



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

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

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

NEURÓLOGO PEDIATRA

PRESENTA:

Dra. Jeannie García Ramos

ASESOR DE TESIS

Dr. Juan C. Hernández Aguilar
Jefe de Servicio Neurología Pediátrica
Hospital Infantil de México Federico Gómez



HOSPITAL INFANTIL *de* MÉXICO
FEDERICO GÓMEZ

Instituto Nacional de Salud

65 AÑOS DE EXCELENCIA EN PEDIATRÍA
Salud para las Nuevas Generaciones

MÉXICO, D.F. AGOSTO 2008



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

AGRADECIMIENTOS

A Dios....

Por darme la vida y permitirme seguir adelante

A mi familia...

Por su amor y apoyo incondicionales para cumplir una meta más

A Félix...

Mi compañero de vida que está siempre a mi lado, gracias por tu amor y apoyo

Al Dr. Hernández...

Por su enseñanza, paciencia y apoyo

A mis maestros...

Por compartir sus conocimientos

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

**ESTUDIO COMPARATIVO DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD
ENTRE GABAPENTINA, OXCARBAZEPINA Y GRUPO CONTROL, EN LA
PROFILAXIS DE LA NEUROPATÍA PERIFÉRICA PROVOCADA POR VINCRISTINA,
EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA CON
SEGUIMIENTO A UN AÑO.**

APROBACIÓN DE TRABAJO DE TESIS

Dra. Yolanda Rocío Peña Alonso
Directora de Enseñanza y Desarrollo Académico

Dr. Aarón Pacheco Ríos
Subdirección de Enseñanza

Dr. Saúl Garza Morales
Jefe del Departamento de Neurología Pediátrica

Dr. Juan C. Hernández Aguilar
Jefe de Servicio de Neurología Pediátrica

ÍNDICE

| | |
|--------------------------------|----|
| Introducción | 5 |
| Planteamiento del problema | 11 |
| Justificación | 12 |
| Hipótesis | 13 |
| Objetivos | 14 |
| Tipo de estudio | 15 |
| Criterios inclusión, exclusión | 16 |
| Metodología | 17 |
| Variables | 20 |
| Método estadístico | 21 |
| Resultados | 22 |
| Tablas | 27 |
| Gráficas | 30 |
| Conclusiones | 33 |
| Bibliografía | 36 |

INTRODUCCIÓN

La leucemia es la causa más frecuente de cáncer en la edad pediátrica(25-35%) seguido por los tumores del Sistema Nervioso Central. . Las Leucemias se clasifican según la estirpe celular de la cual se originan, la Leucemia Linfoblástica Aguda representa el 75% de los casos de leucemias con un pico de incidencia entre los 2 a los 5 años de edad presentándose con mayor frecuencia en el sexo masculino³.

En el protocolo de tratamiento de la leucemia, la vincristina es uno de los medicamentos utilizados.

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

Su mecanismo de acción lo ejerce a través de alterar los microtúbulos que componen el aparato del huso mitótico, facilitando el arresto en metafase en las células en división. Debido a que los microtúbulos están involucrados en muchas funciones no mitóticas como la quimiotaxis, transporte intracelular, procesos secretores y transmisión de señales por receptores puede afectar a células neoplásicas y no neoplásicas en las fases G1 y S del ciclo celular además de la mitosis.

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

una vida media alfa menor a 5 minutos, una vida media beta de 55 minutos y una vida media gama de 23 a 85 horas. Su volumen de distribución es de 8.4 a 3.2 L/kg. Se liga en un 50 a 75% a las proteínas plasmáticas. Hay una pobre penetración a través de la barrera hematoencefálica. La vincristina es metabolizada primariamente en el hígado y es excretada en las heces.

Su metabolismo hepático es mediado principalmente por el citocromo P-450 CYP3A, los metabolitos aparecen rápidamente en la bilis, con sólo el 46.5% de vincristina no metabolizada presente a dos horas. La vincristina tiene la vida media más larga y la depuración más baja de los fármacos alcaloides de la vinca, lo que le da una mayor propensión para producir toxicidad.

La neurotoxicidad periférica es la principal toxicidad de la Vincristina y es la limitante de dosis. Es típicamente acumulativa y su gravedad está relacionada con la dosis total y la duración de la terapia. Es una neuropatía simétrica de predominio sensitivo. Se manifiesta inicialmente como disfunción simétrica sensorial y parestesias, seguida de dolor neurítico, pérdida de los reflejos osteotendinosos; disfunción motora manifestada por pie péndulo, muñeca péndula, paresias y parálisis que se puede desarrollar con tratamiento prolongado. Si no se reduce la dosis, puede presentarse pérdida de fuerza con afectación fundamental de los extensores de la muñeca y dedos junto con los perineales. Con administraciones sucesivas la pérdida de la fuerza puede afectar también a músculos proximales. Estos signos pueden persistir durante meses después de finalizado el tratamiento. Los pacientes también pueden referir dolor óseo, lumbar o de las extremidades^{5,6}.

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

Diversos estudios clínicos prospectivos han mostrado cambios clínicos y electrofisiológicos en niños tratados con vincristina. Ferrante y Savino¹¹ realizaron un estudio longitudinal clínico-electrofisiológico a 6 niños con LLA durante el tratamiento con vincristina y encontraron que en la neuropatía por vincristina las fibras motoras y sensitivas son inicialmente afectadas en los segmentos distales con una progresión centripeta y que hay una relación entre la dosis y duración del tratamiento y los efectos neurotóxicos.

El dolor neuropático ha sido definido por la Asociación Internacional para el estudio del dolor como la primera causa de disfunción del sistema nervioso¹⁴. Este tipo de dolor está dado por el daño neuronal que se puede presentar por: alteraciones metabólicas, tóxicas, mediadas por respuestas inmunes, hereditarias, traumáticas, isquémicas, compresivas e infecciosas.

Los mecanismos que contribuyen a la instauración del dolor neuropático, independientemente si es de origen somático o autónomo, consisten en una cadena de eventos que inician en el Nociceptor, el cuál traduce el estímulo doloroso a través de canales iónicos que producen despolarizaciones de la membrana. Dicha estimulación origina una sensibilización periférica de las neuronas, éstas se hiperpolarizan, disminuyen su umbral de acción reaccionando ante estímulos de menor intensidad. Se piensa que ésta disminución del umbral produce una sensibilización periférica que está en relación con el proceso inflamatorio perineural que se produce, ya que se liberan a nivel local, mediadores de la respuesta inflamatoria particularmente el COX-2 que actúa específicamente sobre receptores EP los cuales activan la fosforilasa del AMPc, fosforilando canales de sodio y activándolos, haciendo hiperexcitable la terminal nerviosa. El mantenimiento de esta sensibilización produce una alteración de la excitabilidad principalmente en neuronas sensitivas haciendo que otros canales iónicos se involucren y contribuyan a la hiperexcitabilidad como los canales de Potasio y de Calcio tipo N.

La sensibilización central es otro de los mecanismos y consiste en un proceso complejo que ocurre en el cerebro, donde juega un papel preponderante el receptor de NMDA (n-metil-d aspartato) el cual mediante su fosforilación por una tirosina-kinasa produce un incremento de los

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

Independientemente del origen de la neuropatía ya sea infecciosa, vascular o idiopática se han realizado varios protocolos de tratamientos de la fase sintomática donde se incluyen fundamentalmente los antidepresivos tricíclicos y los anticonvulsivantes de primera generación como la carbamazepina, la difenilhidantoína y el ácido valproico no obstante últimamente se han incluido los anticonvulsivantes de segunda generación como el Topiramato, la Lamotrigina y la Gabapentina cuyos mecanismos de acción se basan en la modificación de la actividad del glutamato, sodio, calcio y GABA demostrando menos efectos colaterales indeseados¹⁴.

Gabapentina es un análogo del GABA (Ácido Gamma amino Butírico) que pertenece a la clase de los anticonvulsivantes y fue aprobado por la FDA en diciembre de 1993 para el tratamiento de la neuralgia post-herpética y epilepsia parcial refractaria²¹. El mecanismo de acción por el cual produce mejoría del dolor neuropático es incierto pero se piensa que juega un papel en la modulación del funcionamiento de los canales de calcio a nivel de la médula espinal en los procesos de alteración de la excitabilidad, antes descritos y a nivel de la desinhibición central por la reinstauración de la actividad de las vías inhibitorias de los tractos descendentes por aumento en

la concentración de GABA en el cerebro demostrando una potente actividad antialodínica principalmente en modelos experimentales en animales¹⁶. Es un fármaco que no se une a proteínas, no se afecta su absorción por alimentos siendo ésta limitada a dosis elevadas; tiene una vida media 5-7hrs y su eliminación es renal sin cambios. Ha demostrado excelente seguridad y tolerancia con una cantidad mínima de efectos colaterales entre los que destacan la somnolencia y la debilidad en el 20% de los casos. Dentro de sus efectos adversos, podemos citar efectos dosis dependientes: somnolencia, mareo, ataxia, fatiga, nistagmo, cefalea, temblor, diplopía, náusea, vómito, labilidad emocional, problemas conductuales, hiperactividad; idiosincrásicos: leucopenia. No se han descrito interacciones medicamentosas con vincristina, ni con otras drogas antiepilépticas.

La Carbamazepina, otro de los medicamentos ampliamente utilizados en el tratamiento de la neuropatía periférica de diversos orígenes también pertenece a la clase de los antiepilépticos y fue aprobado por la FDA en marzo de 1968 para el tratamiento de neuralgias como la del trigémino y la glossofaríngea; y en 1974 para el tratamiento de la epilepsia (crisis parciales y generalizadas). Tiene una estructura química relacionada con los antidepresivos tricíclicos (5H-dibenzil(bf)azepine-5-carboxamida). Su mecanismo de acción es desconocido para el control del dolor neurítico, pero se piensa que reduce la respuesta de los reflejos post-sinápticos a nivel bulbar y deprime los potenciales talámicos probablemente por modificación en la actividad de los canales de sodio. Se fija a los canales de sodio durante su inactivación rápida, cuando la neurona está despolarizada, y los bloquea de forma dependiente de voltaje y de uso. Farmacocinéticamente se une a proteínas en el 76%, con una vida media de 12 a 17 horas y con un metabolismo hepático predominantemente a través del citocromo P 450 3A4. Su metabolito activo es el 10-11 epóxido (responsable de la toxicidad). No se han reportado interacciones medicamentosas con vincristina, pero puede incrementar los niveles de otros agentes quimioterapéuticos como el Cisplatino y la Daunorrubicina. Sus efectos adversos incluyen dosis dependientes: somnolencia,

diplopia, cefalea, ataxia, oftalmoplejía; idiosincrásicos: arritmias, movimientos anormales, hiponatremia.

Al igual que la carbamazepina la Oxcarbazepina se ha utilizado como agente anticonvulsivante y recientemente como tratamiento coadyuvante para procesos neuropáticos. Aprobado por la FDA en enero del 2000. Su fórmula química es el 10,11- Dihydro – 10 – oxo - 5H – dibenz [b,f] azepine-5-carboxamide. Su actividad farmacológica es a través del 10-monohidroximetabolito de oxcarbazepina (MHD). Se absorbe casi completamente por vía gastrointestinal, esta absorción no se afecta por alimentos. Estudios electrofisiológicos indican que produce un bloqueo de canales de sodio voltaje dependientes estabilizando la hiperexcitabilidad de las membranas neuronales con disminución de la propagación de impulsos sinápticos. Adicionalmente aumenta la conductancia del potasio y modula la actividad de los canales de calcio de alto voltaje que contribuyen al efecto anticonvulsivante del fármaco. La vida media del MHD es de 9 horas con una unión a proteínas del 40% principalmente a la albúmina. Se metaboliza casi completamente y de inmediato por reducción citosólica enzimática, glucuronizada en el hígado y oxidada en menos del 4%, siendo excretada por el riñón en el 95%. El efecto adverso más importante es la hiponatremia (< 125 mg/dL). Los efectos adversos más comunes se observan en el 5% de los casos siendo dosis dependiente: cansancio, mareo, cefalea, ataxia; idiosincrásicos: rash, hepatitis, artritis, eosinofilia y fiebre.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La leucemia linfoblástica es el cáncer más frecuente en los niños; su tratamiento implica el uso protocolizado de varios agentes quimioterapéuticos incluyendo la vincristina. Hasta el 70% de los niños a los que se les administra presentan neuropatía como efecto adverso; recibiendo en todos los casos tratamiento paliativo y no preventivo. Dada esta situación se plantea la pregunta: ¿Podemos disminuir el grado frecuencia de neuropatía periférica con la utilización de oxcarbazepina, gabapentina en pacientes pediátricos en tratamiento con vincristina con LLA?

JUSTIFICACIÓN

La neuropatía por vincristina es un efecto adverso que se presenta con frecuencia (30 a 75%) en los pacientes en tratamiento por Leucemia Linfoblástica Aguda, ésto implica atención hospitalaria frecuente y en ocasiones hasta disminución en la dosis de vincristina. Por ello en este estudio intentamos determinar la eficacia y seguridad del tratamiento profiláctico de éste tipo de neuropatía, con el uso de medicamentos como Oxcarbazepina y Gabapentina y así poder atrasar ó evitar la aparición de la neuropatía, mejorar la calidad de vida de los pacientes y reducir los costos hospitalarios.

HIPÓTESIS

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

OBJETIVO GENERAL

Determinar la eficacia y seguridad de gabapentina y oxcarbazepina comparado con grupo control en la profilaxis de la neuropatía periférica provocada por vincristina, en pacientes con leucemia linfoblástica aguda.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Determinar la eficacia y seguridad del uso de Gabapentina en la prevención de neuropatía periférica por vincristina en pacientes con LLA.
2. Determinar la eficacia y seguridad del uso de Oxcarbazepina en la prevención de neuropatía periférica por vincristina en pacientes con LLA.
3. Evaluar las modificaciones en la valoración neurológica (escala de neuropatía de la OMS) de los pacientes pediátricos con Leucemia Linfoblástica Aguda tratados con vincristina.
4. Evaluar las modificaciones en los estudios de conducción nerviosa de los pacientes pediátricos con Leucemia Linfoblástica Aguda tratados con vincristina.

MÉTODO

Tipo de estudio: Estudio piloto controlado, aleatorio, abierto.

Universo de estudio:

El estudio se realizó en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, D.F, México en el período comprendido entre Junio 2007 y Junio 2008.

Población: niños 1-16 años de edad con diagnóstico de LLA del servicio de Oncología Pediátrica del HIMFG.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Pacientes con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda de primera vez, que no hayan recibido ningún esquema de quimioterapia.
2. Pacientes entre 1 y 16 años.
3. Ambos sexos.
4. Pacientes con carta de autorización firmada por el padre o tutor.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

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

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

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

MATERIAL Y MÉTODOS

PERIÓDO DE SELECCIÓN

Una vez realizado el diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda (LLA), se realizó la historia clínica y el examen físico. En quienes cumplieron los criterios de inclusión, se llenaron los formularios de captación de datos. Se les realizó Estudios de Conducción Nerviosa una semana antes del inicio de la quimioterapia.

PERIÓDO DE TRATAMIENTO

Los pacientes se asignaron de forma aleatoria a uno de los tres grupos de estudio.

Grupo A: No recibió tratamiento profiláctico

Grupo B: Recibió Gabapentina 600mg/día VO (10-25kg) y 900mg/día VO (> 25kg)

Grupo C: Recibió Oxcarbazepina 600mg/día VO (10-25kg) y 900 mg/día (> 25kg)

Las dosis de los fármacos se ajustó de acuerdo al peso de los pacientes con el fin de recibir una dosis promedio de 20mg/kg/día.

PERIÓDO DE SEGUIMIENTO

Se realizaron estudios de conducción nerviosa a todos los pacientes una semana antes de iniciar la quimioterapia, uno, cuatro y 12 meses después.

Las pruebas que se realizaron fueron determinación de amplitud, latencia y velocidad de conducción del nervio sural (sensitivo), peroneo (motor) y tibial.

Se realizó la valoración clínica neurológica (escala de valoración para neuropatía de OMS) antes de iniciar la quimioterapia y después cada mes por 12 meses.

En la valoración de la neuropatía se utilizó la escala de valoración de la Organización Mundial de la Salud:

0 cuando es normal

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

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

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

4 cuando el paciente presenta incapacidad física.

DEFINICIONES OPERACIONALES

Neuropatía: La definimos como alteración en el estudio de conducción nerviosa ya sea axonal ó desmielinizante.

Daño axonal: disminución de la amplitud en base al valor para cada nervio. Nervio peroneo debe ser mayor a 3mV, nervio tibial mayor a 5mV y nervio sural mayor a 12mV.

Daño desmielinizante: incremento de la latencia a más 130% y disminución de la velocidad de conducción más de 30%.

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

1. Funciones Mentales, Personalidad, conducta, estado de ánimo, lenguaje.
2. Nervios craneales, incluyendo la valoración de los órganos de los sentidos.

3. Función motora: trofismo muscular, tono (hipertónico o hipotónico), Reflejos Osteotendinosos (+:disminuidos, ++ normales, +++ aumentados, ++++ clonus asociado), y Fuerza Muscular (0: sin movimiento, 1:trazas de movimiento, 2: no vence la gravedad, 3: vence la gravedad sin resistencia, 4: vence la gravedad con resistencia leve a moderada, 5: vence la gravedad y gran resistencia), distinguiendo si se encuentran alteraciones de Lesión de Neurona Motora Superior o Lesión de Neurona Motora Inferior.
4. Sensibilidad propioceptiva (posición y vibración) y esteroceptiva (tacto y temperatura).
Dolor articular u óseo.
5. Reflejos patológicos (clonus, Babinski) y sucedáneos
6. Marcha
7. Pruebas Cerebelosas (nistagmo, metría, diadococinesia)
8. Signos Meníngeos
9. Alteraciones vasculares o estigmas neurocutáneos.

VARIABLES

Variable Dependiente:

1. Estudios Electrofisiológicos

- Velocidad de conducción nerviosa.

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

- Amplitud.

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

- Latencia

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

2. Síntomas Clínicos de alteración de nervio periférico.

Variable independiente:

Uso de gabapentina, oxcarbazepina en pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda en tratamiento con vincristina.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizaron tres métodos:

- 1.- Estadística descriptiva: se obtuvieron medidas de tendencia central y dispersión de las variables en escala continua así como frecuencia relativas de las variables categóricas.
- 2.- Exploración de la distribución de variables numéricas por medio de gráficos y pruebas de normalidad.
- 3.- Estadística inferencial: La comparación entre grupos de tratamiento se realizó mediante tablas de contingencia usando la prueba X^2 para las variables de afección y manifestaciones clínicas.

RESULTADOS

Estadística descriptiva general

Se incluyeron 42 pacientes con edades entre 1 y 16 años, con una media de 9.1 años, 15 correspondientes al grupo control, 14 al grupo de gabapentina y 13 al grupo con profilaxis de oxcarbamazepina. 24 fueron masculinos (57.1%) y 18 femeninos (42.8%).

Se realizaron estudios de neuroconducción con amplitud de respuesta motora, latencia y velocidad de conducción para los nervios cubital, mediano, tibial, peroneo y sural. Los nervios peroneo y sural fueron los más afectados en 11 (26.1%) y 13 (30.9%) pacientes respectivamente. El menos afectado fue el nervio tibial con 3 pacientes (7.1%).

Se describirá más adelante el tipo de daño, axonal, desmielinizante ó mixto, por grupo y las manifestaciones clínicas. En términos generales y cubriendo el total los pacientes los síntomas más comunes fueron el dolor en 16 pacientes (39%) y la disminución de la fuerza en 18 pacientes (42.8%) seguido de hiporreflexia en 3 casos (7.1%), 8 eran asintomáticos (19%).

El daño observado fue axonal en 14 pacientes (40%), desmielinizante en 6 pacientes (31.5%) y mixto en 6 pacientes (31.5%).

En ninguno de los pacientes se observaron efectos adversos atribuibles a los fármacos utilizados

ANÁLISIS POR GRUPOS

GRUPO CONTROL

Se analizaron 15 pacientes en el grupo control, se realizaron estudios de conducción nerviosa considerando los valores de amplitud, latencia y velocidad de conducción una semana desviaciones estándar de dichas mediciones por cada nervio afectado (sural, peroneo y tibial).

Para el nervio sural, se observó una amplitud inicial de 14_mV y una final 11.7_m con DE 2; latencia inicial de 2.7mseg y final de 3.4mseg DE 1.54 y una velocidad de conducción inicial de 46.2m/seg. y final de 44.2m/seg. (Tabla 1).

En el nervio peroneo la amplitud inicial se reportó en 4.8mV y la final en 3.9mV con DE 1.8; latencia inicial 3.9mseg y final 4.6mseg DE 1.6; velocidad de conducción inicial 46m/seg, final 44m/seg. (Tabla 1).

Nervio tibial se observó amplitud inicial 6mV final de 5.2mV, DE1.1. Latencia inicia de 4.1mseg. y final de 4.16mseg. DE 0.3. Velocidad de conducción inicial 46.8m/seg y final de 47.2m/seg. (Tabla 1).

La afección del nervio sural se observó en 7 pacientes (46.6%) de los cuales 5 presentaron daño axonal (71%) y 2 daño desmielinizante (28.5%). En el caso del nervio peroneo, la afección se observó en 8 pacientes (53.3%); 5 con daño axonal (62%), 2 desmielinizante (25%) y uno con daño mixto (12.5%). La afección del nervio tibial sólo se observó en 3 paciente (20%) y fue en todos de tipo axonal. (Tabla 4).

En este grupo 10 pacientes presentaron disminución de la fuerza muscular (66.6%), 6 presentaron dolor (40%) y 2 pérdida de REM (13%). (Tabla 5).

GRUPO GABAPENTINA

Se analizaron 14 pacientes. Para el nervio sural, se observó una amplitud inicial de 13.8mV y una final 12.7m con DE 1.9; latencia inicial de 2.6mseg y final de 2.8mseg DE 0.2 y una velocidad de conducción inicial de 48.1m/seg. y final de 46.3m/seg. (Tabla 2).

En el nervio peroneo la amplitud inicial se reportó en 5.3mV y la final en 4.7mV con DE 1.4; latencia inicial 3.7mseg y final 4.7mseg DE 1.8; velocidad de conducción inicial 47.4m/seg. final 44.5m/seg. (Tabla 2).

Nervio tibial se observó amplitud inicial 6.8mV final de 6.6mV, DE1.2. Latencia inicia de 4mseg. y final de 4.4mseg. DE 1.3. Velocidad de conducción inicial 47.7m/seg y final de 46m/seg. (Tabla 2).

La afección del nervio sural se observó en 4 pacientes (28.5%) de los cuales todos fueron por daño axonal. En el nervio peroneo, la afección se observó en 5 pacientes (35.7%); 2 con daño axonal (40%) y 3 desmielinizante (60%). La afección del nervio tibial sólo se observó en un paciente (7%) y fue de tipo desmielinizante. (Tabla 4).

En este grupo 5 pacientes presentaron disminución de la fuerza muscular (36%) y 4 presentaron dolor (28.5%). (Tabla 5).

GRUPO OXCARBAZEPINA

Se analizaron 13 pacientes. Para el nervio sural, se observó una amplitud inicial de 14.9mV y una final 12.1m con DE 0.5; latencia inicial de 3.5mseg y final de 3.2mseg DE 1.5 y una velocidad de conducción inicial de 47m/seg. y final de 44.3m/seg. (Tabla 3).

En el nervio peroneo la amplitud inicial se reportó en 5.8mV y la final en 4.4mV con DE 1.7; latencia inicial 3.6mseg y final 4.4mseg DE 1.9; velocidad de conducción inicial 47.2m/seg, final 44.8m/seg. (Tabla 3).

Nervio tibial se observó amplitud inicial 6.7mV final de 6.3mV, DE 0.9. Latencia inicia de 3.8mseg. y final de 4.5mseg. DE 2. Velocidad de conducción inicial 48.7m/seg. y final de 46.6m/seg. (Tabla 3).

La afección del nervio sural se observó en 6 pacientes (46%) de los cuales 4(66%) fueron por daño axonal, uno por daño desmielinizante (16.6%) y otro más por daño mixto (16.6%). En el nervio peroneo, la afección se observó también en 6 pacientes (46%); 4 con daño axonal (66%) y 2 desmielinizante (33%). La afección del nervio tibial se observó en 2 pacientes (15%) de tipo desmielinizante. (Tabla 4).

En este grupo 5 pacientes presentaron disminución de la fuerza muscular (38.4%), 5 presentaron dolor (38.4%) y 5 disminución de los reflejos (38.4). (Tabla 5).

Al comparar los grupos por estadística inferencial utilizando la prueba de X_2 para las variables de afección y manifestaciones clínicas, los valores obtenidos fueron: Afección de nervio sural $X_2 = 0.031$; nervio peroneo $X_2 = 0.67$ y para nervio tibial $X_2 = 0.097$. (Tabla 4).

Al comparar el grupo control con el grupo de oxcarbazepina en las variables de afección tomando en cuenta cuantos pacientes habían presentado datos neurofisiológicos de neuropatía ya sea por daño axonal ó desmielinizante, encontramos diferencia significativa con $X_2 = 0.007$. (Tabla 6).

Para las manifestaciones clínicas obtuvimos comparando el grupo control con el grupo de gabapentina obtuvimos $X_2 = 0.031$ que es un valor significativo. (Tabla 7).

T A B L A S

Tabla 1. Estudios de Conducción Nerviosa. Grupo Control

| NERVIO VARIABLES | SURAL MEDIA (DE) | PERONEO MEDIA (DE) | TIBIAL MEDIA (DE) |
|---------------------|------------------------|--------------------------|----------------------|
| A inicial | 14 (1.33) | 4.8 (1.14) | 6.08 (0.86) |
| A 1mes | 12.8 (2.06) | 4.26 (1.43) | 5.74 (1.14) |
| A 4meses | 11.9 (2.17) | 4.08 (1.51) | 5.39 (1.22) |
| A 12meses | 11.7 (2.04) | 3.9 (1.83) | 5.29 (1.18) |
| L inicial | 2.7 (0.38) | 3.94 (0.7) | 4.12 (0.43) |
| L 1mes | 3.04 (0.95) | 4.08 (4.08) | 4.12 (0.38) |
| L 4meses | 3.3 (1.35) | 4.31 (1.18) | 4.14 (0.4) |
| L 12meses | 3.4 (1.54) | 4.69 (1.63) | 4.16 (0.3) |
| VCinicial | 46.2 (3.85) | 46 (5.6) | 46.86 (2.13) |
| VC 1mes | 46.1 (4.47) | 45.6 (5.8) | 46.86 (2.35) |
| VC 4meses | 45.6 (4.8) | 44.6 (6.29) | 46.33 (1.91) |
| VC12meses | 44.2 (6.28) | 44 (6.12) | 47.2 (2.24) |

A:amplitud(mV) L:latencia(mseg) VC:velocidad de conducción(m/seg)

Tabla 2. Estudios de Conducción Nerviosa. Grupo Gabapentina

| NERVIO VARIABLES | SURAL MEDIA (DE) | PERONEO MEDIA (DE) | TIBIAL MEDIA (DE) |
|---------------------|------------------------|--------------------------|----------------------|
| A inicial | 13.8 (1.16) | 5.32 (1.06) | 6.87 (1.21) |
| A 1mes | 12.82 (1.65) | 4.74 (1.27) | 6.69 (1.19) |
| A 4meses | 12.85 (1.83) | 4.65 (1.36) | 6.56 (1.19) |
| A 12meses | 12.7 (1.98) | 4.7 (1.4) | 6.6 (1.22) |
| L inicial | 2.66 (0.3) | 3.77 (0.57) | 4 (0.52) |
| L 1mes | 2.67 (0.38) | 4.39 (1.43) | 4.33 (1.2) |
| L 4meses | 2.79 (0.27) | 4.57 (1.65) | 4.35 (1.25) |
| L 12meses | 2.83 (0.2) | 4.76 (1.84) | 4.46 (1.32) |
| VCinicial | 48.14 (2.03) | 47.42 (3.81) | 47.78 (3.04) |
| VC 1mes | 48 (2.63) | 45.92 (4.69) | 46.92 (3.31) |
| VC 4meses | 47.35 (2.7) | 44.57 (5.93) | 46.57 (3.85) |
| VC12meses | 46.35 (2.8) | 44.57 (6.13) | 46.14 (3.5) |

A: amplitud(mV) L: latencia(mseg) VC:velocidad de conducción(m/seg)

Tabla 3. Estudios de Conducción Nerviosa. Grupo Oxcarbazepina

| NERVIO VARIABLES | SURAL MEDIA (DE) | PERONEO MEDIA (DE) | TIBIAL MEDIA DE) |
|---------------------|---------------------|-----------------------|---------------------|
| A inicial | 14.92 (1.49) | 5.85 (0.64) | 6.7 (1.06) |
| A 1mes | 12.89 (2.21) | 4.77 (1.46) | 6.43 (1.03) |
| A 4meses | 12.41 (1.99) | 4.44 (1.74) | 6.45 (0.99) |
| A 12meses | 12.18 (1.73) | 4.45 (1.7) | 6.35 (0.93) |
| L inicial | 2.5 (0.57) | 3.66 (0.77) | 3.83 (0.75) |
| L 1mes | 3.26 (1.44) | 4.3 (1.3) | 4.47 (1.62) |
| L 4meses | 3.4 (1.48) | 4.26 (1.73) | 4.65 (1.88) |
| L 12meses | 3.26 (1.51) | 4.46 (1.96) | 4.58 (2.06) |
| VCinicial | 47.07 (2.81) | 47.23 (3.26) | 48.76 (3.16) |
| VC 1mes | 44.46 (3.71) | 45.3 (4.26) | 47.3 (4.38) |
| VC 4meses | 44.07 (4.13) | 44.84 (5.03) | 46.92 (5.12) |
| VC12meses | 44.3 (4.97) | 44.84 (5.41) | 46.69 (5.55) |

A:amplitud(mV) L:Latencia(mseg) VC:Velocidad de conducción(m/seg)

Tabla 4. Comparación intergrupar de Afección Nerviosa

| DAÑO | CTRL | GABA | OXC | TOTAL(%) | CTRL | GABA | OXC | TOTAL(%) | CTRL | GABA | OXC | TOTAL(%) |
|---------|-----------------------------|------|-----|----------|-----------------------------|------|-----|-----------|-----------------------------|------|-----|----------|
| AXONAL | 5 | 5 | 4 | 13 (31%) | 5 | 2 | 4 | 11 (26%) | 3 | 0 | 0 | 3 (7%) |
| DESMIEL | 2 | 0 | 1 | 3 (7%) | 2 | 3 | 2 | 7 (16.6%) | 0 | 1 | 2 | 3 (7%) |
| MIXTO | 0 | 0 | 1 | 1 (2%) | 1 | 0 | 0 | 1 (2.4%) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| NORMAL | 8 | 10 | 7 | 25 (59%) | 7 | 9 | 7 | 23 (23%) | 12 | 13 | 11 | 36 (86%) |
| | NERVIO SURAL | | | | NERVIO PERONEO | | | | NERVIO TIBIAL | | | |
| | X₂ = 0.31 | | | | X₂ = 0.67 | | | | X₂ = 0.09 | | | |

Tabla 5. Comparación intergrupar de Manifestaciones Clínicas

| DATOS CLINICOS | CONTROL | GABAPENTINA | OXCARBAZEPINA | TOTAL(%) |
|----------------|----------|-------------|---------------|------------|
| DISM FUERZA | 10 (56%) | 5 (35%) | 5 (33%) | 20 (47.6%) |
| DOLOR | 6 (40%) | 4 (28%) | 5 (33%) | 15 (35.7%) |
| DISM REM | 2 (3%) | 0 | 5 (33%) | 7 (17%) |

Tabla 6. Comparación entre grupo control y grupo con oxcarbazepina.

| COMPROMISO NEUROFISIOLOGICO | CONTROL | OXCARBA | TOTAL |
|-----------------------------|---------|---------|-------|
| POSITIVO | 7 | 6 | 13 |
| NEGATIVO | 8 | 7 | 15 |
| TOTAL | 15 | 13 | 28 |

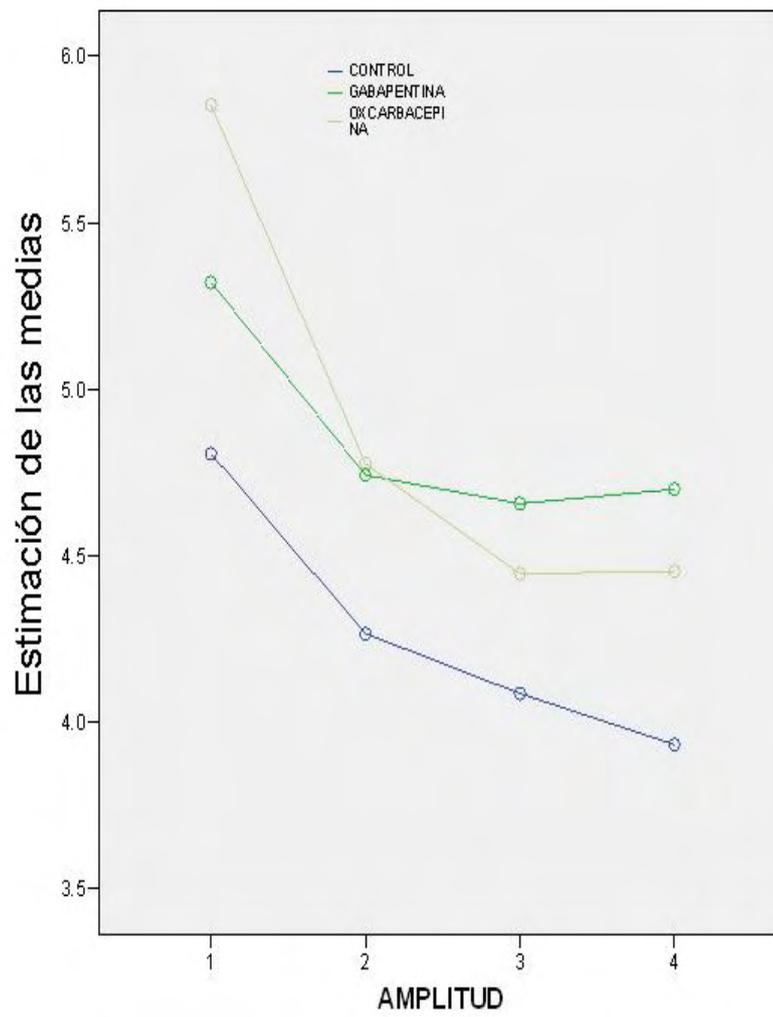
X² = 0.007

Tabla 7. Comparación entre grupo control y grupo con gabapentina.

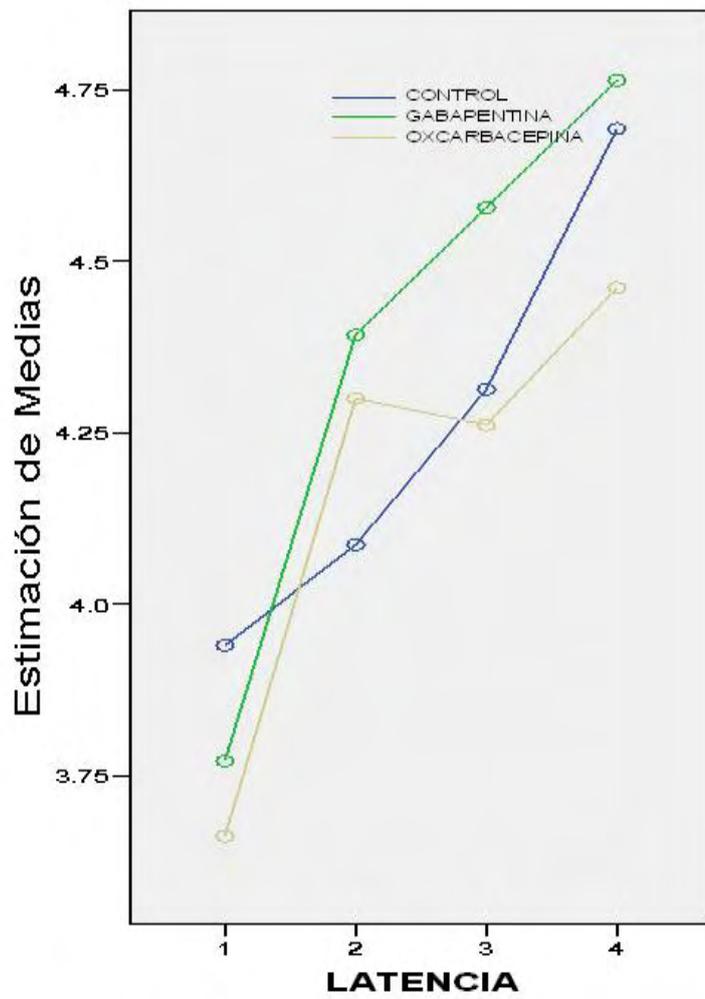
| COMPROMISO CLINICO | CONTROL | GABA | TOTAL |
|--------------------|---------|------|-------|
| POSITIVO | 5 | 6 | 11 |
| NEGATIVO | 5 | 7 | 12 |
| TOTAL | 10 | 16 | 26 |

X² = 0.031

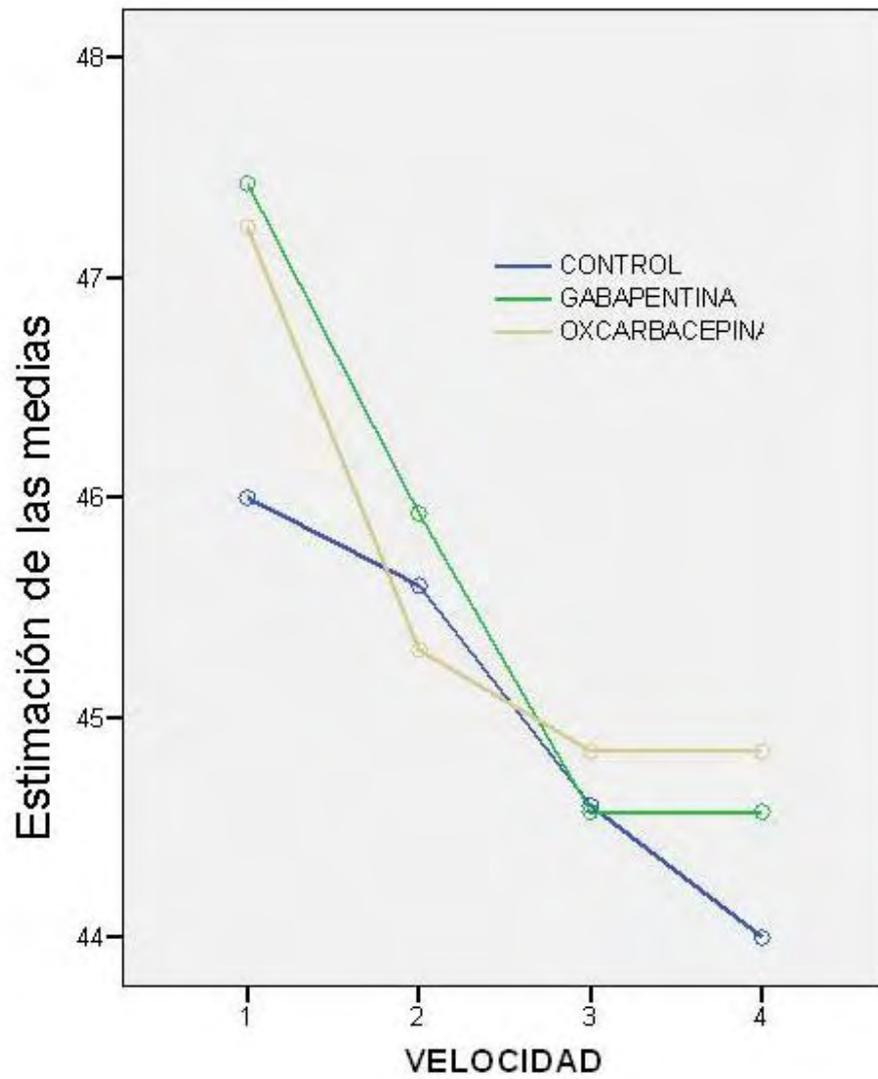
GRÁFICA DE AMPLITUD PARA CADA GRUPO



GRÁFICA DE LATENCIA PARA CADA GRUPO



GRÁFICA DE VELOCIDAD DE CONDUCCIÓN



CONCLUSIONES

Se realizó un ensayo clínico comparativo con mediciones de neuroconducción (amplitud, latencia y velocidad de conducción), de forma basal y posterior al tratamiento con vincristina, uno, 4 y 12 meses después para intentar establecer la probabilidad de iniciar tratamiento profiláctico con gabapentina / oxcarbazepina contra neuropatía periférica a niños con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda, a quienes se les administra vincristina en su tratamiento de inducción a la remisión.

Nuestros datos clínicos concuerdan con el estudio de Reinders-Messelink, 2000; encontrando principalmente dolor, disminución de fuerza muscular e hiporreflexia. La amplitud de respuesta motora en el nervio peroneo es la función más afectada, ocurre hasta en 82.7% de los casos independientemente de grupo del que se trate. A diferencia, en nuestros pacientes los nervios más afectados fueron el sural seguido del peroneo con mucho menor alteración en nervio tibial.

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

Estudios realizados por Nicholson, 2000; Rowbotham, 1998; Backomja, 2002; en neuropatías de diversos orígenes con manejo sintomático con medicamentos variados, ninguno

describe uso profiláctico ni control neurofisiológico comparativo, previo a la aparición de los síntomas clínicos, datos electrofisiológicos realizados en nuestro hospital.

Podemos establecer ante los datos colectados de alteración en los estudios de conducción nerviosa, en forma comparativa entre los tres grupos, una diferencia que no es estadísticamente significativa comparando las medias iniciales y finales de nuestras variables a estudiar, lo que se demuestra en las gráficas de estas tres variables. Comprueba no sólo no que existen variaciones significativas antes y después de la administración de vincristina, y que esta variación no se modifica con la profilaxis, al menos no en los grupos de pacientes estudiados.

En cambio podemos describir que las variaciones entre las afecciones nerviosas; por separado y en porcentajes pareciera que los pacientes en profilaxis con oxcarbazepina presentan menor daño tanto axonal como desmielinizante. Al hacer la comparación entre grupo control y oxcarbazepina, hubo diferencia estadísticamente significativa con una $X^2 = 0.007$. Lo mismo se observó en cuanto a las manifestaciones clínicas; en el grupo con profilaxis de gabapentina, los porcentajes también fueron menores; y también obtuvimos diferencia estadísticamente significativa lo que hace pensar que la profilaxis con gabapentina/oxcarbazepina pudiera proteger de la neuropatía, al menos manifiesto de forma clínica lo cual mejoraría la calidad de vida de nuestros pacientes.

Sin embargo, la evaluación de estas manifestaciones, aunque utilizando la escala de la OMS, se considera subjetiva; lo ideal es tener diferencias estadísticamente significativas en los resultados de estudios objetivos como es el caso de las variables de los estudios de conducción nerviosa.

Otro punto importante de discusión es el constante abandono del tratamiento ya que se trata de pacientes crónicos los cuales durante el curso de su enfermedad presentan múltiples complicaciones (hospitalización en terapia intensiva, ayuno, inestabilidad hemodinámica) que impiden continuar con el tratamiento.

El hecho de no encontrar diferencias estadísticamente significativas en todas nuestras mediciones únicamente permite concluir que no se tiene evidencia suficiente para demostrar que hay un efecto

profiláctico del tratamiento. Pudiendo establecer que se necesita un estudio con una muestra mayor la cual puede ser calculada con este estudio.

Nuestros resultados servirán de base para estudios posteriores en donde queramos corroborar la significancia clínica y estadística para la utilización de profilaxis con gabapentina principalmente de forma definitiva, así como evolución clínica en pacientes a quienes se les expongan a vincristina durante el tratamiento de leucemia linfoblástica aguda.

BIBLIOGRAFÍA

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

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