



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
ZARAGOZA**

“Factores de riesgo asociados al desarrollo de mucositis en pacientes pediátricos con tumores sólidos tratados con quimioterapia a base de cisplatino”

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA**

**P R E S E N T A :**

**SANDRA IVETT SILIS SANTOS**



**DIRECTOR DE TESIS:  
DR. OSVALDO DANIEL CÁSTELAN MARTINEZ**

**Ciudad de México, 2018**



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.

## Dedicatorias

### *A mi hijo Tadeo Yussef*

Nadie más conocerá la fuerza y el poderío de mi amor por ti, después de todo, eres el único que conoce como suena mi corazón desde adentro.

Posiblemente en este momento no entiendas mis palabras, pero para cuando seas capaz, quiero que te des cuenta de lo que significas para mí.

Tu amor es el detonante de mi felicidad, de mi esfuerzo, de mis ganas de lograr lo mejor para ti. Eres la razón de que me levante cada día esforzarme por el presente y el mañana, fuiste mi principal motivación para concluir con éxito este proyecto y aún a tu corta edad, me has enseñado y me sigues enseñando muchas cosas de esta vida.

Tú no estás aquí para cumplir con mis expectativas, ni las de alguien más. No vienes a cosechar triunfos para otros, ni a levantar trofeos huecos, no llegaste aquí para satisfacer la sed de victoria ajena. El sentido de tu vida no es alimentar egos descontrolados, ni aliviar frustraciones de otras historias.

Nunca dejes que nadie te diga que no puedes hacer algo... ni siquiera yo ok? Si tienes un sueño, tienes que protegerlo, las personas que no son capaces de hacer algo te dirán que tú tampoco puedes. Si quieres algo solo ve por ello y punto.

Nunca te permitas creer que no eres lo suficientemente bueno para algo, nadie puede pasar por encima y a pesar de ti, recuerda siempre que lo más importante es lo que piensas de ti mismo, serás tan capaz como tú lo creas, llegarás tan lejos como tu desees, los límites los estableces tú. Graba en tu alma que por el simple hecho de ser tú, tienes todo para conseguir ser feliz.

Espero que recuerdes que llegaste a esta vida a cumplir con la misión más importante que es esa que tu alma ha elegido ya desde antes de nacer. Y que jamás olvides que antes y por sobre todas las cosas eres un ser humano con derecho a ser feliz, con la capacidad de decidir y de actuar, pero sobre todo de amar.

### *A mis padres Irma y Mario*

Por haberme forjado como la persona que soy en la actualidad; muchos de mis logros se los debo a ustedes entre los que se incluye este. Me formaron con reglas y con algunas libertades, pero al final de cuentas, me motivaron constantemente para alcanzar mis anhelos.

El amor recibido, la dedicación y la paciencia con la que cada día se preocuparon por mi avance y desarrollo en este proyecto, es simplemente único. Son los principales promotores de mis sueños, gracias por cada día confiar y creer en mí y en mis expectativas.

A mi mamá por estar dispuesta a cuidar a Tadeo en las largas y agotadoras noches de estudio y la llegada de tu café por la mañana que para mí era como agua en el desierto. Por todo tu apoyo incondicional, por enseñarme a ser una mujer trabajadora como tú, que has tenido la paciencia y la tolerancia de confiar en mí.

A mi papá por desear y anhelar siempre lo mejor para mi vida, por cada consejo, cada una de tus palabras que me han ayudado a guiarme. Gracias por apoyar todas y cada una de mis decisiones sin importar que fueran en contra de tus creencias, jamás tendré como pagar todo tu esfuerzo.

Ustedes formaron el pilar que me sostuvo y me dio fuerza a lo largo de este tiempo. ¡Gracias por ayudarme a cumplir uno más de mis sueños!

### *A mi hermana Karen*

A pesar de que tengamos nuestras eventuales discusiones y malos encuentros, y de que tal vez seamos polos opuestos en ciertas cuestiones, siempre han llegado los momentos en los que nuestra lucha cesa y hacemos una tregua para lograr metas conjuntas.

Te agradezco no solo por estar presente aportando buenas cosas a mi vida, sino por los grandes momentos de felicidad y de divertidas emociones que siempre me has causado junto con la pequeña gran Sofía. ¡Las quiero mucho hermana y sobrina!

*Para A. Antonio García T.*

Siempre las mejores cosas suceden cuando menos las esperas. Ya no creía en el amor, estaba sin esperanzas de encontrar al hombre perfecto que congeniara conmigo, a quien pudiese entregarme, confiar mis secretos y amar por encima de todo... Y entonces llegaste tú, dándome la mejor sorpresa que me podrían haber dado.

Antes tenía los pies en el suelo, creía en las limitaciones y me consideraba una persona realista. Hasta pensaba que el amor a primera vista no era más que un espejismo, pero desde que apareciste en mi vida le has dado un vuelco a todo, me enseñaste a creer en los cuentos de hadas y que, si persigues tus sueños, conseguirás lo que te propongas.

La ayuda que me brindaste fue de suma importancia, estuviste a mi lado inclusive en los momentos y situaciones más tormentosas, siempre ayudándome. Siempre fuiste motivador y esperanzador, me decías que lo lograría perfectamente.

Me ayudaste hasta donde te era posible, incluso más que eso.

Gracias por llegar a mi vida y darme todo tu amor, apoyo y comprensión, por llenar mis días de alegría y brindarme tu hombro en mis tristezas, personas como tú no se consiguen fácilmente. Gracias por haber estado a mi lado.

## **Agradecimientos**

La vida se encuentra plagada de retos, y uno de ellos es la universidad. Tras verme dentro de ella, me he dado cuenta de que más allá de ser un reto, es una base no solo para mi entendimiento del campo de estudio en el que me he visto inmersa, sino para lo que concierne a la vida y mi futuro.

Le agradezco a la UNAM y a mis profesores por sus diferentes formas de enseñar, incentivándome en muchos sentidos para seguir adelante y que finalmente pudiera graduarme como una profesional.

Al Dr. Osvaldo Daniel Castelán Martínez por haber depositado en mí su confianza para la realización de este proyecto. Sencillo no fue el proceso, pero gracias a todo el arduo trabajo de transmitirme sus diversos conocimientos, especialmente del campo y de los temas que corresponden a mi profesión, me tuvo toda la paciencia del mundo para guiarme durante el desarrollo de la tesis, me ofreció sabios consejos para cumplir mis metas y todo lo que me proponga con lo que he logrado importantes objetivos como culminar este proyecto con éxito.

A cada uno de los sinodales Dra. María Teresa Corona, Mtra. María Teresa Hernández, Mtro. Roberto C. González, Q.F.B. Manuel Orduña, por el tiempo y apoyo brindado, así como cada una de sus valiosas aportaciones.

A mis amigos por permitirme aprender más de la vida a su lado.

## Contenido

1. INTRODUCCIÓN.....	8
2. MARCO TEORICO.....	10
2.1.  Cáncer.....	10
2.2.  Cáncer infantil .....	10
2.2.1.  Epidemiología del cáncer infantil.....	11
2.2.2.  Tratamiento de tumores sólidos en pediatría .....	12
2.2.3.  Quimioterapia .....	12
2.3.  Cisplatino .....	15
2.3.1.  Uso de cisplatino en pediatría .....	16
2.3.2.  Reacciones adversas al cisplatino .....	16
2.4.  Mucositis .....	18
2.4.1.  Fisiopatología de la mucositis .....	18
2.4.2.  Clasificación de la severidad de la mucositis .....	19
2.4.3.  Tratamiento para la mucositis .....	20
2.4.4.  Factores de riesgo asociados a mucositis .....	20
2.5.  Farmacoepidemiología.....	21
2.5.1.  Medidas Epidemiológicas .....	22
2.5.2.  Medidas de asociación.....	23
2.5.3.  Factores de riesgo .....	24
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	26
4. OBJETIVO GENERAL.....	27
4.1.  Objetivos secundarios .....	27
5. HIPÓTESIS .....	28
6. METODOLOGÍA.....	29
6.1.  Tipo de estudio y universo de trabajo .....	29
6.2.  Criterios de inclusión .....	29
6.3.  Criterios de exclusión .....	29
6.4.  Procedimientos .....	29
6.5.  Análisis Estadístico.....	30
6.6.  Consideraciones éticas .....	31
7. RESULTADOS.....	32

8. DISCUSIÓN .....	38
9. CONCLUSIONES.....	45
10. PERSPECTIVAS.....	46
11. REFERENCIAS .....	47
12. ANEXO 1.....	56



## 1. INTRODUCCIÓN

El cáncer es la primera causa de muerte por enfermedad en niños menores de 18 años, por lo que la Secretaria de Salud ha incrementado el presupuesto para atenderlos con quimioterapia, y así aumentar su sobrevivencia y mejorar su calidad de vida.<sup>1</sup>

El cisplatino es un antineoplásico que induce la muerte celular mediante la formación de aductos con el ADN promoviendo la apoptosis por vía mitocondrial. El cisplatino es un fármaco no selectivo que afecta a otras células de replicación rápida como son las células sanguíneas y las células epiteliales; de hecho, la muerte de células no cancerígenas es en gran medida la causa de las reacciones adversas que presentan los pacientes que reciben quimioterapia, entre las que se encuentra la mucositis.<sup>2-4</sup>

La mucositis es la toxicidad en la mucosa, causada por la radio o quimioterapia, que provoca su inflamación y posterior ulceración. La mucositis es una reacción adversa frecuente y grave, aparece en cerca del 40% de los pacientes adultos y en más del 60% de los pacientes pediátricos, tiene un impacto directo y significativo en el costo de la atención clínica debido a una mayor utilización de recursos y el aumento en los días de hospitalización para su control.<sup>5</sup> La función del farmacéutico clínico está encaminada al beneficio integral del paciente, identificando áreas de oportunidad para ir hacia la mejora continua y así reducir nuevas causas de dolor, prolongación del sufrimiento, desapego o abandono del tratamiento farmacoterapéutico.

Determinar el origen de las reacciones adversas a los medicamentos contribuye al cuidado del paciente, a mejorar la relación costo-efectividad, a optimizar resultados de salud, a reducir las reacciones adversas relacionadas con medicamentos, a la mejora en la calidad de vida y a una reducción de la morbilidad y la mortalidad.

La mucositis disminuye la calidad de vida de los pacientes debido a que se asocia a dolor, diarrea y pérdida de peso, además compromete en varias ocasiones la vida ya que predispone a los niños a infecciones oportunistas que se ven agravadas por

el estado de inmunodepresión de los pacientes. Es importante mencionar que no todos los niños presentan mucositis, lo que conduce a pensar que existen factores de riesgo en el paciente o en el tratamiento que predisponen su aparición.<sup>4</sup>

En nuestro país, no se han descrito factores de riesgo asociados al desarrollo de mucositis en niños con cáncer tratados con quimioterapia a base de cisplatino; por lo que en el presente trabajo se tuvo como objetivo principal determinar los factores de riesgo independientes que predisponen a los niños a padecer mucositis cuando reciben quimioterapia a base de cisplatino.<sup>6</sup>

## **2. MARCO TEORICO**

### **2.1. Cáncer**

El cáncer es una enfermedad que se produce por la transformación de células normales a tumorales en un proceso que suele iniciar en una lesión precancerosa progresando a un tumor maligno.<sup>7</sup> Es una de las principales causas de morbimortalidad en el mundo, atribuyéndose en 2015, 8.8 millones de defunciones, convirtiéndola en la segunda causa de muerte por enfermedad a nivel mundial.<sup>8</sup>

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha estimado que en el año 2030, habrá 27 millones de casos nuevos de cáncer, 17 millones de muertes por cáncer, y 75 millones de personas que viven con cáncer cada año.<sup>9</sup>

### **2.2. Cáncer infantil**

El cáncer infantil se define como el conjunto de tipos de cáncer que afectan a los menores de 18 años, se diferencian de los tumores típicos de adultos en relación a su ubicación, el tipo histológico y el comportamiento clínico.<sup>1</sup>

De acuerdo con su origen, el cáncer infantil se puede clasificar en: neoplasias hematológicas y tumores sólidos. Las neoplasias hematológicas se pueden clasificar en leucemias y linfomas. Los linfomas se desarrollan a partir del sistema linfático y proceden de linfocitos o sus células precursoras. El sistema linfático se encuentra en una serie de órganos como son el bazo, el timo, los ganglios, la médula ósea y otros órganos que contienen tejido linfoide como las amígdalas, la piel, el intestino delgado y el estómago diferenciándose de las leucemias.<sup>10</sup> La leucemia es un cáncer de la sangre que se origina en la médula ósea, se produce por la proliferación incontrolada de leucocitos anormales e inmaduros que se acumulan y desplazan a la sangre periférica.<sup>11</sup> Los tumores sólidos se caracterizan por ser una masa sólida formada por células, ubicada en cualquier parte del cuerpo. Los diferentes tipos de tumores sólidos reciben su nombre por el tipo de células que los forman, por ejemplo: sarcomas, neuroblastomas, hepatoblastomas y tumores de células germinales, entre otros.<sup>12</sup>

En los niños, el cáncer frecuentemente se origina a partir de células embrionarias primitivas (pluripotenciales remanentes del desarrollo embrionario), las cuales crecen y se multiplican más rápido que en los adultos. Los tumores infantiles corresponden a un grupo muy específico, el sistema retículo endotelial, sistema nervioso central, el tejido conjuntivo y las vísceras, mientras que los tumores epiteliales son extremadamente raros en este grupo de edad.<sup>1,13</sup>

Desde el punto de vista clínico y evolutivo, los tumores de los niños tienden a tener períodos de latencia más cortos, a menudo crecen rápidamente, son agresivamente invasivos, además, responden mejor a la quimioterapia, esto último aumenta las oportunidades de vida de los niños a largo plazo.<sup>13,14</sup>

### **2.2.1. Epidemiología del cáncer infantil**

El cáncer infantil representa el 5% de todas las neoplasias en la población mexicana;<sup>15</sup> sin embargo, representa la segunda causa de mortalidad en menores de 18 años, solo después de los accidentes y la principal causa de muerte por enfermedad en niños mexicanos con un promedio anual de 2,150 muertes por cáncer infantil en la última década.<sup>16,17</sup> En general, la razón de incidencia de casos de cáncer es de 9 casos por 100 mil menores de 18 años, lo que representa cerca de 3,000 casos nuevos por año.<sup>17</sup>

La leucemia es el cáncer más frecuente en los pacientes pediátricos, representa el 48.3% de los niños diagnosticados con neoplasias, su edad de aparición fluctúa entre los 2 y 5 años. En segundo lugar, se encuentra el conjunto de tumores sólidos representando cerca del 40% del cáncer infantil; los tumores sólidos abdominales (tumor de Wilms y neuroblastomas) tienen una frecuencia cercana al 9%, el cáncer de hueso, los sarcomas de tejidos blandos (siendo rhabdomyosarcoma el más frecuente), en el ojo, las células germinales y las glándulas adrenales o suprarrenales forman parte del conjunto de tumores sólidos que se desarrolla en esta población, predominando entre los 10 y 14 años. En tercer lugar, se encuentran los linfomas (12%) y en cuarto lugar el sistema nervioso central (9.9%).<sup>17</sup>

La sobrevida al cáncer infantil ha aumentado desde la década de los 70's hasta alcanzar en algunos tipos de cáncer tasas de supervivencia a 5 años del 80% en niños hispanos, mientras que en niños no hispanos es del 86%.<sup>18</sup> Este aumento de la sobrevida al cáncer infantil ahora enfoca la atención sanitaria en la calidad de vida del paciente.

### **2.2.2. Tratamiento de tumores sólidos en pediatría**

El tratamiento moderno de las patologías oncológicas combina, dependiendo de la histología tumoral y los factores de riesgo, diferentes componentes terapéuticos que incluyen a la quimioterapia, inmunoterapia, trasplante de medula ósea, radioterapia y cirugía, jugando papeles diferenciales con el objetivo de obtener sobrevida libre de enfermedad.<sup>12,19</sup>

La combinación de estrategias terapéuticas ha contribuido a disminuir la cantidad de reacciones adversas, ya que existe evidencia de que la calidad de vida puede verse alterada no solo por la propia enfermedad sino también por las reacciones adversas del tratamiento.<sup>20</sup>

### **2.2.3. Quimioterapia**

La quimioterapia tiene como propósito principal provocar la muerte de las células tumorales; fue introducida a finales de la década de los 40 en el tratamiento de las leucemias linfoblásticas agudas por Goodman y Gilman con la mostaza nitrogenada y Farber con la aminopterina que es el precursor del metotrexato;<sup>21,22</sup> desde entonces, la quimioterapia se ha convertido en un pilar para el tratamiento del cáncer infantil debido a que ha mejorado de forma significativa el pronóstico de los pacientes.<sup>23</sup>

En la actualidad, es parte integral en el tratamiento de casi todos los tipos de cáncer infantil, aunque su éxito se ve disminuido por la aparición de resistencia farmacológica y la generación de toxicidad a tejidos normales.<sup>24</sup>

Los medicamentos utilizados en la quimioterapia para tratar el cáncer se denominan antineoplásicos. La clasificación se puede realizar por su efecto en las células como citostáticos si inhiben la multiplicación de las células o en citotóxicos, cuando provocan la muerte celular. Los mecanismos de acción de los antineoplásicos son variados y van dirigidos a las diferentes etapas del ciclo celular. Algunos, como la vincristina inhiben la fase de división (mitosis), otros actúan en la fase de síntesis del ADN (fase S) como los llamados antimetabolitos que interfieren la síntesis de los ácidos nucleicos al introducirse en su estructura por poseer un parecido químico que engaña el proceso de síntesis, sustituyendo las bases purina por 6-mercaptopurina. También existe un grupo de fármacos que interfieren con el metabolismo del ácido fólico que es esencial para la síntesis de la timidina como el metotrexato; otros citostáticos con acción similar son las antipirimidinas: Ara C, tioguanina, hidroxiurea y 5 fluoruracilo. Los derivados de la podofilotoxina (etopósido y tenipósido) son cicloespecíficos interfiriendo la fase G2 a través de la interacción con la topoisomerasa II.<sup>19</sup>

Existen también antineoplásicos que son ciclo-dependientes, pero no específicos como los alquilantes que incluyen a los derivados de la mostaza nitrogenada como la ciclofosfamida y la ifosfamida. Estos fármacos reaccionan con los ácidos nucleicos ya formados produciendo enlaces covalentes que alteran su función. Por otro lado, también hay fármacos que son fase inespecíficos algunos derivados de antibióticos como la doxorubicina, daunomicina, actinomicina D, bleomicina y mitomicina, cuya toxicidad impide usarlos como antimicrobianos. Entre los derivados de antibióticos resaltan las antraciclinas (doxorubicina y daunorubicina) cuyo mecanismo de acción es múltiple: son radicales libres que rompen las hebras de ADN o inhiben la topoisomerasa II. Los derivados del platino (cisplatino y carboplatino) también interfieren los ácidos nucleicos formando enlaces. La L-asparaginasa destruye a la L-asparagina, un aminoácido esencial en la síntesis de las proteínas ejerciendo su acción en la fase G1 del ciclo celular. Las nitrosureas (BCNU; CCNU) son también agentes alquilantes, pero son cicloindependientes.<sup>12</sup> La susceptibilidad de los tumores a cada tipo de fármaco quimioterapéutico es diferencial (Cuadro 1).

Los protocolos actuales de quimioterapia incluyen la combinación de múltiples fármacos que tienen distintos mecanismos de acción y en distintas fases del ciclo celular interfiriendo con la estructura y/o la función celular o en la estructura de los ácidos nucleicos. El objetivo de la quimioterapia combinada es desaparecer o reducir el tumor, minimizando la toxicidad de los fármacos con la intención de mejorar la supervivencia de los pacientes, su uso mantiene un importante rol como coadyuvante en la reducción tumoral en enfermedades localizadas y como el principal tratamiento de tumores diseminados.<sup>23</sup>

Cuadro 1. Fármacos antineoplásicos.

<b>Tipo de fármaco</b>	<b>Agente</b>	<b>Tumores susceptibles</b>
Alquilantes	Carboplatino	TC, TCG, NBL, TPB
	Cisplatino	TC, TCG, NBL, OSC
	Ciclofosfamida	Amplio
	Ifosfamida	Amplio
	Melfalan	NBL, RMS, TMO
Antimetabolitos	Fluoroacilo	HT, Carcinoma GI
	Metotrexato	OSC
Antibióticos	Dactinomicina	RMS, TW
	Bleomicina	TCG
	Doxorrubicina	Amplio
Alcaloides	Etopósido	Amplio
	Vincristina	Amplio
	Vinblastina	TCG
	Topotecan	NBL, RMS
	Irinotecan	NBL/RMS
Misceláneos	L-Asparaginasa	Leucemia
	Esteroides	TC, Leucemia

*TC: Tumor cerebral; TCG: Tumor de células germinales; NBL: Neuroblastoma; OSC: Osteosarcoma; RMS: Rabdomiosarcoma; TPB: Tumor de partes blandas; TW: Tumor de Wilms.* Modificado de Krasin M.<sup>25</sup>

Los antineoplásicos también se pueden clasificar de acuerdo con su estructura química en: alquilantes que forman enlaces covalentes entre grupos alquilo y moléculas nucleófilas, antimetabolitos que son análogos estructurales de

metabolitos celulares, antibióticos que por su toxicidad no son empleados como antimicrobianos, alcaloides derivados de determinados tipos de plantas, y misceláneos que son únicos y útiles en la quimioterapia (Cuadro 1).

La principal limitación de los antineoplásicos es su toxicidad debido a que su mecanismo de acción interfiere con el ciclo celular de todas las células del organismo, especialmente en aquellas que tienen una gran multiplicación celular como son las del sistema hematopoyético, en el sistema digestivo, piel, las gónadas después de la pubertad y algunos órganos como el riñón e hígado. Por tal motivo, se han desarrollado terapias de soporte tales como la administración de factores de crecimiento, las transfusiones de hemoderivados o el rescate con progenitores hematopoyéticos y aunque no existen terapias de soporte para todas las reacciones adversas, constituyen un pilar en el manejo de estos pacientes.<sup>12,23</sup>

### **2.3. Cisplatino**

El cisplatino es un fármaco alquilante, cuyo hallazgo fue publicado en 1965 por el físico Barnett Rosenberg, quien observó que la electrólisis de un electrodo de platino producía cisplatino, sustancia que inhibía la replicación de *E. coli*. En la década de 1970 se iniciaron los ensayos clínicos que mostraron tres remisiones completas y 3 parciales en 11 pacientes resistentes a otros fármacos. La Agencia de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por siglas en inglés) aprobó su uso clínico en 1978 y desde entonces es piedra angular de diversos esquemas de quimioterapia para el tratamiento de diferentes tumores sólidos.<sup>26-28</sup>

El cisplatino tiene un mecanismo de acción citotóxica que se activa al llegar al compartimento intracelular. El cisplatino después de la administración se hidrata, desplaza un ligando de cloro por una molécula de agua, lo que facilita su llegada al compartimento intracelular, permitiendo al átomo de platino insertarse en un lugar básico del ADN. En consecuencia, se produce una unión cruzada entre dos bases de ADN mediante el desplazamiento del otro ligando de cloro. El cisplatino se une de manera covalente al ADN generando complejos ADN-proteína y ADN-ADN, ya sea en la misma cadena o entre cadenas distintas de material genético, lo que activa



rutas de señalización intracelular que permiten reconocer el daño en el DNA y repararlo mediante la detención del ciclo celular o favoreciendo la apoptosis por la vía mitocondrial.<sup>2</sup>

### **2.3.1. Uso de cisplatino en pediatría**

El cisplatino ha sido incluido en una serie de tratamientos quimioterapéuticos conocidos como quimioterapia a base de cisplatino, ya que es uno de los agentes antitumorales más potentes conocidos. Su actividad clínica contra una amplia variedad de tumores sólidos se debe a que las células que originan a muchos de estos tumores son células madre embrionarias las cuales tienen la cualidad de entrar en apoptosis ante el mínimo daño irreparable producido al DNA y con esto minimizar el paso de mutaciones a la siguiente generación.<sup>2,29</sup>

La quimioterapia a base de cisplatino se utiliza como primera línea en el tratamiento de tumores cerebrales, tumores de células germinales, hepatoblastomas, y osteosarcomas. Las dosis van desde los 15-20 mg/m<sup>2</sup> en una dosificación diaria que dura 5 días cada 3-4 semanas o como en el caso de los osteosarcomas una administración de 90 a 150 mg/m<sup>2</sup> en un solo día repitiendo la administración cada 3-4 semanas, es importante cuidar la administración en perfusión continua y no en bolo lo que ayuda a disminuir las reacciones adversas que puede provocar.<sup>30</sup>

La terapia combinada a base de cisplatino, en conjunto con los avances en oncología pediátrica han ayudado a aumentar la sobrevivencia de estos niños; sin embargo, es importante mencionar que esto no es suficiente ya que la enfermedad, así como el tratamiento, pueden afectar física, social y psicológicamente la vida y el estado general de los pacientes; por lo tanto, no basta con prolongar su vida, sino considerar y valorar la calidad de ella procurando así que el paciente siga viviendo en óptimas condiciones en relación al estado de su enfermedad.<sup>14</sup>

### **2.3.2. Reacciones adversas al cisplatino**

El cisplatino es un medicamento que ha sido diseñado con la intención de inducir la apoptosis celular, por lo que es inevitable que las células sanas también sean

destruidas durante la quimioterapia dirigida contra los tumores sólidos. Por esta razón, las toxicidades secundarias al uso terapéutico del cisplatino son las relacionadas con la muerte de células normales, por ejemplo, las de crecimiento rápido, como las células de las mucosas. Esto se vuelve clínicamente evidente en la mucositis donde el daño causado a la mucosa oral y al revestimiento del tracto gastrointestinal puede provocar copioso sangrado de las encías y muchas veces diarrea con sangre. También puede haber mala absorción de nutrientes a través del tracto gastrointestinal.<sup>3,4</sup>

Las reacciones adversas a la quimioterapia se presentan en el 75% de los niños con tratamiento, además en el 40% de estos niños la reacción adversa puede incapacitar al paciente o amenazar su vida.<sup>3</sup>

La nefrotoxicidad causada por el cisplatino limita principalmente la dosis a emplear pues provoca insuficiencia renal aguda, aumento de la creatinina en suero y anormalidades en los electrolitos dentro de las primeras 24 horas de la administración en el 5-10% de los pacientes.<sup>30</sup>

La ototoxicidad ocurre hasta en el 31% de los pacientes y entre el 10-15% desarrollan una pérdida auditiva clínica manifestada como tinnitus o pérdida de audición en el rango de frecuencias altas (4000-8000 Hz).<sup>3</sup>

El cisplatino también es conocido por causar una destrucción dosis-dependiente de cierto tipo de células del sistema inmune lo que causa una severa inmunosupresión haciendo susceptibles a los pacientes a ciertas infecciones que se manifiesta como una neutropenia febril.<sup>30</sup>

Aunque clínicamente no se ha reportado la mucositis como reacción adversa al cisplatino, existe evidencia preclínica que muestra que este medicamento es capaz de inducir cambios en la mucina y la inmunoreactividad de la mucosa del tracto gastrointestinal;<sup>31</sup> en el mismo sentido se ha demostrado que esquemas de quimioterapia que incluyen al cisplatino presentan incidencias altas de mucositis en pacientes adultos con tumores sólidos (19.7-79.5%).<sup>32, 33</sup>

## **2.4. Mucositis**

La mucosa gastrointestinal está recubierta por una membrana epitelial de rápido recambio celular lo que la hace susceptible a los agentes citotóxicos, los cuales alteran su integridad y su microbiota. Esta condición comienza con la presencia de áreas eritematosas que conducen a lesiones ulcerativas en la mucosa del tracto alimentario completo, ocasionando dolor que limita la alimentación por el daño en la cavidad bucal, dolor abdominal, vómitos y diarrea. Las zonas no queratinizadas son más susceptibles. En la mucositis moderada y severa, el dolor se trata con la continua y buena higiene oral acompañada de la analgesia parenteral.<sup>34,35</sup>

La mucositis es una de las reacciones adversas secundarias a la administración de esquemas citotóxicos, como la quimioterapia a base de cisplatino. Es un problema clínico de difícil control debido a que se asocia con dolor, odinofagia, disfagia y disgeusia que condicionan al paciente a presentar deshidratación y desnutrición que conlleva a la postergación del siguiente ciclo de quimioterapia perjudicando el tratamiento y por encima de todo, afecta la calidad de vida de los pacientes.<sup>4,5</sup>

El término mucositis ha sido utilizado desde 1980 para describir la inflamación de la mucosa inducida por antineoplásicos, que representa una entidad distinta a aquellas lesiones orales o gastrointestinales causadas por otras vías patogénicas.<sup>35-36</sup>

### **2.4.1. Fisiopatología de la mucositis**

El proceso biológico de la mucositis ocurre en cuatro fases, cada una interdependiente y consecuencia de la quimioterapia, así como con la acción de las citocinas.<sup>38,39</sup>

Fase inflamatoria o vascular: el daño tisular en el epitelio y en el tejido conectivo adyacente de la mucosa se genera después de la administración de quimioterapia, desencadena la liberación de radicales libres y algunas citocinas como el factor de necrosis tumoral  $\alpha$ , interleucinas 1 y 6 (IL-1, IL-6). Estos mediadores inflamatorios pueden causar daño directo o a través del aumento de la permeabilidad vascular que permite la acumulación de cisplatino. Esta fase, se hace evidente por dolor con o sin eritema en la mucosa.<sup>36</sup>

Fase epitelial: se presenta reducción en la renovación epitelial, con atrofia y ulceración. Ocurre cuatro o cinco días después del tratamiento con cisplatino; es mediado por el efecto proapoptótico en la división de las células del epitelio basal. La atrofia y la ulceración se producen más por la producción de citoquinas que por el trauma directo. El grado de daño tisular en esta fase está directamente relacionado con la tasa proliferativa del epitelio.<sup>40</sup>

Fase ulcerativa y bacteriológica: es la fase más compleja y sintomática, ocurre típicamente una semana después de la iniciación del tratamiento antineoplásico. La pérdida del epitelio y el exudado fibrinoso da lugar a la formación de pseudomembranas y úlceras. En esta fase la colonización microbiana de la superficie dañada de la mucosa por organismos Gram negativos y hongos, puede exacerbarse por la coincidencia del periodo máximo de neutropenia del paciente. Asimismo, la liberación de metabolitos bacterianos y endotoxinas, aumenta la liberación de mediadores inflamatorios como el factor de necrosis tumoral  $\alpha$ , la IL-1 y el óxido nítrico.<sup>41</sup>

Fase de curación: su duración usualmente es de 12 a 16 días. Depende de la tasa de proliferación epitelial, la recuperación hematopoyética, el restablecimiento de la flora microbiana local y la ausencia de factores que puedan interferir con la curación, como infecciones e irritación mecánica.<sup>40</sup>

La patogénesis de la mucositis es influenciada por mecanismos directos e indirectos. Directamente, la mucosa es dañada por la quimioterapia porque interfiere con el tiempo de recambio del epitelio. Los mecanismos indirectos son resultado de los efectos citotóxicos por la liberación de mediadores inflamatorios, pérdida de los constituyentes protectores de la saliva (en el caso de la mucositis oral) y la neutropenia inducida por la terapia oncológica.<sup>36</sup>

#### **2.4.2. Clasificación de la severidad de la mucositis**

La severidad de la mucositis es clasificada por un número de acuerdo con su valoración. La escala más utilizada para mucositis oral es la descrita por la OMS (Cuadro 2), la mucositis gastrointestinal y anal se clasifican en base a varios

aspectos como vómitos, diarrea, dolor abdominal, así como lesiones en la cavidad anal.<sup>36</sup>

Cuadro 2. Grado de mucositis oral de acuerdo a los criterios de la OMS.<sup>42</sup>

Grado	Descripción
0	Normal
1	Doloroso con o sin eritema, no ulceración
2	Ulceración y eritema, el paciente puede deglutir dieta sólida
3	Ulceración y eritema, el paciente no puede deglutir dieta sólida
4	Ulceración o formación de pseudomembranas de tal severidad que la alimentación no es posible

### 2.4.3. Tratamiento para la mucositis

Ha sido de gran interés para los investigadores y miembros del área de la salud, encontrar intervenciones útiles tanto para la prevención como para el manejo de la mucositis oral. El tratamiento a prescribir depende de la severidad de la toxicidad y fase de la mucositis.<sup>43</sup>

El manejo de la mucositis incluye intervenciones para su prevención, intervenciones para el control del dolor, soporte nutricional, cuidado de la cavidad oral e intervenciones terapéuticas específicas. En la fase vascular es preferible la protección de la proliferación celular. Los tratamientos aplicados en la fase epitelial se dirigen a aumentar la proliferación de células para acelerar la restauración epitelial, como por ejemplo la vitamina E y el láser de baja potencia. Por otro lado, en la fase ulcerativa bacteriológica se debe disminuir la sepsis por medio de antisépticos.<sup>42</sup>

### 2.4.4. Factores de riesgo asociados a mucositis

La mucositis es una reacción adversa común en los pacientes que reciben quimioterapia. Sin embargo, se sabe poco sobre los factores de riesgo para mucositis

en pacientes pediátricos que reciben quimioterapia a base de cisplatino. En los pacientes adultos con carcinomas de cabeza y cuello, la edad, el sexo, el lugar donde se encuentra el cáncer y el estadio de la enfermedad son factores que predisponen la aparición de mucositis.<sup>6</sup>

En niños con leucemia, el grupo de edad de 1 a 5 años presenta mayor riesgo para la aparición de mucositis. Además, los niños con neutropenia, disfunción renal y con un bajo peso corporal antes de la quimioterapia con cisplatino presentan mayor riesgo de desarrollar mucositis oral.<sup>44,45</sup>

Otro factor de riesgo es una cavidad oral mal cuidada ya que se puede producir una colonización microbiana, resultando en un aumento de la inflamación de la mucosa oral. Sin embargo, una correcta higiene bucal como profilaxis reduce su incidencia y gravedad.<sup>45,46</sup>

Los factores relacionados con el tratamiento son el tipo de fármaco, la frecuencia del tratamiento y el uso de medicación concomitante debido a que la medicación no es específica de las células tumorales. La mayoría de los fármacos que se emplean en la quimioterapia contra el cáncer inducen una inmunosupresión e inhiben el crecimiento celular de división rápida, interfiriendo con sus mecanismos de proliferación, por lo que al aumentar la dosis o la frecuencia del tratamiento para mejorar la respuesta terapéutica aumenta también la toxicidad de la quimioterapia y tiende a producir reacciones adversas graves.<sup>47</sup>

Estos factores pueden desempeñar un papel en la etiología de la mucositis de manera sinérgica, además son un reflejo de la naturaleza multifactorial debido a la citotoxicidad y el proceso biológico implicado en la patogénesis de la inflamación de las mucosas.

## **2.5. Farmacoepidemiología**

La farmacoepidemiología o epidemiología de los medicamentos, como originalmente fue llamada, es definida por la OMS como: “la aplicación de los

conocimientos, métodos y razonamiento epidemiológico al estudio de los efectos (positivos y negativos) de los medicamentos en poblaciones humanas”.<sup>48</sup>

La farmacoepidemiología aparece en la década de 1980 con la publicación de varios libros que hoy son una referencia obligada, pero el inicio práctico se da en la década de 1960 con la talidomida, desastre que fija como un imperativo ético y científico, la necesidad de estudiar las reacciones adversas de los medicamentos aun después de comercializados, dando inicio a estudios de utilización de medicamentos y programas de farmacovigilancia que analizan causas, así como sus consecuencias.<sup>49,50</sup>

La toma de decisiones para el uso eficiente, así como racional de los medicamentos requiere disponer de información y aplicar conocimientos técnicos. Los conceptos y las herramientas metodológicas provenientes del campo de la epidemiología han mostrado utilidad y se han incorporado de una forma masiva a disciplinas como la farmacoconomía, la evaluación de tecnologías médicas o la medicina basada en la evidencia.<sup>51</sup>

El farmacéutico clínico utiliza la farmacoepidemiología como una herramienta para ayudar en la interpretación crítica de la literatura científica sobre medicamentos y a su conversión en parámetros aplicables que fundamentan el proceso de toma de decisiones basadas en la relación riesgo-beneficio.<sup>48</sup>

### **2.5.1. Medidas Epidemiológicas**

El método epidemiológico está basado en la observación sistemática y rigurosa de los hechos que ocurren de forma natural, razona en términos de grupos, no de individuos y, en función de ello y de la aceptada causalidad multifactorial, acostumbra a trabajar en términos de probabilidad.<sup>51</sup>

Las relaciones causales postuladas entre las variables se traducen en términos probabilísticos, se trata de establecer si la posibilidad de que un evento ocurra se debe precisamente a los factores que intervienen en su origen y no al azar.<sup>52</sup>

La investigación epidemiológica se basa en la construcción de tres tipos de medidas: de frecuencia, de asociación o efecto y de impacto potencial. Un suceso se puede expresar mediante una proporción, una tasa o una razón.<sup>53</sup>

Las proporciones son medidas que expresan la frecuencia con la que ocurre un evento en relación con la población total en la cual éste puede ocurrir, es adimensional y su rango va de 0 a 1, aunque también se pueden expresar en relación a 100, 1000, etc.<sup>51</sup>

Las tasas expresan la dinámica de un suceso en una población a lo largo del tiempo. Se pueden definir como la magnitud del cambio de una variable (enfermedad o muerte) por unidad de cambio de otra (usualmente el tiempo) en relación con el tamaño de la población que se encuentra en riesgo de experimentar el suceso, su rango va de menos infinito a más infinito.<sup>52</sup>

La razón puede definirse como la magnitud que expresa la relación aritmética existente entre dos eventos en una misma población, o un solo evento en dos poblaciones. Una razón es una fracción en la que al menos no todo el numerador está incluido en el denominador.<sup>53</sup>

### **2.5.2. Medidas de asociación**

Las medidas de asociación son indicadores epidemiológicos que evalúan la fuerza con la que una determinada enfermedad o evento de salud se asocia con un determinado factor. En esta clasificación se encuentra el riesgo relativo (RR), la razón de momios, el riesgo atribuible y el riesgo proporcional. El uso de una u otra medida de asociación depende del diseño del estudio epidemiológico.

El RR es la razón entre dos tasas de incidencia que se obtienen de ensayos clínicos y cohortes. Compara el riesgo de enfermar del grupo de expuestos con el riesgo de enfermar del grupo de no expuestos. Expresa la fuerza de la asociación entre la exposición al factor y la aparición de la enfermedad.<sup>51-53</sup>

Si  $RR > 1$  El factor está asociado positivamente con la enfermedad.



Si  $RR = 1$  No existe asociación.

Si  $RR < 1$  El factor está asociado inversamente a la enfermedad, es decir dicho factor “protege” contra la enfermedad.

### **2.5.3. Factores de riesgo**

El concepto de riesgo ocupa un lugar central en la atención sanitaria y figuran en él numerosas sugerencias acerca de sus aplicaciones. Estas ideas han surgido precisamente por la determinación de las posibilidades de predecir un acontecimiento tanto en el plano de la enfermedad como en el de la salud, lo que ofrece a la atención sanitaria un instrumento para mejorar su eficacia y sus decisiones sobre el establecimiento de prioridades.<sup>54</sup>

En cada sociedad existen comunidades, familias o individuos que presentan más posibilidades que otros de padecer en un futuro alguna enfermedad o trastorno, se dice que son especialmente vulnerables.<sup>55</sup>

La evidencia científica demuestra que las enfermedades no se presentan aleatoriamente, la probabilidad se debe a la presencia de cierto número de características de tipo genético, ambiental, biológicas, psicosociales, que actuando individualmente o entre sí desencadenan la presencia de un proceso. Entonces el término de "riesgo" implica la presencia de una característica o factor (o de varios) que aumenta la probabilidad de estar sano o de sufrir una enfermedad.<sup>56</sup>

El término de riesgo implica que la presencia de una característica o factor aumenta la probabilidad de consecuencias adversas. La medición de esta probabilidad constituye el enfoque de riesgo cuya finalidad es la acción sobre la población en general o en forma específica en los grupos de alto riesgo, orientado a controlar los factores de riesgo conocidos y vulnerables en un intento por disminuir la morbilidad y la mortalidad.<sup>54, 55</sup>

Implantar el enfoque de riesgo como instrumento para mejorar la atención sanitaria en los pacientes, requiere profundizar en los conocimientos y habilidades del equipo de salud.

### 3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El aumento en la cobertura de salud en nuestro país ha incrementado la tasa de supervivencia en los niños con cáncer al proporcionar acceso al tratamiento de forma gratuita. Lo anterior ha contribuido a que en los últimos años se haya generado un cambio de paradigma en el que no solo se considera la sobrevivencia de los pacientes pediátricos con cáncer que reciben quimioterapia, sino que también se toma en cuenta su calidad de vida. La primera línea de tratamiento para el cáncer infantil está constituida por fármacos citotóxicos, solos o combinados, no específicos, que matan tanto células tumorales como células normales, este hecho condiciona la aparición de reacciones adversas. Dentro este grupo se encuentra el cisplatino que se utiliza en combinaciones para tratar diversos tumores sólidos que aparecen en la etapa pediátrica. Su mecanismo de acción es formar enlaces covalentes con el DNA que explican su actividad citotóxica sobre células con alto índice mitótico como lo son las células que se encuentran en el revestimiento del tracto gastrointestinal o la mucosa oral que conlleva a una serie de reacciones adversas tanto locales como sistémicas entre las cuales destaca la mucositis. La interrupción o pérdida de la rápida división de las células progenitoras epiteliales dispara la aparición del trastorno. La gravedad y duración depende de la zona afectada, así como de la colonización de la lesión por flora oral o anal. En consecuencia, el paciente experimenta dolor en la cavidad oral que disminuye la ingesta que conduce a la desnutrición y deshidratación. De este modo, la mucositis compromete el pronóstico y disminuye significativamente la calidad de vida de los pacientes. No obstante, no todos los niños presentan mucositis, esta circunstancia hace pensar que existen factores de riesgo en el paciente o en el tratamiento que predispone a ciertos niños a padecerla. En nuestro país, no se han descrito factores de riesgo asociados al desarrollo de mucositis en niños con cáncer tratado con quimioterapia a base de cisplatino. Así, el presente trabajo tuvo por objetivo determinar los factores de riesgo independientes que predisponen a los niños a padecer mucositis cuando reciben quimioterapia a base de cisplatino.

## **4. OBJETIVO GENERAL**

- Determinar los factores de riesgo independientes asociados al desarrollo de mucositis en pacientes pediátricos con tumores sólidos tratados con quimioterapia a base de cisplatino.

### **4.1. Objetivos secundarios**

- Calcular la incidencia de mucositis.
- Determinar el tiempo de aparición de la mucositis después de la última administración del ciclo de quimioterapia previo a la reacción.
- Determinar la media de los ciclos de quimioterapia previos a la aparición de la mucositis.

## **5. HIPÓTESIS**

Estudios previos en otras poblaciones han demostrado que la edad, el sexo, el tipo de tumor, la duración del tratamiento, la dosis acumulada y el tipo de combinación del esquema quimioterapéutico están asociados al desarrollo de mucositis, por lo que se espera que estos factores se asocien al riesgo de desarrollar mucositis en niños mexicanos con tumores sólidos tratados con quimioterapia a base de cisplatino.

## **6. METODOLOGÍA**

### **6.1. Tipo de estudio y universo de trabajo**

Estudio de casos y controles anidado en la Cohorte de Pacientes Pediátricos con Reacciones Adversas a la Quimioterapia.<sup>57</sup> Los pacientes incluidos fueron niños con tumores sólidos tratados con quimioterapia a base de cisplatino reclutados del Departamento de Hemato-Oncología del Hospital Infantil de México Federico Gómez y del Servicio de Oncología de Hospital de Pediatría Silvestre Frenk Freud del Centro Médico Nacional Siglo XXI, en el periodo comprendido de 2010 a 2015.

### **6.2. Criterios de inclusión**

- Pacientes de 0 a 17 años de edad
- Diagnosticados con tumores sólidos
- Hayan recibido quimioterapia a base de cisplatino

### **6.3. Criterios de exclusión**

- Pacientes en los que no se tenga la información completa.
- Pacientes que hayan retirado su consentimiento informado para participar en el estudio.

### **6.4. Procedimientos**

Se realizó una búsqueda de los pacientes con tumores sólidos tratados con quimioterapia a base de cisplatino en la base de datos de la Cohorte de Pacientes Pediátricos con Reacciones Adversas a la Quimioterapia. Una vez que fueron identificados se verificó que la información de cada paciente estuviera completa. Se construyó una base de datos en el programa estadístico SPSS.

Los datos que se recabaron en la base de datos incluyeron datos clínicos de los pacientes como edad, sexo, diagnóstico (tipo de tumor sólido), estatus nutricional al momento del inicio de la quimioterapia, esquema de quimioterapia (combinaciones con quimioterapéuticos como la doxorrubicina, el etopósido y el 5-fluorouracilo,

entre otros), presencia de mucositis, tiempo de aparición de la mucositis (ciclo de quimioterapia y tiempo de aparición posterior a la administración). Además, se registraron las reacciones adversas que aparecieron en el mismo ciclo de quimioterapia en el que apareció la mucositis (neutropenia, trombocitopenia, electrolitos anormales, vómito, etc.).

Se conformaron dos grupos de pacientes: el primer grupo estuvo conformado por los pacientes que presentaron mucositis, mientras que el segundo fue constituido por aquellos que no presentaron ni un solo episodio de mucositis a lo largo de todo su tratamiento quimioterapéutico. La presencia y el grado de mucositis fue determinada por el médico oncólogo tratante con base en la clasificación de mucositis de la OMS.

#### **6.5. Análisis Estadístico**

Se verificó el tipo de distribución de las variables cuantitativas para hacer la estadística correspondiente ya sea paramétrica o no paramétrica mediante el uso de la prueba de hipótesis Kolmogorov-Smirnov, el cálculo de sesgo y curtosis. Debido a que las variables cuantitativas demostraron tener libre distribución fueron expresadas con mediana como medida de tendencia central y rango como medida de dispersión. Mientras que, las variables cualitativas fueron expresadas como frecuencias y porcentajes. La definición operacional de cada una de las variables incluidas en este estudio se muestra en el anexo 1.

La tasa de incidencia de mucositis fue obtenida dividiendo el número de pacientes con mucositis entre el número total de pacientes identificados con quimioterapia a base de cisplatino. Para determinar la mediana del ciclo de aparición de la mucositis, así como los días en los que aparece después de haberse administrado la quimioterapia se realizaron curvas de supervivencia de Kaplan-Meier.

Para determinar los factores de riesgo a presentar mucositis fueron estimados riesgos relativos (RR) con intervalos de confianza del 95% (IC95%) para cada una de las variables. Para determinar los factores de riesgo independientes, las variables que resultaron asociadas al desarrollo de mucositis en el análisis bivariado

fueron ajustadas mediante una regresión de riesgos proporcionales de Cox. Los resultados de la regresión se muestran como hazard ratio (HR) con IC95%. Para considerar a los factores de riesgo como estadísticamente significativo se consideró que los valores del IC95% tanto del RR como del HR no cruzarán la unidad.

#### **6.6. Consideraciones éticas**

Para ser incluidos en la cohorte los tutores de los pacientes firmaron un consentimiento informado. Además, se obtuvo el asentimiento informado de los pacientes con edad entre 7 y 16 años. La toma de datos clínicos del expediente de cada paciente fue aprobada por el Comité de Investigación, Ética y Bioseguridad del Hospital Infantil de México Federico Gómez con el número de registro HIM/2011/016, así como de la Comisión Nacional de Investigación Clínica del Instituto Mexicano del Seguro Social con el número de aprobación R-2012-785-046. La confidencialidad de cada paciente se encuentra garantizada mediante la codificación con una clave alfanumérica de los datos que identifican a cada paciente dentro de la base de datos.



## 7. RESULTADOS

Se identificaron 306 pacientes en la base de datos, 98 pacientes fueron excluidos porque su diagnóstico era de leucemias o linfomas. De los 208 pacientes con tumores sólidos, solo 171 tuvieron dentro de su esquema quimioterapéutico el fármaco cisplatino. Finalmente, se excluyeron 29 pacientes por no contar con los datos necesarios en su expediente para ser incluidos en el estudio.

Ciento cuarenta y dos pacientes fueron incluidos en el estudio, de los cuales 40 pacientes presentaron mucositis oral, 2 pacientes mucositis anal y 8 pacientes mostraron ambos tipos de mucositis, dando un total de 50 pacientes en los que se observó la reacción adversa (Figura1).

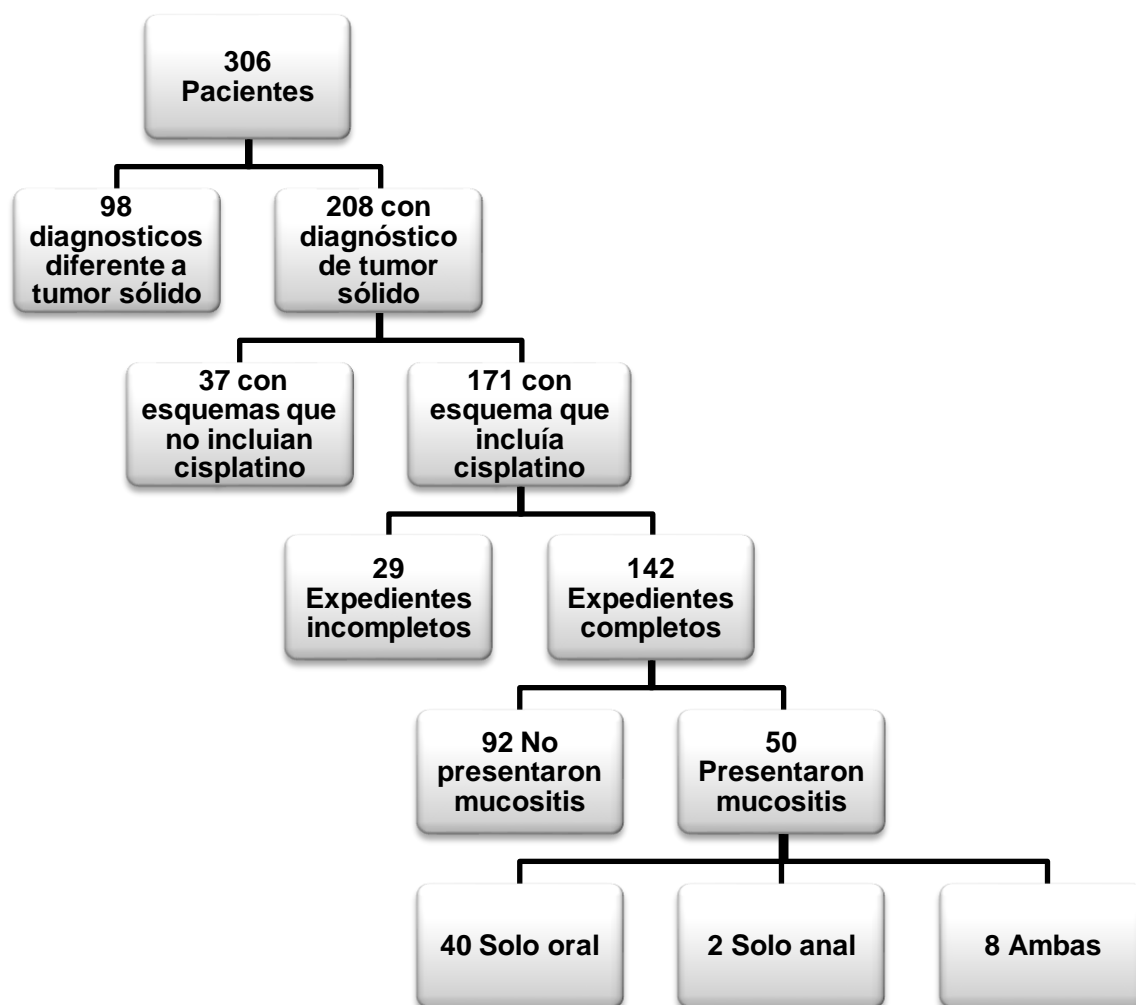


Figura 1. Árbol de toma de decisión para la inclusión de pacientes con quimioterapia a base de cisplatino.

Las características clínicas de los pacientes se muestran en el Cuadro 3. La mediana de edad al inicio de la quimioterapia fue de 7.58 años con un rango de 0.08 a 17.60 años. La mitad de los pacientes fueron varones (51.4%). La dosis acumulada de cisplatino tuvo una mediana de 300 mg en un rango de 23 a 9810 mg.

Los pacientes fueron diagnosticados con los siguientes tipos de tumores: células germinales (31%), osteosarcoma (23.2%), hepatoblastoma (22.5%), neuroblastoma (8.5%), rhabdomyosarcoma (3.5%), hepatocarcinoma (2.1%), entre otros (10.6%). Catorce pacientes (9.9%) también recibieron radioterapia. El antineoplásico concomitante más comúnmente utilizado fue la doxorubicina (52.1%) seguida de ciclofosfamida (34.5%).

Uno de cada tres pacientes pediátricos con tumores sólidos tratados con quimioterapia a base de cisplatino presentó al menos 1 episodio de mucositis (incidencia = 35.2%). La mediana de aparición de la mucositis fue en el tercer ciclo de quimioterapia a base de cisplatino (Figura 2a). Después de la administración de la quimioterapia la con una mediana de aparición fue de 10 (Figura 2b).

En el análisis de factores de riesgo (Cuadro 4), la desnutrición, ser del sexo masculino, y la radioterapia no mostró mayor riesgo de padecer mucositis. En cuanto al tipo de tumor, los pacientes con tumor de células germinales (RR=0.498 [IC95%, 0.261-0.916]) presentaron un menor riesgo a padecer mucositis. Asimismo, no se encontró aumento con el uso concomitante de ciclofosfamida, ifosfamida, vincristina, o etopósido.

Cuadro 3. Características clínicas de pacientes pediátricos con cáncer tratado con quimioterapia a base de cisplatino. (n=142)

	n (%)		
	Todos los pacientes	Mucositis (n=50)	No mucositis (n=92)
Sexo, Hombre	73 (51.4)	23 (46.0)	50 (54.3)
Desnutrición	35 (24.6)	11 (22.0)	24 (26.1)
Tipo de Tumor			
Células germinales	44 (31.0)	9 (18.0)	35 (38.0)
Osteosarcoma	33 (23.2)	14 (28.0)	19 (20.7)
Hepatoblastoma	32 (22.5)	14 (28.0)	18 (19.6)
Neuroblastoma	12 (8.5)	4 (8.0)	8 (8.7)
Rabdomiosarcoma	5 (3.5)	4 (8.0)	1 (1.1)
Hepatocarcinoma	3 (2.1)	1 (2.0)	2 (2.2)
Otros	15 (10.6)	5 (10.0)	10 (10.9)
Radioterapia	14 (9.9)	6 (12.0)	8 (8.7)
Quimioterapéuticos concomitantes			
Antraciclinas	93 (65.5)	41 (82.0)	52 (56.5)
Epirubicina	19 (13.4)	11 (22.0)	8 (8.7)
Doxorubicina	74 (52.1)	30 (60.0)	44 (47.8)
Ciclofosfamida	49 (34.5)	14 (28.0)	35 (38.0)
Isofosfamida	11 (7.7)	3 (6.0)	8 (8.7)
Vincristina	20 (14.1)	6 (12.0)	14 (15.2)
Etopósido	24 (16.9)	5 (10.0)	19 (20.7)
RAM concomitante			
Neutropenia febril	95 (66.9)	41 (82.0)	54 (58.7)
Trombocitopenia	67 (47.2)	31 (62.0)	36 (39.1)
Hipomagnesemia	48 (33.8)	18 (36.0)	30 (32.6)
Hipofosfatemia	36 (25.4)	15 (30.0)	21 (22.8)
Hipocalcemia	43 (30.3)	12 (24.0)	31 (33.7)
Hiponatremia	18 (12.7)	8 (16.0)	10 (10.9)
Hipocalcemia	29 (20.4)	8 (16.0)	21 (22.8)
Anemia	57 (40.1)	20 (40.0)	37 (40.2)
Vomito	73 (51.4)	22 (44.0)	51 (55.4)
Medicamentos concomitantes			
Filgrastim	45 (31.7)	25 (50.0)	20 (21.7)
Dexrazoxano	66 (46.5)	33 (66.0)	33 (35.9)
Omeprazol	19 (13.4)	7 (14.0)	12 (13.0)
<b>Mediana (mínimo-máximo)</b>			
Edad (años)	7.58 (0.08-17.60)	7.07 (0.40-16.20)	8.32 (0.08-17.60)
Dosis acumulada de CDDP (mg/m <sup>2</sup> )	450 (60-1800)	395 (60-1050)	450 (60-1800)

CDDP, cisplatino; RAM, reacción adversa a los medicamentos.

Cuadro 4. Factores de riesgo para el desarrollo de mucositis en pacientes pediátricos tratados con quimioterapia a base de cisplatino.

Factores de riesgo	n (%)		RR (IC95%)
	Mucositis (n=50)	No mucositis (n=92)	
Sexo			
Femenino	27 (54)	42 (45.7)	1
Masculino	23 (46)	50 (54.3)	0.805 (0.514-1.261)
Edad			
>5	29 (58)	59 (64.1)	1
≤5	21 (42)	33 (35.9)	1.180 (0.754-1.847)
Desnutrición			
No	39 (78)	68 (73.9)	1
Si	11 (22)	24 (26.1)	0.862 (0.498-1.494)
Diagnostico			
Otro	39 (78)	68 (73.9)	1
Hepatocarcinoma	11 (22)	24 (26.1)	0.862 (0.498-1.494)
Otro	46 (92)	91 (98.9)	1
Rabdomiosarcoma	4 (8)	1 (1.1)	<b>2.383 (1.449-3.919)</b>
Otro	41 (82)	57 (62)	1
Celulas germinales	9 (18)	35 (38)	<b>0.489 (0.261-0.916)</b>
Otro	36 (72)	74 (80.4)	1
Hepatoblastoma	14 (28)	18 (19.6)	1.337 (0.831-2.151)
Otro	36 (72)	73 (79.3)	1
Osteosarcoma	14 (28)	19 (20.7)	1.285 (0.796-2.074)
Otro	46 (92)	84 (91.3)	1
Neuroblastoma	4 (8)	8 (8.7)	0.942 (0.409-2.167)
Radioterapia			
No	44 (88)	84 (91.3)	1
Si	6 (12)	8 (8.7)	1.247 (0.651-2.389)
Quimioterapéuticos concomitantes			
Sin epirubicina	39 (78)	84 (91.3)	1
Epirubicina	11 (22)	8 (8.7)	<b>1.826 (1.149-2.901)</b>
Sin doxorubicina	20 (40)	48 (52.2)	1
Doxorubicina	30 (60)	44 (47.8)	1.378 (0.870-2.184)
Sin ciclofosfamida	36 (72)	57 (62)	1
Ciclofosfamida	14 (28)	35 (38)	0.738 (0.443-1.231)
Sin ifosfamida	47 (94)	84 (91.3)	1
Ifosfamida	3 (6)	8 (8.7)	0.760 (0.282-2.049)
Sin vincristina	44 (88)	78 (84.8)	1
Vincristina	6 (12)	14 (15.2)	0.832 (0.409-1.692)
Sin etopósido	45 (90)	73 (79.3)	1
Etopósido	5 (10)	19 (20.7)	0.546 (0.242-1.232)
SRAM Concomitante			
No neutropenia febril	9 (18)	38 (41.3)	1
Neutropenia febril	41 (82)	54 (58.7)	<b>2.254 (1.199-4.237)</b>
No Trombocitopenia	19 (38)	56 (60.9)	1
Trombocitopenia	31 (62)	36 (39.1)	<b>1.826 (1.146-2.912)</b>
No hipomagnesemia	32 (64)	62 (67.4)	1
Hipomagnesemia	18 (36)	30 (32.6)	1.102 (0.695-1.747)
No hipofosfatemia	35 (70)	71 (77.2)	1
Hipofosfatemia	15 (30)	21 (22.8)	1.262 (0.787-2.023)
No hipocalcemia	38 (76)	61 (66.3)	1
Hipocalcemia	12 (24)	31 (33.7)	0.727 (0.423-1.249)
No hiponatremia	42 (84)	82 (89.1)	1
Hiponatremia	8 (16)	10 (10.9)	1.312 (0.741-2.325)
No hipocalcemia	42 (84)	71 (77.2)	1
Hipocalcemia	8 (16)	21 (22.8)	0.742 (0.393-1.403)
No Anemia	30 (60)	55 (59.8)	1
Anemia	20 (40)	37 (40.2)	0.994 (0.630-1.568)
No vomito	28 (56)	41 (44.6)	1
Vomito	22 (44)	51 (55.4)	0.743 (0.473-1.166)
Medicamentos concomitantes			
Sin filgrastim	25 (50)	72 (78.3)	1
Filgrastim	25 (50)	20 (21.7)	<b>2.156 (1.406-3.304)</b>
Sin dexrazoxano	17 (34)	59 (64.1)	1
Dexrazoxano	33 (66)	33 (35.9)	<b>2.235 (1.379-3.625)</b>
Sin omeprazol	43 (86)	80 (87)	1
Omeprazol	7 (14)	12 (13)	1.054 (0.558-1.991)

SRAM: sospecha de reacción adversa a la medicación.

En contraste, los pacientes con diagnóstico de rhabdomyosarcoma (RR=2.383 [IC95%, 1.449-3.919]), quimioterapia concomitante con epirubicina (RR=1.826 [IC95%, 1.149-2.901]), con neutropenia febril (RR=2.254 [IC95%, 1.199–4.237]) y trombocitopenia (RR=1.826 [IC95%, 1.146–2.912]) presentan mayor riesgo para el desarrollo de mucositis. De forma interesante, los pacientes que recibieron profilaxis con filgrastim (RR=2.156 [IC95%, 1.406-3.304]) y dexrazoxano (RR=2.235 [IC 95%, 1.379-3.625]) también presentaron mayor riesgo a presentar mucositis.

Después de ajustar los factores de riesgo, el análisis multivariado mostró que el diagnóstico de rhabdomyosarcoma (HR= 5.839 [IC95%, 1.401-24.335]) y dexrazoxano (HR= 2.893 [IC95%, 1.247-6.571]) son factores de riesgo independientes para presentar mucositis, mientras que la epirubicina, neutropenia febril, filgrastim, trombocitopenia, radioterapia, tumor de células germinales, desnutrición, así como el género no retuvieron su asociación (Cuadro 5).

**Cuadro 5. Factores de riesgo independientes para el desarrollo de mucositis en pacientes pediátricos con cáncer tratados con quimioterapia a base de cisplatino**

Factor de riesgo	HR	IC95%
Rhabdomyosarcoma	<b>5.839</b>	<b>(1.401-24.335)</b>
Dexrazoxano	<b>2.893</b>	<b>(1.247-6.571)</b>
Epirubicina	1.685	(0.788-3.603)
Neutropenia febril	1.555	0.639-3.783)
Filgrastim	1.160	(0.579-2.326)
Trombocitopenia	1.136	(0.545-2.369)
Radiación	1.026	(0.314-3.351)
Tumor de células germinales	0.880	(0.374-2.070)
Desnutrición	0.862	(0.434-1.712)
Género	0.713	(0.384-1.324)

Asimismo, los pacientes con diagnóstico de rhabdomyosarcoma presentaron mucositis en menos tiempo que los pacientes con otros tipos de tumor que también presentaron mucositis, (Figura 3a). De forma similar, los pacientes que recibieron

dexrazoxano presentaron la mucositis en menos tiempo que aquellos no lo recibieron, (Figura 3b).

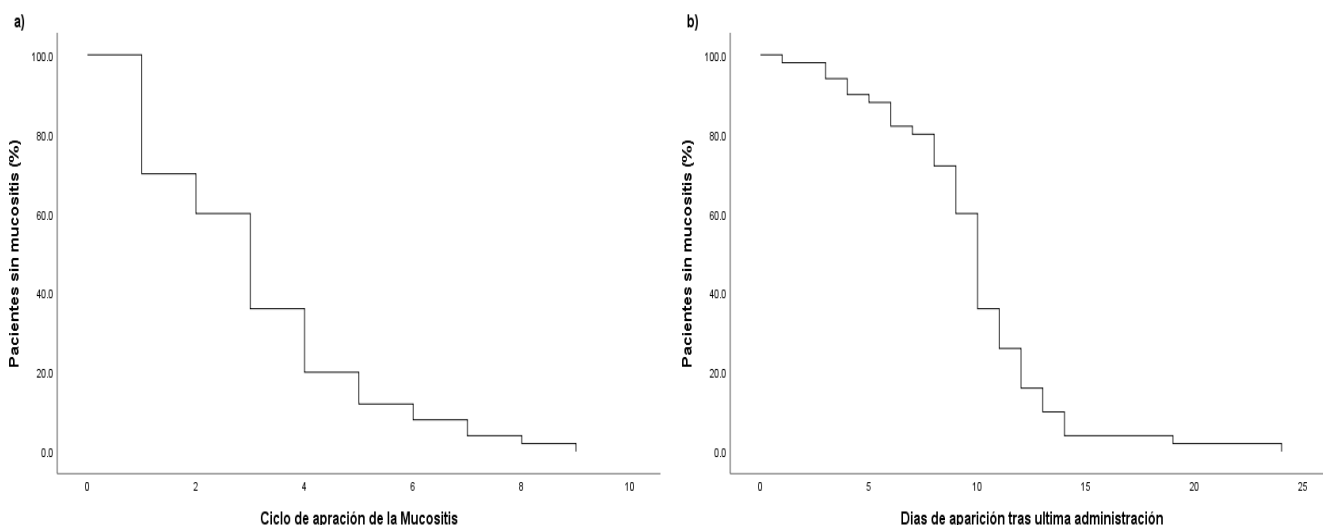


Figura 2. Graficas de Kaplan-Meier al tiempo de aparición de la mucositis. a) Aparición de mucositis en cada ciclo de quimioterapia (mediana= 3 ciclos). b) Días que tarda en aparecer la mucositis después de la administración de la quimioterapia a base de cisplatino (mediana = 10 días).

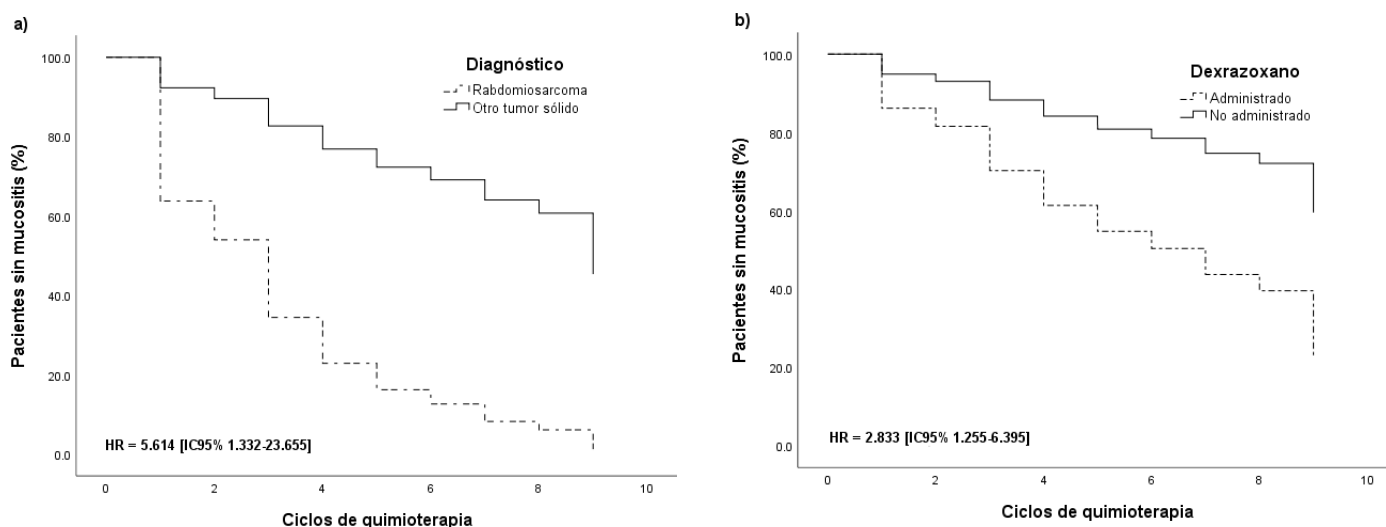


Figura 3. Graficas de sobrevida ajustadas por regresión de Cox. a) Diferencia de riesgo para el desarrollo de mucositis en pacientes diagnosticados con rabdomiosarcoma en comparación con los pacientes diagnosticados con otro tipo de tumor. b) Diferencia de riesgo para el desarrollo de mucositis cuando los pacientes tienen o no dexrazoxano en su tratamiento profiláctico.

## 8. DISCUSIÓN

La mucosa oral es susceptible al daño citotóxico de los fármacos quimioterapéuticos, este hecho puede conducir a la aparición de reacciones adversas. La mucositis es una causa importante de morbi-mortalidad en los pacientes con cáncer debido a que afecta su calidad de vida y puede retrasar los ciclos de quimioterapia. Por lo anterior, se estudiaron niños con tumores sólidos que recibieron quimioterapia a base de cisplatino para determinar la incidencia y los factores de riesgo independientes asociados con la aparición de la mucositis.

La incidencia de mucositis inducida por quimioterapia varía entre las distintas investigaciones, mientras Lou y col. reportan que la incidencia de mucositis es del 80% en pacientes adultos con cáncer de cabeza y cuello,<sup>58</sup> Sonis y cols, mostraron en población adulta, pero con tumores sólidos la mucositis presenta una incidencia del 22%.<sup>59</sup> La incidencia encontrada en este estudio no se asemeja con ninguno de los dos artículos antes mencionados. Esta variación en los resultados de incidencia podría explicarse debido a que los pacientes son adultos y aquellos con cáncer de cabeza y cuello reciben un tratamiento combinado de quimioterapia y radioterapia localizada, además la población adulta tiene una tasa de recambio celular menor que en los niños.

En estudios con poblaciones pediátricas y neoplasias similares la incidencia de mucositis es variada. En el proyecto SIOPEL-4,<sup>60</sup> los pacientes fueron niños con hepatoblastoma que recibieron quimioterapia a base de cisplatino y la incidencia de mucositis fue de 11%, mientras que el autor Raber-Durlacher reporta una incidencia del 31% cuando la población está conformada por pacientes pediátricos con tumores sólidos que reciben quimioterapia,<sup>61</sup> y los resultados son consistentes con este estudio. La variación de la incidencia de mucositis reportada en los pacientes pediátricos podría deberse al tipo y lugar del tumor ya que eso conlleva a variaciones en el tratamiento quimioterapéutico, tanto en los esquemas como en las dosis administradas. Otras causas podrían ser las características genéticas en cada población.

El rhabdomioma es un factor de riesgo independiente asociado al desarrollo de mucositis en pacientes pediátricos mexicanos. El rhabdomioma es un tipo de tumor sólido que se desarrolla en el músculo estriado, localizándose frecuentemente en las extremidades (21%) o cabeza y cuello (11%).<sup>62</sup> Los niños diagnosticados con rhabdomioma son tratados con quimioterapia a base de cisplatino y también con radioterapia localizada. Existe evidencia que demuestra que la radioterapia se asocia con una disminución del factor de crecimiento epidérmico presente en los fluidos biológicos como la saliva, lo que explica que los pacientes pediátricos diagnosticados con rhabdomioma cuyo esquema de tratamiento consiste en la combinación de quimioterapia y radioterapia localizada, tengan mayor riesgo de presentar al menos un episodio de mucositis durante el tratamiento.<sup>63</sup>

Los pacientes diagnosticados con tumor de células germinales aparentemente tienen un riesgo disminuido de desarrollar mucositis, sin embargo, este resultado puede explicarse por la diferencia en el esquema y la dosis de quimioterapia con la que son tratados ya que estos niños reciben máximo 3 ciclos de quimioterapia en combinación con cirugía de resección, su esquema de tratamiento no es tan agresivo como el que reciben los niños con rhabdomioma.

Evidencia previa sugiere que los niños con cáncer menores de 5 años tienen mayor riesgo de desarrollar mucositis.<sup>44,64</sup> Esto se ha atribuido a una tasa mitótica elevada del epitelio y a un mayor número de receptores para el factor de crecimiento epidérmico, además de la diferencia en la flora microbiana residente en pacientes pediátricos y pacientes adultos.<sup>65,66</sup> Empero, nuestros resultados no apoyan a la edad como un factor de riesgo en pacientes con tumores sólidos tratados con quimioterapia a base de cisplatino.

Nuestro estudio tampoco encontramos ningún efecto significativo del género. Sin embargo, estudios previos han descrito al género como factor de riesgo independiente para la mucositis. En algunos estudios, el género masculino es el que presenta mayor incidencia de la reacción adversa.<sup>67,68</sup> En contraste, Araujo y col., encontraron una mayor prevalencia de mucositis en pacientes femeninos adultos



(65%) que en los hombres (34.7%).<sup>69</sup> Sin embargo, en ninguno de los estudios se realizó un análisis estadístico que determinara la asociación del género con el desarrollo de mucositis.

El estado nutricional de los pacientes con cáncer también es afectado por la quimioterapia. En los países en desarrollo, la desnutrición crónica puede llegar al 50% de los niños con cáncer.<sup>70, 71</sup> El estado nutricional ha sido descrito como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de mucositis presentando como evidencia la disminución del recambio celular debido a la falta de nutrientes necesarios.<sup>72,73</sup> En cambio, Zambrano y col. reportaron que en los pacientes pediátricos con leucemia, no se encuentra diferencia en el desarrollo de mucositis dependiente del estado nutricional.<sup>74</sup> Por nuestra parte, los niños con tumores sólidos tampoco presentan un riesgo independiente de desarrollar mucositis por la desnutrición.

El uso concomitante de medicamentos citotóxicos puede potenciar la aparición de la mucositis. Además, la quimioterapia combinada puede dificultar el estudio de las combinaciones de fármacos que pueden conducir a aumentar el riesgo a padecer mucositis. Para sortear esta dificultad, en este estudio mantuvimos constante la administración del fármaco cisplatino y se analizaron las combinaciones para determinar si la administración concomitante aumentaba el riesgo de mucositis.

En estudios previos se ha descrito que los medicamentos que intervienen especialmente en la fase S del ciclo celular, como metotrexato, etopósido o 5-fluorouracilo, aumentan el riesgo de presentar mucositis.<sup>75</sup> También se ha demostrado que metotrexato y etopósido se secretan en la saliva por lo que su toxicidad bucal aumenta.<sup>36,76</sup> En concordancia, Zambrano y col. reportaron que más del 60% de los pacientes con metotrexato en su esquema quimioterapéutico desarrollan mucositis.<sup>77</sup> Raber-Durlacher, informó que el metotrexato y 5-fluorouracilo no tienen asociación con la mucositis, al contrario de doxorubicina y etopósido, los cuales incrementan hasta 7 veces más el riesgo para que los pacientes desarrollen mucositis.<sup>61</sup> Nuestro análisis bivariado mostró que los pacientes que recibieron epirubicina presentaban un aumento en el riesgo a

desarrollar mucositis. No obstante, esta asociación se perdió en el análisis multivariado.

El tratamiento para la mucositis se basa en la administración empírica de colutorios, analgésicos y en ocasiones antibióticos de amplio espectro, debido a que la ulceración de la mucosa puede aumentar el riesgo de infecciones. En los pacientes pediátricos que se encuentran con neutropenia, estas infecciones son de mayor riesgo ya que pueden llegar a comprometer la vida de los pacientes.<sup>46</sup>

En el estudio realizado por Castelan-Martinez,<sup>57</sup> con pacientes pediátricos mexicanos, la neutropenia febril no se asocia con mucositis de forma independiente. Sin embargo, Lieschke asocio la neutropenia con el riesgo de desarrollar mucositis en pacientes adultos con una mediana de edad de 65 años.<sup>78</sup> Nuestros resultados en niños, no apoyan la asociación de neutropenia con mucositis.

Existe evidencia que demuestra que el filgrastim reduce en un 33% la incidencia de mucositis después de la quimioterapia a base de cisplatino en pacientes adultos con cáncer de vejiga de células de transición.<sup>79</sup> En contraste, Pettengel y cols.,<sup>80</sup> realizaron un ensayo clínico aleatorizado y abierto de filgrastim versus ningún factor de crecimiento en pacientes con linfoma no Hodgkin sometidos a quimioterapia donde no se demostraron diferencias en la incidencia de mucositis entre los grupos. De igual manera, Bronchud y cols.,<sup>81</sup> no observaron ningún efecto protector del filgrastim sobre la mucositis en pacientes con cáncer de mama y de ovario avanzado. Los resultados de este estudio, en población pediátrica tratada con quimioterapia a base de cisplatino apoyan la evidencia que sugiere que el filgrastim no reduce el riesgo a padecer mucositis.

La valoración de la salud bucal y la higiene que los pacientes tengan puede jugar un papel en el desarrollo de la mucositis. Una hipótesis es la combinación de la mala higiene bucal y la presencia de neutropenia podría hacer a los pacientes propensos a las infecciones oportunistas. Desafortunadamente, las características retrospectivas de nuestro estudio no permiten evaluar esta hipótesis.

De forma interesante, el modelo multivariado reveló que los pacientes que recibieron el fármaco dexrazoxano, un agente cardioprotector, mostraron asociación independiente para el desarrollo de mucositis. Existen diversos estudios en los que evalúan el potencial adyuvante del dexrazoxano, en combinación con otros fármacos, para potenciar el efecto de los antineoplásicos;<sup>82-86</sup> sin embargo, hay controversia en los resultados encontrados, mientras investigadores como Basser describen una disminución de la mucositis ( $p= 0.001$ ) cuando se emplea el dexrazoxano en combinación con epirubicina en una población con edades entre los 28 y 69 años.<sup>87</sup> Curran y col., en el perfil de toxicidad del dexrazoxano como modulador de la cardiotoxicidad por doxorubicina demostró que la mucositis como reacción adversa se presenta en el 15% de los pacientes que reciben dexrazoxano.<sup>88</sup>

El dexrazoxano (ICRF-187), enantiómero (+) del razoxano, es una bis-dioxopiperazina análoga del ácido etilendiaminotetraacético (EDTA).<sup>88</sup> El uso clínico del dexrazoxano radica en su efectividad para reducir la cardiotoxicidad inducida por antraciclinas y las lesiones por extravasación. Actualmente se conocen dos mecanismos de acción que explican la actividad biológica de este medicamento: es un inhibidor de la topoisomerasa II y un profármaco quelante de hierro.

El dexrazoxano se hidroliza a una estructura similar a la del EDTA, permitiéndole ser quelante del hierro libre, lo cual previene el estrés oxidativo específico del sitio en el tejido cardíaco. Las antraciclinas como la doxorubicina se activan de forma reductiva para producir especies de oxígeno reactivas dañinas, por lo que el daño celular dependiente del hierro es responsable de su cardiotoxicidad.<sup>86</sup>

El posible mecanismo por el cual el dexrazoxano aumenta el riesgo de desarrollar mucositis es su capacidad de inhibir a la topoisomerasa II. En 1970, se describió el primer informe de la actividad biológica del dexrazoxano como inhibidor de la topoisomerasa II, se correlacionó su citotoxicidad hacia las células de hámster chino (coeficiente de correlación  $r= 0.86$ ,  $p= 0.0003$ ) con la inhibición de la actividad catalítica de ADN-topoisomerasa II.<sup>85</sup> Este hecho, sugirió que el objetivo funcional del dexrazoxano es la topoisomerasa II y dio pie a que se desarrollara originalmente

como un medicamento antitumoral y antimetastásico, iniciándose así su uso clínico en Europa.<sup>89-91</sup>

La topoisomerasa II altera la topología del ADN, corta ambas hebras de la cadena de ADN y cataliza el paso de una doble hélice intacta por el hueco formado en la ruptura. Los venenos de la topoisomerasa II como el etopósido se consideran citotóxicos en virtud de su capacidad para estabilizar el complejo escindible, de tal forma que el ADN fragmentado es incapaz de desenrollarse y se rompe eventualmente, impidiendo, por tanto, su replicación, reparación y transcripción. La lesión del ADN constituye una señal potente para la inducción de apoptosis.<sup>92</sup>

En contraste con los venenos de la topoisomerasa II, el dexrazoxano ha demostrado ser un inhibidor catalítico de esta enzima, no induce la formación de complejos escindibles. Más bien priva a la célula de las funciones catalíticas de la topoisomerasa II y también estabiliza una reacción intermedia que puede causar daño a la célula, reduce los enlaces cruzados de ADN-proteína, lográndolo al atrapar la enzima en forma de abrazadera cerrada, bloqueando así la enzima en el ADN.<sup>93</sup>

Aunque el enlace enzima-ADN es de naturaleza topológica en lugar de covalente, esta acción transforma la topoisomerasa II en una barrera física en el cromosoma que tiene el potencial de impedir el mecanismo de otras enzimas en la replicación del ADN. Por lo tanto, existen semejanzas con los venenos de la topoisomerasa II, al aumentar la concentración de intermediarios específicos (aunque diferentes) en el ciclo catalítico de la enzima, ambos tienen el potencial de transformar la topoisomerasa II en una proteína que puede ser tóxica para la célula.<sup>94</sup>

No se debe olvidar que la capacidad del dexrazoxano para formar agentes quelantes fuertes intracelularmente puede también contribuir, en parte, a su citotoxicidad. Esto aunado a la constante división que presentan las células de la mucosa, justo donde el medicamento ejerce el posible daño para la inducción de la apoptosis que se suma al efecto citotóxico de los fármacos quimioterapéuticos. Este

mecanismo podría explicar porque el dexrazoxano aumenta el riesgo a presentar mucositis en nuestros pacientes.

## 9. CONCLUSIONES

- La incidencia de mucositis en pacientes con tumores sólidos tratados con cisplatino es del 35.2%.
- Los pacientes diagnosticados con rhabdomioma presentan un mayor riesgo a padecer mucositis.
- Los pacientes tratados con quimioterapia a base de cisplatino que reciben el cardioprotector dexrazoxano presentan un mayor riesgo a padecer mucositis.
- La edad, el sexo, el tipo de tumor, la duración del tratamiento, la dosis acumulada y el tipo de combinación del esquema quimioterapéutico no están asociados al desarrollo de mucositis en pacientes pediátricos tratados con quimioterapia a base de cisplatino.

## **10. PERSPECTIVAS**

1. Evaluar intervenciones profilácticas para la mucositis en niños con cáncer que reciben dexrazoxano tratados con quimioterapia a base de cisplatino.
2. Evaluar intervenciones profilácticas para la mucositis en niños con rhabdomyosarcoma tratados con quimioterapia a base de cisplatino.

## 11. REFERENCIAS

1. Ortega FV, Aransay A, García T. Tumores cerebrales en niños. *Pediatr Integral*. 2016; XX (6):401-11.
2. Köberle B, Masters JR, Hartley JA, Wood RD. Defective repair of cisplatin-induced DNA damage caused by reduced XPA protein in testicular germ cell tumours. *Curr Biol*. 1999; 9(5):273-8.
3. Toral-Martiñón R, Poblano A, Collado-Corona MA, González R. Efectos del cisplatino en la función auditiva en niños con cáncer. Evaluación por emisiones otoacústica. *Gac Med Mex*. 2003; 139(6):529-34.
4. Sandoval RL, Koga DH, Buloto LS, Suzuki R, Dib LL. Management of chemo- and radiotherapy induced oral mucositis with low-energy laser: initial results of AC Camargo Hospital. *J Appl Oral Sci*. 2003; 11(4):337-41.
5. Köstler WJ, Hejna M, Wenzel C, Zielinski CC. Oral mucositis complicating chemotherapy and/or radiotherapy: options for prevention and treatment. *CA Cancer J Clin*. 2001; 51(5):290-315.
6. Nagatani A, Ogawa Y, Sunaga T, Tomura K, Naito Y, Fujii N, Okabe T, et al. Analysis of the Risk Factors for Severe Oral Mucositis in Head and Neck Cancer after Chemoradiotherapy with S-1. *Yakugaku Zasshi*. 2017; 137(2):221-225.
7. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015; 136(5):E359-E86.
8. Forouzanfar MH, Alexander L, Anderson HR, Bachman VF, Biryukov S, Brauer M, et al. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015; 386(10010):2287-323.
9. Berger Velten D, Zandonade E, Monteiro de Barros Miotto MH. Prevalence of oral manifestations in children and adolescents with cancer submitted to chemotherapy. *BMC Oral Health*. 2016; 16(1):107.
10. García Bernal M, Badell Serra I. Leucemia en la infancia, signos de alerta. *An Pediatr Contin*. 2012; 10(1):1-7.



11. Villannueva E, Otero J, García C. Caso radiológico pediátrico. *Rev Chil Enf Respir.* 2007; 23(3):206-10.
12. Vargas P. Cáncer en pediatría: Aspectos generales. *Rev Chil Pediatr.* 2000; 71(4):283-95.
13. Braga PE, Dias de Oliveira Latorre MR, Curado MP. Childhood cancer: a comparative analysis of incidence, mortality, and survival in Goiania. *Cad Saúde Pública.* 2002; 18(1):33-44.
14. Mezzeich J. *El creciente rol de la calidad de vida en la clínica y la Salud Pública. Asociación Argentina de Psiquiatras.* 2001; 1:1-2.
15. Fajardo-Gutiérrez A. Mortalidad por cáncer en niños. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2005; 62(1):1-3.
16. Rivera-Luna R, Zapata-Tarres M, Shalkow-Klincovstein J, Velasco-Hidalgo L, Olaya-Vargas A, Finkelstein-Mizrahi N, et al. The burden of childhood cancer in Mexico: Implications for low-and middle-income countries. *Pediatr Blood Cancer.* 2017, doi: 10.1002/pbc.26366.
17. Secretaria de Salud. CENSIA. Cáncer infantil en México. 2015 [revisado abril 2017]; disponible en: <http://www.censia.salud.gob.mx>
18. National Cancer Institute. SEER\*Stat Database: Incidence – SEER 18 Regs Public Use, Nov 2011 Sub (2000-2009) – Linked to County Attributes – Total US, 1969-2009 Counties. 2012 [revisado abril 2017]; disponible en: <http://seer.cancer.gov>
19. González GG. Tumores sólidos en niños: diagnóstico y terapéutica quirúrgica. *Rev Med Clin Condes.* 2010; 21(1):120-9.
20. Martín-Ortiz JD, Sánchez-Pérez MJ, Sierra JC. Evaluación de calidad de vida en pacientes con cáncer: una revisión. *Rev Colomb Psicol.* 2005; 14(1):34-45.
21. Gilman A. The initial clinical trial of nitrogen mustard. *Am J Surg.* 1963; 105(5):574-8.
22. Farber S, Diamond LK. Temporary remissions in acute leukemia in children produced by folic acid antagonist, 4-aminopteroyl-glutamic acid (aminopterin). *N Engl J Med.* 1948; 238(23):787-93.

23. Fernández-Plaza S, Sevilla J, Madero L. Tratamiento del cáncer en pediatría: estado actual y expectativas futuras. *Pediatr integral*. 2004; 8(6):5001-10.
24. Aur RJ, Simone JV, Verzosa MS, Hustu HO, Barker LF, Pinkel DP, et al. Childhood acute lymphocytic leukemia. Study VIII. *Cancer*. 1978; 42(5):2123-34.
25. Krasin M, Davidoff A. *Principles of Pediatric Oncology, Genetics of Cancer, and Radiation Therapy*. En Grosfeld J, O'Neill J, Fonkalsrud E, Coran A. 6<sup>ta</sup> Edición. Filladelfia, Mosby. 2006. pp. 423-24.
26. Rosenberg B, Van Camp L, Krigas T. Inhibition of cell division in Escherichia coli by electrolysis products from a platinum electrode. *Nature*. 1965; 205(4972):698-9.
27. Rosenberg B, Vancamp L. Platinum compounds: a new class of potent antitumour agents. *Nature*. 1969; 222:385-6.
28. Kelland L. The resurgence of platinum-based cancer chemotherapy. *Nat Rev Cancer*. 2007; 7(8):573-84.
29. Germà-Lluch JR, Piulats JM. Bases moleculares de la resistencia a cisplatino en cáncer de testículo. *Arch Esp Urol*. 2013; 1(1):524-35.
30. Truven Health Analytics. MICROMEDEX DRUGDEX® System. Cisplatin. 2017 [revisado abril 2017]; disponible en: [http://www.facmed.unam.mx/bmnd/dirijo\\_gbc.php?bib\\_vv=3](http://www.facmed.unam.mx/bmnd/dirijo_gbc.php?bib_vv=3)
31. Yamamoto, H., Ishihara, K., Takeda, Y., Koizumi, W., & Ichikawa, T. Changes in the mucus barrier during cisplatin-induced intestinal mucositis in rats. *BioMed research international*. 2013.
32. Zhang, P. X., Jin, F., Li, Z. L., Wu, W. L., Li, Y. Y., Long, J. H., ... & He, Q. Y. (2017). A randomized phase II trial of induction chemotherapy followed by cisplatin chronotherapy versus constant rate delivery combined with radiotherapy. *Chronobiology international*. 2017; pp. 1-9.
33. Wang, F., Jiang, C., Ye, Z., Liu, T., Sun, Q., Yan, F. & Jiang, Y. Treatment Outcomes of 257 Patients with Locoregionally Advanced Nasopharyngeal Carcinoma Treated with Nimotuzumab Plus Intensity-Modulated Radiotherapy with or without Chemotherapy: A Single-Institution Experience. *Translational oncology*. 2018; 11(1):65-73

34. Treister N, Sonis S. Mucositis: biology and management. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007; 15(2):123-9.
35. Chiappelli F. The molecular immunology of mucositis: implications for evidence-based research in alternative and complementary palliative treatments. *eCAM.* 2005; 2(4):489-494.
36. Ruiz-Esquide G, Nervi B, Vargas A, Maíz A. Tratamiento y prevención de la mucositis oral asociada al tratamiento del cáncer. *Rev Med Chile.* 2011; 139(3):373-81.
37. Stokman M, Sonis S, Dijkstra P, Burgerhof J, Spijkervet F. Assessment of oral mucositis in clinical trials: impact of training on evaluators in a multi-centre trial. *Eur J Cancer.* 2005; 41(12):1735-8.
38. Sieracki RL, Voelz LM, Johannik TM, Kopaczewski DM, Kelly Hubert R. Development and implementation of an oral care protocol for patients with cancer. *Clin J Oncol Nurs.* 2009; 13(6):718.
39. Zlotow J, Berger A. Oral manifestations and complications of cancer therapy. En *Principles and Practice of Palliative Care and Supportive Oncology/Ed by AM Berger, RK Portenay, DE Weissman—Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins.* 2002. pp.182-298.
40. Giraldo SMM, Guzmán JRE. Mucositis oral en el paciente con terapia antineoplásica. *Medicina UPB.* 2011; 29(2):135-43.
41. Sonis ST. A biological approach to mucositis. *J Support Oncol.* 2004; 2(1):21-32.
42. Figueiredo MCF, Faustino-Silva DD, Moure SP, Squef R. Tratamiento del Mucositis oral en pacientes pediátricos: una revisión de literatura. *Acta Odontológica Venezolana.* 2011; 49(4).
43. Barasch A, Elad S, Altman A, Damato K, Epstein J. Antimicrobials, mucosal coating agents, anesthetics, analgesics, and nutritional supplements for alimentary tract mucositis. *Support Care Cancer.* 2006; 14(6):528-32.
44. Escriba Luis J. Mucositis bucal en niños con Leucemia Linfoblástica Aguda que reciben quimioterapia en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins, Lima-Perú. *Odontol Pediatr.* 2014; 13(2):104-110.

45. Ip WY, Epstein JB, Lee V, Yuen HL, Li R, Thompson DR, et al. Mucositis in paediatric patients after chemotherapy for cancer. *Hong Kong Med J*. 2014; 20 Suppl 7:4-8.
46. Alonso Castell P, Basté Dencas MA, Creus Viles M, Del Pino Gaya B, Gómez Blasco C, Gómez Gener A, et al. Prevención y tratamiento de la mucositis en el paciente onco-hematológico. *Farmacia Hosp (Madrid)*. 2001; 25(3):139-49.
47. Volpato LER, Silva TC, Oliveira TM, Sakai VT, Machado MAAM. Radiation therapy and chemotherapy-induced oral mucositis. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2007; 73(4), 562-568.
48. Gómez O, Manuel L. Farmacoepidemiología como una herramienta importante del uso racional de los medicamentos. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*. 2007; 38(1).
49. De Abajo FJ. El medicamento como solución y como problema para la salud pública. Una breve incursión a los objetivos de la farmacoepidemiología. *Rev Esp Salud Pública*. 2001; 75(4):281-4.
50. Strom BL. Introducción. En: Strom BL *Pharmacoepidemiology*: Cuarta edición. Filadelfia, EUA; John Wiley & Sons; 2006. p. 1-66.
51. Altimiras J, Bautista J, Puigventós F. 2.9. Farmacoepidemiología y estudios de utilización de medicamentos. 1992.
52. Moreno-Altamirano A, López-Moreno S, Corcho-Berdugo A. Principales medidas en epidemiología. *Salud Publica Mex*. 2000; 42(4):337-48.
53. Jenicek M, Alvan R. *Epidemiología: la lógica de la medicina moderna*: Masson; 1996.
54. Rodríguez Calzadilla A. Enfoque de riesgo en la atención estomatológica. *Rev Cubana Estomatol*. 1997; 34(1):40-9.
55. Pita Fernández S, Vila Alonso M, Carpena Montero J. Determinación de factores de riesgo. *Cad aten primaria*. 1997; 4:75-8.
56. Remington PL, Brownson RC, Wegner MV. *Chronic disease epidemiology and control*. 4ta. edición. Washington, DC, EUA: American Public Health Association; 2010.

57. Castelán-Martínez OD, Rodríguez-Islas F, Vargas-Neri JL, Palomo-Colli MA, López-Aguilar E, Clark P, et al. Risk Factors for Febrile Neutropenia in Children With Solid Tumors Treated With Cisplatin-based Chemotherapy. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2016; 38(3):191-6.
58. Luo D, Hong M, Guo L, Cao K, Deng M, Mo H. Analysis of oral mucositis risk factors during radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma patients and establishment of a discriminant model. *Chin J Cancer*. 2005; 24(7):850-4.
59. Sonis ST, Elting LS, Keefe D, Peterson DE, Schubert M, Hauer-Jensen M, et al. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury. *Cancer*. 2004; 100(S9):1995-2025.
60. Zsiros J, Brugieres L, Brock P, Roebuck D, Maibach R, Zimmermann A, et al. Dose-dense cisplatin-based chemotherapy and surgery for children with high-risk hepatoblastoma (SIOPEL-4): a prospective, single-arm, feasibility study. *Lancet Oncol*. 2013; 14(9):834-42.
61. Raber-Durlacher J, Weijl N, Saris MA, De Koning B, Zwinderman A, Osanto S. Oral mucositis in patients treated with chemotherapy for solid tumors: a retrospective analysis of 150 cases. *Support Care Cancer*. 2000; 8(5):366-71.
62. Arcamone G, Gimenez C, Pereira A, Reyes J, Gómez M, Mota D, et al. Rbdomiosarcoma en niños. *Rev Venez Oncol*. 2007; 19(1).
63. Epstein JB, Gorsky M, Guglietta A, Le N, Sonis ST. The correlation between epidermal growth factor levels in saliva and the severity of oral mucositis during oropharyngeal radiation therapy. *Cancer*. 2000; 89(11):2258-65.
64. McCarthy G, Awde J, Ghandi H, Vincent M, Kocha W. Risk factors associated with mucositis in cancer patients receiving 5-fluorouracil. *Oral Oncol*. 1998; 34(6):484-90.
65. Sonis A, Sonis S. Oral complications of cancer chemotherapy in pediatric patients. *J Pedod*. 1978; 3(2):122-8.
66. Schubert MM, Sullivan KM, Truelove EL. Head and neck complications of bone marrow transplantation. *Head and Neck Management of the Cancer Patient*. 1986. p. 401-27.

67. Viera N, Chaparro N, Rojas Morales T, Griman Arrieta D. Mucositis oral en pacientes pediátricos con cáncer: relación con la neutropenia y protocolo de tratamiento. *Rev Ciencia Odont.* 2007; 4(2).
68. Cruz LB, Ribeiro AS, Rech A, Rosa LG, Castro CG, Brunetto AL. Influence of low-energy laser in the prevention of oral mucositis in children with cancer receiving chemotherapy. *Pediatr Blood Cancer.* 2007; 48(4):435-40.
69. Mesquita Araújo SN, Barros Araújo Luz MH, Freitas da Silva GR, Rangel Andrade EML, Cunha Nunes LC, Oliveira Moura R. El paciente oncológico con mucositis oral: desafíos para el cuidado de enfermería. *Rev Latino-Am Enfermagem.* 2015; 23(2).
70. Jain V, Dubey A, Gupta S. Nutritional parameters in children with malignancy. *Indian Pediatr.* 2003; 40(10):976-84.
71. Shah S, Rahman M, Mannan M. Nutritional parameters in children with cancer. *Mymensingh Med J.* 2012; 21(3):522-8.
72. Hickey AJ, Toth BB, Lindquist SB. Effect of intravenous hyperalimentation and oral care on the development of oral stomatitis during cancer chemotherapy. *J Prosthet Dent.* 1982; 47(2):188-93.
73. Dreizen S. Oral complications of cancer therapies. Description and incidence of oral complications. *NCI Monogr.* 1990(9):11-5.
74. Zambrano O, Scala P, de Morales TR, Noveihed L, Tirado D, Navas R, et al. Mucositis oral y estado nutricional en pacientes pediátricos con leucemia. *Rev Ciencia Odont.* 2005; 2(2).
75. Naidu MUR, Ramana GV, Rani PU, Suman A, Roy P. Chemotherapy-induced and/or radiation therapy-induced oral mucositis-complicating the treatment of cancer. *Neoplasia.* 2004; 6(5):423-31.
76. Trotti A, Bellm LA, Epstein JB, Frame D, Fuchs HJ, Gwede CK, et al. Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy: a systematic literature review. *Radiother Oncol.* 2003; 66(3):253-62.
77. Zambrano O, Viera N. Mucositis oral inducida por metotrexate en pacientes pediátricos con leucemia. *Rev Ciencia Odont.* 2004; 1(1).

78. Gabilove, J. L., Jakubowski, A., Scher, H., Sternberg, C., Wong, G., Grous, J., ... & Oettgen, H. F. Effect of granulocyte colony-stimulating factor on neutropenia and associated morbidity due to chemotherapy for transitional-cell carcinoma of the urothelium. *N Engl J Med.* 1988 318(22):1414-1422.
79. Pettengell R, Gurney H, Radford JA, et al. Granulocyte colony-stimulating factor to prevent dose-limiting neutropenia in non-Hodgkin lymphoma: a randomized controlled trial. *Blood.* 1992; 80:1430-1436.
80. Bronchud MH, Howell A, Crowther D, et al. The use of granulocyte colony-stimulating factor to increase the intensity of treatment with doxorubicin in patients with breast and ovarian cancer. *Br J Cancer.* 1989; 60:121-125.
81. Lieschke GJ, Ramenghi U, O'Connor MP, Sheridan W, Szer J, Morstyn G. Studies of oral neutrophil levels in patients receiving G-CSF after autologous marrow transplantation. *Br J Haematol.* 1992; 82(3):589-95.
82. Bakowski MT. ICRF 159, (±) 1, 2-di (3, 5-dioxopiperazin-1-yl) propane NSC-129,943; Razoxane. *Cancer Treat Rev.* 1976; 3(2):95-107.
83. Sharpe HB, Field E, Hellmann K. Mode of action of the cytostatic agent 'ICRF 159'. *Nat Rev Chem.* 1970; 226(5245):524-6.
84. Hasinoff BB, Hellmann K, Herman E, Ferransi V. Chemical, biological and clinical aspects of dexrazoxane and other bisdioxopiperazines. *Curr Med Chem.* 1998; 5(1):1-28.
85. Hasinoff BB, Kuschak TI, Yalowich JC, Creighton AM. A QSAR study comparing the cytotoxicity and DNA topoisomerase II inhibitory effects of bisdioxopiperazine analogs of ICRF-187 (dexrazoxane). *Biochem Pharmacol.* 1995; 50(7):953-8.
86. Hasinoff BB, Herman EH. Dexrazoxane: how it works in cardiac and tumor cells. Is it a prodrug or is it a drug?. *Cardiovasc Toxicol.* 2007; 7(2):140-4.
87. Bassar RL, Sobol MM, Duggan G, Cebon J, Rosenthal MA, Mihaly G, et al. Comparative study of the pharmacokinetics and toxicity of high-dose epirubicin with or without dexrazoxane in patients with advanced malignancy. *J Clin Oncol.* 1994; 12(8):1659-66.

88. Curran CF, Narang PK, Reynolds RD. Toxicity profile of dexrazoxane (ZinecardR, ICRF-187, ADR-529, NSC-169780), a modulator of doxorubicin cardiotoxicity. *Cancer Treat Rev.* 1991; 18(4):241-52.
89. Creighton A, Hellmann K, Whitecross S. Antitumour activity in a series of bisdiketopiperazines. *Nat Rev Chem.* 1969; 222(5191):384-5.
90. Witiak DT, Wei Y. Dioxopiperazines: chemistry and biology. *Prog Drug Res.* 1990. p. 249-363.
91. Atherton A. The effect of ( $\pm$ ) 1, 2-bis (3, 5-dioxopiperazin-1-yl) propane (ICRF 159) on liver metastases from a hamster lymphoma. *Eur J Cancer.* (1965). 1975; 11(6):383IN1387-386388.
92. Corbett A, Osheroff N. When good enzymes go bad: conversion of topoisomerase II to a cellular toxin by antineoplastic drugs. *Chem Res Toxicol.* 1993; 6(5):585-97.
93. Roca J, Ishida R, Berger JM, Andoh T, Wang JC. Antitumor bisdioxopiperazines inhibit yeast DNA topoisomerase II by trapping the enzyme in the form of a closed protein clamp. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1994; 91(5):1781-5.
94. Fortune JM, Osheroff N. Topoisomerase II as a target for anticancer drugs: when enzymes stop being nice. *Prog Nucleic Acid Res Mol Biol.* 2000; 64:221-53.



## 12. ANEXO 1

### Operacionalización de las variables

Variable	Definiciones
<b>Variable independiente</b>	
<b>Mucositis</b> Unidades: Con o sin mucositis	<b>Definición Conceptual:</b> reacción adversa a la quimioterapia que se manifiesta por la inflamación de las membranas reproductoras del revestimiento del tracto gastrointestinal. <b>Definición Operativa:</b> diagnóstico de mucositis realizado por el médico oncólogo tratante de acuerdo con los criterios de la OMS <b>Tipo de variable:</b> Cualitativa dicotómica.
<b>Variables dependientes</b>	
<b>Sexo</b> Unidades: masculino o femenino	<b>Definición Conceptual:</b> condición biológica que distingue a hombre y mujeres. <b>Definición Operativa:</b> Dentro de la hoja de captura se registra el sexo de cada paciente. <b>Tipo de variable:</b> Cualitativa dicotómica.
<b>Edad</b> Unidades: años cumplidos	<b>Definición Conceptual:</b> tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la fecha de inicio con la suplementación con magnesio. <b>Definición Operativa:</b> se calcula con la fecha de nacimiento y la fecha de inicio con la suplementación oral con magnesio. <b>Tipo de variable:</b> Cuantitativa discreta.
<b>Desnutrición</b> Unidades: con o sin desnutrición	<b>Definición Conceptual:</b> estado patológico inespecífico, sistémico y potencialmente reversible que se genera por el aporte insuficiente de nutrientes, o por una alteración en su utilización por las células del organismo. <b>Definición Operativa:</b> Niños por debajo del percentil 5 de acuerdo con su edad y el sexo utilizando las tablas las tablas del CVC <b>Tipo de variable:</b> Cualitativa dicotómica.
<b>Diagnóstico</b> Unidades: tipo de tumor sólido	<b>Definición Conceptual:</b> procedimientos realizados por los médicos oncólogos para determinar el tipo de tumor que presenta el paciente. <b>Definición Operativa:</b> se registrará el diagnóstico del paciente. <b>Tipo de variable:</b> Cualitativa Ordinal.
<b>Radioterapia</b> Unidades: con o sin radioterapia	<b>Definición Conceptual:</b> estado patológico inespecífico, sistémico y potencialmente reversible que se genera por el aporte insuficiente de nutrientes, o por una alteración en su utilización por las células del organismo.

	<p><b>Definición Operativa:</b> tratamiento del cáncer que usa dosis de radiación para destruir células cancerosas y reducir tumores.</p> <p><b>Tipo de variable:</b> Cualitativa dicotómica.</p>
<p><b>Epirubicina</b> Unidades: si administrada o no administrada</p>	<p><b>Definición Conceptual:</b> antibiótico antitumoral del grupo de las antraciclinas.</p> <p><b>Definición Operativa:</b> dentro del esquema de quimioterapia a base de cisplatino se administra o no el medicamento</p> <p><b>Tipo de variable:</b> Cualitativa dicotómica</p>
<p><b>Doxorubicina</b> Unidades: si administrada o no administrada</p>	<p><b>Definición Conceptual:</b> antibiótico antitumoral del grupo de las antraciclinas.</p> <p><b>Definición Operativa:</b> dentro del esquema de quimioterapia a base de cisplatino se administra o no el medicamento</p> <p><b>Tipo de variable:</b> Cualitativa dicotómica</p>
<p><b>Ciclofosfamida</b> Unidades: si administrada o no administrada</p>	<p><b>Definición Conceptual:</b> medicamento antineoplásico e inmunosupresor, del grupo de los alquilantes.</p> <p><b>Definición Operativa:</b> dentro del esquema de quimioterapia a base de cisplatino se administra o no el medicamento</p> <p><b>Tipo de variable:</b> Cualitativa dicotómica</p>
<p><b>Ifosfamida</b> Unidades: si administrada o no administrada</p>	<p><b>Definición Conceptual:</b> antineoplásico e inmunosupresor, del grupo de los alquilantes.</p> <p><b>Definición Operativa:</b> dentro del esquema de quimioterapia a base de cisplatino se administra o no el medicamento</p> <p><b>Tipo de variable:</b> Cualitativa dicotómica</p>
<p><b>Vincristina</b> Unidades: si administrada o no administrada</p>	<p><b>Definición Conceptual:</b> alcaloide antitumoral extraído de la <i>Vinca rosae Linn.</i></p> <p><b>Definición Operativa:</b> dentro del esquema de quimioterapia a base de cisplatino se administra o no el medicamento</p> <p><b>Tipo de variable:</b> Cualitativa dicotómica</p>
<p><b>Etopósido</b> Unidades: si administrada o no administrada</p>	<p><b>Definición Conceptual:</b> antineoplásico del grupo de los inhibidores de la topoisomerasa II.</p> <p><b>Definición Operativa:</b> dentro del esquema de quimioterapia a base de cisplatino se administra o no el medicamento</p> <p><b>Tipo de variable:</b> Cualitativa dicotómica</p>
<p><b>Filgrastim</b> Unidades: si administrada o no administrada</p>	<p><b>Definición Conceptual:</b> factor estimulante de colonias de granulocitos</p> <p><b>Definición Operativa:</b> paciente que por indicación del oncólogo tratante recibe o no filgrastim</p> <p><b>Tipo de variable:</b> Cualitativa dicotómica</p>
<p><b>Dexrazoxano</b> Unidades: si administrada o no administrada</p>	<p><b>Definición Conceptual:</b> fármaco cardioprotector</p> <p><b>Definición Operativa:</b> paciente que por indicación del oncólogo tratante recibe o no dexrazoxano</p> <p><b>Tipo de variable:</b> Cualitativa dicotómica</p>
<p><b>Omeprazol</b></p>	<p><b>Definición Conceptual:</b> fármaco gastroprotector del grupo de los inhibidores de la bomba de protones</p>

Unidades: si administrada o no administrada	<b>Definición Operativa:</b> paciente que por indicación del oncólogo tratante recibe o no omeprazol <b>Tipo de variable:</b> Cualitativa dicotómica
<b>Neutropenia febril</b> Unidades: Con o sin neutropenia febril	<b>Definición Conceptual:</b> Reacción adversa a la quimioterapia que se manifiesta por fiebre y una cuenta de neutrófilos por debajo de los límites normales. <b>Definición Operativa:</b> diagnóstico de neutropenia febril realizado por el médico oncólogo tratante de acuerdo con conteo < 1000 neutrófilos/mm <sup>3</sup> y una medición de temperatura > 38.3 °C o una temperatura mantenida ≥ 38 °C por más de una hora. <b>Tipo de variable:</b> Cualitativa dicotómica.
<b>Trombocitopenia</b> Unidades: con o sin trombocitopenia	<b>Definición Conceptual:</b> Reacción adversa a la quimioterapia que se manifiesta por disminución de la cantidad de plaquetas circulantes en el torrente sanguíneo por debajo de los niveles normales. <b>Definición Operativa:</b> diagnóstico de neutropenia realizado por el médico oncólogo tratante de acuerdo con un recuento plaquetario inferior a 100.000/mm <sup>3</sup> . <b>Tipo de variable:</b> Cualitativa dicotómica.
<b>Hipomagnesemia</b> Unidades: Con o sin hipomagnesemia	<b>Definición Conceptual:</b> Reacción adversa a la quimioterapia caracterizada por niveles séricos de magnesio bajos. <b>Definición Operativa:</b> concentraciones séricas de magnesio ≤ 1.6 mg/dL. <b>Tipo de variable:</b> Cualitativa dicotómica.
<b>Hipofosfatemia</b> Unidades: con o sin hipofosfatemia	<b>Definición Conceptual:</b> Reacción adversa a la quimioterapia que se manifiesta por niveles bajos de fosfato inorgánico en la sangre, <b>Definición Operativa:</b> concentraciones séricas de fosfato (PO <sub>4</sub> ) ≤ 2,5 mg/dL. <b>Tipo de variable:</b> Cualitativa dicotómica.
<b>Hipocalemia</b> Unidades: con o sin Hipocalemia	<b>Definición Conceptual:</b> Reacción adversa a la quimioterapia que se manifiesta por concentraciones séricas bajas de potasio. <b>Definición Operativa:</b> concentraciones séricas de potasio ≤ 3.5 mmol/L. <b>Tipo de variable:</b> Cualitativa dicotómica.
<b>Hiponatremia</b> Unidades: con o sin hiponatremia	<b>Definición Conceptual:</b> Reacción adversa a la quimioterapia que se manifiesta por una concentración de sodio en sangre bajo. <b>Definición Operativa:</b> concentraciones séricas de sodio ≤ 135 mEq/L. <b>Tipo de variable:</b> Cualitativa dicotómica.
<b>Hipocalcemia</b> Unidades: con o sin hipocalcemia	<b>Definición Conceptual:</b> Reacción adversa a la quimioterapia que se manifiesta por un nivel de calcio en la sangre inferior al normal.

	<p><b>Definición Operativa:</b> concentraciones séricas de calcio total <math>\leq 8.5</math> mg/dL.</p> <p><b>Tipo de variable:</b> Cualitativa dicotómica.</p>
<p><b>Anemia</b> Unidades con o sin anemia</p>	<p><b>Definición Conceptual:</b> Reacción adversa a la quimioterapia que se manifiesta por una concentración disminuida de hemoglobina en la sangre</p> <p><b>Definición Operativa:</b> concentración de hemoglobina en la sangre <math>\leq 13</math> g/dL.</p> <p><b>Tipo de variable:</b> Cualitativa dicotómica.</p>
<p><b>Vomito</b> Unidades: con o sin vomito</p>	<p><b>Definición Conceptual:</b> Reacción adversa a la quimioterapia que se manifiesta por expulsión violenta y espasmódica del contenido del estómago a través de la boca.</p> <p><b>Definición Operativa:</b> expulsión violenta y espasmódica del contenido del estómago a través de la boca después de la quimioterapia</p> <p><b>Tipo de variable:</b> Cualitativa dicotómica.</p>