



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA

DIRECCIÓN GENERAL DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD HOSPITAL DE
PEDIATRÍA

“Tesis para obtener el título de Pediatría”

ALTERACIONES NEUROLÓGICAS EN SUPERVIVIENTES
DE TUMORES DE SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Presenta:

Dra. María Berenice Rodríguez Saldaña
Médico Residente de la especialidad de Pediatría
Teléfono (55) 32238727
Correo Electrónico: bere.rdgz@gmail.com

Tutor:

Dra. Yadira Betanzos Cabrera
Médico Oncólogo pediatra
Teléfono (55) 32238727
Correo Electrónico: yadirabc_77@hotmail.com

Cotutor

Dra. Cristina De Jesús Herrera Castillo
Médico Pediatra adscrito al servicio de Escolares
Teléfono (55) 56276900 ext. 22499
Correo Electrónico: crisjherrera@hotmail.com

Asesor Metodológico

Dr. Miguel Ángel Villasis Keever
Investigador Titular, de la Unidad de Investigación de Epidemiología
Teléfono (55) 56276900 ext. 22499
Correo Electrónico: miguel.villasis@gmail.com



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.

ÍNDICE

TÍTULO	5
RESUMEN	6
INTRODUCCIÓN	7
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	20
JUSTIFICACIÓN	21
OBJETIVOS	22
HIPÓTESIS	23
MATERIAL Y MÉTODOS	24
ASPECTOS ÉTICOS	32
RESULTADOS	33
DISCUSIÓN	38
CONCLUSIONES	40
REFERENCIAS	41
ANEXOS	43



Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud



Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3603 con número de registro 17 CI 09 015 042 ante COFEPRIS
HOSPITAL DE PEDIATRÍA, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI, D.F. SUR

FECHA 26/12/2017

DRA. YADIRA BETANZOS CABRERA

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

ALTERACIONES NEUROLOGICAS EN SUPERVIVIENTES DE TUMORES DE SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es AUTORIZADO, con el número de registro institucional:

Table with 2 rows: Núm. de Registro, R-2017-3603-86

ATENTAMENTE

Handwritten signature of Dr. (A) Hermino de la Cruz Yáñez

DR.(A). HERMILO DE LA CRUZ YÁÑEZ
Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3603

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

ABREVIATURAS

OMS	Organización mundial de la salud
SNC	Sistema nervioso central
CMN	Centro Médico Nacional
UMAE	Unidad Médica de Alta ESpecialidad
Gy	Gray
TSNC	Tumores de sistema nervioso central
RM	Resonancia magnética
RT	Radioterapia
IQ	Coeficiente intelectual
QT	Quimioterapia
COG	grupo cooperativo de ensayos clínicos

TÍTULO

Alteraciones neurológicas en supervivientes de tumores de sistema nervioso central

Presenta: Dra. María Berenice Rodríguez Saldaña

Asesor: Dra. Yadirá Betanzos Cabrera

Coautor: Dra. Cristina De Jesús Herrera Castillo

Asesor metodológico: Dr. Miguel Ángel Villasis Keever

RESUMEN

Rodriguez-Saldaña B, Betanzos-Cabrera Y, Herrera-Castillo CJ, Villasis-Keever MA. Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI, México D.F.

OBJETIVO GENERAL: Describir la frecuencia de alteraciones neurológicas en pacientes supervivientes de tumores cerebrales del Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional SXXI. **METODOLOGÍA:** Estudio descriptivo, transversal, observacional, que incluyó aquellos pacientes atendidos en la UMAE Hospital de pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI, que acudieron a la consulta de vigilancia de la clínica de supervivientes de cáncer durante el año 2017 que cumplían un período de vigilancia >60 meses. Se utilizó la estadística descriptiva; medidas de tendencia central (media, mediana y moda). **RESULTADOS** Se incluyeron 22 pacientes seguidos por la clínica de supervivientes de cáncer, con antecedente de tumor de sistema nervioso central. Se encontró un mayor número de pacientes del sexo masculino 63.6% (n=14). Se identificó que el mayor porcentaje de la población recibió una terapia combinada. En cuanto a las secuelas neurológicas reportadas se identificó: 31.8% (n=7) de los pacientes presentaron cefalea como motivo de consulta y seguimiento en el servicio de neurología, 22.7% (n=5) continuó en seguimiento por crisis convulsivas (epilepsia parcial motora), 9% (n=2) desarrolló cuadriparesia, así mismo se informó que 9% (n=2) de los pacientes manifestaron hipersexualidad. **CONCLUSIONES:** En nuestro estudio se identificó la presencia de cefalea como complicación más frecuente en aquellos pacientes que recibieron terapia combinada contra algún tipo de tumor de sistema nervioso central a diferencia de otras series en donde se reportan las crisis convulsivas como complicación más frecuente. Otras manifestaciones que presentaron nuestros pacientes: epilepsia parcial motoro, cuadriparesía así como hipersexualidad; está última característica poco reportada en series pediátricas.

INTRODUCCIÓN

En la infancia, los tumores del sistema nervioso central constituyen el tipo de neoplasia sólida más frecuente y la segunda causa de neoplasia maligna (20-25% del total) después de la leucemia. La incidencia de los tumores de sistema nervioso central en E.E.U es de 3/100.000 en menores de 15 años, con una relación varón/mujer de 1,2.¹ En población mexicana se reportan 17 casos por millón de niños.² De acuerdo a la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) estos se dividen en grado I, II, III y IV según el grado de malignidad, dada por la histología del tumor. Los tumores grado I y II son definidos como de “bajo grado” o “benignos”. Los tumores grado I tienen bajo potencial proliferativo y tienen posibilidad de cura al ser resecados quirúrgicamente. Los tumores grado II son tumores infiltrantes, pero de baja actividad proliferativa, tienden a recurrir y en algunos casos, como los gliomas, a progresar (III y IV). Los tumores grado III son lesiones con evidencia histológica de malignidad y los grado IV tienen evidencia de malignidad citológica con predisposición a necrosis y están relacionados con una evolución rápida y fatal de la enfermedad, tal como el glioblastoma. Estos tumores grado III y IV son denominados de “alto grado”³ Los tumores más frecuentes en niños son el astrocitoma pilocítico tumores germinales y gliomas malignos. En la adolescencia, los tumores más frecuentes son hipofisarios seguidos del astrocitoma pilocítico.⁴ La localización predominante dentro de los 2 primeros años de vida es supratentorial, el resto de la primera década, la localización principal es infratentorial, con un repunte nuevamente en la adolescencia y la edad adulta por la localización supratentorial. Por histología los tipos más frecuentes corresponden: astrocitoma (24%), glioma (22%), meduloblastoma/tumores neuroectodérmicos primitivos (10%), tumores hipofisarios y craneofaringioma (10%), ependimoma (6%), tumores germinales (4%), y otros ⁵

En los últimos años, los resultados del tratamiento multidisciplinario han mejorado notablemente la supervivencia general a 5 años.⁶ De acuerdo a la literatura

consultada no se cuenta con una definición universal para clasificar a un paciente el cual pueda ser llamado "superviviente de cáncer". En 2016 Mazorati y cols. realizaron una revisión sistemática para encontrar una definición única de supervivencia de cáncer e identificar discusiones en torno a dicho término; se analizaron cuatro bases de datos utilizando como palabras clave: definición de supervivencia de cáncer, superviviente de cáncer, supervivencia de cáncer, sobreviviente de cáncer; para cada base de datos se realizaron búsquedas desde 1975 hasta junio de 2015, tanto en inglés o italiano, publicados hasta antes de dicha fecha. La búsqueda inicial resultó en 879 artículos. Se excluyeron 76 artículos al momento de la revisión y solo treinta artículos fueron parte de la selección final. Como parte de este análisis se mencionan diferentes conceptos de acuerdo al grupo de estudio; por ejemplo la IV Conferencia Europea para supervivientes de cáncer y pacientes crónicos definen a este grupo como aquellos pacientes sin evidencia de enfermedad y sin tratamiento específico durante un período de al menos 5 años, En otra revisión sistemática realizada por Surbone, A., Annunziata, M.A. y cols. en 2013 se menciona que son todos aquellos pacientes que han vivido más de 3-5 años desde el diagnóstico y se encuentran en ese momento sin evidencia de enfermedad.⁷

Se tienen reportes de éxito en el tratamiento de hasta 80%, lo que se traduce en una supervivencia más allá de 5 años, sumado a este logro se sabe de los efectos colaterales que este tipo de tratamientos pueden ocasionar, ya sea a corto o largo plazo.⁸ El 75% de todos los pacientes oncológicos y hasta el 95% de los pacientes considerados como supervivientes de un TSNC son diagnosticados con al menos un efecto tardío más allá de 5 años de vigilancia.⁹ De acuerdo con la Academia Americana de Pediatría dos de cada tres sobrevivientes de cáncer infantil desarrollarán al menos una complicación relacionada con la terapia, cuyas manifestaciones serán de inicio tardío y en 1 de cada 4 casos, la complicación puede ser grave, inclusive pudiendo comprometer la vida¹⁰

Dentro de dichas complicaciones se encuentran manifestaciones neurológicas que pueden afectar actividades diarias involucrando secuelas neurocognitivas, cefalea, crisis convulsivas, alteraciones motoras, y en menor proporción neuropatía periférica. Las funciones neurocognitivas particularmente lectura y memoria, atención y procesamiento de la información pueden estar disminuidas. Se tiene bien establecido que respecto a la secuelas neurocognitivas, la disfunción cognitiva caracterizada por una alteración de la memoria a corto plazo, es quizá la secuela más común de la terapia empleada en este tipo de padecimientos. Se tiene evidencia de múltiples estudios que avalan estos déficits progresivos en función de la memoria, relaciones espaciales, velocidad de procesamiento, habilidades cuantitativas y atención.¹¹

En respuesta al desafío impuesto por los trastornos neurológicos, la OMS emprendió una serie de proyectos globales de salud pública, incluyendo la Iniciativa Global sobre Neurología, de acuerdo a esta recopilación se realizó el informe "Trastornos neurológicos: un desafío para la salud pública", en donde se menciona que unos mil millones de personas en el mundo padecen alteraciones neurológicas. Estos trastornos son una causa importante de mortalidad y representan el 12% del total de muertes a escala mundial. Se menciona además que dichos trastornos neurológicos se ven favorecidos en algunos casos por la presencia de determinados factores de riesgo, entre ellas, algunas neoplasias y los tratamientos de éstas.¹²

El tratamiento de pacientes portadores de tumores de sistema nervioso central es multidisciplinario incluyendo cirugía, radioterapia y/o quimioterapia, y de acuerdo a ello serán las secuelas observadas en este tipo de pacientes.¹³

Complicaciones tardías relacionadas con la aplicación de radioterapia como tratamiento para tumores de sistema nervioso central

- Radionecrosis: es una de las complicaciones neurológicas de la radioterapia mejor estudiadas. Suele producirse 1-2 años tras el inicio del tratamiento, aunque puede aparecer desde meses hasta décadas tras la radiación. Las

manifestaciones que produce son las de una lesión ocupante de espacio, con déficit focales neurológicos, síntomas de hipertensión intracraneal y crisis epilépticas. La RM muestra una lesión con efecto masa, necrosis, edema perilesional y captación de contraste, en ocasiones con un patrón típico de “pompas de jabón” o “queso suizo”, aunque en general la imagen es indistinguible de la recurrencia de la enfermedad¹⁴

- Daño cerebral difuso tardío: se trata de una de las complicaciones de la radioterapia más frecuentes y su incidencia está aumentando por el incremento de la supervivencia de los pacientes oncológicos. Sin embargo, en ocasiones resulta muy difícil diferenciar en estos pacientes el deterioro cognitivo consecuencia del efecto tóxico de la radioterapia de otros factores implicados, por lo que su incidencia puede estar sobreestimada. El cuadro clínico suele aparecer al año de la radiación, aunque puede presentarse desde meses hasta muchos años después. Su aparición y severidad dependen de la dosis y el volumen radiado, la edad del paciente (más frecuente en niños y mayores de 60 años) y la administración de quimioterapia adyuvante. El deterioro cognitivo suele ser de tipo subcortical (alteraciones de la atención, de la memoria reciente, la velocidad de pensamiento, cambios de personalidad y apatía) sin presentar datos de afectación cortical (no apraxias, agnosias o afasia), reflejando el daño difuso en la sustancia blanca subcortical. En niños el cuadro se manifiesta como una reducción en el coeficiente intelectual y dificultad en el aprendizaje, alteración en la atención, la integración visuo-espacial y la coordinación motora fina, junto con alteraciones psicológicas y del comportamiento acentuada en la educación básica superior.¹⁵
- Mielopatía crónica progresiva: es una complicación poco frecuente pero temida por su curso progresivo e irreversibilidad. Aparece normalmente 12 meses tras la radioterapia, aunque puede hacerlo hasta décadas después, y el principal factor de riesgo es la dosis empleada. El riesgo estimado de mielopatía es <1% y <10% a 54 Gy y 61 Gy, respectivamente.¹⁶ El cuadro

clínico se presenta con parestesias distales en los miembros inferiores que van ascendiendo y luego suman debilidad y alteraciones esfinterianas, hasta establecerse un síndrome de Brown-Sequard o una mielopatía transversa con límite superior donde se ha aplicado la radioterapia.¹⁷

- Síndrome de neurona motora inferior: es un cuadro que aparece entre varios meses y muchos años después de la aplicación de radioterapia. Aunque inicialmente se creía que se debía a un daño en las motoneuronas del asta anterior de la médula, en la actualidad se considera que se produce por daño en la porción proximal de las raíces lumbosacras de la cola de caballo. La RM muestra una captación de contraste de las raíces de la cola de caballo y el líquido cefalorraquídeo tiene una elevación de proteínas. La electromiografía muestra signos de denervación difusos con estudios de conducción nerviosa normales. No existe un tratamiento, aunque los síntomas tienden a estabilizarse a lo largo del curso de la enfermedad.¹⁸

Williams y colaboradores reportaron, en 2016, un estudio de 25 pacientes con diagnóstico de gliomas de bajo grado los cuales fueron tratados con radioterapia entre los años 1970-2004, con una edad promedio al diagnóstico de 6.8 años, una mediana de edad al momento de realizar la evaluación del seguimiento de 16.3 años, y una mediana de tiempo desde la cirugía de 8.4 años. Quince pacientes (60%) desarrollaron toxicidad grave caracterizada principalmente por discapacidades cognitivas generales lo que se tradujo como incapacidad de los sujetos para realizar actividades de la vida cotidiana que antes podían realizar. De las secuelas reportadas se mencionan un 43% de alteraciones motoras, 32% problemas visuales, 19% alteraciones lingüísticas, 17% presentó crisis convulsivas y 14% alteraciones de la marcha.¹⁹

Neuropatías craneales: son complicaciones tardías en su mayoría y poco frecuentes (<1% tras radioterapia convencional) que aparecen en pacientes que han recibido

radiación para tratamiento de tumores de cabeza y cuello. El principal factor de riesgo para su aparición es la dosis total y por fracción empleada (Chi et al; 2008). La neuropatía craneal múltiple se define como la afectación de varios pares craneales. Es una entidad poco frecuente, especialmente en la edad pediátrica. Fue descrita inicialmente por Guillain en 1937. Posteriormente, Tolosa en 1954 y Hunt en 1961 describieron una parálisis múltiple y recurrente de los pares craneales que se caracterizaba por oftalmoplejía completa o parcial y que respondía a corticoides, y se describió por primera vez el síndrome de Tolosa-Hunt. En 1956, Fisher describió un grupo de pacientes con oftalmoplejía externa, ataxia y arreflexia, que se denominó variante de Miller Fisher y se asoció posteriormente con los anticuerpos antigangliósido anti-GQ1b. Posteriormente, se publicaron diferentes estudios de pacientes con antecedentes de cefalea o dolor facial, con una sucesión de parálisis múltiples y diseminadas de los nervios craneales, de comienzo agudo y corta duración. Datos similares se han reportado en pacientes con dosis elevadas de radiación dirigida a tumores de sistema nervioso central²⁰

QUIMIOTERAPIA: Dentro de las modalidades de tratamiento para este tipo de neoplasias, se incluye la quimioterapia. Los efectos a largo plazo de cada uno de los medicamentos empleados están descritos con base en algunas alteraciones neurológicas presentadas en pacientes supervivientes de tumores de sistema nervioso central.

Como parte de la gama de manifestaciones secundarias a tratamientos intensivos existen diversos síntomas, incluyendo el deterioro cognitivo. Las disfunciones ocurren en la mayoría de los pacientes con tumores cerebrales desde su inicio, son frecuentemente progresivos aún después de un tratamiento agresivo. Más aún, factores como la edad, las características del tumor, la progresión, enfermedades médicas recurrentes, medicamentos, quimioterapia, neurocirugía y radioterapia, pueden contribuir con dichos déficits.²¹

La quimioterapia es un tratamiento de primera línea para tumores cerebrales en niños muy pequeños y se cree que es menos dañino que la radioterapia. Existe evidencia de que la quimioterapia conduce a daños en el tejido cerebral a largo plazo, incluida la pérdida de materia blanca y gris. Ciertos agentes quimioterapéuticos son tóxicos para los oligodendrocitos, las células del hipocampo y las células granulares cerebelosas. De hecho, los modelos IN VITRO han demostrado que algunos agentes de quimioterapia son más tóxicos para las células progenitoras neurales que para las células cancerosas. Por lo tanto, aunque se considera menos tóxico para las células cerebrales que la radioterapia, la quimioterapia también puede estar asociada con una lesión del tejido cerebral.²²

CIRUGÍA: Los efectos colaterales de esta modalidad, puede ser durante el tratamiento y/o años después, en forma reseversible o irreversible, dependiendo de la localización y extensión tumoral.

En el 2009 Turner y colaboradores, realizaron un estudio en el Children's Hospital Cancer Care. Evaluaron a 60 pacientes supervivientes de gliomas de bajo grado tratado únicamente con cirugía, y diagnosticados antes de los 22 años de edad, encontrando una mediana de edad de 16.3 años al diagnóstico, dichos pacientes continuaron con un seguimiento al menos de 4 años posterior a la realización de la cirugía. La localización más frecuente fue: fosa posterior (47%) y cortical (33%). El 85% pacientes tenía al menos un efecto tardío documentado a los 4 años de realizada la cirugía, y el 28%, tres o más. Los efectos tardíos más comunes consistieron en disfunción motora (43%), problemas visuales (32%), ansiedad (19%), dificultades sociales (19%), trastornos convulsivos (17%), depresión (15%), falta de coordinación / ataxia (14%), problemas de conducta (13%) y endocrinopatías (10%). Nueve pacientes tenían antecedentes de ideación suicida; dos con intentos de suicidio. El coeficiente intelectual promedio a escala completa fue normal, sin embargo, el número de sobrevivientes que obtuvieron una desviación estándar por debajo de la media fue el doble del número esperado.²³

En 2015 se publicaron los resultados de una cohorte de pacientes pediátricos supervivientes de un algún tipo de tumor cerebral, la cual fue realizada en el hospital Children's Cancer and Blood Disorders incluyendo 298 pacientes. El objetivo fue describir la incidencia y los factores de riesgo de convulsiones en los supervivientes a largo plazo de tumores cerebrales pediátricos. La edad media al momento del diagnóstico fue de 7.62 años, con una duración media de seguimiento a partir del diagnóstico de 7.54 años. Y un seguimiento promedio de 2 años a partir de que estos pacientes inician vigilancia. Por considerarse un centro de referencia oncológico todos los pacientes durante el primer año después finalizar del tratamiento, se someten a un seguimiento de estudios de neuroimagen cada 3 meses y luego cada 6 meses para el segundo año y a partir de entonces cada 2 años hasta que se siguen por un período de 10 años. Los subtipos de tumores histológicos más comunes fueron gliomas de bajo grado, meduloblastoma y ependimoma. Las intervenciones quirúrgicas incluyeron: resecciones totales en 109 pacientes (36.6%) y subtotaes en 143 (48%). En cuanto al tratamiento dirigido por tumor incluyó: radioterapia craneal en 168 pacientes y quimioterapia en 127 pacientes; 86 pacientes (29%) recibieron ambos. La recidiva tumoral ocurrió en 92 pacientes (30%). Un total de 71 pacientes (24%) experimentaron convulsiones. Treinta pacientes tuvieron convulsiones en el momento del diagnóstico (10% de la cohorte), mientras que el inicio de las crisis ocurrió durante el tratamiento en doce pacientes (3% de la cohorte), cincuenta y un pacientes (17%) presentaron a los 2 años después de completar el tratamiento. La mayoría de las secuelas fueron convulsiones complejas parciales y generalizadas o secundariamente generalizadas. Con base en la localización, los tumores que afectan al lóbulo temporal y los tumores con afectación cortical están asociados con un mayor riesgo de convulsiones. Se identificaron dos predictores de recurrencia de convulsiones: resección subtotal del tumor y duración del seguimiento.²⁴

El Childhood Cancer Survivor Study estudió una cohorte multicéntrica de supervivientes que incluyeron pacientes que recibieron tratamiento

multidisciplinario, de los cuales aproximadamente el 64% de los pacientes eran menores de 10 años de edad al momento del diagnóstico, los subtipos de tumores más frecuentes fueron: tumores astrogliales y neuroectodérmicos primitivos o meduloblastomas. El 98% de pacientes fue sometido a intervención quirúrgica, la quimioterapia adyuvante se incluyó en el 30% de los pacientes. La radiación cerebral se administró en el 72% de los pacientes. Uno de los criterios de inclusión de este estudio fue la supervivencia de al menos 5 años después del diagnóstico, independientemente del estado de la enfermedad y el momento en que se decidió iniciar la vigilancia. Esta cohorte estimó las secuelas neurológicas en el 25% de los sobrevivientes de tumores cerebrales; incluyendo los problemas de coordinación y control motor reportados en el 20% de los supervivientes, asociados al uso de al menos 50 Gy en las regiones frontales del cerebro. Los trastornos convulsivos se informaron en el 25% de los pacientes, el 6,5% tuvo el debut de este trastorno como manifestación de aparición tardía. De igual forma la dosis de radiación de 30 Gy o más en cualquier segmento cortical se asoció con un riesgo dos veces más elevado de un trastorno tardío convulsivo.²⁵

En México existen pocas publicaciones respecto a las alteraciones neurológicas en pacientes sobrevivientes de tumores de sistema nervioso central; contamos con una publicación realizada en 1993 la cual compara las alteraciones neurológicas y psicológicas en niños con leucemia linfoblástica aguda, quienes habían estado con más de tres años sin tratamiento antineoplásico, y que recibieron profilaxis al sistema nervioso central con radioterapia, más QT intratecal con metotrexate (Grupo 1) o sólo QT intratecal. En ambos grupos se realizó evaluación neurológica, electroencefalograma y tomografía de cráneo. La evaluación psicológica consistió en la medición del coeficiente intelectual y de la función visomotora con la prueba de Bender. Concluyendo que en el grupo 1 se encontró coeficiente intelectual significativamente inferior (mediana 83.5) comparado con el segundo grupo (90.5), así mismo los niños quienes recibieron profilaxis a SNC con radioterapia más QT, tuvieron mayor alteración en el rendimiento intelectual, en comparación con los

tratados con metotrexate intratecal. En ambos grupos se presentaron anomalías neurológicas sin diferencia entre uno y otro grupo.²⁶

El grupo cooperativo de ensayos clínicos (COG) apoyado por el Instituto Nacional del Cáncer crearon reglamento exhaustivo en pacientes tratados por cáncer resultando de ello, las Guías de Seguimiento a Largo Plazo del COG para Supervivientes de Cáncer de Adolescentes, y Jóvenes Adultos, el cual está diseñado para aumentar el nivel de conciencia sobre el riesgo de secuelas tardías relacionadas con el tratamiento, con la finalidad de facilitar la identificación temprana y la intervención para estas complicaciones, estandarizar la atención de seguimiento, mejorar la calidad de vida y proporcionar orientación a los profesionales de la salud, incluidos los pediatras, que supervisan el cuidado continuo de los supervivientes de cáncer infantil. Hasta el momento no se ha logrado realizar la estandarización de recomendaciones al concluir el protocolo de tratamiento en pacientes que cursaron con algún tumor de sistema nervioso²⁷

Con base en la consulta de literatura internacional; se sugiere la creación de una red de investigación y cuidados a largo plazo, que contribuirá a optimizar la transición de los protocolos actuales de tratamiento con la finalidad de lograr la transición a la vida adulta, en búsqueda de individuos con mayor calidad de vida, incluyendo niveles óptimos de actividad, participación y aceptación por parte de la sociedad.²⁸ Además se evidencia que la búsqueda sistemática prospectiva basada en factores de riesgo ha logrado identificar un número importante de problemas y secuelas previamente no diagnosticados, otro aspecto a considerar corresponde a los efectos adversos los cuales aumentan a mayor edad del sobreviviente, lo cual evidencia la necesidad de llevar un control posterior que resulte adecuado e incluso prolongado,²⁹ podemos mencionar también que la evidencia en nuestro país de forma específica resulta pobre por lo que resaltamos la necesidad a llevar un control más específico en cuanto al tratamiento, seguimiento y actualización de los datos.

Al tratarse de pacientes con tumores de sistema nervioso central es esperado que presenten alteraciones neurológicas sin embargo es importante conocer si estas

manifestaciones se mantienen, disminuyen o incrementan al finalizar los diversos tipos de tratamientos.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los tumores del sistema nervioso central son la segunda neoplasia más frecuente en la edad pediátrica, dados los avances multidisciplinarios y tratamientos actuales se consiguen tasas de éxito más elevadas y por ende se incrementa la supervivencia de estos pacientes.

Tanto en series Europeas como Americanas se tiene documentado el deterioro neurológico que pueden presentar a largo plazo este tipo de pacientes, lamentablemente la evidencia encontrada en países latinoamericanos así como en nuestro país es escasa, encontrando series relacionadas a pacientes con otros tipos de tumores y los efectos neurológicos secundarios a diversas modalidades de tratamiento publicadas hace más de 10 años. Por esta razón, nos planteamos la siguiente:

Pregunta de investigación:

¿Cuáles son las alteraciones neurológicas más frecuentes en pacientes pediátricos supervivientes de tumores cerebrales?

JUSTIFICACIÓN

Desde hace años, el diagnóstico y tratamiento de los pacientes con cáncer se convirtió en uno de los programas prioritarios de Salud Pública; dichas medidas también incluyen pacientes pediátricos que han mejorado su supervivencia, incluyendo aquellos con diagnósticos primarios de tumores cerebrales.

El incremento en el número de pacientes supervivientes, ha puesto en evidencia el alza de las secuelas propias de los tratamientos administrados. En pacientes con tumores cerebrales se ha documentado que tienen mayor riesgo de presentar alteraciones neurológicas tales como crisis convulsivas, cefalea, alteraciones de la marcha, disfunción de sistemas de derivación.

El estudio de las consecuencias del cáncer en la actualidad, es una disciplina en desarrollo, tiene como objetivo identificar y tratar pacientes supervivientes, a fin de que su calidad de vida sea más satisfactoria. En este hospital, de manera reciente inició una clínica para la atención de niños supervivientes de cáncer.

En el presente estudio pretendemos identificar aquellos pacientes quienes han recibido tratamiento y evaluar sus condiciones al término del mismo, con lo que se logrará; detectar secuelas neurológicas las cuales serán áreas de oportunidad para iniciar terapias de rehabilitación e integración que permitan que estos pacientes supervivientes de tumores de sistema nervioso central logren una incorporación en la sociedad como miembros autónomos en función de sus capacidades.

Posteriormente también servirá para continuar con el seguimiento de los sujetos y lograr en un futuro, extender y comparar tal conocimiento con otras instituciones del mismo nivel de atención, con la finalidad de incrementar las intervenciones positivas en esta población y sus familias.

OBJETIVOS

Objetivo general:

- Describir la frecuencia de alteraciones neurológicas en pacientes supervivientes de tumores cerebrales del Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional SXXI.

Objetivos específicos:

- Describir la frecuencia y tipo de crisis convulsivas de pacientes supervivientes a un tumores cerebrales.
- Describir la frecuencia de cefalea en pacientes de pacientes supervivientes a un tumores cerebrales.
- Describir el tipo de alteraciones motoras en pacientes supervivientes a un tumor cerebral.

METODOLOGÍA

LUGAR DE REALIZACION DEL ESTUDIO

DISEÑO DEL ESTUDIO:

- Transversal
- Descriptivo
- Observacional

POBLACION EN ESTUDIO:

Pacientes con diagnóstico de tumor de sistema nervioso central de la UMAE Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional SXXI, que se encontraban en vigilancia en la clínica de supervivientes de cáncer infantil.

Para este estudio se consideró a un superviviente, a todo paciente con diagnóstico de certeza de tumor de sistema nervioso central, quien terminó exitosamente su tratamiento, y que al momento de iniciar el estudio se encontró sin evidencia de actividad tumoral posterior a 60 meses de seguimiento.

Criterios de inclusión

- Pacientes de cualquier sexo
- Menores de 17 años al momento del diagnóstico
- Que hubieran recibido tratamiento para algún tipo de tumor de SNC
- Quienes cumplieran al menos 60 meses en seguimiento posterior a la última intervención de tratamiento
- Pacientes que cuenten con expediente completo

Criterios de exclusión

- Pacientes con cualquier síntoma de sospecha de recaída de la enfermedad
- Pacientes con antecedente de alteración neurológica previo al diagnóstico de cáncer.
- Pacientes sin las evaluaciones programadas como parte del programa de vigilancia de los pacientes supervivientes de tumores de sistema nervioso central.

VARIABLES

VARIABLE	CLASIFICACION METODOLOGICA	ESCALA DE MEDICIÓN	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	UNIDADES DE MEDICIÓN
Lugar de residencia	Universal	Cualitativa nominal	Lugar en el que se esta establecido	Estado al que pertenece su domicilio actual	Querétaro Puebla Guerrero Chiapas Hidalgo Ciudad de México Estado de México Tabasco Cuernavaca Veracruz
Sexo	Universal	Cualitativa Nominal	Características fenotípicas que califican al sujeto en femenino o masculino	Sexo Fenotípico	Femenino Masculino
Edad al diagnóstico	Universal	Cuantitativa discreta	Etapas de la vida en la cual se identifica ser portador de algún desbalance físico	Edad del paciente registrada en el expediente al momento de emitir el diagnóstico de certeza.	Número de años
Edad actual	Universal	Cuantitativa discreta	Tiempo que ha vivido una persona desde su nacimiento	Edad del paciente registrada en el expediente al momento de la última evaluación	Número de años
Tipo de tumor de Sistema Nervioso Central	Independiente	Cualitativa Nominal	Acumulo de células con potenciales para evadir mecanismos de reparación genética, que tienen la capacidad de diseminarse a otros sitios del cuerpo o invadir y destruir tejidos cercanos	Tipo de la neoplasia maligna registrada en el expediente clínico	Astrocitoma Meduloblastoma Ependimoma Germinal Tumores de tallo cerebral Plexos coroides Oligodendroglioma Rabdoide teratoide atípico
Localización	Independiente	Cualitativa Nominal	Sitio anatómico en el encéfalo	División anatómica dada por el tentorio y otras estructuras	Supratentorial Infratentorial
Tratamiento	Independiente	Cualitativa Nominal	Conjunto de medios de cualquier clase cuya finalidad es la curación, el alivio o la mejora de alguna condición particular	Modalidad terapéutica empleada de acuerdo a las características de cada paciente	Radioterapia Quimioterapia Quirúrgico
Tipo de quimioterapia	Dependiente	Cualitativa Nominal	Tratamiento de las enfermedades por medio de productos químicos	Fármacos empleados para la destrucción celular con potencial para actuar desde el ADN, sistemas de transcripción, segundos mensajeros	Carboplatino Ifosfamida Etopósido Cisplatino Vincristina
Dosis de Radioterapia	Dependiente	Cualitativa Nominal	Tratamiento de las enfermedades, y	Radiación que emplea ondas de alta energía	Cantidad de Gy

			especialmente del cáncer, mediante radiaciones	con la finalidad de dañar o destruir células cancerosas	
Crisis convulsivas	Dependiente	Cualitativa nominal	Actividad eléctrica cerebral descontrolada que estimula uno o ambos hemisferios	Movimientos involuntarios que pueden ir desde eventos focalizados incluso generalizados sin importar la duración	Sí No
Cefalea	Dependiente	Cualitativa nominal	Trastorno primario doloroso e incluso incapacitante referido por encima de la línea existente entre ambos cantos oculares externos, hasta el centro del canal auditivo externo	-Trastorno neurológico frecuente caracterizado por episodios alternantes de dolor de cabeza las cuales pueden clasificarse en primarias o secundarias	Sí No
Alteraciones motoras	Dependiente	Cualitativa nominal	Problema específico para la movilidad, el desplazamiento, el control postural o la manipulación de objetos	Diversos grados de compromiso funcional motor que requieren diversas ayudas y tienen repercusiones variadas en la integración social, familiar y escolar de los individuos	Sí No

Desarrollo del estudio:

Como parte del manejo integral en los pacientes supervivientes de cáncer infantil , una vez que no se encontró evidencia de actividad tumoral se decidió la suspensión electiva del tratamiento, se inició la vigilancia en consulta externa integrándose a la clínica de supervivientes de cáncer (para este estudio se incluyeron aquellos pacientes que cumplían con un período libre de actividad tumoral mayor o igual a 60 meses), manteniendo el seguimiento periódico del paciente y consignándose dichas intervenciones en el expediente clínico de la siguiente manera:

1. Durante el primer año (12 meses sin evidencia de actividad tumoral), los pacientes fueron citados de forma mensual, se realizaron estudios de extensión cada 4 meses, enfocados en la vigilancia clínica o comorbilidades asociadas dependiendo del tipo de cáncer que haya cursado así como tratamiento recibido, durante el segundo año se citaron a la consulta externa cada 2 meses para revisión clínica y se mantuvo dicha periodicidad hasta cumplir 60 meses, a partir del segundo año se realizaron estudios de extensión en forma anual a todos aquellos pacientes que no refirieron datos de actividad de la enfermedad.
2. Se evaluaron los expedientes clínicos de los pacientes que acudieron a la consulta externa en vigilancia por la clínica de supervivientes de cáncer de la UMAE Hospital de Pediatría CMN SXXI en el último año que corresponde de enero a diciembre del 2017 y que para ese momento de evaluación contaban con una período mínimo de 60 meses desde la última intervención terapéutica realizada
3. De cada uno de ellos se evaluó periodo de vigilancia, tipo de tratamiento (quirúrgico, radioterapia ó quimioterapia), dosis de medicamentos y de radiación administrados, así como las valoraciones con las que contaban por parte de los servicio de neurocirugía, neurología, radiooncología, imagenología, incluyendo además estudios de imagen (resonancia magnética, electroencefalograma). Durante la consulta por parte del

servicio de neurología se realizó nuevamente historia clínica de los pacientes; se realizó énfasis dirigido al tipo de tumor primario que presentó, el tipo y la duración de tratamiento, se evaluaron los estudios de imagen (si es que el paciente contaba con dichos estudios), y se realizó la exploración neurológica correspondiente.

Cálculo de tamaño de muestra:

No se realizó cálculo muestral ya que se incluyeron todos los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión en tiempo estipulado.

Muestro no probabilístico por conveniencia

Plan de análisis estadístico.

Se utilizó el programa SPSS versión 23 se analizó con estadística descriptiva, se utilizaron medidas de tendencia central (media o mediana de acuerdo a la distribución de los datos)

Para las variables nominales se calcularon las frecuencias y porcentajes.

ASPECTOS ÉTICOS

Este trabajo cumplió con los lineamientos vigentes en el Reglamento De La Ley General De Salud En Materia De Investigación Para La Salud en el cual, en su Capítulo I artículo 13, habla acerca de que en toda investigación en que el ser humano sea sujeto de estudio prevalecerá ante todo el respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y bienestar, lo cual fue el eje fundamental de esta investigación. En el artículo 14 se mencionaron las bases necesarias para el desarrollo de investigación en seres humanos; nuestra investigación se adaptó a los principios científicos y éticos que justificaron la investigación médica en donde prevaleció siempre las probabilidades de los beneficios esperados sobre los riesgos predecibles. Esta investigación fué realizada por profesionales de la salud con conocimiento y experiencia tanto en Investigación como en el diagnóstico y tratamiento de los pacientes portadores de tumores de sistema nervioso central, por lo cual se aseguró que en todo momento se protegió la privacidad del individuo sujeto de investigación.

De acuerdo al artículo 17; se catalogó como una investigación tipo 1 ya que no se realizó ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participaron en el estudio.

El protocolo fué presentado ante el Comité Local de Investigación y ética en Salud 3603 y aprobado con el folio No. R-2017-3603-086.

RESULTADOS

Se cuenta con un total de 22 pacientes con tumores del sistema nervioso central que son seguidos por la clínica de supervivientes de cáncer dentro de la Unidad Médica de Alta Especialidad Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI. Se eliminaron dos pacientes ya que durante el seguimiento presentaron recaída de la enfermedad documentada mediante estudios de imagen.

Cuadro 1. Características sociodemográficas de los pacientes supervivientes de tumores de sistema nervioso central

	Número de pacientes n=22	Porcentaje
Sexo		
Masculino	14	64%
Femenino	8	36%
Escolaridad		
Primaria	6	27%
Secundaria	7	32%
Bachillerato	3	14%
Educación especial	2	9%
Ninguna	4	18%
Procedencia		
Cd México	9	41%
Querétaro	2	9%
Puebla	1	4.5%
Guerrero	1	4.5%
Oaxaca	1	4.5%
Veracruz	1	4.5%
Morelos	1	4.5%
Edo. México	1	4.5%
Guanajuato	1	4.5%
Tabasco	1	4.5%
Hidalgo	1	4.5%
San Luis	1	4.5%
Potosí	1	4.5%
Sinaloa	1	4.5%

Se encontró un mayor número de pacientes del sexo masculino 64% (n=14) contra 8 pacientes del sexo femenino que correspondió al 36% de pacientes. La edad actual de los pacientes se encontró dentro de los 86 meses (7 años dos meses) hasta los 264 meses (22 años) con una media de 160 meses (13 años 4 meses). El rango de edad fue amplio ya que algunos pacientes fueron diagnosticados a edades muy tempranas (la edad mínima al diagnóstico fue de 11 meses), mientras que otros se encontraban entre los 10-11 años (la edad máxima al diagnóstico fue de 138 meses; es decir 11 años y medio), sumado a esto recibieron tratamientos por al menos 12 meses inclusive 24 meses para lograr la remisión y sumado a este período de tiempo cumplieron ya los 60 meses de vigilancia período mínimo requerido por este estudio aunque algunos sobrepasaron dicho período de vigilancia (hasta 108 meses, es decir 9 años).

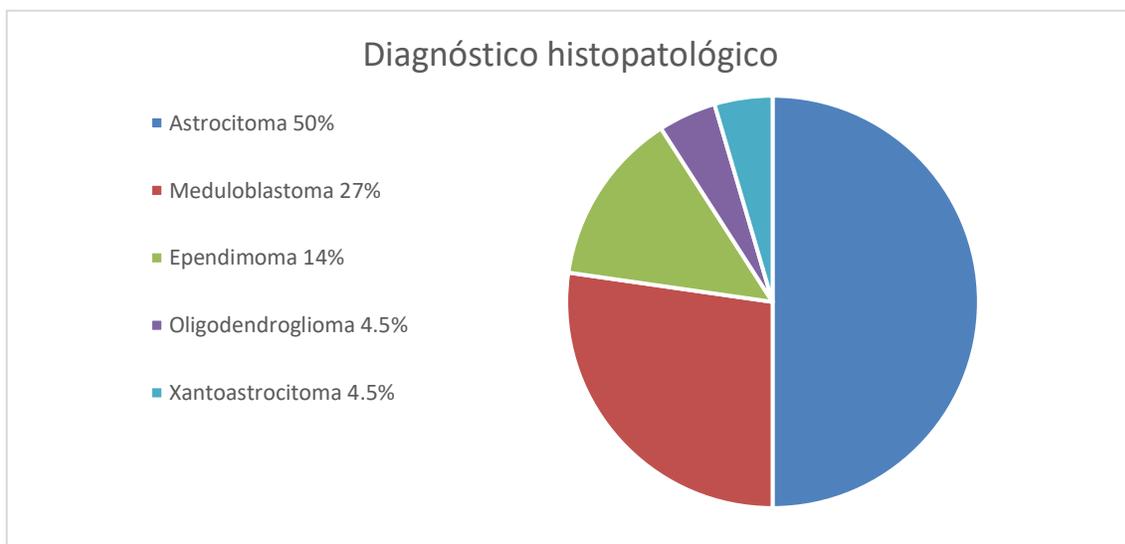
Cuadro 1. Características sociodemográficas de los pacientes supervivientes de tumores de sistema nervioso

central. Se menciona la edad actual de los pacientes, el estado de procedencia así como la escolaridad que alcanzó cada uno de los pacientes.

Los pacientes evaluados pertenecían a la zona geográfica que por regionalización es asignada al Centro Médico Nacional Siglo XXI como hospital de referencia para tercer nivel de atención la cual incluye a los estados de Querétaro, Puebla, Guerrero, Oaxaca, Veracruz, Morelos, Estado de México, Ciudad de México, Guanajuato, Tabasco, Quintana Roo e Hidalgo. De estos estados se encontró que el mayor porcentaje de pacientes 40.9% (n=9) provenía de la Ciudad de México (Cuadro 1). Únicamente se contó con un paciente fuera de la región comentada, proveniente del estado de Sinaloa (4.5%).

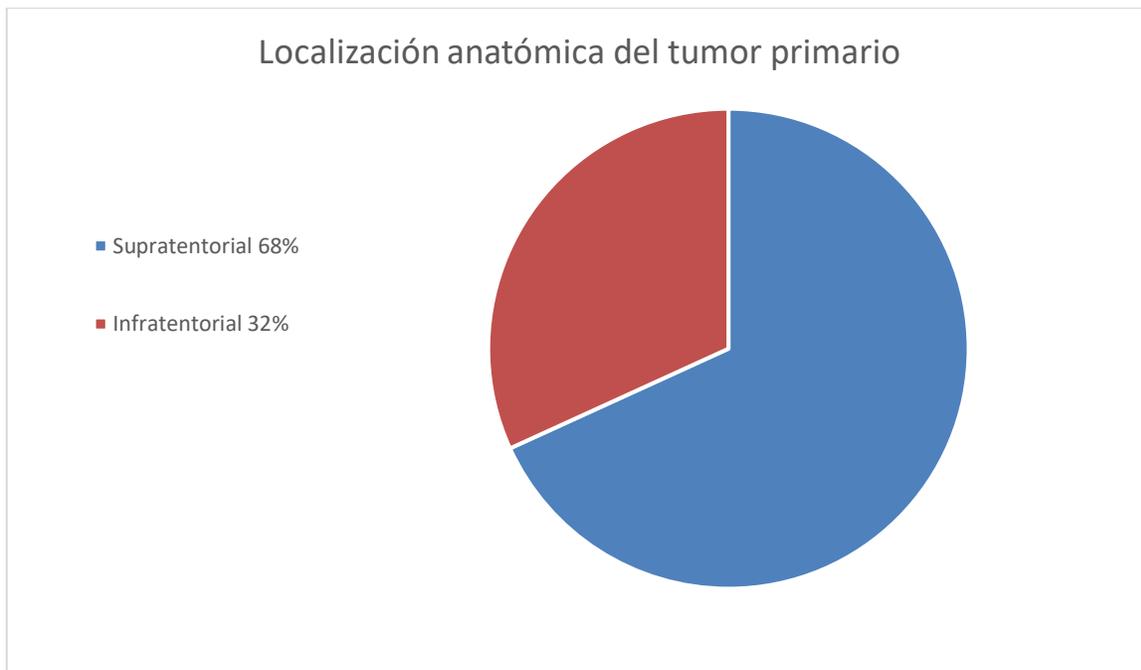
Respecto al grado de escolaridad se encontró que: el mayor porcentaje de pacientes se encontraba cursando la secundaria; 32% (n=7), seguidos de aquellos pacientes que cursaban la educación primaria 27% (n=6), mientras que 18% (n=4) no desempeñaban ninguna actividad académica al momento de realizar el estudio, en dos de los casos por las secuelas neurológicas con las que contaban los pacientes y los otros dos pacientes se encontraban fuera de edad para el nivel de educación básica. En cuanto al nivel bachillerato 14% (n=3) se encontraban cursando este grado académico Del total de los pacientes únicamente el 9% (n=2) acudía a una escuela de atención especial. (Cuadro 1)

En cuanto al diagnóstico histopatológico, el tumor más frecuente correspondió al astrocitoma 50% (n=11), seguido del meduloblastoma 27% (n=6), ependimoma 14% (n=3), y oligodendroglioma así como xantastrocitoma 4.5% (n=1) respectivamente. (Gráfica No.1).



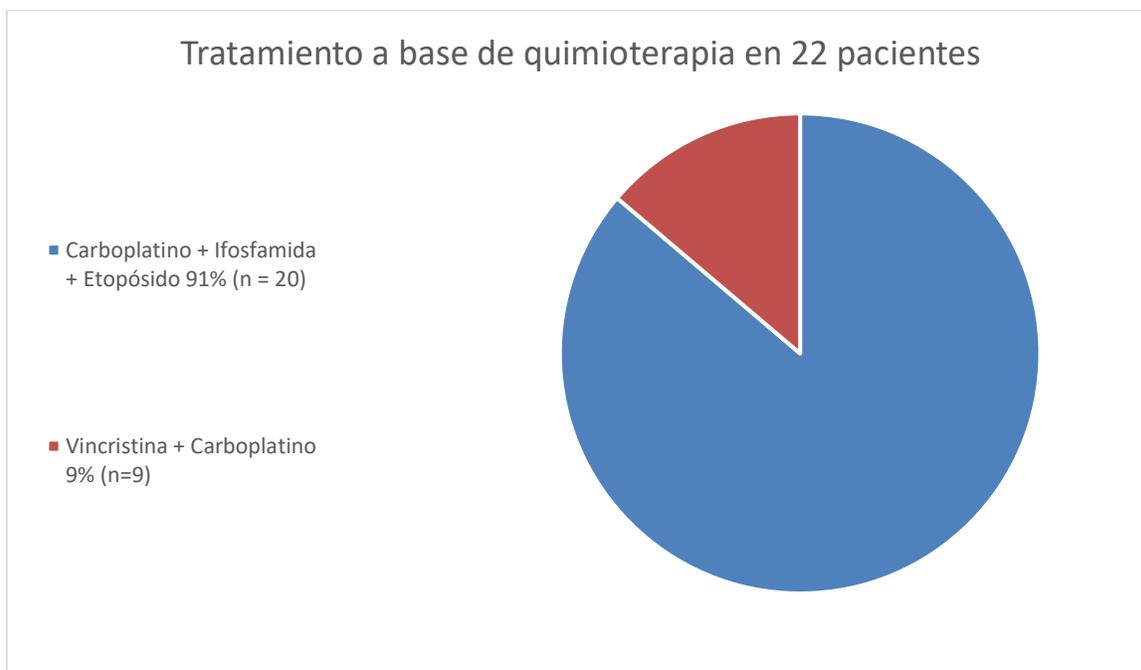
Gráfica No. 1 Frecuencia de la variedad histopatológica del tumor

La localización más frecuente fué supratentorial 68% (n=15), aquellos tumores de localización infratentorial correspondieron al 32% (n=7) (Gráfica No.2).



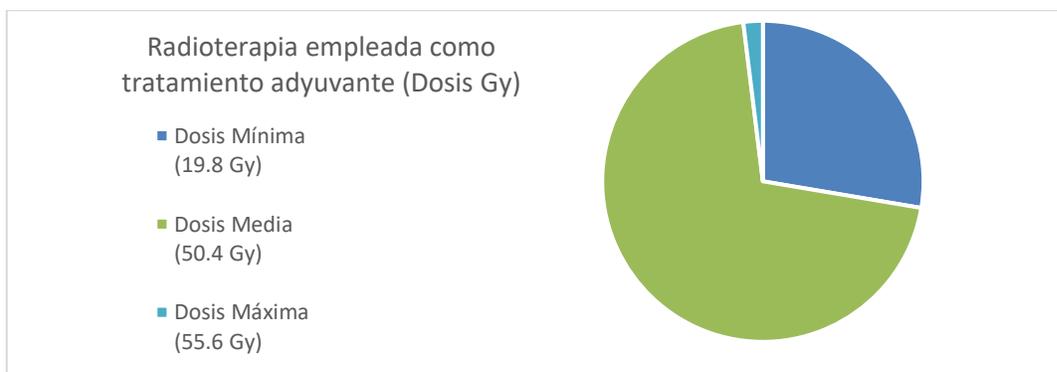
Gráfica No. 2 Localización anatómica del tumor primario de acuerdo al tentorio. Donde se observa los tumores supratentoriales representan la mayoría.

El 100% de los pacientes recibieron tratamiento de quimioterapia; en la mayoría de los pacientes 91% (n=20) se utilizó la combinación de carboplatino, ifosfamida, etopósido con una duración media de 12 ciclos, únicamente se identificó un paciente que durante el tratamiento persistió con datos de actividad tumoral identificado por estudios de imagen, por lo que ameritó un duración total de 24 ciclos. Dentro del esquema de quimioterapia utilizado sólo dos pacientes recibieron vincristina en combinación con carboplatino (aquellos pacientes con diagnóstico histológico de Oligodendroglioma y Xantastrocitoma). (Gráfica No. 3)

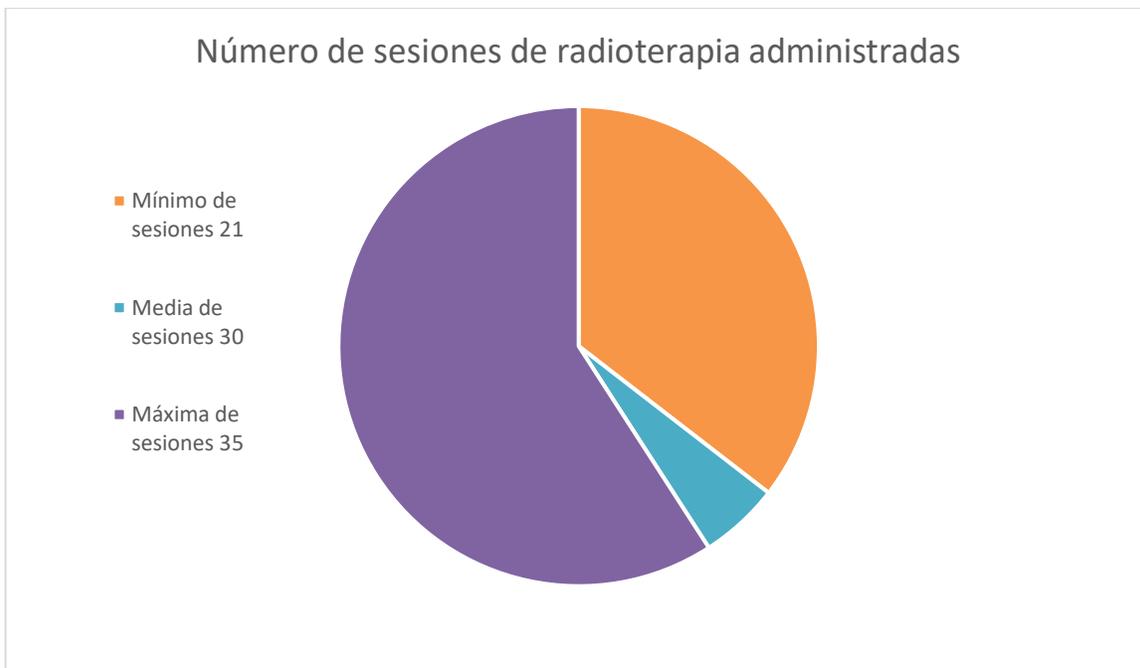


Gráfica No. 3 Tratamiento a base de quimioterapia en 22 pacientes. El 100% recibió quimioterapia como tratamiento para el tumor primario localizado en sistema nervioso central, el 91% recibió esquema triple a base de Carboplatino + Ifosfamida + Etopósido, únicamente 9% recibió esquema a base de Vincristina + Carboplatino.

Respecto al tratamiento coadyuvante con radioterapia 77.2% (n=17) recibió esta modalidad de tratamiento, la dosis mínima empleada fue de 19.8Gy con una máxima de 55.6 Gy y media de 50.4 Gy.(Gráfica No. 4). En cuanto al número de sesiones: se identificó que el paciente con menor número de visitas al servicio de radiooncología registró 21 citas, el máximo número fue de 35 visitas, con una media de 30 sesiones. (Gráfica No. 5).

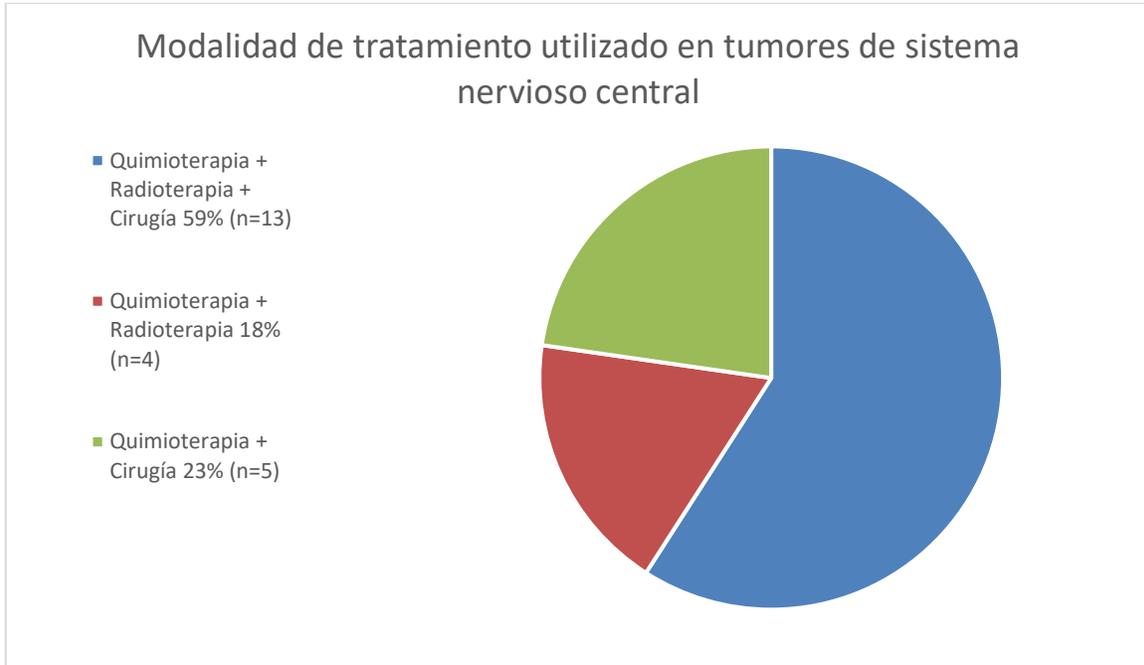


Gráfica No. 4 Dosis utilizada de radiación en 17 pacientes, con una dosis media administrada de 50.4 Gy.



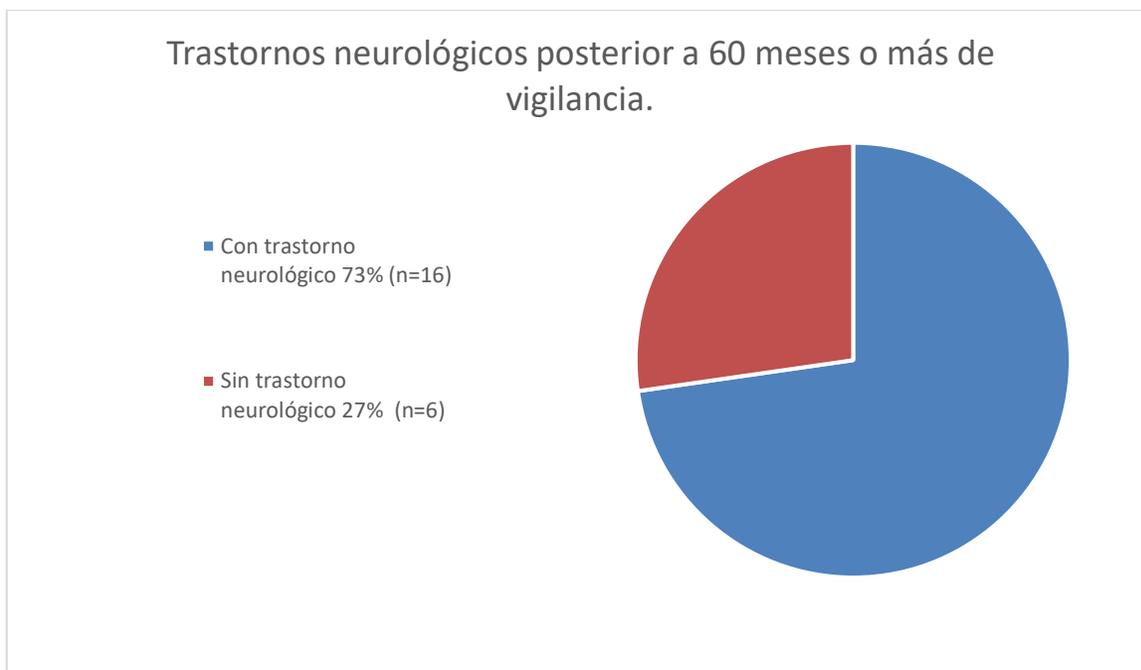
Gráfica No. 5. Número de sesiones de radiación en 17 pacientes, con un mínimo de 21 sesiones, la máxima de sesiones fue de 35, mientras que la media de sesiones por paciente fué de 30.

Mientras que el tratamiento quirúrgico se encontró que 82% (n=18) fue sometido a algún procedimiento quirúrgico. La cirugía que se realizó con mayor frecuencia fue la craneotomía con resección parcial del tumor, la cirugía adicional a la que estos pacientes fueron sometidos con mayor frecuencia fue la colocación de válvula de derivación ventrículo peritoneal. Por lo que se concluyó que el mayor porcentaje de la población recibió una combinación de las diferentes terapias ya descritas. (Gráfica No. 6)



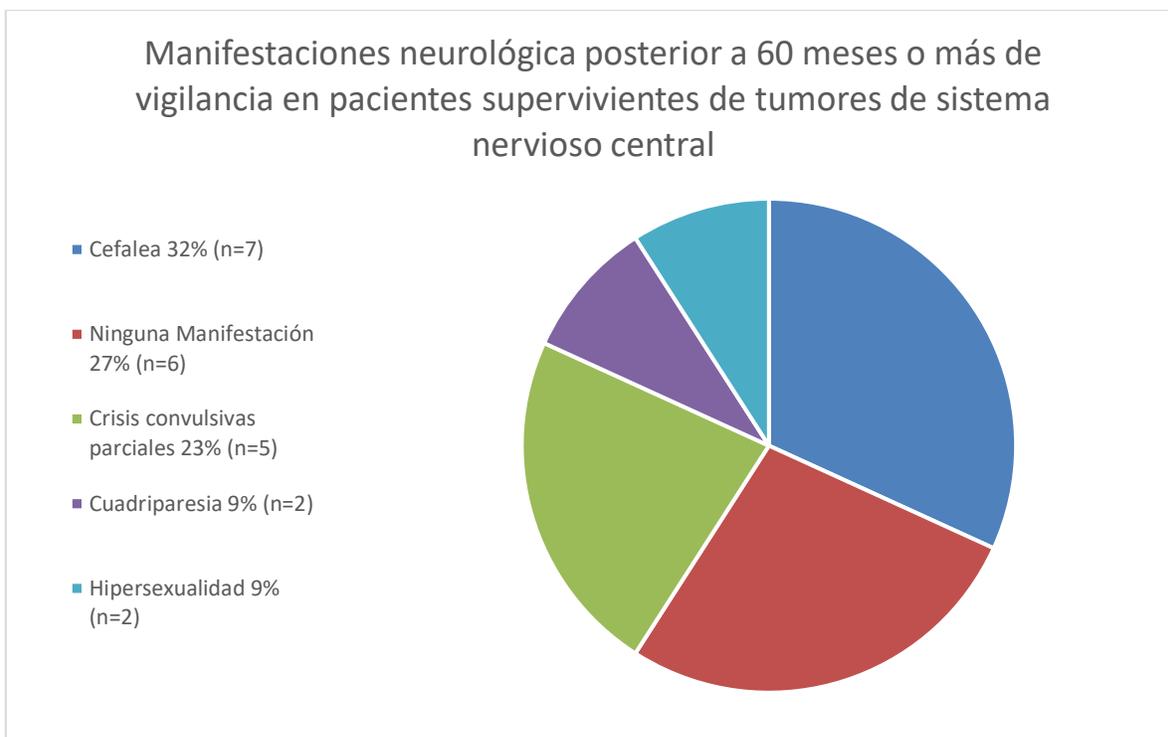
Gráfica No. 6. Modalidad de tratamiento utilizado en 22 pacientes con tumores de sistema nervioso central. El 59% de pacientes recibió triple terapia (Quimioterapia + Radioterapia + Cirugía. N=13). 23% de los pacientes recibieron combinación doble a base (Quimioterapia + Cirugía. N=5), mientras que 18% la combinación fué Quimioterapia + Radioterapia; N=4.

Al finalizar el tratamiento y posterior a completar al menos 60 meses de vigilancia libre de evidencia de recaída, de los 22 sujetos que se incluyeron en este estudio; 73% (n=16) presentó algún tipo de alteración neurológica resultado de los diferentes tipos de tratamientos empleados. El resto de sujetos 27% (n=6) hasta el momento en que concluyó este estudio no manifestó ninguna secuela derivada de los tratamientos empleados para combatir el tumor primario de sistema nervioso central (Gráfica No. 7).



Gráfica No. 7.

En cuanto a las secuelas neurológicas reportadas se identificó: 32% (n=7) de los pacientes reportaron la presencia de cefalea como motivo de consulta y seguimiento en el servicio de neurología, 23% (n=5) continuó en seguimiento por crisis convulsivas parciales (epilepsia parcial motora), 9% (n=2) desarrolló cuadriparesia, así mismo se informó que 9% (n=2) de los pacientes manifestaron hipersexualidad (Gráfica No. 8). En ninguno de los casos se documentó que un solo paciente presente más de una alteración neurológica.



Gráfica No. 8. Manifestaciones neurológicas posterior a 60 meses o más de vigilancia en 22 pacientes supervivientes de tumores de sistema nervioso central.

De los pacientes que presentaron cefalea como complicación posterior a recibir el tratamiento para tumor de sistema nervioso central; los 7 pacientes se encuentran en seguimiento por el servicio de neurología con tratamiento a base de Valproato de Magnesio a dosis media de 400mg/día. Respecto al inicio de la cefalea más del 50% de los pacientes identificaron los primeros eventos desde el primer año en que iniciaron el seguimiento. No han requerido internamiento por exacerbación de la cefalea y está no interfiere de forma significativa con sus actividades de la vida cotidiana.

En cuanto al 23% de pacientes que al cumplir la vigilancia mínima contaban con crisis convulsivas como secuela neurológica, los 5 pacientes iniciaron durante el tratamiento del tumor de sistema nervioso central, actualmente 4 de los 5 se encuentran en tratamiento con a base de anticonvulsivantes valproato de magnesio, levetiracetam así como topiramato, actualmente en dosis de descenso. Ninguno de los pacientes ha presentado exacerbación de las crisis que amerite manejo hospitalario.

DISCUSIÓN

Las implicaciones que conlleva el tratamiento de cualquier tipo de cáncer resultan sumamente extensas. En la población pediátrica sucede lo mismo, una vez definido el tipo de tipo de tumor, es necesario establecer la terapéutica que brinde el beneficio máximo al paciente. En la literatura se reporta el astrocitoma como el tumor de sistema nervioso central más frecuente lo cual fue respaldado en nuestra serie ya que el 50% de los pacientes contaban con dicho diagnóstico. Se utilizó la definición otorgada por la IV Conferencia Europea para supervivientes de cáncer y pacientes crónicos, definiéndolos como aquellos pacientes sin evidencia de enfermedad y sin tratamiento específico durante un período de al menos 5 años.

Como ya se comentó, en muchas ocasiones no se cuenta con el seguimiento necesario para las complicaciones de dichos tratamientos enérgicos. En nuestro estudio estamos enfocados a tumores cerebrales los cuales representan el tumor sólido más común de la niñez, aproximadamente el 20-25% de todos los cánceres pediátricos.³ Los avances en el diagnóstico y la mejora de los tratamientos están dando como resultado una supervivencia prolongada de estos niños, lo que resulta en la presencia y reconocimiento de complicaciones neurológicas incluso años después del tratamiento. Se tienen reportes de la localización más frecuente en los primeros dos años de vida corresponde a la supratentorial, con un repunte entre los 2-10 años de edad en donde la localización más común tiende a ser infratentorial, para posterior a ese límite de edad nuevamente predominan aquellos de localización supratentorial⁵ en nuestra serie de casos identificamos que la mayor parte de los casos correspondieron a tumores supratentoriales y aquellos casos en donde la localización fue infratentorial se correlaciona con la literal internacional en donde hace referencia aquellos pacientes entre 2-10 años predominan los infratentoriales.

Sumado a los anterior (estirpe histológica, localización de tumor primario), medidas como la resección, la radiación y la quimioterapia, pueden aumentar el riesgo de secuelas o alteraciones neurológicas.

Lorenzi et al. examinaron la morbilidad en una serie de 1374 supervivientes que incluía

pacientes tanto adultos como pediátricos, identificaron que el 41% de los pacientes tenía al menos un tipo de secuela tardía⁹, de acuerdo a nuestro estudio se identificó que 73% de la población presentó al menos una complicación neurológica relacionada con el tratamiento.

Con base en las observaciones realizadas por la Academia Americana de pediatría, quien refiere que dos de cada tres supervivientes de cáncer infantil desarrollarán al menos una complicación relacionada con la terapia, cuyas manifestaciones serán de inicio tardío y en 1 de cada 4 pacientes que cuente con alguna secuela, la complicación será grave, inclusive pudiendo comprometer la vida¹⁰, en nuestro estudio se supera ampliamente esta relación, ya que de 22 sujetos evaluados, 16 presentaron algún tipo de alteración neurológica al concluir el período de vigilancia mínimo establecido de 60 meses.

En el 2009 Turner y colaboradores, realizaron un estudio en el Children's Hospital Cancer Care. Evaluaron a 60 pacientes supervivientes de gliomas de bajo grado, se les brindó un seguimiento de al menos cuatro años. 85% tenía al menos un efecto tardío documentado, y el 28%, tres o más. Los efectos más frecuentes; disfunción motora 45%, problemas visuales 38%, ansiedad 16%, convulsiones 14% , depresión 13%, coordinación deficiente/ataxia 13%, problemas de conducta 13%.²⁰ Contrasta con nuestros resultados ya que en nuestra serie la alteración neurológica más frecuente correspondió a cefalea 32%, seguido de las crisis convulsivas 23%, sin embargo en el rubro de problemas de conducta se reporta un porcentaje muy cercano 9%.

Uno de los mayores estudios realizados en un hospital pediátrico corresponde al realizado en el Boston Children's Hospital, con un seguimiento por más de 5 años¹⁹. La localización más frecuente del tumor primario se encontró en fosa posterior lo cual resultó concordante de acuerdo a nuestro estudio. A su vez el tumor reportado con mayor frecuencia correspondió a los gliomas de bajo grado. Dichos pacientes fueron tratados con radiación y quimioterapia, se les brindó el seguimiento por un período libre de enfermedad mayor a 5 años reportando la presencia de crisis convulsivas como la alteración neurológica más frecuente en el 24% de los sujetos estudiados.

En otros estudios disponibles en población de adultos la frecuencia reportada corresponde a un 30% para la cefalea, mientras que las crisis convulsivas se incluyen en el 25% de pacientes (Wilnes et al.)²⁹. Para nuestra población, la presencia de cefalea fue la alteración principal reportada en casi 32% de los pacientes, seguida de crisis convulsivas 23%.

Respecto a lo reportado por el "Childhood Cancer Survivor Study" cohorte multicentrica que incluye a los supervivientes de 25 instituciones participantes, quienes de forma inicial recibieron tratamiento primario contra algún tipo de tumor cerebral reportando secuelas neurológicas en el 25% de los pacientes; incluyendo los problemas de coordinación y control motor reportados en el 20% de los supervivientes, asociados al uso de al menos 50 Gy en las regiones frontales del cerebro. Los trastornos convulsivos se informaron en el 25% de los pacientes²⁵. En nuestra población se tiene documentada la utilización de una dosis media de 50.4 Gy, las crisis convulsivas con un valor cercano a lo reportado por este multicéntrico, 22%, aunque la secuela la más frecuente reportada para nuestra serie fue cefalea con 33% de pacientes.

CONCLUSIONES

- Requerimos de un mayor tamaño de muestra
- La cefalea fue la secuela más frecuente de este estudio
- Se requieren estudios multicentricos para evaluar la funcion neurologica de los pacientes supervivientes de un tumor cerebral y poder realizar acciones preventivas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ¹ U.S. Cancer Statistics Working Group. United States Cancer Statistics: 1999-2014 Incidence and Mortality Web-based Report. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention and National Cancer Institute; 2017. Disponible en: www.cdc.gov/uscs. (consultado 16/11/16)
- ² Base de datos de cáncer 2007-2008. Dirección de Prevención y Tratamiento del Cáncer en la Infancia y la Adolescencia-CeNSIA Disponible en: <http://censia.salud.gob.mx/contenidos/cancer/infantilmexico.html> (consultado 16/11/16)
- ³ Cavenee WK, Louis DN, Ohgaki H, Burger PC, Jouvent A. The 2007 WHO classification of tumor of the central nervous system. *Acta Neuropathol* 2007; 114:97-109
- ⁴ Quinn T, Ostrom H, Courtney K, Yingli W, Krinchko C, et al. Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2009-2013. *Neuro Oncol* 2016;18(5): 1-75.
- ⁵ Wilne S, Collier J, Kennedy C, Koller K, Grundy R, et al. Presentation of childhood CNS tumours: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2007; (8): 685-695
- ⁶ Pui CH, Gajjar AJ, Kane JR, Qaddoumi IA, Pappo AS. Challenging issues in pediatric oncology *Nat Rev Clin Oncol* 2011; 8(9): 540-549
- ⁷ Surbone A, Annunziata MA, Santoro A, Tirelli U, Tralongo P. Cancer patients and survivors: changin words or changin culture?. *Ann Oncol* 2013; 42(10): 2468-71
- ⁸ Turner CD, Rey-Casserly C, Liptak CC, Chordas C. Late effects of therapy for pediatric brain tumor survivors. *J Child Neurol* 2009; 24(11): 1455-1463
- ⁹ Lorenzi MF, Xie L, Rogers PC. Hospital-related morbidity among childhood cancer survivors in British Columbia, Canada: report of the childhood, adolescent, young adult cancer survivors (CAYACS) program. *Int J Cancer*. 2011; 128(7): 1624-31
- ¹⁰ Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA. Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. *Childhood Cancer Survivor Study*. *N Engl J Med* 2006; 355(15):1572-1582
- ¹¹ Monje M, Graham P. Neurological complications following treatment of children with brain tumors. *J Pediatr Rehabil Med*. 2011; 4(1): 31-36.
- ¹² OMS. Trastornos neurológicos: un desafío para la salud pública. Estados Unidos: 2006. Disponible en: http://www.who.int/mental_health/neurology/neurodiso/en/index.html (accesado 07.09.17)
- ¹³ Duffner PK. Long-term effects of radiation therapy on cognitive and endocrine function in children with leukemia and brain tumors. *Neurologist* 2004; 10: 293-310.
- ¹⁴ Ruben JD, Dally M, Bailey M, Smith R, McLean CA, et al. Cerebral radiation necrosis: incidence, outcomes, and risk factors with emphasis on radiation parameters and chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65:499-508.
- ¹⁵ Chi D, Béhin A, JY Delattre, Schiff D, Kesari S, Wen PY. Cancer neurology in clinical practice, neurological complications of cancer and its treatment. *Br J Cancer*. 2009; 100(6): 1020.
- ¹⁶ Kirkpatrick JP, Van der Kogel AJ, Schultheiss TE. Radiation dose-volume effects in th espinal cord. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76: 42-49
- ¹⁷ Dropcho EJ. Neurotoxicity of radiation therapy. *Neurol Clin*. 2010; 28: 217-234
- ¹⁸ Bowen J, Gregory R, Squier M, Donaghy M. The post-irradiation lower motor neuron syndrome: neuronopathy or radiculopathy? *Brain* 1996; 119: 1429-1439

-
- ¹⁹ Williams NL, Rotondo RL, Bradley JA, Pincus DW, Fort JA, et al. Late effects after radiotherapy for Childhood Low-grade Glioma. *Am J Clin Oncol* 2016.
- ²⁰ Giglio P, Gilbert MR. Neurologic Complications of Cancer and its Treatment. *Curr Oncol Rep*. 2010 Jan; 12(1): 50–59.
- ²¹ Navi BB, Kawaguchi K, Hriljac I. Multifocal stroke from tumor emboli. *Arch Neurol*. 2009;66:1174–1175
- ²² Nelson MB, Macey PM, Harper RM, Jacob E, Patel SK, et al. Structural Brain Alterations in Children an Average of 5 years after surgery and chemotherapy for brain tumors. *J Neurooncol*. 2014; 119 (2): 317-326
- ²³ Turner CD, Chordas CA, Liptach CC. Medical, psychological, cognitive and educational late effects in pediatric low grade glioma survivor treated with surgery only. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 53(3):417-23.
- ²⁴ Ullrich N, Pomeroy S, Kapur K, Manley P, Goumnerova L, et al. Incidence, risk factors, and longitudinal outcome of seizures in long-term survivors of pediatric brain tumors. *Epilepsia* 2015; 56(10):1599-1604.
- ²⁵ Packer RJ, Gurney JG, Punyko JA, Donaldson SS, Inskip PD et al. Long-term neurologic and neurosensory sequelae in adult survivors of a childhood brain tumor: childhood cancer survivor study. *Neuro Oncol* 2017; 19 (5): 689-698
- ²⁶ Bernáldez-Ríos R, Villasis-Keever MA, Beltrán-Adame G, García-Ramírez R, Rodríguez-Zepeda MC. Secuelas neurológicas y psicológicas que deja la radioterapia o el metotrexate intratecal en niños con leucemia linfoblástica aguda. *Gac Méd Méx* 1993; 134(2): 153-159.
- ²⁷ Tonorezos ES, Henderson TO. Clinical guidelines for the care of childhood cancer survivors. *Children*. 2014; 1: 227-240.
- ²⁸ Tallen G, Resch A, Calaminus G, et al. Strategies to improve the quality of survival for childhood brain tumour survivors. *European Paediatric Neurology Society* 2015; 19(6): 619
- ²⁹ Hudson MM, Ness KK, Gurney JG, Mulrooney DA, Chemaitilly W, et al. Health Outcomes Among Adults Treated for Childhood Cancer. *JAMA* 2013; 309 (22): 2371-2381.

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
UMAE HOSPITAL DE PEDIATRIA
CLINICA DE SUPERVIVIENTES DE CANCER**

**“ALTERACIONES NEUROLÓGICAS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS SUPERVIVIENTES DE TUMORES
CEREBRALES”**

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Identificación de Paciente _____ **No.** _____
progresivo _____
NSS _____ **Lugar de residencia** _____

Sexo: Femenino () Masculino ()
Edad al diagnóstico _____ **Edad actual** _____ **Período de vigilancia** _____

Tipo de Tumor de SNC _____
Tratamiento: Quimioterapia () Radioterapia () Cirugía ()
Tipo de Quimioterapia _____ **Dosis total** _____
Dosis de radioterapia _____

Crisis convulsivas: Focales o parciales () Generalizadas () Indeterminadas () Síndromes especiales ()

Cefalea: Sí No
Tratamiento _____

Alteraciones motoras: Espasticidad () Ataxia () Hemiplejía () Hemiparesia () Cuadriparesia ()
Lateralidad _____

Neuropatía periférica: Debilidad muscular () Calambres () Fasciculaciones () Atrofia muscular () Disminución de reflejos ()
Alteraciones de sensibilidad () Dolor neuropático ()

Observaciones _____

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDAD		1				2				3				4				5				6			
		ABRIL- MAYO 2017				JUNIO 2017				JULIO 2017				AGOSTO 2017				SEPTIEMBRE 2017				OCTUBRE 2018			
		1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
1	Delimitación del tema. Recolección y selección bibliográfica	x		x																					
2	Elaboración del protocolo					x																			
3	Envío a Comité Local de Investigación															x									
4	Recolección de los datos.																								
5	Análisis de resultados																								
6	Informe y elaboración de tesis																								
7	Presentación de tesis																								