



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO FACULTAD DE MEDICINA
CENTRO MÉDICO NACIONAL
"20 DE NOVIEMBRE"
I S S S T E

MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS SECUNDARIAS
A QUIMIO Y RADIOTERAPIA EN PACIENTES
PEDIÁTRICOS CON TUMORES DE SISTEMA
NERVIOSO CENTRAL.

TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA
SUBESPECIALIDAD DE
NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

DRA. MARÍA LUISA GUTIÉRREZ PALOMARES

ASESORES:

DR. JUVENAL GUTIÉRREZ MOCTEZUMA

DRA. ELSA SOLÓRZANO GÓMEZ



MÉXICO, D.F. 2016

NÚMERO DE REGISTRO: 022.2016



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

DRA. AURA ERAZO VALLE SOLÍS.
Subdirectora de Enseñanza e Investigación,
CMN 20 de Noviembre

DR. JUVENAL GUTIÉRREZ MOCTEZUMA
Jefe del Servicio de Neurología Pediátrica
Profesor Titular del Curso de Posgrado de Neurología Pediátrica
Asesor de la tesis

DRA. ELSA SOLÓRZANO GÓMEZ
Asesor e Investigador Principal de Tesis.
Profesora Adjunta del Curso de Posgrado de Neurología Pediátrica
Médico Adscrito al Servicio de Neurología Pediátrica, CMN 20 de Noviembre.

DRA. MARÍA LUISA GUTIERREZ PALOMARES
Médico Residente de Neurología Pediátrica.
CMN 20 de Noviembre.

AGRADECIMIENTOS

A *DIOS*, por estar en cada momento de mi vida,
por darme la oportunidad de lograr una meta,
por permitirme ejercer día a día
esta noble y satisfactoria labor.

A toda mi familia, pero en especial a *MIS PADRES*,
por su apoyo incondicional, por creer en mí
en cada momento, por enseñarme el valor de
las cosas, del esfuerzo y la superación constante.
Por guiarme, por sus consejos y por su ejemplo.

Al *DR. JUVENAL GUTIÉRREZ*, por su interés constante
en formar subespecialistas competitivos
sin dejar de lado la calidez y respeto a los
pacientes. Por sus enseñanzas y orientación
de todos los días y por la oportunidad de
permitirme ser parte de esta familia.

A la *DRA. ELSA SOLÓRZANO*, por motivarme día a día
a esforzarme; por el tiempo valioso que dedicó
a transmitirme conocimientos y experiencias.
Por compartirme tantas cosas invaluable
que no encuentro en los libros.
Por su confianza, apoyo y amistad.

Al *DR. VENTA*, por enseñarme que
la paciencia es tan importante como
el conocimiento. Por su apoyo, por
su interés, dedicación y entusiasmo.

A los *PACIENTES*, que a pesar de su
enfermedad siempre tuvieron una
sonrisa o una palabra de aliento.
Por permitirme aprender otras cosas
a demás de Neurología Pediátrica.

INDICE

Resumen	5
Abstract	6
1. Introducción	7
2. Objetivos.....	18
3.Material y Métodos	18
4.Resultados.....	19
5. Discusión	22
6. Conclusiones.....	26
7. Bibliografía.....	27
8. Anexos.....	29

RESUMEN

Introducción: Los Tumores del Sistema Nervioso Central (TSNC) son la segunda neoplasia más frecuente en la edad pediátrica; siendo actualmente la causa de un gran número de consultas del Servicio de Neurología Pediátrica debido a las manifestaciones neurológicas que desarrolla un gran porcentaje de los pacientes sometidos a las diversas líneas de tratamientos antineoplásicos actuales.

Materiales y Métodos: Estudio retrolectivo, prolectivo, observacional y descriptivo. Se revisaron los expedientes de 175 pacientes de los cuales 107 cumplieron con los criterios de inclusión. Se examinaron variables demográficas, presencia de comorbilidad, tipo de tratamiento empleado, dosis de radioterapia y tipo de complicación neurológica. Se identificó la distribución de las variables y se realizó el análisis estadístico.

Resultados: Los TSNC se presentaron con mayor frecuencia en el sexo masculino. El TSNC más frecuentemente encontrado fue el astrocítico. Las complicaciones neurológicas crónicas fueron las más frecuentes, entre ellas destaca la polineuropatía craneal múltiple. No se observó diferencia estadísticamente significativa entre las distintas variables para el tipo de complicación neurológica.

Discusión: Más del 50% de los pacientes que recibieron quimio y/o radioterapia presentaron complicaciones crónicas, siendo lo más frecuente polineuropatía craneal múltiple; seguidas de las agudas que predominaron en los pacientes tratados con Qt y las subagudas fueron las menos frecuentes, dentro de ellas se encontraron las alteraciones neuroendócrinas y los trastornos cognitivos tanto para los pacientes que recibieron Qt (19%), como para los que recibieron Rt (17%); observándose que no existió diferencia estadísticamente significativa entre el tipo de tratamiento ni la dosis total de Gys y/o esquema antineoplásico empleado.

Palabras Clave

Tumor del sistema nervioso central, síntomas neurológicos, postquimioterapia, posradioterapia.

Abstract

Introduction: The CNST are the second most common malignancy in children; currently being the cause of a large number of consultations Pediatric Neurology Service because the neurological manifestations that develops a large percentage of patients undergoing various lines of current antineoplastic treatment.

Methods and Materials: Retrolective, prolective, observational and descriptive study. Records of 175 patients of which 107 met the inclusion criteria were reviewed. demographic variables, comorbidity, type of treatment used, radiation dose and type of neurological complication were examined. The distribution of variables was identified and statistical analysis was performed.

Results: CNST occurred more frequently in males. The most frequently found SCNT was astrocytic. Chronic neurological complications were the most frequent among them the multiple cranial polyneuropathy. No statistically significant difference between the different variables for the type of neurological complication was observed.

Discussion: More than 50% of patients who received chemotherapy and/or radiation therapy had chronic complications, most often multiple cranial polyneuropathy; they followed acute predominant in patients treated with chemotherapy and subacute were less frequent in them the neuroendócrinas disorders and cognitive disorders for patients who received chemotherapy (19%) and for those who received met radiotherapy (17%); we observed that there was no statistically significant difference between the treatment and the total dose of Gys and/or antineoplastic scheme used.

Key words: Central Nervous System Tumor, neurological symptoms, postchemotherapy, postradiotherapy nervous system.

1. INTRODUCCIÓN

Los Tumores de Sistema Nervioso Central (TSNC) y Médula Espinal (ME), son los tumores sólidos más comunes en pediatría, representando la segunda causa de neoplasias en este grupo etáreo. La etiología de la mayoría de estos tumores es desconocida, sin embargo, se han reportado condiciones tanto multifactoriales: medio ambiente, genética, exposición a radiación o fármacos, predisponentes como el Síndrome de Turcot, Síndrome de Li – Fraumeni y Gorlin, los cuales se han asociado a gliomas de alto grado y meduloblastomas; se caracterizan por tener una elevada morbi-mortalidad. Debido a la creciente incidencia que muestra este grupo de tumores y a la gran cantidad de recaídas, además de surgir reclasificaciones y nuevas definiciones de grupos de riesgo, basado en subtipos histológicos, así como la implementación de técnicas biológicas y moleculares para la estadificación; han surgido también estrategias de tratamiento a base de Quimioterapia (QT), Radioterapia (RT) o ambas, mejorando la supervivencia a 5 años; por ejemplo en el meduloblastoma ha incrementado la Tasa de Supervivencia (TS) a 75% y en gliomas de bajo grado a 96%.^{1,2}

TUMORES DEL SNC EN PEDIATRÍA

Partiendo del punto de que los TSNC son la segunda neoplasia más frecuente en la edad pediátrica, siendo actualmente la causa de un gran número de las consultas del Servicio de Neurología Pediátrica debido a las manifestaciones neurológicas que desarrolla un gran porcentaje de los pacientes sometidos a las diversas líneas de tratamientos antineoplásicos actuales.

Dentro de las manifestaciones clínicas neurológicas sugestivas de TSNC las más frecuentemente asociadas son: hipertensión endocraneana, cefalea, crisis convulsivas y endocrinopatías, principalmente.

Dentro de las manifestaciones clínicas más frecuentes de acuerdo a la localización tumoral:

-Hemisferios cerebrales: hemiparesia, crisis convulsivas, déficit hemisensitivo, déficit visual y cefalea.

-Diencefalo: alteraciones visuales, campimétricas, endocrinopatías, cambios conductuales, cefalea, incluso alteración del estado de alerta.

-Fosa posterior: ataxia, dismetría, cefalea, náusea, vómito, dolor cervical, parálisis de músculos extraoculares.^{1,2,3}

EPIDEMIOLOGÍA:

La incidencia se ha mantenido estable en todo el mundo; oscila entre 29.9 y 47.1/100,000 en niños de 0 a 15 años. En Estados Unidos de América (EUA), la incidencia anual de TSNC entre los 0 a los 19 años es de 4.85 a 5.4 casos/100,000. Se ha reportado una sobrevida a 5 años en tumores primarios de SNC alrededor del 66% en pacientes menores de 19 años. Se estima que los TSNC en pacientes menores de 15 años, son la primera causa de muerte. La incidencia de TSNC en niños varía discretamente de acuerdo a la edad y en base a metaanálisis realizados, se ha reportado lo siguiente:

-Menores de 1 año de edad: 6.22/100,000

-1 a 4 años de edad: 5.53/100,000

-5 a 9 años de edad: 5/100,000

-10 a 14 años de edad: 5/100,000

El género masculino tiene una incidencia más elevada en comparación con el femenino.

Existen 2 sistemas de clasificación, empleados para la categorización de TSNC en pediatría:

1.- Organización Mundial de la Salud (OMS), que se basa en la histología del tumor y ha sido mundialmente aceptada.

2.- Clasificación Internacional de Cáncer en Niños (ICCC), se basa en el sitio primario y morfología del tumor.

Los tipos histológicos de TSNC varían de acuerdo a la edad. En pediatría, predominan los tumores primarios de SNC y casi el 50% de ellos, se localizan en la Fosa Posterior (FP); en comparación con los adultos, en quienes la causa principal de TSNC son lesiones metastásicas en la corteza cerebral.^{3,4}

FACTORES DE RIESGO:

La etiología de la mayoría de los TSNC es desconocida; sin embargo, se han descrito 2 factores asociados al incremento del riesgo de desarrollar TSNC primario en la edad pediátrica:

1) Tener antecedente de haber recibido dosis significativas de radiación en SNC; relacionándose directamente con incremento de riesgo para presentar meningiomas, gliomas, tumores de la vaina nerviosa.

2) Tener Síndromes genéticos predisponentes: Neurofibromatosis tipo 1 (NFT 1), Esclerosis Tuberosa (ET), Síndrome de Von Hippel-Lindau, Síndrome de Gorlin o Síndrome de Nevo basocelular, Síndrome de Li Fraumeni, Síndrome de Turcot.^{4,5}

DIAGNÓSTICO:

El diagnóstico inicia con la sospecha clínica. En cuanto a las manifestaciones clínicas de TSNC, dependen totalmente del área anatómica involucrada.

Existen ciertas regiones anatómicas como la región frontal derecha puede permitir un gran crecimiento del tumor siendo clínicamente silente, mientras que lesiones pequeñas en áreas críticas (acueducto cerebral o corteza motora primaria) son más propensos a manifestarse clínicamente desde el inicio. El Diagnóstico de TSNC intracraneales es más confiable y eficiente si se realiza por neuroimagen. En la fase aguda la Tomografía de Cráneo (TAC) sin contraste es lo que debe solicitarse inicialmente, seguido de Resonancia Magnética (IRM) simple y con gadolinio; la IRM tiene valor para el diagnóstico preoperatorio; precisa la localización anatómica para la planeación quirúrgica, seguimiento en cuanto a respuesta al tratamiento, valoración de la progresión tumoral y la identificación de efectos secundarios relacionados con el tratamiento.⁶

TRATAMIENTO

Existen estudios que refieren que los pacientes con TSNC tienen alta morbilidad debido a las terapias tradicionales como neurocirugía, QT convencional y RT. Con este enfoque de la terapia, la tasa de supervivencia a 5 años es del 72.5%, mientras que la tasa de curación es del 50%. Incluso con nuevas herramientas y tecnologías de diagnóstico, las TS para ciertos tumores del SNC no han aumentado significativamente en los últimos 20 años; refieren que, comparando los estudios entre adultos y niños, estos últimos son más susceptibles de presentar manifestaciones o secuelas neurológicas más frecuentemente que los adultos. La pobre tasa de curación y las secuelas neurológicas destacan claramente la necesidad de nuevas líneas de tratamiento y enfoques innovadores en el desarrollo de nuevos fármacos en el tratamiento de los TSNC en pediatría.⁷ El tratamiento de los TSNC tiene como objetivo: maximizar el control tumoral y minimizar la toxicidad tanto a corto como largo plazo. La cirugía ha sido la primera línea de tratamiento en TSNC y se empleará de acuerdo a las condiciones del paciente y características del tumor. Se han realizado protocolos para determinar la edad de inicio de radioterapia, intentando diferirla en pacientes menores de 3 años, sobre todo en tumores como ependimomas y

meduloblastomas. La QT puede ser utilizada como un complemento de la cirugía y permitir la reducción de la dosis de RT al eje craneoespinal manteniendo las tasas de control tumoral bajo un riesgo estándar. La QT se utiliza ampliamente en protocolos de glioma de bajo grado para permitir el control del tumor sin necesidad de recurrir a la RT en los niños <3 años o aquellos con NFTA quienes tienen riesgo elevado de segundos tumores secundarios a la RT. Los efectos tardíos son los resultados adversos del tratamiento para TSNC que pueden manifestarse meses o años después del tratamiento y generalmente son irreversibles. Es importante conocer la etiología multifactorial de las manifestaciones neurológicas que puede presentar el paciente, estas pueden ser: factores relacionados con la cirugía, con la QT y RT, ésta última sigue siendo la principal causa de secuelas neurológicas en estos pacientes.⁸

El desarrollo de nuevos fármacos como tratamiento de TSNC es difícil por varias razones, aunque hay un número suficiente de pacientes para la rápida evaluación de nuevas terapias en ensayos clínicos, esto se complica dada la heterogeneidad de dichas neoplasias.⁹

La QT en el tratamiento de TSNC depende de la histología del tumor y de la edad del paciente. En los consensos universales se establece que la QT está indicada en niños mayores con tumores embrionarios (meduloblastoma, tumor neuroectodérmico primitivo y astrocitomas de alto grado), además de cirugía y RT. En niños pequeños con gliomas de bajo grado y tumores embrionarios está indicada la resección. La meta de la QT es disminuir o retardar el inicio de la RT con el fin de evitar secuelas a largo plazo. La barrera hematoencefálica (BHE) limita la penetración de la mayoría de los agentes quimioterapéuticos administrados sistémicamente, motivo por el que se utilizan los siguientes enfoques: dosis elevadas o combinación con terapia sistémica, quimioterapia intratecal, quimioterapia intratumoral, administración sistémica con interrupción de la BHE por infusiones de manitol o arabinósido hipertónico.

Las manifestaciones neurológicas a largo plazo reportadas son: alteraciones neurocognitivas, enfermedad cerebrovascular, principalmente isquémica; efectos psicológicos como estrés, depresión y ansiedad. En cuanto a las alteraciones endócrinas, hay afección a hipotálamo y glándula pituitaria, hay disminución de la Hormona de Crecimiento (GH), Diabetes insípida (DI), secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIHAD).¹⁰ Dentro de los fármacos antineoplásicos empleados como terapia en TSNC en pediatría se describen los siguientes:

AGENTES ALQUILANTES:

Derivados de platino:

- **Cisplatino**, su mecanismo de acción consiste en insertarse en el ADN celular y producir la apoptosis al interferir en la síntesis del ADN y por tanto, en la división celular. Se considera dentro de los fármacos con mayor neurotoxicidad. Las secuelas neurológicas reportados son los siguientes: hipoacusia neurosensorial, es dosis dependiente y se debe al daño de las células ciliadas del órgano de corti; acúfenos, vestibulopatía, crisis convulsivas, afección a pares craneales sobretodo VII y XII, infartos isquémicos, se han reportado casos de papiledema, neuritis retrobulbar, papilitis y ceguera cortical transitoria, aunque son raras.
- **Carboplatino**: es de segunda generación y se considera menos neurotóxico que el cisplatino; la administración intraarterial puede originar crisis convulsivas, alteración del estado de alerta y ceguera cortical.
- **Ifosfamida**: análogo de la ciclofosfamida. Hay reportes de encefalopatía en el 10% de los pacientes tratados con dosis elevadas. Hay alteración de la conciencia, síndrome cerebeloso, parkinsonismo y crisis, generalmente aparecen entre el 1er y 4to día de su administración; es un cuadro reversible.
- **Ciclofosfamida**: a dosis habituales no es neurotóxica; a dosis elevadas puede producir diplopía, mareo y síndrome confusional.
- **Temozolamida**: fármaco alquilante. La neurotoxicidad es poco frecuente, sin embargo se ha asociado a mielopatía y radiculopatía tras la administración intratecal. Dosis elevadas pueden desarrollar encefalopatía que en ocasiones llega a ser grave.

ANTIMETABOLITOS:

- **Metotrexate**: antagonista del ácido fólico que bloquea el paso de folato a tetrahidrofolato mediante la unión irreversible a la enzima dihidrofolatorreductasa. Su administración puede ser oral, intravenosa, intraarterial e intratecal. El efecto adverso mas frecuente tras la administración intratecal es la meningitis aséptica; puede aparecer a las pocas horas de administrado el MTX y generalmente se resuelve a las 72 horas. Una complicación grave puede ser la mielitis transversa, sin embargo es muy poco frecuente; ésta última es una contraindicación para usar nuevamente este antineoplásico. La administración intratecal tiene hasta el momento menos efectos secundarios; se ha reportado: encefalopatía, crisis convulsivas, neuropatías craneales y radiculopatía lumbosacra. La administración sistémica puede producir encefalopatía

aguda, subaguda o crónica; la forma aguda es la única reversible; la subaguda se caracteriza por déficit neurológicos focales, síndrome confusional y puede ser por dosis elevadas de MTX, también es reversible. La leucoencefalopatía crónica, es un cuadro grave con demencia progresiva, marcha atáxica, hemiparesia, crisis convulsivas y coma. Aparece meses o años después de la administración del MTX a dosis altas o estándar.

- **Citarabina:** inhibe la replicación celular. A dosis convencionales puede no causar neurotoxicidad, sin embargo a altas dosis puede producir síndrome cerebeloso agudo (disartria, nistagmo y ataxia) hasta en un 25% de los pacientes. Generalmente se resuelve tras el cese de la medicación y los pacientes se recuperan en pocas semanas, aunque la recuperación completa sólo se da en un 30% de los pacientes. La administración intratecal puede ser causa de mielopatía o encefalopatía, estos efectos dependen de la dosis y de la frecuencia de administración del fármaco.
- **5-Fluoruracilo:** Interfiere en la síntesis del ADN inhibiendo la enzima timidilato sintetasa. A dosis habituales suele no causar neurotoxicidad. A dosis altas puede ocasionar síndrome cerebeloso agudo similar al de la citarabina. Generalmente reversible tras la suspensión del fármaco.

ALCALOIDES DE LA VINCA:

- **Vincristina:** Entre las manifestaciones y secuelas neurológicas reportadas se encuentran neuropatías craneales, principalmente paresias del III nervio craneal y disfunción autonómica (caracterizada por presentarse como estreñimiento y pseudoobstrucción intestinal, siendo rara la existencia de hipotensión ortostática).

AGENTES BIOLÓGICOS

- **Anticuerpos monoclonales.** Bevacizumab: Se ha relacionado con cuadros de leucoencefalopatía posterior reversible.
- **Etóposido:** es una podofilina semisintética. Dentro de las manifestaciones neurológicas descritas se encuentran: cefalea, crisis convulsivas y alteración de la conciencia aunque son poco frecuentes.
- **L-Asparaginasa:** Esta enzima que activa la hidrólisis de la asparagina, aminoácido utilizado por las células tumorales, puede producir encefalopatía hepática y trombosis venosa en SNC, sin embargo, estos efectos secundarios son excepcionales.^{11,12,13}

Se ha descrito que la Neuropatía Periférica Inducida por QT se ha definido como lesión inflamatoria o degenerativa causada por un agente quimioterapéutico y que se puede manifestar como afección motora, sensitiva o autonómica al SN Periférico (SNP). La Vincristina y los alcaloides de la vinca ocasionan toxicidad axonal directa; manifestado principalmente por dolor, debilidad de predominio en miembros inferiores; afecta también miembros superiores además de presentar atrofia muscular. Los platinos presentan principalmente neuropatía sensitiva: parestesias leves con sensibilidad vibratoria disminuida. Los taxanos como paclitaxel son poco usados en población pediátrica, sin embargo se ha reportado: parestesias, parestesias, dolor urente en patrón de guante y calcetín. La quimioterapia intratecal con metotrexate ha desarrollado radiculopatía lumbosacra, lesiones de ME y leucoencefalopatía; la citarabina ocasiona alteraciones cerebelosas y rara vez mielopatía; las alteraciones de nervio periférico han sido poco reportadas, sin embargo se ha asociado a dolor neuropático. La mayoría de estas manifestaciones cuando son diagnosticadas oportunamente tienen buen pronóstico con un tratamiento a tiempo y apropiado.¹⁴

En el 2014 en Alemania, se realizó un estudio que mostró que la terapia con Metotrexate (MTX) intraventricular en pacientes pediátricos con meduloblastoma, fue mejor tolerado ya que existen diversos análisis donde se describen los efectos neurotóxicos del MTX administrado sistémicamente.

La neurotoxicidad de acuerdo a la duración de los síntomas se clasifica en:

a) aguda: aparece dentro de las primeras horas de administrado el MTX, **b) subaguda:** días a semanas y **c) crónico:** después de meses a años. La neurotoxicidad aguda por MTX se caracteriza por crisis convulsivas, confusión, somnolencia y aracnoiditis química, asociándose a niveles elevados de MTX en LCR; la neurotoxicidad subaguda se manifiesta con mielopatía y encefalopatía; mientras que la crónica se caracteriza por trastornos de aprendizaje, deterioro intelectual y leucoencefalopatía. En este estudio de Raisa S. Pompe, 240 pacientes fueron sometidos a la administración de MTX intraventricular, 202 pacientes presentaron complicaciones sistémicas y síntomas neurológicos específicos transitorios: cefalea y nistagmus; mientras que a largo plazo, 13 presentaron manifestaciones neurológicas.¹⁵

En un estudio realizado en España en el 2008, se describen 2 casos asociados a leucoencefalopatía posterior reversible (LEPR), este síndrome se ha descrito como clínico radiológico, caracterizado por cefalea, vómito, alteración de la conciencia, problemas

visuales y crisis convulsivas, presentando de manera concomitante lesiones radiológicas en regiones posteriores de la sustancia blanca debido a edema cerebral previo; esto ha sido asociados al uso de vincristina. Olascoaga, et al describen en su trabajo 2 casos de LEPR por el uso de vincristina y se caracterizaron por presentar lo siguiente: ambos casos fueron femeninos de 6 y 7 años de edad, quienes posterior al uso de vincristina como fármaco en común desarrollaron entre otros síntomas, los datos característicos del síndrome de LEPR.¹⁶

En la actualidad, se sabe que la terapia oncológica en niños y adolescentes ha mostrado avances en el manejo multidisciplinario y esto a su vez ha incrementado la tasa de sobrevida. La Radioterapia (RT) juega un papel importante en este manejo. En el curso de la erradicación del tumor, la RT se ha asociado a múltiples efectos adversos en base a esto es vital considerar en cada paciente el riesgo-beneficio. La continua evolución de las técnicas de RT ha permitido una potencial reducción de manifestaciones neurológicas con mejoría simultánea en cuanto al control del tumor.

En un estudio multicéntrico se evaluó la dosis de Rt y los efectos en cada órgano, consideraron la combinación de Rt con Qt y cirugía, para evaluar si la toxicidad orgánica aguda depende de la dosis de RT, sin embargo el estudio fue limitado a SNC; concluyendo que la Rt se ha asociado a toxicidad aguda donde predominan principalmente síntomas leves. Hay una clara relación establecida entre dosis-efecto y dosis-volumen-efecto y conociendo esta premisa es como se deberán tomar decisiones individuales para cada paciente considerando el riesgo beneficio.¹⁷

Los efectos tardíos de la Rt dependen de factores del paciente como: edad, predisposición genética, dosis total de radiación, dosis por cada fracción y la distribución de la misma, la presencia de estructuras elocuentes involucradas dentro del campo al momento de la sesión de Rt. La dosis umbral para muchos efectos tardíos es alrededor de 20 Gy. Los efectos tardíos de la radiación del SNC incluyen secuelas neuropsicológicas, endocrinopatías, displasia músculo-esquelética a nivel de columna vertebral, secuelas vasculares e hipoacusia que se ha relacionado sobre todo con el uso de cisplatino. En cuanto al déficit neurocognitivo reportado, se sabe que la afección principal es especialmente en: atención, lenguaje, memoria a corto plazo y cálculo; estos problemas se manifiestan comúnmente con bajo rendimiento escolar. Las endocrinopatías asociadas a TSNC, resultan principalmente de la radiación recibida en el eje Hipotálamo-Pituitario (HP); generalmente son progresivas e irreversibles, lo más común es la deficiencia de GH, este efecto es dependiente de la dosis. Esta deficiencia se ha descrito

en aproximadamente 30% de los pacientes que han recibido dosis < 30 Gy al eje HP y hasta el 100 % de los pacientes que recibieron entre 30 y 50 Gy. Se han descrito también segundas neoplasias secundarias al uso de RT. En la literatura existen reportes de manifestaciones neurológicas agudas que pueden presentarse durante la sesión de RT hasta la sexta semana posterior a la misma, dentro de las manifestaciones neurológicas descritas están las siguientes: somnolencia, edema cerebral leve, hipoacusia, encefalopatía aguda que se ha asociado a fracciones de radiación >3 Gr en grandes porciones del SNC; cefalea holocraneana, déficit neurológico focal, poco frecuente pero si se ha descrito herniación del SNC. También se refieren las reacciones tempranas retardadas que corresponden al retraso transitorio de los síntomas neurológicos que pueden sugerir incluso progresión tumoral y se manifiestan frecuentemente con: cefalea y recurrencia del cuadro clínico neurológico previo al tratamiento. La etiología probablemente es una combinación de la respuesta tumoral y edema peritumoral. Puede haber también alteraciones reversibles de la memoria sin embargo esto no predice deterioro a largo plazo.^{18,19}

Se realizó un estudio para evaluar la incidencia de necrosis por Rt en pacientes adultos con gliomas, donde muestra que la necrosis por Rt tiene como factor de riesgo significativo el total de dosis y el tamaño de la fracción de radiación. La Qt posterior a la Rt incrementa significativamente el riesgo de necrosis cerebral aproximadamente 5 veces.²⁰

Los TSNC se pueden manifestar con déficit cognitivo, involucrando: atención, memoria, capacidad espacial, principalmente. En varios estudios se ha descrito que el diagnóstico de TSNC a edades tempranas y el tratamiento con RT cerebral, incrementa significativamente el riesgo de deterioro cognitivo. En el 2014, se realizó un estudio donde incluye a 69 pacientes pediátricos con TSNC donde se analizaron como variables el tumor que presentaba el paciente, así como una prueba basal de determinación del Coeficiente Intelectual (CI), los resultados fueron que había mayor afección del CI, así como de funciones ejecutivas, memoria y atención asociadas a edades tempranas al momento del diagnóstico, sexo masculino, tamaño del tumor y tratamiento con RT a grandes extensiones del SNC, siendo éstos, factores de riesgo importantes para desarrollar secuelas cognitivas en este grupo de pacientes.²¹

En cuanto a la neurotoxicidad por Rt se puede concluir que característicamente se manifiesta por: Encefalopatía Aguda (EA), caracterizada por iniciar en los primeros días posterior a la sesión de Rt, la Necrosis cerebral focal, lesión cerebral difusa, evento

vascular cerebral, TSNC, lesión de pares craneales, mielopatía, plexopatía y polirradiculopatía.^{22,23}

En algunos estudios se ha demostrado que la incidencia de necrosis de SNC posterior a la RT es más frecuente cuando se administran dosis mayores de 50 Gy y que incrementa considerablemente el riesgo necrosis de SNC por Rt a dosis > 54 Gy. En este trabajo, definen necrosis como el reforzamiento tardío de tejidos normales en las imágenes de IRM de cráneo ponderadas en T1 con contraste, así como el aumento de señal en T2 y FLAIR.²⁴

Se llevó a cabo un estudio con el objetivo de establecer una técnica de Rt ajustada para un volumen de tejido de SNC limitado sobre todo en niños con TSNC de bajo grado, localizados, cuyo pronóstico a largo plazo es excelente; con el fin de reducir el grado de toxicidad, disminuyendo la dosis de Rt sobre todo al tejido sano, dentro de sus resultados destacan que no se observaron manifestaciones a largo plazo por Rt, sin embargo 4 de ellos fallecieron por complicaciones del propio tumor y 2 presentaron complicaciones relacionadas con la Qt, concluyendo que la Rt tridimensional es un método seguro aún cuando se use como terapia combinada sobre todo en niños con TSNC de bajo grado.²⁵

Actualmente se ha descrito que dependiendo de cada tumor, en muchas ocasiones deben emplear 2 o más líneas de tratamiento. En el 2012 en base a revisión de la literatura se realizó un metaanálisis donde se describe que la asociación de la neurocirugía y RT suele ser eficaz en ciertos TSNC, mejorando la TS y disminuyen las manifestaciones neurológicas de la RT ya descritos ampliamente.²⁶

Si bien, las diferentes líneas de tratamiento para TSNC han contribuido a la remisión de la enfermedad, de la misma manera han generado una amplia variedad de secuelas en el paciente tanto a corto como a largo plazo. Los efectos indeseables tanto de la QT como la RT están ampliamente descritos en la literatura para algunos fármacos sin embargo no para todos y muchos de ellos no se han descrito en la población pediátrica. Tampoco hay descripción detallada entre las dosis de QT y dosis total recibida de Gy y el inicio de síntomas neurológicos; en algunas ocasiones, las manifestaciones neurológicas secundarias al tratamiento se pueden confundir con síntomas propios del tumor. En base a esto, es importante determinar la relación que existe entre el tratamiento empleado, la dosis, las manifestaciones presentadas por el paciente y el tiempo de inicio de las mismas, para poder determinar la causa específica de los síntomas neurológicos y de ser posible implementar medidas preventivas para evitar en lo posible dichas manifestaciones.

A continuación se presenta un cuadro que menciona datos neurológicos encontrados en pacientes sometidos a las diferentes líneas terapéuticas para TSNC:

Estudio	Tipo de estudio	Tratamiento inicial	Segundo tratamiento	Tercer tratamiento	Manifestaciones neurológicas
Jeremy D. Ruben (2005) ²⁰ n= 439	Cohorte retrospectiva	439 (RT)	194 (QT)	-----	21 pacientes presentaron radionecrosis en las IRM de cráneo.
Skowronska (2004) ²⁵ n = 20	Cohorte retrospectiva	8 (Rt) 12 (cirugía)	12 QT	-----	8 Endocrinopatías 2 Endocrinopatías
Raisa S. Pompe (2014) ¹⁵ n=240	Cohorte retrospectiva	240 (QT intraventricular)	-----	-----	9 presentaron neurotoxicidad (mielopatía/encefalopatía) 6 presentaron crisis convulsivas. 1 presentó amnesia, debilidad y temblor. 1 presentó cefalea, náusea y nistagmus transitorios asociado a niveles elevados de MTX en LCR.
J.Hualde Olascoaga (2007) ¹⁶ n=2	Reporte de 2 casos	Vincristina	-----	-----	2 leucoencefalopatía posterior reversible.
Armstrong C. (1995) ^{20→18} n=10	Cohorte prospectiva	10 (Rt con campo de radiación limitada, en dosis de 46 a 63 Gy)	-----	-----	Deterioro transitorio de la memoria a largo plazo 1.5 meses después de completar la RT
Ingrid Tønning Olsson (2014) ²¹ n=69	Cohorte retrospectiva	63 (cirugía)	24 (QT)	11 (RT)	Cirugía: complicaciones cerebrovasculares, neuroinfección 11 RT + 24 QT: disminución del CI respecto al basal, disminución de la comprensión verbal.
Erin S. Murphy (2011) ²⁴ n=236	Cohorte retrospectiva	236 (cirugía)	148 (RT)	119 (QT)	Necrosis en 8 pacientes
Shih-Sahn Lang (2012) ²⁷ n= 16	Cohorte retrospectiva	16 (quirúrgico)	-----	-----	Afección a pares craneales: parálisis del III PC, VII. Trastorno de aprendizaje Crisis convulsivas Pubertad precoz Disartria Nistagmus Hemiparesia

2. OBJETIVOS

A) GENERAL

Describir las complicaciones neurológicas agudas, subagudas y crónicas que presentan los pacientes pediátricos con TSNC de acuerdo a la quimio y/o radioterapia empleada.

B) ESPECÍFICOS

1. Describir las manifestaciones neurológicas propias del TSNC antes de iniciar tratamiento
2. Determinar cuáles son las manifestaciones clínicas de las complicaciones neurológicas agudas, subagudas y crónicas posquimio y/o posradioterapia.
3. Determinar si existe mayor número de complicaciones neurológicas en pacientes tratados con quimioterapia vs pacientes tratados con radioterapia.
4. Describir a partir de cuántos Grays se presentan las complicaciones neurológicas agudas, subagudas y crónicas.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

Es un estudio prolectivo y retrolectivo, observacional y descriptivo realizado en el Servicio de Neurología Pediátrica del CMN 20 de Noviembre, donde se evaluaron a los pacientes pediátricos con diagnóstico de TSNC en tratamiento con Qt y/o Rt.

De una cohorte de 175 pacientes con TSNC se recabaron los que presentaron complicaciones neurológicas atribuidas al tratamiento.

Se seleccionaron 107 pacientes que cumplieron con los siguientes criterios de inclusión: pacientes de 0 a 18 años de edad, tratados con QT, RT o ambas y que fueron valorados y seguidos por el Servicio de Neuropediatría de este Centro, obtenidos tanto de la consulta externa como en hospitalización y que cumplieron un seguimiento mínimo de 5 años entre los años comprendidos del 2010 al 2016.

Los datos requeridos para este estudio fueron obtenidos por medio de la Historia Clínica, exploración física y estudios complementarios de pacientes con las características mencionadas. A Partir de la primera valoración por el Servicio de Neurología Pediátrica se continuó el seguimiento a estos pacientes; de acuerdo al cortejo sintomático y la

exploración neurológica establecida se solicitaron por nuestro servicio diferentes estudios para documentar el diagnóstico sindromático; entre ellos se realizaron: Tomografía de Cráneo Simple y Contrastada, Resonancia Magnética de Cráneo y Neuroeje, Electroencefalograma, Potenciales Somatosensoriales, Potenciales Visuales Evocados, Potenciales Evocados Auditivos de Tallo Cerebral, Electromiografía y Velocidades de Neuroconducción. Se excluyeron a los pacientes que no cumplieron con el seguimiento por Neurología Pediátrica, pacientes con malformaciones correspondientes a disgenesias cerebrales, así como aquellos con segunda neoplasia.

Se tomó en cuenta, el primer signo o síntoma neurológico que presentó el paciente ya sea antes del inicio del tratamiento, durante o después del mismo; así como los síntomas y signos presentados durante el seguimiento por nuestro Servicio; el signo o síntoma que presentó el paciente se clasificó tomando en cuenta el tiempo ocurrido (en días) como agudo, subagudo o crónico posterior a la aplicación de la Qt, considerando también el número de ciclos recibidos por paciente, para el caso de la Rt se evaluaron los signos y síntomas neurológicos bajo el mismo esquema por tiempo de presentación en agudo, subagudo o crónico, así como el número de sesiones y de Gys recibidos.

Se realizó estadística descriptiva utilizando medidas de tendencia central y dispersión para determinar el tipo de estudio analítico. Se evaluó la normalidad de la muestra. Las variables de interés como tipo de complicación neurológica, quimioterapia y Grays recibidos, fueron analizados mediante la prueba de Anova de una vía. Un valor de p de <0.05 a dos colas se consideró estadísticamente significativo.

4. RESULTADOS

Se revisaron los expedientes de pacientes con tumores del SNC, valorados por el Servicio de Neurología Pediátrica entre Enero del 2011 a Enero del 2016. En total, 107 pacientes cumplieron los criterios de inclusión: haber recibido radioterapia, quimioterapia y tener valoraciones y seguimiento a 5 años por el Servicio de Neurología Pediátrica de este Centro.

Las características clínicas y demográficas de estos pacientes son las siguientes: la edad cronológica al momento del diagnóstico osciló entre 1 y 17 años, con una media de 7.1 años de edad (sd 4.1). La relación hombre: mujer fue de 1.3:1 respectivamente. La edad cronológica al momento de inicio del tratamiento fue entre 1 y 7 años, con una media a los

7.2 años de edad (sd 4.1). Se reportó el fallecimiento de 3 pacientes (2.8%), mientras que el 57.7% de los pacientes continuaba en tratamiento al final del periodo de estudio. De acuerdo a la histología del tumor, en 54 pacientes (50.5%) se reportaron tumores astrocíticos, 36 reportaron tumores de células embrionarias (36.4%), 7 pacientes reportaron tumores de células germinales (6.5%) mientras que los tumores de ependimarios y los de la región selar representaron 5.6% y 1% respectivamente, como se describen en la Tabla 1.

Un total de 78 pacientes fueron sometidos a cirugía; 84 recibieron Qt, 88 pacientes fueron sometidos a Rt, de los cuales 72 recibieron tanto Qt como Rt. El tiempo entre el diagnóstico y el inicio del tratamiento fue entre 0 y 7 meses, con un promedio de 4 meses (sd 1.3). La edad cronológica de los pacientes osciló entre 1 y 17 años de edad con promedio al inicio del tratamiento de 7.2 años (sd 4.1).

Edad de inicio del tratamiento: El tiempo desde que se inició el tratamiento hasta la presentación del primer síntoma neurológico agudo varió entre 1 y 40 días, con un promedio a los 10.67 días (sd 9.66); en el caso de los síntomas subagudos, este tiempo fue de los 11 a los 19 días con promedio un promedio a los 15 días (sd 4; rango) y para los síntomas crónicos fue de 1 a 172 días con promedio a los 32.4 días (sd 34.1). Se reportó una mortalidad de 3 pacientes (2.8%), como se observa en la Tabla 1.

Clasificación de las manifestaciones neurológicas: se clasificaron de acuerdo al tiempo de presentación como agudas, dentro de las cuales se encontraron con más frecuencia: síndrome cerebeloso, síndrome demencial, craneohipertensivo, crisis, síndrome confusional; dentro de las subagudas se encontró que las alteraciones neuroendócrinas y el trastorno cognitivo fueron las más frecuentes; en cuanto a las manifestaciones crónicas encontramos que la polineuropatía craneal múltiple, el síndrome piramidal, el síndrome sensitivo y el síndrome extrapiramidal fueron las más frecuentes, como se describe en la Tabla 2.

Dentro de las manifestaciones agudas 27 pacientes (25%) tratados con Qt reportaron la presencia de estas manifestaciones, comparado con 25 pacientes (23.3%) tratados con Rt, sin encontrar diferencia estadísticamente significativa ($p=0.53$). Respecto a las manifestaciones subagudas se presentaron en 19 pacientes (17.7%) que recibieron Qt comparado con 17 pacientes (15.8%) que recibieron Rt.

En cuanto a las complicaciones crónicas se presentaron en 38 pacientes (35.5%) de los que recibieron Qt comparados con 46 pacientes (42.9%) que recibieron radioterapia; no hubo diferencia estadísticamente significativa de acuerdo al tratamiento empleado para manifestaciones subagudas ($p=0.16$), ni para las manifestaciones crónicas ($p=0.092$), sin embargo desde el punto de vista clínico, se observó un incremento de las complicaciones crónicas tanto para los pacientes que recibieron Qt como Rt.

Las complicaciones neurológicas agudas se presentaron entre el segundo y octavo ciclo con una media al quinto ciclo, las manifestaciones subagudas se presentaron con un rango del tercer al séptimo ciclo y las manifestaciones crónicas se observaron entre el cuarto y octavo ciclo con una media al sexto ciclo de Qt. se compararon también las medias de ciclos de Qt, de acuerdo al tipo de manifestación clínica presentada, sin encontrarse diferencia estadísticamente significativa ($p=0.23$) como se observa en la Figura 1.

Los pacientes que recibieron Rt presentaron manifestaciones agudas entre los 20 y 50 Gys con una media a los 35 Gys; los que presentaron complicaciones subagudas iniciaron a partir de los 25 hasta los 45 Gys, mientras que los pacientes que tuvieron complicaciones crónicas presentaron sintomatología entre los 30 y 50 Gys con una media a los 40 Gys. Se compararon las medias de la dosis total de Rt representada en Gys sin encontrar una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.17$), aunque se describe una tendencia en relación a mayor dosis de Rt con la presencia de mayor número de complicaciones crónicas como se observa en la Figura 2.

Manifestaciones neurológicas, estirpe tumoral y tratamiento empleado: Desde el punto de vista de las manifestaciones agudas, subagudas y crónicas, de acuerdo a la estirpe tumoral y al tipo de tratamiento empleado podemos decir que del total de pacientes ($n=107$), 54 (50.4%) fueron diagnosticados como tumores astrocíticos; de estos pacientes, 37 (68.5%) presentaron complicaciones agudas, de los cuales 12 pacientes (22.2%) corresponden a Qt, 13 pacientes (24%) corresponden a Rt y 12 pacientes (22%) recibieron tanto Qt como Rt; 19 pacientes (35.1%) presentaron complicaciones subagudas, de los cuales 8 pacientes (14.8%) recibieron tanto Qt como Rt, 6 pacientes (11.1%) recibieron Qt y 5 pacientes (9.2%) recibieron Rt; en cuanto a las complicaciones crónicas, se presentaron en 44 (81.4%), de los cuales 17 pacientes (31.4%) recibieron Rt, 16 pacientes (29.6%) recibieron tanto Qt como Rt y 11 pacientes (20.3%) recibieron Qt, como se describe en la Tabla 3. Los tumores de células embrionarias se presentaron en

39 pacientes (36.4%), las complicaciones agudas para los pacientes que recibieron quimioterapia se presentaron en 7 pacientes (17.9%) y 9 pacientes (23%) que recibieron Rt presentaron complicaciones agudas; mientras que las complicaciones neurológicas subagudas se presentaron en total en 14 pacientes (35.8%), de los cuales 4 (10.2%) recibieron Qt, 5 pacientes (12.8%) recibieron Rt, siendo éste mismo número de pacientes los que presentaron complicaciones neurológicas subagudas para quienes recibieron tanto Qt como Rt; en cuanto a las complicaciones neurológicas crónicas se presentaron en 34 pacientes (87.1%), de los cuales 14 (35.8%) habían recibido Rt, 12 pacientes (30.7%) recibieron tanto Qt como Rt y 8 pacientes (20.5%) recibieron Qt.

Se reportaron también los tumores de células ependimarias en 7 pacientes (6.5%), de los cuales 3 (42.8%) manifestaron complicaciones neurológicas agudas, 5 pacientes (71.4%) desarrollaron complicaciones neurológicas subagudas, siendo esta misma cantidad de pacientes los que tuvieron complicaciones crónicas; en este tipo de estirpe tumoral no hubo diferencia entre el número de pacientes que presentaron alguno de los 3 tipos de complicaciones en base a la terapia recibida (Qt, Rt o ambas). Los 7 pacientes (6.5%) restantes representaron al subtipo de tumores de células germinales, 6 de ellos (85%) tuvieron manifestaciones agudas, siendo esta misma cantidad de pacientes los que presentaron complicaciones subagudas y 5 pacientes (71.4%) tuvieron complicaciones neurológicas crónicas, en este subtipo tumoral tampoco se evidenció diferencia entre el número de pacientes que presentaron complicaciones tanto agudas, como subagudas y crónicas en base al tratamiento recibido.

5. DISCUSIÓN

Se han descrito alrededor de 30 tipos histológicos de tumores de SNC por la OMS en pacientes pediátricos, los cuales tienen una respuesta variable a cada régimen de tratamiento utilizado. El manejo de niños con tumores de SNC requiere un enfoque multidisciplinario bien organizado en centros con experiencia en el manejo de los mismos, lo que implica la participación de: oncólogos, neurocirujanos, neuropsicólogos, neuropatólogos, neurólogos, endocrinólogos, radiólogos y oftalmólogos pediatras. La finalidad del tratamiento debe ser maximizar el control del tumor y minimizar la toxicidad (en particular los efectos a largo plazo), a través de las 3 líneas de tratamiento principales: cirugía, radioterapia y quimioterapia.^{1,2}

El presente estudio constituye la experiencia en los Servicios de Oncología Y Neurología Pediátrica del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, Hospital de Alta Especialidad de referencia Nacional. en relación a los síntomas neurológicos presentados en pacientes con tumores del SNC pos Quimioterapia y pos Radioterapia. En base a la frecuencia por género en este estudio se encontró una relación 1.3:1, hombre:mujer respectivamente, de la misma manera se ha descrito en la literatura universal. ^{3,4}

De acuerdo a la edad de diagnóstico y el inicio de tratamiento, se encontró que el tiempo promedio para inicio de la terapia es de 4 meses, lo que refleja una ventaja para los pacientes, ya que una vez establecido el diagnóstico, el paciente recibe el tratamiento de forma casi inmediata. Este dato es importante, debido a que refleja que el inicio tanto del abordaje diagnóstico como terapéutico inicia oportunamente.

Entre los tumores del SNC reportados, los más frecuentes fueron los tumores astrocíticos y los tumores de células germinales, con un 50% y 36% respectivamente; al menos el 70% de los pacientes se había sometido a ambos tipos de tratamiento (radioterapia y quimioterapia), lo cual incrementaría el número de complicaciones neurológicas, sobre todo para el subtipo de las crónicas ($p=0.04$). ^{5,6}

Aproximadamente el 92% de pacientes presentaron al menos un tipo de complicación posterior a la aplicación de radioterapia y/o quimioterapia dentro de los primeros 15 días pos tratamiento, destacando los síntomas agudos en los pacientes valorados en esta serie, lo que corresponde a lo descrito en la literatura; siendo importante mencionar que aproximadamente el 77% de los pacientes presentaron al menos una complicación tardía.⁶

La Qt, es el tratamiento utilizado predominantemente en los pacientes con tumores de SNC menores a 3 años, se puede utilizar como complemento de la cirugía y radioterapia para permitir la reducción de la dosis de esta última. En este estudio observamos que los esquemas más frecuentemente empleados fueron a base de temozolamida, vincristina, o el esquema ICE (ifosfamida, carboplatino y etopósido) metotrexate y en menor frecuencia citarabina con un promedio de 5 ciclos aproximadamente predominaron las complicaciones neurológicas crónicas dentro de las cuales encontramos, en orden de frecuencia: polineuropatía craneal múltiple, síndrome piramidal, síndrome sensitivo y síndrome extrapiramidal; dentro de los efectos adversos más frecuentemente reportados en la literatura secundario a Qt se encuentra la neuropatía periférica, que se ha definido

como una lesión inflamatoria o degeneración de los nervios periféricos, que puede manifestarse con alteraciones motoras, sensitivas o autonómicas. Los síntomas incluyen paresia, parestesia, debilidad, alteraciones de la sensibilidad superficial y profunda, principalmente. Generalmente los síntomas iniciales se presentan de manera distal y progresan hasta regiones proximales de las extremidades, siendo esto similar a lo encontrado en nuestros pacientes; seguidas de las complicaciones neurológicas crónicas, en este estudio se observó que las complicaciones neurológicas agudas son las segundas en frecuencia, dentro de las cuales encontramos: síndrome cerebeloso, podemos decir que esta complicación es equiparable en frecuencia a otros estudios revisados, seguido del síndrome demencial, cráneohipertensivo, crisis y síndrome confusional, de los cuales no se encontró reporte específico en la literatura de la frecuencia de los mismos, esto puede explicarse debido a que en las series revisadas los esquemas antineoplásicos varían, así como el número de ciclos de Qt y el tiempo de seguimiento de los pacientes. Dentro de los quimioterapéuticos reportados con mayor efectos adversos neurológicos se encuentran: vincristina que se ha asociado a desestabilización microtubular y axonopatía sensitiva y motora. El cisplatino se ha asociado a inducción de apoptosis de las células que conforman el ganglio de la raíz dorsal, con afección principalmente sensitiva. Los taxanos, frecuentemente presentan alteraciones sensitivas y menos comunes motoras. La citarabina se asociado a alteraciones cerebelosas y raras veces mielopatía, es poco frecuente sin embargo se ha reportado ser causante de dolor neuropático. Existen estudios que demuestran que para la prevención de los efectos indeseables de los quimioterapéuticos descritos es importante ajustar la dosis de acuerdo a cada paciente intentado dar una dosis precisa sin exceder de la misma.

Las manifestaciones agudas en algunos pacientes se presentaron entre el segundo y octavo ciclo, las subagudas entre el tercero y séptimo, mientras que las crónicas se evidenciaron en algunos pacientes a partir del 4 ciclo; sin embargo la media de estas complicaciones fue el quinto ciclo de Qt. Es importante mencionar que la mayoría de los pacientes presentó alguna manifestación aguda en uno o más ciclos de Qt, de la misma manera que para la Rt, es decir presentaron manifestaciones agudas en una o varias sesiones, las cuales fueron tomadas en cuenta de manera independiente entre cada una de ellas; las que se observaron con más frecuencia fueron agrupadas en síndromes, siendo importante comentar que no todos los pacientes presentaron todas las características de los síndromes: **agudas:** síndrome cerebeloso, síndrome demencial, cráneohipertensivo, crisis, síndrome confusional; **subagudas:** alteraciones

neuroendócrinas y trastornos cognitivos; **crónicas:** polineuropatía craneal múltiple, síndrome piramidal, síndrome sensitivo, síndrome extrapiramidal, tomando en cuenta que el mismo paciente pudo haber presentado el mismo síndrome en varias ocasiones posterior a la Qt o Rt según el caso.^{10,11,12,13,14}

La radioterapia (Rt), ha mostrado efectos adversos a largo plazo, afectando la calidad de vida de los pacientes y generalmente estos son irreversibles, aunque en este estudio no se hizo medición de calidad de vida de los pacientes, los efectos tardíos de la Rt dependen en gran medida de factores del huésped como; edad, predisposición genética, dosis total en Gy, dosis por fracción, la distribución de la dosis. La dosis umbral para muchos efectos tardíos se encuentra alrededor de 20 Gy; generalmente estos incluyen: secuelas neuropsicológicas como disminución del coeficiente intelectual, déficit de atención, trastornos del aprendizaje, de lenguaje, de memoria, en endocrinopatías, displasia musculoesquelética, hipoacusia, cataratas. La severidad incrementa entre más pequeño reciba el tratamiento con Rt.^{18,19}

Actualmente las pruebas neurocognitivas son útiles para identificar los déficits a medida que se desarrollan, de tal manera que la intervención oportuna y apropiada puede incluso corregirlo o aminorarlo.²⁰

Las endocrinopatías en niños tratados con Rt por tumores de SNC, son un resultado directo de la radiación del eje hipotálamo-hipofisario; generalmente son progresivas e irreversibles. Lo más común es el déficit de Hormona de crecimiento, ACTH, TSH, gonadotropina, sobre todo con dosis mayores a 30 Gy.

Ni la radioterapia y ni la quimioterapia por si solas representan una diferencia significativa para la aparición de complicaciones neurológicas crónicas.

La relación entre el número promedio de ciclos de Qt y la aparición del primer síntoma fue al quinto ciclo de Qt, mientras que la cantidad de radioterapia reportada hasta la aparición del primer síntoma neurológico fue de 35 a 40 Gy con un rango de 2 a 58 Gy. Este dato corresponde con lo reportado en la literatura, aunque no exista diferencia significativa para el tipo de síntoma neurológico y/o el tipo de tratamiento empleado.^{20,21,22,23}

No existe diferencia significativa entre el número de ciclos de quimioterapia, número de sesiones de Rt y dosis total de Gys y el tipo de complicación neurológica.

En este estudio se puede observar que las complicaciones neurológicas no mostraron relación en base a la estirpe tumoral, sin embargo si observamos que predominaron las complicaciones crónicas tanto en Qt como en Rt.

Las complicaciones neurológicas de los 3 tipos (agudas, subagudas y crónicas) mostraron una clara asociación con el tipo de tratamiento empleado y la duración del mismo como se describe en algunos estudios.^{24,25,26}

6. CONCLUSIONES

De lo anterior podemos concluir que las complicaciones neurológicas en los pacientes con TSNC son secundarias a varios procesos, algunos aún no bien conocidos. Esta complejidad hace difícil en ocasiones el correcto diagnóstico del tipo de complicación neurológica que es muy importante porque muchos de los pacientes tienen complicaciones neurológicas que son potencialmente reversibles con el adecuado tratamiento, mejorando su calidad de vida y su supervivencia. En este estudio, se puede concluir que:

A) La mayoría de las complicaciones neurológicas que presentaron los pacientes que recibieron Qt y/o Rt fueron crónicas, con una clara asociación al número de Grays y/o al número de ciclos de Qt.

B) Las complicaciones neurológicas crónicas por su frecuencia consistieron en: polineuropatía craneal múltiple, síndrome piramidal, síndrome sensitivo y síndrome extrapiramidal; seguidas en frecuencia por las agudas predominando en pacientes que recibieron Qt.

C) No existen diferencias significativas para otras variables, como tipo de quimioterapia, número total de ciclos recibidos o dosis total de Gys.

D) Dentro de las complicaciones neurológicas subagudas destacaron las alteraciones neuroendócrinas y los trastornos cognitivos en la misma proporción de pacientes tanto para Qt (19%) como para Rt (17%).

7. BIBLIOGRAFIA

- 1.- Abubakar, et al, Current perspectives on childhood brain tumours: a review, *Pediatrics and Child Health*, 2014; 24 (4), 155 - 160.
- 2.- Murali Chintagumpala, et al, Brain tumors, *Pediatr Clin N Am* 2015; 62: 167-178.
- 3.- Ching Lau, et al. Epidemiology of central nervous system tumors in children, 2015; UpToDate Official, current review.
- 4.- Adam J.Fleming, et al, Brain tumors in Children, *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2012; 42: 80-103.
- 5.- Elizabeth M. Wells, et al., Pediatric Brain Tumors and Epilepsy, *Semin Pediatr Neurol* 2012; 19: 3-8.
- 6.- Bart P. Keogh, et al, Clinical Manifestations and Diagnostic Imaging of Brain tumors, *Jematol Oncol Clin N Am* 2012; 26: 733-755.
- 7.- Amulya A. Nageswara Rao, et al, Biologically targeted therapeutics in pediatric brain tumors, *Pediatric Neurology* 2012; 46: 203-211.
- 8.- N.J. Thorp, et al, Management of central nervous system tumours in children, *Clinical Oncology* 2014; 26: 438-445.
- 9.- Michael D. Taylor, et al, Molecular subgroups of medulloblastoma: the current consensus, *Acta Neuropathologic*, 2012; 123: (4), 465-472
- 10.- Ching Lau, et al, Overview of the management of central nervous system tumors in children, 2015, UpToDate, Literature review current,
- 11.- DeAngelis L, et al, Neurologic complications of chemotherapy of brain tumours, 2009; Ed. Oxford.
- 12.- Sul J, et al, Neurologic Complications of Cancer Chemotherapy. *Seminars in Oncology* 2006, 33. 324-332.
- 13.- Plotkin S, et al, Neurologic complications of tumours therapy *Neurologic clinics of North America*. 2003; 21: 279-318.
- 14.- Gilchrist Laura, et al. Chemotherapy Induced Peripheral neuropathy in pediatric cancer patients. *Semin in Pediatr Neurol* 2012;19:9-17.
- 15.- Raisa S. Pompe, et al, Intraventricular methotrexate as part of primary therapy for children with infant and/or metastatic medulloblastoma: feasibility, acute toxicity and evidence for efficacy, *European Journal of cancer* 2015
- 16.- J. Hualde Olascoaga, et al, Leucoencefalopatía posterior reversible: descripción de dos casos asociados a vincristina, *An Pediatr*, 2008; 68 (3): 282-285
- 17.- Nadja Selo, Tobias Bolling, et al. Acute Toxicity profile of radiotherapy in 690 children and adolescent: Risk data. *Radiotherapy and Oncology* 2010; 97: 119-126

- 18.- Armstrong C, Ruffer J, Corn B. Et al. Biphasic patterns of memory deficits following moderate-dose partial-brain irradiation: neuropsychologic outcome and proposed mechanisms. *J. Clin Oncol* 1995; 13:2263
- 19.- Ari Ballonoff, et al, Acute complications of cranial irradiation, literature review current UpToDate, 2015.
- 20.- Jeremy D. Ruben, Cerebral radiation necrosis: incidence, outcomes and risk factors with emphasis of radiation parameters and chemotherapy, *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys*, 2006; 65: 499-508.
- 21.- Ingrid Tønning Olsson, Long-Term Cognitive Sequelae After pediatric brain tumor related to medical risk factors, age and sex. *Pediatr Neurol* 2014; 51, 515-521.
- 22.- Edward J. Dropcho, Neurotoxicity of radiation Therapy, *Neurol Clin*. 2010; 28: 217-234.
- 23.- Damien Ricard, Neurological complications of radiation therapy, *Neuro-Oncology: Blue Books of Neurology Series* 2014; 372-410.
- 24.- Murphy et al, Necrosis after Craniospinal Irradiation: Results from a prospective series of children with central nervous system embryonal tumors. *International Journal of Radiation Oncology* 2012; 83(5): 655-660.
- 25.- Skowronska-Gardas, Marzanna Chojnacka, et al, Conformal radiotherapy in children with low-grade brain tumours: treatment results and toxicity, *Rep Pract Oncol Radiother*, 2005; 10 (3): 135-140.
- 26.- Toral R. Patel, et al, Role of neurosurgery and radiation therapy in the management of brain tumors, *Hematol Oncol Clin N Am* 2012; 26: 757-777.
- 27.- Shih-Shan Lang, et al, Surgical treatment of brain tumors in infants younger than six months of age and review of the literature, *World neurosurgery*, 2012; 78: 137-144.

8. ANEXOS:

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de las complicaciones neurológicas de niños con TSNC (n=107)

Variable	No.de casos	(%)	sd	Rango
Edad al momento del diagnóstico (años)	7.17		4.1	1 – 17
Tipo de Tumor				
Tumores astrocíticos	54	(50.5)		
Tumor de células embrionarias	39	(36.4)		
Tumor de células germinales	7	(6.5)		
Tumor de células endimarias	6	(5.6)		
Tumor de la región selar	1	(1)		
Tratamiento				
Cirugía	78			
Quimioterapia	84			
Radioterapia	88			
Quimioterapia/Radioterapia	72			
Tiempo entre el diagnóstico y el inicio de tratamiento (meses)	4		1.3	0 – 3
Tiempo entre el tratamiento y el inicio del primer síntoma agudo (días)	10.67		9.66	1 – 40
Tiempo entre el inicio del tratamiento y el primer síntoma subagudo (días)	15		4	11 – 19
Tiempo entre el inicio del tratamiento y el primer síntomas crónico (días)	32.48		34.12	1 – 172
Edad cronológica al inicio del tratamiento (años)	7.2		4.1	1 – 17
Mortalidad	3	(2.8)		

Tabla 2. Manifestaciones clínicas neurológicas de pacientes con TSNC (n=107)

Manifestación clínica	Quimioterapia	Radioterapia	Dosis total de Gys
Agudas total	27	25	
Cráneo hipertensivo	8	7	35.6
Crisis	7	12	41.3
Síndrome confusional	3	3	51.3
Síndrome cerebeloso	38	34	46.4
Síndrome demencial	26	27	45.5
Subagudas total	19	17	
Trastorno cognitivo	8	9	52
Alteraciones Neuroendócrinas	17	15	46.2
Crónicas total	38	46	
Polineuropatía craneal múltiple	22	24	44.1
Síndrome sensitivo	10	16	46.7
Síndrome piramidal	20	19	49
Síndrome extrapiramidal	9	8	47

Tabla 3. Complicaciones neurológicas de acuerdo a la estirpe tumoral (n=107)

Estirpe Tumoral	No. Casos (%)	Agudas (%)	Subagudas (%)	Crónicas(%)
Astrocíticos	54 (50.4)			
<i>Quimioterapia</i>		12 (22.2)	6 (11.1)	11 (20.3)
<i>Radioterapia</i>		13 (24)	5 (9.2)	17 (31.4)
<i>Ambas</i>		12 (22.2)	8 (14.8)	16 (29.6)
Total		37 (68.5)	19 (35.1)	44 (81.4)
Tumor de células embrionarias	39 (36.4)			8 (20.5)
<i>Quimioterapia</i>		7 (17.9)	4 (10.2)	14 (35.8)
<i>Radioterapia</i>		9 (23)	5 (12.8)	12 (30.7)
<i>Ambas</i>		9 (23)	5 (12.8)	34 (87.1)
Total		25 (64.1)	14 (35.8)	
Tumor de células ependimarias	7 (6.5)			
<i>Quimioterapia</i>		1 (14.2)	1 (14.2)	2 (28.5)
<i>Radioterapia</i>		1 (14.2)	2 (28.7)	2 (28.5)
<i>Ambas</i>		1 (14.2)	2 (28.7)	1 (14.2)
Total		3 (42.8)	5 (71.4)	5 (71.4)
Tumor de células germinales	7 (6.5)			
<i>Quimioterapia</i>		2 (28.5)	1 (14.2)	1 (14.2)
<i>Radioterapia</i>		2 (28.5)	3 (42.8)	2 (28.5)
<i>Ambas</i>		2 (28.5)	2 (28.5)	2 (28.5)
Total		6 (85)	6 (85.7)	5 (71.4)

Figura 1. Complicaciones neurológicas en pacientes con TSNC tratados con Quimioterapia (n=107)

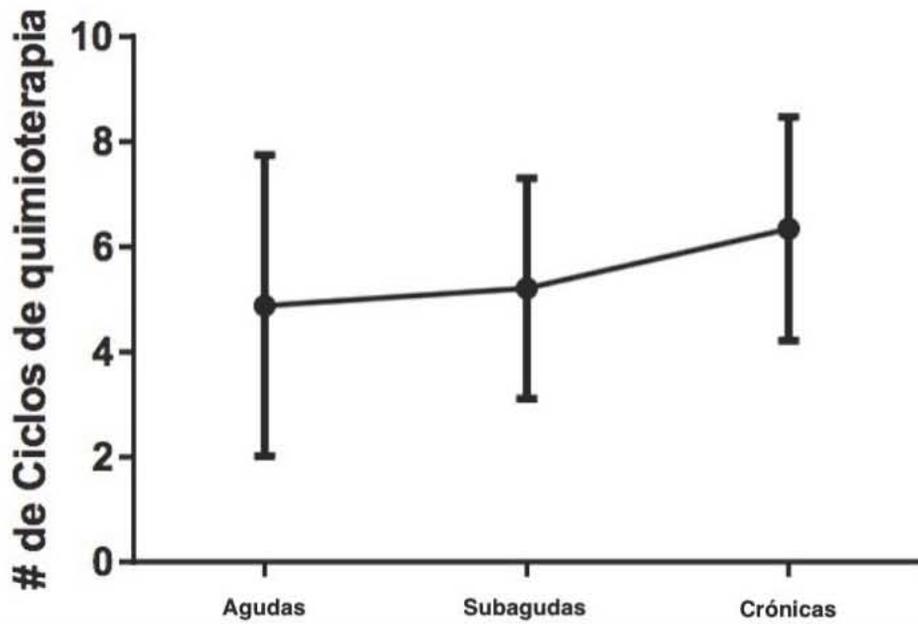


Figura 2. Complicaciones neurológicas en pacientes con TSNC tratados con Radioterapia (n=107)

