



UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
DIRECCIÓN DE POSTGRADO
POSTGRADO DE PUERICULTURA Y PEDIATRÍA
CIUDAD HOSPITALARIA DR. ENRIQUE TEJERA



Manifestaciones neurológicas en pacientes con neoplasias hematológicas
del Hospital de Niños Dr. Jorge Lizárraga en el periodo
enero 2022 – diciembre 2022

Autor:

Dra. María A. Domínguez G.

Tutor:

Dr. Arturo Franco

Valencia, marzo 2023



UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
DIRECCIÓN DE POSTGRADO
POSTGRADO DE PUERICULTURA Y PEDIATRÍA
CIUDAD HOSPITALARIA DR. ENRIQUE TEJERA

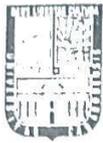


Manifestaciones neurológicas en pacientes con neoplasias hematológicas
del Hospital de Niños Dr. Jorge Lizárraga en el periodo
enero 2022 – diciembre 2022

Autor:
Dra. María A. Domínguez G.

Trabajo de grado presentado ante el Área de Postgrado de la Facultad de
Ciencias de la Salud de la Universidad de Carabobo para optar al
Título de Especialista en Puericultura y Pediatría

Valencia, marzo 2023



ACTA DE DISCUSIÓN DE TRABAJO ESPECIAL DE GRADO

En atención a lo dispuesto en los Artículos 127, 128, 137, 138 y 139 del Reglamento de Estudios de Postgrado de la Universidad de Carabobo, quienes suscribimos como Jurado designado por el Consejo de Postgrado de la Facultad de Ciencias de la Salud, de acuerdo a lo previsto en el Artículo 135 del citado Reglamento, para estudiar el Trabajo Especial de Grado titulado:

MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS EN PACIENTES CON NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS DEL HOSPITAL DE NIÑOS DR. JORGE LIZÁRRAGA EN EL PERIODO ENERO 2022 - DICIEMBRE 2022

Presentado para optar al grado de **Especialista en Pediatría y Puericultura** por el (la) aspirante:

DOMINGUEZ G., MARIA A.
C.I. V – 24319258

Habiendo examinado el Trabajo presentado, bajo la tutoría del profesor(a): Arturo Franco C.I. 17904472, decidimos que el mismo está **APROBADO**.

Acta que se expide en valencia, en fecha: **07/06/2023**


Prof. Marcos Hernández J.

(Pdte)

C.I.

Fecha 07 06 2023


Prof. Arturo Franco

C.I. 17-904-472

Fecha 07/06/2023

TG:146-22




Prof. Fanny Vivas

C.I.

Fecha

07/06/23



UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
DIRECCIÓN DE POSTGRADO
POSTGRADO DE PUERICULTURA Y PEDIATRÍA
CIUDAD HOSPITALARIA DR. ENRIQUE TEJERA



APROBACIÓN DEL TUTOR

En mi carácter de tutor del Trabajo Especial de Grado, presentado por la ciudadana Dra. María A. Domínguez G., titular de la Cédula de Identidad N° V-24.319.258, para optar al grado de Especialista en Puericultura y Pediatría, considero que el Trabajo de Investigación presentado reúne los requisitos y méritos suficientes para ser sometido a la presentación pública y evaluación por parte del jurado examinador que se le designe.

En la ciudad de Valencia, a los ocho (08) días del mes de diciembre de 2022.

Dr. Arturo L. Franco M.

V- 17.904.472

AGRADECIMIENTOS

La consolidación de esta meta primeramente fue planeada desde un ser supremo, un *Dios* trino que me sostuvo de la mano en todo momento o de la cabeza cuando mis manos no daban sosiego, pero siempre su regazo estaba ahí para mí. Asimismo él (Dios) se encargó de posicionar emisarios en este camino que hicieron de esta realidad más amena y posible.

A mi tutor *Dr. Arturo Franco*, neurólogo pediatra, sin usted y sus virtudes, su rápida respuesta, apoyo incondicional, su confianza entera, constancia en este trabajo no lo hubiese logrado tan fácil. Sus aportes de incalculable valor fueron siempre útiles cuando no salían de mi pensamiento las ideas para escribir lo que hoy se ha logrado. Usted formó parte importante de esta historia con sus aportes profesionales que lo caracterizan, sus esquemas instantáneos a medio pasillo entre una interconsulta y otra. Muchas gracias por sus múltiples palabras de aliento, cuando más las necesite; por estar allí cuando mis horas de trabajo se hacían confusas. Gracias por sus orientaciones, estoy eternamente agradecida con Dios por acercarme a profesionales humanos como usted, gracias siempre por su plena confianza, hasta mucho más que la mía propia.

Al resto del *staff de profesionales de la salud* que imprimieron su pasión por su quehacer, sus conocimientos en mí, sus palabras fueron sabias, sus conocimientos rigurosos y precisos, a ustedes, les debo mis conocimientos. Donde quiera que vaya, los llevaré conmigo en mí transitar profesional. Gracias por su paciencia, por compartir sus conocimientos de manera profesional e invaluable, por su dedicación perseverancia y tolerancia, especialmente a los adjuntos médicos docentes que forman parte del servicio de hematología de la Ciudad Hospitalaria Dr. Enrique Tejera por su entera colaboración y siempre disposición a crear la excelencia. Gracias infinitas *Dra. Maylu Collazo, Dra. Angibel Parada.*

A mis padres, *Dilbert y Nicolás*, son mi todo, 98% de lo que soy ahora es gracias a ustedes, las palabras de agradecimiento no se ajustan a la inmensidad que ustedes representan. Dios me regalo los más precisos y hermosos ángeles. Ustedes han sido siempre el motor que impulsa mis sueños y esperanzas, quienes estuvieron siempre a mi lado en los días y noches más difíciles durante mis horas de estudio. Siempre han sido mis mejores guías de vida. Un logro más, que consolidamos juntos. Gracias por ser quienes son y por creer en mí. En este apartado incluyo a mi hermano, Nicola, un mundo de diferencia, pero con el apoyo incondicional, con el aliento y la fortaleza de un guerrero por el mundo que nadie mejor que tú me puede ofrecer, gracias. Los amo eternamente.

A *mis compañeros*, nueve personalidades opuestas y complementarias a la vez, compramos un ticket a esta montaña rusa que sin ustedes no hubiese completado el ciclo. Son los mejores profesionales con los que me he podido topar. Gracias por soportar cada faceta que florecía internamente. Gracias por cada uno de sus aportes.

Gracias a la *Ciudad Hospitalaria Dr. Enrique Tejera*, a sus distintos servicios, al *Hospital de Niños Dr. Jorge Lizárraga* por ser mi casa formadora, por enriquecer a cada profesional que pisa tus pasillos. A pesar de lo incomprensible que te has convertido siempre aportas más a todo el que te visita. Gracias a la *Universidad de Carabobo* por convertirse en el alma mater por excelencia, brindando oportunidades grandiosas a todos lo que te apuestan.

INDICE GENERAL

PAGINAS PRELIMINARES.....	i
INDICE GENERAL.....	ix
INDICE DE TABLAS.....	x
INDICE DE FIGURAS.....	x
INDICE DE ANEXOS.....	x
RESUMEN.....	xi
ABSTRACT.....	xii
INTRODUCCIÓN.....	13
1.1 Objetivos de la investigación.....	24
1.1.1 Objetivo General.....	24
1.1.2 Objetivos Especificos.....	24
MATERIALES Y MÉTODOS.....	25
RESULTADOS.....	28
DISCUSIÓN.....	33
CONCLUSIONES.....	38
RECOMENDACIONES.....	39
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	40
ANEXOS.....	46

INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Características de la muestra estudiada según edad, sexo y tipo de neoplasia hematológica.....	28
Tabla 2. Frecuencia de manifestaciones neurológicas observadas según tipo de neoplasia hematológica.....	30

INDICE DE FIGURAS

Fig. 1. Frecuencia de manifestaciones neurológicas observadas en los niños estudiados.....	29
Fig. 2. Frecuencia de las causas sintomáticas observadas en los niños estudiados.....	31
Fig. 3. Distribución de los casos con trastornos sensoriales de acuerdo a la presencia de sepsis.....	32
Fig. 4. Distribución de la frecuencia de trastornos sensoriales de acuerdo a la administración de citarabina en altas dosis entre los niños con leucemia linfoblástica aguda.....	32

INDICE DE ANEXOS

ANEXO A. Consentimiento informado.....	46
ANEXO B. Instrumento de recolección de la información.....	47
ANEXO C. Formato de validación por expertos del instrumento de recolección de la información.....	49



UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
DIRECCIÓN DE POSTGRADO
POSTGRADO DE PUERICULTURA Y PEDIATRÍA
CIUDAD HOSPITALARIA DR. ENRIQUE TEJERA



Manifestaciones neurológicas en pacientes con neoplasias hematológicas del Hospital de Niños Dr. Jorge Lizárraga en el periodo enero 2022 – diciembre 2022

Autor: Dra. María A. Domínguez G.

Tutor: Dr. Arturo Franco.

Lugar: Hospital de Niños Dr. Jorge Lizárraga
Ciudad Hospitalaria Dr. Enrique Tejera.

Año: 2022

RESUMEN

Introducción: las neoplasias hematológicas (NH) pueden afectar al sistema nervioso, por causas primarias o secundarias, originándose manifestaciones neurológicas (MN). No obstante, esas MN no se encuentran descritas en niños venezolanos. **Objetivo:** evaluar las MN en portadores de NH ingresados en el Hospital de Niños Dr. Jorge Lizárraga (Valencia-Venezuela) durante el periodo enero-diciembre 2022. **Materiales y Métodos:** por muestreo no probabilístico se incluyeron 25 niños portadores de leucemia linfoblástica aguda (LLA), leucemia linfoblástica de células T, leucemia mieloblástica aguda o linfoma No Hodgkin de novo, en debut o cumpliendo protocolo de quimioterapia ya avanzado, que presentaron MN. Se obtuvieron los datos de forma directa a través de la revisión de historias médicas o el interrogatorio directo al paciente y/o representante aplicando un instrumento de recolección de información. **Resultados:** en el grupo estudiado predominaron los preescolares y los varones, mientras que la NH más frecuente fue la LLA. Catorce (56%) presentaron más de una MN y en tres niños se observaron tres manifestaciones. Las alteraciones agudas del estado de conciencia, cefaleas y trastornos paroxísticos no epileptiformes se presentaron en más de la mitad de los niños. El tipo de MN no se asoció significativamente al tipo de NH, sexo o grupo etario. La causa sintomática primaria fue la más frecuente. Los trastornos sensoriales y las cefaleas se asociaron significativamente a sepsis y el tratamiento con citarabina en altas dosis a los trastornos sensoriales. **Conclusión:** las MN más frecuentemente observadas y las asociaciones demostradas en este grupo de niños venezolanos coinciden con las reportadas por otros autores. Se recomienda un seguimiento cuidadoso de los niños portadores de NH con sepsis y/o de aquellos que estén bajo tratamiento con altas dosis de citarabina.

Palabras Clave: leucemia aguda; linfoma; manifestaciones neurológicas; neoplasias hematológicas, neurotoxicidad; niños.



UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
DIRECCIÓN DE POSTGRADO
POSTGRADO DE PUERICULTURA Y PEDIATRÍA
CIUDAD HOSPITALARIA DR. ENRIQUE TEJERA



**Neurological manifestations in patients with hematological malignancies
of the Dr. Jorge Liza raga Children's Hospital in the period
January 2022 – December 2022**

Author: Dr. María A. Domínguez G.

Tutor: Dr. Arturo Franco.

Location: Dr. Jorge Lizárraga Children's Hospital,
Dr. Enrique Tejera Hospital City

Year: 2022

ABSTRACT

Introduction: hematological neoplasias (HN) can affect the nervous system due to primary or secondary causes, originating neurological manifestations (NM). However, these NM have not been described in Venezuelan children. **Objective:** to evaluate the NM in HN carriers admitted to the Dr. Jorge Lizárraga Children's Hospital (Valencia-Venezuela) during the period January-December 2022. **Materials and Methods:** by non-probabilistic sampling, 25 children with acute lymphoblastic leukemia (ALL), T-cell lymphoblastic leukemia, acute myeloblastic leukemia or de novo Non-Hodgkin lymphoma, in debut or following an already advanced chemotherapy protocol, who presented NM were included. The data was obtained directly through the review of medical records or the direct questioning of the patient and/or representative applying an information collection instrument. **Results:** preschoolers and boys predominated in the studied group, while the most frequent HN was ALL. Fourteen (56%) presented more than one NN and three manifestations were observed in three children. Acute changes in consciousness, headaches, and non-epileptiform paroxysmal disorders occurred in more than half of the children. The type of NM was not significantly associated with the type of HN, sex or age group. The primary symptomatic cause was the most frequent. Sensory disturbances and headaches were significantly associated with sepsis and high-dose cytarabine treatment with sensory disturbances. **Conclusion:** the most frequently observed NM and the associations demonstrated in Venezuelan children coincide with those reported by other authors. A careful follow-up of children with HP, with sepsis and/or under treatment with high doses of cytarabine, is recommended. **Keywords:** acute leukemia; lymphoma; neurological manifestations; hematologic malignancies, neurotoxicity; children.

INTRODUCCIÓN

Las neoplasias malignas representan una importante causa de morbimortalidad a nivel mundial durante la niñez y adolescencia. En 2020, el Observatorio Global de Cáncer (GLOBOCAN, por sus siglas en inglés) reportó para dicho segmento etario, una tasa de incidencia mundial de 10,7 casos de cáncer por cada 100.000 individuos, ubicándose 10% de estos en Latinoamérica y el Caribe, mientras que un 4,3% correspondió a Venezuela (1).

La evidencia también apunta a que la etapa de niñez y adolescencia se hace susceptible ante padecimientos como las neoplasias hematológicas (NH). En tal sentido, el mismo Observatorio informó que la leucemia, el linfoma no Hodgkin y el linfoma Hodgkin representaron globalmente el primer, tercer y quinto tipo de cáncer con mayor tasa de incidencia (3,2, 0,96 y 0,49 respectivamente) en 2020; mismo orden reflejó la tasa de mortalidad (1,30, 0,38 y 0,10 respectivamente) (1).

Con respecto a Venezuela, los datos presentados por el Anuario de Mortalidad de Venezuela publicado en 2021 reflejan los reportes mundiales, de modo que las neoplasias malignas de etiología linfática, hematopoyéticas y afines constituyeron la mayor causa de mortalidad en el país para infantes desde 0 a 4 años (2).

Por lo anteriormente expuesto, las NH son un constante e intenso foco de interés para la pediatría. Estas conforman un grupo de enfermedades que provienen de la expansión clonal de células hematopoyéticas, determinando el estado de diferenciación de la transformación celular el fenotipo de la enfermedad (3). Son enfermedades caracterizadas por presentar gran heterogeneidad genética explicada por diversas alteraciones cromosómicas numéricas y estructurales que conducen a la activación de protooncogenes o a la inactivación de genes supresores de tumores que generan inestabilidad genómica (4). Igualmente se mencionan a ciertos virus, drogas,

exposición a radiación y agentes químicos como factores externos inductores de los cambios observados (5).

La categorización de las NH está basada en el linaje hematopoyético comprometido en el trastorno (6). De acuerdo a la clasificación propuesta por la Organización Mundial de la Salud en 2022 (5ta edición), las NH se agrupan en dos grandes divisiones: neoplasias mieloides e histiocíticas/dendriticas y neoplasias linfoides (7,8). Cada NH tiene características inmunofenotípicas y morfológicas particulares que permiten definirla al ser observadas en sangre periférica, médula ósea, ganglios linfáticos o el tejido afectado (5).

Dentro de las NH las leucemias se encuentran en el primer lugar de frecuencia desde su descubrimiento en el 1850. El 60% de los casos de leucemia aguda suele ocurrir en personas menores de 20 años, con una mayor incidencia entre los dos y cinco años en los países desarrollados (9), consecuentemente, es la enfermedad más importante en la hematología pediátrica. La leucemia aguda es el resultado de la proliferación clonal de células inmaduras (blásticas) en la médula ósea y pérdida de su capacidad de diferenciación a células normales. Según la línea celular proliferante, se diferencian dos tipos básicos de leucemias agudas: mieloide (LMA) y linfoblástica (LLA). En ocasiones, la leucemia no tiene una diferenciación clara de un solo linaje (10). La LLA representa el 76% de las leucemias en menores de 15 años y predomina en el género masculino (9).

Por su parte, los linfomas son un grupo amplio y heterogéneo de neoplasias malignas linfocíticas en donde las células malignas se diseminan hacia los ganglios linfáticos, la médula ósea y, frecuentemente, a otros órganos y tejidos. Estas células malignas se originan a partir de subconjuntos de linfocitos B, linfocitos T y células asesinas naturales (NK) detenidas en diferentes etapas de maduración. Tradicionalmente, los linfomas han sido clasificados en dos grandes grupos, linfomas

de Hodgkin (LH) y linfomas no Hodgkin (LNH), los que a su vez, están subclasificados en función del tipo celular y de los hallazgos histopatológicos (11).

Como toda enfermedad primaria, las patologías hematológicas presentan síntomas iniciales y a medida que avanza otros derivados de complicaciones a otros órganos y sistema. Las manifestaciones clínicas son muy variadas y con mayor frecuencia se reportan: emaciación, fiebre, cansancio, irritabilidad, debilidad, cefalea, vértigo, palidez, epistaxis, anosmia, artritis, artralgias, cianosis, petequias, equimosis, ictericia, taquicardia y crecimiento lento. Dentro de las complicaciones más comunes se incluyen hemorragias, artropatías, cardiopatías y enfermedad renal (12). Tampoco es posible obviar el alto riesgo infeccioso que acarrear en los pacientes y las complicaciones clínicas mediadas por la sepsis.

En el mismo orden de ideas, la revisión de los aspectos clínicos de las NH deja ver que el sistema nervioso tampoco permanece intacto. Así, las enfermedades hematológicas tipo neoplásicas producen manifestaciones neurológicas como complicaciones que pueden deberse a la infiltración/invasión directa de meninges o a la presencia de tumores macizos y a la compresión extradural que producen; a sangrados secundarios a la trombocitopenia severa en cuyo caso suele haber hemorragias petequiales en todo el encéfalo, o bien hemorragia parenquimatosa o subaracnoidea; por los trastornos de inmunidad inherente a la enfermedad y por los tratamientos empleados pueden generarse infecciones por gérmenes oportunistas en el sistema nervioso central (SNC) (13,14).

En una revisión amplia Recht y Mrugula (13) establecen las complicaciones neurológicas que generalmente se encuentran más asociadas a las NH. De este modo, dentro de las complicaciones directas, la infiltración meníngea es común en LLA y diversos linfomas, la compresión extradural en LH y LNH y la neuropatía periférica en varios tipos de linfomas. Del lado de las complicaciones indirectas, las infecciones

por *Herpes zoster* se presentan frecuentemente en LH mientras que las infecciones por *Aspergillus* en LMA y LLA; los eventos cerebrovasculares se presentan a menudo en LMA y las hemorragias en LMA y LLA, y en LH se observa degeneración cerebelosa dentro de las paraneoplasias.

La afectación del SNC en la LLA puede manifestarse con síntomas de aumento de la presión intracraneal, cefalea, confusión y emesis, convulsiones y rigidez de nuca (15). La LMA puede dar lugar a tumores sólidos que consisten en blastos leucémicos mieloides llamados sarcomas granulocíticos o cloromas. La hemorragia intracraneal no es infrecuente en LMA y LLA (2 a 18% de todos los pacientes con leucemia aguda). En orden de frecuencia, las etiologías comunes para las hemorragias intracraneales observadas en los pacientes con leucemia son la coagulación intravascular diseminada (CID), aspergilosis diseminada o mucormicosis, la infiltración de células leucémicas, la trombocitopenia o las relacionadas con la quimioterapia (14).

La leucemia, por lo general, se encuentra asociada a un proceso de leucocitosis, trombocitopenia, coagulopatías y/o sepsis, estos mecanismos generan estasis en el flujo sanguíneo debido al gran número de células encontradas en arteriolas pequeñas por lo que se produce un daño vascular que puede evolucionar a una hemorragia masiva o trombosis (16). La trombocitopenia y CID (especialmente en la variedad M3 de LMA) predispone a hemorragias del parénquima cerebral y subaracnoideas (17). De igual manera, se han involucrado agentes terapéuticos con complicaciones cerebrovasculares, algunos de estos han sido los glucocorticoides y la L-asparaginasa, esta última genera una disminución de las proteínas plasmáticas encargadas del proceso de coagulación y fibrinólisis, por lo que este medicamento está relacionado tanto a trombosis como a hemorragias, variando la presentación clínica dependiendo de la fase de tratamiento y de las características propias del

paciente, pudiéndose mostrar de manera leve como cefalea hasta progresar a déficit neurológico, convulsiones, sensorio alterado y pérdida del conocimiento (16).

Una diversidad de etiologías puede explicar la encefalopatía (definida como una alteración en la conciencia, alteraciones neuroconductuales, convulsiones o déficits neurológicos focales) en el paciente leucémico. Más comúnmente, se identifican las causas tóxicas/metabólicas (sobremedicación, hiponatremia, uremia, insuficiencia orgánica); sin embargo, la CID, trombosis sinusal, hemorragia intracraneal, complicaciones relacionadas con radiación y quimioterapia (ya sea metotrexato en dosis altas o citarabina) e infecciones (*Candida* o *Aspergillus* diseminado) son causas de encefalopatías. No es infrecuente la ocurrencia del síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (PRES) en pacientes leucémicos y particularmente en relación con el tratamiento sistémico de dosis altas (mayormente con metotrexato) (14). Las características cardinales de este síndrome son clínicas (hipertensión, cefalea, crisis, alteraciones mentales, estado físico y alteraciones visuales) como radiológicas (neuroimagen compatible con edema vasogénico) (18). Asimismo otra causa rara de encefalopatía en pacientes leucémicos es la leucoencefalopatía necrotizante multifocal (14).

Por su parte, la meningitis en la leucemia puede resultar de la infiltración leptomenígea del tumor (ML), hemorragia subaracnoidea, causas químicas (relacionadas con el tratamiento después de la instilación de quimioterapia dentro del líquido cefalorraquídeo o LCR) o causas infecciosas (bacteriana o fúngica). La hemorragia subaracnoidea a menudo ocurre en el contexto de la CID ya sea de forma aislada o más frecuentemente como hemorragia más difusa secundaria a CID. La leucemia aguda, en particular la LLA, tiene la mayor propensión a invadir las meninges y provocar ML. Esto también es cierto para el linfoma de Burkitt y el linfoma linfoblástico así como para la leucemia mielomonocítica aguda (14).

La invasión leptomeníngea por células leucémicas puede ser focal (simulan tumores intraparenquimatosos) o difusa. Las células leucémicas se infiltran inicialmente en la pared de las venas aracnoideas superficiales y luego penetran en las venas aracnoideas más profundas ubicadas en la sustancia blanca y gris. La obstrucción de las vellosidades aracnoideas bloquea la circulación del LCR, lo que conduce a un aumento de la presión intracraneal (PIC). Cuando la PIC aumenta, los pacientes generalmente tienen hallazgos neurológicos que incluyen dolor de cabeza, visión borrosa y disminución del nivel de conciencia que requieren imágenes y estudio del LCR. La afectación meníngea adyacente del nervio y la infiltración leucémica directa del hueso temporal y la cavidad timpánica pueden causar daño al nervio facial en la LLA infantil (15).

Las neuropatías ocurren en dos contextos en la leucemia, ya sea por infiltración tumoral directa o como consecuencia de la quimioterapia. La neuropatía óptica, ya sea unilateral o bilateral, es una presentación común de ML (incidencia 20-30%) y justifica radioterapia de emergencia para preservar la visión. Otra neuropatía craneal común involucrada en el contexto de ML es el síndrome de la barbilla o mentón entumecido en el que las células leucémicas afectan preferentemente al nervio mentoniano, una subdivisión de la rama mandibular del nervio trigémino. La neuropatía periférica más común que ocurre en pacientes leucémicos es una neuropatía sensoriomotora axonal dependiente de la longitud causada por alcaloides de la vinca. Los síntomas iniciales son parestesias de manos y pies seguidos de disfunción motora progresiva que culmina en pie y muñeca caídos. Las neuropatías craneales, aunque poco comunes, pueden ocurrir y afectar los nervios oculomotor, trigémino, facial o laríngeo recurrente, manifestándose como ptosis, diplopía, dolor mandibular, paresia facial y parálisis de las cuerdas vocales. Por último, la neuropatía autonómica transitoria es común (20 a 30% de los pacientes) con alcaloides de la vinca y generalmente se observa como dolor abdominal y estreñimiento (14).

En cuanto a la frecuencia de afectación del SNC en la leucemia, Bleyer (19) describe que en el momento del diagnóstico se detecta en menos del 5% de los niños con LLA, sin embargo, existen manifestaciones neurológicas de recaída o durante el tratamiento que cuadruplican dicho porcentaje. Por su parte, Shahriari y cols. (15), en una revisión de estudios sobre manifestaciones extramedulares en la LLA en niños, establecieron que la frecuencia de lesiones intracraneales, neuropatías periféricas, parálisis facial y miopatía fue de 25%, 50%, 12,5% y 12,5% respectivamente, resaltando que la neuropatía en sus diferentes presentaciones fue el síntoma principal extramedular de la LLA infantil en referencia al SNC. Del mismo modo, en la misma revisión, la prevalencia de afectación del SNC en la LLA infantil fue de alrededor 9%.

Desgraciadamente es necesario resaltar que existen manifestaciones neurológicas en pacientes con NH que son no provocadas directamente por la patogenia de la enfermedad en sí, describiéndose alteraciones neurológicas que corresponden con efectos adversos del tratamiento o trastornos asociados a toxicidad por medicamentos, tal como es el PRES entre otros (16).

En tal sentido, cabe señalar que las distintas formas de leucemias requieren enfoques diferentes para optimizar los resultados y la terapia inicial está basada en la quimioterapia. Los protocolos de tratamiento se ejecutan por fases: inducción, intensificación, consolidación y mantenimiento. Las mismas varían en intervalo, dosis y fármacos, lo que condicionara los posibles efectos adversos. Así pues, en la inducción normalmente se emplean 4 drogas, con un glucocorticoide, vincristina, asparaginasa y en algunos casos una antraciclina. La intensificación es importante iniciarla lo más rápido para disminuir la resistencia a las drogas y recaídas. Aquí el paciente puede recibir altas dosis de otras drogas, tales como metotrexato (MTX) y 6-mercaptopurina (6-MP). En la última fase de mantenimiento se aplica MTX intratecal alternado cada 3 meses, vincristina mensual, 6-MP diaria y MTX semanal. Los

protocolos actuales de tratamiento para leucemias en niños buscan reducir el riesgo de toxicidad en pacientes de bajo riesgo, al mismo tiempo aseguran una terapia apropiada y más agresiva a los de alto riesgo de recaída (20).

Usualmente el protocolo de tratamiento para los diferentes estadios de leucemia presupone la utilización del MTX como mecanismo de control tanto sistémico de la enfermedad, como para su profilaxis y tratamiento de los órganos y sistemas comprometidos, incluyendo el SNC. Ya es conocida que la neurotoxicidad aguda, subaguda o retardada es una secuela secundaria común de la terapia con MTX. Dicho fármaco es un antimetabolito que altera el metabolismo del ácido fólico. Luego que ingresa a la célula, se convierte en poliglutamato, este al tener una mayor afinidad que el folato por la dihidrofolato reductasa, se une e inhibe la conversión de dihidrofolato a tetrahydrofolato. El tetrahydrofolato sirve para que se produzca la biosíntesis de timidina y purinas, necesarias para la síntesis de ADN. Cuando se produce el bloqueo de la síntesis de tetrahydrofolato, las células no pueden dividirse ni se producirán proteínas (20).

Ampliando este aspecto, el MTX es uno de los medicamentos que se utiliza como parte esencial del protocolo para tratar la LLA, asimismo es útil para el manejo de otros tipos de cáncer. Se administra en dosis que varían desde 12 mg por vía intratecal y 20 mg/m² por vía oral, intramuscular o intravenosa como quimioterapia de mantenimiento semanal para la LLA hasta dosis de 33,000 mg/m² por vía intravenosa para algunas otras indicaciones. Las dosis de 500 mg/m² o más administradas por vía intravenosa se definen como dosis altas de metotrexato y son utilizadas para el manejo de distintos cánceres de adultos y pediátricos, incluyendo las leucemias, linfomas y osteosarcoma (20).

Al emplearse altas dosis de MTX se puede originar una toxicidad significativa asociada a una elevación de la tasa de morbilidad y mortalidad. El MTX intratecal

puede causar daño a la sustancia blanca periventricular (17). Dentro del cuadro clínico de neurotoxicidad aguda por MTX, los pacientes pueden presentar náuseas, vómitos, cefalea, somnolencia, cuadro confusional, convulsiones, trastornos afectivos y también un síndrome encefalopático, frecuentemente reversible que se manifiesta con hipertensión y déficits neurológicos focales, aparición de mielitis y síndrome de Guillain-Barré. En la neurotoxicidad tardía podemos encontrar una afectación a nivel de las funciones cognitivas y, con menos frecuencia una leucoencefalopatía desmielinizante progresiva con espasticidad de miembros, demencia o coma (20).

En el contexto planteado se registran descripciones de los efectos neurotóxicos del MTX. Así García y cols. (21) informaron de los síntomas clínicos y hallazgos neurorradiológicos en pacientes pediátricos tratados con dicho fármaco. Un total de 284 pacientes recibió MTX endovenoso en altas dosis o intratecal. Nueve pacientes (3,1%) presentaron neurotoxicidad. Con una edad media al diagnóstico 6 años, seis eran de sexo masculino. Sus diagnósticos de base fueron LLA, meduloblastoma y linfoma. Un 66% de los pacientes presentó síntomas neurológicos focales, y tres, síntomas inespecíficos. En cinco pacientes (55%) la clínica se inició dentro de los primeros 14 días tras la administración de MTX. Ocho pacientes tuvieron una recuperación clínica completa; uno presentó secuelas neurológicas. Todos los pacientes excepto uno mostraron signos de leucoencefalopatía en la resonancia magnética cerebral. Los autores demostraron los efectos lesivos contra el SNC, exponiendo el debate entre riesgo/beneficio.

De manera similar, se conocen los efectos neurotóxicos de la citarabina, un fármaco antineoplásico antimetabolito análogo de la pirimidina que inhibe la síntesis de ADN. La acción principal de la citarabina consiste en la inhibición de la síntesis de deoxicitidina, aunque la inhibición de las cinasas citidílicas y la incorporación del compuesto en ácidos nucleicos también podrían desempeñar un papel en sus acciones citostáticas y citocidas (22). Este fármaco se usa con frecuencia en el tratamiento de

la leucemia y el linfoma, especialmente en el caso de afectación del SNC y tumores cerebrales (16). Para su uso clínico se subdivide en dos grupos: citarabina convencional para las fases de inducción y mantenimiento de la remisión de la LMA en adultos y para otras leucemias agudas en niños y adultos; citarabina liposomal para tratamiento por vía intratecal de la meningitis linfomatosa. La citarabina liposomal se utiliza también para el tratamiento de diseminaciones leptomeníngeas de leucemias o linfomas y de otros tumores metastásicos o primarios cerebrales (22).

La neurotoxicidad de citarabina suele manifestarse tres a ocho días después de la primera dosis y se presenta con disartria, disdiadococinesia, temblores y ataxia (23). La citarabina puede causar toxicidad cerebelosa, siendo una complicación típica de altas dosis intravenosas de citarabina debido al daño directo de las células de Purkinje, pudiendo presentarse signos cerebelosos como nistagmo, ataxia, disartria y deterioro oculomotor, rara vez con confusión y somnolencia (16). La toxicidad neurológica por citarabina depende de la dosis y la vía de administración. A dosis convencionales ($<1\text{g}/\text{m}^2$) no se produce neurotoxicidad. A dosis más altas aparecen síntomas cerebelosos, crisis comiciales o leucoencefalopatía hasta en un 30% de los pacientes. Los síntomas neurológicos suelen aparecer en 24 horas, y se resuelven días o semanas tras la suspensión del tratamiento (24). La administración intratecal (TIT) de citarabina puede producir meningitis aséptica y raramente mieloencefalopatía. El curso clínico de la mielopatía es variable, yendo desde la recuperación espontánea hasta la muerte. Frecuentemente se coadministra TIT con esteroide y MTX lo que potencia la posibilidad de desarrollar signos y síntomas de neurotoxicidad (24,25).

Luego de explicar las complicaciones neurológicas, directas e indirectas, de las NH es conveniente comentar algunos datos disponibles en la literatura sobre evaluación de las mismas. En este orden de ideas, una reciente publicación de Cruz-Chávez y cols. (26) de un estudio retrospectivo, longitudinal y analítico que involucró a 607 pacientes pediátricos con diagnóstico de leucemia aguda atendidos por el

departamento de hematología de un centro médico mexicano reportó que la LLA fue el tipo de leucemia más prevalente y la infiltración del SNC, las convulsiones, la cefalea, la neuropatía y el PRES fueron los síntomas más frecuentes en el grupo que presentó manifestaciones neurológicas, siendo estas asociadas a una mayor tasa de mortalidad. Por su parte, en un análisis del patrón y resultado de las complicaciones neurológicas que ocurrieron durante el tratamiento de las leucemias agudas pediátricas en el Alto Egipto, Sayed y cols. (27) establecieron que casi 17% de los pacientes pediátricos con leucemia aguda sufrieron dichas complicaciones durante su tratamiento, principalmente en forma de manifestaciones neurovasculares y neuropatías periféricas; la mayoría de las cuales se presentaron durante la fase de inducción.

La atención diaria de los niños hospitalizados en centros como el Hospital de Niños Dr. Jorge Lizarraga de la Ciudad Hospitalaria Dr. Enrique Tejera ha permitido la constante observación de manifestaciones neurológicas en los niños portadores de NH atendidos en dicho centro. No obstante, de acuerdo a revisión bibliográfica realizada no se encontró documentación de las mismas, a través de publicaciones similares a las comentadas anteriormente, en niños con NH atendidos en territorio venezolano.

Con base a todo lo anteriormente expuesto surgió la necesidad de responder las siguientes preguntas de investigación: ¿Qué tipo de manifestaciones neurológicas sufren los niños con NH que son hospitalizados en el Hospital de Niños Dr. Jorge Lizarraga, de la Ciudad Hospitalaria Dr. Enrique Tejera, Valencia-Venezuela? ¿Dichas manifestaciones neurológicas están asociadas a una causa sintomática aguda y a la administración de altas dosis de MTX y citarabina?

Los resultados de este trabajo permitieron generar información sobre el comportamiento clínico propio de los pacientes atendidos en el centro de salud

mencionado y, por ende, una caracterización más ajustada a la realidad venezolana, por lo que en el futuro servirán como antecedente a otras investigaciones nacionales y como contraste respecto de las observaciones obtenidas en el ámbito internacional.

1.1 Objetivos de la investigación

1.1.1 Objetivo General

Evaluar las manifestaciones neurológicas en portadores de neoplasias malignas de novo, en debut o cumpliendo protocolo de quimioterapia ya avanzado, ingresados en el Hospital de Niños Dr. Jorge Lizarraga durante el periodo enero-diciembre 2022.

1.1.2 Objetivos Específicos

- Distribuir los pacientes estudiados de acuerdo al género, edad y tipo de neoplasia.
- Determinar la frecuencia de manifestaciones neurológicas en la muestra estudiada.
- Asociar la presencia de manifestaciones neurológicas a causas sintomáticas agudas.
- Asociar la administración de altas dosis de metotrexato y citarabina con la presencia de manifestaciones neurológicas (neurotoxicidad) en los niños estudiados.

MATERIALES Y MÉTODOS

El estudio estuvo enmarcado bajo el enfoque de investigación cuantitativa, de campo. De acuerdo a Balestrini (28) las investigaciones de campo “permiten establecer una interacción entre los objetivos y la realidad de la situación de campo”. Considerando los objetivos planteados la presente investigación se realizó aplicando un diseño no experimental, de tipo transversal correlacional. Hernández Sampieri y cols. (29) definen los estudios de diseño no experimental como aquellos en los que el investigador observa los fenómenos tal como se dan en su contexto natural, para posteriormente analizarlos sin manipular deliberadamente variables. Asimismo el mismo autor señala que los diseños de investigación transeccional o transversal recolectan datos en un solo momento, en un tiempo único y que los diseños correlacionales establecen relaciones entre las variables evaluadas. Por último, con base a la definición de Corona-Martínez y Fonseca-Hernández (30), el estudio tuvo carácter prospectivo ya que se diseñó antes de que ocurriera el fenómeno a investigar, en este caso, las manifestaciones neurológicas en niños con NH.

La población de este estudio se conformó por todos aquellos pacientes, desde lactantes hasta adolescentes menores de 17 años, ingresados en el Hospital de Niños Dr. Jorge Lizárraga de la Ciudad Hospitalaria Dr. Enrique Tejera (Valencia, Edo. Carabobo) entre enero y diciembre del año 2022 que tuvieron diagnóstico definitivo de NH o características clínicas sugerentes de las mismas que se encontraron debutando y que posteriormente se confirmó el diagnóstico. En el presente estudio se entendió como neoplasias hematológicas todas aquellas que se caracterizan por clonación o replicación anómala de células hematopoyéticas de las líneas celular linfoide o mieloide, incluyéndose específicamente solo los casos de LLA, leucemia linfoblástica de células T, LMA y LNH en virtud de que estas NH confluyen en protocolos de tratamiento similares.

La muestra estuvo constituida por todos los sujetos de la población antes descrita que presentaron manifestaciones neurológicas de cualquier índole, que surgieron posterior al diagnóstico principal o como manifestación principal de la patología, ingresados en las diferentes áreas de hospitalización del centro asistencial señalado entre enero y diciembre de 2022. Se excluyeron los pacientes con patologías neurológicas de base o documentadas previamente al diagnóstico de hemopatía así como también pacientes con diagnóstico de LH y leucemia mieloide crónica.

Este estudio cumplió los lineamientos vigentes de la Declaración de Helsinki. Se solicitó autorización de la Dirección del Hospital de Niños Dr. Jorge Lizárraga y consentimiento informado de los padres o representantes de los sujetos de estudio (ANEXO A), cumpliendo así con el deber de investigador y el derecho de los participantes y representantes de conocer plenamente todos los detalles de la investigación, sus objetivos, protocolo y procedimientos previstos, respetando en todo momento su autonomía y derecho a retirarse del estudio en cualquier fase del mismo.

Para el desarrollo del presente trabajo se obtuvo información de forma directa a través de la revisión de historias médicas o del interrogatorio directo al paciente y/o representante. Se dispuso de un instrumento de recolección de datos o cuestionario (ANEXO B), diseñado *ad hoc* por la investigadora y que fue previamente validado por expertos (ANEXO C), el mismo se aplicó el mismo número de veces que en el periodo de estudio el paciente amerito hospitalización.

El instrumento de recolección de datos estuvo constituido por 8 ítems con preguntas cuyo objetivo fue describir datos biomédicos relevantes, género y edad, tipo de NH y motivo de hospitalización, presencia de manifestaciones neurológicas de inicio o evolución, características de la quimioterapia con MTX o citarabina recibido (dosis, intervalo, numero de dosis). Como manifestaciones neurológicas se

precisó si el paciente sufrió de: crisis independiente del tipo de manifestación (motoras, no motoras, detención del movimiento, autonómicas, sensoriales, sensitivas), cefalea, alteración aguda del estado de conciencia (entendiéndose como cambios súbitos entre la vigilia y el sueño evaluada bajo la escala de Glasgow y estratificada en somnolencia, coma, estupor, irritabilidad, confusión), trastornos paroxísticos no epileptiforme (incluyendo todo movimiento y/o conducta involuntaria sin comportamiento epiléptico, de instauración repentina y de curso rápido o moderado), trastornos sensoriales y sensitivos (refiriéndose a toda aquella alteración de la percepción y/o alucinación de cualquier índole así como trastornos en la percepción del estímulo doloroso o táctil) y síndrome de descondicionamiento físico (entendiéndose como la omisión de condiciones y/o habilidades físicas, mentales así como pérdida de conductas previamente adquiridas).

Igualmente se indagó en relación a la causa sintomática asociada a las manifestaciones neurológicas descritas para valorar causa primaria (directamente producida por la enfermedad) o causas secundarias (propiciado por algún contexto no directo de la enfermedad como alteraciones metabólicas, infecciosas o estructurales relacionadas a la clínica actual). Por último, cuando fue posible, se valoraron los resultados de exámenes paraclínicos como estudio de imagen cerebral, pruebas generales de laboratorio, análisis de líquido cefalorraquídeo y electroencefalograma para establecer la causa sintomática.

Se empleó el software SPSS en su versión 25 para Windows. Se calcularon estadísticos descriptivos de tendencia central y dispersión para las variables continuas de distribución normal y para las variables categóricas frecuencias absolutas y relativas. Se presentaron los resultados en tablas y gráficos de barras. Se empleó la prueba de Chi cuadrado y el coeficiente de Phi para establecer la asociación entre variables categóricas ordinales y nominales (objetivos específicos 3 y 4). Se consideró un nivel de significancia de $p < 0,05$.

RESULTADOS

La muestra estudiada estuvo constituida por 25 niños con edad promedio de $7,32 \pm 4,07$ años (rango: 1-14 años). La **Tabla 1** muestra la distribución del grupo según edad, sexo y tipo de NH padecida. En el grupo predominaron los preescolares (3-5 años) y los varones, mientras que la NH más frecuente fue la LLA. La distribución según tipo de NH no se asoció significativamente con el grupo etario o el sexo.

Tabla 1. Características de la muestra estudiada según edad, sexo y tipo de neoplasia hematológica.

Variable	n (%)
Edad	
Lactantes	1 (4)
Preescolares	10 (40)
Escolares	8 (32)
Adolescentes	6 (24)
Sexo	
Femenino	10 (40)
Masculino	15 (60)
Tipo de neoplasia hematológica	
LLA	19 (76)
LMA	4 (16)
LNH	2 (8)

n= 25; porcentajes calculados con base al total de niños.

LLA: leucemia linfoblástica aguda; LMA: leucemia mieloide aguda; LNH: linfoma no Hodgkin.

La **Fig. 1** representa la frecuencia de manifestaciones neurológicas observadas en el grupo evaluado. Las alteraciones agudas del estado de conciencia, cefaleas y trastornos paroxísticos no epileptiformes fueron las más prevalentes, manifestándose en más de la mitad de los niños estudiados, seguidas de las crisis que se presentaron

en 28% de la muestra. De los 25 niños evaluados, catorce (56%) presentaron más de una manifestación neurológica y en tres niños se observaron tres manifestaciones.

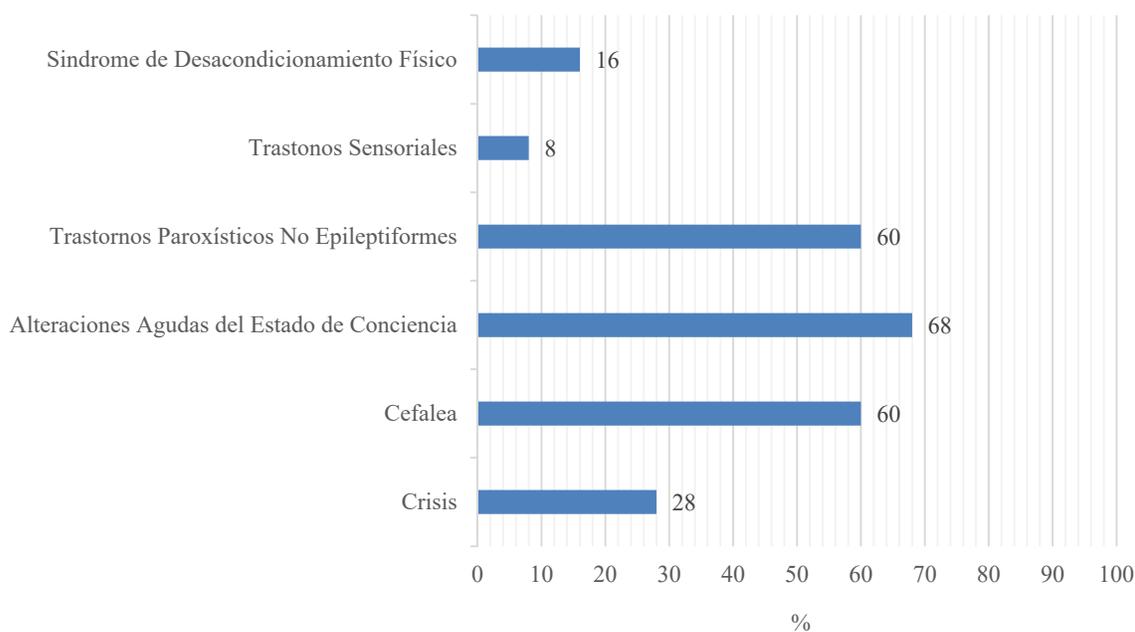


Fig. 1. Frecuencia de manifestaciones neurológicas observadas en los niños estudiados. Porcentajes calculados con base al número total de niños. n=25.

El tipo de manifestación neurológica no se asoció significativamente al sexo o grupo etario. Tampoco se evidenció asociación significativa entre el tipo de NH y la frecuencia de las diferentes manifestaciones neurológicas observadas (**Tabla 2**). Entre los niños con LLA, las alteraciones agudas del estado de conciencia, las cefaleas y los trastornos paroxísticos no epileptiformes fueron las manifestaciones neurológicas más frecuentes. De manera similar, las alteraciones agudas del estado de conciencia y los trastornos paroxísticos no epileptiformes lo fueron para los niños con LMA, mientras que en los dos casos de LNH se observaron cefaleas.

Tabla 2. Frecuencia de manifestaciones neurológicas observadas según tipo de neoplasia hematológica.

Manifestación Neurológica	Tipo de Neoplasia Hematológica			p
	LLA	LMA	LNH	
Crisis	4 (21)	2 (50)	1 (50)	0,388
Cefaleas	11 (58)	2 (50)	2 (100)	0,464
Alteraciones Agudas del Estado de Conciencia	12 (63)	4 (100)	1 (50)	0,303
Trastornos Paroxísticos No Epileptiformes	11 (58)	3 (75)	1 (50)	0,781
Trastornos Sensoriales	1 (5,3)	1 (50)	0 (0)	0,379
Síndrome de Descondicionamiento Físico	2 (16)	0 (0)	1 (50)	0,289

Resultados expresados como n (%). Porcentajes calculados con base al número total de niños que en cada tipo de neoplasia hematológica presentó la manifestación neurológica.

p asociada al Coeficiente de Phi para establecer asociación entre variables.

LLA: leucemia linfoblástica aguda; LMA: leucemia mieloide aguda; LNH: linfoma no Hodgkin.

Por su parte, la causa sintomática aguda más frecuente fue la primaria seguida de la sepsis y la causa metabólica; no se diagnosticaron casos de infección en el SNC (**Fig. 2**). La causa sintomática no se encontró asociada al sexo o la edad.

Cuando se analizó, en el grupo total, la asociación entre las manifestaciones neurológicas observadas y las causas sintomáticas, solo se evidenció una asociación significativa entre la presencia de trastornos sensoriales y la sepsis (Phi= 0,525; p= 0,009), de modo que los dos únicos casos de niños con este tipo de manifestación presentaron sepsis (**Fig. 3**). Al repetir el mismo análisis discriminando por NH, entre los casos con LMA, la cefalea se asoció significativamente con la sepsis (Phi= 1,000; p= 0,046) y los trastornos sensoriales se asociaron significativamente a la sepsis (Phi= 0,456; p= 0,047) entre los casos con LLA.

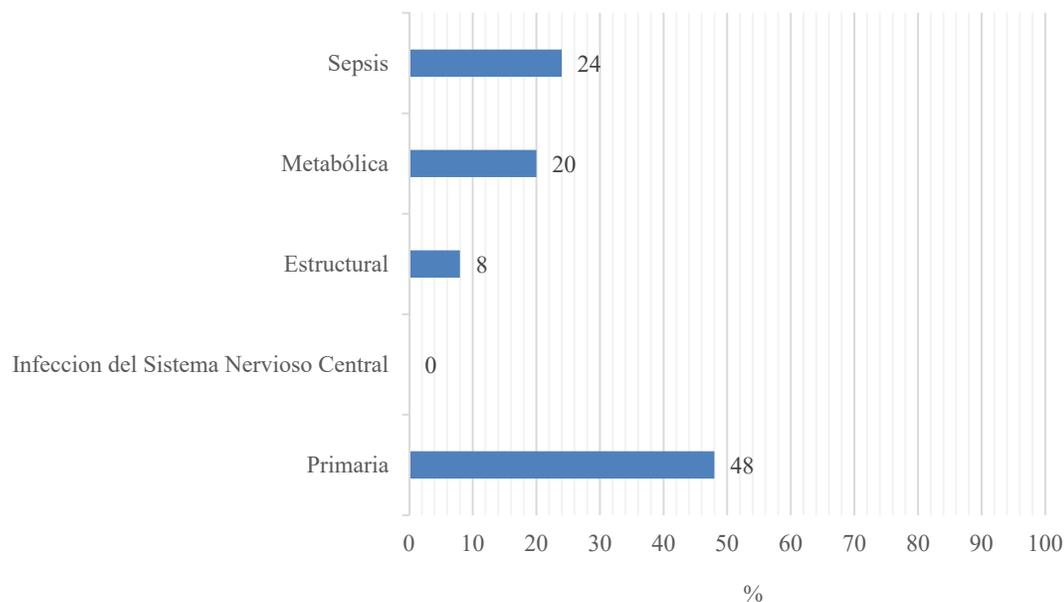


Fig. 2. Frecuencia de las causas sintomáticas observadas en los niños estudiados.

Porcentajes calculados con base al número total de niños. n=25.

En relación al tratamiento con altas dosis de MTX y citarabina, dentro del grupo estudiado, 40% (n= 10) de los pacientes recibieron MTX mientras que 20% (n= 5) recibió citarabina; solo un paciente recibió ambos fármacos. MTX y citarabina fueron suministrados durante la hospitalización en fase de inducción y reinducción (recaída). No existió diferencia significativa en el número de pacientes recibiendo MTX o citarabina en altas dosis según la NH. En la muestra total, solo la administración de altas dosis de MTX tendió a asociarse a la presencia de cefaleas en los niños estudiados ($\Phi= 0,333$; $p= 0,096$), así de 15 casos con cefalea ocho recibieron dicho tratamiento. Al repetir el análisis discriminando por NH, se evidenció que entre los casos con LLA la presencia de trastornos sensoriales se asoció significativamente al tratamiento con citarabina en altas dosis ($\Phi= 0,544$; $p= 0,018$) (Fig. 4) y las cefaleas tendieron a asociarse al tratamiento con MTX en altas dosis ($\Phi= 0,382$; $p= 0,096$).

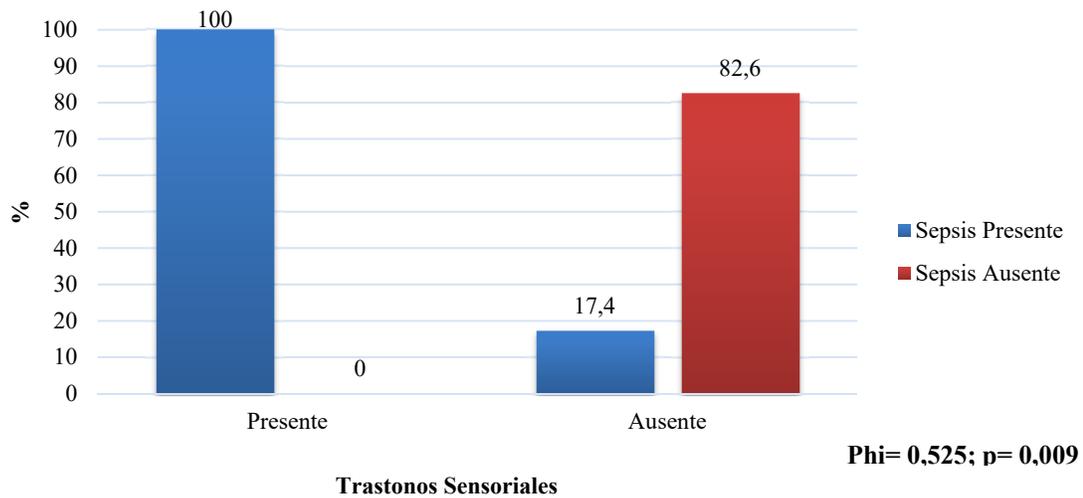


Fig. 3. Distribución de los casos con trastornos sensoriales de acuerdo a la presencia de sepsis. Porcentajes calculados con base al número total de casos con o sin trastornos sensoriales. Coeficiente de Phi para establecer asociación entre variables. n=25.

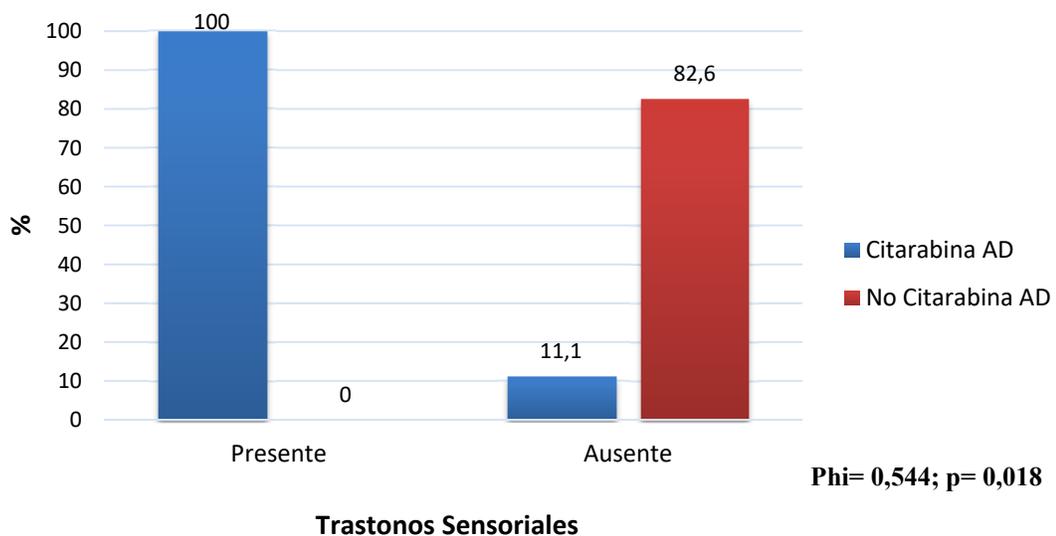


Fig. 4. Distribución de la frecuencia de trastornos sensoriales de acuerdo a la administración de citarabina en altas dosis entre los niños con leucemia linfoblástica aguda. Porcentajes calculados con base al número total de casos con o sin trastornos sensoriales. Coeficiente de Phi para establecer asociación entre variables. n=25. AD: altas dosis.

DISCUSIÓN

En general, el sistema nervioso puede ser susceptible a cualquier padecimiento sistémico que tenga su origen en otro tejido o sistema. De este modo, las manifestaciones neurológicas observadas en los pacientes se explican como el descubrimiento de un padecimiento neurológico independiente e insospechado o de la repercusión de una enfermedad sistémica sobre el sistema nervioso (31). En este orden de ideas, la revisión de los aspectos clínicos de las NH deja ver que el sistema nervioso es afectado. Como consecuencia de dicha afectación, de origen primario o secundario, se presentan manifestaciones neurológicas que esta investigación se propuso caracterizar buscando ampliar la literatura existente dado que, de acuerdo a la revisión bibliografía a la presente fecha, no se registran estudios de objetivo similar realizados en niños venezolanos.

Al describir la muestra estudiada encontramos que en su distribución según tipo de NH predominaron las leucemias y de estas la LLA, resultado que coincide con datos que apuntan a que, dentro de la población pediátrica, las leucemias agudas muestran mayor frecuencia respecto de los linfomas, siendo la LLA la malignidad de mayor incidencia tal como señalan Velazco y Murillo (10) para España - Geyer y Jacobson (32) para Estados Unidos de Norteamérica. Asimismo, los estudios epidemiológicos de las leucemias agudas señalan que, a pesar de afectar a infantes de todas las edades, su incidencia alcanza su punto máximo entre los dos y cinco años de edad (10,32), lo cual se reflejó en el presente estudio ya que los pacientes en edad preescolar predominaron dentro del grupo evaluado.

Asimismo, dentro de la caracterización de la muestra, el sexo masculino predominó respecto del femenino en una proporción 1,5:1. Se ha reportado consistentemente que en edades pediátricas la incidencia de las leucemias y linfomas presenta un ligero predominio entre los varones (10,32,33). Tanto en la

hematopoyesis normal como en la maligna existe dimorfismo sexual. Los varones son más susceptibles y tienen peor pronóstico en la mayoría de las hematopoyesis malignas en comparación con las hembras. Los genes asociados con los cromosomas sexuales contribuyen significativamente a la discrepancia sexual que se observa dentro de las NH (34).

El pronóstico de los niños con NH mejora en función del número de complicaciones que desarrollen y, por supuesto del apropiado manejo que se realice de las mismas. Entre los eventos más serios que pueden manifestarse se encuentran las complicaciones neurológicas de origen primario o secundario (hemorrágico/trombótico, infeccioso, metabólico o relacionado a drogas quimioterápicas) ya que estas elevan la mortalidad de los pacientes y el riesgo de discapacidad permanente en aquellos que sobreviven.

Las manifestaciones neurológicas son el reflejo clínico de tales complicaciones. En este estudio las alteraciones agudas del estado de conciencia, las cefaleas, los trastornos paroxísticos no epileptiformes y las crisis se correspondieron con las de mayor frecuencia. Verma y cols. (35) al evaluar retrospectivamente a 870 niños con NH en India encontraron que las crisis, las cefaleas y alteraciones sensoriales fueron las manifestaciones neurológicas más prevalentes. Por su parte, en un estudio de 537 niños con leucemia aguda del alto Egipto, los déficits motores y las crisis fueron las manifestaciones neurológicas más frecuentes, en 27% y 25,8% de los pacientes respectivamente, seguidos de alteración de la conciencia y cefalea en el 22,5% y 21,4%, respectivamente (27). Por último, en un reciente trabajo las crisis, cefaleas y neuropatías resultaron las manifestaciones neurológicas más observadas por Cruz-Chávez y cols. (26) entre niños mexicanos con leucemias agudas (26,4%, 18,9%, 11,3% respectivamente). En líneas generales, los resultados de la presente investigación se asemejan a los informados por otros investigadores, siendo las

cefaleas y las crisis las manifestaciones neurológicas que se reportan consistentemente.

Al analizar si el tipo de manifestación neurológica estaba asociada a alguna característica general de los pacientes como sexo o edad no se encontraron hallazgos significativos. Otros autores (36-39) han evidenciado una asociación significativa entre la edad y la presencia en general de manifestaciones neurológicas, observando una prevalencia más elevada de las mismas en los niños de mayor edad. Cruz-Chávez y cols. (26) plantean que tal hallazgo podría explicarse considerando el solapamiento con la edad de presentación de las NH, en especial de la LLA que representó la NH que la mayor parte de los niños estudiados padeció.

Como ya se ha comentado anteriormente, las complicaciones neurológicas en los pacientes con NH provienen de causas primarias y secundarias. La causa sintomática primaria se identificó en la mitad de los pacientes estudiados. En ese sentido, los resultados del presente trabajo concuerdan con lo reportado por otros investigadores (15,40) donde ha representado la causa primaria asociada a las manifestaciones neurológicas.

No obstante, en este estudio las causas sintomáticas secundarias, en especial la sepsis y alteraciones metabólicas, obtuvieron frecuencias importantes. Ochs y cols. (41) informaron infecciones o encefalitis como el diagnóstico más común para las convulsiones en niños con LLA. Por parte, Barnejee y cols. (42), en una evaluación retrospectiva de los síntomas neurológicos durante el tratamiento de la LLA en Finlandia, reportaron que los síntomas del SNC relacionados con condiciones sistémicas, especialmente infecciones, fueron relativamente comunes en los niños, representando casi la mitad de todas las causas de los síntomas del SNC. En la presente investigación la sepsis se asoció significativamente a la cefalea y a los trastornos sensoriales, en niños con LMA y LLA respectivamente, hallazgos que se

encuentran alineados con los resultados previamente informados sobre la importancia de la sepsis como causa sintomática secundaria en niños con NH.

Parte del éxito en el tratamiento de las NH incluidas en este trabajo reside en la introducción al SNC de agentes quimioterápicos de apropiada penetración en altas dosis, como son MTX y citarabina. No obstante, dicha terapia puede traer efectos neurotóxicos, por lo que esta investigación tuvo como uno de sus objetivos fundamentales asociar las manifestaciones neurológicas identificadas con las drogas antes mencionadas. De los 25 niños evaluados, 15 (60%) estuvieron sometidos a tal tratamiento. Entre los casos con LLA la presencia de trastornos sensoriales se asoció significativamente a citarabina, Tal hallazgo está en concordancia con los efectos adversos que provoca dicho fármaco y la fisiopatología de estos. En este sentido, citarabina es un antimetabolito análogo de la pirimidina que inhibe a la ADN polimerasa, su administración en altas dosis se asocia a disfunción cerebelar pero también a polineuropatía periférica por una devastante desmielinización de curso sensoriomotor lo cual puede manifestarse con desórdenes sensoriales diversos (43-44).

Por su parte, en este trabajo las cefaleas tendieron a asociarse al tratamiento con MTX en altas dosis, en la muestra total y en los niños con LLA. MTX es un antimetabolito inhibidor de la dihidrofolato reductasa, del cual se plantea que su mecanismo de neurotoxicidad probablemente reside en la alteración de la homeostasis del folato en el SNC y/o al daño neuronal directo (45). Dos manifestaciones clínicas frecuentes de la neurotoxicidad por MTX son las crisis y los eventos de tipo vascular oclusivo, pero también puede manifestarse con ataxia, temblor, somnolencia y dolores de cabeza (46). La administración de MTX se asocia al PRES. Dicho síndrome, previamente conocido como leucoencefalopatía posterior reversible, es una entidad manifestada clínicamente por cefalea, confusión, disminución del nivel de conciencia, convulsiones y alteraciones visuales, y radiológicamente como edema cerebral, predominantemente, aunque no

exclusivamente, de la sustancia blanca de regiones parietooccipitales (47). Del total de población estudiada, solo se reportó un caso diagnosticada con este síndrome sin embargo se encontraba recibiendo altas dosis de citarabina tanto de administración por vía EV e Intratecal. Li y cols. (48), en un estudio de más de 2000 niños chinos portadores de LLA bajo tratamiento, encontraron que la causa de ataques epilépticos era el PRES y la encefalopatía desmielinizante relacionada a MTX, siendo las convulsiones el principal síntoma.

Por último, antes de concluir, es importante plantear las limitaciones del trabajo. En primer lugar, el diseño del estudio no permite asegurar relación de causa-efecto. En segundo lugar, se contó con una muestra de tamaño reducido, lo que reduce la probabilidad de encontrar significancia estadística, eleva los sesgos y no permite el análisis de aspectos como la asociación con la fase del tratamiento. En tercer lugar, dado que el interés del estudio estaba enfocado en evaluar la asociación entre manifestaciones neurológicas y altas dosis de MTX y citarabina, no se incluyeron pacientes portadores de NH atendidos en consulta (no hospitalizados). Estos últimos reciben quimioterápicos a bajas dosis por tiempo prolongado, de modo que en este estudio no fue posible evaluar manifestaciones neurológicas de curso crónico. Así mismo en el tratamiento las diferentes NH existe una gran variedad de fármacos antineoplásicos con afectación secundaria al SNC y periférico cuyos efectos se aprecian con su uso a largo plazo como es el caso de la Vincristina, Doxorubicina, Idarubicina, Etoposido, entre otros los cuales están ampliamente estudiados y demostrados. Se insta a la comunidad médica a profundizar en este tópico.

CONCLUSIONES

1. En el grupo estudiado, como manifestaciones neurológicas más frecuentes se evidenciaron las alteraciones agudas del estado de conciencia, cefaleas y trastornos paroxísticos no epileptiformes.
2. El tipo de manifestación neurológica identificada no se asoció significativamente al tipo de NH, sexo o grupo etario.
3. La causa sintomática aguda más frecuente fue la primaria seguida de la sepsis y alteraciones metabólicas.
4. En la muestra total, los trastornos sensoriales se encontraron asociados significativamente a la sepsis y entre los casos con leucemia mieloblástica aguda la cefalea se asoció significativamente a la sepsis.

RECOMENDACIONES

Los resultados de esta investigación permiten hacer dos recomendaciones fundamentales. En primer lugar, desde el orden clínico práctico, se considera fundamental que los niños portadores de NH sean sometidos a una evaluación y seguimiento desde el punto de vista neurológico antes del inicio, durante y a la finalización del tratamiento quimioterápico, como parte de una valoración integral a fines de hacer un manejo oportuno de las complicaciones neurológicas, de causa primaria y secundaria, así como de las secuelas en caso de que el portador logre superar la enfermedad y sus complicaciones. Dicha valoración neurológica debe incluir estudios de imagen y electroencefalograma.

En el mismo orden práctico, con base a las asociaciones demostradas, es especialmente importante el monitoreo de los niños portadores de NH con sepsis y/o bajo tratamiento con altas dosis de citarabina. En línea con lo anterior, se sugiere llevar a cabo programas de educación dirigidos a padres y representantes, cuidadores y personal de salud responsable de pacientes hematológicos en los que se les entrene en el reconocimiento precoz de cualquier mínimo signo/síntoma neurológico.

En segundo lugar, en el orden científico, es necesario ampliar el presente trabajo con una nueva investigación de diseño longitudinal, que incluya un número mayor de portadores de NH y dirigida a determinar las manifestaciones neurológicas crónicas, posibles asociaciones con factores como la etapa del tratamiento y efecto neurotóxico de otros quimioterápicos. En el mismo tenor, también es importante que se generen investigaciones sobre el riesgo de mortalidad de los pacientes que muestran afectación neurológica aguda o crónica y cómo los factores intervinientes contribuyen al mismo. Las investigaciones sugeridas deberán contar con financiamiento adecuado para la realización de una valoración neurológica completa a todos los pacientes que se incluyan.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2020. [Fecha de acceso: 15/11/2022]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today>.
2. Ministerio del Poder Popular para la Salud. Anuario de Mortalidad 2016. Caracas: MPPS; 2021. [Fecha de acceso: 15/11/2022]. Disponible en: <https://academianacionaldemedicina.org/publicaciones/div/republica-bolivariana-de-venezuela-anuario-de-mortalidad-2016/>.
3. Rodríguez Díaz-Regañón I. Neoplasias Hematológicas. En: Sociedad Española de Geriatria y Gerontología, editor. Tratado de Geriatria para Residentes. Madrid: Sociedad Española de Geriatria y Gerontología; 2007. p. 667-678. [Fecha de acceso: 23/03/2022]. Disponible en: https://www.segg.es/download.asp?file=/tratadogeriatria/PDF/S35-05%2065_III.pdf
4. Espinet B, Blanco ML, Costa D, Cuatrecasas E, Ruiz-Xivillé N. Análisis citogenómicos aplicados a neoplasias hematológicas recomendaciones preanalíticas analíticas y postanalíticas. España: Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia; 2021. [Fecha de acceso: 23/03/2022]. Disponible en: <https://www.sehh.es/images/stories/recursos/2021/05/varios/21/GUIA-CITOGENETICA-DIGIT-2021.pdf>
5. Sánchez M, Español I, Cascales A. Síndromes Linfoproliferativos. *Medicine*. 2020;13(20):1133-1141. DOI: 10.1016/j.med.2020.11.003.
6. Zierhut M, Haen SP, Moehle R, Chan CC. Hematological Neoplasms. En: Zierhut M, Pavesio C, Ohno S, Orefice F, Rao N, editores. *Intraocular Inflammation*. Berlin, Heidelberg: Springer; 2016. p. 1493-1510. doi: https://doi.org/10.1007/978-3-540-75387-2_149.

7. Khoury JD, Solary E, Abla O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley JF et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*. 2022;36(7):1703-1719. doi: 10.1038/s41375-022-01613-1.
8. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IBO, Berti E et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*. 2022;36(7):1720-1748. doi: 10.1038/s41375-022-01620-2.
9. Pérez JC. Breve historia de la hematología II: las leucemias. En Pérez JC, editor. *Hematología: La Sangre y Sus Enfermedades*. 4ta Ed. México: McGraw-Hill Interamericana; 2015. p. 72-76.
10. Velasco P, Murillo L. Leucemia aguda en Pediatría. *Pediatr Integral*. 2021; XXV(6):296-307.
11. Garcés JP, González JR, Ortíz RE, Quijije JJ, Pacurco JI, Vázquez EG et al. Linfoma de Hodgkin y no Hodgkin: desde una perspectiva molecular, diagnóstica y terapéutica. *AVFT*. 2021;40(3):302-313. doi: <http://doi.org/10.5281/zenodo.5041145>.
12. Morales-Soto M, Haro-Cruz JS, Morán-Villanueva ED, de Anda-Hidalgo M, Pelayo-Rubio F, Zalapa-Gómez D et al. Epidemiología de enfermedades hematológicas en un hospital de tercer nivel del occidente de México. *Rev Med MD*. 2018;9.10(1):24-28.
13. Recht L, Mrugala M. Neurologic complications of hematologic neoplasms. *Neurol Clin*. 2003;21(1):87-105. doi: 10.1016/s0733-8619(02)00030-0.
14. Chamberlain MC. Neurologic complications of leukemia. En: Schiff D, Kesari S, Wen PY, editores. *Cancer Neurology in Clinical Practice*. 2da ed. New York: Human Press; 2008. p. 555-565. doi: <https://doi.org/10.1007/978-1-59745-412-4>.
15. Shahriari M, Shakibzad N, Haghpanah S, Ghasemi K. Extramedullary manifestations in acute lymphoblastic leukemia in children: a systematic review

- and guideline-based approach of treatment. *Am J Blood Res.* 2020;10(6):360-374.
16. Espinoza CI, Villacrés L, Caicedo G, Herrera M, Mayorga E, Cáceres AE et al. Leucemia linfoblástica aguda y complicaciones neurológicas en niños y adolescentes. *AVFT.* 2019;38(6):762-771.
 17. Panda PK. Neurological Complications of Childhood Hematological Disorders and Solid Malignancies: A Brief Review. *Int Clin Pract Hematol.* 2019;2(1):07-11.
 18. Amancha M, García A, González J, Alarcón T. Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible de Etiología Atípica. *Rev Ecuat Neurol.* 2019;28(3):87-93.
 19. Bleyer A. Central Nervous System Leukemia. *Pediatr Clin North Am.* 1988;35(4):789-814. doi: 10.1016/s0031-3955(16)36510-5.
 20. Ponce J. Frecuencia y características clínicas de la neurotoxicidad por metotrexato en pacientes de 0 a 18 años con leucemia linfoblástica aguda en el servicio de oncología pediátrica de una clínica privada en Lima. [Proyecto de investigación]. Perú: Universidad Científica del Sur; 2021. [Fecha de acceso: 13/11/2022]. Disponible en: <https://hdl.handle.net/20.500.12805/2034>
 21. García-Puig M, Fons-Estupiña MC, Rives-Solà S, Berrueco-Moreno R, Cruz-Martínez O, Campistol J. Neurotoxicidad por metotrexato en pacientes pediátricos. Descripción de los síntomas clínicos y hallazgos neurorradiológicos. *Rev Neurol.* 2012;54:712-8. doi: <https://doi.org/10.33588/rn.5412.2012005>
 22. Comité de Medicamentos AEP [Internet]. Citarabina. *Aeped.es.* 2020. [Fecha de acceso: 13/11/2022]. Disponible en: <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum/citarabina>
 23. de la Fuente MI, Alderuccio JP, Lossos IS. Central nervous system emergencies in haematological malignancies. *Br J Haematol.* 2020;189(6):1028-1037. doi: 10.1111/bjh.16184.
 24. de las Peñas R, Ten R, Rubio S. Manejo de la toxicidad neurológica. En: de las Peñas R, Beato C, Carmona A, Casas A, Donnay O, Grávalos C et al, editores.

- Manual SEOM de Cuidados Continuos. España: Sociedad Española de Oncología Médica; 2019. [Fecha de acceso: 13/11/2022]. Disponible en: https://seom.org/images/Manual_Cuidados_Continuos_2019.pdf
25. Sepúlveda JMS, Sánchez JMS. Toxicidad neurológica de los tratamientos antineoplásicos farmacológicos. *Rev Cáncer (Madrid)*. 2019;33(2):83-94.
 26. Cruz-Chávez DA, López-Pérez BJ, Solórzano-Gómez E, Venta-Sobero JA, Flores-Villegas LV, Toledo-Lozano CG et al. Neurological Involvement in Pediatric Patients with Acute Leukemia: A Retrospective Cohort. *Children*. 2022;9:1268. doi: 10.3390/children9091268.
 27. Sayed H, Hussein R, Atta H, Abdelhamed M, Shibl A. Pattern and Outcome of Neurological Complications During the Treatment of Pediatric Acute Leukemias in Upper Egypt. *Research in Oncology*. 2022;18(1):29-36. doi: 10.21608/RESONCOL.2021.77935.1145
 28. Balestrini M. *Cómo se elabora el Proyecto de Investigación*. 7ma. ed. Caracas: BL Consultores Asociados; 2006.
 29. Hernández R, Fernández C, Baptista L. *Metodología de la Investigación*. 5ta. ed. México: McGraw-Hill; 2010.
 30. Corona-Martínez L, Fonseca-Hernández M. Acerca del carácter retrospectivo o prospectivo en la investigación científica. *Medisur*. 2021;19(2):338-341.
 31. Nuñez OL, Olivares L.L. Manifestaciones neurológicas en enfermedades sistémicas. *RFM*. 1984;8(8):340-355.
 32. Geyer MB, Jacobson JS. Epidemiology of Hematological Malignancies of Children, Adolescents, and Young Adults. En: Cairo MS, Perkins SL, editors. *Hematological Malignancies in Children, Adolescents and Young Adults*. Singapore: World Scientific Pub Co Inc, 2012. p.1-14.
 33. Clavel J, Goubin A, Auclerc MF, Auvrignon A, Waterkeyn C, Patte C et al. Incidence of childhood leukaemia and non-Hodgkin's lymphoma in France: National Registry of Childhood Leukaemia and Lymphoma, 1990-1999. *Eur J Cancer Prev*. 2004;13(2):97-103. doi: 10.1097/00008469-200404000-00002.

34. Cui X, Zhao X, Liang Y. Sex differences in normal and malignant hematopoiesis. *Blood Science*. 2022;4(4):185-191. doi: 10.1097/BS9.000000000000133
35. Verma SK, Mishra MK, Kumar R, Archana Kx, Nivedita N. Neurological manifestations in children with haematological malignancies. *J Evid Based Med Healthc*. 2019;6(1):56-60. doi: 10.18410/jebmh/2019/10
36. Mahoney DH, Shuster JJ, Nitschke R, Lauer SJ, Steuber CP, Winick N et al. Acute neurotoxicity in children with B-precursor acute lymphoid leukemia: An association with intermediate-dose intravenous methotrexate and intrathecal triple therapy—a Pediatric Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 1998;16:1712-1722. doi: 10.1200/JCO.1998.16.5.1712.
37. Anastasopoulou S, Heyman M, Eriksson MA, Niinimäki R, Taskinen M, Mikkel S et al. Seizures during treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia: A population-based cohort study. *Eur J Paediatr Neurol*. 2020;27:72-77. doi: 10.1016/j.ejpn.2020.04.004.
38. Lauer M, Kern E, Schwabe D, Lehrnbecher T, Porto L. The role of magnetic resonance imaging in the diagnosis of central nervous system involvement in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2020;67:e28294. doi: 10.1002/pbc.28294.
39. Öztürk AP, Koç B, Zülfiyar B. Acute Complications and Survival Analysis of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: A 15-year Experience. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2021;21:39-47. doi: 10.1016/j.clml.2020.08.025.
40. Evans AE, Gilbert ES, Zandstra R. The increasing incidence of central nervous system leukemia in children. (Children's Cancer Study Group A). *Cancer*. 1970;26:404-409. doi: 10.1002/1097-0142(197008)26:2<404::aid-cncr2820260222>3.0.co;2-i.
41. Ochs JJ, Bowman WP, Pui CH, Abromowitch M, Mason C, Simone JV. Seizures in childhood lymphoblastic leukaemia patients. *Lancet*. 1984;2(8417-8418):1422-1424. doi: 10.1016/s0140-6736(84)91621-0.

42. Banerjee J, Niinimäki R, Lähteenmäki P, et al. The spectrum of acute central nervous system symptoms during the treatment of childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2020;67(2):e27999. doi: 10.1002/pbc.27999.
43. Moskovic DJ, Fogelman DR. Acute neurotoxicity induced by common chemotherapies. En: Mellar D, Feyer P, Ortner P, Zimmermann C, editores. *Supportive Oncology*. Philadelphia: W.B. Saunders; 2011. p 56-66.
44. Casanova-Mollàm J. Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: Mechanisms and Clinical Assessment. En: Sabuncuoglu S, editor. *Neurotoxicity- New Advances*. London: Intochopen; 2022. p. 122-126. doi: 10.5772/intechopen.100495.
45. Bhojwani D, Sabin ND, Pei D, Yang JJ, Khan RB, Panetta JC et al. Methotrexate-induced neurotoxicity and leukoencephalopathy in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 2014;32(9):949-59. doi: 10.1200/JCO.2013.53.0808.
46. Shuper A, Stark B, Kornreich L, Cohen IJ, Avrahami G, Yaniv I. Methotrexate-related neurotoxicity in the treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Isr Med Assoc J*. 2002;4(11):1050-3.
47. San Martín I, Urabayen R, Díez V, Sagaseta M, Esparza J, Molina J et al. Síndrome de encefalopatía posterior reversible: 5 casos relacionados con quimioterapia. *An Pediatr (Barc)*. 2014;80(2):117-121. doi: 10.1016/j.anpedi.2013.05.001.
48. Li R, Tang J-H, Zhang B-B, Shi X-Y, Dai Y-Y and Qu R. Clinical Analysis of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia With Epilepsy Seizures. *Front Neurol*. 2022;13:824268. doi: 10.3389/fneur.2022.824268.

ANEXOS

ANEXO A

Fecha;
Código:

Consentimiento Informado

Yo _____, en mi condición de _____ representante de _____, declaro que he sido informado e invitado a participar en una investigación denominada “Manifestaciones neurológicas en pacientes con Neoplasias Hematológicas del Hospital de Niños Dr. Jorge Lizarraga en el periodo enero 2022 – Diciembre 2022”, éste es un proyecto de investigación científica que cuenta con el respaldo y monitorización de la Universidad de Carabobo Extensión de Postgrado y el Comité de Ética e Investigación de la Ciudad Hospitalaria Dr. Enrique Tejera. Entiendo que este estudio busca Caracterizar las manifestaciones neurológicas en pacientes con neoplasias hematológicas del Hospital de Niños Dr. Jorge Lizarraga en el periodo Enero – Diciembre 2022) y sé que mi participación se llevará a cabo en las instalaciones del centro de salud, y consistirá en responder una encuesta que demorará alrededor de 20 minutos.

Me han explicado que la información registrada será confidencial, y que los nombres de los participantes serán asociados a un número de serie, esto significa que las respuestas no podrán ser conocidas por otras personas ni tampoco ser identificadas en la fase de publicación de resultados.

Estoy en conocimiento que los datos no me serán entregados y que no habrá retribución por la participación en este estudio, sí que esta información podrá beneficiar de manera indirecta y por lo tanto tiene un beneficio para la sociedad dada la investigación que se está llevando a cabo. Asimismo, sé que puedo negar la participación o retirarme en cualquier etapa de la investigación, sin expresión de causa ni consecuencias negativas para mí.

Sí. Acepto voluntariamente participar en este estudio y he recibido una copia del presente documento.

Firma participante:

ANEXO B

Valencia, de mes del 2022

Código del Participante: _____

1.- Edad _____ Sexo _____

Cuestionario de recolección de datos

2A.- ¿Padece de Leucemia o alguna neoplasia hematológica? Si _____ No _____

2B.- ¿Que tipo? Linfoma _____ LLA _____ LMA _____

3.- Motivo de hospitalización actual:

4A.- ¿Ha recibido tratamiento quimioterápico con algunos de estos medicamentos?

Metrotexate _____ Citarabina _____

4B.- Dosis _____ C. Intervalo _____ D. Numero de dosis _____

5.- ¿Ha manifestado alguna vez estos signos o síntomas en el debut, en el curso de la enfermedad o durante esta hospitalización?

Crisis (motoras, no motoras, detención del movimiento, autonómicas, sensoriales, sensitivas)	
Cefalea	
Alteraciones aguda del estado de conciencia (somnia, coma, estupor, irritabilidad)	
Trastorno paroxístico no epileptiforme (Temblores, tics motores, trastorno del sueño, mioclonias, ataxia)	
Trastornos sensoriales (Alucinaciones auditivas, visuales, olfatorias); Sensitivos (paresias, parestesias, hiperalgesia, alodinea, hipoalgesia)	
Síndrome de desacondicionamiento dísico (perdida de habilidades adquiridas, trastorno de la marcha, comportamientos regresivos)	

6A.- Los síntomas anteriormente descritos fueron en presencia de alguna alteración como las descritas a continuación

Causa Sintomática Aguda				
Primaria (por patología de base)	Secundaria			
	Estructural	Metabólica	Infección (Sepsis)	Infección SNC

6B.- Especifique:

7.- ¿Se ha realizado alguno de estos paraclínicos?

Estudio de LCR _____ TAC Craneal _____ RMN Cerebral _____

EEG _____

7B.- Hallazgos _____

ANEXO C



REPÚBLICA BOLIVARIANA DE VENEZUELA
UNIVERSIDAD DE CARABOBO – NUCLEO VALENCIA
EXTENSION POSTGRADO
POSTGRADO DE PEDIATRIA Y PUERICULTURA
CIUDAD HOSPITALARIA ENRIQUE TEJERA



FORMATO DE VALIDACIÓN DE INSTRUMENTO DE INVESTIGACIÓN

El formato anexo corresponde a la Validación por medio de Expertos de lo (s) Instrumentos de Recolección de Información.

En el caso de los diseños de Investigación de Campo, estas requieren de un instrumento para recolección de los datos (cuestionario), el mismo requiere ser validado (contenido) por expertos en el área, este formato les servirá para realizar este proceso.

INSTRUCCIONES PARA LA VALIDACIÓN DE LOS INSTRUMENTOS DE INVESTIGACIÓN

1. Los Instrumentos deberán ser validados por 3 especialistas:
 - Dos (2) Expertos del área del conocimiento al que este enfocada la investigación
 - Un (1) Experto en Metodología

2. Al validador deberá suministrarle, además de los instrumentos de validación:
 - La página contentiva de los Objetivos de Investigación
 - El cuadro de Operacionalización de las variables

3. Una vez reportadas las recomendaciones por los sujetos validadores, se realiza una revisión y adecuación a las sugerencias suministradas.

4. Finalizado este proceso puede aplicar el Instrumento.

5. Validar un instrumento implica la correspondencia del mismo con los objetivos que se desean alcanzar. Operacionalización de las variables (variables, dimensiones e indicadores)



REPÚBLICA BOLIVARIANA DE VENEZUELA
 UNIVERSIDAD DE CARABOBO – NUCLEO VALENCIA
 EXTENSION POSTGRADO
 POSTGRADO DE PEDIATRIA Y PUERICULTURA
 CIUDAD HOSPITALARIA ENRIQUE TEJERA



Estimado Validador:

Me es grato dirigirme a usted, a fin de solicitar su inapreciable colaboración como experto para validar el cuestionario anexo, el cual será aplicado a pacientes con neoplasias hematológicas ingresados en este centro hospitalario; seleccionada por cuanto considero que sus observaciones y subsecuentes aportes serán de utilidad.

El presente instrumento tiene como finalidad recoger información directa para la investigación que se realiza en los actuales momentos, titulado: **Manifestaciones neurológicas en pacientes con Neoplasias Hematológicas del Hospital de Niños Jorge Lizarraga en el periodo enero 2022 – Diciembre 2022**, esto con el objeto de presentarla como requisito para obtener el título de especialista en Pediatría y Puericultura.

Para efectuar la validación del instrumento, usted deberá leer cuidadosamente cada enunciado y sus correspondientes alternativas de respuesta, en donde se pueden seleccionar una, varias o ninguna alternativa de acuerdo al criterio personal y profesional del actor que responda al instrumento. Por otra parte se le agradece cualquier sugerencia relativa a redacción, contenido, pertinencia y congruencia u otro aspecto que se considere relevante para mejorar el mismo.

Gracias por su aporte

JUICIO DE EXPERTO SOBRE LA PERTINENCIA DEL INSTRUMENTO



REPÚBLICA BOLIVARIANA DE VENEZUELA
UNIVERSIDAD DE CARABOBO – NÚCLEO VALENCIA
EXTENSION POSTGRADO
POSTGRADO DE PEDIATRÍA Y PUERICULTURA
CIUDAD HOSPITALARIA ENRIQUE TEJERA



INSTRUCCIONES:

Coloque en cada casilla la letra correspondiente al aspecto cualitativo que le parece que cumple cada ítem y alternativa de respuesta, según los criterios que a continuación se detallan:

E= Excelente / **B**= Bueno / **M**= Mejorar / **X**= Eliminar / **C**= Cambiar

Las categorías a evaluar son: Redacción, contenido, congruencia y pertinencia. En la casilla de observaciones puede sugerir el cambio o correspondencia.

PREGUNTAS		ALTERNATIVAS					OBSERVACIONES
Nº	Ítem	a	B	c	d	e	
1							
2							
3							
4							
5							
6							
7							
8							
9							
10							
11							
12							
13							
14							
15							
16							

Evaluado por: _____

Nombre y Apellido: _____ **C.I.:** _____

Firma: _____



REPÚBLICA BOLIVARIANA DE VENEZUELA
UNIVERSIDAD DE CARABOBO – NUCLEO VALENCIA
EXTENSION POSTGRADO
POSTGRADO DE PEDIATRIA Y PUERICULTURA
CIUDAD HOSPITALARIA ENRIQUE TEJERA



CONSTANCIA DE VALIDACIÓN

Yo, _____, titular de la Cédula de Identidad N° _____, de profesión _____, ejerciendo actualmente como _____, en la Institución _____.

Por medio de la presente hago constar que he revisado con fines de Validación del Instrumento (cuestionario), a los efectos de su aplicación a los pacientes con neoplasias hematológicas ingresados en el Hospital de Niños Dr. Jorge Lizarraga.

Luego de hacer las observaciones pertinentes, puedo formular las siguientes apreciaciones.

	DEFICIENTE	ACEPTABLE	BUENO	EXCELENTE
Congruencia de Ítems				
Amplitud de Contenido				
Redacción de los Ítems				
Claridad y precisión				
Pertinencia				

En Valencia, a los _____ días del mes de _____ de _____.

Firma: _____