

Facultade de Enfermaría e Podoloxía



## **TRABAJO DE FIN DE GRADO ENFERMERÍA**

**Curso académico 2015/2016**

### **Reacciones adversas de los principales citostáticos utilizados en el tratamiento de leucemia en población infantil**

**Tania Vilá Gómez**

**Junio 2016**

**“Revisión bibliográfica sobre las reacciones adversas de los principales citostáticos utilizados en el tratamiento de leucemia en población infantil”.**

**“Revisión bibliográfica sobre as reaccions adversas dos principais citostáticos utilizados no tratamento da leucemia na poboación infantil”.**

**“Literature review of the adverse events of the main cytostatics used in the treatment of leukemia in children”.**

**DIRECTORA DEL TRABAJO DE FIN DE GRADO:**

**Dra. Lucía Núñez Fernández**

## LISTA DE ABREVIATURAS

**ABVD:** Actividades básicas de la vida diaria.

**ADN:** Ácido desoxirribonucleico.

**AFT:** Antifúngicos triazólicos.

**ARN:** Ácido ribonucleico.

**CMV\_IgM:** Citomegalovirus\_ inmunoglobulina M.

**CN:** Complicaciones neurológicas.

**CTC:** Criterios de toxicidad comunes.

**CTCAE:** Criterios terminológicos comunes de acontecimientos adversos.

**CTEP:** Programa de evaluación del tratamiento del cáncer.

***E. coli. ASP:*** *Escherichia coli* asparraginasa.

**EBV:** Virus Epstein Barr.

**EE.UU:** Estados Unidos.

**Escala FLACC:** *Faces, Legs, Activity, Cry, Consolability scale.*

**Escala NPS:** *Neuropathic Pain Scale.*

**FAPESP:** Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo.

**HDL:** Lipoproteína de alta densidad.

**HSV\_1:** Virus del herpes simple tipo 1.

**IMC:** Índice de masa corporal.

**IMIP:** Instituto de medicina integral del profesor Fernando Figueira.

**JCR:** *Journal Citation Report.*

**L-asp:** L-asparraginasa.

**LDL:** Lipoproteína de baja densidad.

**LES:** Lupus eritematoso sistémico.

**LLA:** Leucemia linfoide aguda.

**LMA:** Leucemia mieloide aguda.

**NCBI:** *National Center of Biotechnology Information.*

**NCI:** Instituto Nacional del Cáncer.

**NLM:** *National Library of Medicine.*

**NOPHO:** Sociedad Nórdica de Hematología Pediátrica y Oncología.

**PEG-asparraginasa:** Asparraginasa pegilada.

**PINDA:** Programa infantil nacional de drogas antineoplásicas.

**QT:** Quimioterapia.

**RA:** Reacciones adversas.

**RAM:** Reacciones adversas a medicamentos.

**SJR:** *Scimago Journal Report.*

**SNC:** Sistema nervioso central.

**SNPs:** Polimorfismos de nucleótido simple.

**TFG:** Trabajo de fin de grado.

**TNS:** Escala de puntuación total de neuropatía.

**VHS:** Virus del herpes simple.

## ÍNDICE

<b>1.RESUMEN ESTRUCTURADO</b> .....	1
<b>2.INTRODUCCIÓN</b> .....	1
<b>2.1. Cáncer infantil</b> .....	1
<b>2.2. Leucemia Linfoide Aguda</b> .....	3
2.2.1. Definición.....	3
2.2.2. Diagnóstico.....	3
2.2.3. Tratamiento .....	4
2.2.3.1. Principales fármacos utilizados en el tratamiento de la LLA.....	5
<b>2.3. Reacciones Adversas</b> .....	7
2.3.1. Definición.....	7
2.3.2. Tipos de Reacciones Adversas .....	8
2.3.2.1. Clasificación según el mecanismo productor.....	8
2.3.2.2. Clasificación según tiempo de aparición.....	9
2.3.2.3. Clasificación según causalidad.....	9
2.3.2.4. Otras clasificaciones.....	10
<b>2.4. Papel de la Enfermería Pediátrica en Oncología</b> .....	11
<b>3. PREGUNTA DE ESTUDIO</b> .....	13
<b>4. METODOLOGÍA</b> .....	13
<b>4.1. Criterios de Inclusión y Exclusión</b> .....	13
<b>4.2. Búsqueda bibliográfica</b> .....	14
4.2.1. Búsqueda de artículos en Pubmed.....	14
4.2.2. Búsqueda de artículos en Scopus.....	17
4.2.3. Búsqueda de artículos en Scielo .....	19
<b>5. RESULTADOS</b> .....	21
<b>5.1. Resumen de los artículos</b> .....	22
5.1.1. Resumen del artículo publicado por Martínez-Cayuelas <i>et al</i> , 2015 .....	22
5.1.2. Resumen del artículo publicado por Smith <i>et al</i> , 2015.....	23
5.1.3. Resumen del artículo publicado por Yang <i>et al</i> , 2015 .....	25
5.1.4. Resumen del artículo publicado por Bhojwani <i>et al</i> , 2014 .....	26
5.1.5. Resumen del artículo publicado por Henriksen <i>et al</i> , 2014.....	28

5.1.6. Resumen del artículo publicado por Hoed <i>et al</i> , 2014 .....	29
5.1.7. Resumen del artículo publicado por Langerová <i>et al</i> , 2014.....	31
5.1.8. Resumen del artículo publicado por Faria <i>et al</i> , 2013 .....	32
5.1.9. Resumen del artículo publicado por Palma R <i>et al</i> , 2013.....	33
5.1.10. Resumen del artículo publicado por Zapata-Tarrés <i>et al</i> , 2012..	34
5.1.11. Resumen del artículo publicado por Anghelescu <i>et al</i> , 2011 .....	35
5.1.12. Resumen del artículo publicado por van Schie <i>et al</i> , 2011 .....	37
5.1.13. Resumen del artículo publicado por Rodriguez M <i>et al</i> , 2010 ....	38
5.1.14. Resumen del artículo publicado por Rueda <i>et al</i> , 2010 .....	39
5.1.15. Resumen del artículo publicado por Sitaresmi <i>et al</i> , 2009.....	41
5.1.16. Resumen del artículo publicado por Visitsunthorn <i>et al</i> , 2009 ....	43
5.1.17. Resumen del artículo publicado por Genc <i>et al</i> , 2008 .....	44
5.1.18. Resumen del artículo publicado por Inaba <i>et al</i> , 2008.....	45
5.1.19. Resumen del artículo publicado por Kyonen <i>et al</i> , 2006.....	47
5.1.20. Resumen del artículo publicado por Cheng <i>et al</i> , 2002 .....	48
<b>5.2. Análisis conjunto de las reacciones adversas descritas en los artículos revisados.....</b>	<b>49</b>
<b>6. DISCUSIÓN.....</b>	<b>57</b>
<b>6.1. Cuidados de enfermería en las principales reacciones adversas.....</b>	<b>58</b>
6.1.1.Cuidados de enfermería en la toxicidad gastrointestinal .....	58
6.1.2. Cuidados de enfermería en la toxicidad neurológica.....	60
6.1.3. Cuidados de enfermería en la toxicidad que afecta al sistema inmunitario.....	61
<b>7. CONCLUSIÓN .....</b>	<b>62</b>
<b>8. AGRADECIMIENTOS .....</b>	<b>63</b>
<b>9.BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>63</b>

## 1. RESUMEN ESTRUCTURADO

**Introducción:** El cáncer infantil es considerado la segunda causa de muerte en la población infantil, siendo la leucemia linfocítica aguda (LLA) el tipo de cáncer infantil más frecuente. Para el tratamiento de LLA se utilizan fármacos que causan una gran cantidad de reacciones adversas (RA) que la enfermera debe conocer para conseguir una buena praxis y poder evitar y tratar estas reacciones.

**Metodología:** Para conocer las RA de citostáticos en el tratamiento de LLA se ha realizado una revisión bibliográfica a través de 3 de las principales bases de datos: Pubmed, Scopus y Scielo.

**Resultados:** Tras la búsqueda y lectura de los artículos, se seleccionaron un total de 20 artículos. En estos, se estudiaron las principales RA observadas durante o tras la administración del tratamiento citostático para tratar la LLA. Los principales fármacos utilizados fueron la vincristina, la asparaginasa y el metotrexato y las principales RA afectaron al sistema gastrointestinal, inmunológico y neurológico.

**Conclusión:** Las RA causan un gran trastorno tanto físico como psíquico en el niño con LLA a tratamiento con citostáticos, por lo que cabe destacar la importancia del papel de la enfermería en la oncología pediátrica ya que es la enfermera quien administra los citostáticos empleados. Es por ello que es de especial importancia que los profesionales conozcan las principales RA que pueden surgir durante o tras la administración de estos.

## 2. INTRODUCCIÓN

### 2.1. El cáncer infantil

Se podría definir el cáncer como un proceso genético caracterizado por la aparición de un clon celular que escapa del control fisiológico del crecimiento y diferenciación celulares. Los clones neoplásicos se caracterizan por tener autonomía de crecimiento, capacidad invasora local y capacidad de metastatizar (1).

En la etiopatogenia del cáncer se barajan los agentes físicos, agentes químicos, agentes farmacológicos, virus y factores genéticos. En los pacientes pediátricos es de especial importancia estos dos últimos apartados ya que raramente se asocia el cáncer infantil con la exposición a carcinógenos (1).

El diagnóstico de cáncer en niños y adolescentes es un evento que cambia la vida para ellos y sus familias. A pesar de que existen avances en el tratamiento que han aumentado la tasa de supervivencia global a 5 años para el cáncer infantil aproximadamente en un 80%, el cáncer sigue siendo la segunda causa principal de muerte en niños tras los accidentes. En España, alrededor de 1.100 niños enferman de cáncer cada año. La incidencia del cáncer infantil en España es de 155,5 casos nuevos anuales por millón de niños/as de entre 0-14 años.

Los cánceres más comunes en niños son la leucemia linfocítica aguda (LLA) en un 26%, el de cerebro y el sistema nervioso central (SNC) en un 21%, neuroblastoma en un 7% y el linfoma no Hodgkin en un 6%. En cuanto al sexo, las tasas de incidencia y mortalidad son más bajas en el sexo femenino que en el sexo masculino mientras que las tasas de supervivencia son similares. La incidencia, las tasas de mortalidad y supervivencia también varían según la raza y el origen étnico; los niños blancos, tanto hispanos como no, tienen las tasas más altas de incidencia (2).

El diagnóstico precoz del cáncer infantil es a menudo difícil debido a la similitud de algunos de los síntomas a las enfermedades más comunes en la infancia. Algunos de los síntomas que deben alertar a los padres y profesionales son entre otros, la aparición de una masa inusual o hinchazón, palidez persistente, dolor o cojera localizada, fiebre prolongada o inexplicable, cefaleas frecuentes, vómitos, cambios repentinos en la visión y pérdidas de peso excesivas y rápidas (2).

## **2.2. Leucemia Linfoide Aguda**

### **2.2.1. Definición**

Las leucemias agudas son proliferaciones clonales malignas de células hematopoyéticas en distintos grados de diferenciación. Las células leucémicas experimentan una alteración del control del crecimiento y diferenciación dando lugar a acumulación de células inmaduras con pérdida de la capacidad de replicación. Las células leucémicas infiltran la médula ósea y secundariamente hígado, bazo y otros órganos y tejidos (3).

En un niño con LLA, el organismo produce demasiadas células madre que se transforman en linfoblastos, linfocitos B o linfocitos T. Estas células son cancerosas y no funcionan como los linfocitos normales y no pueden combatir bien las infecciones. Además, en la medida que aumenta la cantidad de células malignas en la sangre y en la médula ósea, hay menos espacio para los glóbulos blancos, rojos y las plaquetas sanas (4).

Las leucemias agudas son el grupo de neoplasias más frecuentes en niños (35%), con 40 nuevos casos anuales por millón de niños. De éstos, el 80% corresponden a LLA y el 20% a leucemias mieloides agudas (LMA). La incidencia de la LLA es mayor entre los 3 y 5 años de edad (3).

Las causas de esta enfermedad son desconocidas, aunque existen factores de riesgo ambientales y genéticos. Las LLA se observan con una incidencia mayor de la esperada en pacientes con inmunodeficiencia o con trastornos cromosómicos constitucionales (1).

### **2.2.2. Diagnóstico**

En Europa entre los años 1990 y 2006 se registraron un total de 53.717 casos nuevos de LLA en niños de entre 0 y 14 años, mientras que en España 3.529 casos nuevos se diagnosticaron durante estos años. La incidencia según edad fue de 19,4% para niños menores de 1 año, 59,5% en niños de entre 1 y 4 años, 30,1% en niños de entre 5 y 9 años y de un 17,6% para niños de entre 10-14 años (5).

Aproximadamente 6.000 casos de LLA son diagnosticados en Estados Unidos cada año y la mitad de estos se presentan en niños y adolescentes (6).

Las manifestaciones clínicas y biológicas de las LLA suelen reflejar el fracaso de la función medular y la infiltración blástica en órganos y tejidos y la aparición suele ser subaguda y progresiva tal y como se muestra en la Tabla I (3).

Patogenia	Signos y síntomas más frecuentes
<b>Síndrome inicial</b>	Cansancio, malestar, dolores óseos, abdominalgias, anorexia, fiebre, palidez, hemorragias cutáneas.
<b>Fracaso medular</b>	Anemia, trombocitopenia, hiperleucocitosis, neutropenia.
<b>Infiltración leucémica</b>	Hepatomegalia, esplenomegalia, adenopatías, masa mediastínica, infiltración neuromeningea, hiperplasia gingival.

Tabla I: Signos y síntomas más frecuentes de diagnóstico de LLA.

### 2.2.3. Tratamiento

El objetivo último de la terapéutica anticancerosa es la eliminación completa de toda célula cancerosa, mediante métodos quirúrgicos, radioterápicos y farmacológicos.

En este trabajo nos vamos a centrar en los métodos farmacológicos, es decir, en la quimioterapia (QT).

Antes de iniciar el tratamiento se debe realizar una clasificación del paciente según el grupo de riesgo. La identificación de los factores pronósticos y la respuesta temprana a la QT permiten clasificar a los pacientes en tres grupos de riesgo (riesgo bajo, intermedio y alto) y aplicar tratamientos de distinta intensidad a cada uno de ellos (3).

El tratamiento se compone de cuatro fases, fase de inducción y fase de post-inducción que a su vez se divide en la fase de consolidación, intensificación y mantenimiento. La QT de la fase de inducción es común a todas las fases de riesgo mientras que la intensidad de las restantes fases varía en función del grupo de riesgo.

Las fases de la QT se dividen en (7):

-QT de inducción: es la QT inicial intensiva que se administra para erradicar el clon leucémico e inducir remisión.

-QT post-inducción: es una QT adicional que se administra tras conseguir la remisión en un intento mayor de erradicar las células leucémicas residuales aunque indetectables. Esta fase a su vez se divide en:

a) Consolidación: Implica repetidos ciclos con los mismos fármacos a la misma o similares dosis a las utilizadas para inducir la remisión, que se dan enseguida una vez se haya conseguido ésta. Esta fase suele necesitar hospitalización.

b) Intensificación: Ciclos intensivos de fármacos que se administran a dosis altas para sacar partido de su relación dosis-respuesta de pendiente pronunciada o de fármacos que supuestamente no tengan resistencia cruzada. La intensificación se administra pronto una vez conseguida la remisión y también necesita hospitalización a largo plazo.

c) Mantenimiento: Dosis bajas de fármacos diseñadas para ser administradas en régimen ambulatorio durante meses, hasta años.

### **2.2.3.1. Principales fármacos utilizados en el tratamiento de LLA**

Los principales fármacos utilizados para el tratamiento de la LLA en el niño son: vincristina, metotrexato, asparraginasa, citarabina, mercaptopurina y daunorrubicina, entre otros.

Estos antineoplásicos se pueden clasificar en antimetabolitos (metotrexato, citarabina y mercaptopurina) y en productos naturales (vincristina, asparraginasa y daunorrubicina).

A) Antimetabolitos: metotrexato, citarabina y mercaptopurina. Son un grupo de compuestos de bajo peso molecular que ejercen su efecto en virtud de su semejanza estructural o funcional con los metabolitos naturales implicados en la síntesis de ácidos nucleicos. La célula los confunde con el metabolito normal, por lo que o bien inhiben enzimas críticas implicadas en la síntesis de ácidos nucleicos o bien se incorporan al ácido nucleico y alteran la información genética. Ambos mecanismos conducen a la inhibición de la síntesis de ácido desoxirribonucleico (ADN) y en último término, a la muerte celular. Debido a su efecto fundamental

sobre la síntesis de ADN, los antimetabolitos son más activos en las células que están en crecimiento activo y muy específicos de la fase del ciclo celular (7).

El mecanismo de acción de estos principios activos es (7):

- a) Metotrexato: En un análogo del ácido fólico que inhibe la enzima dihidrofolato reductasa. Esta inhibición bloquea la producción de N-metilentetrahidrofolato reducido, coenzima en la síntesis de ácido timidílico. También afecta a otros procesos metabólicos en los que se transfieren fragmentos monocarbonados pero, en lo que se refiere a la acción citotóxica del metotrexato, esto tiene menos importancia.
- b) Citarabina: Es un análogo de la pirimidina e inhibe enzimas críticas necesarias para la síntesis de ácidos nucleicos y pueden llegar a incorporarse en el ADN y en el ácido ribonucleico (ARN).
- c) Mercaptopurina: Es un análogo de la purina. Está demostrado que interfiere con las interconversiones normales de las purinas y por ello, con la síntesis de ADN y ARN.

B) Productos naturales: vincristina, asparraginasa y daunorrubicina. Los compuestos que integran este grupo no se clasifican por su actividad sino por ser derivados de origen natural: provienen de productos de plantas, productos de fermentación de distintas especies de *Streptomyces* (hongos de tierra) y productos bacterianos.

El mecanismos de acción de estos principios activos es (7):

- a) Vincristina: Es un antimitótico que principalmente actúa sobre las proteínas microtubulares, lo que produce detención de la metafase e inhibición de la mitosis.
- b) Asparraginasa: Es una enzima que cataliza la hidrólisis de asparragina a ácido aspártico y amonio y priva selectivamente a las células malignas de un aminoácido esencial para su supervivencia.

- c) Daunorrubicina: Es un antibiótico que produce la ruptura del ADN dependiente de topoisomerasa II y se intercalan en el ADN de doble hélice.

### **2.3. Reacciones Adversas**

Los citostáticos estudiados en esta revisión producen una gran cantidad e importantes reacciones adversas (RA) en el niño que pueden afectar gravemente a su salud por lo que es importante conocer que es una RA y los diferentes tipos.

#### **2.3.1. Definición**

Se define RA como cualquier reacción nociva, indeseable, que se presenta con las dosis normalmente utilizadas en el hombre, para tratamiento, profilaxis o diagnóstico de una enfermedad (8).

La toxicidad de los fármacos es muy compleja y, con frecuencia, difícilmente valorable por la cantidad de factores que intervienen en su producción, modo de aparición, duración y gravedad de las RA. En efecto, éstas pueden:

- a) Aparecer inmediatamente después de iniciado el tratamiento, a lo largo de la administración o después de suspendida la mediación.
- b) Ser muy frecuentes o poco frecuentes.
- c) Ser evitadas mediante un ajuste fino de la dosis o ser inseparables de la acción terapéutica.
- d) Ser expresión de una dosis terapéutica o aparecer sólo con dosis supraterapéuticas, por sobredosificación.
- e) Ser triviales, graves o incluso mortales.

Es muy difícil asegurar la incidencia de su aparición, ya que pueden pasar inadvertidas, no porque no se manifiesten sino porque no atraen la atención del médico o del paciente; otras veces, por el contrario, pueden estar sobrevaloradas, ya que incluso un placebo puede llegar a originar RA (8).

Los mecanismos implicados en las RA son (9):

- Farmacéuticos: Relacionados con la cantidad del medicamento y su velocidad de absorción.
- Farmacocinéticos: Relacionados con el curso temporal del fármaco en el organismo.
- Farmacodinámicos: Incremento de la sensibilidad del fármaco en el órgano o tejido diana.
- Inmunológicos: Relacionados con el metabolismo del fármaco, el cual puede generar moléculas inmunológicamente reactivas.

### **2.3.2. Tipos de Reacciones Adversas**

Las RA se pueden clasificar según el mecanismo productor, el tiempo de aparición, según causalidad y otras clasificaciones.

#### **2.3.2.1. Clasificación según el mecanismo productor**

Las formas en que los medicamentos producen efectos adversos son muy variadas, razón por la cual resulta muy difícil realizar una clasificación que abarque todos los posibles mecanismos productores. Una de las clasificaciones utilizadas es la siguiente (9):

- Tipo A (*augmented*): Reacciones debidas a un efecto exagerado, pero en general esperado dentro del espectro de acciones del fármaco. Su intensidad suele relacionarse con la dosis administrada, siendo su tratamiento, junto a medidas sintomáticas en los casos graves, el ajuste posológico correcto. Como ejemplos típicos pueden señalarse la hipoglucemia secundaria al uso de fármacos anticoagulantes, etc. Normalmente poseen una incidencia (alrededor del 80%) y una morbilidad elevadas, mientras que su mortalidad es relativamente baja.
- Tipo B (*bizarre*): Reacciones que no son previsibles del conocimiento de las acciones farmacológicas del medicamento. No están relacionadas con la dosis administrada y se deben a ciertas características que presenta el paciente. Aparecen en un bajo

porcentaje de pacientes, pero cuando lo hacen se asocian con una alta mortalidad. Ejemplos de estas reacciones son las reacciones anafilácticas a la penicilina o los cuadros de hemólisis que aparecen en personas con déficit de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa, cuando reciben fármacos de carácter oxidante (sulfamidas, primaquina, etc)

- Tipo C (*chronic*): Reacciones debidas a una larga exposición al medicamento, incluyendo cambios adaptativos (tolerancia a fármacos) o la nefropatía por analgésicos, así como la insuficiencia corticosuprarrenal de rebote al suspender los corticoides.
- Tipo D (*delayed*): Son reacciones diferidas en el tiempo, entre las que se incluyen la carcinogénesis y la teratogénesis.

### 2.3.2.2. Clasificación según tiempo de aparición

Las RA según tiempo de aparición se clasifican en (8):

- Inmediata: Comienzo en horas o días.
- Temprana: Comienzo en días o semanas.
- Diferida: Comienzo en semanas o meses.
- Tardía: Comienzo en meses o años.

### 2.3.2.3. Clasificación según causalidad

Cuando se evalúa un efecto adverso, existe una gran dificultad para establecer si hay una relación causal entre un episodio clínico y el fármaco sospechoso. Una de las clasificaciones utilizadas es la siguiente (9):

- Definitiva: La reacción presenta una secuencia temporal razonable con respecto a la administración del fármaco, o los niveles del fármaco se han determinado en los fluidos corporales o tejidos, y sigue un patrón de respuesta conocido para ese fármaco que se confirma con su suspensión y reaparece con la reexposición.
- Probable: La reacción presenta una reacción temporal razonable con respecto a la administración del fármaco, sigue un patrón de

respuesta conocido para ese fármaco y se confirma con su suspensión y no puede ser explicado por la situación clínica del paciente.

- Posible: La reacción presenta una secuencia temporal razonable con respecto a la administración del fármaco, que sigue un patrón de respuesta conocido para ese fármaco, aunque podría explicarse por la situación clínica del paciente o por otros fármacos administrados.
- Condicional: La reacción presenta una secuencia temporal razonable con respecto a la administración del fármaco, pero no sigue un patrón de respuesta conocido para ese fármaco y podría explicarse de manera razonable por el estado clínico del paciente.
- Dudosa: La reacción no cumple ninguno de los criterios anteriores.

#### **2.3.2.4. Otras clasificaciones**

Existen otros tipos de clasificaciones de RA como por ejemplo los Criterios Terminológicos Comunes de Acontecimientos Adversos (CTCAE).

El programa de evaluación del tratamiento del cáncer (CTEP) del Instituto Nacional del Cáncer (NCI) desarrolló los criterios de toxicidad comunes (CTC) con el objetivo de proporcionar una terminología estándar para los informes de acontecimientos adversos observados en ensayos clínicos sobre el cáncer, patrocinados por el NCI. Los CTC han sido adoptados ampliamente en todo el mundo y, tras la introducción de nuevos agentes y la identificación de nuevos acontecimientos adversos, muchos grupos han agregado criterios suplementarios (10).

En este sistema, los efectos adversos han sido agrupados en categorías definidas en función de su fisiopatogenia, de la anatomía o de ambas. En este modelo se considera un efecto adverso cualquier signo, síntoma, resultado de laboratorio o enfermedad no esperado y de repercusión desfavorable, asociado en forma temporal con un tratamiento o procedimiento, que puede estar o no estar relacionado con esas

intervenciones. Cada evento adverso es una representación puntual de un evento específico, que resulta apropiado para el análisis científico.

El grado hace referencia a la magnitud de los eventos adversos. En la versión 3.0 del CTCAE se propone una estratificación en cinco grados; se advierte que el grado 5 (mortalidad) no es apropiado para algunos de estos eventos adversos, por lo cual, en esos casos, no forma parte de las opciones de clasificación (10).

- ✓ Grado 1: Efecto adverso leve.
- ✓ Grado 2: Efecto adverso moderado.
- ✓ Grado 3: Efecto adverso grave.
- ✓ Grado 4: Efecto adverso con riesgo de mortalidad o de discapacidad.
- ✓ Grado 5: Muerte asociada con un efecto adverso.

#### **2.4. Papel de la Enfermería Pediátrica en Oncología**

Cuando se decide el ingreso de un niño diagnosticado de cáncer, la enfermera tiene un gran papel como parte integrante del equipo que atenderá al paciente; debe estar presente en el momento de la entrevista médica a los padres para conocer la información que se les da y reforzarla o aclarar dudas, ya que a pesar de la gran cantidad de información que van a recibir por parte del equipo médico, debido al grado de angustia y miedo que a menudo padecen es necesario repetirles varias veces estas mismas explicaciones (11).

La enfermedad del cáncer y su tratamiento producen una serie de consecuencias cuya resolución está basada en las acciones enfermeras. El niño se ve sometido a tratamientos específicos y técnicas que afectan en mayor o menor medida en la satisfacción o alteración de sus necesidades básicas, por lo que la preparación de los pacientes previa a los procedimientos es de gran importancia ya que disminuye su ansiedad, promueve su cooperación, refuerza su capacidad de aguante y les enseña recursos nuevos y potencia su sensación de dominio durante el episodio potencialmente estresante (11).

Todos los tratamientos específicos persiguen un objetivo general que es el de destruir toda la masa tumoral posible evitando la lesión de células parenquimatosas normales de los tejidos, pero ninguno de ellos está exento de efectos colaterales indeseables, por lo que las enfermeras al cuidado de estos pacientes necesitan tener conocimiento detallado de dichos efectos y de la toxicidad, a fin de administrar dichos tratamientos con la máxima garantía de seguridad y ser capaces de observar los efectos secundarios y colaborar eficazmente en la asistencia a los pacientes. Por lo tanto, el personal de enfermería debe tener los conocimientos específicos sobre la normativa y manipulación de los tratamientos y los efectos secundarios que producen y para ello deben de seguir las siguientes recomendaciones (11):

1. Comprobar el consentimiento informado de los padres o tutores para su administración, en el caso de niños pequeños o que no esté en condiciones de decidir.
2. Conocimiento de la incidencia y evolución de la toxicidad más importante.
3. Comprobar si el tratamiento produce síntomas de náuseas o vómitos.
4. Comprobación de la dosis y límites de seguridad de la misma.
5. Comprobar si en la unidad se dispone de los distintos antídotos para tratar extravasación producida por el tratamiento antitumoral.
6. Vías de eliminación y corrección de dosis en presencia de alteraciones de los órganos de excreción y/o metabolismo de fármacos.
7. Formas y pautas de reducción de dosis, en presencia de excesiva toxicidad.
8. Conocer antes de la administración la forma en que debe estar diluido el fármaco.
9. Elección de la vía de administración adecuada y segura.
10. Observación y control riguroso del lugar de venopunción.

### **3. PREGUNTA DE ESTUDIO**

Como hemos visto en la introducción de este trabajo, el cáncer infantil es la segunda causa de muerte infantil por detrás de los accidentes. La LLA es el cáncer más frecuente en la edad pediátrica y para combatir esta enfermedad, entre otras estrategias se administran fármacos citostáticos que producen una gran cantidad de RA en los niños tras su administración.

La enfermería tiene un papel muy importante a la hora de administrar estos fármacos por lo que es indispensable que el profesional sanitario conozca las posibles RA que puedan aparecer durante el tratamiento para detectarlas lo antes posible y también para informar a los pacientes y familiares.

Por lo tanto, la pregunta de estudio que nos hemos planteado en este Trabajo de Fin de Grado (TFG) es:

1. ¿Cuáles son las principales RA observadas en el tratamiento con citostáticos en la LLA infantil?

### **4. METODOLOGÍA**

Para responder a la pregunta formulada vamos a realizar una búsqueda bibliográfica en las principales bases de datos científicas: Pubmed, Scopus y Scielo.

#### **4.1. Criterios de Inclusión y Exclusión**

Para realizar esta revisión se han utilizado determinados criterios de inclusión y de exclusión.

Los criterios de inclusión fueron:

- Artículos en los que los pacientes fueran de edad pediátrica con diagnóstico de LLA a tratamiento con quimioterapia.
- Artículos publicados en los últimos 16 años.
- Ensayos clínicos.
- Idiomas: español e inglés.

Los criterios de exclusión fueron:

- Artículos en los que los pacientes fueran adultos.
- Revisiones bibliográficas.
- Artículos publicados anteriores al año 2000.
- Aquellos que no responden a la pregunta de estudio formulada.
- Estudios básicos de los citostáticos.

## **4.2. Búsqueda bibliográfica**

La búsqueda bibliográfica se ha realizado en 3 de las principales bases de datos y una vez seleccionados los artículos se ha buscado el factor de impacto en *Journal Citation Report* (JCR) y *Scimago Journal Ranking* (SJR) de las revistas donde fueron publicados.

### **4.2.1. Búsqueda de artículos en Pubmed**

El sistema de búsqueda Pubmed es un proyecto desarrollado por la *National Center for Biotechnology Information* (NCBI) en la *National Library of Medicine* (NLM). Permite el acceso a bases de datos bibliográficas compiladas por la NLM: MEDLINE, PreMEDLINE (citas enviadas por los editores), Genbak y Complete Genoma. Medline contiene sub-bases: AIDS, Bioethics, Cancer, Complementary Medicine, Core Clinical Journals, Dental Journals, Nursing Journals, PubMed Central. MEDLINE es la base de datos más importante de la NLM abarcando los campos de la medicina, oncología, enfermería, odontología, veterinaria, salud pública y ciencias preclínicas. Actualmente contiene más de 15 millones de referencias bibliográficas de artículos de revistas desde el año 1960, provenientes de 4.800 revistas internacionales de ciencias de la salud (datos 2006).

Se realizaron diferentes búsquedas en esta base de datos:

→Primera búsqueda:

La primera búsqueda se realizó el 28-1-16 y los términos utilizados fueron: *Vincristine/adverse effects* AND *child* AND *leukemia*. Para acotar la búsqueda se utilizaron los siguientes filtros:

- ✓ Años: 10 years.
- ✓ Idioma: español e inglés.
- ✓ Estudios en humanos.

Con estos criterios se han encontrado un total de 68 resultados de los cuales una vez leídos los resúmenes hemos elegido 5 artículos (Tabla II).

Autor	Título	Año	Revista	Factor de Impacto	
				JCR	SJR
<b>Smith et al (12)</b>	Patterns and severity of vincristine-induced peripheral neuropathy in children with acute lymphoblastic leukemia	2015	Journal of Peripheral Nervous System	2,758	0,916
<b>Yang et al (13)</b>	Clinical Analysis of Adverse Drug Reactions between Vincristine and Triazoles in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia	2015	Medical Science Monitor	1,433	0,473
<b>Anghelescu et al (14)</b>	Neuropathic Pain during Treatment for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia	2011	Pediatric Blood and Cancer	2,386	1,120
<b>Schie et al (15)</b>	Effect of azole antifungal therapy on vincristine toxicity in childhood acute lymphoblastic leukaemia	2011	Journal of Antimicrobial Chemotherapy	5,313	1,983
<b>Visitsunthorn et al (16)</b>	Immediate Type Hypersensitivity to Chemotherapeutic Agents in Pediatric Patients	2009	Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology	0,971	0,424

Tabla II: Artículos seleccionados tras la primera búsqueda en Pubmed.

→ Segunda búsqueda:

La segunda búsqueda se realizó el mismo día que la primera y los términos utilizados fueron: *methotrexate/adverse effects/toxicity AND leukemia AND children*. Para acotar la búsqueda se utilizaron los siguientes filtros:

- ✓ Años: 10 years.
- ✓ Idiomas: español e inglés.
- ✓ Estudios en humanos.

Con estos criterios se han encontrado un total de 143 resultados de los cuales una vez leídos los resúmenes hemos elegido 1 artículo (Tabla III).

Autor	Título	Año	Revista	Factor de impacto	
				JCR	SJR
<b>Inaba et al (17)</b>	Clinical and radiological characteristics of methotrexate-induced acute encephalopathy in pediatric patients with cancer	2008	Annals of Oncology	7,040	3,138

Tabla III: Artículos seleccionados tras la segunda búsqueda en Pubmed.

→ Tercera búsqueda:

La tercera búsqueda se realizó el 2-2-16 y los términos utilizados fueron: *mucositis AND child AND leukemia*. Para acotar la búsqueda se utilizaron los siguientes filtros:

- ✓ Años: 10 years.
- ✓ Idiomas: español e inglés.
- ✓ Estudios en humanos.

Con estos criterios se han encontrado un total de 17 resultados de los cuales una vez leídos los resúmenes hemos elegido 1 artículo (Tabla IV)

Autor	Título	Año	Revista	Factor de Impacto	
				JCR	SJR
<b>Hoed et al (18)</b>	Genetic and metabolic determinants of methotrexate-induced mucositis in pediatric acute lymphoblastic leukemia	2014	The Pharmacogenomics Journal	4,229	1,388

Tabla IV: Artículos seleccionados tras la tercera búsqueda en Pubmed.

→ Cuarta búsqueda:

La cuarta búsqueda se realizó el mismo día que la tercera y los términos utilizados fueron: *asparaginase/adverse effects/toxicity AND child AND leukemia*. Para acotar la búsqueda se utilizaron los siguientes filtros:

- ✓ Años: 10 years.
- ✓ Idiomas: español e inglés.
- ✓ Estudios en humanos.
- ✓ Clinical trial.

Con estos criterios se han encontrado un total de 31 resultados de los cuales una vez leídos los resúmenes hemos elegido 2 artículos (Tabla V).

Autor	Título	Año	Revista	Factor de Impacto	
				JCR	SJR
<b>Bhojwani et al (19)</b>	Severe Hypertriglyceridemia During Therapy For Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia	2014	European Journal of Cancer	5,417	2,183
<b>Henriksen et al (20)</b>	PEG-Asparaginase Allergy in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia in the NOPHO ALL2008 Protocol	2014	Pediatric Blood and Cancer	2,386	1,120

Tabla V: Artículos seleccionados tras la cuarta búsqueda en Pubmed.

→ Quinta búsqueda:

La quinta búsqueda se realizó el 10-2-16 y los términos utilizados fueron: *stomatitis* AND *child* AND *leukemia*. Para acotar la búsqueda se utilizaron los siguientes filtros:

- ✓ Años: 10 years.
- ✓ Idiomas: español e inglés.
- ✓ Estudios en humanos.

Con estos criterios se han encontrado un total de 31 resultados de los cuales una vez leídos los resúmenes hemos elegido 1 artículo (Tabla VI).

Autor	Título	Año	Revista	Factor de Impacto	
				JCR	SJR
<b>Santos de Faria et al (21)</b>	Seroprevalence of herpes virus associated with the presence and severity of oral mucositis in children diagnosed with acute lymphoid leukemia	2013	Jouranal of Oral Pathology and Medicine	1,926	0,698

Tabla VI: Artículos seleccionados tras la quinta búsqueda en Pubmed.

Por lo tanto, tras 5 búsquedas se han seleccionado 10 artículos cuyo factor de impacto medio es de 4,23 en JCR y de 1,70 en SJR.

#### 4.2.2. Búsqueda de artículos en Scopus

Scopus es una base de datos bibliográfica de resúmenes y citas de artículos de revistas científicas. Cubre aproximadamente 18.000 títulos de más de 5.000 editores internacionales, incluyendo la cobertura de 16.500 revistas revisadas por pares de las áreas de ciencias, tecnología, medicina y ciencias sociales, incluyendo artes y humanidades.

Se realizaron diferentes búsquedas en esta base de datos:

→Primera búsqueda:

La primera búsqueda se realizó el 16-2-16 y los términos utilizados fueron: *side effects* AND *chemotherapy* AND *child*. Para acotar la búsqueda se utilizaron los siguientes filtros:

- ✓ Años: entre 2000 y 2016.
- ✓ Área: *pharmacology, toxicology and pharmaceuticals*.

Con estos criterios se han encontrado un total de 154 resultados de los cuales una vez leídos los resúmenes hemos elegido 1 artículo (Tabla VII)

Autor	Título	Año	Revista	Factor de Impacto	
				JCR	SJR
<b>Langerová et al (22)</b>	Adverse Drug Reactions Causing Hospital Admissions in Childhood: A Prospective, Observational, Single-Centre Study	2014	Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology	2,377	0,634

Tabla VII: Artículos seleccionados tras la primera búsqueda en Scopus.

→Segunda búsqueda:

La segunda búsqueda se realizó el mismo día que la primera y los términos utilizados fueron: *side effects AND chemotherapy AND leukemia AND children*. Para acotar la búsqueda se utilizaron los siguientes filtros:

- ✓ Años: entre 2000 y 2016.
- ✓ Área: *nursing*.

Con estos criterios se han encontrado un total de 9 resultados de los cuales una vez leídos los resúmenes hemos elegido 2 artículos (Tabla VIII)

Autor	Título	Año	Revista	Factor de Impacto	
				JCR	SJR
<b>Sitairesmi et al (23)</b>	Chemotherapy-Related Side Effects in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia in Indonesia: Parental Perceptions	2009	Journal of Pediatric Oncology Nursing	0,903	0,463
<b>Genc et al (24)</b>	Impact of Effective Nursing Interventions to the Fatigue Syndrome in Children Who Receive Chemotherapy	2008	Cancer Nursing	1,966	0,756

Tabla VIII: Artículos seleccionados tras la segunda búsqueda en Scopus.

Con los mismos términos se realizó una búsqueda pero con diferentes filtros:

- ✓ Años: entre 2000 y 2016.
- ✓ Área: *medicine*.

Con estos criterios se han encontrado un total de 585 resultados de los cuales una vez leídos los resúmenes hemos elegido 1 artículos (Tabla IX).

Autor	Título	Año	Revista	Factor de Impacto	
				JCR	SJR
<b>Martinez-Cayuelas et al (25)</b>	Complicaciones neurológicas en población infantil con leucemia	2015	Revista de neurología	0,830	0,257

Tabla IX: Artículos seleccionados tras la tercera búsqueda en Scopus.

→Tercera búsqueda:

La tercera búsqueda se realizó el 17-2-16 y los términos utilizados fueron: *asparaginasa AND leukemia AND children*. Para acotar la búsqueda se utilizaron los siguientes filtros:

- ✓ Años: entre el 2000 y 2016

Con estos criterios se han encontrado un total de 2 resultados de los cuales una vez leídos los resúmenes hemos elegido 1 artículo (Tabla X)

Autor	Título	Año	Revista	Factor de Impacto	
				JRC	SJR
<b>Kyonen et al (26)</b>	Reacciones adversas a L-asparaginasa en pacientes con leucemia linfoblástica aguda	2006	Revista médica de Chile	-	0,173

Tabla X: Artículos seleccionados tras la tercera búsqueda en Scopus.

→Cuarta búsqueda:

La cuarta búsqueda se realizó el 18-2-16 y los términos utilizados fueron: *cytarabine AND leukemia AND children*. Para acotar la búsqueda se utilizaron los siguientes filtros:

- ✓ Años: entre 2000 y 2016.
- ✓ Área: *nursing*.

Con estos criterios se han encontrado un total de 20 resultados de los cuales una vez leídos los resúmenes hemos elegido 1 artículo (Tabla XI).

Autor	Título	Año	Revista	Factor de Impacto	
				JCR	SJR
<b>Cheng et al (27)</b>	An oral care protocol intervention to prevent chemotherapy-induced oral mucositis in pediatric cancer patients: a pilot study	2002	European Journal of Oncology Nursing	1,426	0,662

Tabla XI: Artículos seleccionados tras la cuarta búsqueda en Scopus.

Por lo tanto, tras 4 búsquedas hemos seleccionado 6 artículos con un factor de impacto medio de 1.25 en JCR y de 0.49 en SJR.

#### 4.2.3. Búsqueda de artículos en Scielo

Es un proyecto de biblioteca electrónica, iniciativa de la Fundación para el Apoyo a la Investigación del Estado de São Paulo, Brasil (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo - FAPESP) y del Centro

Latinoamericano y del Caribe de Información en Ciencias de la Salud, que permite la publicación electrónica de ediciones completas de las revistas científicas mediante una plataforma de software que posibilita el acceso a través de distintos mecanismos, incluyendo listas de títulos y por materia, índices de autores y materias y un motor de búsqueda.

Se realizaron diferentes búsquedas en esta base de datos:

→ Primera búsqueda:

La primera búsqueda se realizó el 22-2-16 y los términos utilizados fueron: leucemia AND infantil.

Con estos criterios se han encontrado un total de 69 resultados de los cuales una vez leídos los resúmenes hemos elegido 2 artículos (Tabla XII)

Autor	Título	Año	Revista	Factor de Impacto	
				JCR	SJR
<b>Palma R. et al (28)</b>	Hiperglicemia en niños con leucemia linfoblástica aguda en tratamiento con L-asparaginasa	2013	Revista chilena de pediatría	-	0,124
<b>Zapata-Tarrés et al (29)</b>	Análisis de la atención de las complicaciones durante el tratamiento de niños con leucemia linfoblástica aguda	2012	Boletín Médico del Hospital Infantil de México	-	0,111

Tabla XII: Artículos seleccionados tras la primera búsqueda en Scielo.

→ Segunda búsqueda:

La segunda búsqueda se realizó el 23-2-16 y los términos utilizados fueron: quimioterapia AND niños.

Con estos criterios se han encontrado un total de 78 resultados de los cuales una vez leídos los resúmenes hemos elegido 1 artículo (Tabla XIII)

Autor	Título	Año	Revista	Factor de Impacto	
				JCR	SJR
<b>Rueda et al (30)</b>	La neutropenia severa febril en niños con cáncer. Estudio descriptivo en el Hospital Universitario de Santander	2010	-	-	-

Tabla XIII: Artículos seleccionados tras la segunda búsqueda en Scielo.

→ Tercera búsqueda:

La tercera búsqueda se realizó el 23-2-16 y los términos utilizados fueron: mucositis AND niños.

Con estos criterios se han encontrado un total de 6 resultados de los cuales una vez leídos los resúmenes hemos elegido 1 artículo (Tabla XIV)

Autor	Título	Año	Revista	Factor de Impacto	
				JCR	SJR
<b>Rodriguez M. et al (31)</b>	Estudio Comparativo: Prevalencia Patologías Bucales en Pacientes Pediátricos Oncológicos 1997-2007	2010	International Journal of Odontomatology	-	-

Tabla XIV: Artículos seleccionados tras la tercera búsqueda en Scielo.

Por lo tanto, tras 3 búsquedas hemos seleccionado 4 artículos de los cuales no hemos encontrado el factor de impacto en JCR y en SJR sólo dos artículos con un factor medio de 0,11.

El factor de impacto medio de las revistas dónde se publicaron los artículos analizados fue de 2,757 en JCR y de 0,923 en SJR y tras las búsquedas realizadas se han descartado 1.193 artículos ya que cumplían los siguientes criterios de exclusión:

- Artículos con pacientes adultos.
- Artículos donde no se tratara la LLA con quimioterapia.
- Artículos que trataran LMA.
- Artículos donde no se estudiaran las reacciones adversas principalmente.
- Artículos que observaran las RA pero no fueran ensayos clínicos.

## 5. RESULTADOS

Tras la realización de la búsqueda bibliográfica en las diferentes bases de datos, se han seleccionado un total de 20 artículos publicados en 13 países diferentes, entre ellos EE.UU n=5 (12, 14, 15, 17, 19), Chile n=3 (26, 28, 31), China n=2 (13, 27), España n=1 (25), Colombia n=1 (30), México n=1 (29), Brasil n=1 (21), Países Nórdicos n=1 (20), Países Bajos n=1 (18), República Checa n=1 (22), Indonesia n=1 (23), Tailandia n=1 (16) y Turquía n=1 (24).

## 5.1. Resumen de los artículos

### 5.1.1. Resumen del artículo publicado por Martínez-Cayuelas *et al*, 2015

El objetivo del estudio titulado “Complicaciones neurológicas en población infantil con leucemia” fue describir la frecuencia y características de las complicaciones neurológicas (CN) en pacientes con LLA y leucemia mieloide aguda (LMA), e identificar los factores asociados a su presencia, la tasa de morbilidad neurológica y la supervivencia (25).

Este estudio retrospectivo de las CN presentes durante el tratamiento y seguimiento de los pacientes diagnosticados de LLA y LMA fue llevado a cabo desde el año 1997 hasta 2012 en la unidad de oncohematología infantil del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca en Murcia y para ello se seleccionaron un total de 164 pacientes diagnosticados de LLA y LMA aunque en 7 casos no fue posible la recogida completa de los datos por lo que se han excluido del análisis. Del total de pacientes, un 53% fueron varones, 113 menores de 6 años y 44 mayores de 6 años. Respecto al diagnóstico, el 83% han sido diagnosticados de LLA, y el 17% de LMA. Los fármacos administrados fueron metotrexato, citarabina, asparraginas, ciclosporina y vincristina.

Los pacientes se dividieron en 2 grupos:

Grupo I: sin infiltración del SNC al diagnóstico.

Grupo II: con infiltración del SNC al diagnóstico.

De los 149 pacientes diagnosticados del grupo I, 22 presentaron CN a lo largo de su tratamiento o seguimiento, lo que supone un 14% de los pacientes. La mayoría de las RA se han presentado durante la fase de inducción (43%), mientras que en la fase de consolidación (17%) y mantenimiento (13%) la incidencia fue menor.

Las manifestaciones neurológicas más frecuentemente encontradas han sido, en orden de frecuencia:

- ✓ Neuropatías: estas suponen el 31% de todas las CN. La mayoría han presentado clínicas como dolor y debilidad de los miembros

inferiores y algunos también dolor mandibular. Todas ellas asociadas a vincristina.

- ✓ Alteración del nivel de conciencia: estas suponen el 27% de todas las CN y es atribuida en la mayoría de los pacientes al tratamiento farmacológico, sobre todo con asparraginas y también con metotrexato.
- ✓ Crisis convulsivas: suponen el 22% de todas las CN y cuyas causas identificadas han sido diversas: hemorragia subdural derecha, retraso en la eliminación de metotrexato intravenoso y síndrome febril asociado.
- ✓ Cefaleas: suponen el 12% de todas las CN y todos los pacientes han presentado un grado III del NCI.
- ✓ Otros: un paciente presentó miopatía de grado III con alteración de la marcha. Otro presentó un trastorno depresivo y otro, ataxia y alteración de la percepción de la distancia de los objetos.

No hubo diferencias significativas en cuanto a la presencia de CN en los tipos de leucemia pero si se ha hallado una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos de edad, encontrando más CN en menores de 6 años (58% frente a 43%). Respecto al fallecimiento asociado a las CN, no se han dado casos.

En conclusión, los autores creen necesario remarcar la importancia del diagnóstico y tratamiento precoz de las CN agudas, ya no por la gravedad en el momento inicial sino también por las posibles secuelas a largo plazo que se pueden derivar de ellas. Las CN son frecuentes en los pacientes con leucemia aguda. El conocimiento de los factores relacionados con la aparición de CN facilita su diagnóstico precoz y su prevención y permite una mejor atención a estos pacientes y su entorno.

### **5.1.2. Resumen del artículo publicado por Smith *et al*, 2015**

Los objetivos del estudio titulado "*Patterns and severity of vincristine-induced peripheral neuropathy in children with acute lymphoblastic leukemia*" fueron (12):

-Describir la incidencia y gravedad de neuropatía periférica inducida por vincristina.

-Describir la relación entre la dosis y la neuropatía periférica inducida por vincristina.

-Analizar los predictores de la neuropatía periférica inducida por vincristina más graves cuando se evalúan durante los 12 primeros meses de tratamiento.

Para ello se llevó a cabo el estudio con 128 niños con diagnóstico reciente de LLA en 4 centros médicos de Indianapolis, Michigan, Nashville y Washington. Los pacientes presentaban edades comprendidas entre 1-18 años y recibieron vincristina como tratamiento y fueron evaluados para la neuropatía periférica y el dolor al inicio del estudio y durante el primer año de tratamiento cada día tras la administración de vincristina.

La neuropatía periférica relacionada con la vincristina se evaluó mediante la escala de puntuación total de neuropatía (TNS) y la escala de Balis pediátrica de neuropatía periférica. Mientras que el dolor asociado se midió mediante la escala de caras.

En el estudio solo se incluyeron los datos de los niños que podrían proporcionar completas puntuaciones del TNS. Esta escala valora los siguientes ítems: parestesias, entumecimiento, dolor neuropático, fiebre, vibración, fuerza, reflejos, y neuropatía autonómica y craneal.

De un total de 1.539 evaluaciones llevadas a cabo en 128 niños en su primer año de tratamiento, solo 109 fueron capaces de proporcionar una puntuación total. De todas estas evaluaciones, en función del sexo el 47% eran niños y el 53% eran niñas, y la mayoría en caucásicos (88%) y no hispanos (78%) con una edad media de 7,5 años.

Durante el primer año de tratamiento el 78% de los niños que proporcionaron las puntuaciones completas de TNS desarrollaron neuropatía periférica relacionada con vincristina y según la escala de caras aproximadamente el 44% reportó dolor asociado a la vincristina y la intensidad fue leve en la mayoría de los casos. El dolor era referido en pies, manos, mandíbula, adormecimiento y hormigueo siendo el de los

pies el más severo. No se encontraron diferencias significativas en las puntuaciones basadas en la raza o el género.

Como conclusión, los autores resaltan que la neuropatía periférica relacionada con vincristina fue peor en niños mayores y describen que esto puede estar relacionado con la capacidad para describir los síntomas en comparación con los niños más pequeños que no saben describir bien los síntomas o el tipo de dolor.

### 5.1.3. Resumen del artículo publicado por Yang et al, 2015.

El objetivo del artículo titulado “*Clinical Analysis of Adverse Drug Reactions between Vincristine and Triazoles in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia*” ha sido investigar las RA de los fármacos vincristina y antifúngicos triazólicos (AFT) en niños con LLA (13).

Para ello se llevó a cabo un estudio retrospectivo unicéntrico en el hospital Zhujiang del sur en China con 68 niños diagnosticados de LLA, 39 niños y 29 niñas, con una media de edad de 5 años. Cada paciente fue tratado con vincristina, daunorrubicina o doxorubicina, L-asparaginasa y prednisona o dexametasona, dando un total de 136 casos de tratamientos y en función de la administración o no de AFT se dividen en 4 grupos que se muestra en la Tabla XV:

GRUPO 1	Grupo control sin profilaxis de AFT ni tratamiento (44 casos)
GRUPO 2	Grupo que recibe la solución oral de itraconazol (44 casos)
GRUPO 3	Grupo que recibe fluconazol por vía intravenosa (42 casos)
GRUPO 4	Grupo que recibe voriconazol oral (6 casos)

Tabla XV: Grupos de control.

La media de tiempo transcurrido entre la 1ª dosis de vincristina y la manifestación de RA fue de 20,8 días para el grupo 1, de 8,5 días para el grupo 2, de 18,9 días para el grupo 3 y de 9,2 días para el grupo 4.

En la Tabla XVI se muestran las RA observadas junto con sus respectivos síntomas y el número y porcentaje de pacientes.

RA [n=(%)]	Síntomas	Pacientes [n(%)]
Toxicidad Gastrointestinal n=45 (48,91%)	-Perforación intestinal	n=1 (1,09%)
	-Vómitos	n=25 (21,27%)
	-Hepatitis	n=33 (35,87%)
	-Íleo paralítico	n=34 (39,96%)
	-Estreñimiento y dolor abdominal	n=44 (47,83%)
Neuropatía autónoma n=21 (22,83%)	-Dificultad para orinar	n=5 (5,43%)
	-Hipertensión	n=8 (8,70%)
	-Sudoración excesiva	n=19 (20,65%)
Neuropatía periférica n=29 (31,52%)	-Espasmos musculares	n=4 (4,35%)
	-Artralgia	n=9 (9,78%)
	-Debilidad de las extremidades	n=13 (14,13%)
	-Dolor de espalda	n=16 (17,39%)
Neuropatía craneal n=13 (14,13%)	-Pérdida de visión transitoria	n=2 (2,17%)
	-Ptosis	n=4 (4,35%)
	-Dolor de mandíbula	n=7 (7,61%)
	-Convulsiones	n=8 (8,70%)
Alteraciones electrolíticas (25%)		

Tabla XVI: Reacciones adversas, síntomas y número de pacientes.

Otras RA incluyeron: hiponatremia, hipertensión, dificultad para orinar, sudoración excesiva y dolor de mandíbula.

La incidencia de RA fue mayor en los grupos 2 y 4, es decir, aquellos grupos en los que el antifúngico administrado era itraconazol o voriconazol, respectivamente.

Tras la realización de este estudio, los autores recomiendan evitar el uso de vincristina e itraconazol y en caso de ser inevitable el uso conjunto de estos fármacos deben ser estrechamente monitorizados.

#### 5.1.4. Resumen del artículo publicado por Bhojwani *et al*, 2014.

En el estudio titulado “*Severe hypertriglyceridemia during therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia*” se presenta la prevalencia, se describe el curso y se revisa la gestión de pacientes con hipertrigliceridemia grave y se identifican los factores de riesgo y complicaciones asociadas a esta RA al tratamiento de la LLA (19).

Para ello, 258 niños con diagnóstico reciente de LLA fueron incluidos en el estudio del St. Jude Hospital de investigación infantil en Memphis (EE.UU.).

La terapia se compuso de 3 fases: inducción, consolidación y continuación. Para ello, se utilizaron esteroides y asparraginas y dexametasona en la inducción y prednisona durante la post-inducción.

El perfil lipídico que comprende triglicéridos en suero, colesterol lipoproteína de alta densidad (HDL) y de baja densidad (LDL) se midieron de forma prospectiva en el diagnóstico, al inicio de la inducción y al final de la terapia. En pacientes con hipertrigliceridemia se obtuvieron mediciones adicionales. En cuanto a los datos sobre las características de los pacientes, los detalles de la terapia y gestión de efectos adversos se extrajeron de forma retrospectiva de las historias clínicas y bases de datos del estudio. La edad media fue de 11 años con un rango de 7-18 años. La raza y el género no difirieron entre los que tenían hipertrigliceridemia y los que no. En el momento del diagnóstico, 4 niños eran obesos y 4 tenían sobrepeso.

De los 258 niños, 18 tuvieron al menos un episodio de hipertrigliceridemia grave. 15 pacientes presentaron niveles elevados de triglicéridos basales, 5 niveles elevados de colesterol total basal, 3 niveles aumentados de LDL y todos mostraban una disminución del HDL. Los 18 pacientes que tuvieron episodios aislados de hipertrigliceridemia grave tuvieron síntomas comunes: diarrea (n=7), dolor abdominal (n=6), fatiga (n=6), náuseas (n=5) y cefalea (n=4). Además, un paciente refirió tener visión borrosa transitoria.

Los triglicéridos basales, colesterol total, LDL y HDL en el momento del diagnóstico no influyeron en el desarrollo de hipertrigliceridemia. Mientras que el sobrepeso y la obesidad fueron más frecuentes en niños con hipertrigliceridemia pero la diferencia no fue estadísticamente significativa. Por otra parte, en mayores de 10 años con dosis más altas de asparraginas y dexametasona, se vio aumentado significativamente el riesgo de hipertrigliceridemia.

Como conclusión, los autores recomiendan un seguimiento a largo plazo de los pacientes con antecedentes de hipertrigliceridemia para entender mejor los factores de riesgo relacionados con la terapia adicional.

### 5.1.5. Resumen del artículo publicado por Henriksen *et al*, 2014

El objetivo del estudio titulado “*PEG-asparaginase allergy in children with acute lymphoblastic leukemia in the NOPHO ALL2008 Protocol*” fue describir los aspectos clínicos de la alergia a la asparraginasa pegilada (PEG-asparaginasa) en los niños diagnosticados con LLA tratados según la Sociedad Nórdica de Hematología Pediátrica y Oncología (NOPHO) protocolo ALL2008 (20).

Para llevar a cabo este estudio, se seleccionaron 615 niños de 623 evaluados con edades comprendidas entre 1-17 años con LLA. Estos pacientes recibieron asparraginasa por vía intramuscular excepto en casos de reacciones alérgicas graves donde se administró Erwinase.

Las RA se definieron tal y como se muestra en la Tabla XVII.

<b>Grado 1</b>	Enrojecimiento o erupción transitoria y fiebre medicamentosa <38°C.
<b>Grado 2</b>	Erupción, enrojecimiento, urticaria, disnea y fiebre medicamentosa de 38°C.
<b>Grado 3</b>	Broncoespasmo sintomático con o sin urticaria, alergia con edema/angioedema e hipotensión.
<b>Grado 4</b>	Anafilaxia.
<b>Grado 5</b>	Muerte.

Tabla XVII: Reacciones adversas según grado de severidad.

Otras alergias registradas fueron atópicas (dermatitis atópica, asma, rinitis alérgica y conjuntivitis alérgica), alergia a otros medicamentos y a alimentos.

De los 615 niños incluidos en este estudio, 82 pacientes registraron toxicidad frente a la administración de asparraginasa, pero de estos, 3 fueron registrados erróneamente ya que se sospecha de una reacción a otros fármacos o alimentos dando así un total de 79 pacientes evaluables. De estos 79 pacientes, 2 tuvieron RA (de grado 2 y 3) en la segunda dosis de asparraginasa y se continuó con el tratamiento hasta que se produjeron nuevas reacciones de grado 3 y 4. En otro paciente se produjo una reacción anafiláctica debido a un error a la hora de la administración ya que se administró de forma intravenosa.

Las RA se desarrollaron tras una media de 2 dosis y eran de intensidad moderada. El 92% de los pacientes presentaron RA durante las 5

primeras dosis. Las reacciones de grado 4 se observaron solo en relación con la segunda, tercera y cuarta dosis mientras que las reacciones de grados inferiores se dieron hasta la dosis número 14.

De los 79 pacientes con alergia clínica a PEG-asparaginasa, 74 eran elegibles para recibir Erwinase pero solo 68 la recibieron y de estos 68, cuatro pacientes desarrollaron una reacción alérgica a las 2 horas tras la administración.

Los autores de este estudio señalan la importancia de conocer la gravedad de las RA relacionadas con el tiempo de administración, recomendando que los pacientes permanezcan un mínimo de 2 horas en observación hospitalaria ya que, tal y como demuestran sus resultados, las RA de mayor gravedad se dan en un periodo de tiempo corto tras la administración de asparaginasa.

#### **5.1.6. Resumen del artículo publicado por Hoed *et al*, 2014**

El objetivo del estudio titulado “*Genetic and metabolic determinants of methotrexate-induced mucositis in pediatric acute lymphoblastic leukemia*” fue identificar los determinantes genéticos y metabólicos de la toxicidad de metotrexato en niños (18).

Para ello, los criterios de inclusión fueron niños recién diagnosticados de LLA admitidos en el Erasmus MC-Hospital de niños-Beatrix en Groningen con edades comprendidas entre 1-19 años. Los pacientes seleccionados para el estudio recibieron 4 ciclos de metotrexato, citarabina y prednisolona. Como apoyo al tratamiento se administró leucovorín y bicarbonato de sodio para mantener la orina alcalina. 134 pacientes fueron incluidos con una edad media de 5,3 años de los cuales 70 eran de sexo masculino.

Para evaluar las RA se utilizó una versión ligeramente modificada del sistema de puntuación de criterios de terminología común para efectos adversos del NCI y en cuanto a los determinantes genéticos, se analizaron polimorfismos de nucleótido simple (SNPs) en base a su efecto

documentado sobre la actividad enzimática o asociación con la toxicidad del metotrexato.

Los SNPs incluidos fueron: *MTHFR* (rs1801133 y rs1801131), *MTRR* (rs1801394), *RFC1* (rs1051266), *ABCC2* (rs12826, rs12826 y rs3740065), *ABCC4* (rs1678392, rs2619312, rs7317112, rs9302061, rs95165919 y rs10219913), *SCLO1B1* (rs48651564) y *TPMT* (rs1800462, rs1800460, rs1142345).

Además, se llevaron a cabo determinaciones del nivel de metotrexato en plasma con monitorización de homocisteína plasmática, ácido fólico y folato eritrocitario.

Las RA observadas fueron reacciones de la piel en 9 pacientes, diarrea en 2 pacientes y neurotoxicidad en 2 pacientes. La toxicidad renal aguda ocurrió en un solo paciente y la hepatotoxicidad aguda en 6 pacientes. La mucositis se presentó en el 20% de los pacientes (26 pacientes), siendo más frecuente tras el primer ciclo de metotrexato. La presencia de mucositis no estaba relacionada con la edad, el género, el inmunofenotipo ni con neutropenia o leucopenia.

Diez pacientes realizaron ingresos adicionales en el hospital durante los ciclos de metotrexato debido a mucositis severa (3 niños), náuseas (1 niño), necesidad de transfusión de sangre (2 niños), encefalopatía (1 niño), fiebre (2 niños) y factores desconocidos (1 niño). Durante todo el estudio no se dieron casos de muerte.

En cuanto a los niveles de metotrexato en plasma, no hubo diferencia significativa entre pacientes con y sin mucositis, pero los mayores niveles de folato eritrocitario al inicio del estudio se encontraron en pacientes con mucositis. Por lo tanto, los autores describen que el aumento de folato eritrocitario puede estar relacionado con la posibilidad de desarrollar mucositis.

En cuanto a los determinantes genéticos, todos los genotipos estaban en equilibrio excepto en aquellos sujetos con genotipo natural *ABCC4* (rs7317112/A) que presentaban mucositis con mayor frecuencia que los portadores del alelo G.

En conclusión, la mucositis fue la RA observada más frecuente en pacientes con LLA y esta se produce sobre todo tras el primer ciclo de metotrexato. Además, la aparición de mucositis se asoció con mayores niveles de folato eritrocitorio al inicio del estudio pero no con los niveles basales de metotrexato, la homocisteína o el ácido fólico. En cuanto a los 17 SNPs seleccionados, solo una variante en el gen *ABCC4* (rs7317112A) se asoció con la aparición de mucositis.

#### **5.1.7. Resumen del artículo publicado por Langerová *et al*, 2014**

El objetivo del estudio titulado “*Adverse drug reactions causing hospital admissions in childhood: a prospective, observational, single-centre study*” fue identificar prospectivamente las Reacciones Adversas Medicamentosas (RAM) que causan la hospitalización de los niños y los factores de riesgo y fármacos que participan en ello (22).

Este estudio se llevó a cabo en el Hospital Universitario de Olomouc en la República Checa y para ello se estudiaron todos los niños menores de 19 años ingresados por alguna RA excepto la sobredosis intencionada.

Durante el periodo del estudio hubo un total de 2.903 admisiones, de las cuales 1.664 eran niños y 1.239 niñas. La edad media fue de entre 5,1 a 7,1 años. De los 2.903 pacientes estudiados, 143 ingresos fueron por enfermedades oncológicas (35%), siendo sólo 28 de estos casos causados por RA a la QT. Dieciséis de estos mostraron complicaciones infecciosas, siendo la neutropenia febril (n=12) y la mucositis (n=5) la más frecuente.

La segunda causa de ingreso con más incidencia fue la RA a antibióticos (18%) seguida de las reacciones a inmunosupresores y vacunas (9%), antipiréticos (6%) y glucocorticoides (5%).

Como conclusión los autores describen que los pacientes oncológicos son los más expuestos a fármacos que causan RA como náuseas, vómitos, neutropenia febril y trombocitopenia entre otros y resaltan la importancia de prevenir las RAM evitables para conseguir una buena práctica.

### 5.1.8. Resumen del artículo publicado por Faria *et al*, 2013

El objetivo del artículo titulado “*Seroprevalence of herpes virus associated with the presence and severity of oral mucositis in children diagnosed with acute lymphoid leukemia*” fue evaluar la seroprevalencia de los herpes y la presencia y severidad de la mucositis oral en niños y adolescentes diagnosticados con LLA (21).

Para ello se llevó a cabo un estudio transversal con un total de 92 pacientes diagnosticados con LLA que no recibiesen tratamiento previo y que fueron ingresados posteriormente en el Servicio de Oncología Pediátrica del Instituto de Medicina Integral Profesor Fernando Figueira (IMIP). Todos estos niños fueron sometidos a sesiones de QT con protocolos de tratamiento muy similares utilizando metotrexato como fármaco principal.

Las evaluaciones con respecto a la presencia de mucositis se realizaron de acuerdo con los criterios de toxicidad establecidos por el NCI en la que se definen los distintos grados mostrados en la Tabla XVIII.

<b>GRADO I</b>	No hay presencia de mucositis.
<b>GRADO II</b>	Presencia de eritema de la mucosa o dolor leve. Mínimos síntomas respiratorios que no interfieren funcionalmente.
<b>GRADO III</b>	Presencia de eritema y dolor. Edema, úlceras o pseudomembranas pero el paciente es capaz de comer con la necesidad de una dieta adaptada. Los síntomas respiratorios interfieren funcionalmente.
<b>GRADO IV</b>	Extensas úlceras. Necrosis de los tejidos con espontáneas sangrías significativas. Necesidad de apoyo enteral o parenteral y vida en peligro.
<b>GRADO V</b>	Muerte.

Tabla XVIII: Grados de mucositis.

De los 92 pacientes estudiados en total un 53,3% fueron de sexo masculino y un 46,7% del sexo femenino, con edades comprendidas entre los 2 y los 10 años.

De esos 92 pacientes, 59 presentaron mucositis de grado I en el 7º día y 26 mucositis de grado II en el 7º día y en relación con la presencia de virus del herpes, 59 pacientes presentaron anticuerpos para virus del herpes simple tipo 1 (HSV-1), 57 para virus de Epstein-Barr (EBV) y 75 para citomegalovirus\_ inmunoglobulina M (CMV\_IgM).

Es importante destacar que había un mayor porcentaje de mucositis en presencia del virus pero sin embargo no había diferencia significativa entre la presencia de mucositis en comparación con la cantidad de virus presentes en la población estudiada.

A modo de conclusión con respecto a los efectos tóxicos en la mucosa oral de la QT, los autores relatan que los estudios han relacionado que la administración de esta terapia da comienzo a los efectos entre los días 7 y 10 tras su administración con una recuperación en un tiempo inferior a 2 semanas.

#### **5.1.9. Resumen del artículo publicado por Palma R. *et al*, 2013**

El objetivo del estudio retrospectivo titulado “Hiperglicemia en niños con leucemia linfoblástica aguda en tratamiento con L-asparaginasa” fue describir las características de la hiperglucemia asociada al uso de L-asparaginasa (L-asp) en niños en tratamiento LLA (28).

Este estudio incluyó la revisión de historias clínicas de todos los niños con diagnóstico y tratamiento por LLA ingresados en el centro Valdivia del Programa Infantil Nacional de Drogas Antineoplásicas (PINDA) en Chile donde se les administró como tratamiento L-asp durante la inducción, en la reinducción y en los bloques de recidiva. Se evaluaron las fichas clínicas de todos los pacientes con LLA menores de 14 años de edad al momento del diagnóstico.

Se obtuvieron datos de alteraciones clínicas, tales como polidipsia, poliuria, polifagia y de laboratorio como los valores de glucemia, pruebas de función pancreática y hepática durante el tiempo que el paciente estuvo a tratamiento con L-asp y se seleccionaron aquellas sospechas de RAM y fueron evaluadas según el algoritmo de causalidad del Sistema Español de Farmacovigilancia.

De un total de 102 pacientes, 85 pacientes reunieron los criterios de inclusión. De estos 85, 73 pacientes presentaron episodios de hiperglucemia. La incidencia de los episodios secundarios a la hipertrigliceridemia en niños con LLA fue de 6,74% (6 de 89 episodios de

hiperglucemia). Estos 6 pacientes tuvieron RAM probables. Uno de ellos mostró ardor epigástrico, polidipsia poliuria, parestesias en extremidad inferior izquierda y otro acidosis metabólica parcialmente compensada, decaimiento, obnubilación, polidipsia y mucosas secas. El resto de los 4 pacientes no mostraron síntomas.

El régimen diabético fue la primera medida instaurada para controlar la hiperglucemia y además se administró insulina hasta que las glucemias se normalizaron.

Como conclusión los autores determinan que la información recolectada fue insuficiente para atribuir los episodios de hiperglucemia al tratamiento con L-asp, quedando categorizada como relación causal probable y recalcan la importancia de conocer la frecuencia de las RA, ya que esto permite intervenir sobre algunos de los factores riesgo y mantener un alto índice de sospecha para su detección y tratamiento oportunos.

#### **5.1.10. Resumen del artículo publicado por Zapata-Tarrés *et al*, 2012**

El objetivo del estudio titulado “Análisis de la atención de las complicaciones durante el tratamiento de niños con leucemia linfoblástica aguda” fue identificar qué factores clínicos influyeron las complicaciones de pacientes pediátricos con LLA, así como los procesos de atención del profesional sanitario, con el fin de establecer un diagnóstico del proceso de atención médico durante las complicaciones, en términos de tiempo de atención y disponibilidad de recursos materiales y humanos (29).

Se realizó un estudio de casos y controles con un enfoque cuantitativo, donde la unidad de análisis fue el expediente del paciente. Se incluyeron pacientes pediátricos que presentaron complicaciones y requirieron hospitalización. Se definieron como casos aquellos pacientes con diagnóstico de LLA que fallecieron por una complicación y como controles aquellos pacientes que tuvieron la misma complicación que los casos y que se encontraban vivos una vez resuelta la complicación.

El estudio se llevó a cabo en 9 hospitales de México que trataran al menos 30 pacientes con LLA al año, de estos 9, 7 correspondieron a

hospitales pediátricos con servicios de urgencias y terapia intensiva pediátrica y que cuentan con servicios de diálisis, banco de sangre y medicamentos las 24 horas del día y la posibilidad de realizar leucoféresis.

Los casos se eligieron de manera aleatoria entre los registros de defunciones por hospital y los controles se obtuvieron mediante la aleatorización de los sobrevivientes que presentaron la misma complicación.

Como resultados, las RA observadas se muestran en la Tabla XIX:

	CASOS	CONTROLES
<b>Shock séptico</b>	n=56	n=39
<b>Neutropenia y fiebre</b>	n=77	n=106
<b>Anemia grave</b>	n=19	n=33
<b>Hemorragias</b>	n=31	n=28
<b>Síndrome de lisis tumoral</b>	n=11	n=5
<b>Hiperleucocitosis</b>	n=8	n=3

Tabla XIX: Reacciones adversas observadas en el artículo publicado por Zapata-Tarrés *et al* (29).

Más de 60% de las complicaciones se presentaron en la fase inicial de la enfermedad, en la fase de inducción y más del 50% de las muertes ocurrieron antes de que terminara dicha fase.

Las características clínicas de los pacientes influyeron en el desenlace de las complicaciones, sin embargo los autores resaltan la importancia de una buena actuación a tiempo ya que esta puede ayudar significativamente a la hora de combatir la mortalidad.

#### **5.1.11. Resumen del artículo publicado por Anghelescu *et al*, 2011**

El objetivo del estudio titulado “*Neuropathic pain during treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia*” fue investigar los factores de riesgo, la incidencia y la utilización de gabapentina como tratamiento terapéutico y profiláctico en el dolor neuropático ya que este es un efecto secundario de los agentes citostáticos, especialmente de la vincristina (14).

Para llevar a cabo este estudio, se incluyeron pacientes de entre 1 y 18 años con diagnósticos reciente de LLA a tratamiento con un protocolo que incluyó vincristina en 4 fases: la terapia de inducción, la consolidación, la continuación temprana/reinducción y la continuación. La edad media en el momento del diagnóstico fue de 7,9 años (rango de 1,3 – 19,2 años).

La neurotoxicidad periférica se definió y fue calificada en diferentes grados:

→**Grado II:** Dolor moderado cuya gravedad o el tratamiento interfiere con la funcionalidad pero no con las actividades de la vida diaria.

→**Grado III:** Dolor severo cuya intensidad o el tratamiento interfiere con las actividades de la vida diaria.

El grado de severidad se usó en este estudio como una medida de intensidad del dolor neuropático y para evaluar el dolor en los niños se utilizaron las siguientes herramientas dependiendo de la edad del paciente:

- 1) Escala FLACC (*Face, Legs, Activity, Cry, Consolability scale*) para niños <3 años.
- 2) Escala de caras para niños de entre 4 y 6 años.
- 3) Escala NPS (*Neuropathic Pain Scale*) para niños de 7 años en adelante.

También se recogieron para la base de datos y registros médicos, descriptores del dolor y ubicación del dolor en el momento del diagnóstico.

Como resultados se obtuvieron que de 498 pacientes tratados, el 34,9% (174 pacientes) experimentaron 207 episodios de dolor neuropático relacionado con la administración de vincristina. Los sitios más frecuentes de dolor fueron las extremidades inferiores, la mandíbula y la espalda. También fue localizado en el abdomen, miembros superiores, cabeza, pecho y dolor generalizado.

La incidencia del dolor fue mayor en adolescentes de entre 16-20 años disminuyendo al disminuir la edad. Además, la incidencia fue mayor en niñas, en niños de raza blanca y en niños con un índice de masa corporal

(IMC) saludable. En relación con el grado de dolor no hay diferencia significativa entre la dosis de vincristina acumulada y la severidad del dolor.

En relación con el uso de gabapentina de un total de 498 pacientes, 174 reflejaron dolor neuropático relacionado con la administración de vincristina y de estos 174 sólo se disponían datos del tratamiento de 153 de los cuales, 100 recibieron gabapentina y 53 opioides.

Los autores recalcan la importancia de un buen diagnóstico de dolor neuropático, ya que en niños pequeños es difícil que se distingan las características del dolor, esto puede que sea la causa de porque el dolor neuropático en este estudio fuera mayor en adolescentes de entre 16-20 años que en niños de menor edad.

#### **5.1.12. Resumen del artículo publicado por van Schie *et al*, 2011**

El objetivo del estudio comparativo titulado "*Effect of azole antifungal therapy on vincristine toxicity in childhood acute lymphoblastic leukaemia*" fue analizar la toxicidad inducida por vincristina en los periodos con y sin la administración conjunta de azoles en 20 pacientes con LLA (15).

En cada paciente, la toxicidad de vincristina era retrospectivamente graduada en un periodo con y sin azoles de acuerdo con la escala de toxicidad del NCI de EE.UU. y las RA relacionadas con el uso de vincristina evaluadas fueron: estreñimiento, neurotoxicidad periférica y toxicidad del SNC.

De los pacientes incluidos en el estudio, 20 fueron tratados con vincristina y azoles simultáneamente. De estos 20, 16 recibieron profilaxis con itraconazol, 3 recibieron voriconazol vía intravenosa y uno recibió fluconazol.

Los pacientes que refirieron estreñimiento (de grado 3) fueron 6 pacientes de los cuales 5 eran tratados con itraconazol y uno con fluconazol y aquellos que refirieron neurotoxicidad periférica (de grado 3) fueron 12 pacientes de los cuales 10 eran tratados con itraconazol y 2 con voriconazol.

Sin embargo, aquellos pacientes que no recibieron el tratamiento con azoles no presentaron neurotoxicidad periférica.

La toxicidad el SNC se observó en 6 pacientes a tratamiento con azoles. De estos 6 pacientes, dos presentaron convulsiones en múltiples ocasiones y dos pacientes diagnosticados de encefalopatía tóxica y dos afectados por el síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética. Esta toxicidad sin embargo, no fue asociada al tratamiento sin azoles y en todos los niños se observó una mejora tras la interrupción del tratamiento con azoles.

Las conclusiones del estudio fueron que las RA eran significativamente mayores en el tratamiento con azoles. Por lo tanto, los autores recomiendan que se evite la combinación de estos fármacos o si no se puede evitar, al menos ser supervisado y monitorizado.

#### **5.1.13. Resumen del artículo publicado por Rodriguez M et al, 2010**

El objetivo del estudio titulado “Estudio Comparativo: Prevalencia Patologías Bucales en Pacientes Pediátricos Oncológicos 1997 – 2007” fue comparar la prevalencia de patologías de la mucosa oral en niños con cáncer que fueron hospitalizados y tratados con QT en el Hospital Regional de Concepción en Chile en 1997 y en 2007 (31).

Se realizó un estudio descriptivo y retrospectivo basándose en la información obtenida de las historias clínicas de 148 pacientes para extraer datos de cada uno y de la patología bucal asociada a su neoplasia o su tratamiento. Se registraron los datos de 74 pacientes cada año. En 1997 con una edad media de 6,6 años, 28 niñas y 46 niños y en el 2007 con una edad media de 6,8 años, 29 niñas y 45 niños.

Las patologías en la mucosa oral descritas fueron: candidiasis, mucositis post QT, síndrome hemorrágico y lesiones por virus del herpes simple (VHS). Las patologías más frecuentes fueron LLA y neoplasias del SNC siendo la LLA más frecuente.

Los fármacos utilizados para tratar la LLA fueron: vincristina, ciclofosfamida, doxorubicina, prednisona, daunorrubicina, asparraginas, citarabina, purinetol, metotrexato y tioguanina.

Al analizar las diferencias entre la prevalencia de lesiones orales en 1997 y en 2007 se encontró una disminución significativa en el 2007. Al comparar los dos años hubo una disminución del número de candidiasis y mucositis y se mantuvieron el número de episodios de lesiones herpéticas y aumentó levemente los de síndrome hemorrágico. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla XX:

AÑO	CANDIDIASIS	MUCOSITIS	LESIONES HERPÉTICAS	SÍNDROME HEMORRÁGICO
1997	21/74 (28,3%)	23/74 (31%)	11/74 (14,8%)	4/74 (5,4%)
2007	15/74 (20,2%)	8/74 (10,8%)	11/74 ((14,8%)	5/74 (6,7%)

Tabla XX: Reacciones adversas observadas en el artículo publicado por Rodríguez. M *et al* (31).

La disminución de las patologías sobre todo de la mucositis y la candidiasis se podría deber a la mejor calidad del fármaco y un mayor control clínico y la concienciación de los profesionales sobre estas patologías.

Como conclusión, los autores resaltan la importancia de conocer estas patologías secundarias al tratamiento, su prevención y tratamiento para conseguir una disminución de su incidencia.

#### 5.1.14. Resumen del artículo publicado por Rueda *et al*, 2010

El objetivo del estudio titulado “La neutropenia severa febril en niños con cáncer. Estudio descriptivo en el Hospital Universitario de Santander” fue describir una población oncológica pediátrica afectada por neutropenia febril severa, sus características demográficas, nutricionales, microbiológicas, de tratamiento y severidad de la enfermedad (30).

Para ello, se estudiaron aquellos pacientes atendidos por el servicio de oncología pediátrica del Hospital Universitario de Santander (Colombia) con diagnóstico de neutropenia febril.

Tras el diagnóstico se recolectó información demográfica y antropométrica, así como la existencia de presencia de hipotensión, dolor

abdominal, síntomas neurológicos, presencia de catéter venoso central o enfermedades concomitantes.

Se estudiaron 35 episodios de neutropenia febril en 21 pacientes, de los cuales 2 pacientes tuvieron 3 episodios, 10 pacientes sufrieron 2 episodios y 9 pacientes un episodio cada uno. En cuanto al sexo, 23 episodios los padecieron niños y 12 episodios niñas. La edad media fue de 5,6 años y las enfermedades de base que más predominaron fueron la LLA en un 48,6% (n=17), LMA en un 20% (n=7) y osteosarcoma en un 8,6% (n=3). Los fármacos citostáticos más utilizados fueron: daunorrubicina, vincristina y citarabina.

En cuanto a las RA, los sistemas más comprometidos fueron el gastrointestinal (n=15) en un 42,5%, el sistema respiratorio (n=9) en un 25,7% y las mucosas (n=7) en un 20%. Las principales reacciones observadas se muestran en la Tabla XXI.

DIAGNÓSTICO	NÚMERO PACIENTES [n(%)]
Enfermedad diarreica aguda	6 (15,3)
Mucositis	5 (12,8)
Tiflitis	5 (12,8)
Infección de tejidos blancos	4 (10,2)
Infección respiratoria aguda	3 (7,6)
Neumonía bacteriana	3 (7,6)
Otitis media aguda	2 (5,1)
Herpes labial	2 (5,1)
Candidiasis de orofaringe	2 (5,1)
Neumonía por <i>Pneumocystis jirovecii</i>	1 (2,5)
Artritis/osteomielitis	1 (2,5)
Disentería amebiana	1 (2,5)
Infección de vías urinarias	1 (2,5)
Infección de catéter venoso central	1 (2,5)
Proctitis	1 (2,5)
Síndrome hemofagocítico	1 (2,5)

Tabla XXI: Reacciones adversas observadas en el artículo publicado por Rueda *et al* (30).

La duración de la neutropenia febril fue de entre 1 y 31 días con un promedio de 8,3 días y la severidad máxima se detectó a los 8,5 días como promedio tras la administración de QT. Durante un episodio de neutropenia un paciente falleció, lo que equivale a una letalidad del 4,8%.

En conclusión, la neutropenia febril es un cuadro común en niños con cáncer, predisponiéndolo a la adquisición de enfermedades infecciosas, en ocasiones con manifestaciones clínicas atípicas. Se ha encontrado que es más frecuente en enfermedades hematolinfoides que en tumores sólidos y la explicación de este fenómeno está dada por la terapia mieloablativa más agresiva.

#### **5.1.15. Resumen del artículo publicado por Sitaresmi *et al*, 2009**

El objetivo del estudio titulado “*Chemotherapy-related side effects in childhood acute lymphoblastic leukemia in indonesia: parental perceptions*” fue evaluar la frecuencia y gravedad de los efectos secundarios relacionados con la QT en la LLA infantil y el impacto que estos producen sobre el cumplimiento del tratamiento y sobre las actividades básicas de la vida diaria (ABVD) (23).

Este estudio fue llevado a cabo en el Hospital Sardjitu en Java, Indonesia y para ello, los niños recibieron QT en 3 fases:

- 1) Inducción: se utilizaron como fármacos el metotrexato, vincristina, dexametasona, L-asparaginasa y doxorubicina.
- 2) Consolidación: se utilizaron como fármacos el metotrexato y la mercaptopurina.
- 3) Mantenimiento: se utilizaron como fármacos el metotrexato, la mercaptopurina, la dexametasona y la vincristina.

Para conocer las RA se utilizó un cuestionario en el cual se analizó la frecuencia y gravedad de las RA y se le realizó a los padres de los niños pidiendo datos sociodemográficos y percepciones de las experiencias en relación con los efectos de la QT. Este cuestionario se centró en 3 aspectos:

1. Efectos secundarios relacionados con la QT.
2. Impacto de los efectos secundarios sobre el cumplimiento del tratamiento.
3. Impacto de los efectos secundarios sobre las ABVD.

De un total de 72 pacientes que fueron hospitalizados o visitaron la clínica, sólo los padres de 51 fueron encuestados ya que 11 murieron y 10

abandonaron el tratamiento antes del estudio. De esos 51, 32 eran niños y 19 niñas con una edad media de 6 años.

Las RA observadas se muestran en la Tabla XXII:

Reacción Adversa	Nº pacientes [n(%)] según frecuencia	Nº pacientes [n(%)] según gravedad
Alteración del comportamiento	47 (92)	12 (26)
Aumento de apetito	45 (88)	16 (36)
Infección	42 (83)	11 (26)
Debilidad en piernas	37 (73)	15 (40)
Aumento de peso excesivo	41 (80)	9 (18)
Pérdida de pelo	41 (80)	11 (27)
Disminución de apetito	39 (79)	10 (25)
Náuseas	35 (69)	5 (14)
Úlceras en la boca	32 (63)	8 (16)
Fatiga	29 (57)	8 (16)
Dolor abdominal	29 (57)	7 (24)
Vómitos	32 (67)	4 (12)
Sangrado espontáneo	15 (29)	3 (6)

Tabla XXII: Reacciones adversas observadas en el artículo publicado por Sitaresmi *et al* (23).

No hubo diferencia significativa entre la frecuencia y la gravedad de los efectos secundarios según las características sociodemográficas y las características clínicas.

En cuanto a las ABVD, 40 padres de 51 encuestados perciben que las RA obstaculizan las ABVD de sus hijos. Caminar, jugar e ir al colegio fueron las actividades más comunes con las que tuvieron problemas para poder realizar y en cuanto al abandono del tratamiento, las RA no parece que fueran una razón para cambiar la dosis o abandonar el tratamiento ya que solo unos padres (n=2) quisieron cambiar la dosis y suspender el tratamiento (n=3).

En conclusión, los niños durante la QT sufrieron RA tanto físicas como psicológicas y es por ello que los autores recalcan la importancia de gestionar y reducir la frecuencia y la gravedad de estas reacciones para lograr un mejor cumplimiento del tratamiento.

### 5.1.16. Resumen del artículo publicado por Visitsunthorn *et al*, 2009

El objetivo del estudio titulado “*Immediate type hypersensitivity to chemotherapeutic agents in pediatric patients*” fue revisar los casos pediátricos con reacciones de hipersensibilidad de tipo inmediato a los citostáticos y proponer un plan de gestión (16).

Para llevar a cabo este estudio, se examinaron 9 pacientes (3 niños y 6 niñas) con una edad media de 9,5 años con hipersensibilidad inmediata a los agentes quimioterapéuticos. Las patologías que presentaban estos niños fueron:

- LLA: 3 pacientes.
- Glioma óptico: 2 pacientes.
- Lupus eritematoso sistémico (LES): 2 pacientes.
- Oligodendroglioma: 1 paciente.
- Aplasia: 1 paciente.

Este estudio fue aprobado por el departamento de pediatría del hospital Siriraj en Tailandia. Los pacientes fueron seguidos por signos de hipersensibilidad y se realizaron pruebas cutáneas con los agentes quimioterápicos sospechosos de causar la reacción.

Los fármacos que causaron estas reacciones fueron: vincristina (n=2) , L-asparaginasa (n=2), mesna (n=1), ciclosporina (n=1), carboplatino (n=2) y ciclofosfamida (n=1) mientras que los síntomas observados fueron según patología y tratamiento utilizado se muestran en la Tabla XXIII:

Patología y nº pacientes	Fármaco utilizado	Síntomas
2 niñas con LES	Mesna y ciclofosfamida	Urticaria
1 niño con oligodendroglioma	Vincristina y carboplatino	Urticaria, náuseas y vómitos
1 niña con glioma	Vincristina y carboplatino	Urticaria, hipotensión y anafilaxia
1 niño con glioma	Vincristina	Urticaria e hipotensión
1 niña con LLA	Vincristina	Urticaria e hipotensión
1 niña con aplasia	Ciclosporina	Urticaria
2 niños con LLA	L-asparaginasa	Urticaria, dolor abdominal y opresión en el pecho

Tabla XXIII: Reacciones adversas según el artículo publicado por Visitsunthorn *et al* (16).

Estas reacciones se dieron en un tiempo de aparición de entre 5 minutos hasta 40 minutos tras la administración del fármaco.

Como conclusión, los autores recalcan que las reacciones de hipersensibilidad de tipo inmediato a los citostáticos no son infrecuentes. El tratamiento ideal para estos pacientes es el uso de QT alternativa eficaz; Si los síntomas fueran leves o no hubiera agentes alternativos deben realizarse pruebas en la piel para descartar una reacción.

#### **5.1.17. Resumen del artículo publicado por Genc *et al*, 2008**

El objetivo del estudio titulado “*Impact of effective nursing interventions to the fatigue syndrome in children who receive chemotherapy*” fue detectar el impacto de las intervenciones de enfermería en la disminución del síndrome de fatiga en niños de 7 a 12 años que reciben QT (24).

Se llevó a cabo este estudio experimental controlado, aleatorizado en una muestra de 60 pacientes admitidos en el departamento de oncología pediátrica de la Facultad de Medicina de Ege y en el Hospital de Behçet Uz en Turquía y los criterios de inclusión fueron niños con diagnóstico reciente de LLA, LMA o linfoma y haber recibido QT.

Se distribuyeron en dos grupos a los niños y a sus madres o tutores, un grupo control y un grupo experimental. El grupo experimental recibió la educación acerca de la fatiga con un manual sobre la QT. Los niños y las madres fueron consultados para incluir las actividades que podrían disminuir la fatiga, los cuales fueron descritos como intervenciones eficaces. En particular se sugería la disminución de las siestas durante el día para permitir el sueño nocturno sin interrupciones ya que esto produce fatiga, mantenerse ocupado ya sea leyendo libros, jugando o escuchando música y realizar algo de actividad física paseando entre 10-15 minutos por los pasillos de la unidad. También se realizó una educación nutricional y sobre la conservación de la energía. En el grupo control se realizaron las intervenciones de enfermería de rutina que se basaban en la realización de protocolo de tratamiento.

Tras un periodo de 7 días, los niños fueron evaluados mediante una escala con una serie de 17 ítems donde la puntuación varía desde 14 puntos (sin fatiga) hasta 70 (fatiga alta). Además, también se les realizó

una evaluación mediante una escala de 17 ítems a las madres sobre la percepción de la intensidad de la fatiga en sus hijos con una puntuación que varía desde 17 puntos (sin fatiga) hasta 85 (fatiga alta).

El grupo experimental constaba de 18 niños y 12 niñas de entre 7 y 12 años mientras que el grupo control constaba de 19 niños y 11 niñas también de entre 7 y 12 años. El diagnóstico más común para ambos grupos era la LLA, presentando una n=23 en el grupo control y una n=20 en el grupo experimental.

La puntuación media de la escala analizada de los niños del grupo control era de 42,13 puntos y para el grupo experimental era de 27,23 y para la escala de las madres, en el grupo control era de 53,93 y en el grupo experimental de 39,77. Esto resalta que la fatiga era ligeramente mayor en el grupo control, tanto la percibida por los propios niños como por sus madres en comparación con el grupo experimental.

En conclusión, los síntomas que se producen como efectos secundarios a la QT son los culpables de que los pacientes no quieran continuar con el tratamiento. El hacer frente a estos efectos ha comenzado a ser un punto en el trabajo de la enfermería pediátrica oncológica. Náuseas, vómitos y la fatiga son las reacciones más comunes y pueden ser llevados a cabo como funciones semi-independientes de la enfermería. Las enfermeras pediátricas son responsables de garantizar una atención de calidad para todos los niños y la oncología pediátrica en la enfermería es un área que requiere especialización para proteger la calidad de vida del niño.

#### **5.1.18. Resumen del artículo publicado por Inaba *et al*, 2008**

Para la realización del estudio titulado "*Clinical and radiological characteristics of methotrexate-induced acute encephalopathy in pediatric patients with cancer*" se identificaron niños que tenían un diagnóstico de encefalopatía aguda inducida por metotrexato gracias a la base de datos de leucemia y tumores sólidos del Hospital St. Jude de investigación infantil (17).

Para el estudio se incluyeron pacientes con anomalías neurológicas tras 2 semanas de la administración de metotrexato y que no tenían otra causa que las justificase.

La concentración plasmática de metotrexato se midió antes de iniciar el tratamiento y a las 6, 23, 42 y 72 horas tras el comienzo de la administración de metotrexato y se evaluaron rutinariamente mediante resonancia magnética con técnicas de imagen de difusión para evaluar síntomas neurológicos.

De los pacientes que recibieron metotrexato, 6 de 754 con leucemia o linfoma y 2 de 44 con osteosarcoma o histiocitoma fibroso maligno cumplieron los criterios de inclusión del estudio. Por lo tanto, el estudio se realizó con 8 pacientes con una edad media de 14 años.

En cuanto a los resultados obtenidos, se observó que la encefalopatía ocurrió tras una media de 3 ciclos de metotrexato. Además, los síntomas y signos neurológicos aparecieron a los 2-9 días tras la administración de metotrexato y estos fueron resueltos después de 1 a 7 días.

Los síntomas que se observaron fueron: dolor de cabeza, náuseas y vómitos que fueron los síntomas iniciales en 3 pacientes. Todos los pacientes tenían hemiparesia, derrame cerebral similar o debilidad bilateral. Cuatro pacientes habían alternado hemiparesia y mientras la debilidad de resolvía de un lado, aparecía en el otro lado. Seis pacientes experimentaron disfasia expresiva y movimiento orofacial y lingual pobre pero tenían la comprensión auditiva y la capacidad de leer y escribir intacta. Un paciente con afasia desarrolló apraxia orolingual con alteración de la deglución (babeo) y una incapacidad para abrir la boca voluntariamente. Seis pacientes desarrollaron labilidad emocional que van desde la risa al llanto inapropiado no provocado, ansiedad y apatía. Dos pacientes tuvieron movimientos agitados de los brazos y piernas y retorcían el cuello y el tronco mientras que otras manifestaciones fueron convulsiones (2 casos), ataxia transitoria de la marcha (1 caso) y problemas de visión transitoria (1 caso).

La incidencia aguda de la encefalopatía aguda entre los pacientes tratados con metotrexato fue del 0,8% (6 de 754 pacientes) para la LLA y linfoma y 4,5% (2 de 44 pacientes) para el osteosarcoma o histiocitoma fibroso maligno, pero esta puede ser mayor debido a las dosis más altas utilizados para tratar el sarcoma óseo.

Como conclusión los autores recomiendan que los pacientes que experimentan encefalopatía se sometan a pruebas de imágenes (resonancia magnética) como parte de un examen diagnóstico ya que este es de gran ayuda a la hora de advertir sobre signos y síntomas neurológicos.

#### **5.1.19. Resumen del artículo publicado por Kyonen *et al*, 2006**

El objetivo del estudio titulado “Reacciones adversas a L-asparaginasa en pacientes con leucemia linfoblástica aguda” fue describir las RAM observadas al administrar *Escherichia Coli* Asparaginasa (*E. coli* ASP) en niños menores de 15 años con un diagnóstico de LLA (26).

Se llevó a cabo en el Hospital Clínico Regional de Valdivia en Chile y se realizó un estudio transversal de las historias clínicas de todos los niños incluidos y para ello se administró *E.coli* ASP en la fase de inducción y en la fase de intensificación. Un total de 52 pacientes recibieron asparaginasa además de prednisona, metotrexato, vincristina y daunorrubicina.

Se consideraron RAM por *E.coli* a la presencia de pruebas cutáneas positivas, urticaria, fallo respiratorio agudo, shock anafiláctico, alteraciones de pruebas de función hepática y de coagulación. Las RAM se clasifican en definitiva, probable, posible y condicional.

De un total de 52 pacientes, se estudiaron 50 por exclusión de 2 por traslado a otro centro; todos ellos niños de edades comprendidas entre 1 y 3 años.

De estos 50, 20 tuvieron RAM que según la clasificación utilizada se clasificaron en:

-RAM definitiva: n=2.

-RAM probable: n=17.

-RAM posible: n=1.

Siendo la aparición de urticaria (n=17) y el shock anafiláctico (n=4) las más frecuentes. La urticaria fue el signo de alerta tras la administración de asparraginas con compromiso respiratorio severo y agudo.

En conclusión, el punto crítico de las RAM es establecer la relación causal entre el fármaco y la reacción clínica observada, ya que con frecuencia las reacciones son de carácter ambiguo y el paciente está recibiendo más de un fármaco, con lo cual es necesario realizar una observación cuidadosa de las RAM y notificarlas tras el uso de citostáticos.

#### **5.1.20. Resumen del artículo publicado por Cheng *et al*, 2002**

El objetivo del estudio piloto titulado "*An oral care protocol intervention to prevent chemotherapy-induced oral mucositis in paediatric cancer patients: a pilot study*" fue determinar los beneficios clínicos de un protocolo de intervención en el cuidado oral para la prevención y reducción de la severidad de la mucositis oral en pacientes pediátricos que reciben QT (27).

El estudio se llevó a cabo en una unidad de oncología y hematología en un hospital de Hong Kong.

Los criterios de inclusión fueron:

-Diagnóstico de leucemia, linfoma o tumor sólido pediátrico.

-Pacientes que recibieron altas dosis de QT.

-Edades comprendidas entre 6-17 años.

-Niños con capacidad de demostrar habilidades para el cepillado de dientes y enjuague bucal y que supieran leer o entender las instrucciones del protocolo.

Para ello se utilizó un grupo control con 7 pacientes en el que no se utilizó el protocolo experimental pero si se trataban las lesiones con medidas llevadas a cabo en la práctica habitual y el grupo experimental con 7 pacientes en el que se llevaba a cabo el protocolo que constaba de

cepillado de dientes más solución de cloruro sódico al 0,7% y clorhexidina al 0,2%.

Los grados de la mucositis y el dolor relacionado con ella, se analizaron en cada paciente antes de la QT y 2 veces por semana durante 3 semanas de tratamiento. Para medir la severidad de la mucositis se utilizó la Guía de Evaluación Oral de Eilers y para la evaluación del dolor se utilizó la escala de caras desarrollada por Wong y Baker.

En total, se estudiaron 14 niños, 13 varones y una niña con edades comprendidas entre los 8 y 16 años.

Los datos demográficos no revelaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo control y el grupo experimental. Tampoco se observó una diferencia estadísticamente significativa en cuanto al cepillado de dientes previo al estudio, donde solo el 21,4% se cepillaban los dientes 2 veces al día y el 28,5% no.

Los diagnósticos más frecuentes fueron osteosarcoma (28,6%) y LLA (21,4%) que tampoco mostraron diferencias estadísticamente significativas para presentar mucositis.

La proporción de niños con lesiones ulcerosas en la boca era de 6 cada 7 (85,7%) en el grupo control y de 3 cada 7 (42,8%) en el grupo experimental. Sin embargo, la diferencia entre los dos grupos no fue estadísticamente significativa debido al bajo número de pacientes incluidos. En cuanto al dolor, el grupo control mostró una puntuación ligeramente mayor que el grupo experimental.

Como conclusión se acepta que el buen cuidado oral presenta ayuda a la disminución de la severidad y del dolor de la mucositis pero debido a la pequeña muestra del estudio los autores recomiendan realizar un estudio con una muestra mayor.

## **5.2. Análisis conjunto de las reacciones adversas descritas en los artículos revisados**

Una vez leídos los artículos seleccionados realizamos un análisis de las RA diferenciando los fármacos que las producen y el sistema fisiológico

en el que ocurren. En el total de los artículos se han analizado 5.533 pacientes y se han descrito 1.290 pacientes con RA. Para realizar el análisis hemos llevado a cabo una tabla que muestra las reacciones adversas clasificadas por fármaco que las produce y sistema fisiológico que se ve afectado de los diferentes artículos (Tabla XXIV).

Al analizar los resultados podemos observar que los fármacos que más se han administrado han sido la vincristina y la asparraginas, que se utilizaron en 9 de 20 artículos seleccionados (12, 13, 14, 15, 16, 19, 20, 23, 25, 26, 28, 31), seguidos del metotrexato que se utilizó en 7 de 20 artículos (17, 18, 21, 23, 25, 26, 31).

El resto de fármacos utilizados fueron daunorrubicina, citarabina, mercaptopurina, ciclofosfamida, tioguanina, ciclosporina y carboplatino.

Las RA que producen estos fármacos, las hemos analizado por principio activo y por sistema fisiológico. En los 9 artículos seleccionados que administraron vincristina, los sistemas fisiológicos más afectados fueron el sistema gastrointestinal (n=6) y el sistema nervioso (n=5). Las RA más frecuentes observadas del sistema gastrointestinal fueron el dolor abdominal, apareciendo en 4 de 9 artículos estudiados que utilizaron vincristina con un n=75 (13, 14, 16, 23), las náuseas, que aparecieron en 2 de 9 estudiados con un n=36 (16, 23), los vómitos, que aparecieron en 3 de 9 artículos con un n=58 (13, 16, 23) y la mucositis, que aparecieron en 2 de 9 con un n=63 (23, 31). En cuanto a las RA más frecuentes observadas del sistema nervioso encontramos la neuropatía periférica que apareció en 5 de 9 artículos estudiados con un n=41 (12, 13, 14, 15, 25).

En los 9 artículos seleccionados que administraron asparraginas, los sistemas fisiológicos más afectados fueron el sistema gastrointestinal (n=6), el sistema cardiovascular (n=5) y sistema inmunitario (n=5). Entre las RA más frecuentes observadas del sistema gastrointestinal encontramos el dolor abdominal, que apareció en 4 de 9 artículos que estudiamos donde se administró asparraginas con un n=81(13, 16, 19, 23), las náuseas, que aparecieron en 3 de 9 artículos con un n=41 (16,

19, 23) y la mucositis, que apareció en 2 de 9 artículos con un n=63 (23, 31). Entre las RA del sistema cardiovascular encontramos la hipertensión con n=8 (13), la hiperglucemia con n=73 (28), la hipertrigliceridemia con n=18 (19) y la hipotensión con n=3 (16) entre otras y en cuanto a las RA del sistema inmunitario la más frecuente fue la anafilaxia que apareció en 3 de 9 artículos (16, 20, 26).

En los 7 artículos seleccionados que administraron metotrexato, los sistemas fisiológicos más afectados fueron el sistema gastrointestinal (n=5) y el sistema neurológico (n=4). Las RA más frecuentes observadas en el sistema gastrointestinal fueron la mucositis, que apareció en 4 de 7 artículos donde se estudió la administración de metotrexato con un n=174 (18, 21, 23, 31) y las náuseas, que aparecieron en 3 de 7 artículos con un n=36 (17, 18, 23) y en cuanto a las RA del sistema neurológico encontramos la encefalopatía, que apareció en 2 de 7 artículos (17, 18), las convulsiones, que aparecieron en 2 de 7 artículos (17, 25) y las alteraciones del comportamiento, que engloban apatía y labilidad emocional entre otras y aparecieron en 3 de 7 artículos (17, 23, 25).

Sin embargo, una vez analizados todos los artículos podemos observar que este número total de pacientes con RA está infravalorado ya que no se muestran datos específicos de todas las RA en todos los artículos y que el sistema más afectado fue el gastrointestinal apareciendo en 14 de 20 artículos seleccionados (13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 21, 22, 23, 27, 28, 30, 31).

ARTÍCULO	PACIENTES	PACIENTES CON REACCIONES ADVERSAS	CITOSTÁTICOS EMPLEADOS	REACCIONES ADVERSAS	
<b>Martinez-Cayuelas et al, 2015 (25)</b>	149	22	Metotrexato Citarabina Asparraginasas Vincristina	Sistema Nervioso	-Neuropatía
				Sistema Neurológico	-Alteración del nivel de conciencia -Crisis convulsivas -Cefalea -Miopatía -Trastorno depresivo -Ataxia y alteración de la percepción de la distancia de los objetos
				Sistema Óseo	-Dolor y debilidad de miembros inferiores -Dolor mandibular
<b>Smith et al, 2015 (12)</b>	128	109	Vincristina	Sistema Nervioso	-Neuropatía periférica
				Sistema Óseo	-Dolor en manos, mandíbula y pies con adormecimiento y hormigueo de estos.
<b>Yang et al, 2015 (13)</b>	68	68	Vincristina Daunorrubicina Asparraginasas	Sistema Gastrointestinal	-Vómitos (n=25) -Perforación gastrointestinal (n=1) -Íleo paralítico (n=34) -Hepatitis (n=33) -Estreñimiento (n=44) -Dolor abdominal (n=44)
				Sistema Nervioso	-Neuropatía periférica (n=29) -Neuropatía craneal (n=13) -Neuropatía autónoma (n=21)
				Sistema Muscular	-Espasmos musculares (n=4) -Ptosis (n=4)
				Sistema Articular	-Artralgia (n=9)
				Sistema Óseo	-Dolor de espalda (n=16) -Debilidad de las extremidades (n=13) -Dolor de mandíbula (n=7)
				Sistema Neurológico	-Pérdida de visión transitoria (n=2) -Convulsiones (n=8)
				Sistema Excretor	-Disuria(n=5) -Sudoración excesiva (n=19)
				Sistema Cardiovascular	-Hipertensión (n=8)

Tabla XXIV: Reacciones adversas analizadas por citostático empleado y sistema fisiológico afectado.

ARTÍCULO	PACIENTES	PACIENTES CON REACCIONES ADVERSAS	CITOSTÁTICOS EMPLEADOS	REACCIONES ADVERSAS	
<b>Bhojwani et al, 2014 (19)</b>	258	18	Asparraginasa	Sistema Gastrointestinal	-Diarrea (n=7) -Dolor abdominal (n=6) -Náuseas (n=5)
				Sistema Respiratorio	-Fatiga (n=6)
				Sistema Neurológico	-Visión borrosa transitoria (n=1)
				Sistema Cardiovascular	-Hipertrigliceridemia (n=18)
<b>Henriksen et al, 2014 (20)</b>	623	79	Asparraginasa	Sistema Tegumentario	-Enrojecimiento o erupción transitoria -Urticaria -Alergia con edema o angioedema -Dermatitis atópica
				Sistema Inmunitario	-Fiebre -Anafilaxia
				Sistema Sensorial	-Conjuntivitis alérgica
				Sistema Tegumentario	-Reacciones de la piel (n=9)
<b>Hoed et al, 2014 (18)</b>	134	50	Metotrexato	Sistema Gastrointestinal	-Diarrea (n=2) -Náuseas (n=1) -Mucositis (n=26) -Hepatotoxicidad (n=6)
				Sistema Inmunitario	-Fiebre (n=2)
				Sistema Neurológico	-Encefalopatía (n=1) -Neurotoxicidad (n=2)
				Sistema Excretor	-Toxicidad renal (n=1)
				Sistema Inmunitario	-Neutropenia febril (n=12)
<b>Langerová et al, 2014 (22)</b>	2903	28	Citostáticos sin especificar principio activo	Sistema Gastrointestinal	-Mucositis (n=5)
<b>Faria et al, 2013 (21)</b>	92	85	Metotrexato	Sistema Gastrointestinal	-Mucositis (n=85)
<b>Palma et al, 2013 (28)</b>	85	73	Asparraginasa	Sistema Cardiovascular	-Hiperglucemia (n=73)
				Sistema Excretor	-Poliuria
				Sistema Gastrointestinal	-Polifagia -Polidipsia
<b>Zapata-Tarrés et al, 2012 (29)</b>	214	214	Citostáticos sin especificar principio activo	Sistema Inmunitario	-Shock séptico (n=39) -Neutropenia febril (n=106) -Anemia grave (n=33) -Hemorragias (n=28) -Síndrome de lisis tumoral (n=5) -Hiperleucocitosis (n=3)

Tabla XXIV (Continuación I): Reacciones adversas analizadas por citostático empleado y sistema fisiológico afectado.

ARTÍCULO	PACIENTES	PACIENTES CON REACCIONES ADVERSAS	CITOSTÁTICOS EMPLEADOS	REACCIONES ADVERSAS	
<b>Anghelescu et al, 2011 (14)</b>	498	207	Vincristina	Sistema Nervioso Sistema Óseo Sistema Gastrointestinal	-Neuropatía periférica -Dolor en extremidades, mandíbula, espalda y pecho -Dolor en abdomen
<b>Schie et al, 2011 (15)</b>	20	20	Vincristina	Sistema Nervioso Sistema Neurológico Sistema Gastrointestinal	-Neuropatía periférica (n=12) -Convulsiones (n=2) -Encefalopatía tóxica (n=2) -Síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (n=2) -Estreñimiento (n=6)
<b>Rodríguez M et al, 2010 (31)</b>	148	134	Vincristina Ciclofosfamida Doxorrubicina Daunorrubicina Asparraginasa Citarabina Purineto (Mercaptopurina) Metotrexato Tioguanina	Sistema Gastrointestinal Sistema Inmunitario	-Candidiasis (n=36) -Mucositis (n=31) -Lesiones herpéticas (n=22) -Síndrome hemorrágico (n=9)
<b>Rueda et al, 2010 (30)</b>	21	21	Citostáticos sin especificar principio activo	Sistema Gastrointestinal Sistema Respiratorio Sistema Muscular Sistema Articular Sistema Óseo Sistema Inmunitario Sistema Excretor Sistema Sensorial	-Enfermedad diarreica aguda (n=6) -Mucositis (n=5) -Tiflitis (n=5) -Proctitis (n=1) -Candidiasis de orofaringe (n=2) -Herpes labial (n=2) -Disentería amebiana (n=1) -Neumonía bacteriana (n=3) -Neumonía por <i>Pneumocystis jirovecii</i> (n=1) -Infección respiratoria aguda (n=3) -Infección de tejidos blandos (n=4) -Artritis (n=1) -Osteomielitis (n=1) -Síndrome hemofagocítico (n=1) -Infección de catéter venoso central (n=1) -Infección vías urinarias (n=1) -Otitis media aguda (n=2)

Tabla XXIV (Continuación II): Reacciones adversas analizadas por citostático empleado y sistema fisiológico afectado.

ARTÍCULO	PACIENTES	PACIENTES CON REACCIONES ADVERSAS	CITOSTÁTICOS EMPLEADOS	REACCIONES ADVERSAS	
<b>Sitairesmi MD et al, 2009 (23)</b>	51	51	Metotrexato Vincristina Asparaginasa Doxorrubicina Mercaptopurina	Sistema Gastrointestinal	-Aumento de apetito (n=45) -Aumento de peso excesivo (n=41) -Disminución de apetito (n=39) -Náuseas (n=35) -Mucositis (n=32) -Dolor abdominal (n=29) -Vómitos (n=32)
				Sistema Neurológico	-Alteración del comportamiento (n=47)
				Sistema Respiratorio	-Fatiga (n=29)
				Sistema Inmunitario	-Infección (n=42)
				Sistema Cardiovascular	-Sangrado espontáneo (n=15)
				Sistema Muscular	-Debilidad de piernas (n=37)
				Sistema Tegumentario	-Pérdida de pelo (n=41)
<b>Visitsunthorn et al, 2009 (16)</b>	9	9	Vincristina Asparaginasa Ciclosporina Carboplatino Ciclofosfamida	Sistema Tegumentario	-Urticaria (n=9)
				Sistema Gastrointestinal	-Náuseas (n=1) -Vómitos (n=1) -Dolor abdominal (n=2)
				Sistema Cardiovascular	-Hipotensión (n=3) -Opresión en el pecho (n=2)
				Sistema Inmunitario	-Anafilaxia (n=1)
<b>Genc et al, 2008 (24)</b>	60	60	Citostáticos sin especificar principio activo	Sistema Respiratorio	-Fatiga
<b>Inaba et al, 2008 (17)</b>	8	8	Metotrexato	Sistema Neurológico	-Encefalopatía -Cefalea -Hemiparesia -Derrame cerebral -Disfasia expresiva -Ansiedad -Apatía -Labilidad emocional -Ataxia transitoria de la marcha -Problemas de visión transitoria -Convulsiones
				Sistema Gastrointestinal	-Náuseas -Vómitos

Tabla XXIV (Continuación III): Reacciones adversas analizadas por citostático empleado y sistema fisiológico afectado.

ARTÍCULO	PACIENTES	PACIENTES CON REACCIONES ADVERSAS	CITOSTÁTICOS EMPLEADOS	REACCIONES ADVERSAS	
<b>Kyonen et al, 2006 (26)</b>	50	20	Asparaginasa	Sistema Tegumentario	-Urticaria (n=17)
			Metotrexato Vincristina Daunorrubicina	Sistema Inmunitario	-Anafilaxia (n=4)
<b>Cheng et al, 2002 (27)</b>	14	14	Citostáticos sin especificar principio activo	Sistema Gastrointestinal	-Mucositis (n=14)

Tabla XXIV (Continuación IV): Reacciones adversas analizadas por citostático empleado y sistema fisiológico afectado.

## 6. DISCUSIÓN

En este TFG nos hemos preguntado cuales son las principales RA producidas por los citostáticos empleados en el tratamiento de la LLA y para ello hemos seleccionado a través de una búsqueda bibliográfica 20 artículos.

Los sistemas fisiológicos que se vieron más afectados por las RA fueron principalmente el sistema gastrointestinal, apareciendo en 14 de los 20 artículos a estudiar (13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 21, 22, 23, 27, 28, 30, 31), seguido del sistema inmunitario y del sistema neurológico, apareciendo en 9 (16, 18, 20, 22, 23, 26, 29, 30, 31) y 7 (13, 15, 17, 18, 19, 23, 25) artículos respectivamente. Las RA más frecuentes que pudimos observar para el sistema gastrointestinal fueron el dolor abdominal, la mucositis, y las náuseas y vómitos. Para el sistema inmunitario las más frecuentes fueron fiebre, neutropenia febril y anafilaxia y para el sistema neurológico crisis convulsivas, cefaleas, alteración del comportamiento, pérdida de visión transitoria y visión borrosa, ataxia transitoria de la marcha y encefalopatías.

Otra de las RA más observada fue la neuropatía periférica que pertenece al sistema nervioso y la encontramos en los 5 artículos en los cuales se manifestaron RA en este sistema (12, 13, 14, 15, 25).

Es fundamental que las enfermeras conozcamos estas RA ya que todos los niños oncológicos experimentan síntomas físicos y emocionales asociados a la enfermedad y/o tratamiento. El dolor, la fatiga, las náuseas y vómitos y otros síntomas causan un alto grado de estrés a los niños y sus familias y es conveniente preparar al niño y a la familia para la experiencia de los síntomas (32).

Además, la quimioterapia produce una amplia variedad de efectos colaterales y puede tener su manifestación en diferentes momentos de su administración. Por ello, siempre que se prescriba un tratamiento con dichos fármacos, la enfermera deberá tener en cuenta algunas consideraciones generales, tales como el conocimiento de la incidencia y

evolución de la toxicidad, consentimiento informado, vías, dosis y límites de seguridad del fármaco, etc.

### **6.1. Cuidados de enfermería en las principales reacciones adversas**

Los cuidados de enfermería son imprescindibles en muchas de las RA que provocan los citostáticos y por ello es importante resaltar los cuidados de las principales RA (11).

#### **6.1.1. Cuidados de enfermería en la toxicidad gastrointestinal**

Como hemos visto las RA del sistema gastrointestinal son las más frecuentes en los niños a tratamiento con citostáticos, por ello es necesario conocer los cuidados básicos de las principales RA (11).

##### **-Mucositis:**

Según nuestros datos obtenidos, la mucositis fue la RA con más incidencia en los niños (n=198) (21, 22, 23, 27, 30, 31) por lo que es de vital importancia conocer los cuidados que debe realizar la enfermería.

Las medidas preventivas deben realizarse desde el momento en que el niño inicia el ciclo de tratamiento hasta que lo finaliza, y siempre que esté neutropénico (11). Estas medidas irán encaminadas a extremar las medidas higiénicas (lavado de manos de los niños, del personal de enfermería, los padres o cuantas personas estén en contacto con el niño), ya que el objetivo principal es el de evitar la infección.

Las principales actividades que se deben llevar a cabo son (11):

- Enjuagues de la boca varias veces al día y siempre después de las comidas.
- Favorecer la ingesta de líquidos.
- Inspeccionar la boca para detectar lesiones.
- Asegurarnos de que se realice una correcta higiene dental.
- Evitar alimentos erosionantes, ácidos o muy calientes.
- Valorar la capacidad del niño para tragar y masticar alimentos. No forzar la ingesta de alimentos. A veces es necesario iniciar alimentación parenteral.

-Reducir el dolor de la mucosa oral mediante enjuagues previos a las comidas con fórmula analgésica de mucositis.

**-Náuseas y vómitos:**

Las náuseas (16, 17, 18, 19, 23) y los vómitos (13, 16, 17, 23) una vez analizados los artículos vemos fueron observados en 58 y 42 pacientes respectivamente, por lo que es importante conocer los principales cuidados de enfermería.

Los vómitos son, probablemente, el efecto secundario más temido por los pacientes. Suelen empezar entre la primera y sexta hora después del tratamiento y se resuelven casi siempre en 24 horas. La forma en que los antieméticos resultan más beneficiosos es administrarlos antes de iniciar la QT. El objetivo es impedir que el niño experimente náuseas o vómitos, con lo que se previene el desarrollo de síntomas de anticipación.

Las principales actividades que se deben llevar a cabo son (11):

-Valorar y registrar los episodios de náuseas y vómitos, anotando frecuencia, aspecto, cantidad, olor, color, etc. Control de aporte y pérdidas.

-Planificar los cuidados para que los procedimientos desagradables no coincidan con los momentos anteriores o inmediatamente posteriores a las comidas. Ambiente tranquilo para las comidas. Cuidar la presentación de las comidas y dar la posibilidad de elegir los alimentos que más le apetezcan sin forzar el horario.

-Administrar antieméticos prescritos antes, durante y después del tratamiento con quimioterapia.

**-Dolor abdominal:**

El dolor abdominal aparece en 5 de 20 artículos analizados (13, 14, 16, 19, 23) con un n=81 por lo que es importante conocer los principales cuidados de enfermería.

La valoración del dolor abdominal en niños no es fácil ya que no siempre serán capaces de dar una información útil. Para ello será preciso guiarse por el aspecto del rostro y otras reacciones (11).

En cuanto a las actividades que se pueden llevar a cabo son muchas y dependen del tipo de dolor, sin embargo las actividades básicas son:

- Observar características del dolor.
- Aliviar molestias colocando al paciente en una posición cómoda.
- Administración de analgésicos pautados.

### **6.1.2. Cuidados de enfermería en la toxicidad neurológica**

#### **-Convulsiones:**

Las convulsiones aparecen en 4 de 20 artículos analizados (13, 15, 17, 25) y es por ello y por su gravedad que debemos conocer las principales medidas que debe adoptar una enfermera para tratar una convulsión.

Los objetivos durante una crisis convulsiva son conservar una vía aérea permeable, evitar lesiones, observar la crisis y describirla, colaborar en el control de la crisis y apoyar emocionalmente a los padres.

Las principales actividades que se deben llevar a cabo son (11):

- Avisar al médico mediante una tercera persona ya que la enfermera nunca debe dejar sólo al niño ya que puede lesionarse o fallecer.
- Asegurar la permeabilidad de la vía aérea y colocar al niño en la posición más cómoda.
- Tener a mano un equipo de reanimación.
- Aflojar la ropa que aprieta.
- Registrar frecuencia cardíaca y respiratoria.

#### **-Cefaleas:**

Las cefaleas aparecen en 2 de 20 artículos seleccionados (17, 25), y es por ello y por la repercusión que estas causan en los niños, la importancia de que la enfermera sepa actuar ante ellas (11).

Una de las herramientas para la valoración de cefaleas es la información proporcionada por el propio niño y la familia por lo que resultará

imprescindible utilizar medios que proporcionen el mayor número de datos posibles.

#### **-Alteración del comportamiento:**

La alteración del comportamiento, se distingue en nuestros artículos como labilidad emocional, depresión, apatía, entre otras manifestaciones y aparece en 3 de 20 artículos (17, 23, 25). Además, esta RA causa un gran impacto en las familias y los niños por lo que es fundamental que la enfermera conozca esta RA y las medidas que debe tomar al respecto (11).

Advertir a la familia que el tratamiento produce cambios bruscos de humor, que pueden ir desde la sensación de bienestar y euforia, a la depresión e irritabilidad. Será preciso explicar al niño según su edad y a la familia que estos cambios ceden tras la interrupción del tratamiento, así como establecer pautas de actuación ante conductas agresivas.

#### **6.1.3. Cuidados de enfermería en la toxicidad que afecta al sistema inmunitario**

##### **-Fiebre:**

La fiebre aparece en 2 de 20 artículos analizados (18, 20) y es importante que la enfermera conozca las medidas y cuidados que debe realizar si se encuentra ante un niño con esta RA (11).

Durante la hospitalización, dentro de las actividades de vigilancia y control, el control de la temperatura va dirigido a detectar si el niño presenta fiebre ya que ésta es un signo que permite identificar y controlar posibles complicaciones. Las actividades enfermeras están dirigidas a optimizar la respuesta del niño en la satisfacción de sus necesidades durante la hospitalización, así como en la ayuda dirigida a los padres, para disminuir su angustia e integrarles en el cuidado del niño.

### **-Neutropenia febril:**

La neutropenia febril aparece en 2 de 20 artículos (22, 29) con un n=118 por lo que es necesario que la enfermera sepa actuar y conozca los cuidados que debe realizar ante un niño con esta RA (11).

Frente a la neutropenia, la enfermera a su cuidado tomará todas las precauciones que faciliten la reducción de la flora bacteriana, para lo que será conveniente llevar a cabo una serie de actividades:

Las principales actividades que se deben llevar a cabo son:

- Ingresar al niño en una habitación individual con puerta cerrada, restricción de las visitas y utilización de mascarilla en todas las personas que tengan contacto con el niño.
- Lavado de manos minucioso cada vez que se toque al niño.
- Higiene exhaustiva del niño, manteniendo la piel seca e hidratada. Evitar lesiones de la superficie de la piel.
- Vigilar constantes y signos de infección.
- Control de temperatura con antitérmicos y medios físicos.

## **7. CONCLUSIÓN**

Tras la realización de este TFG podemos concluir que:

1. Tras revisar las bases de datos podemos observar que la cantidad de artículos relacionados con las RA de los citostáticos en niños es muy amplia y que los principios activos implicados fueron principalmente la asparraginasa, la vincristina y el metotrexato.
2. Las RA más frecuentes originadas por la vincristina fueron el dolor abdominal, las náuseas, los vómitos, la mucositis y la neuropatía periférica.
3. Las RA más frecuentes originadas por la asparraginasa fueron el dolor abdominal, las náuseas, la mucositis y la anafilaxia.
4. Las reacciones más frecuentes originadas por el metotrexato fueron la mucositis, las náuseas, la encefalopatía, las convulsiones y las alteraciones del comportamiento.

5. El sistema más afectado independientemente del principio activo fue el sistema gastrointestinal seguido del inmunitario y del neurológico y las RA con más incidencia fueron la mucositis, las náuseas y los vómitos

6. Las reacciones adversas causan un gran trastorno tanto físico como psíquico en el niño con LLA a tratamiento con citostáticos por lo que el papel de la enfermería es fundamental a la hora de tratar con estos niños, ya que es la enfermería quien administra estos fármacos. Por ello, siempre que se prescriba un tratamiento con dichos fármacos, la enfermera deberá tener en cuenta algunas consideraciones generales, tales como el conocimiento de la incidencia y evolución de la toxicidad, así como las vías, dosis y límites de seguridad del fármaco.

## **8. AGRADECIMIENTOS**

En primer lugar quiero darle las gracias a mi tutora, Lucía, gracias por apoyarme, enseñarme y hacer que no abandonara cuanto todo lo veía imposible, sin ti este trabajo no tendría ningún sentido.

En segundo lugar, a mis padres, por apoyarme en cada momento y en cada decisión de este largo camino, sin vosotros no estaría hoy aquí haciendo lo que realmente quiero hacer, gracias por insistir y nunca tirar la toalla.

Gracias a ti, por ser mi mejor casualidad y en especial, a todos esos niños que sufren esta maldita enfermedad y que me han inspirado para hacer este TFG.

## **9. BIBLIOGRAFÍA**

1. Muñoz Hoyos A, Moral Romero Ed, Uberos Fernández J. Oncología infantil. Jaén: Formación Alcalá; 2001.
2. Ward E, DeSantis C, Robbins A, Kohler B, Jemal A. Childhood and adolescent cancer statistics, 2014. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2014;64(2):83-103.



lymphoblastic leukaemia. *J Antimicrob Chemother.* 2011 August 01;66(8):1853-56.

16. Visitsunthorn N, Utsawapreechawong W, Pacharn P, Jirapongsananuruk O, Vichyanond P. Immediate type hypersensitivity to chemotherapeutic agents in pediatric patients. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2009;27(4):191-7.

17. Inaba H, Khan RB, Laningham FH, Crews KR, Pui C-, Daw NC. Clinical and radiological characteristics of methotrexate-induced acute encephalopathy in pediatric patients with cancer. *Ann Oncol.* 2008;19(1):178-84.

18. den Hoed MA, Lopez-Lopez E, te Winkel ML, Tissing W, de Rooij JD, Gutierrez-Camino A, et al. Genetic and metabolic determinants of methotrexate-induced mucositis in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pharmacogenomics J.* 2015;15(3):248-54.

19. Bhojwani D, Darbandi R, Pei D, Ramsey LB, Chemaitilly W, Sandlund JT, et al. Severe hypertriglyceridaemia during therapy for childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Eur J Cancer.* 2014;50(15):2685-94.

20. Henriksen LT, Harila-Saari A, Ruud E, Abrahamsson J, Pruunsild K, Vaitkeviciene G, et al. PEG-asparaginase allergy in children with acute lymphoblastic leukemia in the NOPHO ALL2008 protocol. *Pediatr Blood Cancer.* 2015;62(3):427-33.

21. Santos de Faria AB, Silva IHM, de Godoy Almeida R, Silva SPd, Carvalho AT, Leão JC. Seroprevalence of herpes virus associated with the presence and severity of oral mucositis in children diagnosed with acute lymphoid leukemia. *J Oral Pathol Med.* 2014;43(4):298-303.

22. Langerová P, Vrtal J, Urbánek K. Adverse Drug Reactions Causing Hospital Admissions in Childhood: A Prospective, Observational, Single-Centre Study. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2014;115(6):560-64.

23. Sitaresmi MN, Mostert S, Purwanto I, Gundy CM, Sutaryo, Veerman AJ. Chemotherapy-related side effects in childhood acute lymphoblastic leukemia in Indonesia: parental perceptions *J Pediatr Oncol Nurs.* 2009;26(4):198-207.

24. Ekti Genc R, Conk Z. Impact of effective nursing interventions to the fatigue syndrome in children who receive chemotherapy. *Cancer Nurs.* 2008;31(4):312-7.
25. Martínez-Cayuelas E, Domingo Jiménez R, Pascual-Gázquez JF, Martínez-Salcedo E, Alarcón-Martínez H, Bermúdez-Cortés M, et al. Complicaciones neurológicas en población infantil con leucemia. *Rev Neurol.* 2015; 60:108-14.
26. Kyonen L M, Folatre B I, Zolezzi R P, Badilla M V, Marín H F. Reacciones adversas a L-asparaginasa en pacientes con leucemia linfoblástica aguda. *Rev méd Chile.* 2006;134(12):1530-34.
27. Cheng KK, Molassiotis A, Chang AM. An oral care protocol intervention to prevent chemotherapy-induced oral mucositis in paediatric cancer patients: a pilot study. *Eur J Oncol Nurs.* 2002;6(2):66-73.
28. Palma R P, Folatre B I, Kyonen L M, Cea S G, Yilorm B M, Martínez D P. Hiperglicemia en niños con leucemia linfoblástica aguda en tratamiento con L-asparaginasa. *Rev chil pediatr.* 2013;84(4):387-95.
29. Zapata-Tarrés M, Klünder-Klünder M, Cicero-Oneto C, Rivera-Luna R, Ortega-Ríos Velasco F, Cortés Gallo G, et al. Análisis de la atención de las complicaciones durante el tratamiento de niños con leucemia linfoblástica aguda. *Bol Med Hosp Infant Méx.* 2012;69(3):218-25.
30. Rueda E, Trujillo M L, Díaz L A. La neutropenia severa febril en niños con cáncer: Estudio descriptivo en el Hospital Universitario de Santander. *Rev Univ Ind Santander Salud [Internet].* 2010 Aug [cited 2016 May 29];42(2):103-11.
31. Rodríguez M, Manriquez X, Rojas IG, Fernandez E, Bretahuer U, Sepúlveda E. Estudio Comparativo: Prevalencia Patologías Bucles en Pacientes Pediátricos Oncológicos 1997 -2007. *Int J Odontostomat.* 2010;4(2):149-56.
32. Salas M, Gabaldón O, Mayoral J, Arce M, Amayra I. Evaluación y control de síntomas en oncología pediátrica: una necesidad que cubrir y un mundo por descubrir. *Psicooncología.* 2004;1(2).