

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

SECRETARIA DE SALUD

HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

DIVISIÓN DE PEDIATRÍA

Facultad de Medicina



TITULO DE LA TESIS

“ Encefalopatía Posterior Reversible en pacientes con Leucemia Linfooblástica Aguda secundaria a administración de Metotrexate”

TESIS QUE PRESENTA LA DRA.
MIRIAM DURÁN MUÑOZ

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA

ASESOR:
DRA. MARTHA MARGARITA VELAZQUEZ AVIÑA

MÉXICO, D.F. AGOSTO 2012



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO
DIVISION DE ENSEÑANZA

h.c. Castillo

DR. CARLOS VIVEROS CONTRERAS
TITULAR DE LA UNIDAD DE ENSEÑANZA

Castillo

DR. JOGE ALBERTO DEL CASTILLO MEDINA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO DE
ESPECIALIZACION EN PEDIATRIA

Aviña

DRA. MARTHA M. VELAZQUEZ AVIÑA
ASESOR DE TESIS

Peñaloza

DR. JOSE GABRIEL PEÑALOZA GONZALEZ
JEFE DEL SERVICIO DE ONCOLOGIA PEDIÁTRICA

REGISTRO DE PPROTOCOLO NUM.
HJM 2097/12-R

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a Dios por guiar siempre mis pasos, enaltecer mi mente y corazón, por poner en mi camino a todas aquellas personas que sin su apoyo no estaría pisando un peldaño más en el transcurso de mi carrera, el cual no ha sido sencillo.

A mis padres porque son el muro más fuerte que me sostiene, siempre impulsándome a alcanzar mis sueños y metas, con apoyo incondicional en todo momento, por no permitirme caer en los momentos más difíciles, enseñarme a salir adelante, a ser firme en mis decisiones sin importar los obstáculos que se presenten y fortalecerme con sabias palabras de aliento, con sus consejos y valores,

A mi hermano Edgar quien ha estado presente en todo momento, aplaudiendo mis logros, y apoyándome con su cariño, por ser ejemplo de perseverancia y constancia.

A mi novio Erick ya que me ha dado su amor desinteresado, ayudándome en esta etapa de mi vida profesional, por creer en mí, apoyarme y compartir su tiempo conmigo en los momentos buenos y difíciles.

A mis abuelos que donde quiera que se encuentren se que guían mi camino y cuidan mis pasos en todo momento.

A mis maestros, aquellos que han compartido sus experiencias, conocimientos, por motivarme a ser mejor en todo momento y que con su sabiduría han sido una pieza indispensable en mi formación como Pediatra.

A mi asesora de tesis Dra. Martha Velazquez, por ser ejemplo de compromiso, por brindarme su confianza y apoyo, porque sin ella, sin su guía, la realización de este proyecto no hubiera sido posible.

DEDICATORIA

Dedico este proyecto, que marca el principio y fin de mi formación y largo camino como Pediatra, a mis Padres, por ser el pilar que me sostiene, por confiar en mis desiciones y darme su amor tendiéndome la mano siempr para superarme.

Miriam Durán Muñoz.

INDICE

I.	Resumen.....	1
II.	Marco Teórico.....	2
II.I	Definición.....	3
II.II	Farmacodinamia.....	3
II.III	Farmacocinética.....	4
II.IV	Vía de administración.....	5
II.V	Diagnóstico.....	9
II.VI	Tratamientos propuestos.....	10
III.	Protocolo.....	12
III.I	Planteamiento del problema.....	12
III.II	Justificación.....	12
III.III	Objetivo general.....	13
III.IV	Objetivos específicos.....	13
III.V	Hipótesis.....	13
III.VI	Tamaño de muestra.....	13
III.VII	Diseño del estudio.....	14
III.VIII	Material y métodos.....	14
III.IX	Criterios de inclusión.....	14
III.X	Criterios de exclusión.....	14
III.XI	Estadística.....	15
IV.	Definición operacional.....	15
V.	Cronograma.....	16
VI.	Resultados.....	17
VII.	Discusión.....	20
VIII.	Bibliografía.....	24

I. RESUMEN

El metotrexate es el antimetabolito más ampliamente utilizado en las enfermedades oncológicas en edad pediátrica. El tratamiento consta de las fases de inducción, intensificación, mantenimiento, profilaxis a sistema nervioso central. Se utiliza a dosis altas en los protocolos de tratamiento para leucemia linfoblástica aguda y se administra vía oral, intravenosa e intratecal, dependiendo de la fase del tratamiento. Debido a esto, los efectos secundarios pueden ser: mielosupresión, gastrointestinales, renales y neurológicos, siendo este último uno de los efectos colaterales más estudiados en las últimas dos décadas, teniendo como entidad a la encefalopatía posterior reversible (ERP), desconociendo aun la fisiopatología; sin embargo, hay teorías propuestas por algunos autores. OBJETIVO: Siendo las leucemias linfoblástica agudas un problema de salud pública, y considerando que los pacientes son más susceptibles a complicaciones que incrementan de manera significativa la mortalidad y morbilidad en nuestro Hospital, nos hemos dado a la tarea de investigar la epidemiología de la encefalopatía reversible posterior secundaria a la administración de metotrexate en leucemia aguda linfoblástica. METODO: El presente estudio se realizara de octubre 2004 a diciembre 2011 en el Hospital Juárez de México, en el servicio de Oncología pediátrica. Se ingresarán a todos los pacientes con diagnóstico de leucemia aguda linfoblástica que tras administración de metotrexate presenten síntomas neurológicos sin otra causa que lo justifique en las siguientes dos semanas de su aplicación. RESULTADOS: Se realizara estadística descriptiva de la muestra y de los hallazgos clínicos calculándose medias y sus diferentes desviaciones típicas. Los datos se recogerán en tabla de Excel y los cálculos estadísticos en el programa SPSS para Windows.

II. MARCO TEORICO

El metotrexate es el antimetabolito mas ampliamente utilizado en las enfermedades oncológicas en edad pediátrica. Es efectivo en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA), la cual es la neoplasia más frecuente en la infancia, constituyendo el 80% de todas las leucemias agudas de la edad pediátrica. La supervivencia de los pacientes afectos de LLA se ha incrementado notablemente en los últimos 30 años, presentando con los tratamientos actuales, una supervivencia libre de enfermedad superior al 75% en la mayoría de los casos. El pico de incidencia máximo se establece entre los dos y los cinco años de edad. La edad y el numero de leucocitos al diagnostico, además del genotipo de las células leucémicas y la respuesta inicial al tratamiento son los parámetros para determinar los grupos de riesgo ⁽¹⁾.

El protocolo de tratamiento se aplica de acuerdo al grupo de riesgo integrándose por las fases de inducción, intensificación (consolidación) y mantenimiento.

Los protocolos del Children's Oncology Group estratifican los riesgos en el momento del diagnóstico y no administran antraciclinas durante la inducción a los pacientes con leucemia linfoblástica aguda de células B precursoras de riesgo estándar del Instituto Nacional del Cáncer. Mientras que otros grupos, como el Berlin-Frankfurt-Münster Group en Europa, el St. Jude Children's Research Hospital y el Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium utilizan una inducción con 4 o 5 fármacos para todos los pacientes, independientemente de las características en el momento de la presentación ^(3,4)

Inducción: el objetivo es inducir a una remisión completa con una recuperación de la hematopoyesis normal. El objetivo del tratamiento es llevar al paciente a no tener evidencia de leucemia en el examen físico, ni en médula ósea, con celularidad normal inferior a 5% de blastos. El régimen de inducción de tres fármacos con vincristina, un corticoesteroide (prednisona o dexametasona) y L-asparaginasa junto con terapia intratecal resulta en tasas de remisión completa de más de 95%. ^(2,7)

Para los pacientes que se presentan con características de riesgo alto, un régimen de inducción más intensivo (con 4 o 5 fármacos) puede resultar en mejor supervivencia sin complicaciones. Tales pacientes generalmente reciben terapia de inducción que incluye una antraciclina (por ejemplo, daunorrubicina) además de vincristina, prednisona o dexametasona más L-asparaginasa. ^(3,4)

Intensificación: consiste en la administración de un tratamiento intensivo inmediatamente tras finalizar la inducción. Los pacientes ingresan en el hospital durante periodos de 4 a 6 días para recibir los ciclos de quimioterapia. ⁽²⁾

Posteriormente se realiza una reinducción, que consiste en la repetición del tratamiento de inducción con modificaciones a los tres meses de adquirir la remisión completa.

Mantenimiento: esta es una fase prolongada, manteniéndose por al menos dos años, con reevaluaciones frecuentes para la detección de recaídas. La parte central de la terapia de mantenimiento en la mayoría de los protocolos incluye mercaptopurina oral diaria y metotrexato oral o parenteral semanal, realizando manejo de forma ambulatoria, acudiendo a revisión de forma semanal. En los ensayos clínicos, generalmente se indica administrar la mercaptopurina oral en la noche. Esta práctica se basa en pruebas que señalan que puede mejorar la supervivencia sin complicaciones.⁽⁷⁾

La profilaxis al sistema nervioso central (SNC) se hace con la aplicación de quimioterapia intratecal desde el momento de la inducción a la remisión y durante la terapia de mantenimiento. Es esencial vigilar cuidadosamente a los niños que se encuentran en terapia de mantenimiento, tanto por la toxicidad relacionada con los medicamentos, como para asegurar el cumplimiento de las indicaciones para los fármacos quimioterapéuticos orales usados durante la terapia de mantenimiento^(5,6).

II.I DEFINICIÓN

El metotrexate es un análogo estructural del ácido fólico, el cual es necesario para la síntesis de purinas y timidina. El metotrexate es un inhibidor del enlace de la dihidrofolato reductasa, una enzima responsable para convertir los folatos a el sustrato activo (tetrahidrofolato), produciendo una depleción parcial de tetrahidrofolato y un acúmulo de dihidrofolat y 10-formilhidrofolato. La depleción intracelular de tetrahidrofolatos, que actúan como donadores de grupos monocarbonados en la síntesis de timidilato, purinas y algunos aminoácidos, bloquea la síntesis y reparación del ADN. Además, el metotrexato ejerce su acción citotóxica a través de su transformación en compuestos poliglutamados, que son potentes inhibidores de distintas enzimas implicadas en la síntesis de timidilato y purinas⁽²⁾.

II.II FARMACODINAMIA

El metotrexato penetra en las células por un sistema de transporte activo transmembrana dependiente de energía, compitiendo con el tetrahidrofolato. La afinidad del sistema disminuye al aumentar la concentración extracelular del fármaco. Una vez en el interior, el metotrexato se une a los sitios activos de la dihidrofolato reductasa, existiendo un flujo unidireccional hacia el interior de la célula hasta que se saturan los sitios de unión. Una vez en el interior el metotrexato es sustrato de la folilpoliglutamato sintetasa, que da lugar a la formación de poliglutamatos de metotrexato, que también inhiben la dihidrofolato reductasa, tienen una vida media más prolongada y se disocian menos que la forma monoglutamato; de esta manera no pueden salir de la célula y aumentan la citotoxicidad del metotrexato. Además los poliglutamatos de metotrexato y dihidrofolato inhiben las transformilasas (enzimas implicadas en la síntesis de las purinas) y la timidilato sintetasa. La poliglutamación sucede especialmente en las células neoplásicas sobre todo a las 12 – 24 horas de la administración^(2,7)

El metotrexato es más activo sobre las células de proliferación rápida. Su efecto es específico de la fase S del ciclo celular. El efecto citotóxico depende de la concentración del fármaco y del tiempo de exposición al mismo. La infusión continua permite que más células entren en fase S y que la formación de poliglutamatos sea mayor con lo que se acentúa su citotoxicidad. Los folatos reducidos, como el 5-formiltetrahidrofolato (leucovorin), actúan como antidotos para contrarrestar los efectos del metotrexato. El leucovorin se transforma en folatos intracelulares que compiten con los poliglutamatos de metotrexato para evitar la inhibición enzimática ⁽²⁾.

II.III FARMACOCINETICA

El metotrexato se absorbe rápidamente de forma incompleta y variable, oscilando entre el 23 y 95%. Con dosis iguales o superiores a 30 mg/m². El mecanismo de absorción es saturable y la fracción absorbida disminuye (el incremento de dosis no mejora la biodisponibilidad). La biodisponibilidad del metotrexato es menor si se administra con alimentos. Por vía subcutánea e intramuscular la absorción es completa ^(2,7).

Tras su administración oral alcanza picos plasmáticos entre 0.5 y 5 horas después de la administración. Una vez absorbido se une en un 50 – 60% a proteínas plasmáticas. Tras su administración por vía intravenosa a dosis convencionales tiene una vida media de eliminación terminal de 8 – 12 hrs. Se distribuye bien por todo el organismo, incluidas las colecciones líquidas (ascitis, derrames pleurales), situación que puede incrementar su vida media y su toxicidad. A dosis convencionales, la droga no alcanza concentraciones terapéuticas en líquido cefalorraquídeo donde sus niveles son del 5 – 10% de los plasmáticos. No obstante, a dosis altas pueden adquirirse niveles en rango terapéutico.

Las dosis mayores a 300mg por m², que son utilizadas frecuentemente en infusión continua, deben de ser seguidas de leucovorin (5-formil-tetrahidrofolato) para prevenir el desarrollo de toxicidad importante ^(2,7).

Las dosis de carga e infusión requeridas para lograr niveles de concentración plasmática estables pueden ser estimados mediante las siguientes fórmulas:

- Dosis de carga(mg/m²) = 15[metotrexate]plasma(mcM)
- Dosis de infusión (mgm²hr)= 3 [Metotrexate] plasma (mcM)

La eliminación del metotrexato ocurre en tres fases: la primera fase, con una semi-vida de 45 minutos es la fase de distribución. Sigue la fase de eliminación de unas 3.5 horas consistente en la eliminación renal y, finalmente una fase terminal con una semi-vida de 10-12 horas. Esta fase refleja la distribución enterohepática del fármaco y es la que determina la toxicidad hematológica y gastrointestinal del fármaco. La excreción biliar supone aproximadamente el 10% de la dosis ^(2,7).

Su eliminación es fundamentalmente por el riñón por filtración glomerular y secreción tubular activa a nivel del túbulo proximal. Entre un 70 – 90% del metotrexato se elimina por orina sin metabolizar, la mayoría en las primeras 6 horas. En pacientes con función renal alterada la eliminación del metotrexato se retrasa incrementándose la duración de la exposición y los efectos tóxicos^(2,7).

Se metaboliza escasamente a nivel hepático y sufre circulación enterohepática con un 10% eliminado por las heces. Es escasamente soluble a pH ácido y a dosis altas puede precipitar a nivel del túbulo renal^(2,7).

Es por ello que los pacientes manejados con altas dosis de metotrexate en infusión deben estar adecuadamente hidratados a 3 L/m²/día y procurar una alcalinización urinaria hasta alcanzar pH urinarios iguales o superiores a 7, con administración de bicarbonato a dosis de 100 mEq/L. Con la finalidad de prevenir la precipitación del metotrexate en ácido úrico, se tiene que monitorizar el gasto urinario (no se debe iniciar la administración hasta que el flujo urinario sea de 100 mL/h), creatinina sérica y concentraciones plasmáticas de metotrexate. Esto es obligatorio para determinar la duración de los rescates con leucovorin. Los primeros niveles de metotrexato deben realizarse a las 8 horas de la infusión y posteriormente a la hora 42 y se debe administrar leucovorin a dosis variable según los niveles de metotrexato. Para los protocolos con infusión, 12 a 15 mg/m² de leucovorin deben seguirse posterior a 6 horas hasta que los niveles de concentración plasmática disminuyan hasta 0.05 a 0.1 mcg/M^(2,7).

Por vía intratecal el metotrexato se administra para la profilaxis del sistema nervioso central en casos de leucemia o linfoma o para tratamiento en casos de leucemia meníngea. La dosis se establece en función de la edad: 6mg en menores de 1 año; 8mg entre 1 y 2 años; 10mg entre 2 y 3 años y 12mg en los mayores de 3 años. La frecuencia de administración es menor en la profilaxis, cada 3 – 4 semanas, que para tratamiento de la leucemia meníngea, 1 – 2 veces a la semana hasta aclarar el líquido cefalorraquídeo. No obstante, las concentraciones en líquido cefalorraquídeo pueden ser muy variables⁽⁷⁾.

II.IV VIAS DE ADMINISTRACIÓN

La administración del metotrexato puede ser por vía oral, intramuscular, subcutánea, intratecal o intravenosa.

La terapia oral o intramuscular es administrada semanalmente a dosis de 20 mg/ m².

Con la terapia intravenosa, se pueden usar dosis desde bolos de 10 mg hasta 33 mil mg por m² como infusión de 24 horas.

Las dosis altas se definen como 7.5 – 30 mg/m² vía oral, intramuscular o intravenosa por uno o dos días cada semana, sin administración de leucovorin.

Por vía intravenosa en infusión continua de duración variable, 2–36 horas, las dosis oscilan entre 1.5 – 30 g/m², cada 3 semanas siempre asociado a leucovorin. ^(1,2).

EFECTOS ADVERSOS DE METOTREXATE			
AFECCION		PORCENTAJE	APARICIÓN POSTERIOR A LA ADMINISTRACIÓN
MIELOSUPRESIÓN	LEUCOPENIA	30%	5 – 15 DÍAS
	TROMBOCITOPENIA	30%	5 – 15 DÍAS
GASTROINTESTINALES	NAUSEAS Y VOMITOS	60%	5 – 15 DÍAS
	ESTOMATITIS	20 – 40%	5 – 15 DÍAS
	DIARREA	10%	5 – 15 DÍAS
RENAL	HEPATOTOXICIDAD TRANSAMINASEMIA E HIPERBILIRRUBINEMIA	20%	CRÓNICO
	FIBROSIS HEPÁTICA	25%	
NEUROLOGICAS	NEFROTOXICIDAD	20 – 40%	
OTRAS	LEUCOENCEFALOPATIA		5 – 14 DIAS
	DERMATOLOGICAS ALÉRGICAS NEUMONITIS AGUDA TOS INFILTRADO INTESTICIAL	15 – 80%	

La mielosupresión y la mucositis orointestinal son los dos efectos limitantes de dosis. La mielosupresión (30%), manifestada como leucopenia (30%) y trombocitopenia (30%) ocurre a los 5 – 15 días de la administración y desaparece a los 14 días. Las náuseas y vómitos aparecen en el 60% de los casos; suelen ser leves, pero pueden ser severos con altas dosis. La estomatitis (20 – 40%) y la diarrea (10%) aparecen a los 5 -15 días y puede obligar a la suspensión del tratamiento. La toxicidad hepática se puede manifestar con elevación de las transaminasas y, más raramente, de la bilirrubina. Ocurre en un 20% especialmente con las dosis altas. La fibrosis hepática se ha descrito en un 25% de los pacientes que han recibido el fármaco por periodos largos. La nefrotoxicidad ocurre en un 20 – 40% de los casos. Es rara a dosis bajas pero los niños malnutridos o deshidratados son una población de especial riesgo. A altas dosis el metotrexato puede producir precipitación u obstrucción tubular. Otros efectos tóxicos más raros incluyen: dermatitis en forma de rash maculopapuloso, reacciones alérgicas en un 15 – 80% de los casos y neumonitis aguda con fiebre, tos e infiltrado intersitial ^(2,7).

Sin embargo, se ha asociado con neurotoxicidad aguda, subaguda y crónica, con cambios a nivel de la sustancia blanca por desmielinización. La toxicidad subaguda se

desarrolla alrededor del día 5 al 14 después de la administración interatecal o altas dosis de metotrexate intravenoso, o ambas, y se manifiesta con cefalea, alteración del estado mental, afasia, hemiparesias, crisis convulsivas^(2,7).

La neurotoxicidad es una de los efectos colaterales indeseables que mas han interesado en las últimas dos décadas, debido a la clínica que se desarrolla de forma amplia y con curso variable Existen numerosos estudios en cuanto al entendimiento de la fisiopatología, herramientas diagnósticas y terapéutica. Sin embargo, la fisiopatología de la neurotoxicidad por metotrexate aún no es clara. Se sabe que este fármaco inhibe a la dihidrofolato reductasa, la cual puede incrementar la adenosina y la homocisteína. La adenosina puede dilatar los vasos cerebrales, disminuir la liberación de neurotransmisores en las uniones presinápticas, y modificar la respuesta posináptica y esto se traduce en una disminución de la descarga neuronal ⁽⁸⁾.

Charles T. Quinn, et al. menciona que los cambios químicos ocasionados en el líquido cefalorraquídeo, como efectos de la neurotoxicidad por metotrexate, han mostrado disminución de las biopterinas, aminas biogénicas, y S-adenosilmetionina e incremento de adenosina, homocisteína y sulfuro contenedor de aminoácidos excitatorios ⁽⁹⁾.

N Prasad, MD, y cols. Sugieren otra teoría en cuanto a la fisiopatología de la leucoencefalopatía posterior reversible, donde establece que parece ser multifactorial. El mecanismo de este síndrome, está relacionado con la hipertensión y daño a nivel capilar, con la retención de líquido y los posibles efectos citotóxicos en el endotelio vascular, de los agentes inmunosupresores. La hipertensión severa per se es la causa más común. La elevación de la presión sistólica excede la capacidad de autoregulacion de la vasculatura cerebral. Se observa en la periferia de las arterias una zona de vasodilatación y vasoconstricción siendo esto secundario al daño de la barrera hematoencefálica con la presencia de trasudado y hemorragia petequeal ⁽¹⁴⁾.

La primera definición de la leucoencefalopatía por metotrexate data de 1996. Hickey ⁽¹⁰⁾ lo describió como un síndrome clínico-radiológico reversible caracterizado por crisis convulsivas, cefalea, alteraciones del estado mental, alteraciones visuales, edema localizado en la sustancia blanca y en los lóbulos parietales y occipitales. Esto se puede dar en pacientes con patologías oncológicas, autoinmunes, renales, etc. Desde el punto de vista radiológico, se ha dilucidado que el edema también afecta a la sustancia gris y es de origen probablemente vasogénico debido al daño de la barrera hematoencefálica ⁽¹⁰⁾.

En 1997 se reportaron casos de leucoencefalopatía posterior no reversible, cambiando el concepto, sugiriendo en algunas series que la evolución es heterogénea y que no es tan común encontrar la reversión completa. En un estudio estudio, realizado por Lucchini, et al., de 12 pacientes, se encontró la edad media de inicio a los 5 años con un rango de 2 a 14 años, teniendo como principal diagnostico leucemia linfoblastica aguda. Seis de estos pacientes se encontraban en remisión completa y tres en vías de llegar a este

estadio; seguido de anemia de Fanconi, histiocitosis de células de Langherhans y anemia hemolítica⁽¹⁰⁾.

La leucoencefalopatía crónica se desarrolla lentamente, puede progresar, y puede dejar secuelas permanentes en cuanto a la función neurológica. La encefalopatía aguda transitoria se ha observado en un 3 al 15% de los pacientes con cáncer manejados con altas dosis de metotrexate⁽¹¹⁾.

En otro estudio, de Lucchini,⁽¹⁰⁾ el tratamiento de los pacientes con leucemia era de acuerdo a los protocolos de investigación nacionales, otros más con trasplante alogénico de células hematopoyéticas y con anticuerpos monoclonales. En todos los pacientes del citado estudio, se realizó un electroencefalograma dentro de las 48 horas de la observación de signos neurológicos. En un paciente se encontró después de la fase de reinducción con dexametasona, doxorubicina, vincristina y asparaginasa, presencia de crisis tónico-clónicas, midriasis, desviación de la mirada. Estos autores encontraron en el electroencefalograma (EEG) y la resonancia magnética nuclear (RMN) datos sugestivos de encefalopatía reversible, iniciando manejo con fenobarbital. Al término de dos meses, tanto la resonancia como el electroencefalograma se encontraban normales y el paciente asintomático.

En varios estudios se concluye que la patogénesis continua siendo incierta. Los pacientes sometidos a quimioterapia tienen alto riesgo de desarrollarla; debido a que son pocos los pacientes analizados no se puede determinar los factores específicos para desarrollar la patología, encontrando la misma en diferentes estadios de la enfermedad y etapas del tratamiento. Sin embargo, cabe resaltar que en la mayoría de los pacientes estudiados han mostrado aumento en la presión arterial, con daño endotelial secundario lo cual puede generar daño en la barrera hematoencefalica favoreciendo el desarrollo de esta entidad, aunque esto es una hipótesis y hace falta realizar algunos estudios para determinar la patogénesis^(8,10,11).

La neurotoxicidad subaguda se reporta en un 3 a 15% de los pacientes después de la administración de metotrexate y está asociado con el incremento acumulativo a la exposición del mismo, a la vía de administración intratecal o intravenosa, a la edad (mayores de 10 años), y a las altas dosis de metotrexate. Algunos pacientes han continuado con la aplicación de metotrexate después de la resolución de la sintomatología neurológica, pero la neurotoxicidad recurre en un 10 – 56% de los pacientes⁽¹¹⁾.

Fulvia Brugnoletti, et al., describe el caso de un paciente de 16 años el cual se encontraba en inducción a la remisión bajo el protocolo de St. Jude, iniciando el día 20 (5 días después de la 5ta dosis de quimioterapia intratecal y 4 días después de la aplicación de asparaginasa). Inició con mioclonias en la mano derecha seguido de debilidad marcada en hemicuerpo derecho. En la exploración física se encontraba alerta, pero con labilidad emocional, así como disartria sin afasia. Posteriormente tuvo hemiplegia derecha, parálisis facial, mientras que la sensibilidad se encontraba intacta. Este paciente se maneja con aminofilina y leucovorin, mejorando la sintomatología en 7 a 10 días. Recuperó la marcha

con ayuda, encontrando en la RMN con difusión, mejoría en la lesión mostrada en el hemisferio izquierdo. La mejoría tras el manejo en algunas ocasiones es absoluta aunque se describen casos con secuelas mínimas posterior al manejo lo cual puede llevar a detener el manejo quimioterapéutico ante los efectos adversos ⁽⁸⁾.

H. Inaba, R.B. Khan, et al., ⁽⁸⁾ realizaron un estudio de seis pacientes, en cual, en cuatro de ellos se remitió la sintomatología completamente tras la administración de aminofilina. La neurotoxicidad por metotrexate también se puede reducir por la administración de leucovorin 24 – 36 horas después del metotrexate. Como alternativa se han utilizado modificaciones en la quimioterapia, retirando el metotrexate y agregando hidrocortisona mas citarabina; sin embargo, la eficacia de esta alternativa es incierta, ya que solo se ha documentado eficacia con metotrexate más hidrocortisona y citarabina.

II.V DIAGNÓSTICO

En tres reportes se menciona que se ha mostrado daño a nivel del sistema nervioso central identificado por datos de hiperintensidad en la RMN en T2 después del tratamiento con altas dosis de metotrexate. Algunos estudios recientes, los cuales utilizan como método cualitativo de evaluación de neurotoxicidad a la RMN, reportan escalas subjetivas para el grado de leucoencefalopatía. Otros estudios utilizan una variante de la escala originalmente propuesta por Wilson et al en 1991, describiendo como grado 1 a los cambios mínimos, que no se extienden a la unión de la materia gris y blanca, involucrando hasta un 25% de materia blanca; grado 2 cambios moderados los cuales involucran la unión de la sustancia gris y blanca, involucrando un 25 – 50% de la materia blanca; y el grado 3 el cual esta reservado para los cambios de la unión, además de involucrar al núcleo semioval y mas del 50% de la materia blanca. Otros estudios solo clasifican a los pacientes sin daño o normales, con probable anomalía y definitivamente anormales, sin definir la extensión a la sustancia blanca. ^(8,12,13)

Además de ser subjetivas estas escalas, no son guías universales para diferenciar subtipos en las formas de leucoencefalopatía de acuerdo a los cambios desarrollados por dichos pacientes. La leucoencefalopatía puede variar en duración, extensión e intensidad. Mientras las lesiones focales son fácilmente identificadas, los cambios sutiles frecuentemente no son distinguibles de la sustancia blanca, especialmente en las zonas de terminaciones normales de mielinización. Las regiones desmielinizadas son ligeramente hiperintensas en T2. Esto es una consideración importante en pacientes con edad al diagnóstico entre 2 y 5 años. Así mismo hay un estudio que trata de examinar el desarrollo de detección asistida por computadora (CAD), como herramienta para identificar el daño inducido por quimioterapia en jóvenes. Se utiliza un algoritmo para seleccionar la parte más hiperintensa de la materia blanca en la rodilla del cuerpo calloso. Las diferencias en la

intensidad de estas regiones marcan multiespectro en la resonancia magnética y son combinadas con la edad del paciente, lo cual puede ser una medida cuantitativa ⁽¹²⁾.

Las imágenes con difusión han sido de utilidad en el diagnóstico de neurotoxicidad subaguda por la detección de áreas con mielinopatía las cuales previamente no podían ser identificadas con una resonancia magnética convencional.

Shuper y cols.⁽¹³⁾ mencionan que tanto el grado como el sitio de toxicidad por metotrexate son difíciles de determinar. No hay una correlación clara entre los hallazgos con pruebas complementarias (resonancia magnética, gammagrafía, electroencefalograma, pruebas neuropsicológicas) y las manifestaciones clínicas que llevaron a la realización de las mismas. Los cambios funcionales pueden observarse después del tratamiento con metotrexate en PET SCAN (tomografía computada por emisión de positrones). Estos cambios probablemente representen anormalidades en la perfusión y la resultante disfunción cerebral en diferentes regiones. Sin embargo, el significado clínico de estos hallazgos y sus implicaciones para los protocolos de tratamiento no se han establecido. Recientemente, los potenciales motores evocados se han sugerido como herramienta para evaluar la neurotoxicidad relacionada con el tratamiento, tanto a nivel de sistema nervioso central como nervios periféricos. Al igual que con otras medidas, los aspectos específicos de todo el espectro de la neurotoxicidad y su importancia clínica a corto y largo plazo siguen siendo poco claras⁽¹⁴⁾.

II.VI TRATAMIENTOS PROPUESTOS

En algunos casos se ha manejado a los pacientes con encefalopatía por metotrexate, con aminofilina a dosis de 2 – 5 mg/Kg, ya que es un antagonista competitivo de la adenosina.

Otros fármacos utilizados son el leucovorin; en crisis convulsivas fenitoina seguida de gabapentina. No existen reportes sobre el uso de esteroides.

TRATAMIENTO Y SINTOMATOLOGIA DE ERP DESCRITAS EN ESTUDIOS				
Autor	No. Pacientes	Patología tratada	Tratamiento	Signos y síntomas
H. INABA, R.B, KHAN, et al.	6	LLA	-Aminofilina -Aminofilina + leucovorin -Fenitoina y gabapentina	Crisis convulsivas, Cefalea, Nauseas Vomito, Hemiparesia, Afasia motora Labilidad emocional, Ansiedad Movimientos coreoatetónicos Ataxia, Amaurosis fuzg, Desorientación
Giovanna Lucchini, et al.	4	LLA	Fenobarbital Acido valproico Oxcarbacepina	Crisis convulsivas, Midriasis Alteraciones visuales, Afasia Hipertonía, Hipertensión arterial sistólica
P. de Laat.	56	LMA LLA Linfoma no Hodgking Osteosarcoma Linfoma de burkit	Anticonvulsivantes Antihipertensivos (no especifica)	Hipertensión, Crisis convulsivas Cefalea, Ceguera, Vomito Parestesia, Hemiparesia, Coma Muerte
Fulvia Brugnoletti	16	LLA	Aminofilina Leucovorin	Ptois, Cefalea, Disartria, Hemiparesia

La elección terapéutica depende del criterio del médico tratante, además de la severidad de la encefalopatía, los riesgos potenciales y beneficios del manejo con metotrexate así como las preferencias de la familia ⁽¹¹⁾.

Algunos pacientes quedan sin secuelas neurológicas, aunque el 10 – 56% pueden recurrir. Por lo anterior, y con base en la literatura revisada, tanto la fisiopatología, diagnóstico y tratamiento de la encefalopatía inducida por metotrexate no están bien establecidas y faltan más estudios al respecto para el esclarecimiento y establecimiento de las mismas.

III. PROTOCOLO

Delimitacion del problema

Establecer el diagnóstico y tratamiento de la encefalopatía reversible posterior (ERP) en pacientes pediátricos con leucemia aguda linfoblástica.

III.I Planteamiento del problema

¿Cual es la sintomatología y el grado de afección neurologica en pacientes pediatricos diagnosticados con ERP con leucemia aguda linfoblástica?

III.II Justificación

Las leucemias son las neoplasias más comunes de la infancia, representando un tercio de las patologías oncológicas en niños, con una incidencia entre 60 y 100 nuevos casos por cada millón de habitantes. En México, las leucemias ocuparon el tercer lugar de mortalidad en niños de 1 a 4 años en el 2001 y el segundo en niños de 4 a 14 años; El tratamiento se divide en varias fase.

Siendo las leucemias linfoblástica agudas un problema de salud pública y considerando que los pacientes son más susceptibles a complicaciones que incrementan de manera significativa la morbilidad en nuestro Hospital, nos hemos dado a la tarea de investigar el cuadro clinico y el tratamiento de la ERP inducida por metotrexate con leucemia aguda linfoblástica.

Este estudio se realiza por que actualmente en el Hospital Juárez de México no se conocen los datos clinicos y paraclinicos asi como, el tratamiento de la ERP secundaria a metotrexate en pacientes con leucemia aguda linfoblástica. Se acepta ampliamente que la información es la herramienta fundamental para la creación de programas preventivos; por ello esperamos que una vez que ya se ha identificado el cuadro clinico de esta patología neurologica, se puedan crear guías de manejo que prevean dichos acontecimientos, estableciendo normas preventivas y terapéuticas, con la intención de disminucón de la morbilidad.

No existen estudios previos que nos hablen de la prevalencia y/o incidencia de ERP en pacientes pediátricos con leucemia en nuestro país. Es importante conocerla, ya que la

presencia de alguna lesión a este nivel en pacientes inmunocomprometidos implica un retraso en el inicio o continuación del tratamiento. Asimismo, es de extrema importancia conocer la potencial presencia de complicaciones que pueden ir desde locales hasta sistémicas que pueden poner en peligro la vida.

Por otro lado, una vez detectada la prevalencia se podrán realizar estudios prospectivos con maniobras de prevención y/o tratamiento con la finalidad de disminuir la morbilidad en estos pacientes.

III.III Objetivo general

Conocer el cuadro clínico y el tratamiento de la ERP secundaria a metotrexate en pacientes pediátricos con leucemia aguda linfoblástica

III.IV Objetivos específicos

Conocer la frecuencia con la que se presenta la ERP en este grupo de pacientes

Conocer las manifestaciones neurológicas de la ERP

Conocer el grado de afección neurológica en la ERP

Identificar las manifestaciones por resonancia magnética de la ERP

Revisar las opciones terapéuticas en los pacientes con ERP

Conocer si existe reversibilidad completa del cuadro clínico de presentación

III.V Hipótesis

No aplica ya que se trata de un estudio observacional

III.VI Tamaño de la muestra

No aplica ya que es un estudio observacional se seguirán de octubre 2004 al mes de diciembre 2011.

III.VII Diseño del estudio

Retrospectivo, observacional, longitudinal y descriptivo (serie de casos)

III.VIII Material y métodos

El presente estudio incluirá pacientes con el diagnóstico de ERP de octubre del 2004 a diciembre 2011 en el Hospital Juárez de México, en el servicio de Oncología pediátrica. Se revisaran los expedientes de todos los pacientes con diagnóstico de leucemia aguda linfoblástica y que hayan presentado alteraciones neurológicas dos semanas después de la aplicación de metotrexate sin importar la vía de administración y que se haya descartado otra causa que justifique la sintomatología. El protocolo será revisado por el comité de investigación del Hospital Juárez de México.

La administración de la quimioterapia se aplicó de acuerdo a los protocolos nacionales establecidos por el Seguro Popular. (VER ANEXO)

III.IX Criterios de inclusión

1. Ambos géneros
2. Edad de 1 mes a 16 años 11 meses
3. Pacientes con diagnóstico de leucemia aguda linfoblástica de octubre del 2004 al mes de diciembre 2011 que llegaron al servicio de oncopediatria del Hospital Juárez de México
4. Cualquier tipo de riesgo en que se clasifique a la leucemia aguda linfoblástica
5. Presencia de síntomas neurológicos 2 semanas después de la aplicación de metotrexate sin ninguna otra causa que justifiquen los síntomas

III.X Criterios de exclusión

1. Pacientes con infiltración a sistema nervioso central diagnosticado con una muestra de líquido cefalorraquídeo
2. Pacientes con enfermedad neurológica de base

III.XI Estadística

Se realizara estadística descriptiva de la muestra y de los hallazgos clínicos calculándose medias y sus diferentes desviaciones típicas. Los datos se recogerán en tabla de Excel y los cálculos estadísticos en el programa SPSS para Windows.

VARIABLES DE INTERÉS

- Variable independiente:

Metotrexate

- Variable dependiente:

Encefalopatía reversible posterior

IV. DEFINICIÓN OPERACIONAL

ENCEFALOPATÍA POSTERIOR REVERSIBLE: Entidad clínico radiológica de presentación aguda o subaguda, cuyos síntomas más frecuentes son: cefalea, vómitos, alteraciones del estado mental con confusión y disminución del estado de alerta, trastornos visuales y convulsiones. La característica principal de este síndrome es la presencia de lesiones cerebrales reversibles, especialmente evidentes en las secuencias potenciadas en T2 y FLAIR de resonancia magnética. Estas lesiones afectan sobre todo las regiones posteriores del cerebro de forma bilateral y son más prominentes en la sustancia blanca, se ha relacionado con edema vasogénico.

SINÓNIMOS:

Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible

Síndrome de encefalopatía posterior reversible

Síndrome de edema cerebral posterior reversible

Encefalopatía por hiperperfusión

Síndrome de encefalopatía tóxica reversible

V. CRONOGRAMA

CRONOGRAMA												
Actividad	Periodo en el que se realiza											
	Enero	Feb.	Mar.	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agos.	Sept.	Oct.	Nov.	Dic.
Revisión de artículos y realización de marco teórico	X	X	X	X	X							
Recolección de datos					X	X						
Registro ante la dirección de investigación					X							
Análisis de datos						X	X					
Presentación cartel en congreso y publicación											X	X

VI. RESULTADOS

En este estudio se captaron ocho pacientes, en un lapso de ocho años, 2004 – 2011, los cuales presentaron sintomatología neurológica, asociada a altas dosis de metotrexate, 5000 mg/m²SC/d, como parte del tratamiento de leucemia linfoblástica aguda de alto riesgo (n=7) (87.5%) y riesgo habitual (n = 1) (12.5%), presentando una incidencia mayor notoria en los pacientes de alto riesgo con respecto a los de bajo riesgo, iniciando con el cuadro clínico de 5 – 15 días, media 7.3 días, posterior a recibir el tratamiento vía intravenosa (n =6) (75%) e intratecal (n= 2) (25%) ambas vías de forma aislada y nunca con administración conjunta(Tabla1). De estos pacientes, cuatro fueron del género femenino y cuatro masculinos, por lo tanto, no se encontraron diferencias entre el género, siendo la misma frecuencia para ambos; en cuanto a la edad, 3 – 17 años, 50% (n =4) fueron mayores y 50% menores de 10 años (n=4), sin encontrar predilección en algún grupo etario.

Se valoró a los pacientes a través de historia clínica, exploración física y estudios de imagen, resonancia magnética. Al inicio de la sintomatología presentando cefalea y hemiparesia en un 75% (n=6), siendo las más frecuentes, seguido de afasia y debilidad en un 62.5% (n =5), crisis convulsivas y disartria 50% (n =4) y déficit focales 25% (n=2). No todos los pacientes presentaron cada uno de estos síntomas, pero tampoco presentaron un solo síntoma aislado, es decir, el cuadro clínico es variado.

Se valoró por el servicio de neurología pediátrica del Hospital Juárez de México, quien prescribió citicolina (n=3) 37.5%, a dosis de 10 – 20 mg/Kg/día por 5-7días, en pacientes con reporte de resonancia magnética de isquemia en su mayoría a nivel de los centros semioviales, periventricular y sustancia blanca; ácido valpróico 25% (n=2) a dosis 15 mg/Kg/día continuando con el manejo tras seis meses del inicio de presentación, por crisis convulsivas, las cuales se reportaron de tipo tónico-clónicas generalizadas; dexametasona (n=5) 62.5% 0.5 mg/Kg/día por cinco días, tras lo cual se encontró mejoría en cuanto a hemiparesia, afasia, cefalea y disartria en aquellos pacientes con reporte de edema perilesional por resonancia magnética; todos los pacientes recibieron manejo de sostén con soluciones de hiperhidratación a 3000 mL/m²SC/día para favorecer la eliminación del metotrexate, ya que como se menciona en la parte inicial del estudio, la depuración del fármaco se lleva a cabo principalmente por la orina; cámara hiperbárica (n=3) 37.5% con un promedio de tres sesiones, con mejoría demostrada por la clínica, con atenuación de la sintomatología (afasia motora, hemiparesia, disartria y debilidad), la indicación principal fue la presencia de isquemia reportada por resonancia magnética, aquellos que mostraron hemiparesia, afasia, disartria y contraindicado en aquellos con presencia de crisis convulsivas, ya que la presencia de estas últimas son contraindicaciones para este tratamiento, según la Undersea and Hyperbaric Medical Society.^(24,25) De estos pacientes, cinco recibieron tratamiento simultáneo con más de dos agentes, Citicolina + esteroide + cámara hiperbárica (n=1); esteroide + oxígeno hiperbárico (n=2); dexametasona + citicolina (n=2).

Recurrieron los síntomas en dos pacientes (25%), de género femenino, en dos y tres ocasiones respectivamente (Tabla 2), de características clínicas similares y severidad en cada evento, con cefalea, hemiparesia, disartria, debilidad, crisis convulsivas, sin repetir el mismo patrón de presentación, el tratamiento fue similar a los eventos previos: citicolina (n=2) 25%; dexametasona (n=2) 25%, estos fármacos a la misma dosis y días que en los eventos previos y cerebrolisina (n=2) 25% a dosis 6.5gr o 30ml IV cada 24hrs (infusión para una hora), por tres días, indicado solo en las recurrencias y tras reportar isquemia por resonancia magnética.

El 100% de los casos tuvo remisión completa de los síntomas, basado en la clínica, control de resonancia magnética con disminución de las lesiones y zonas de isquemia, esto en un lapso de 3 – 30 días con una media de 10 días de iniciados los síntomas. No se ha demostrado relación con el pronóstico de la Leucemia, ya que solamente el 25% (n=2) han sido defunciones, secundario a complicaciones indistintas a toxicidad por metotrexate y el 75% continúan bajo tratamiento antineoplásico, reiniciando tratamiento en un promedio de 1.2 meses, posterior a la resolución del cuadro asociado a toxicidad por metotrexate (Tabla3), disminuyendo la dosis a 3500-4000 mg/m²SC/día administrando un 70 – 80% de la dosis total, sin embargo, encontrándose aún en rangos considerados como altas dosis.^(2,7)

Tabla 1. Vía de administración

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	IV	6	75,0	75,0	75,0
	IT	2	25,0	25,0	100,0
	Total	8	100,0	100,0	

Tabla 2. Recurrencias

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	0	6	75,0	75,0	75,0
	2	1	12,5	12,5	87,5
	3	1	12,5	12,5	100,0
	Total	8	100,0	100,0	

Tabla 3. Estadísticos descriptivos

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. tip.
EDAD	8	3	17	11,25	6,112
INICIO SÍNTOMAS Y SIGNOS DESPUÉS DE MTX	8	3	15	6,88	3,871
DIAS RESOLUCIÓN SUBSECUENTE MTX	8	3	30	10,00	8,315
DOSIS PREVIA	8	0	3	1,25	1,035
DOSIS SIGUIENTE QUIMIOTERAPIA	8	12	5000	3753,38	2308,301
DOSIS SIGUIENTE QUIMIOTERAPIA	6	3500	4000	3833,17	183,074
N válido (según lista)	6				

VII. DISCUSIÓN

La frecuencia de presentación de la encefalopatía posterior reversible, es relativamente baja, sin embargo no se cuenta con datos estadísticos en la literatura, y no fue objetivo de este estudio, por lo que hace falta realizar investigaciones al respecto⁽¹⁵⁾.

Las manifestaciones neurológicas en nuestros pacientes fueron cefalea, hemiparesia, debilidad, afasia, crisis convulsivas, disartria y déficit focales. Los hallazgos clínicos en este síndrome no son específicos y la forma de presentación es variable, pudiendo presentarse en otras situaciones clínicas neurológicas como ictus, trombosis de senos venosos, enfermedades desmielinizantes, procesos infecciosos, encefalitis, trastornos metabólicos, etc.

En nuestros pacientes, la secuencia en el desarrollo de los síntomas varió de un paciente a otro, con inicio súbito dentro de los primeros 5 – 15 días y con instalación del tratamiento de forma inmediata, resolviéndose, en los 3 a 15 días posterior al inicio del cuadro, presentándose de igual manera en aquellos que tuvieron recurrencia, sin embargo mostrando prolongación en la resolución de los síntomas, en un lapso de 15 a 30 días. En la literatura se refiere también incidencia dentro de los primeros 5 – 15 días, de haberse administrado el metotrexate y resolución a los 14 días, más adelante se abordarán las intervenciones. Con respecto a la severidad Hinchey y Kwon mencionan que el estado de alerta puede alterarse con periodos de confusión, letargia, somnolencia, hasta llegar a estupor franco y coma, en nuestro caso no se encontró un grado de afección tan grande que comprometiera la vida del paciente^(16,17).

En nuestro estudio se encontraron datos de neurotoxicidad por metotrexate posterior a la administración intratecal y/o intravenoso, pero no de forma concurrente, en comparación con lo descrito por H. Inaba quien refiere haber encontrado datos de neurotoxicidad relacionados a altas dosis de metotrexate mayores con la administración en conjunto de ambas vías, y en menor frecuencia tras la administración por una sola vía, coincidiendo con este autor en cuanto a que hay mayor incidencia por vía intravenosa, teniendo en nuestra serie una presentación de 75% (n=6) tras administración intravenosa y 25% intratecal (n=2). Mahoney refiere que tras la administración de metotrexate por vía intravenosa e intratecal, hay una exposición acumulativa lo que predispone a neurotoxicidad. El mismo autor refiere no encontrar sintomatología ni recurrencia con bajas dosis, menos de 30mg/m² intravenoso, o menos de 1gr/m²SC en infusión intravenosa^(7,11), en nuestro caso posterior a presentar toxicidad neurológica se disminuyó la dosis en las administraciones subsecuentes, sin embargo, permaneciendo aun en rangos de altas dosis, y presentando recurrencia en dos pacientes en dos y tres ocasiones, con intervalo de presentación de 8 a 12 meses, sin mostrar el mismo patrón y secuencia de síntomas en cada evento, con resolución de los síntomas, sin embargo con prolongación en la resolución con respecto a los eventos previos, como ya se mencionó en párrafos anteriores.

Puede haber recurrencias, a pesar de disminuir la dosis con respecto a la recibida previamente, y en cualquier fase del tratamiento, probablemente secundario a la labilidad, patologías concomitantes, predisposición de cada paciente, así como la profilaxis recibida y la intensidad de la misma, lo cual no fue valorado en este estudio.

Como parte de la prevención consideramos que hay que monitorizar estrictamente la función renal y hepática, tomando en cuenta la farmacocinética del metotrexate, a través de toma de laboratorios: electrolitos séricos, creatinina sérica, urea, depuración de creatinina en orina de 24hrs, bilirrubinas, transaminasas, gamaglutamil transpeptidasa, fosfatasa alcalina, formando parte de la valoración inicial y periódica, cada tres meses y/o previo a recibir dosis altas de metotrexate; así como toma de niveles séricos del fármaco a la hora 42 en todos los pacientes que reciban el fármaco en cuestión, independientemente de presentar o no antecedentes de EPR⁽¹⁰⁾.

En cuanto al tratamiento, en cuatro estudios se propone tratamiento según sintomatología, con gabapentina en pacientes con cefalea y dolor neuropático, fenitoína, fenobarbital sin especificar dosis ni periodo de tiempo, y como parte del manejo profiláctico aminofilina sola o aminofilina + ácido fólico.^(11,13,26,27) Lucchini et al y Norman^(10,26) coinciden en el uso de fenobarbital, levetiracetam y/o ácido valpróico, este último a dosis 20 mg/Kg/día por diez meses en pacientes con EPR manifestada con crisis convulsivas.

En nuestro estudio se instaló el manejo de acuerdo a sintomatología y posteriormente por hallazgos en estudios de imagen, coincidiendo en algunos fármacos como algunos anticomociales, específicamente ácido valpróico, proponiendo agregar otros como cerebrolisina, citicolina, dexametasona, según el cuadro clínico y la severidad del mismo^(8,10,26); y el uso de cámara hiperbárica. En cuanto a la profilaxis concordamos con el uso de ácido fólico, incrementando el número de rescates, de 10 a 12, posterior a la presentación de encefalopatía posterior reversible, en dosis altas de metotrexate subsecuentes.

Nosotros utilizamos cerebrolisina en dos pacientes, tras mostrar recurrencia de encefalopatía posterior reversible, considerándose que estos pacientes podrían desarrollar secuelas neurológicas importantes tras dos y tres eventos de isquemia, encontrándose en conjunto con el resto del manejo proporcionado resolución del cuadro y hasta el momento sin consecuencias. En estudios nacionales e internacionales, se describe que la cerebrolisina es una mezcla de péptidos y aminoácidos libres biológicamente activos obtenida por métodos biotecnológicos, a la que se han atribuido actividad neurotrófica y neuroprotectora que causa diferenciación neuronal (brotes de axones y dendritas); así como el mantenimiento integral de las neuronas, demostrándose así que la cerebrolisina mejora el desempeño cognitivo y otras funciones globales de pacientes que cursan desórdenes neurodegenerativos así como en enfermedades mentales⁽¹⁸⁻²¹⁾.

En cuanto a la cámara hiperbárica, las indicaciones para recibir esta terapia aprobadas por la Undersea and Hyperbaric Medical Society no incluyen a esta entidad nosológica, sin embargo entre otras indicaciones se encuentra la necrosis e isquemia en

tejidos^(24,25). Consideramos que el uso de terapia con oxígeno hiperbárico bajo el fundamento de permitir la dilución del oxígeno, lo que incrementa de diez a quince veces la concentración de este elemento permitiendo un incremento cuatro veces mayor de difusión de oxígeno desde los capilares funcionales a las células, independientemente de que el nivel de oxígeno llevado por la hemoglobina de los glóbulos rojos permanezca igual. Además con efectos secundarios como la revitalización y neovascularización tisular, vasoconstricción y antiinflamación, aumento de la superoxidodismutasa que permitirá menores niveles de radicales libres. Por lo anterior, consideramos conveniente proponer el uso de esta modalidad terapéutica desde el inicio de los síntomas concordantes con el síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible secundario al uso de metotrexate, cuando éste sea evidente de acuerdo a los hallazgos clínicos, pero esencialmente imagenológicos por medio de la resonancia magnética. Los pacientes no deben presentar crisis convulsivas, infecciones en tracto respiratorio inferior, antecedentes de cirugía torácica u ótica, fiebre y/o claustrofobia ya que se mencionan dentro de las contraindicaciones^(23,24).

La citicolina se utilizó bajo el sustento de que el difosfato de citidina de colina (CDP-colina o citicolina) es un mononucleótido constituido por ribosa, citosa, pirofosfato y colina; participa como intermediario imprescindible de la síntesis de los fosfolípidos estructurales de las membranas celulares, los cuales son constituyentes esenciales de las células, específicamente de las membranas celulares, su principal función consiste en formar parte de las estructuras de las membranas celulares, y son imprescindibles para el cumplimiento de las funciones de membrana, entre ellas la homeostasis y actividades enzimáticas asociadas a los sistemas membranosos, conducción y transmisión del impulso nervioso y el acoplamiento entre receptor y señal intracelular además, se relaciona con el metabolismo de la acetilcolina. De esta forma, la administración de este fármaco supone una fuente de aporte exógeno de colina para la síntesis de acetilcolina. Se ha comprobado que ante isquemia cerebral, se descomponen los glicerofosfolípidos de las membranas celulares debido a la acción de diferentes fosfolipasas, y se producen ácidos grasos libres y productos derivados del ácido araquidónico. Con la prolongación de la isquemia, la agresión inducida sobre las membranas se hace más intensa, éstas pierden sus funciones y se acumulan Na^+ y Ca^{2+} en el interior de la célula, conduciendo a muerte celular⁽²²⁾, Boismare et al, de forma experimental demostraron que dosis de 20mg/K/día, incrementan también los niveles de noradrenalina y dopamina en el sistema nervioso central, así como restauración de la actividad de la ATPasa mitocondrial y de Na^+/K^+ ATPasa de membrana, inhibe a la fosfolipasa A2 y acelera la reabsorción del edema cerebral. Teniendo así un efecto neuroprotector y neuroreparador en situaciones de hipoxia e isquemia cerebral.

No se encuentra en la literatura una pauta terapéutica universal establecida para este tipo de pacientes, es de suma importancia diagnosticar y tratar oportunamente la toxicidad neurológica por metotrexate, ya que esto repercute en el tratamiento adecuado de la patología oncológica de cada paciente, reduciendo, probablemente, las posibilidades de

cura. La mayoría de los autores describen tratamiento dirigido a cada uno de los síntomas que se han descrito en gran parte de las series internacionales, en torno a esta patología, sin embargo, hay que retomar, que esta es una entidad que no siempre se manifiesta igual, y que cuenta con varias teorías sobre su fisiopatología, con pocos estudios al respecto. Nosotros proponemos tratar, de forma inicial, con oxígeno hiperbárico y citicolina a los pacientes con diagnóstico de leucoencefalopatía transitoria, y aunado a este manejo la cerebrolisina en las recurrencias, tomando en cuenta que todos nuestros pacientes coincidieron en la presencia de isquemia en los centros semioviales bilateral y unilateral evidenciado por resonancia magnética, bajo los fundamentos, ya descritos, de la farmacodinamia de cada una de estas sustancias, y con los resultados reportados en nuestra serie. Nuestro estudio fue retrospectivo y observacional, y abre la brecha para realizar mas investigaciones al respecto, quizá de tipo prospectivo, utilizando estas herramientas terapéuticas de forma intencionada, tomando en cuenta nuestros resultados, y así contar con un mayor sustento de estas propuestas ya que no se cuenta con estudios que valoren el uso de estos fármacos en la EPR.

No solo los pacientes con leucemia linfoblástica aguda, reciben tratamiento con metotrexate, por lo que habría que revisar en estudios posteriores, la incidencia de toxicidad en otro grupo de pacientes, así como en aquellos que presenten patología concomitante, como puede ser neurológica, renal, hepática ^(2,10).

VIII. BIBLIOGRAFIA

- 1) A. Lassaletta Atienza. Leucemias. Leucemia linfoblástica aguda. *Pediatr Integral* 2004;VIII(5):435-442.
- 2) Margolin JF, Steuber CP, Poplack DG. Acute Lymphoblastic Leukemia. En: *Principles and practice of pediatric oncology*. Pizzo A., Poplack D. 4th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins Publishers; 2001. p. 489-544.
- 3) Pui CH, Evans WE: Treatment of acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 354 (2): 166-78, 2006.
- 4) Möricke A, Zimmermann M, Reiter A, et al.: Long-term results of five consecutive trials in childhood acute lymphoblastic leukemia performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 2000. *Leukemia* 24 (2): 265-84, 2010.
- 5) Schmiegelow K, Glomstein A, Kristinsson J, et al.: Impact of morning versus evening schedule for oral methotrexate and 6-mercaptopurine on relapse risk for children with acute lymphoblastic leukemia. *Nordic Society for Pediatric Hematology and Oncology (NOPHO). J Pediatr Hematol Oncol* 19 (2): 102-9, 1997 Mar-Apr.
- 6) Davies HA, Lilleyman JS: Compliance with oral chemotherapy in childhood lymphoblastic leukaemia. *Cancer Treat Rev* 21 (2): 93-103, 1995.
- 7) Luis Madero López, Arturo Muñoz Villa. *Hematología y Oncología Pediátricas*. 2ª. Edición. 2005. Ergon. Madrid, p 347.
- 8) Fulvia Brugnoletti, MD, E. Brannon Morris, MD, et al., Recurrent Intrathecal Methotrexate Induced Neurotoxicity in an Adolescent with Acute Lymphoblastic Leukemia: Serial Clinical and Radiologic Findings. *Pediatric Blood Cancer*. 2009 February; 52(2); 293 – 295. doi:10.1002/pbc.21764.
- 9) Charles T. Quinn, MD, James C. Griener PhD, et al., Effects of Intraventricular Methotrexate on Folate, Adenosine, and Homocysteine Metabolism in Cerebrospinal Fluid. *Journal Pediatric Hematology Oncology*. Volume 26, Number 6, June 2004;26:386 – 388.
- 10) Giovanna Lucchini, MD, Daniele Gioni, Antonella Colombina, et al: Encephalopathy Syndrome in Children With Hemato-Oncological Disorders Is Not Always Posterior and Reversible. *Pediatric Blood Cancer*. 2008;51:629 – 633.

- 11) H. Inaba, R.B. Khan, et al., Clinical and radiological characteristics of methotrexate – induced acute encephalopathy in pediatric patients with cancer. *Annals of Oncology* 19: 178 – 184, 2008 doi: 10.1093, October 2007.
- 12) John O. Glass, Wilburn E. Reddick, et al. Computer – aided detection of therapy – induced leukoencephalopathy in pediatric acute lymphoblastic leukemia patients treated with intravenous high – dose methotrexate. *Magn Reson Imaging*. 2006 July; 24(6): 785 – 791.
- 13) Avinoam Shuper MD, Batia Stark MD, et al. Methotrexate – Related Neurotoxicity in the Treatment of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *IMAJ*, November 2002; (4): 1050 – 1053.
- 14) N Prasad, MD, S. Gulati, DM, et al. Spectrum of radiological changes in hypertensive children with reversible posterior leukoencephalopathy. *The British Journal of radiology*, 80 (2007), 422 – 429.
- 15) AB Caminero. Síndrome de encefalopatía posterior reversible. *Neurología* 2005;20(7):327-331.
- 16) Hinchey J, Chaves C et al. A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *N England Journal of Medicine* 1996; 334:494-500.
- 17) Kwon S, Koo J, Lee S. Clinical spectrum of reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *Pediatric Neurology* 2001;24:361-4.
- 18) Sánchez Olguín C, Guzmán et al. Estudio neurmorfológico y conductual del efecto de la cerebrolisina. *ENCB-IPN, CINVESTAV-IPN*.
- 19) Álvarez X. A., Sampedro C., Figueroa J., Tellado I., González A., García-Fantini M., Cacabelos R., Muresanu D. F., Moessler H. (2008) “Reductions in qEEG slowing over 1 year and after treatment with Cerebrolysin in patients with moderate–severe traumatic brain injury” . *J Neural Transm*. 115:683-692.
- 20) Álvarez X. A., et al. (2003) “Positive effects of cerebrolysin on electroencephalogram slowing, cognition and clinical outcome in patients with postacute traumatic brain injury: an exploratory study” *Int Clin Psychopharmacol*. 18:271-278
- 21) Rockenstein E Adame A, et al. The neuroprotective effects of Cerebrolysin in a transgenic model of Alzheimer's disease are associated with improved behavioral performance. *J Neural Transm*. 2003 Nov; 110(11):1313-27.

- 22) Secades JJ, Citicolina: revisión farmacológica y clínica, actualización 2010. Rev Neurología 2011;52 (Supl 2):S1-62.
- 23) Kindwall EP. Contraindications and side effects to hyperbaric oxygen treatment. In: Kindwall EP, editor. Hyperbaric medicine practice. Flagstaff, AZ:Best Publishing, 1995: 45-56.
- 24) Undersea and Hyperbaric Medical Society. Hyperbaric oxygen therapy: a committee report. Maryland, 1996.
- 25) Lieutenant SS, et al, Current indications for hyperbaric oxygen therapy. ADF Health.Vol 1.April 2000.
- 26) Norman JK, et al. Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome in Children Undergoing Induction Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia. Pediatric Blood Cancer.
- 27) P. de Laat, et al. Posterior reversible encephalopathy síndrome in childhood cáncer. Annals of Oncology 22:472-478,2011.