléctrica de la corteza, seguida de estimulación de alta frecuencia (5 a 20Hz) en el giro precentral, para conseguir efecto analgésico por modulación y procesamiento (18).
- La terapia cognitivo-conductual, ha mostrado reducir tanto el dolor como su efecto en el funcionamiento físico y psicológico, además de regular la ansiedad, depresión, estrés emocional y minusvalía en pacientes con dolor neuropático, y mejorar las habilidades de afrontamiento (19).
- Informar al paciente y a los cuidadores el tratamiento propuesto y consensuarlo con el paciente, evaluando si la familia está de acuerdo o no con el tratamiento ofrecido.

B. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La relación causal y/o interacciones existentes entre el dolor neuropático y el empleo de quimioterapia, ha sido un tema de investigación que en los últimos años ha llegado a ser un tema de vital importancia en el campo de la pediatría. Las diversas comorbilidades de los efectos adversos causadas por los agentes constituyen uno de los principales mecanismos de etiopatogenia del dolor neuropático, que aunque mal comprendido, es uno de los más amenazantes retos del pediatra en la actualidad.

Como se mencionó anteriormente, una entidad nociceptiva, como lo es el dolor neuropático, capaz de limitar las actividades diarias, dañar la calidad de vida del infante y por ende de su entorno familiar, y la posibilidad de vivir una vida sin la sensación de discomfort debe ser tratada, observada y estudiada, con el único propósito de no ocasionar daño. Esta entidad si bien ha sido descrita recientemente, tiene un impacto mundial, internacional y por ende local, involucrando a una población en continuo desarrollo y con manifestaciones de dolor difíciles de entender, diagnosticar y tratar. El dolor neuropático infantil se estima del 20 al 35% en estadísticas mundiales, y de los cuales el 3% terminarán por manejo intenso de rehabilitación. En México, el 65-85% de los pacientes con

cáncer acaban por sufrir algún tipo de dolor neuropático y diferentes estudios han mostrado que el 56 – 82.3% de los pacientes con dolor por cáncer pueden estar subtratados. (20).

Son grupos de riesgo, el paciente pediátrico que se encuentran en tratamiento de quimioterapia por alguna y/o patologías tumorales que ameriten un tratamiento largo, complejo y con mecanismos de acción determinados. Generalmente son grupos de riesgo pacientes pediátricos con leucemias, linfomas, cori carcinomas, y tumores del Sistema Nervioso Central (glioblastoma) y tumores sólidos (testicular y ovárico).

B.1. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la frecuencia de dolor neuropático en los niños (a) que recibieron quimioterapia como tratamiento de base?

Idealmente el dolor debería ser reconocido y tratado inmediatamente, no obstante, en la realidad el dolor neuropático, pasa por ser infradiagnosticado probablemente por la múltiple gama de presentaciones y particularidades. Una respuesta factible y aplicable seria la implementación de mecanismos de detección y/o manejo del dolor. Por ejemplo, el uso extendido y continuo de anestesia general durante punción lumbar, el uso de anestésicos locales usados antes de procedimientos de canulación, cateterismo e inyección.

Una segunda medida, no menos importante es la educación, ya que en una serie de estudios la mitad (58,52%) de niños y padres consideran al dolor como una entidad inevitable en el cáncer y/o porque se cree que el dolor de cáncer es parte natural de la historia de presentación (9%) (21).

C. JUSTIFICACIÓN

El dolor de índole neuropático en individuos con cáncer es un síntoma con alta prevalencia, problema temido, a menudo infradiagnosticado y tratado de forma inadecuada. Los impactos en el ambiente médico, socioeconómico, social y emocional han plasmado una clara realidad de este tercer síntoma más frecuente de la semiología oncológica pediátrica. Cerca de un 78% de los pacientes manifiestan dolor como síntoma cardinal de su enfermedad, se ha reportado en múltiples series de estudios que el impacto socioeconómico es de gran magnitud.

La visión no debe quedarse solo en el ámbito monetario, los infantes que padecen dolor neuropático no tratado, presentan una serie de efectos negativos a largo plazo, como desempleo por la incapacidad adquirida, problemas de ansiedad, depresión en la vida adulta y baja autoestima. De ahí que una mejora en la comprensión definición y abordaje en el tratamiento del dolor neuropático en la infancia y adolescencia sea considerado solo un paso, para optimizar cuidados clínicos y disminuir el impacto que tiene el dolor crónico en la medicina y la sociedad. Se desconoce la casuística en nuestra Institución y al ser un Hospital de referencia Nacional y tener una población ideal para este estudio es importante

conocer la epidemiología para ofrecer un mejor tratamiento del dolor en los pacientes oncológicos pediátricos.

Para generalizar se debe conocer el medio en el que se vive, y en México, aunque no se cuenta con una base epidemiológica, se estima que aproximadamente 28 millones de mexicanos adultos y niños padecen dolor. Hay variaciones significativas en la expresión del dolor durante el tratamiento del cáncer infantil, es por ello que es crucial mejorar el nivel de conocimiento acerca del dolor neuropático, los mecanismos de producción, las nuevas formas de evaluación, el tratamiento respectivo y las asociaciones etiológicas y/o factores de riesgo. En este trabajo se determinará la asociación del dolor neuropático inducido por agentes quimioterápicos como factores causales.

Tener conocimiento de datos epidemiológicos como la frecuencia de dolor neuropático, los tratamientos más usados, los agentes causales más vinculados, y las patologías oncológicas más frecuentes en nuestro medio, permiten comprender conceptos más complejos como la adaptación a la experimentación de dolor, la necesidad de confort referida por el niño como la ausencia de dolor, mecanismos y relaciones de los agentes quimioterápicos evitando así la carga socioeconómica de esta entidad nociceptiva.

El tema planteado en nuestro proyecto de investigación, estudia un crucial problema que aqueja el paciente oncológico pediátrico, el dolor, referido en forma de mucositis, dolor en piernas y/o dolor abdominal. Solo con conocer la frecuencia de presentación de dolor neuropático y otros fenómenos estadísticos asociados en nuestro entorno, se pueden recomendar y establecer prioridades, así como medidas preventivas:

- Evitar una analgesia inadecuada, ya que un esquema analgésico erróneo puede disminuir el efecto de la adecuada analgesia en subsecuentes padecimientos.
- La prioridad de saber actuar frente al hecho actual de que los padres creen que ellos juzgan mejor el dolor del niño en relación al personal médico.

El indagar y estudiar un tema novedoso y poco explotado localmente, brinda una importancia trascendental pues son esa clase de estudios, los que permiten expandir la compresión a fenómenos inciertos, desconocidos que brindan datos para que grupos de investigación establezcan consensos, cuyo único fin debería ser la búsqueda del bienestar del niño y niña afecto de patología tumoral.

D. OBJETIVOS

D.1. OBJETIVO GENERAL:

Determinar la frecuencia de dolor neuropático y del uso de quimioterápicos en pacientes oncológicos pediátricos durante el periodo 2015-2018 en el Instituto Nacional de pediatría.

D.2. OBJETIVO ESPECÍFICOS:

- Determinar las características demográficas en la población oncológica pediátrica del I.N.P, como: sexo, edad, edad de diagnóstico oncológico, edad de inicio de quimioterapia, edad de diagnóstico de dolor neuropático.
- Determinar los agentes farmacológicos más utilizados en el tratamiento de dolor neuropático en la población oncológica pediátrica del I.N.P. durante el Período 2015–2018.

E. MATERIAL Y MÉTODOS.

E.1. Clasificación de la investigación.

Se realizó un estudio con diseño tipo observacional, retrospectivo, retrolectivo, transversal y descriptivo.

E.2. Universo de estudio:

- **Criterios de inclusión:**
  - Los expedientes de los pacientes que cumplieron con el criterio de paciente pediátrico oncológico que haya recibido quimioterapia y que se encuentre en tratamiento para dolor neuropático en el I.N.P. durante el período 01/01/2015 -31/12/2018.
  - Los expedientes de pacientes pediátricos oncológicos con dolor neuropático que haya que recibido como tratamiento los siguientes agentes farmacológicos: carbamazepina, oxcarbazepina, gabapentina, pregabalina, amitriptilina, duloxetine, lidocaína, ketamina y en combinación con opioides (tramadol, morfina,

oxicodona, hidromorfona, buprenorfina, fentanil, sufentanil, metadona)

- Pacientes oncológicos pediátricos con 1 mes o más en tratamiento con neuromoduladores.

E.3. Explicación de selección de los sujetos que participarán en la investigación.

Todos los pacientes pediátricos oncológicos que se encontraron registrados en expediente clínicos y en la base de datos del servicio de medicina de dolor del período 01/01/2015 -31/12/2018. Que recibieron o se encuentren recibiendo tratamiento de primera línea para dolor neuropático.

E.4. Variables: Las variables que se incluyeron en el estudio se enumeran a continuación**:**

Nombre de la Variable	Definición Conceptual	Tipo de Variable	Medición de la Variable
PACIENTE PEDIÁTRICO CON PATOLOGÍA ONCOLÓGICA CON DOLOR NEUROPÁTICO.	Ser vivo comprendido desde el Nacimiento hasta los 18 años de edad incluyendo pacientes pretérmino, neonato, lactante, niño hasta el adolescente que presente un diagnóstico de tumor maligno neoplasia maligna. Que recibió como tratamiento quimioterapia, y posteriormente recibió tratamiento analgésico para dolor neuropático.	Nominal	1= Paciente Oncológico Pediátrico con dolor neuropático. 2= Paciente oncológico pediátrico sin dolor neuropático
EDAD DEL PACIENTE	Es el tiempo de vida desde la fecha de nacimiento hasta la fecha actual. La importancia de esta variable es que existen patologías tumorales cuya frecuencia es distinta en cada grupo etario.	Intervalo	Años, meses, días
SEXO DEL PACIENTE	Estará acorde a los genitales externos del paciente. Esta variable es importante para determinar la frecuencia en el género.	Nominal	1= Femenino 2= Masculino

EDAD DE DIAGNÓSTICO DE PATOLOGÍA TUMORAL	Tiempo de vida al momento de ser diagnosticado de cáncer.	Intervalo	Años
PATOLOGÍA PEDIÁTRICA ONCOLÓGICA DEL NIÑO(A)	Condición neoplásica con necesidad de diagnóstico, necesidad de tratamiento quirúrgico y/o no quirúrgico (quimioterapia, radioterapia) con importante afectación e impacto socioeconómico.	Nominal	Frecuencias de patología tumoral
EDAD DE INICIO DE QUIMIOTERAPIA DEL PACIENTE	Tiempo de vida al momento de inicio de agentes quimioterápicos como tratamiento de cáncer.	Intervalo, nominal	Años y agente quimioterápico iniciado.
PACIENTE PEDIÁTRICO CON DOLOR NEUROPÁTICO.	Infante con patología oncológica tratado con quimioterapia que recibió como tratamiento para control de dolor neuropático alguno de los siguientes agentes farmacológicos: *carbamazepina, oxcarbazepina, gabapentina, pregabalina, amitriptilina, duloxetine, lidocaína, ketamina y en combinación con opioides* (tramadol, morfina, oxicodona, hidromorfona, buprenorfina, fentanil, sufentanil, metadona) .	Nominal Si No	SI= paciente con dolor neuropático NO= paciente sin dolor neuropático

TIEMPO DE TRATAMIENTO DE DOLOR NEUROPÁTICO.	Definido como los años, meses y días desde el inicio hasta el final de tratamiento con quimioterapia.	Intervalo	Años, meses, días de haber recibido agentes farmacológicos (s).
EDAD DE DIAGNÓSTICO DE DOLOR NEUROPÁTICO	Tiempo de vida al momento de iniciar agentes farmacológicos indicados para tratamiento del dolor neuropático.	Intervalo, nominal	Años, agente farmacológico recibido.

F. TAMAÑO DE LA MUESTRA.

Se realizó muestreo por conveniencia abarcando desde el período de recolección desde enero del año 2015 hasta el 31 del mes de Diciembre de 2018.

G. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

En una primera fase se elaboró una base de datos en Microsoft Excel, se depuró la misma, creando catálogos para facilitar el procesamiento de variables. La misma base fue transportada al programa estadístico SPSS versión 25, se realizó análisis de los datos presentando la información en tablas simples, tablas de contingencia, cuadros y gráficos comparativos. Se emplearon para describir frecuencias, estadísticos descriptivos (media, mediana, rangos y desvío estándar), para determinar asociación se empleó prueba de Chi cuadrado.

H. RESULTADOS.

Se revisaron los expedientes clínicos del I.N.P. con diagnóstico de dolor neuropático en el período comprendido de 2015-2018 abarcando tres años de estudio y que reunieron los criterios de selección, encontrándose las siguientes características demográficas plasmadas en la **tabla #1**:

TABLA#1: Características demográficas de la población oncológica pediátrica, diagnóstico y tratamiento, I.N.P. CDMX (2015 – 2018).

		(%)	**Media de años**	***Percentil 50***	*Desviación estandar*	**Mínimo de años**	**Máximo años**
EDAD DEL PACIENTE	VIVOS	**59** (59)	13,98	15	*± 5,45*	4	23
	FALLECIDOS	**41** (41)	11,78	13	*± 5,75*	1	18
	TOTAL	**100** (100)					
EDAD DE DIAGNOSTICO DE PATOLOGIA TUMORAL		**100**(100)	8,74	10	*±5,19*	0	17
EDAD AL INICIO DE TRATAMIENTO ONCOLOGICO	Quimioterapia	**59** (59)	9	11	*±5,06*	0	17
	Radioterapia	**8** (8)	5,25	3,50	*±4,7*	2	16
	Quimioterapia y Radioterapia	**28** (28)	10,10	11,50	*±5,1*	1	16,5
EDAD DE DIAGNOSTICO ALGOLÓGICO *		**100** (100)	9,9	11	*±5,40*	0	18
EDAD DE PROCEDIMIENTO QUIRURGICO		**73** (73)	9,32	11	*±5,25*	0	17

* edad de diagnostico establecido por medicina de dolor.

Fuente: expedientes I.N.P. **Elaborador por:** Lasso, S.

De una serie de 100 pacientes se encontraron vivos un 59 % con una media de edad 13,98 años, con una desviación estándar ± 5,45 una edad mínima de 4 y una edad máxima de 23 años. Los pacientes fallecidos fueron 41% con una media de edad de 11,78 años, con una mediana de 13 años, una desviación estándar ±5,74 con un rango de edad mínima de 1 y un máximo de 19 años (n=100).

De los 100 pacientes analizados, se encontró que la edad media de diagnóstico oncológico fue de 8,74 años, su edad a la cual inició su tratamiento de

Quimioterapia fue de 9 años y que la media de edad al diagnóstico de dolor fue de 10 años respectivamente.

TABLA#2: Características demográficas de la población oncológica pediátrica, por sexo y edad, I.N.P. CDMX (2015 – 2018).

	SEXO DEL PACIENTE		TOTAL	*p*[1]	*IC*[2]	
	Femenino	Masculino				
AÑOS CUMPLIDOS						
			(%)			
Menor o igual de 4	-	2	2 (3,4)	**,52**	*,51*	*,53*
5 - 9	8	4	12 (20,3)			
10 - 14	7	6	13 (22)			
15 - 19	13	10	23 (39)			
20 - 24	4	5	9 (15,3)			
Total	*32*	*27*	***59 (100)***			
AÑOS AL FALLECIMIENTO						
Menor o igual 1	-	1	1 (2,4)	**,062**	*,057*	*,067*
2 – 6	2	8	10 (24,4)			
7 - 11	1	1	2 (4,9)			
12 - 15	12	5	17 (41,5)			
16 - 20	7	4	11 (26,8)			
Total	*22*	*19*	***41 (100)***			
AÑOS AL DIAGNOSTICO ONCOLOGICO						
Menor o igual 0	4	4	8 (8)	**,65**	*,64*	*,66*
1 – 5	9	10	19 (19)			
6 – 9	8	11	19 (19)			
10 - 14	21	13	34 (34)			
15 - 18	12	8	20 (20)			
Total	*54*	*46*	***100 (100)***			
AÑOS AL INICIO DE QUIMIOTERAPIA						
Menor o igual 0	2	2	4 (4)	**,48**	*,47*	*,49*
1 – 5	9	13	22 (22)			
6 - 10	9	8	17 (17)			
11 - 15	25	16	41 (41)			
16 - 18	3	5	8 (8)			
([3])						
AÑOS AL DIAGNOSTICO DE MEDICINA DE DOLOR						
Menor o igual 0	3	4	7 (7)	**,46**	*,45*	*,47*
1 – 5	6	10	16 (16)			
6 – 9	6	7	13 (13)			
10 – 14	18	12	30 (30)			
15 – 18	21	13	34 (34)			
Total	*54*	*46*	***100 (100)***			

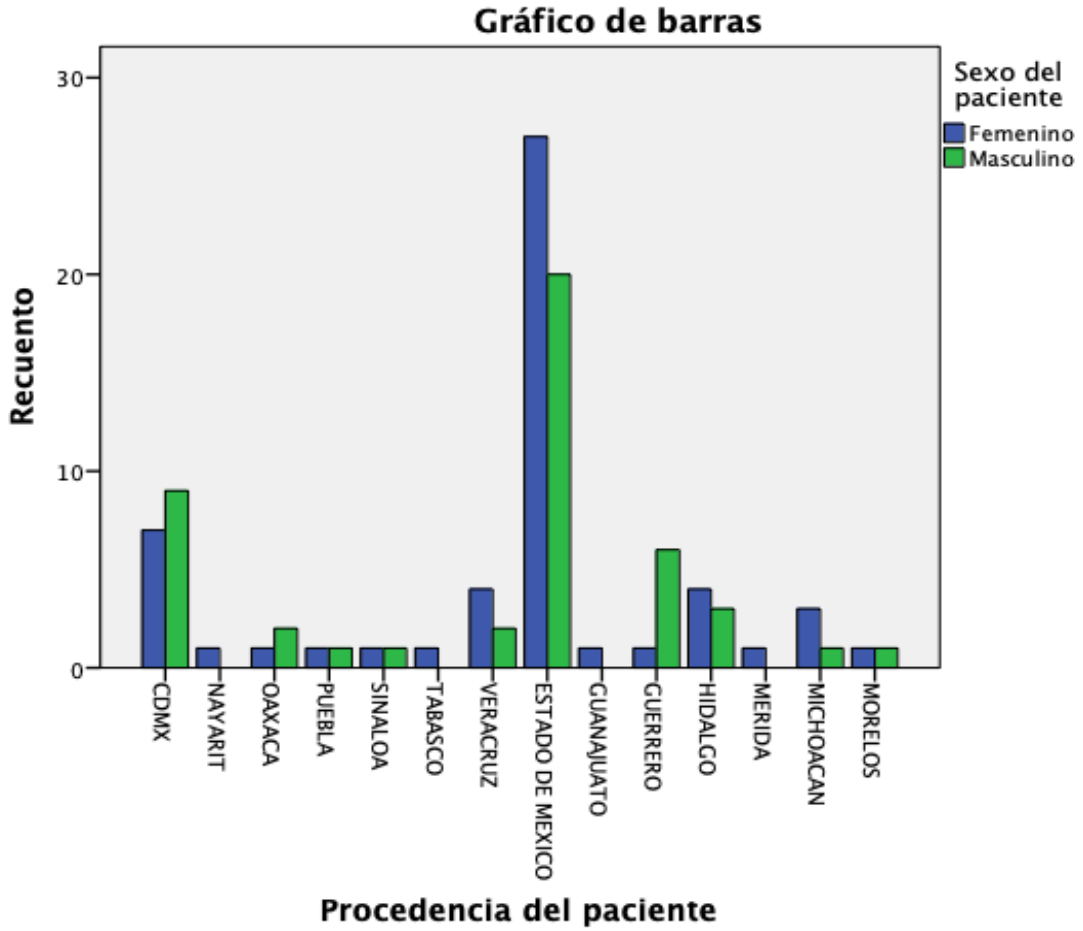
Fuente: expedientes I.N.P. **Elaborador por:** Lasso, S.

La **Tabla#2**, muestra 54 casos femeninos vs 46 casos masculinos, el grupo de edad más frecuente fue 15 a 19 años (39%). La edad más frecuente de diagnóstico oncológico se encontró entre los 10 a 14 años (34%), y el inicio de quimioterapia dentro de 11 a 15 años, no obstante la edad de diagnóstico algológico más tardía 15 a 18 años (34%; n=100) y más frecuente en el sexo femenino (21 de 34). No se encontró asociación estadísticamente significativa utilizando la prueba de Chi-cuadrado entre la edad y sexo ($p>0.05$).

[1] Asociación utilizando chi–cuadrado ($\chi 2$)
[2] Intervalo de confianza 95%
[3] Tratamiento quirurgico 8 (8%)

Según el **Gráfico#1**, la población pediátrica perteneció mayormente al Estado de México (47%) conformada por niñas y niños en un 27% y 20% respectivamente; los lugares de procedencia de menor proporción fueron: Mérida, Guanajato, Ciudad de México, Tabasco y Nayarit con el 1% (n=100).

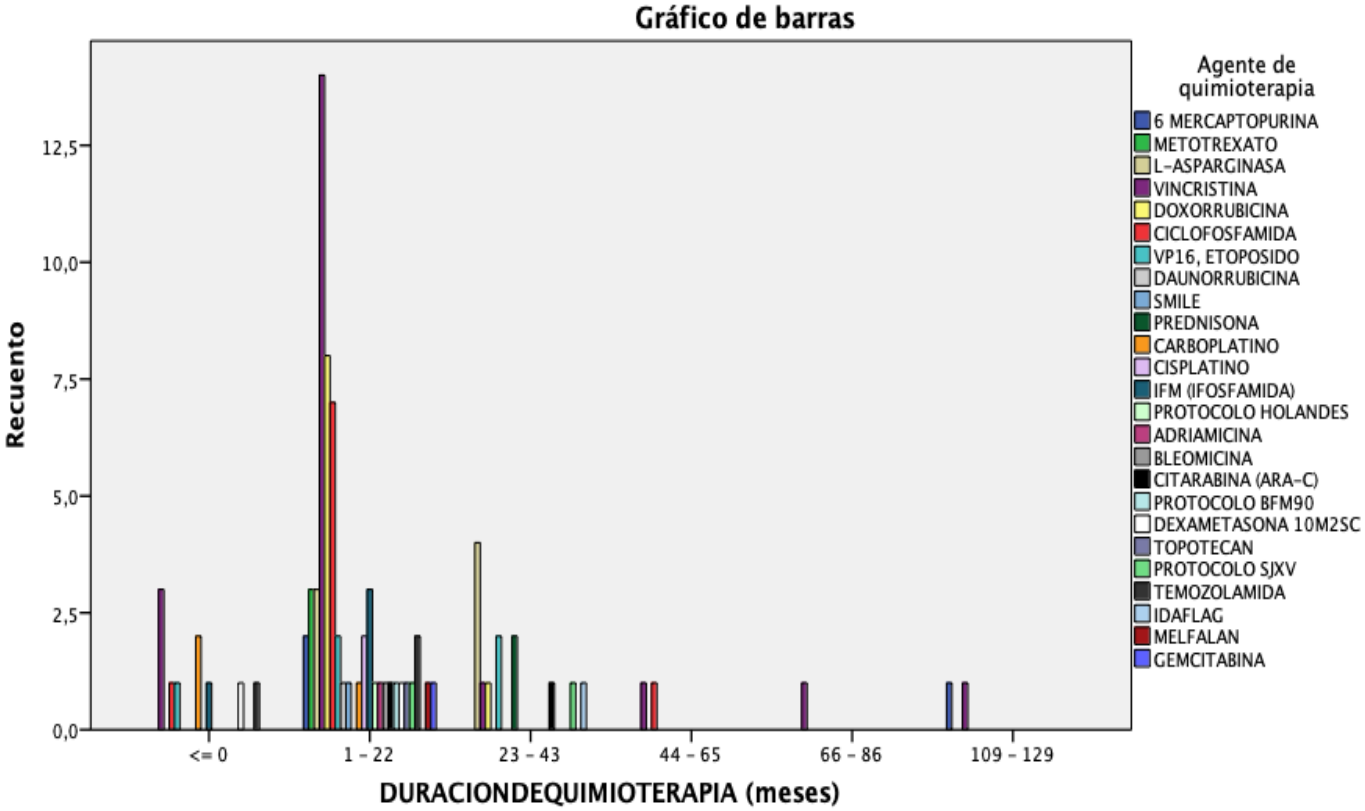
GRAFICO#1: Características demográficas de la población oncológica pediátrica, por sexo y lugar de procedencia, I.N.P. CDMX (2015 – 2018).



Fuente: expedientes I.N.P. **Elaborador por:** Lasso, S.

Como se observa en el **Grafico#2**, se encontró que el promedio de duración de Quimioterapia fue de 14,20 meses ± 21 dias, con una mínima de 0 meses y una máxima de 129 meses. Los agentes quimioterápicos mas frecuentes fueron: Vincristina (24.1%), Doxorrubicina (10,3%) y Ciclofosfamida (10,3%) con una duración de 1-22meses. Los agentes de quimioterapia que presentaron mayor duración 6-Mercaptopurina y Vincristina (109-129 meses). La categoria **OTROS** pertenece a los pacientes que recibieron radioterapia la cual en promedio fue de 25 semanas ± 29,6 semanas.

GRAFICO#2: Comparación de frecuencias de agentes de quimioterapia y duración en meses de agentes quimioterápicos en 100 pacientes del I.N.P. CDMX, período 2015-2018.



Fuente: expedientes I.N.P. **Elaborador por:** Lasso, S.

TABLA#3: Agentes de Quimioterapia y Diagnóstico Algológico de la población oncológica pediátrica, I.N.P. CDMX (2015 – 2018).

AGENTE DE QUIMIOTERAPIA	DIAGNOSTICO ALGOLÓGICO										
		SINDROME DOLOROSO NOCICEPTIVO									
	DOLOR NEUROPÁTICO	MIXTO ORIGEN CENTRAL	SECUNDARIO A COMPRESION TUMORAL Y PROCEDIMIENTO QUIRURGICO RECIENTE	SOMÁTICO SECUNDARIO A LESIONES DERMICAS	SOMÁTICO SECUNDARIO A SINDROME INFILTRATIVO	SOMÁTICO SECUNDARIO A DISPOSITIVO NASOGASTRICO	SOMÁTICO SECUNDARIO A RETIRO DE SONDA PLEURAL Y/O LOBECTOMIA	SECUNDARIO A ENFERMEDAD CATASTROFICA E IRREVERSIBLE	VISCERAL AGUDIZADO SECUNDARIO	SOMÁTICO DE ORIGEN ONCOLOGICO	T
OTRO 6	11	1	-	-	1	-	-	-	-	-	
MERCAPTOPURINA	2	-	-	-	-	-	-	-	-	1	
METOTREXATO	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
L-ASPARGINASA	5	-	-	-	2	-	-	-	-	-	
VINCRISTINA	14	2	-	2	1	-	-	-	1	1	
DOXORRUBICINA	5	-	1	-	-	-	-	2	-	1	
CICLOFOSFAMIDA	4	-	-	-	1	1	1	-	1	1	
VP16, ETOPOSIDO	5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
DAUNORRUBICINA	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	
SMILE	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	
PREDNISONA	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
CARBOPLATINO	1	-	-	-	-	-	-	1	-	1	
CISPLATINO	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
IFM (IFOSFAMIDA)	1	-	-	-	-	-	-	-	1	2	
PROTOCOLO HOLANDES	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
ADRIAMICINA	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
BLEOMICINA	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	
CITARABINA (ARA-C)	1	-	-	-	-	-	-	1	-	-	
PROTOCOLO BFM90	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
DEXAMETASONA 10M2SC	1	-	-	-	-	-	-	-	-	1	
TOPOTECAN	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	
PROTOCOLO SJXV	1		-	-	-	-	-	1	-	-	
TEMOZOLAMIDA	2	-	-	-	-	-	-	1	-	-	
IDAFLAG	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	
MELFALAN	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
GEMCITABINA	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Total	**65**	**4**	**1**	**2**	**5**	**1**	**1**	**9**	**4**	**8**	**1**

Fuente: expedientes I.N.P. **Elaborador por:** Lasso, S.

Se pudieron detectar las frecuencias de agentes quimioterápicos empleados de los cuales la mayor frecuencia la presentó Vincristina con el 21% (n=100), así

también se determinó que el diagnóstico de dolor neuropático fue el más frecuente 65% (n=100).

TABLA#4: Distribución de población oncológica pediátrica según Dolor Neuropático y agentes farmacológicos de medicina de dolor, I.N.P. CDMX (2015 – 2018).

	PACIENTE CON DOLOR NEUROPÁTICO		*TOTAL(%)*
ANTIEPILÉPTICOS	**SI**	**NO**	
OXCARBAZEPINA	1	1	2 *(2)*
GABAPENTINA	25	14	39 *(39)*
TOPIRAMATO	2	-	2 *(2)*
Total	28	15	**43** *(43)*
ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS			
AMITRIPTILINA	5	-	5 *(5)*
IMIPRAMINA	-	1	1 *(1)*
Total	5	1	**6** *(6)*
ANTIDEPRESIVOS INHIBIDOR NO SELECTIVO DE 5-HT			
DULOXETINA	-	4	**4** *(4)*
ANALÓGOS DE FENCICLIDINA			
KETAMINA	1	-	**1** *(1)*
OPIOIDES			
TRAMADOL	17	8	25 *(25)*
MORFINA	36	16	52 *(52)*
OXICODINA	-	1	1 *(1)*
BUPRENORFINA	10	9	19 *(19)*
FENTANILO	1	1	2 *(2)*
METADONA	1	-	1 *(1)*
Total	65	35	**100** *(100)*
ANESTÉSICO			
LIDOCAÍNA	1	-	**1** *(1)*

Fuente: expedientes I.N.P. **Elaborador por:** Lasso, S.

Como se puede observar en la **tabla#4,** los agentes farmacológicos más empleados por medicina de dolor fueron los opioides (100%), de los cuales la mayoría se empleó como tratamiento del dolor neuropático (65%), de manera similar ocupando un 43% recibieron agentes antiepilépticos y el dolor neuropático se presentó en el 28%. No sucedió así con respecto a los agentes inhibidores no selectivos de recaptura de serotonina que del 4%, se emplearon en pacientes diagnosticados con otro sindrome algológico que no incluye el dolor neuropático.

TABLA#5: Distribución de población oncológica pediátrica según Dolor Neuropático y rangos de edad en años. I.N.P. CDMX (2015 – 2018).

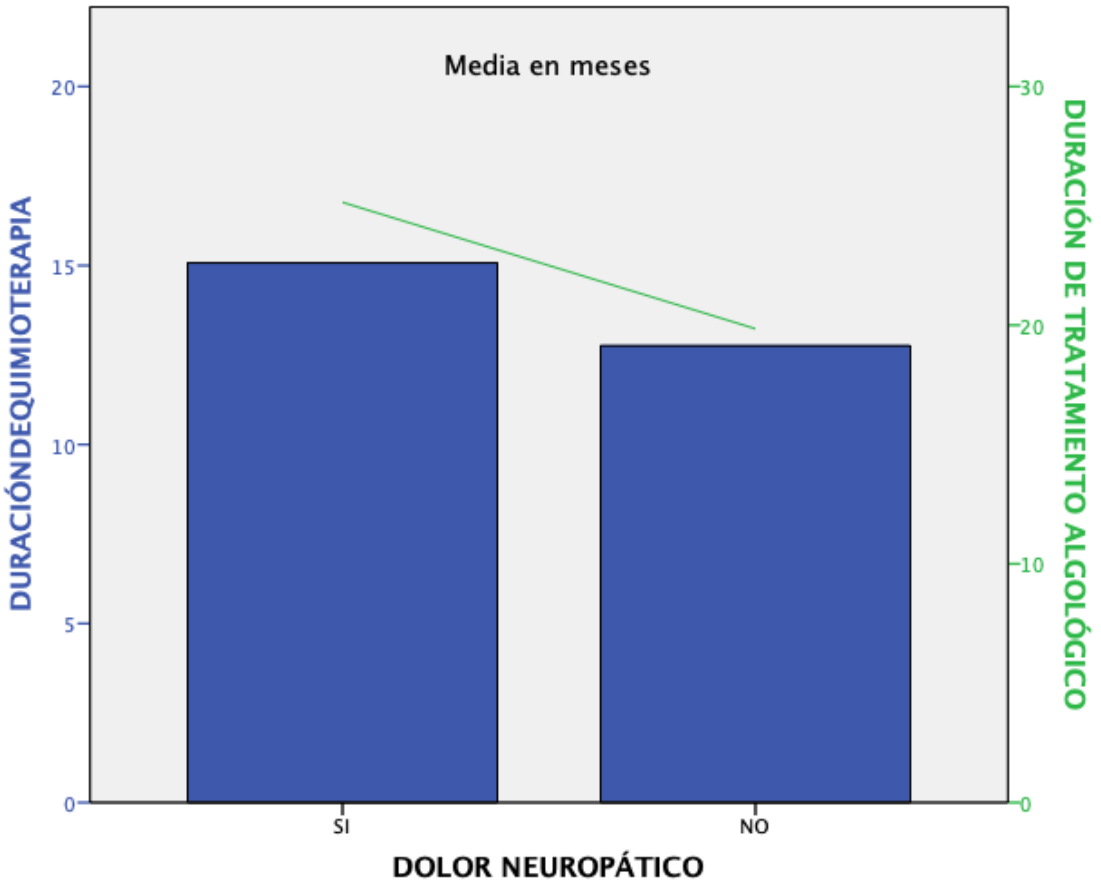
	PACIENTE CON DIAGNÓSTICO DE DOLOR NEUROPÁTICO		TOTAL	(χ2)	*p*	*IC*	
EDAD (AÑOS) DE DIAGNÓSTICO ALGOLÓGICO	**SI**	**NO**		**0,688**	*0,401*	*0,391*	*0,411*
<= 0	5	2	7				
1 - 5	12	5	17				
6 - 9	7	5	12				
10 - 14	20	12	32				
15 - 18	21	11	32				
Total	65	35	100				
EDAD (AÑOS) DE INICIO DE TRATAMIENTO ALGOLÓGICO				**0,325**	*0,993*	*0,991*	*0,994*
<= 0	5	2	7				
1 - 5	11	5	16				
6 - 9	8	5	13				
10 - 14	20	11	31				
15 - 18	21	12	33				
Total	65	35	100				
EDAD (AÑOS) DE INCIO DE QUIMIOTERAPIA				**1,65**	*0,83*	*0,82*	*0,84*
<= 0	4	2	6				
1 - 4	11	4	15				
5 - 9	6	4	10				
10 - 13	19	11	30				
14 - 17	14	12	26				
Total	54	33	87				

Fuente: expedientes I.N.P. **Elaborador por:** Lasso, S.

Como **La tabla #5** permite visulizar, el dolor neuropático (n=65) fue más frecuentemente diagnosticado en los rangos de edad de 10 a 14 y 15 a 18 años, una distribución semejante se presenta para la edad al momento de inicio del

tratamiento por medicina de dolor. Frente a la edad de inicio de Quimioterapia, los casos se reducen a 54 con dolor neuropático y 33 con otro tipo de dolor, siendo la distribución más frecuente en el rango de 10 a 13 años. No se encontró fuerza de asociación entre los distintos rangos de edad y el diagnóstico de dolor neuropático *(p>0,05)*.

GRAFICO#3: Duración en meses de Quimioterapia y tratamiento de dolor neuropático en pacientes oncológicos pediátricos del I.N.P. CDMX, período 2015-2018.



Fuente: expedientes I.N.P. **Elaborador por:** Lasso, S.

Los resultados de temporalidad medida en unidad de meses con relación a la administración de Quimioterapia asi como la duración en meses del tratamiento del dolor neuropático se puede plasmar en el **gráfico#3**, donde se registra una media de 15 meses para la Quimioterapia y una media de 25 meses para el tratamiento de dolor, la línea inclinada representa el descenso de estas variables en relación con los otros tipos de dolor.

TABLA#6: Distribución de población oncológica pediátrica según Patología tumoral y agentes quimioterápicos empleados. I.N.P. CDMX (2015 – 2018).

QUIMIOTERÁPICOS	PATOLOGÍA TUMORAL											TOTAL (%)
	NEUROLÓGICA	HEMATOLÓGICA	ÓSEA	HEENT	LÍNEA GERMINAL	PIEL	RENAL	GENITAL FEMENINO	GENITAL MASCULINO	DIGESTIVA	OTROS	
OTRO[4]	6	1	2	2	1		1					**13** *(13)*
6 MERCAPTOPURINA		3										**3** *(3)*
METOTREXATE		1	2									**3** *(3)*
L-ASPARGINASA		7										**7** *(7)*
VINCRISTINA	4	7	6								4	**21** *(21)*
DOXORRUBICINA		1	6	1							1	**9** *(9)*
CICLOFOSFAMIDA	1		6	1							1	**9** *(9)*
VP16, ETOPOSIDO	2	1		2								**5** *(5)*
DAUNORRUBICINA		1										**1** *(1)*
SMILE[5]				1								**1** *(1)*
PREDNISONA		2										**2** *(2)*
CARBOPLATINO	1			2								**3** *(3)*
CISPLATINO					1					1		**2** *(2)*
IFM (IFOSFAMIDA)	1				1			1	1			**4** *(4)*
PROTOCOLO HOLANDES[6]		1										**1** *(1)*
ADRIAMICINA		1										**1** *(1)*
BLEOMICINA											1	**1** *(1)*
CITARABINA (ARA-C)		2										**2** *(2)*
PROTOCOLO BFM90[7]		1										**1** *(1)*
DEXAMETASONA 10M2SC	1	1										**2** *(2)*
TOPOTECAN								1				**1** *(1)*
PROTOCOLO SJXV[8]		2										**2** *(2)*
TEMOZOLAMIDA	1		1			1						**3** *(3)*
IDAFLAG		1										**1** *(1)*
MELFALAN				1								**1** *(1)*
GEMCITABINA				1								**1** *(1)*

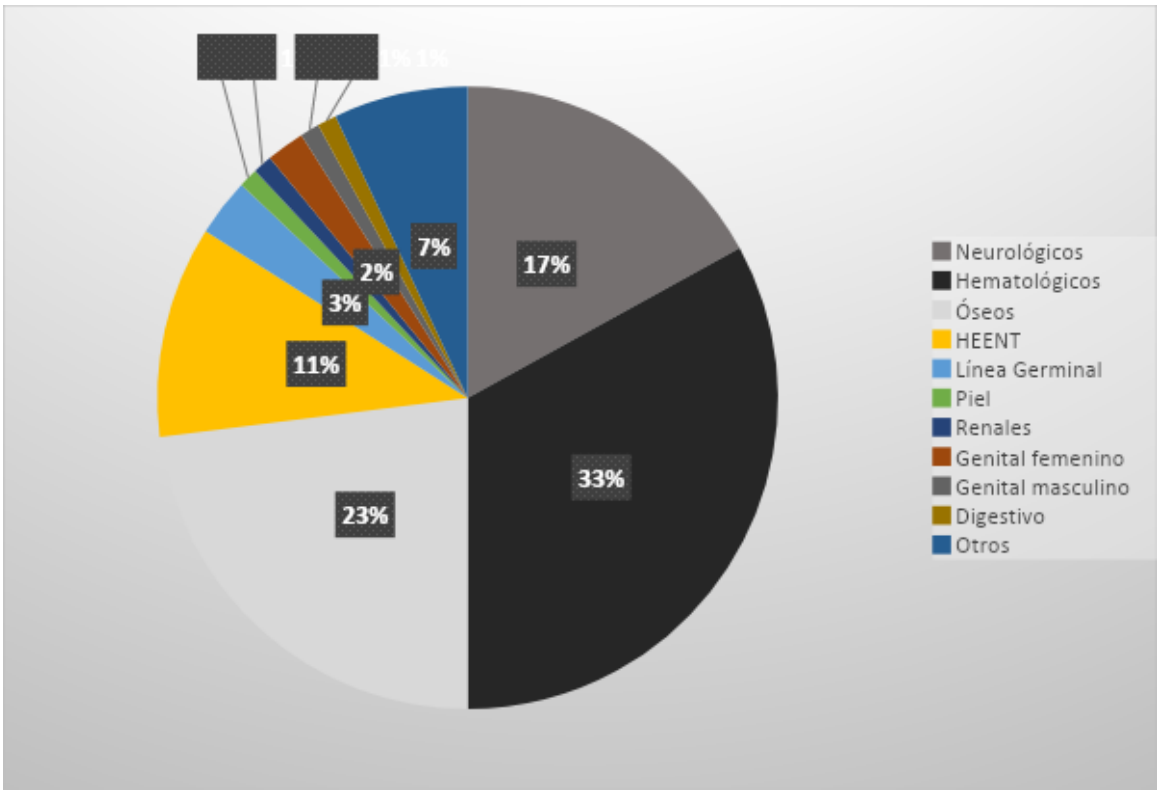
[4] Fila **OTROS:** incluye radioterapia, cirugía (resección tumoral, toma de biopsia, laparotomía, toracocentesis)
[5] **SMILE:** dexametasona, metotrexate, ifosfamide, L-asparaginasa y etoposido.
[6] **Protocolo Holandés:** prednisona 40mgm2d, arac100mgm2d,vincristina1.5mgm2sc
[7] **Protocolo BFM90:** daunorubicina, L-asparaginasa, terapia intratecal de metotrexate.
[8] **Protocolo Sand Judas XV:** daunorrubicina, Vincristina, L-asparaginasa.

Total	*17*	*33*	*23*	*11*	*3*	*1*	*1*	*2*	*1*	*1*	*7*	**100**

Fuente: expedientes I.N.P. **Elaborador por:** Lasso, S.

En la **tabla#6** se observa la distribución de las distintas patologías tumorales agrupadas y los agentes de Quimioterapia empleados como tratamiento principal, los tumores más frecuentes correspondieron a los hematológicos 33 casos (leucemias, linfomas, histiocitosis), seguidos por tumores óseos con 23 casos (sarcoma de ewing, osteosarcoma y cordoma sacrococcígeo) y en tercer lugar con 17 casos para los tumores neurológicos (tumor de fosa posterior, craneofaringioma, neuroblastoma, astrocitoma, ependioma, glioma de tallo y tumores talámicos). La columna **Otros,** se agruparon tumores en abordaje , sarcomas indiferenciados, rabdomiosarcomas y blastomas pleuropulmonares. Los agentes de Quimioterapia mas utilizados fueron: Vincristina con 21%, distribuidos en los tumores hematológicos (7 casos), óseos (6 casos) y neurologicos (4 casos). Le siguen agentes como doxorrubicina y ciclofosfamida (9 casos respectivamente) predominantes en patología ósea. La fila **otros** engloban tratamientos de radioterapia reportada en unidades greys y tratamientos quirúrgicos de resección principalmente.

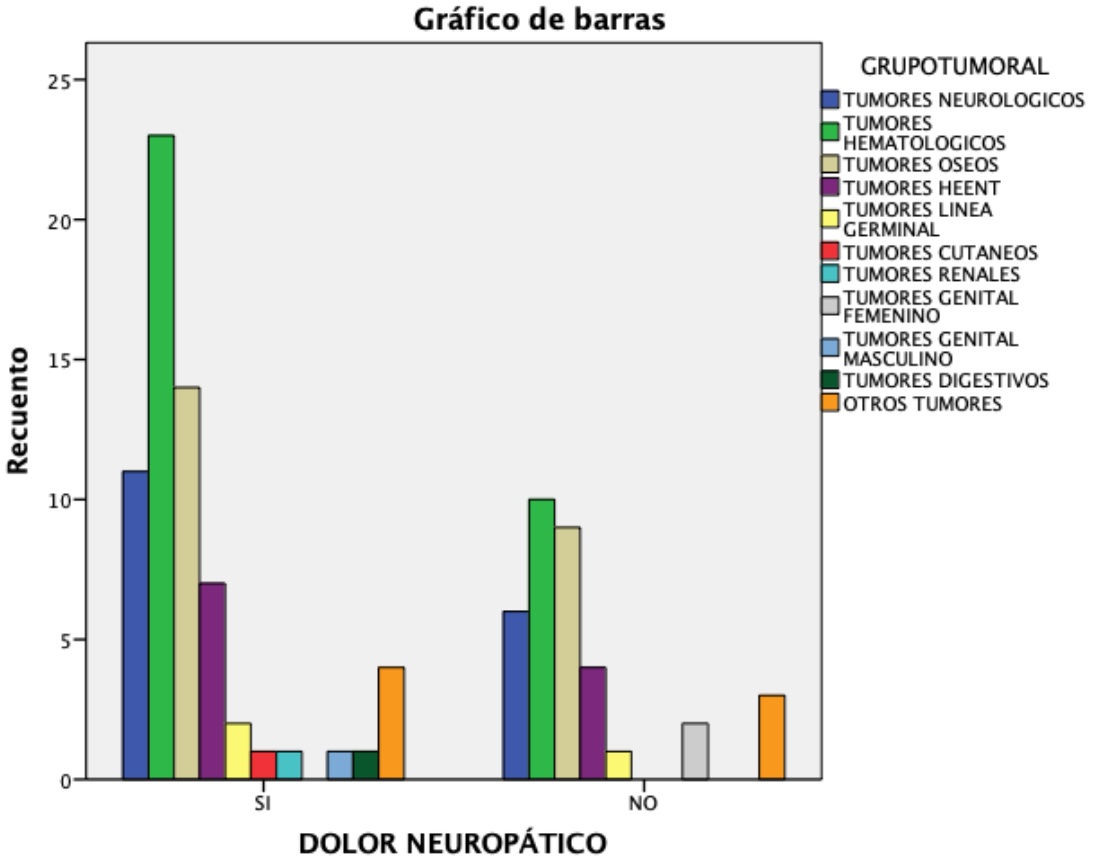
GRAFICO#4: Distribución porcentual (%) de los grupos tumorales en pacientes oncológicos pediátricos del I.N.P. CDMX, período 2015-2018.



Fuente: expedientes I.N.P. **Elaborador por:** Lasso, S.

El **gráfico #4,** exhibe la distribución de la patología tumoral, el grupo tumoral más frecuente con el 33% son los tumores hematológicos, constituidos por leucemias lifoblástica aguda 25%, leucemia mieloide 4% y linfomas 3%. Le sigue en orden, la patología tumoral ósea, con el 23% cuyos principales representantes fueron el Osteosarcoma con el 13% y el Sarcoma de Ewing 9%. El tercer lugar lo representan los tumores neurológicos con el 17%, incluyendo el neuroblastoma (6%), tumores de fosa posterior (2%), astrocitoma (1%) y ependimoma (1%).
El acrónimo HEENT *(head, eyes, ears, nose & throat)*, se empleó para los tumores que pertenecen a cabeza, ojos, oidos, nariz y cuello. Los mismos que represetaron el 11% de la serie con tumores como: retinoblastoma (5%), carcinoma nasofaríngeo (1%) y Carcinoma de timo (1%).

GRAFICO#5: Distribución de la población oncológica pediatrica según grupo tumoral y diagnóstico algológico en el I.N.P. CDMX, período 2015-2018.



Fuente: expedientes I.N.P. **Elaborador por:** Lasso, S.

De manera ilustrativa en el **gráfico#5**, se observa la distribución de 100 casos con diagnóstico algológico, 65 desarrollaron dolor neuropático el cual en relación a la patología tumoral, presentó la siguiente distribución: hematológicos (23 casos), óseos, (14 casos) neurológicos (11 casos) y de cabeza-cuello-oidos-nariz (7 casos) (n=100).

TABLA#7: Distribución de la población oncológica pediátrica según Patología Tumoral y agentes de tratamiento algológico en I.N.P. CDMX (2015 – 2018).

TRATAMIENTO DE ALGOLOGICO	PATOLOGIA TUMORAL											
	NEUROLOGICO	HEMATOLOGICO	ÓSEOS	HEENT	GERMINALES	PIEL	RENAL	GENITAL FEMENINO	GENITAL MASCULINO	DIGESTIVO	OTROS	TOTAL
ANTIEPILEPTICOS												
OXCARBAMACEPINA.	-	1									1	**2**
GABAPENTINA	6	11	16	2	1			1			2	**39**
TOPIRAMATO	1			1								**2**
Total												**43**
ANTIDEPRESIVOS TRICICLICOS												

AMITRIPTILINA	1	1	1	1						1	**5**
IMIPRAMINA				1							**1**
Total											**6**
ANTIDEPRESIVOS INHIBIDOR NO SELECTIVO DE 5-HT											
DULOXETINA		1	2		1						**4**
ANALOGOS DE FENCICLIDINA											
KETAMINA		1									**1**
OPIOIDES											
TRAMADOL	1	12	7	2	2				1		**25**
MORFINA	12	11	13	8		1	2	1		4	**52**
OXICODINA										1	**1**
BUPRENORFINA	3	9	3		1	1				2	**19**
FENTANILO	1	1									**2**
METADONA				1							**1**
Total											**100**
ANESTESICO											
LIDOCAINA			1								**1**

Fuente: expedientes I.N.P. **Elaborador por:** Lasso, S.

Los agentes farmacológicos se distribuyeron con las siguientes particularidades: los agentes opioides se usaron en la totalidad de los casos (n=100). La morfina es el agente más empleado (n=52), seguido por tramadol (n=25) y buprenorfina (n=19). Los agentes antiepilépticos (n=43), destacando la gabapentina frente al topiramato y oxcarbamacepina (39 vs 2). En los grupos tumorales, los agentes farmacológicos se distribuyeron de mayor a menor: **tumores óseos** gabapentina (n=16), morfina (n=13). **Tumores hematológicos** tramadol (n=12), gabapentina (n=11), morfina (n=11). **Tumores neurológicos**, morfina (n=12), gabapentina (n=6). El antidepresivo amitriptilina, se distribuyó de manera equitativa entre los 4 grupos tumorales mas frecuentes.

I. DISCUSIÓN.

De un estudio con datos recopilados desde 2007 a 2012 con 14.178 niños, se reportó una edad de diagnóstico oncológico de 4.9 años, con la siguiente distribución de patología tumoral: las leucemias con 49.7%, los linfomas 9.6%, las neoplasias intracraneales con 10.3% y osteosarcoma con 2.8%. En nuestro estudio la edad de diagnóstico oncológico fue de 8,74 (±5,19) años, ligeramente mayor correspondiente al período 2015-2018. El 33% correspondieron a tumores hematológicos, siendo la leucemia lifoblastica aguda (25%) la patología mas frecuente, seguidas de tumores óseos (23%) y los neurológicos el 17%, mostrando un ligero cambio en la distribución de patología tumoral. (22)

En los últimos años el enfoque terapéutico y cuidado del paciente oncológico pediátrico ha cambiado hacia áreas que merecen atención, el dolor y su manejo multidisciplinario es un aspecto fundamental, se ha descrito que el dolor en el paciente oncológico adulto se presenta con prevalencias en hasta 2/3 de los casos y que el 57% de los niños con Cáncer han experimentado uno o mas episodios de dolor, la edad más frecuente oscila entre los 7 a 12 años. En nuestro estudio el diagnóstico algológico se presentó en su totalidad (100%), el 65% presentó la variedad de dolor neuropático y el 35% a otros síndromes nociceptivos. La edad de diagnóstico algológico exhibió una media de 9,9 (±5,40) años; no obstante el diagnóstico de dolor neuropático y otras entidades algológicas se distribuyeron entre los rangos de edad 10-14 y 15-18 con el 32% y 32% respectivamente. (23)

De una revisión en PUBMED, se mencionan algunos reportes de casos los cuales relacionan el empleo de quimioterapia y el desarrollo de dolor neuropático en niños con Cáncer, se reporta actualmente que la prevalencia de dolor neuropático en el primer mes tras la quimioterapia es de 68.1%, en la literatura los agentes quimioterápicos causantes de dolor refractario son: Vincristina (>10% y en algunas series no definida hasta la fecha), Cisplatino 49%, Carboplatino 13-42%, Temozolamide (8%), L-asparaginasa (1-5%), etoposide (1-2%), Metotrexate (1-10%), citarabine (1-10%) y los taxanes (plaquitaxel) en rango de 11 -87%. Nuestro estudio exhibe similtud ya que los agentes quimioterápicos más empleados fueron: Vincristina (n=14), L-asparaginasa (n=5), Doxorrubicina (n=5), Ciclofosfamida (n=5), Temozolamida (n=2), Cisplatino (n=2) y Carboplatino (n=1) **(n=100)**. (24) (25)

Importantes diagnósticos diferenciales con el dolor neuropático, se han descrito en la literatura, el dolor por infiltración medular, infiltración tumoral, en nuestro estudio se describieron como síndromes nociceptivos infiltrativo (n=5), enfermedad catastrófica (n=9) y somatico de origen oncológico (n=9) (n=100). (26)

El tratamiento de dolor neuropático es complejo y las opciones terapéuticas para los pacientes oncológicos infantiles se han extrapolado de las recomendaciones en pacientes adultos. Frente a esta escazes se recomienda un empleo con enfoque multidimensional. [9]

El primer arcenal terapeutico, son los adjuvantes, conocidos actualmente como la primera línea y engloba ligandos de α2δ (gabapentina y pregabalina),

[9] Hauer, J. et al. Pain Assessment and Treatment in Children With Significant Impairment of the Central Nervous System. Pediatrics. 2017;139(6):e20171002

antidepresivos tricíclicos (amitriptilina y nortriptilina), y los inhibidores no selectivos de recaptura de serotonina (duloxetina y venlafaxina). (24)

De segunda línea, se menciona anticonvulsivantes (carbamacepina y oxcarbazepina). Ketamina (agente con antagonismo a NMDA) ha sido estudiada para el dolor por cancer con o sin componente neuropático, nuestro trabajo encontró que en una serie de 100 casos, 65% presentaron dolor neuropático y recibieron gabapentina (n=25), amitriptilina (n=5), topiramato (n=2), oxcarmazetamina (n=1), ketamina (1=1) y lidocaina (n=1); duloxetina se empleó en casos de dolor no neuropático (n=4). (27)

El empleo de opioides, es la tercera línea en tratamiento del dolor neuropático, debe emplearse a corto plazo, hasta la fecha no existen ensayos clínicos en la población pediátrica, solo series de casos de reporte de efectividad. En un estudio retrospectivo del Hospital St. Jude's Children se encontró que metadona fue el fármaco mas frecuentemente usado para tratar dolor neuropático en la población oncológica. Se empleó dosis bajas de metadona en pacientes con A.L.L. con quimioterapia de mantenimiento de vincristina, evaluando la mejoría en control de dolor por el cuidador.

En nuestro estudio los agentes opioides frecuentemente empleados para el dolor neuropático, fueron la morfina (n=36), tramadol (n=17), buprenorfina (n=10) y metadona (n=1). Lo anterior exhibe similitud en el empleo de estos agentes sobre todo para control del dolor agudo y a corto plazo. (28)

Un estudio retrospectivo sobre la frecuencia del dolor neuropático tras quimioterapia con vincristina en pacientes con leucemia linfoblástica aguda reportó 174 casos de 498 niños tratados (35%), los pacientes con dolor recibieron con mayor frecuencia con gabapentina y/o morfina.

En nuestro trabajo, los pacientes con leucemia aguda linfoblástica correspondieron al 25% de la patología tumoral, de estos 18 casos manifestaron dolor neuropático; se encontró que habían recibido Vincristina (n=5) y L-asparaginasa (n=5) como Quimioterapia más frecuente. Y de estos recibieron tratamiento algológico a base de Opioides: morfina (n=9), tramadol (n=5) y buprenorfina (n=3). También se reportó LLA con dolor neuropático tratado con amitriptilina (n=1), ketamina (n=1),

lidocaina (n=1) y duloxetina (n=1). Demostrándo que en el I.N.P centro de referencia de la república, se presentan escenarios similares a los descritos en la literatura y la actualización que emplea el tratamiento por parte del servicio de Medicina de dolor. [10]

Nuestro estudio realizado en la ciudad de méxico en el período 2015-2018, exhibe una problemática similar, no solo de uno o dos casos, sino de 17 casos de dolor neuropático reportados con el uso de Vincristina y de 21 casos que desarrollaron síndromes dolorosos relacionados con patologia tumoral hematológica, ósea, neurológica, entre otras.

Si bien no se cuenta con datos específicos en la población pediátrica, nuestro descriptivos pretenden mostrar una problemática actual, aun carente de estudios y ensayos sobre el tipo dolor que aquejan nuestros niños(a) oncológicos tras recibir tratamiento quimioterápico. En este contexto hospitalario nuestros resultados son aplicables y marcan el inicio para continuar estudios descriptivos y ensayos clínicos para determinar factores de riesgo, medidas de impacto y medidas de prevenciòn

J. CONCLUSIONES.

El dolor neuropático existe en la población mexicana oncológica infantil, a menudo se subestima debido a la falta de conocimiento y diagnóstico complejo. Las características semiológicas son bastante comparables a las de los adultos y sus tratamientos son más limitados debido a la falta de datos sobre patologías asociadas, agentes farmacológicos causales y la ausencia de estudios clínicos.

[10] Anghelescu DL, Faughnan LG, Jeha S et al. Dolor neuropático durante el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda infantil. Pediatr Blood Cancer Feb2011.

Nuestro trabajo de tipo observacional, descriptivo, retrospectivo, retrolectivo y transversal analizó los expedientes de pacientes oncológicos pertenecientes al Instituto Nacional de Pediatría, que reportaron dolor, fueron diagnosticados de dolor neuropático y recibieron tratamiento algológico durante el período 2015 a 2018. Se dan conocer los siguientes aspectos planteados:

- En la Ciudad de México en el Instituto Nacional de Pediatría, centro de referencia durante el período de 2015 a 2018 con una población de 100 sujetos con patología tumoral y antecedente de tratamiento quimioterápico se determinó una frecuencia del 65% de casos que presentaron un diagnóstico de dolor neuropático.

- Se determinó que el tratamiento Quimioterapico impartido a los 100 casos de paciente oncológicos durante el período 2015-2018 correspodió en su mayoría a Vincristina (21%), doxorrubicina (9%), ciclofosfamida (9%) y L-asparginasa (7%).

- Durante el período 2015-2018 la población oncológica del I.N.P. estuvo constituida predominante por el sexo femenino (54%), según características etarias la edad promedio fue de 14 años (vivos) y 12 años (fallecidos), los mismos que tuvieron una edad de edad de diagnóstico oncológico de 8,74 años, posteriormente su promedio de edad de inicio de quimioterapia fue de 9 años y por último una edad de diagnóstico de dolor neuropático de 9,9 años.

- En el I.N.P. durante el período 2015-2018, tras el diagnóstico de dolor neuropático en 65%(n=100), el tratamiento instaurado por el servicio de medicina de dolor incluyó los siguientes agentes en orden de frecuencia: opioides, morfina (n=36), tramadol (n=17), buprenorfina (n=10) y metadona (n=1). Antiepilépticos [*gabapentina (n=25), topiramato (n=2)*]. Antidepresivos tricíclicos [*amitriptilina (n=5)*].

El presente trabajo da a conocer la frecuencia de este tipo de dolor y sus agentes de tratamiento mas frecuentes. Se describen además características relevantes y aspectos demográficos marcando el inicio para nuevos enfoques de estudio.

K. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.

1. La estructura de un solo bloque de los expedientes electrónicos, cuando debería existir una división por servicios de atención: Oncología, Medicina de dolor, Cardiología, Neurología, etc. Lo cual facilitaría la extracción de información, tabulación y acceso inmediato.

2. La recopilación, tabulación de datos, y finalización de este proyecto de investigación se realizó durante la pandemia por SARS COV2, que no permitió la interacción física entre alumnos, pacientes y tutores. Se realizaron citas por videollamadas por noble colaboración de nuestros tutores.
3. No se contó con un tiempo en horas establecido para realizar el proyecto de tesis durante el año escolar, pues no existió un momento fijo, hora establecida y respetada para inversión y seguimiento del proyecto de investigación.

L. RECOMENDACIONES.

1. Conocer aspectos descriptivos del dolor neuropático permite establecer buenas prácticas clínicas para el reconocimiento y tratamiento.
2. Para un futuro cercano, nuestros datos descriptivos permiten estudiar aspectos como: la quimiotertapia como factor de riesgo de dolor neuropático, descripción de posología, añadir estrategias no farmacologicas

H. BIBLIOGRAFÍA.

1. Doralina L, Faughnan L, Neuropathic Pain During Treatment for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pediatr Blood Cancer*(2011); 57: 1147–1153.

2. Seretny M, Currie G.L, Sena E. Incidence, prevalence, and predictors of chemotherapy-induced peripheral: A systematic review and meta-analysis . *PAIN. 2014 Sep 16; 155:* 2461–2470. Retrieved from http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2014.09.020

3. Friedrichsdorf, S. J.Management of neuropathic pain in children. *Current Opinion.* 2013 Jun 01; *7*(2): 131-138. Obtenido de www.supportiveandpalliativecare.com

4. Gomber, S. Vincristine Induced Neurotoxicity in Cancer Patients. *Indian Journal of Pediatrics. 2010 January 01; 77*(1), 97-100. doi:[DOI-10.1007/s12098-009-0254-3]

5. Mirjam E, Van de Veldea G. Vincristine-induced peripheral neuropathy in children with cancer: A. *Critical Reviews in Oncology/Hematology.* 2017; 114: 114-130. Obtenido de www.elsevier.com/locate/critrevonc

6. Velasco R, Neuropatía inducida por quimioterapia: un problema no resuelto.*Neurologia.* 2010; *25*(2):116-131. Obtenido de www.elsevier.es/neurologia.

7. Serrano S. C. Peculiarities of neuropathic pain in children.*Dor. São Paulo.* 2016; (17): 110-2.

8. Raj T.A. Vincristine sulfate liposomal injection for acute lymphoblatic leukemia. *International Journal of Nanomedicine.* 2013 November 03; 8: 4361-4369.

9. Walco G, Dworkin R. Neuropathic Pain in Children: Special considerations. Mayo Clin Proc. 2010 Mar; 85(3): S33-S41.

10. Diouf B. Association of an Inherited Genetic Variant with Vincristine-elated Peripheral Neuropathy in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia. *JAMA.* 2015; *8*(313), 815-823. doi:doi:10.1001/jama.2015.0894

11. Groninger E. Pharmacokinetics of Vincristine Monotherapy in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *International Pediatric Research Foundation.* 2002; *52*(1), 113-118.

12. Windsor BR, Wan TS, et al. The use of opioids for treatment of pediatric Neuropathic pain. Clin J Pain. 2020 Jun; 35(6): 82 – 199 www.clinicalpain.com

13. Ramchandren, S. Peripheral neuropathy in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Journal of the Peripheral Nervous System. 2009; 14*, 184–189.

14. Anghelescu D.L, Tesney J.M. Neuropathic Pain in Pediatric Oncology: A Clinical Decision Algorithm. Pediatric Drugs. 2019 February 14; 20(12):1070–7.

15. Thuy-Van D, Larry D. Cancer Pain - Pediatric Algorithm. MD Anderson Cancer Center. 2019; (1), 1-28.

16. Moore R, Groninger H. Chemotherapy - Induced Peripheral Neuropathy in Pediatric Cancer Patients. NIH Public Access. 2014 July 11; 5(6): 1-17. doi: 10.7759/cureus.124

17. Park H.J. Chemotherapy induced peripheral neuropathic pain. Korean J Anesthesiol. 2014 July; 67 (1): 4-7. doi: 10.4097/kjae.2014.67.1.4

18. Moisset X, Lefaucher JP. Non pharmacological treatment for neuropathic pain: invasive and non-invasive cortical stimulation. Rev Neurol (Paris). 2019 Jan - Feb; 175(1-2):51-58. DOI:10.1016/j.neurol.2018.09.014. Epub 2018 Oct 12.

19. Wren A, A. Multidisciplinary Pain Manahement for pediatric patients with Acute when prescribing opios. Children MDOPI. 2019 Feb; 6 (2): 33-21. DOI: doi: 10.3390/children6020033

20. C. N.. Epidemiologia del Cancer en la Infancia y la Adolescencia con base en el registro de Cáncer en Niños y Adolescentes. *Cancer Infantil en Mexico*. (15 de abril de 2019).

21. Kohlsdorf M, Anderson L. Psychosocial impact of pediatric cancer on parents: a literature review. Paideia (Ribeirao Preto). 2012 Jan/Apr; 22(51): 119-129. http://dx.doi.org/10.1590/S0103-863X2012000100014

22. Rivera, R. et al. Descriptive Epidemiology in Mexican children with cancer under an open national public health insurance program. BMC Cancer. 2014; 14: 790. doi: 10.1186/1471-2407-14-790

23. Friedrichsdorf,S. et al. Management of breakthrough pain in children with cancer. J Pain Res. 2014; 7: 117–123. **DOI**:https://doi.org/10.2147/JPR.S58862

24. Anghelescu DL, Tesney JM. Neuropathic Pain in Pediatric Oncology: A Clinical Decision Algorithm. Paediatric Drugs. 2019 Apr;21(2):59-70. DOI: 10.1007/s40272-018-00324-4.

25. Zajączkowska R, Kocot-Kępska M, Leppert W, Wrzosek A, Mika J, Wordliczek J. Mechanisms of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *Int J Mol Sci*. 2019;20(6):1451. Published 2019 Mar 22. doi:10.3390/ijms20061451

26. Gupta SN, Gupta VS. Acute Polyneu- ropathy in Children with Acute Lymphocytic Leukemia: Case Report and Systemic Review of the Literature. Neuro Open J. 2014; 1(1): 11-15 http://dx.doi.org/ 10.17140/NOJ-1-103

27. Windsor, R. et al. The Use of Opioids for Treatment of Pediatric Neuropathic Pain. Clin J Pain 2019;35(6):509–514. DOI: 10.1097/AJP.00000000000007

28. Madden, K. et al. Very-low-dose Methadone to treat refractory neuropathic pain in children with cancer. Journal of palliative medicine.2017; 20(11), 1280-1283. DOI: 10.1089/jpm.2017.0098

I. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.

Cronograma de Actividades
Servicio de Medicina del dolor
I.N.P.

Actividades	Ago	Sep	Oct	Nov	Dic	Ene	Feb	Mar	Abr	May
1. Búsqueda bibliográfica										
2.MARCO TEORICO Antecedentes Planteamiento del Problema										
3. Justificación, Objetivos /General y Específicos)										
4. MATERIAL Y METODOS										
5. Plan de análisis										
6. Entrega del protocolo de tesis a grupo académico										
6. Recolección de la información										
7.Procesamiento de la información										
9.Redacción de la Tesis										

10. Presentación de tesis										