



FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
CARRERA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA

“Frecuencia y características clínicas de la Neurotoxicidad por  
Metotrexato en pacientes de 0 a 18 años con Leucemia  
Linfoblástica Aguda en el Servicio de Oncología Pediátrica de una  
clínica privada en Lima entre los años 2014 y 2019”

Proyecto de investigación para optar el título de:  
SEGUNDA ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA

Presentado por:  
Jimena Lucía Ponce Farfán (0000-0003-0974-1721)

Asesor:  
Luis Enrique Medrano García (0000-0001-5764-7882)

Lima – Perú  
2021



**RESOLUCIÓN DIRECTORAL ACADÉMICA DE CARRERA No. 563 - DACMH-DAFCS-U. CIENTÍFICA-2021**

Villa el Salvador, 20 de agosto del 2021.

**VISTO:**

El informe de revisión independiente académica del Proyecto de Investigación titulado: "FRECUENCIA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA NEUROTOXICIDAD POR METOTREXATO EN PACIENTES DE 0 A 18 AÑOS CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN EL SERVICIO DE ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA DE UNA CLÍNICA PRIVADA EN LIMA ENTRE LOS AÑOS 2014 Y 2019".

**CONSIDERANDO:**

Que, de acuerdo al Reglamento General de la Universidad Científica del Sur y el reglamento y Procedimientos de trabajos de Investigación para obtener el **Título de Especialista**.

Que, de acuerdo a la Resolución Directoral No. 012-DGIDI-Científica-2021, con fecha 16 de agosto del 2021, que no requiere evaluación ética, según descrita en el numeral 4 y por no incluir a seres humanos ni animales en su análisis.


Que, de acuerdo a la normativa vigente de la Universidad Científica del Sur, en uso de las atribuciones conferidas al Director Académico de la Carrera.

**SE RESUELVE:**

**ART. 1º Aprobar**, en vías de regularización e inscribir el Proyecto de Investigación titulado: "FRECUENCIA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA NEUROTOXICIDAD POR METOTREXATO EN PACIENTES DE 0 A 18 AÑOS CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN EL SERVICIO DE ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA DE UNA CLÍNICA PRIVADA EN LIMA ENTRE LOS AÑOS 2014 Y 2019", presentado por la alumna **JIMENA LUCIA PONCE FARFÁN**.

**ART. 2º Nombrar** al Docente Luis Enrique Medrano García , como asesor para el desarrollo del Proyecto de Investigación en cuestión.

Regístrese, comuníquese y archívese.

  
Mg. **JORDI GRAU MONGE**  
Director Académico(e)  
Carrera de Medicina Humana



c.c. Archivo

## ÍNDICE

1.- Resumen .....	03
2.- Introducción y Justificación .....	03
3.- Objetivo General .....	15
4.- Objetivos secundarios.....	15
5.- Metodología .....	16
6.- Aspectos éticos .....	22
7.- Presupuesto y financiamiento .....	23
8.- Cronograma.....	24
9.- Limitaciones .....	24
10. Referencias Bibliográficas.....	25
11. Anexos.....	28

## 1. RESUMEN

**Introducción:** La literatura señala que el cáncer más frecuente en la edad infantil es la leucemia. Su origen guarda relación con la aparición de células cancerosas como resultado de transmutación de los glóbulos blancos de la sangre hacia ese estado. Se trata de una categoría de cáncer llamado leucemia linfoblástica aguda (LLA) en la que los linfoblastos, una especie de linfocitos inmaduros no permiten la progresión normal de células en la sangre. En la terapia de tratamiento de la LLA con MTX, un resultado subsiguiente es la neurotoxicidad aguda, subaguda o retardada. Si bien esta última puede demorar meses o años después de que el tratamiento se manifiesta como leucoencefalopatía, los primeros dos tipos generalmente se manifiestan en cuestión de horas o semanas después de iniciado su manejo. Las manifestaciones más comunes agudas o subagudas pueden ser dolores de cabeza, mareos, trastornos del estado de ánimo, convulsiones, síntomas similares a los accidentes cerebrovasculares u otros déficits neurológicos. El objetivo es conocer los factores asociados con la Intoxicación por Metotrexato en pacientes con LLA entre 0 y 18 años en un centro especializado privado en oncología pediátrica, de Lima Metropolitana.

**Métodos:** Se llevará a cabo un estudio de tipo observacional, descriptivo, transversal y retrospectivo. Después de ordenar y clasificar los datos mediante el programa Microsoft Excel 2016, se utilizará el programa estadístico SPSS versión 22.0 para realizar el análisis estadístico. Se empleará estadística descriptiva para expresar los valores de las variables cualitativas en frecuencias absolutas y porcentajes. Para los datos cuantitativos se calcularán medidas de tendencia central, media y mediana y se calculará la desviación estándar para el cálculo del rango de dispersión entre las medias de las variables, observando la probabilidad que el evento Neurotoxicidad por Metotrexato en pacientes de 0 a 18 años con Leucemia Linfoblástica Aguda ocurra. Los gráficos serán elaborados con el programa Microsoft Excel 2013.

Palabras claves: Cáncer, Leucemia-Linfoma Linfoblástico de Células T Precursoras, linfocitos inmaduros, Metotrexato, neurotoxicidad aguda, leucoencefalopatía.

**Pregunta de Investigación:** ¿Cuáles son las características clínicas y frecuencia de la Neurotoxicidad por Metotrexato en pacientes con LLA, de 0 a 18 años que se atendieron en la Clínica Angloamericana entre los años 2014 y 2019?

## 2. INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACION

Las muertes a causa del cáncer se han incrementado en forma alarmante. Se considera la tercera causa de muerte después de enfermedades infecto contagiosas, enfermedades congénitas y por accidentes. Las leucemias agudas están por un 30% del cáncer infantil, en menores de 15 años. En los niños peruanos el cáncer infantil alcanza un 4%.

En ámbitos más avanzados como, Reino Unido y en los Estados Unidos, las muertes infantiles debido al cáncer sobrepasan a otras enfermedades graves, incluyendo meningitis.<sup>1</sup> La leucemia, resulta la neoplasia más perniciosa en los niños, siendo responsable de un tercio de los decesos debido a cáncer en ese grupo de edad <sup>2,3</sup>. En atención primaria la leucemia se muestra sin embargo con baja prevalencia tanto en las emergencias como en las atenciones pediátricas. La presencia precoz de la leucemia en ese campo, con síntomas poco claros que se confunden con patologías comunes, hace difícil el diagnóstico por los especialistas y pacientes. <sup>4,5</sup>

En el cáncer por leucemia, muy frecuente en los niños, muchos leucocitos inmaduros impiden la producción de los normales, como de glóbulos rojos y aun plaquetas. Los factores que originan la leucemia en los niños son aún del todo desconocidos. Es un tipo de cáncer formado por linfocitos inmaduros, llamados linfoblastos, que bloquean el crecimiento de otras células en la sangre. La leucemia linfoblástica aguda se presenta en más de la mitad de los casos de cáncer en pediatría, con más de 30 casos en niños de 2 y 5 años. Aun cuando hay también casos que se heredan genéticamente origen de la LLA es aún una incógnita.<sup>6</sup>

En algunos niños con síndrome de Down o el síndrome de Li-Fraumeni, la ataxia-telangiectasia y otros, se sabe que pueden ser factores predisponentes a LLA, también la exposición a radiaciones como las radiografías en mujeres embarazadas, o en ese estado recibir quimioterapia por algún tipo de cáncer <sup>8</sup>.

La incidencia del cáncer sanguíneo en niños varía en todo el mundo, esto tiene que ver en parte las diferencias de diagnóstico y la presentación de informes. Según los reportes se ha visto que hay más casos reportados en niños blancos (36 casos / millón) y hispanos (41 casos / millón) que los nacidos en EE. UU de raza negra (15 casos / millón) <sup>(8)</sup>. Como se ha mencionado, se da entre los dos y cinco años de edad y es más frecuente en niños que niñas<sup>1, 9</sup>.

Se conoce que desde 1980, se ha visto mejoras en las tasas actuales de supervivencia a cinco años en más del 85 por ciento <sup>1</sup>, y se considera que es el efecto más visible en niños con tratamiento con protocolos de investigación estandarizados colaborativos secuenciales <sup>10</sup>.

En un metanálisis, más de la mitad de los niños con leucemia infantil tenían al menos algunos síntomas persistentes en hígado, bazo, fiebre, hematomas, palidez, Lo que haría pensar en un posible diagnóstico de leucemia. <sup>11</sup>

El diagnóstico de LLA comienza con una evaluación de la lámina periférica de sangre que puede identificar la presencia de blastos. Los pacientes que solo presentan una masa mediastínica o linfadenopatía pueden necesitar una biopsia de tejido. Todos los pacientes deben tener un examen de médula ósea. Según la clasificación de la OMS de 2008, a diferencia de las neoplasias malignas mieloides, no existe un límite inferior acordado para el porcentaje de blastos necesarios para establecer un diagnóstico de leucemias linfoblásticas. A pesar de esto, algunas pautas sugieren que el diagnóstico de LLA requiere una demostración de > 20% de blastocitos en el material aspirado / biopsiado de médula ósea. <sup>12</sup>

Actualmente se reconoce grupos de pronóstico de bajo riesgo, riesgo estándar y alto riesgo, apoyada en observaciones clínicas y basada principalmente en la consideración de la edad y recuento leucocitario al momento del diagnóstico, pero otros patrocinados por el Instituto Nacional del Cáncer (EUA) sugieren que los factores genéticos pueden ser más exactos que los dos primeros como predictor de resultados. <sup>13</sup>

De acuerdo a dicha clasificación, entre el grupo de bajo riesgo están los pacientes con LLA de linaje B e hiperdiploidia o fusión TEL-AML1 mientras que en alto riesgo están niños con reordenamientos del gen MLL y pacientes con expresiones BCR-ABL. Los pacientes con leucemias de linaje B o LLA de células T se ubican en el grupo de riesgo estándar. <sup>12</sup>

Dentro del tratamiento por ser una enfermedad sistémica, la terapia inicial está basada en la quimioterapia. Las distintas formas de LLA requieren enfoques diferentes para optimizar los resultados.

Las fases de inducción, intensificación, consolidación y mantenimiento son consideradas en el tratamiento de las LLA. En la inducción normalmente se emplean 4 drogas, con un glucocorticoide, Vincristina, Asparaginasa y en casos una antraciclina. Se sabe que la terapia Este tipo de terapia alienta una liberación en más del 98% de los pacientes. La intensificación,



es importante iniciarla lo más rápido para disminuir la resistencia a las drogas y recaídas. Aquí el paciente puede recibir altas dosis de otras drogas, tales como methotrexate (MTX) y 6mercaptopurina (6-MP). La etapa de consolidación parece mejorar la supervivencia de pacientes con riesgo estándar a largo plazo. La última fase de mantenimiento, se aplica MTX intratecal alternado cada 3 meses, vincristina mensual, 6-MP diaria y MTX semanal.<sup>6</sup>

Los protocolos actuales de tratamiento para la LLA en los niños buscan reducir el riesgo de toxicidad en pacientes de bajo riesgo, al mismo tiempo aseguran una terapia apropiada y más agresiva los de alto riesgo de recaída. Con dichas terapias se ha logrado mejorar las tasas de supervivencia de los niños con LLA.

El protocolo del tratamiento para los diferentes estadios de la LLA, presupone la utilización del Metotrexato como mecanismo de control también sistémico de la enfermedad, también para su profilaxis y tratamiento de los órganos y sistemas comprometidos, incluyendo el sistema nervioso central. Ya es conocido que una secuela secundaria común de la terapia con MTX es la neurotoxicidad aguda, subaguda o retardada. El metotrexato (MTX) es fundamental en la terapia de leucemia linfoblástica aguda infantil (LLA), ayudando de manera importante al control sistémico de la misma, su profilaxis pero no se debe olvidar que el MTX puede causar neurotoxicidades agudas, subagudas y de largo plazo a las que hay que ponerle mucha atención.<sup>2</sup>

El metotrexato es un antimetabolito que altera el metabolismo del ácido fólico. Luego que el metotrexato ingresa a la célula, se convierte en poliglutamato, este al tener una mayor afinidad que el folato con la dihidrofolato reductasa (DHFR), se une e inhibe la conversión de dihidrofolato a tetrahidrofolato. El tetrahidrofolato sirve para que se produzca la biosíntesis de timidina y purinas, necesarias para la síntesis de ADN. Cuando se produce el bloqueo de la síntesis de tetrahidrofolato, las células no pueden dividirse, por lo que no se va poder producir proteínas. El metotrexato es uno de los medicamentos que se utilizan como parte esencial del protocolo para tratar la leucemia linfoblástica (LLA) y se puede utilizar para el manejo de otros tipos de cáncer.<sup>14</sup>

El metotrexato se administra en dosis que varían desde 12 mg por vía intratecal y 20 mg / m<sup>2</sup> por vía oral, intramuscular o intravenosa como quimioterapia de mantenimiento semanal para

la ALL hasta dosis de hasta 33,000 mg / m<sup>2</sup> por vía intravenosa para algunas otras indicaciones. Las dosis de 500 mg / m<sup>2</sup> o más administradas por vía intravenosa se definen como dosis altas de metotrexato (HDMTX) y son utilizadas para el manejo de distintos cánceres de adultos y pediátricos, incluyendo a las leucemias, linfomas y osteosarcoma. Al utilizar altas dosis de metotrexate, se puede producir una toxicidad mayor, que puede generar alta tasa de morbilidad y la mortalidad, como otros eventos con resultados adversos. Para evitar una toxicidad inaceptable, debe administrarse con atención médica rigurosamente estandarizada, que difiere de los tipos de episodios y protocolos de tratamiento. Cuando los pacientes experimentan una excreción tardía de metotrexato, sin un reconocimiento y tratamiento oportunos, la exposición prolongada a concentraciones tóxicas de metotrexato puede provocar una morbilidad y mortalidad significativas. Una monitorización agresiva y una intervención prolongada suelen promover la excreción de metotrexato, prevenir la toxicidad por su uso continuo y permitir que los pacientes reciban tratamiento posterior con HDMTX.<sup>14</sup>

Dentro del cuadro clínico de neurotoxicidad aguda por MTX, los pacientes pueden presentar: náuseas, vómitos, cefalea, somnolencia, cuadro confusional, convulsiones, trastornos afectivos, y también puede presentarse un síndrome encefalopático, frecuentemente reversible que se manifiesta con hipertensión y déficits neurológicos focales, aparición de mielitis y síndrome de Guillain-Barré. En la neurotoxicidad tardía podemos encontrar una afectación a nivel de las funciones cognitivas y, con menos frecuencia: “Una leucoencefalopatía desmielinizante progresiva con espasticidad de miembros, demencia o coma”.<sup>15</sup>

La RMN en la actualidad tiene mucha utilidad para el diagnóstico de neurotoxicidad por MTX. Se demostró que los hallazgos radiológicos eran compatibles con edema citotóxico. La RMN tiene una alta tasa de sensibilidad y especificidad para lograr diferenciar las alteraciones relacionadas con este cuadro.<sup>16</sup> En el caso de tratamiento de niños al retiro del fármaco, los síntomas se volvieron reversibles, otros han mantenido alteraciones neurológicas, pero en otros pacientes han resultado fatales o en secuelas permanentes de neurotoxicidad.

Algunos pacientes tienen mayor susceptibilidad para desarrollar el cuadro de neurotoxicidad por MTX, denominado “Síndrome de encefalopatía reversible posterior”, pudiendo no ser reversible. Sin embargo, la mayoría de las publicaciones que se han realizado sobre las



alteraciones neurológicas, hablan sobre una remisión completa del cuadro una vez que se da el retiro del fármaco, como también existen algunos pacientes, que han desarrollado neurotoxicidad fatal o secuelas permanentes, sin descartar el uso de otros fármacos<sup>16</sup>, probando en casos aislados, la aminofilina, la leucovorina y la gammaglobulina o dextrometorfano, siendo dudosa su eficacia.<sup>17</sup>

En el Perú no existe un estudio sobre la incidencia y características clínicas relacionadas con la Neurotoxocidad por Metotrexato en pacientes pediátricos con LLA, pero por estudios en otros contextos clínicos se sabe que un efecto secundario común de la terapia con MTX es la neurotoxicidad aguda, subaguda o retardada. Si bien la neurotoxicidad tardía puede demorar meses o años después de que el tratamiento se manifiesta como leucoencefalopatía, la neurotoxicidad aguda a subaguda generalmente se manifiesta en cuestión de horas o semanas después de la administración. Los síntomas agudos o subagudos incluyen dolores de cabeza, mareos, trastornos del estado de ánimo, convulsiones, síntomas similares a los accidentes cerebrovasculares u otros déficits neurológicos.<sup>8</sup>

Rachel T Clarke y Ann Van den Bruel (2016) realizaron un estudio tipo meta-análisis sobre la presentación clínica de pacientes con Leucemia, calculándose la frecuencia de los signos y síntomas que se presentan en el diagnóstico o antes del mismo. Las búsquedas se hicieron en MEDLINE y EMBASE en todos los estudios que describían las características actuales de la leucemia en niños (0-18 años) sin restricción de fecha o idioma y, cuando correspondiera, datos meta-analizados de los estudios incluidos. Como resultados se obtuvieron 12 303 resúmenes para la elegibilidad, se incluyeron 33 estudios (n = 3084) dentro del análisis. Todos fueron estudios de cohortes sin grupos de control. Se identificaron y clasificaron 95 signos y síntomas según la frecuencia. Cinco características se presentaron en > 50% de los niños: hepatomegalia (64%), esplenomegalia (61%), palidez (54%), fiebre (53%) y hematomas (52%). Se presentaron ocho características adicionales en un tercio o la mitad de los niños: infecciones recurrentes (49%), fatiga (46%), dolor en las extremidades (43%), hepatoesplenomegalia (42%), hematomas/petequias (42%), linfadenopatía (41%), tendencia a la hemorragia (38%) y erupción (35%), 6% de los niños estaban asintomáticos en el momento del diagnóstico. La aparición de síntomas y signos múltiples debe alertar a los médicos sobre posibles leucemias.<sup>18</sup>

Lisa Giordano y Oyinade Akinyede (2016) en un estudio caso reporte sobre cinco adolescentes hispanos con leucemia aguda que desarrollaron neurotoxicidad por MTX, entre 14 y 21 años en el momento del diagnóstico de leucemia. La neurotoxicidad ocurrió del cuarto al décimo día después de la administración del MTX. Los síntomas incluyeron dolor de cabeza, confusión, paresia de las extremidades, disfasia y disartria. Todos los pacientes tenían hallazgos de RNM anormales compatibles con neurotoxicidad aguda por metotrexato, pero ninguno era compatible con el síndrome de encefalopatía posterior reversible, y ningún paciente tenía hipertensión en el momento de la presentación. Se concluyó que la serie de pacientes con cinco niveles de leucemia que experimentaron neurotoxicidad por MTX fueron todos adolescentes hispanos. Se sabe que los adolescentes tienen un mayor riesgo de desarrollar neurotoxicidad por MTX. Sin embargo, actualmente no hay literatura sobre la incidencia de neurotoxicidad por MTX específicamente en pacientes hispanos adolescentes con leucemia aguda de alto riesgo. Se deben realizar más estudios en esta población para determinar si tienen un mayor riesgo de desarrollar neurotoxicidad por MTX y, de ser así, la base biológica para el aumento del riesgo. Dichos estudios podrían tener implicaciones terapéuticas significativas, como la alteración de la terapia o la administración de medicamentos profilácticos para prevenir la neurotoxicidad en la población hispana.<sup>19</sup>

Patrick Rogers y Wilbur J. Pan (2016) realizaron un reporte de caso, una mujer de 18 años con antecedentes de LLA presentada al servicio de urgencias con inicio brusco de parálisis facial derecha, parálisis cerebral derecha y debilidad de la extremidad inferior derecha después de recibir terapia con MTX 3 días antes. Los estudios de diagnóstico no fueron notables y el paciente fue tratado con dextrometorfano por presunto neurotoxicidad inducida por MTX. Los síntomas del paciente comenzaron a mejorar en pocas horas y fue dada de alta en 48 horas sin ningún fallo neurológico. El estudio concluyó que los médicos de urgencias deben conocer esta complicación de la terapia con MTX dada la sensibilidad con respecto al tiempo con respecto a los accidentes vasculares cerebrales. El conocimiento de esta complicación en el contexto de la historia y el examen físico adecuados puede conducir a un diagnóstico e intervención precisos y a evitar la administración de trombolíticos.<sup>20</sup>

Victoria J. Forster F, Delft F, Baird S, Mair S, Skinner R, Halsey C. (2016) revisaron la evidencia publicada de los eventos neurológicos adversos frecuentes durante el tratamiento de la LLA con Metrotexate en niños, así como las posibles interacciones farmacológicas clave,

la evidencia clínica actual de neurotoxicidad severa de metotrexato junto con anestesia con óxido nítrico y mediciones de los niveles de vitamina B12 entre los pacientes con leucemia pediátrica durante el tratamiento. Dentro de los resultados se describió un mecanismo muy plausible para la neurotoxicidad de metotrexato en pacientes con leucemia pediátrica que implica la reducción de la metionina y la consecuente alteración de la producción de mielina. Con la evidencia de que una serie de medicamentos prescritos comúnmente en el tratamiento de la leucemia pediátrica interactúan con las mismas vías de biosíntesis de folatos y / o reducen los niveles funcionales de vitamina B12 y, por lo tanto, es probable que aumenten la toxicidad del metotrexato en estos pacientes. También se presentó un breve caso de estudio que respalda la hipótesis de que el óxido nítrico contribuye a la neurotoxicidad del metotrexato y a un estudio nutricional, que muestran deficiencia de vitamina B12 en pacientes con Leucemia. El estudio concluyó que debe evitarse el uso de óxido nítrico en pacientes pediátricos con leucemia al mismo tiempo que el uso de metotrexato, especialmente ya que existen muchos agentes anestésicos alternativos adecuados. Se debería tener en cuenta los niveles de vitamina B12 en pacientes propensos a tener efectos neurotóxicos por metotrexato <sup>21</sup>. Otros autores como Forster VJ, Bell G, Halsey C. también han hecho referencia a ciertas interacciones entre diversos componentes que pueden inducir riesgo en la salud de los pacientes con leucemia Linfoblástica en tratamiento con metotrexate <sup>22</sup>

También Deepa Bhojwani et al. señalaron que el metotrexato (MTX) puede causar neurotoxicidad clínica significativa y leucoencefalopatía asintomática. Buscamos identificar factores de riesgo clínicos, farmacocinéticas y genéticos para estas toxicidades relacionadas con el MTX durante la terapia de leucemia linfoblástica aguda (LLA) infantil y proporcionar datos sobre la seguridad de la reexposición intratecal y de dosis altas de MTX en pacientes con neurotoxicidad. <sup>(23)</sup>

Deepa Bhojwani y Noah D. Sabin (2014) realizaron un estudio en el que tomaron una resonancia magnética cerebral prospectiva en cuatro puntos temporales en 369 niños con LLA tratados en cinco ciclos de altas dosis de MTX y 13 a 25 dosis de terapia triple intratecal. Se concluyó que la neurotoxicidad clínica relacionada con MTX era transitoria, y la mayoría de los pacientes pueden recibir MTX subsiguiente sin recurrencia de síntomas agudos o subagudos. Todos los pacientes sintomáticos y uno de cada cinco pacientes asintomáticos desarrollan leucoencefalopatía que puede persistir hasta el final de la terapia. <sup>24</sup>

Ayda Youssefa, Tarek Raafata y Youssef Madney (2015) Evaluaron en 17 pacientes pediátricos el papel de la difusión de imágenes ponderadas (DWI) en la detección temprana de la neurotoxicidad metotrexato aguda. Los pacientes recibieron tomas altas con metotrexato, manifestando clínicas de neurotoxicidad (convulsiones, cefalea, afasia, hemiparesia). La resonancia magnética se obtuvo en todos los casos dentro de las 48 h de la aparición de los síntomas. Como resultado se observó que, en todos los pacientes, la RM inicial mostró una difusión restringida anormal en el centro semioval. FLAIR es positivo en 9 casos que muestra señal brillante. Todos los pacientes tuvieron seguimiento MR (dentro de dos semanas); en todos los casos se resolvió la anomalía de difusión y el desarrollo de intervalos de intensidad de señal anormal en FLAIR y T2WI. En conclusión, el metotrexato puede producir neurotoxicidad reversible en forma de lesión de la sustancia blanca. DWI puede usarse en la detección temprana de tales cambios; por lo tanto, proporciona un medicamento rápido, no invasivo, fácilmente disponible para que la neurotoxicidad pueda detectarse y tratarse tempranamente. Tiene el potencial de alertar al oncólogo y proporcionar una técnica mediante la cual se puede controlar la neurotoxicidad.<sup>25</sup>

Nancy Rollins, Naomi Winick, Robert Bash y Timothy Booth (2004) evaluaron las imágenes de RM ponderadas por difusión (DW) y convencionales en niños con LLA y neurotoxicidad aguda inducida por MTX, con correlación clínica. Se tuvo cinco pacientes de 12-15 años que experimentaron recuperación de inversión atenuada por fluido (FLAIR), eco de espín rápido potenciado en T2 y eco de gradiente, eco de espín potenciado en T1 con realce de gadolinio e imágenes DW dentro de las 24 horas del inicio de los síntomas. Se revisaron los registros en cuanto a la relación temporal con la administración de MTX, los síntomas de tipo estridente y el resultado neurológico. Dentro de los resultados se evidenció seis eventos similares a infartos que se relacionaron temporalmente con MTX intratecal administrado 6-11 días antes del inicio de los síntomas. Las imágenes de FLAIR mostraron hiperintensidad anormal en el esplenio calloso en un paciente, pero por lo demás eran normales. Las anomalías de difusión fueron frontoparietal en tres eventos y frontal en uno; la afasia no fluida se observó en todos. Las anomalías de difusión frontoparietal bilateral se asociaron con debilidad bilateral de la extremidad superior, hemiparesia del lado derecho o hemiparesia del lado izquierdo (un paciente cada una); un paciente tenía una caída facial leve. La anomalía de difusión subcortical precentral unilateral se asoció con un déficit motor contralateral y una pérdida sensorial

ipsilateral de la extremidad superior. Los síntomas parecidos a una franja se resolvieron rápidamente y no se relacionaron con otros signos de encefalopatía. La administración de MTX intratecal posterior no se asoció con recurrencia en cuatro pacientes. Este estudio concluyó que las anomalías de difusión en la neurotoxicidad de MTX aguda indicaron disfunción cerebral, pero no necesariamente lesión estructural abierta al cerebro. La desmielinización o gliosis posterior no podría predecirse sobre la base de anomalías de difusión. Un solo episodio de tipo estridente con anomalías de la difusión no debería necesariamente provocar la modificación de los regímenes quimioterapéuticos potencialmente curativos.<sup>26</sup>

Ian Joseph Cohen (2017) en la publicación que presentó, evidenció que la dosis de ácido folínico que se necesitaba como rescate luego de utilizar altas dosis de metotrexato (MTX) era de mucha importancia en la prevención de la neurotoxicidad y teniendo una opinión minoritaria de que se podía prevenir la neurotoxicidad con la dosis adecuada de ácido folínico, sin interferir en el resultado del tratamiento. Se revisaron varias publicaciones relevantes y se realizó una encuesta por correo electrónico con más de 60 autores de artículos en este campo. Teniendo como resultado varios ejemplos de estudios clínicos referentes a que producto de un rescate deficiente se producía la neurotoxicidad. Algunos de estos estudios mostraron que no había neurotoxicidad cuando se iniciaban dosis adecuadas de rescate de ácido folínico a las 24-36 h después de iniciada la infusión de Metrotexate, incluso después de altas dosis de MTX. El rescate que comenzó tardíamente, luego de las 42 h de iniciado, se relacionó con una mayor tasa de neurotoxicidad, los únicos pacientes que no presentaban este cuadro, eran los pacientes con controles bajos de MTX en suero después de 24 y 36 h. Los autores concluyeron a partir de la revisión de los datos publicados, cuando se administra rescate de ácido folínico en una dosis lo suficientemente alta y se inicia 24-36 h después del comienzo de la exposición al metotrexato, y prácticamente todas las formas de neurotoxicidad pos MTX pueden prevenirse sin comprometer los resultados terapéuticos.<sup>27</sup>

Wael Zekri, Mohamed Sedky Mahmoud, Mona Khalifa y Sanaa Kenawy (2015) trataron de determinar si el aumento de la concentración de homocisteína en plasma se relaciona con la neurotoxicidad inducida por MTX. analizaron estos cambios para la LLA diagnosticada recientemente y los pacientes pediátricos de linfoma linfoblástico (LL) tratados en el National Cancer Institute, Egipto. Se trataron de acuerdo con el protocolo XV total de St. Jude para



recibir 2.5 o 5 g/m<sup>2</sup> MTX como fase de consolidación y fueron seleccionados entre octubre de 2009 y enero de 2010. Como resultados se analizaron 29 pacientes, M / F: 20/9, la media la edad fue 8 +/- 4.4 años. El nivel de Hcy por encima de 15 µmol / L se consideró positivo. Los niveles de Hcy significan en el momento del diagnóstico, pre1stHD MTX, post1stHDMTX, Pre2ndHDMTX, Post2ndHDMTX, seis pacientes (58%) tenían características sugestivas de neurotoxicidad. Se evidenció asociación entre el valor inicial de Hcy en el diagnóstico y el nivel de Hcy final, lo mismo que entre el nivel Hcy Post 1stHDMTX y el Post 2ndHDMTX. Se concluyó que la concentración plasmática de Hcy fue significativamente elevada después de la administración de HDMTX y que está asociada con la neurotoxicidad observada. Si la elevación en la concentración de Hcy puede demostrar un biomarcador informativo para la neurotoxicidad requiere pruebas adicionales con otros regímenes de MTX.<sup>28</sup>

Maryam Afshar, Daniel Birnbaum y Carla Golden (2014) revisaron el uso de dextrometorfano en el contexto de la toxicidad del sistema nervioso central con metotrexato. Analizaron los gráficos de 18 pacientes que presentaron un deterioro neurológico de inicio súbito después de recibir metotrexato y fueron tratados con dextrometorfano. En estos gráficos se pudo observar que en la mayoría de los pacientes que utilizaron dextrometorfano, presentaron una mejoría sintomática y si la administración era más temprana la mejoría era más rápida de los deterioros, también se pudo relacionar con la prevención de la recurrencia de la actividad convulsiva producida por la toxicidad a nivel del sistema nervioso central. En conclusión, este estudio puede proporcionar apoyo para el uso de dextrometorfano en pacientes con neurotoxicidad por Metrotexate.<sup>29</sup>

## **JUSTIFICACION**

Ante la falta de trabajos de investigación sobre el incremento progresivo de pacientes con esta patología año a año, y el número de diagnosticados con LLA que reciben Metotrexato como parte de su protocolo, la realización del presente estudio va permitir conocer las características epidemiológicas y clínicas de la Neurotoxicidad por Metotrexato y contrastar los resultados con trabajos similares realizados a nivel internacional para un mejor diagnóstico y manejo terapéutico de esta clase pacientes.



Al contar con un mejor conocimiento de las características del cuadro clínico y formas de presentación, como de su epidemiología, se podrán contribuir de mejor manera a que las diferentes instituciones sanitarias de nuestro país cuenten con la posibilidad de llegar al diagnóstico de una manera más rápida y de esta forma brindar un tratamiento adecuado, sobretodo conociendo que existe una tasa de recuperación de la LLA en más del 80% de casos de niños menores de 5 años.<sup>30</sup>

La presente investigación podría servir para obtener un mejor conocimiento de la LLA al tratarse de una enfermedad en pacientes oncológicos, no siendo suficiente la información obtenida por médicos pediatras o generales, a pesar que son pacientes que pueden presentar una tasa de morbilidad importante, incluyendo las secuelas que se pueden dar por estos eventos,

La realización de este estudio nos permitirá conocer la incidencia que se tiene con respecto a la Neurotoxicidad por Metotrexato en la población de pacientes con Leucemia, así como también analizar los factores asociados al desarrollo de dicho cuadro, dándonos la posibilidad de brindar un adecuado diagnóstico y un mejor manejo.

Hay estudios internacionales sobre esta patología en donde se utilizan diferentes tipos de medicamentos, por lo que es necesario saber con qué contamos en la actualidad en el Perú y que medicamentos serían necesarios obtener para mejorar el manejo evitando mayores casos de toxicidad.

Este estudio se basa en datos obtenidos en una entidad especializada en Oncología Pediátrica, se cuenta con datos completos de todos los pacientes, y potencialmente se tendrá acceso toda la información a disposición del estudio.

### **3. OBJETIVO GENERAL**

Determinar la incidencia de la Neurotoxicidad por Metotrexato y características en pacientes con LLA, de 0 a 18 años que se atendieron en la Clínica Angloamericana entre el 2014 y 2019.

#### 4. OBJETIVOS SECUNDARIOS

- a) Determinar la frecuencia de la Neurotoxicidad por Metotrexato en pacientes con LLA, en pacientes de 0 a 18 años que se atendieron en la clínica Anglo Americana entre los años 2014 y 2019.
- b) Identificar los signos y síntomas clínicos más frecuentes asociados a Neurotoxicidad por Metotrexato en pacientes con LLA, de 0 a 18 años que se atendieron en la clínica Anglo Americana entre los años 2014-2019.
- c) Distinguir los grupos de riesgo y sexo más vulnerable a la Neurotoxicidad por Metotrexato en pacientes con LLA, de 0 a 18 años que se atendieron en la clínica Anglo Americana entre los años 2014-2019.
- d) Establecer el número de días de recuperación del cuadro asociados a Neurotoxicidad por Metotrexato en pacientes con LLA, de 0 a 18 años que se atendieron en la clínica Anglo Americana entre los años 2014-2019.
- e) Señalar el tipo de tratamiento utilizado para Neurotoxicidad por Metotrexato en pacientes con LLA, de 0 a 18 años que se atendieron en la clínica Anglo Americana entre los años 2014-2019.
- f) Identificar los rasgos más notorios en cuanto Neurotoxicidad por Metotrexato en pacientes con LLA de 0 a 18 años que se atendieron en la clínica Anglo Americana entre los años 2014-2019.

#### 5. METODOLOGÍA

**Diseño del estudio:** El presente estudio es de tipo descriptivo, observacional, transversal y retrospectivo, sobre la base de la revisión de historias clínicas de pacientes pediátricos con LLA en el Área de Oncología Pediátrica de la Clínica AngloAmericana en Lima, entre los años 2014 y 2019.

**Población:**

La población está constituida por el conjunto de casos de LLA en pacientes entre 0 y 18 años, atendidos por Neurotoxicidad por Metotrexato, registrados en las respectivas historias clínicas en la Clínica Angloamericana entre el 2014 y 2019. La clínica Angloamericana categoría II-2, está ubicada en la calle Alfredo Salazar 350, distrito de

San Isidro, provincia de Lima, departamento de Lima. Posee un clima tropical con temperaturas moderadas debido a su ubicación con latitud 10°. Cuenta con diferentes tipos de especialidades, incluida Oncología Pediátrica, siendo la única unidad en la práctica privada del país para el manejo de niños con cáncer. Hasta el momento más de 300 niños han sido atendidos en el servicio, con más de 40 pacientes nuevos anualmente.

### **Criterios de inclusión**

- Niño o niña menor o igual a 18 años de edad, cumplidos al momento de la atención médica atendidos por LLA en el servicio de Oncología Pediátrica de la clínica Anglo Americana, entre 2014 y 2019
- Niño o niña con diagnóstico de Neurotoxicidad por Metotrexato con LLA atendidos en el servicio de Oncología Pediátrica de la clínica Anglo Americana, entre 2014 y 2019.
- Contar con la historia clínica en el archivo general del servicio de Oncología Pediátrica de la clínica Anglo Americana, entre 2014 y 2019.

### **Criterios de exclusión**

- Niños o niñas mayor de 18 años, cumplidos al momento de la atención médica entre los años 2014 y 2019.
- Niño o niña sin diagnóstico de Neurotoxicidad por Metotrexato con LLA atendidos en el servicio de Oncología Pediátrica de la clínica Angloamericana entre los años 2014 y 2019.
- No contar con historia clínica o estar incompleta en el archivo general de la clínica Angloamericana entre los años 2014-2019.

### **Muestreo**

#### **5.3.1 Tipo de muestreo:**

La muestra se seleccionará entre todas las historias clínicas que cumplan con los criterios de inclusión y porque todas ellas son convenientemente accesibles para la investigadora quien cuenta con el conocimiento sobre la problemática y los casos en la clínica Angloamericana y porque se reconoce que pertenecen a la población de interés.

La unidad de muestreo serán las historias de los niños menores o iguales de 18 años, con LLA y diagnóstico de Neurotoxicidad por Metotrexato, que fueron atendidos durante los años 2014-2019 en el servicio de pediatría oncológica de la clínica Angloamericana.

## **Procedimientos del Estudio**

### **5.4.1 Preparación**

Se solicitará mediante carta el permiso al Servicio de Oncología Pediátrica de la Clínica Angloamericana y se informará al profesional responsable sobre el objetivo del presente estudio. Asimismo, se solicitará la aprobación del proyecto por el Comité Institucional de Ética en Investigación de la Clínica Angloamericana. Se instruirá y explicará a los responsables sobre la naturaleza de la ficha de recolección de información. Cabe resaltar que toda la información será recabada por la profesional responsable del presente estudio, quien a su vez labora en la indicada clínica.

### **5.4.2 Tamizaje y enrolamiento**

La responsable del estudio se acercará al servicio de Oncología Pediátrica de la Clínica Angloamericana para coordinar con el responsable del archivo de historias clínicas de pacientes cumplan con los criterios de elegibilidad, informándole del objetivo del estudio, su naturaleza y período de ejecución.

- a) Se pondrá en conocimiento al responsable de dicho servicio la ficha de recolección de información de estudio (FIE)
- b) Se informará que los datos obtenidos de las historias clínicas serán manejados enteramente por la responsable y en forma confidencial.
- c) Se dará a conocer que el estudio tiene como principal objetivo obtener el título de Médico especialista en Pediatría en la Universidad Científica del Sur.
- d) Se procederá a realizar la recolección de datos una vez obtenida la aprobación por el Comité Institucional de Ética en Investigación de la Clínica Angloamericana, mediante la utilización de la ficha de datos. No se realizará recurrir a ninguna entrevista con los pacientes del servicio de Oncología Pediátrica.
- e) El instrumento de recolección de información consistente en una Ficha de Datos no requerirá de ser validado por juicio de expertos.

- f) La revisión y llenado de las fichas del estudio se llevará a cabo en las instalaciones de la Clínica Anglo Americana, en el consultorio de Oncología Pediátrica, facilitado por el jefe del servicio.

### **5.4.3 Recolección de datos**

Luego de obtener acceso a las historias clínicas del periodo de estudio, se seleccionarán aquellas que cumplan con los criterios de inclusión. Se llenarán los datos de cada caso en la ficha de Datos correspondiente. Toda la información será recolectada y administrada en una base de datos digitalizada. Se guardará absoluta confidencialidad sobre las historias clínicas de los pacientes seleccionados para el presente estudio, cuyos nombres se guardarán en reserva mediante un código de identificación único (CIU) en la ficha de Datos. La base de datos electrónica incluirá las siguientes características: información sobre la variable demográfica del caso; sexo, edad, peso, talla; variables sobre antecedentes patológicos, diagnósticos concomitantes, complicaciones, tratamientos recibidos, entre otros factores.

#### **5.4.3.1 Cuestionarios**

Se utilizará una Ficha de Recolección de Datos como instrumento del estudio. La Ficha se compone de dos secciones: la primera sobre datos demográficos de los pacientes cuya historia clínica ha sido seleccionada en base a los criterios de inclusión definidos en el presente estudio y la segunda sobre información referenciada a frecuencia y características clínicas de la Neurotoxicidad por Metotrexato.

La ficha se encuentra ubicada como Anexo 1 del presente proyecto.

#### **5.4.5 Supervisión y monitoreo de actividades**

La supervisión y monitoreo de las actividades del estudio serán llevadas a cabo por la responsable del estudio, contando con el consejo y apoyo del asesor del proyecto.

## **5.5. Variables del estudio**

### **a) Variables demográficas:**

**La variable edad:** se define como el número de años vividos del paciente, registrados al momento de la atención médica. Esta información es anotada en las Historias Clínicas. Es una variable cuantitativa, continua con unidades con rango de 0 a 18 años.

**La variable sexo:** se define como la condición orgánica que caracteriza al hombre y mujer, esta información es registrada en la historia clínica. Considerada como una variable categórica dicotómica nominal, la cual se registrará en la historia clínica con las siguientes categorías: 0 = masculino y 1 = femenino.

**La variable peso:** se define como el peso en kilogramos del paciente al momento de la atención médica, información registrada en la historia clínica. Es una variable numérica continua.

**La variable talla:** se define como la talla en centímetros del paciente al momento de la atención médica, información registrada en la historia clínica. Es una variable numérica continua.

#### **b) Variables sobre Antecedentes y características clínicas**

**La variable signos y síntomas:** se define como la presentación del cuadro clínico al momento de la atención médica, información registrada en la historia clínica del paciente. Es una variable categórica dicotómica nominal: 0 = ausencia y 1 = presencia.

**La variable radiología:** presencia o ausencia de signos radiológicos en la resonancia compatibles con la patología estudiada, tales como los signos de Leucoencefalopatía. Información registrada en las Historias Clínicas. Es una variable categórica dicotómica nominal: 0 = ausencia y 1 = presencia.

**La variable vía de administración de Metrotexate:** variable cualitativa nominal dicotómica: 0= Intratecal y 1= Endovenoso.

**La variable días de hospitalización:** tiempo de estancia hospitalaria, contabilizado en días ordinarios desde el momento de la hospitalización del paciente.



Información registrada en las Historias Clínicas. Es una variable numérica continua con unidades en rango de 1 a 100 días.

**La variable tratamiento:** se define como el medicamento administrado durante la estancia hospitalaria con la intención de procurar la rehabilitación o curación del paciente. Es una variable cualitativa, categoría polinómica nominal.

### 5.5.1 Gráfico acíclico dirigido (DAG)

#### Matriz de Operacionalización de Variables

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	TIPO	DIMENSION	INDICADOR	CRITERIO DE MEDICION	ESCALA DE MEDICION	INSTRUMENTO
Talla	Talla en centímetros del participante.	Cuantitativa (numérica)	Centímetros	Talla del participante	Centímetros	Continua	Ficha de Recolección de Datos
Peso	Peso en Kilogramos del participante.	Cuantitativa (numérica)	Kilogramos	Peso del participante	Kilogramos	Continua	Ficha de Recolección de Datos
Sexo	Sexo del participante.	Catagórica (cualitativa) Dicotómica	<input type="checkbox"/> Masculino <input type="checkbox"/> Femenino	Sexo del participante	0=M 1=F	Nominal	Ficha de Recolección de Datos
Edad	Edad en meses cumplidos del participante al momento de la atención médica.	Cuantitativa (numérica)	<input type="checkbox"/> ≥0 meses. <input type="checkbox"/> ≤24 meses.	Meses cumplidos del participante.	Meses	Continua	Ficha de Recolección de Datos
Sintomatología	La presentación del cuadro clínico al momento de la atención médica, información registrada en la historia clínica .	Catagórica (cualitativa) Dicotómica	<input type="checkbox"/> Identificación de la sintomatología. <input type="checkbox"/> No identificación de los síntomas.	Porcentaje de los diferentes síntomas que se presentaron.	0= Ausencia 1=Presencia	Nominal	Ficha de Recolección de Datos
Radiología	Presencia o ausencia de signos radiológicos compatibles con leucoencefalopatía por metrotexate.	Catagórica (cualitativa) Dicotómica	<input type="checkbox"/> Presencia o ausencia de signos radiológicos compatibles con Leucoencefalopatía.	Porcentaje de los participantes que presentaron signos radiológicos de Leucoencefalopatía.	0=Ausente 1=Presente	Nominal	Ficha de Recolección de Datos
Días hospitalización	Tiempo de estancia hospitalaria en la clínica, contabilizado en días desde el momento de la hospitalización.	Cuantitativa (numérica)	<input type="checkbox"/> ≥1 día. <input type="checkbox"/> ≤720días.	Días de hospitalización	Días	Continua	Ficha de Recolección de Datos
Complicaciones	Presencia de entidades patológicas sobre agregadas como consecuencia de la neurotoxicidad.	Catagórica (cualitativa) Dicotómica	<input type="checkbox"/> Presencia o ausencia de complicaciones.	Porcentaje de los participantes que presentaron alguna complicación.	0= Ausencia 1=Presencia	Nominal	Ficha de Recolección de Datos

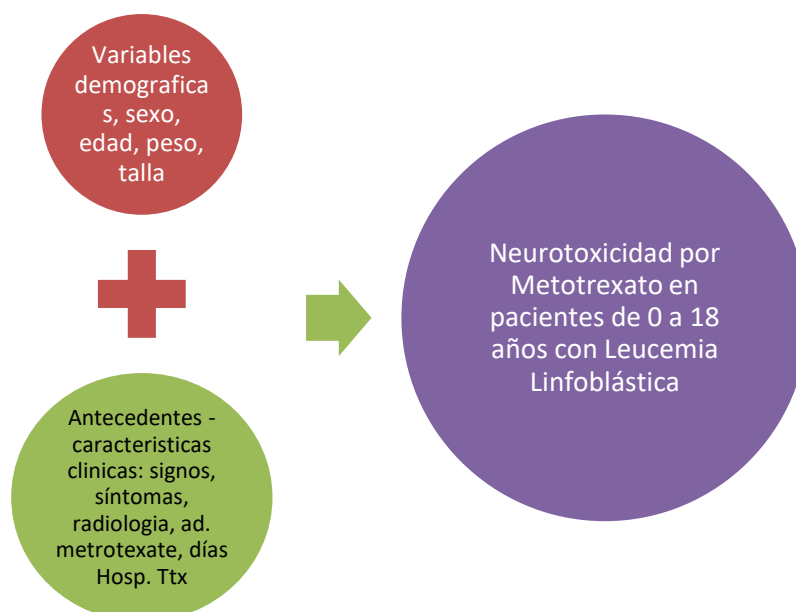
## 5.6 Procesamiento y análisis estadístico

Considerando, el tipo y diseño de investigación elegido investigación básica observacional y descriptiva, y después de ordenar y clasificar los datos mediante el programa Microsoft Excel 2016, se utilizará el programa estadístico SPSS versión 22.0 para realizar el análisis estadístico. Se empleará estadística descriptiva para expresar los valores de las variables cualitativas en frecuencias absolutas y porcentajes. Para los datos cuantitativos se calcularán medidas de tendencia central, media y mediana y se calculará la desviación estándar para el cálculo del rango de dispersión entre las medias de las variables, observando la probabilidad que el evento Neurotoxicidad por Metotrexato en pacientes de 0 a 18 años con Leucemia Linfoblástica Aguda ocurra. Los gráficos serán elaborados con el programa Microsoft Excel 2013.

## 5.7 Tamaño de muestra y potencia estadística

### 5.7.1 Cálculo de la potencia estadística

El tamaño muestral estará determinado por todas las historias clínicas de los pacientes, niños de ambos sexos que presentaron el diagnóstico de



Neurotoxicidad por Metotrexato con LLA en Oncología pediátrica de la Clínica Anglo Americana durante los años 2014 - 2019.

## 6. ASPECTOS ETICOS

El presente estudio contará para su realización con la aprobación del Comité de Bioética de la Clínica Anglo Americana y el Comité de Ética en investigación de la Universidad Científica del Sur. Previamente a la realización del estudio se solicitarán los permisos correspondientes al jefe del Servicio de Pediatría, al jefe del Servicio de Oncología Pediátrica y al Jefe del Archivo General de la Clínica Angloamericana para el acceso y disposición de las historias clínicas para la revisión, selección y recolección de datos de las historias clínicas en concordancia con los criterios de inclusión y exclusión.

Todas las bases de datos y documentos electrónicos que se generarán para cumplir los objetivos del presente estudio contarán con medidas de protección como son los códigos de seguridad personalizados para cada historia clínica, lo que permitirá el control de la información y restringirá cualquier tipo de acceso no autorizado. En el presente estudio no se contará con ninguna documentación original de los participantes. Por otro lado, la información contenida en la base datos no contendrá ningún dato personal como nombres, direcciones, teléfonos, correo electrónico, etc.; de los participantes. No se firmarán consentimientos informados en la medida que no se realizarán entrevistas a personas, y los datos se tomarán directamente de las historias clínicas.

## 7. PRESUPUESTO Y FINANCIAMIENTO

El presupuesto prevé gastos en insumos y logística y serán cubiertos por la responsable del estudio.

ELEMENTOS		Nº	Costo/U	Tiempo	Total
Recursos Humanos	Investigadores	1	-----	05 meses	-----
	Recolección de datos	1	S/ 80.00	02meses	S/ 160
Materiales	Hojas Bond	Varios		05 meses	S/ 70
	Memoria (08 Giga Bytes)	2	S/ 45.00	meses	S/ 90

	Lapiceros	20	S/ 0.50	05 meses	S/ 50
Servicios	Fotocopias	400	S/ 0.05	05 meses	S/ 100
	Transporte	10	S/ 2.00	05 meses	S/ 100
	Impresiones	5 /mes	S/ 2.00	05 meses	S/ 50
<b>TOTAL S/ 620</b>					

## 8. CRONOGRAMA

Año	2021										
	Diciembre 2020	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto	Setiembre	Octubre
Revisión Bibliográfica	X	X	X	X							
Elaboración del protocolo	X	X	X								
Presentación protocolo al CIE					X	X					
Revisión ética y metodológica del protocolo						X	X				
Aprobación por la Dirección de la carrera de Medicina							X				
Recolección de datos								X			
Análisis									X		
Redacción informe final										X	
Procedimientos y tramites obtención título 2da Especialidad											X

## 9. LIMITACIONES

El manejo de las labores de revisión de historias clínicas en cuanto selección su selección de acuerdo a los criterios de elegibilidad de casos en medio de la pandemia por covid-19, será una constante limitación. El resto es que se pueda extender demasiado el proceso de registro de información.

Por ejemplo, por dicho problema, a inicios del año 2020 se debió cambiar de tema, protocolo y asesor. El nuevo cronograma de trabajo deja en claro que se hará el máximo esfuerzo por terminar el proyecto en los tiempos establecidos.

Del mismo modo, se deberá maximizar el control sobre la selección de casos por conveniencia, porque, aunque la selección de la muestra no se realizó siguiendo el método no probabilístico, es necesario agrupar un razonable número de historias clínicas que permitan un análisis lo más objetivo del problema de estudio.

## 10. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1.- Stiller CA, Eatock EM. Survival from childhood cáncer. In: Siller CA, ed. Childhood cáncer in britain: incidence, survival, mortality. Oxford: Oxford University Press, 2007:131–204. Google Scholar
- 2.- American Cancer Society. Cancer facts and figures 2011. Atlanta: American Cancer Society, 2011. Google Scholar
- 3.- National Registry of Childhood Tumours/Childhood Cancer Research Group. <https://www.ccr.org.uk>. (accessed 24 Apr 2013). Google Scholar
- 4.- National Institute for Clinical Excellence. Improving outcomes in children and young people with cáncer. 2005. <http://guidance.nice.org.uk/CSGCYP> (accessed 1 Aug 2012). Google Scholar
- 5.- Dang-Tan T, Franco EL. Diagnosis delays in childhood cáncer. *Cancer* 2007;110: 703–13. doi:10.1002/cncr.22849
- 6.- Ward E, De Santis C, Robbins A et al. Estadísticas del cancer infantil y adolescente, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014;64:83-103.
- 7.- Bhojwani D, Sabin NJ, Pe iD, et al. Methotrexate-induced neurotoxicity and leukoencephalopathy in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2014; 32:949–59.
- 8.- Vezmar S, Becker A, Bode U, Jaeh de U. Biochemical and clinical aspects of methotrexate neurotoxicity. *Chemotherapy*. 2003; 49:92-104.
- 9.- Giordano L, Akinye de O, Bhatt N, Dighe D, Iqbal A. Methotrexate-Induced Neurotoxicity in Hispanic Adolescents with High-Risk Acute Leukemia. *J of adolescent and young adult Oncology*. 2017; 00, 00.
- 10.- Rogers P, Pan W, Drachtman R, Haines C. A stroke mimic: Methotrexate-Induce Neurotoxicity in the emergency department. *J of Emergency Medicine* 2016; 1–3.

- 11.- Noriko Satake. Leucemia Linfoblástica aguda. Clinical Fellow, Department of Pediatric Hematology-Oncology, Mattel Children's Hospital at University of California at Los Angeles. 2006.
- 12.- Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Progress through Collaboration. *J Clin Oncol* 2015; 33.
- 13.- Ríes LG, Smith MA, Gurney JG. Cancer Incidence and Survival among children and Adolescents: EE.UU. SEER Program 1975-1995, National Cancer Institute, SEER program. NIH Pub. 199; 99-4649.
- 14.- Buffler PA, Kwan ML, Reynolds P, Urayama KY. Environmental and genetic risk factors for childhood leukemia: appraising the evidence. *Cancer Invest.* 2005; 23(1):60.
- 15.- Rachel T Clarke, Ann Van den Bruel, Clare Bankhead, Christopher D Mitchell, Bob Phillips, Matthew J Thompson. Clinical presentation of childhood leukaemia: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child* 2016; 101:894–901.
- 16.- Alvarnas, J.C., Brown, P.A., Aoun, P., Ballen, a et al. Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Natl Compr Canc Netw*, 2015; 13, 1240-1279.
- 17.- Stake, N. Sakamoto, K., Leucemia Linfoblástica aguda. Facultad de Ciencias Médicas, universidad de San Carlos de Guatemala. 2006.
- 18.- Rachel T Clarke, Ann Van den Bruel, Clare Bankhead, Christopher D Mitchell, Bob Phillips, Matthew J Thompson. Clinical presentation of childhood leukaemia: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child* 2016; 101:894–901.
- 19.- GiordanoL, Akinyede O, Bhatt N, Dighe D, Iqbal A. Methotrexate-Induced Neurotoxicity in Hispanic Adolescents with High-Risk Acute Leukemia. *J of adolescent and young adult Oncology.* 2017; 00, 00.
- 20.- Rogers P, Pan W, Drachtman R, Haines C. A stroke mimic: Methotrexate-Induce Neurotoxicity in the emergency department. *J of Emergency Medicine* 2016; 1–3.
- 21.- Forster V, Delft F, Baird S, Mair S, Skinner R, Halsey C. Drug interactions may be important risk factors for methotrexate neurotoxicity, particularly in pediatric leukemia patients. *Cancer Chemother Pharmacol* (2016) 78:1093–1096.
- 22.- Forster VJ, Bell G, Halsey C. Should nitrous oxide ever be used in oncology patients receiving methotrexate therapy? *Paediatrics Anaesth.* 2020 Jan; 30(1):9-16. Epub 2019 Nov 19.
- 23.- *Journal of Clinical Oncology*, Volume 32, Number 9, March 20 2014, Methotrexate-induced neurotoxicity and leukoencephalopathy in childhood acute lymphoblastic



leukemia Supported by National Institutes of Health, © 2014 by American Society of Clinical Oncology.

- 24.- Bhojwani D, Sabin NJ, Pei D, et al. Methotrexate-induced neurotoxicity and leukoencephalopathy in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2014; 32:949–59.
- 25.- Youssefa A, Raafata T, and Madney R. Child with acute methotrexate related neurotoxicity: Can diffusion weighted MRI help? *The Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine* (2015).
- 26.- Rollins N, Winick N, Bash R, Booth T. Acute Methotrexate Neurotoxicity: Findings on Diffusion-Weighted Imaging and Correlation with Clinical Outcome. *AJNR Am J Neuroradiol* 25:1688–1695, November/December 2004.
- 27.- Cohen I. Neurotoxicity after high-dose methotrexate (MTX) is adequately explained by insufficient folinic acid rescue. *Cancer Chemother Pharmacol* (2017).
- 28.- Zekri W, Sedky Mahmoud, Mona Khalifa, Kenawy S. The impact of homocysteine level on methotrexate induced neurotoxicity in children treated with St. Jude total XV acute lymphoblastic leukemia protocol. *International Journal of Cancer Therapy and Oncology*. 2016.
- 29.- Afshar M, Birnbaum D, Golden C. Review of Dextromethorphan Administration in 18 Patients with Subacute Methotrexate Central Nervous System Toxicity. *Pediatric Neurology* 50 (2014), 625-629.
- 30.- A. Lassaletta Atienza, Servicio de Hemato-Oncología Pediátrica. Hospital Universitario Niño Jesús. Madrid Programa de formación en pediatría extra-Hospitalaria, Sociedad española de Pediatría Extra-hospitalaria y Atención Primaria, Leucemia Linfoblástica Aguda, VOLUMEN XVI, NÚMERO 6, JULIO 2012, CURSO V.

## 11. ANEXOS

### Anexo 1

#### Ficha de recolección de datos

#### FICHA DE REGISTRO DE DATOS

**“Frecuencia y características clínicas de la Neurotoxicidad por Metotrexato en pacientes de 0 a 18 años con Leucemia Linfoblástica Aguda en el Servicio de Oncología Pediátrica de una clínica privada en Lima entre los años 2014 y 2019”  
Estudio para optar el título de Especialidad en Pediatría**

<b>Código Identificación de H.C.</b>	<b>00- 2021</b>	Fecha:  Lugar:
<b>I. INFORMACIÓN DEMOGRÁFICA</b>		
<b>Fecha de nacimiento</b>		
<b>Edad</b>		
<b>Sexo</b>		
<b>Peso</b>		
<b>Talla</b>		
<b>2. CARÁCTERÍSTICAS CLÍNICAS</b>		
<b>¿Tuvo signos y síntomas relacionados a Neurotoxicidad por MTX?</b>	<b>SI tuvo</b>	
	<b>No Tuvo</b>	
<b>RMN Cerebral con Leucoencefalopatía</b>		
<b>Días de hospitalización</b>		
<b>Complicaciones</b>		

**Jimena Ponce**  
**Clínica Angloamericana**

## **Anexo 2 Carta de autorización para la publicación de trabajo de investigación en el repositorio institucional**

### **UNIVERSIDAD CIENTÍFICA DEL SUR**

#### **Autorización para la publicación de trabajo de investigación en el repositorio institucional**

##### **1. Título del trabajo de investigación**

**“FRECUENCIA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA NEUROTOXICIDAD POR METOTREXATO EN PACIENTES DE 0 A 18 AÑOS CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN EL SERVICIO DE ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA DE UNA CLÍNICA PRIVADA EN LIMA ENTRE LOS AÑOS 2014 Y 2019”**

##### **2. Autores (estudiantes):**

**Apellidos y nombres: Ponce Farfán Jimena Lucía**  
**Correo electrónico: jimena\_pf@hotmail.com**  
**DNI: 44923219**

##### **3. Tipo de acceso**

**a) Acceso abierto (x)**

**b) El trabajo de investigación tiene estructura de artículo y ya ha sido publicado en una revista indizada ()**

El acceso a texto completo depende de la autorización de la revista. Si la revista es acceso abierto se debe proporcionar los datos de publicación (volumen, número, páginas).

**b) El trabajo de investigación tiene estructura de artículo, ha sido enviado para publicación a una revista científica y se está a la espera de la respuesta de la evaluación por pares ()**

El documento está en periodo de embargo por 24 meses; luego, si no logra ser publicado, la Dirección General de Investigación, Desarrollo e Innovación (DGIDI) autoriza el acceso completo a través del repositorio institucional. Es deber del estudiante informar a la DGIDI ([investigacion@cientifica.edu.pe](mailto:investigacion@cientifica.edu.pe)) cuando el artículo se publique.

**c) El trabajo de investigación contiene información confidencial de empresas ()**

El documento estará en periodo de embargo por 5 años; luego la Dirección General de Investigación, Desarrollo e Innovación (DGIDI) autoriza el acceso completo a través del repositorio institucional.

**c) Trabajo de investigación con información confidencial en ruta a patente ()**

El documento estará en periodo de embargo por 5 años; luego la Dirección General de Investigación, Desarrollo e Innovación (DGIDI) autoriza el acceso completo a través del repositorio institucional. Es deber del estudiante informar a la DGIDI ([investigacion@cientifica.edu.pe](mailto:investigacion@cientifica.edu.pe)) cuando se logre la patente.

**4. Documentos adjuntos:**

- Trabajo de investigación en formato Word y pdf.
- Documentación presentada a la Facultad que acredite la aceptación del documento para optar en grado académico de bachiller.

Los autores firmantes, **autorizan la publicación del trabajo de investigación** en el repositorio institucional de la Universidad Científica del Sur y a su vez en el Registro Nacional de Trabajos de Investigación – RENATI.

Lima, 14 de setiembre de 2021




---

**Firma**

**Nombres y Apellidos:**

**Jimena Lucía Ponce Farfán**

**Anexo 3 Carta de aprobación de publicación del informe final de trabajo de médico especialista**

Lima, 14 de Setiembre del 2021

**APROBACIÓN DE PUBLICACIÓN DEL INFORME FINAL DE TRABAJO DE MÉDICO ESPECIALISTA**

Director General de Investigación, Desarrollo e Innovación  
Universidad Científica del Sur  
Presente. –

Por medio del presente documento, me es grato presentar la versión final del trabajo de investigación titulado: **“FRECUENCIA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA NEUROTOXICIDAD POR METOTREXATO EN PACIENTES DE 0 A 18 AÑOS CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN EL SERVICIO DE ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA DE UNA CLÍNICA PRIVADA EN LIMA ENTRE LOS AÑOS 2014 Y 2019 ”**, presentado por **JIMENA LUCIA PONCE FARFÁN**, y **código 4200610405**, de la carrera de Medicina Humana, con el fin de que pueda ser evaluada por su Dirección y sea publicada en el repositorio institucional de nuestra Universidad de cumplir los requisitos adicionales que se encuentran en el reglamento correspondiente.

Atentamente,



---

Dr. Fernando Runzer Colmenares  
Responsable de Investigación  
Universidad Científica del Sur  
Facultad de Ciencias de la Salud  
Carrera de Medicina Humana

Anexo 4

**RESOLUCIÓN DIRECTORAL ACADÉMICA DE CARRERA No. 563 - DACMH-DAFCS-U. CIENTIFICA2021**

Villa el Salvador, 20 de agosto del 2021

**VISTO:**

El informe de revisión independiente académica del Proyecto de Investigación titulado: **“FRECUENCIA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA NEUROTOXICIDAD POR METOTREXATO EN PACIENTES DE 0 A 18 AÑOS CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN EL SERVICIO DE ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA DE UNA CLÍNICA PRIVADA EN LIMA ENTRE LOS AÑOS 2014 Y 2019”**.

**CONSIDERANDO:**

Que, de acuerdo al Reglamento General de la Universidad Científica del Sur y el reglamento y Procedimientos de trabajos de Investigación para obtener el **Título de Especialista**.

Que, de acuerdo a la Resolución Directoral No. 012-DGIDI-Cientifica-2021, con fecha 16 de agosto del 2021, que no requiere evaluación ética, según descrita en el numeral 4 y por no incluir a seres humanos ni animales en su análisis.

Que, de acuerdo a la normativa vigente de la Universidad Científica del Sur, en uso de las atribuciones conferidas al Director Académico de la Carrera.

**SE RESUELVE:**

**ART. 1° Aprobar**, en vías de regularización e inscribir el Proyecto de Investigación titulado: **“FRECUENCIA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA NEUROTOXICIDAD POR METOTREXATO EN PACIENTES DE 0 A 18 AÑOS CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN EL SERVICIO DE ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA DE UNA CLÍNICA PRIVADA EN LIMA ENTRE LOS AÑOS 2014 Y 2019”**, presentado por la alumna **JIMENA LUCIA PONCE FARFÁN**.

**ART. 2° Nombrar** al Docente Luis Enrique Medrano García, como asesor para el desarrollo del Proyecto de Investigación en cuestión.

Regístrese, comuníquese y archívese.

  
  
**Mg. JORDI GRAU MONGE**  
**Director Académico (e)**  
**Carrera de Medicina Humana**