



OSCAR PINZON OBREGON  
ESPECIALIDAD EN PEDIATRIA  
P R E S E N T E

Por medio de la presente se le informa que en cumplimiento de lo establecido en el Reglamento General de Docencia en el Capitulo XVI y una vez que su trabajo de tesis Titulado:

**"CUANTIFICACION DE DESHIDROGENASA LACTICA EN LIQUIDO CEFALORRAQUIDEO, COMO PREDICTOR DE RECAIDA A SISTEMA NERVIOSO CENTRAL, EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA, EN EL CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO"**

Ha sido revisado y aprobado por su tutor y consejo académico, se autoriza continuar con los trámites de titulación para obtener el grado de:  
**Especialista en Pediatría**

Sin otro particular por el momento me despido enviando a usted un cordial saludo.

ATENTAMENTE  
"SELUMEN PROFERRE"  
Aguascalientes, Ags., 18 de Enero de 2011

DR. RAÚL FRANCO DÍAZ DE LEÓN  
DECANO DEL CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD

c.c.p. C. P. Ma. Esther Rangel Jiménez / Jefe de Departamento de Control Escolar  
c.c.p. Archivo



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE AGUASCALIENTES**  
**CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO**

***Determinación de Deshidrogenasa Láctica  
en Líquido Cefalorraquídeo como Predictor  
de Recaída a Sistema Nervioso Central en  
Pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda  
en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo***

**Dr. Oscar Pinzón Obregón**

*Residente de la Especialidad de Pediatría Médica*

TERCER AÑO

**Asesores:**

Dr. Ricardo González Pérez Maldonado

Dr. Julio Demetrio González Ulloa

Dr. Rodolfo Delgadillo Castañeda

Aguascalientes, Aguascalientes, enero de 2011

*R. González*

DR. RICARDO GONZÁLEZ PÉREZ MALDONADO

ASESOR

*[Signature]*  
DR. JULIO DEMETRIO GONZÁLEZ ULLOA

ASESOR

*[Signature]*  
DR. RODOLFO DELGADILLO CASTAÑEDA

ASESOR

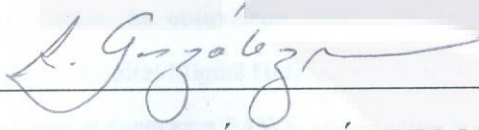
DRA. LUCILA MARTÍNEZ MEDINA  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA

DRA. OFELIA TORRES CORONADO  
TITULAR DEL CURSO DE POSGRADO DE PEDIATRÍA

*[Signature]*  
DR. FELIPE DE JESÚS FLORES PARKMAN SEVILLA  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA EN INVESTIGACIÓN

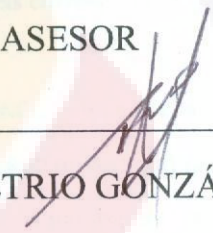
AUTORIZACIÓN PARA IMPRESIÓN DE TESIS

Hemos participado con el Dr. Oscar Pinzón Obregón en la elaboración de éste trabajo de Tesis, y lo autorizamos para su impresión y su presentación ante la Universidad Autónoma de Aguascalientes y el Centenario Hospital Miguel Hidalgo.



DR. RICARDO GONZÁLEZ PÉREZ MALDONADO

ASESOR



DR. JULIO DEMETRIO GONZÁLEZ ULLOA

ASESOR



DR. RODOLFO DELGADILLO CASTAÑEDA

ASESOR

## RESUMEN

Realizamos un estudio prospectivo y transversal, con la determinación de Deshidrogenasa Láctica en Líquido Cefalorraquídeo en los pacientes pediátricos con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo. Con el objetivo de determinar si la Deshidrogenasa Láctica funciona como predictor de recaída en el Sistema Nervioso Central.

El universo de trabajo se conformó con un total de 57 pacientes, en el periodo comprendido de Marzo de 2009 a Junio de 2010, ya una vez establecidos los criterios de inclusión, exclusión y eliminación. Se obtuvieron resultados tras analizar expedientes del Archivo Clínico del Centenario Hospital Miguel Hidalgo, vaciándose en un formato especial las variables establecidas, mediante el programa PAWS 18, los datos fueron analizados, el reporte de resultados se encuentra en gráficos y tablas correspondientes.

Este trabajo demuestra que la cuantificación elevada de Deshidrogenasa Láctica en Líquido Cefalorraquídeo, es un factor predictivo de recaída a Sistema Nervioso Central en pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda en nuestro medio.

*Dedicatoria*

*A Janeth, mi amada esposa, por acompañarme  
y apoyarme en este importante camino;*

*A Hector Gerardo y Tiana Regina, mis hijos,  
por llenarme de felicidad;*

*A Jesús Isidro y Margarita, mis padres, por el  
aliento para continuar con mis anhelos;*

*A Gerardo, Arkad, María Fernanda y Carlos  
Ernesto, mis hermanos, por esos momentos de  
júbilo a pesar de la distancia;*

*A todos los pacientes pediátricos, que aún  
están, o que ya se marcharon, por sus  
enseñanzas, cariño y aprecio.*

## *Agradecimientos*

*A Dios, por darme la oportunidad de seguir en el camino;*

*A Julio Demetrio, Ricardo y Rodolfo, mis asesores de tesis, por la paciencia, apoyo y dedicación a la realización de este trabajo;*

*A mis maestros, por su paciencia, interés y empeño en ayudarme a ser una mejor persona, tanto en lo personal como en lo profesional;*

*A Angélica, Candelaria, Ruth, Jorge, Francisco y Misael, mis compañeros de grado, por su compañía;*

*A las enfermeras de los servicios de pediatría, por el empeño, amor y cuidado a los niños;*

*A Margarita, Hector, Cynthia y Angélica, por cuidar de los míos cuando no estaba;*

*A Luis Manuel, Margarita y Jeshua Emanuel, mis amigos, por su tiempo.*

## ÍNDICE

1. PORTADA	-
2. CARTA DE ACEPTACIÓN	i
3. AUTORIZACIÓN DE IMPRESIÓN DE TESIS	ii
4. RESUMEN	iii
5. DEDICATORIA	iv
6. AGRADECIMIENTOS	v
7. ÍNDICE	vi
8. DEFINICIÓN DEL PROBLEMA	1
9. MARCO TEÓRICO	2
10. JUSTIFICACIÓN	17
11. OBJETIVOS GENERALES	18
12. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	18
13. HIPÓTESIS	19
14. TIPO DE ESTUDIO	19
15. DISEÑO DE ESTUDIO	19
16. UNIVERSO DE TRABAJO	19
17. CRITERIOS	20
18. MATERIAL Y MÉTODOS	21
19. DEFINICIÓN DE VARIABLES	22
20. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	23
21. RESULTADOS	26
22. DISCUSIÓN	27
23. CONCLUSIONES	28
24. APÉNDICES	29
25. GLOSARIO	44
26. BIBLIOGRAFÍA	45



## **DEFINICIÓN DEL PROBLEMA**

Actualmente existe una tasa de mayor supervivencia en los pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda; y de manera secundaria a estos logros, las manifestaciones extramedulares de la enfermedad se han incrementado de manera importante, incluso en los casos en los que no se encuentra alteración a nivel de médula ósea. De todas estas manifestaciones, las relacionadas con el sistema nervioso central (infiltración meníngea, leucemia meníngea), se conoce como una de las que frecuentemente causa innumerables síntomas de recaída.

El diagnóstico de esta patología es por medio del análisis de citocentrifugado de líquido cefalorraquídeo, proceso que puede durar varios días en nuestro medio; se ha reportado que los niveles de isoenzimas de la deshidrogenasa láctica en líquido cefalorraquídeo suelen alterarse en esta enfermedad; en nuestro medio no se cuenta con la cuantificación de isoenzimas, pero sí del total de la deshidrogenasa láctica, un estudio de laboratorio asequible en nuestro medio, de rápida interpretación, lo cual coadyuvaría a una sospecha de infiltración meníngea, en caso de que corroborara que existen alteraciones en su cuantificación en esta afección.

Ayudaría a la agilización de toma de medidas diagnósticas y posiblemente terapéuticas en estos pacientes con el fin de disminuir la morbimortalidad por la presencia de este problema.

## MARCO TEÓRICO

### LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA.

#### INTRODUCCIÓN

La leucemia Linfoblástica aguda (LLA) es una proliferación maligna de células linfoides que se bloquean en una etapa temprana de su diferenciación;<sup>1</sup> en otras palabras, es un padecimiento maligno resultado de la mutación de células precursoras linfoideas, originados en el timo o la médula ósea, en una etapa particular de maduración.<sup>2</sup>

Las células leucémicas se acumulan persistentemente en sitios medulares y extramedulares, en constante competencia con células hematopoyéticas normales; esto resulta en trombocitopenia, anemia y neutropenia, así como también sobrepoblación de linfoblastos en tejidos como hígado, bazo, nódulos linfáticos, meninges y gónadas.<sup>2</sup>

La LLA es pues, un cáncer hematopoyético complejo y potencialmente curable; es la primer afección neoplásica tratada en pacientes pediátricos con remisión completa y buenos resultados en sobrevivencia a largo plazo y cura con el uso de quimioterapia, donde incluso se han reportado en algunas series hasta un 95 % de remisión y más de 64 % de cura.<sup>3</sup>

Conocemos que existen diferencias importantes entre el tratamiento de esta patología para pacientes pediátricos y adultos, entre las que se destacan la adherencia de los primeros por los manejos otorgados por los oncólogos pediatras, tolerancia a protocolos más agresivos, y de manera especial las anomalías genéticas que se presentan en este tipo de pacientes.<sup>4</sup>

## EPIDEMIOLOGÍA

La LLA es una enfermedad principalmente de pacientes pediátricos; la incidencia más alta se encuentra entre los 2 y 6 años de edad, y corresponde alrededor del 76 % de todas las leucemias diagnosticadas antes de los 15 años. La incidencia es discretamente mayor en niños (1.2:1); en preescolares se reporta una mayor cantidad de niñas afectadas.<sup>5,6</sup>

Varios estudios han demostrado que la más alta incidencia se ha demostrado en Europa y Norteamérica, con cerca de 5 casos por cada 100,000 pacientes pediátricos de 0 a 14 años de edad; en contraste las incidencias más bajas se reportan en 0.9 por cada 100,000; en Kuwait y Bombay; donde posiblemente se encuentren fallas en los registros de cáncer.<sup>7</sup>

## ETIOLOGÍA

Las causas específicas de LLA son desconocidas, y su asociación epidemiológica solo puede comprobarse en cerca del 10 % de los pacientes que la padecen.<sup>8</sup>

Se han enlistado algunos factores como parte de la patogénesis de la LLA, a decir: <sup>9</sup>

1. Radiación ionizante
2. Químicos (p. ej. Benceno)
3. Medicamentos (p. ej. Agentes alquilantes)
4. Consideraciones genéticas:
  - a. Gemelos idénticos. Si uno de los gemelos presenta LLA en los primeros 5 años de vida, el segundo gemelo tiene hasta un 20 % de posibilidades de presentarla.
  - b. La incidencia en hermanos de pacientes con LLA, es cuatro veces mayor que la población en general.

- c. Anomalías cromosómicas:
  - i. Trisomía 21.
  - ii. Síndrome de Bloom.
  - iii. Anemia de Fanconi.
5. Se incrementa la incidencia con las siguientes condiciones determinadas genéticamente:
  - a. Agamaglobulinemia congénita.
  - b. Síndrome de Poland.
  - c. Síndrome de Shwachman-Diamond.
  - d. Ataxia telangiectasia
  - e. Síndrome de Li-Fraumeni
  - f. Neurofibromatosis
  - g. Anemia de Diamond-Blancfan.
  - h. Enfermedad de Kostmann.

#### CLASIFICACIÓN

La clasificación de la LLA ha evolucionado junto con la tecnología, por morfología celular en microscopía convencional, inmunofenotipo de marcadores celulares de superficie, análisis de subconjunto de linfocitos; y más recientemente, evaluación cromosómica e identificación genómica.<sup>8</sup>

#### *Clasificación morfológica (FAB)*

El sistema de clasificación Franco-Americo-Británico (FAB), separa las LLA de las LMA basándose en la apariencia microscópica de las formas blásticas en sangre periférica y en médula ósea; así como también la actividad enzimática específica de lagunas sustancias, como peroxidasa, esterasea específica y no específica, y marcadores de glucógeno. Se separa en tres formas diferentes la LLA según la clasificación morfológica del sistema FAB, que incluyen:<sup>10</sup>

- **L1** – Variante linfocítica pequeña, con que comprende células uniformes y pequeñas con una apariencia más “madura”.

- **L2** – Tamaño celular variable con células grandes y pequeñas en la misma muestra.
- **L3** – Leucemia/linfoma de Burkitt; con unos blastos linfoides uniformes, pequeños, que se caracterizan por tener un citoplasma vacuolado (glucógeno), y figuras mitóticas frecuente, que denotan crecimiento rápido.

#### CUADRO CLÍNICO

La presentación clínica de los pacientes con LLA refleja infiltración de la médula ósea por parte de los blastos y la extensión extramedular de la enfermedad. Los síntomas más frecuentes al diagnóstico son aquellos relacionados con la insuficiencia medular: anemia (palidez, astenia), trombocitopenia (equimosis, petequias) y neutropenia (fiebre).<sup>9</sup>

Los efectos sistémicos de la LLA se representan con fiebre hasta en 60 % de los casos, astenia/adinamia 50 %, y palidez hasta en 40 %.<sup>12</sup>

Existen estudios donde se hace recuento de todas y cada una de la alteraciones que suelen presentarse en la LLA, incluso de lo general a lo particular, para el caso de esta tesis se refieren las siguientes manifestaciones de invasión/recaída a Sistema Nervioso Central (SNC), ocurre en menos del 5 % de los pacientes al momento del diagnóstico y se refieren como las siguientes:<sup>13</sup>

1. Signos y síntomas de aumento de la presión intracraneal (*p. ej.* cefalea, vómito, papiledema bilateral, etc.).
2. Signos y síntomas de afección parenquimatosa (*p. ej.* Signos neurológicos focales como hemiparesia, parálisis de nervios craneales, convulsiones, ataxia, dismetría, hipotonía).
3. Síndrome hipotalámico (polifagia con aumento excesivo de peso, hirsutismo, alteraciones de la conducta).
4. Diabetes insípida (Hipófisis posterior)
5. Cloromas de la medula espinal (Raros en LLA), que se presentan con dolor de espalda, piernas, pesadez, síndrome de Brown-Séquard, problemas de vaciado de vejiga/intestino.
6. Hemorragia del SNC (más frecuente en LMA que en LLA), y generalmente es causado por:

- a. Leucostasis en vasos sanguíneos cerebrales, que llevan a leucotrombos, infartos y hemorragias.
- b. Trombocitopenia y coagulopatía, que finalmente contribuyen a hemorragia del SNC.

#### DIAGNÓSTICO

Ante un niño con sospecha de leucemia, debemos realizar una buena anamnesis en busca de signos y síntomas compatibles con el fracaso hematopoyético o la infiltración extramedular. La exploración debe ser exhaustiva y minuciosa. Se debe explorar la presencia de equimosis, petequias, adenopatías, palidez cutánea, etc., se debe palpar hígado y bazo, en los varones debemos palpar siempre los testículos.<sup>15</sup>

Inicialmente los estudios de laboratorio que se solicitan para el diagnóstico de LLA, es la biometría hemática completa (BHC), donde se puede encontrar una anemia normocítica y normocrómica, y los valores de hemoglobina son directamente proporcionales a duración del proceso leucémico. Blastos abundantes en el 47 % de los pacientes, de igual manera directamente proporcional el número de blastos con la cuenta de leucocitos; en algunas ocasiones se puede encontrar eosinofilia en la LLA. Hasta 92 % de los pacientes pueden cursar con cuentas plaquetarias por debajo de lo normal e incluso debutar con sangrado.<sup>12</sup>

El aspirado de médula ósea mostrará hasta 80 a 100 % de blastos, pero solo con un 5 % de éstos se puede sospechar el diagnóstico de LLA, generalmente no se encuentran megacariocitos; se refiere como blasto a aquella célula relativamente indiferenciada, con cromatina distribuida difusamente, uno o más nucléolos y citoplasma basofílico. Como complemento de este estudio se recomienda, para una

clasificación celular mas detallada el realizar inmunohistoquímica, inmunofenotipo y citogenética.<sup>12, 16</sup>

Es importante la toma de una radiografía de tórax, con el fin de descartar masa mediastinal, hallazgo común en paciente con LLA de células T.<sup>17</sup>

La química sanguínea, electrolitos séricos, niveles de inmunoglobulinas y pruebas de funcionamiento hepático suelen ser útiles para descartar infiltración a otros órganos, o presencia de síndromes como el de lisis tumoral. Además la toma de pruebas de coagulación, complemento, paneles virales (p. ej. CMV, varicela, herpes simple, hepatitis) y estudios de procesos infecciosos agudos.<sup>17, 19</sup>

El estudio del líquido cefalorraquídeo (LCR), como diagnóstico de infiltración a SNC, se hace mediante la toma de muestra por punción lumbar y la identificación de blastos en citocentrifugado de la muestra y se clasifica como sigue:<sup>20</sup>

- **SNC 1:** <5 Leucocitos/mm<sup>3</sup>, sin blastos.
- **SNC 2:** <5 Leucocitos/mm<sup>3</sup>, presencia de blastos.
- **SNC 3:** >5 Leucocitos/mm<sup>3</sup>, presencia de blastos.

En los casos en donde la punción lumbar es traumática en un paciente con presencia de blastos periféricos, se aplica la fórmula en la que el producto de los leucocitos de LCR entre los eritrocitos del LCR es mayor que el producto de los leucocitos en sangre periférica entre los eritrocitos de sangre periférica; obteniendo como resultado, si se mantiene esta relación, la presencia de leucemia meníngea.<sup>21</sup>

Varios estudios han determinado alteraciones en el análisis del LCR, reportando hipogluorraquia hasta en 55 %, hiperproteorraquia en solo el 21 % de los casos; además se ha reportado aumento en los niveles de deshidrogenasa láctica (DHL), específicamente sus

isoenzimas 4 y sobre todo 5 (con una sensibilidad de 93 % y especificidad de 98 %).<sup>37 38</sup>

#### **TRATAMIENTO**

El tratamiento de los pacientes con LLA está adaptado al riesgo del paciente al diagnóstico y comprende tres fases: inducción, intensificación (consolidación) y mantenimiento. La duración global es de un mínimo de dos años.<sup>22</sup>

La tendencia actual es a realizar un tratamiento adaptado al riesgo de cada paciente recientemente diagnosticado de LLA; es decir, vamos a administrar un tratamiento más intensivo al paciente que tiene mayor riesgo de recaída al diagnóstico y vamos a tratar de no sobretratar al paciente de riesgo estándar. Para ello, debemos clasificar a los pacientes en grupos de riesgo.<sup>22</sup>

Se recomienda que la evaluación inicial y el tratamiento posterior de un paciente con LLA se realicen en centros especializados de hematología pediátrica. Aunque como hemos explicado, el tratamiento está dirigido a los distintos grupos de riesgo, en todos ellos comprende las fases de inducción, intensificación (consolidación) y mantenimiento.<sup>22, 23</sup>

#### *Factores pronósticos*

La edad y el número de leucocitos al diagnóstico, el genotipo de las células leucémicas y la respuesta inicial al tratamiento son los parámetros mayormente aceptados y utilizados en la configuración de los grupos de riesgo. Los pacientes con una edad inferior a dos y superior a diez años o los que presentan un recuento leucocitario inicial



superior a  $50 \times 10^9$  leucocitos/L tienen un pronóstico claramente peor que el resto de pacientes. Este pronóstico empeora todavía más en los menores de 1 año. Algunas anomalías cromosómicas como la t(9:22) o la t(4:11) presentan muy mal pronóstico. Los pacientes que tras las primeras 4-6 semanas, que dura la inducción, no presentan remisión completa, tienen una alta tasa de recaída y una supervivencia libre de enfermedad reducida.<sup>25</sup>

#### *Tratamiento del SNC*

Tradicionalmente, las tasas de supervivencia de los niños con LLA no mejoraron hasta que se instituyó la terapia dirigida al SNC. La administración temprana de una terapia adecuada para el SNC es crucial para eliminar la enfermedad del SNC clínicamente evidente en el momento del diagnóstico y para prevenir la recaída del SNC en todos los pacientes. Las opciones para la terapia dirigida al SNC incluyen la quimioterapia IT, la quimioterapia sistémica que penetra el SNC y la radiación craneal. El tipo de terapia para el SNC que se usa se basa en el riesgo de recaída del SNC del paciente, de modo que los pacientes con riesgo más alto reciben tratamientos más intensivos. Una meta importante de los ensayos clínicos de LLA en curso es proporcionar una terapia eficaz para el SNC al mismo tiempo que se minimiza la neurotoxicidad y otros efectos tardíos. La proporción de pacientes que reciben radiación craneal ha disminuido significativamente con el transcurso del tiempo. Para los pacientes que todavía reciben radiación craneal, la dosis se ha reducido significativamente.<sup>26-29</sup>

Todos los regímenes terapéuticos para la LLA infantil incluyen quimioterapia IT. Habitualmente, la quimioterapia IT se empieza al comienzo de la inducción, se intensifica durante la consolidación (4 a 8 dosis de IT administradas cada 2 a 3 semanas) y, en ciertos protocolos,

se continúa administrando durante toda la fase de mantenimiento. Normalmente, la quimioterapia IT consta de metotrexato solo o de metotrexato con citarabina e hidrocortisona. A diferencia de la citarabina IT, el metotrexato IT tiene un efecto sistémico significativo que puede contribuir a la prevención de la recaída medular.<sup>26-29</sup>

#### *Trasplante hematopoyético*

Como ya hemos visto, con la quimioterapia convencional se obtienen unos resultados excelentes en el tratamiento de los pacientes con LLA. Sin embargo, pacientes con criterios de muy alto riesgo al diagnóstico, así como aquellos que sufren una recaída, tienen en general una mala evolución si se les trata sólo con quimioterapia convencional. Es en estos pacientes en los que el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) ha conseguido aumentar su supervivencia. Actualmente las indicaciones de TPH en la LLA se resumen en: LLA con t(9:22), pacientes que no alcanzan la remisión completa tras el tratamiento de inducción y pacientes con recaída (sobre todo si la recaída es precoz).<sup>25</sup>

#### *Factores pronósticos de la LLA recidivante*

El pronóstico para un niño con leucemia linfoblástica aguda (LLA) cuya enfermedad recidiva depende del momento del diagnóstico y el sitio de la recaída. En los pacientes con LLA de células B precursoras que recaen, las recaídas tempranas tienen una evolución peor que las recaídas posteriores y las recaídas medulares tienen una evolución peor que las recaídas extramedulares aisladas. Aunque hay acuerdo general de que el momento de la recaída es un factor pronóstico importante del resultados, no hay datos que prueben que la detección temprana de la

recaída mediante la vigilancia frecuente (recuentos sanguíneos completos o pruebas de médula ósea) mejore los resultados.<sup>22, 26, 30</sup>

Además del sitio y el momento de la recaída, se notificó que hay otros factores que predicen la supervivencia después de una recaída de pacientes de LLA de células B precursoras. Los pacientes que tienen recaídas medulares y extramedulares combinadas evolucionan mejor que aquellos con recaídas medulares aisladas. El grupo Berlin-Frankfurt-Münster (BFM) también notificó que los recuentos altos de blastocitos periféricos en el momento de la recaída ( $>10.000/\mu\text{l}$ ) se relacionaron con resultados inferiores en pacientes con recaídas medulares tardías. El Children's Oncology Group (COG) informó que la clasificación del grupo de riesgo en el momento del diagnóstico inicial tuvo importancia pronóstica después de la recaída; los pacientes que satisficieron los criterios de riesgo estándar del Instituto Nacional del Cáncer (NCI) en el momento del diagnóstico inicial evolucionaron mejor después de la recaída que los pacientes de riesgo alto según el NCI. También se notificó que la edad mayor de 10 años es un factor pronóstico independiente de un resultado precario.<sup>32</sup>

El inmunofenotipo es un factor pronóstico importante de la recaída. Los pacientes con LLA de células T que experimentan una recaída de médula ósea (aislada o combinada) en cualquier momento durante el tratamiento o el postratamiento tienen un pronóstico muy precario.<sup>32</sup>

Los pacientes con recaídas de la médula ósea que tienen enfermedad morfológica persistente al final del primer mes de la terapia de reinducción tienen un pronóstico extremadamente precario, incluso si posteriormente logran una segunda remisión (RC2). Varios estudios demostraron que los índices de enfermedad residual mínima (ERM) después del logro de una RC2 son de importancia pronóstica para la LLA que recae. Los índices altos de ERM al final de la reinducción y en

momentos posteriores del tiempo se correlacionaron con un riesgo extremadamente alto de recaída ulterior.<sup>32, 34</sup>

*Tratamiento de la recaída a SNC*

Con la mejora del éxito alcanzado en el tratamiento de la LLA infantil, la incidencia de recidiva extramedular aislada ha disminuido. La incidencia de recaída aislada del sistema nervioso central (SNC) es de menos de 5%. La edad mayor de 6 años en el momento del diagnóstico es un factor pronóstico adverso para los pacientes con recaída extramedular aislada. En la mayoría de niños con recidivas extramedulares aisladas, se puede demostrar enfermedad medular submicroscópica mediante técnicas moleculares sensibles y, para que las estrategias de tratamiento se consideren exitosas, se debe controlar de forma eficaz tanto la enfermedad local como la enfermedad sistémica. El grado de compromiso medular submicroscópico también puede predecir la respuesta a la terapia posterior a la recaída.<sup>33, 35, 37</sup>

Si bien el pronóstico para los niños con recaídas aisladas del SNC ha sido bastante precario en el pasado, una terapia sistémica e intratecal energética seguida de radiación craneoespinal mejoró el panorama, particularmente para pacientes que no recibieron radiación craneal durante su primera remisión. En un estudio de seguimiento del POG en el que se utilizó esta estrategia, los niños que no habían recibido previamente radioterapia y cuya remisión inicial fue de 18 meses o más tuvieron una tasa aproximada de SSC de aproximadamente 80% en comparación con tasas de SSC de aproximadamente 45% en niños con recaída del SNC dentro de un período de 18 meses desde el momento del diagnóstico. En un estudio de seguimiento del POG, los niños que no recibieron previamente radioterapia y tuvieron una remisión inicial de 18 meses o más, se trataron con quimioterapia sistémica e intratecal

intensivas durante un año, seguidas de 18 Gy de radiación craneal sola. La SSC a cuatro años fue de 78%. Los niños con una remisión inicial de menos de 18 meses también recibieron la misma quimioterapia, pero se les administró radiación craneoespinal (24 Gy craneal/15 Gy espinal) como en el primer estudio del POG y lograron una SSC a cuatro años de 52%.<sup>35</sup>

Se publicó una cantidad de series de casos que describen el TCM para tratar la recaída aislada del SNC. En un estudio en el que se compararon los resultados de pacientes tratados con trasplantes de ALH de hermanos compatibles o quimioterapia, como en los estudios del POG descritos más arriba, las probabilidades de supervivencia sin leucemia a los ocho años, ajustadas por edad y duración de la primera remisión fueron similares (58 y 66%, respectivamente). Este estudio retrospectivo basado en registros incluyó trasplantes, tanto de recaídas tempranas (<18 meses desde el diagnóstico) como tardías. Debido al resultado relativamente bueno para los pacientes con recaída aislada del SNC más de 18 meses después del diagnóstico tratados con terapia de quimiorradiación sola (>75%), no se recomienda el trasplante para este grupo. Sin embargo, el uso del trasplante para tratar una recaída aislada del SNC que se presenta menos de 18 meses después del diagnóstico, especialmente la recaída del SNC de células T, necesita ser más estudiado. El uso de quimioterapia intratecal después de un TCMH fue controvertido, aunque los datos más actuales no indicarían un beneficio.<sup>35</sup>

#### **TOXICIDAD DE LA TERAPIA DIRIGIDA AL SNC**

Los efectos tóxicos de la terapia dirigida al SNC para la LLA infantil se pueden dividir en dos grupos amplios. Las toxicidades agudas o subagudas incluyen convulsiones, accidentes cerebrovasculares,

síndrome de somnolencia y parálisis ascendente. Las toxicidades tardías incluyen meningiomas y otras segunda neoplasias, leucoencefalopatía y una variedad de trastornos neurocognitivos, conductuales y neuroendocrinos.

Los efectos nocivos a largo plazo de la radiación craneal, en particular en dosis mayores de 18 Gy, fueron reconocidos durante años. Los niños que reciben estas dosis mayores de radiación craneal tienen un riesgo significativo de padecer de secuelas neurocognitivas y neuroendocrinas. Los niños pequeños (es decir, menores de 4 años) tienen un riesgo mayor de presentar un deterioro neurocognitivo y otras secuelas después de la radiación craneal. Las niñas pueden tener un riesgo más alto de padecer secuelas neuropsicológicas y neuroendocrinas inducidas por la radiación que los niños. En los ensayos clínicos realizados en los años setenta y ochenta, los sobrevivientes a largo plazo tratados con 18 Gy de radiación parecen haber sufrido secuelas neurocognitivas menos graves que los que recibieron dosis más altas de radiación (24 a 28 Gy). En un ensayo aleatorizado, la radiación hiperfraccionada (en dosis de 18 Gy) no redujo los efectos neurológicos tardíos en comparación con la radiación fraccionada convencionalmente; de hecho, la función cognitiva en ambos grupos no se deterioró significativamente. En los ensayos clínicos actuales, muchos de los pacientes que reciben radiación craneal se tratan con una dosis aun más baja (12 Gy). Se necesita un seguimiento más largo para determinar si 12 Gy se relacionarán con una incidencia más baja de secuelas neurológicas.<sup>35-37</sup>

La radiación craneal también se relacionó con un mayor riesgo de padecer de segundas neoplasias, muchas de las cuales son benignas o de bajo potencial maligno, como los meningiomas. Se observó leucoencefalopatía después de la radiación craneal en los niños con

LLA, pero parece ser más común con dosis mayores que las que se administran actualmente. En general, no se deben administrar dosis altas o dosis intermedias de metotrexato a continuación de la radiación craneal debido al mayor riesgo de secuelas neurológicas, incluso leucoencefalopatía.

El efecto secundario más común relacionado con la quimioterapia IT sola son las convulsiones. Hasta 5% de los pacientes de LLA no irradiados tratados con dosis frecuentes de quimioterapia IT tendrá al menos una crisis convulsiva durante la terapia. Las tasas más altas de convulsiones se observaron con regímenes de consolidación que incluyeron múltiples dosis altas de metotrexato, además de la quimioterapia IT. Los pacientes de LLA que sufren de convulsiones durante el curso del tratamiento y que reciben terapia anticonvulsiva no deben recibir fenobarbital o fenitoína como tratamiento anticonvulsivo, porque estos medicamentos pueden aumentar la eliminación de algunos medicamentos quimioterapéuticos y perjudicar el desenlace del tratamiento. La gabapentina o el ácido valpróico son anticonvulsivos alternativos con menos capacidad de inducción enzimática.

En general, los pacientes que reciben quimioterapia IT sin radiación craneal parecen sufrir secuelas neurocognitivas menos graves que los pacientes irradiados y los déficits que presentan son deterioros relativamente moderados en un número limitado de dominios del funcionamiento neuropsicológico. Esta disminución moderada se ve principalmente en los niños pequeños y las niñas. En una comparación de desenlaces neurocognitivos entre pacientes tratados con metotrexato y con terapia IT triple no se observó ninguna diferencia clínicamente significativa. El hecho de si los pacientes que reciben dexametasona tienen un riesgo más alto de padecer de trastornos neurocognitivos resulta polémico, aunque las pruebas neurocognitivas a largo plazo de

92 niños con antecedentes de LLA de riesgo estándar que recibieron dexametasona o prednisona durante tratamiento no demostró diferencias significativas de funcionamiento cognitivo con base en una asignación aleatoria de corticosteroides.





## JUSTIFICACIÓN

El diagnóstico precoz de la infiltración meníngea en los pacientes portadores de leucemia, se considera una prioridad para realizar las acciones pertinentes que lleven a la desaparición de esta comorbilidad, y por ende aumentar los porcentajes de cura de estos pacientes.

El contar con una herramienta que funcione como predictor de presencia de enfermedad, rápido y confiable, ayudarían a la agilización de algunas decisiones para el manejo de los pacientes, como lo es la programación para quimioterapia intratecal/sistémica agresiva, el realizar estudios de imagen con fines diagnósticos, esto previo a el diagnóstico citológico de la enfermedad, mismo que suele tardar días en entrega de resultados.

## **OBJETIVOS GENERALES**

Determinar los niveles de deshidrogenasa láctica en líquido cefalorraquídeo, de los pacientes con LLA, que se encuentran en protocolo de tratamiento, y si éstos pueden ser un factor predictivo para determinar recaída temprana a sistema nervioso central, en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo, Aguascalientes.

### **Objetivos específicos**

Determinar la necesidad de implementar terapias de profilaxis a SNC más agresivas que las estipuladas en los protocolos actuales.

Determinar la utilidad de otros marcadores de líquido cefalorraquídeo en la predicción de recaída el sistema nervioso central.

Conocer las relaciones con la estadificación de riesgo y recaída a sistema nervioso central en los pacientes del estudio.

## **HIPÓTESIS, DISEÑO Y TIPO DE ESTUDIO Y UNIVERSO DE TRABAJO**

### **HIPÓTESIS**

Existen alteraciones en los niveles de deshidrogenasa láctica en líquido cefalorraquídeo, utilizado como marcador bioquímico, en los pacientes con leucemia linfoblástica aguda, que sirven como predictores de recaída al sistema nervioso central.

### **Pregunta de la investigación**

¿La determinación de niveles de deshidrogenasa láctica en líquido cefalorraquídeo, de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda, sirve como predictor de recaída a sistema nervioso central?

### **TIPO DE ESTUDIO**

Prospectivo y transversal.

### **DISEÑO**

Se trata de un estudio comparativo, abierto.

### **UNIVERSO DE TRABAJO**

Los pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda, en manejo por el servicio de oncología pediátrica, en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo, de Marzo del 2009 a Junio de 2010..

## CRITERIOS

De inclusión:

- Pacientes entre 0 y 15 años 11 meses, que tengan diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda, manejados por el servicio de oncología pediátrica del Centenario Hospital Miguel Hidalgo.
- Pacientes que requiera aplicación de quimioterapia intratecal.

De exclusión:

- Pacientes que cursen con patología neurológica diferente a la infiltración meníngea; o incluso agregada a ésta.

De eliminación:

- Pacientes que no acepten los procedimientos necesarios para el estudio.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### MÉTODO DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA

Al tratarse de la búsqueda de un fenómeno no predecible, se incluirá a todos los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión durante el periodo de toma de muestras

#### *Cronograma de actividades*

Actividad	MES 1	MES 2	MES 3	MES 4	~	MES 16	MES 17	MES 18
Toma de muestras								
Envío para análisis								
Recolección de resultados								
Captura de resultados								
Análisis de resultados								
Entrega de resultados								

#### DEFINICIÓN DE VARIABLES

- Variables independientes:
  - Estudio de búsqueda de blastos por citocentrifugado.
- Variables dependientes:
  - Estudio de determinación de niveles de deshidrogenasa láctica en líquido cefalorraquídeo.
  - Estudio de determinación de niveles de glucosa en líquido cefalorraquídeo.
- Estudio de determinación de niveles de proteínas en líquido cefalorraquídeo.
- Estudio de determinación de niveles de cloruros en líquido cefalorraquídeo.
- Estadificación de riesgo para Leucemia Linfoblástica Aguda.
- Sexo.
- Edad.

## ANÁLISIS DE ESTADÍSTICO

De un total de 405 tomas de DHL, de los cuales 47.5 % correspondió a pacientes de bajo riesgo, 23.3 % de riesgo alto y, 29.2 % de riesgo muy alto; 76.6 % de sexo masculino y 23.4 % del sexo femenino (figura 1 y figura 2). El promedio de edad de los pacientes fue de 4.7 años de edad  $\pm$  1.8 años; se obtienen resultados en cuanto a las medias de DHL para diferentes grupos que se observan en la tabla siguiente:

RECAÍDA EN LCR		MEDIA	p
DHL	NO	15.20	0.000
	SI	45.60	
GLUCOSA	NO	50.95	0.000
	SI	40.13	
PROTEÍNAS	NO	33.57	0.000
	SI	49.53	
CLORUROS	NO	121.10	0.290
	SI	122.57	

De los elementos antes mencionados se realiza un análisis multivariado en la que se muestran los resultados siguientes:

<b>VARIABLE DEPENDIENTE – RECAÍDA A SNC</b>			
	<b>p</b>	<b>RR</b>	<b>IC (95 %)</b>
<b>DHL</b>	0.001	2.199	1.361 – 3.554
<b>PROTEÍNAS</b>	0.517	1.028	0.945 – 1.119
<b>GLUCOSA</b>	0.204	0.945	0.866 – 1.031
<b>CLORUROS</b>	0.182	0.836	0.643 – 1.088
<b>EDAD</b>	0.031	0.277	0.086 – 0.889
<b>RIESGO LEVE*</b>	0.973	0.000	0.000 – 1.000
<b>RIESGO ALTO*</b>	0.151	0.132	0.008 - 2.086
<b>*VARIABLE CATEGÓRICA DE CONTRASTE: RIEGO MUY ALTO</b>			

Los resultados anteriores nos establecen que el único factor indicativo de recaída al SNC es la DHL, incrementando hasta dos veces más ésta probabilidad.

También se realizó una tabla de contingencia con el fin de establecer un valor de corte de DHL en el grupo de estudio, mismo que se estudia en 30 los resultados se muestran en la siguiente tabla:

		RECAIDA EN LCR		Total
		NO	SI	
DHL MAYOR 30	NO	374	9	383
	SI	0	21	21
Total		374	30	404

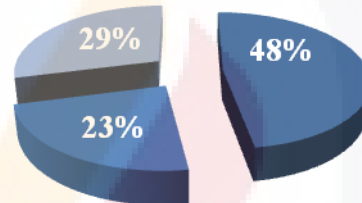


Del análisis de ésta se demostró que, de los pacientes que tenían una DHL por arriba de 30 tienen estadísticamente una sensibilidad de 100 %, especificidad 70 %, VPP 97 %, VPN 100 %, IP+ 3.3 y una correlación entre tener un valor de DHL por arriba de 30 y recaída al sistema nervioso central tiene una Kappa de 0.85 ( $p < 0.005$ )

Finalmente tras el análisis de la curva ROC, se demuestra una sensibilidad y especificidad, confirmando lo antes analizado con una  $p < 0.005$ , y un área bajo la curva de 980.

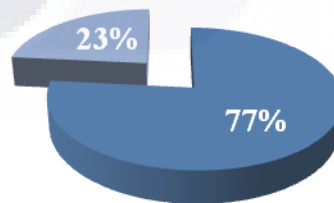
**FIGURA 1: Grupos de Riesgo**

■ Bajo ■ Alto ■ Muy alto



**FIGURA 2: Sexo**

■ MASCULINO ■ FEMENINO



## **RESULTADOS**

La determinación de DHL es un marcador bioquímico útil como predictor de recaída al SNC en pacientes con LLA en nuestro medio.



## DISCUSIÓN

En los últimos diez años, la sobrevivencia de pacientes con diagnóstico de LLA, ha mostrado tendencias a la alza; esto evidentemente gracias al implementar técnicas diagnósticas más depuradas y en la selección de tratamientos en base al riesgo obtenidas por éstas. Es innegable que la creación de protocolos de tratamiento, han logrado obtener estándares terapéuticos con resultados exitosos en todos los centros de atención al cáncer pediátrico; sin embargo, aún existen situaciones particulares las cuales han impedido ofrecer un cien por ciento de curación en los niños con LLA. Es bien sabido de la existencia de santuarios, los cuales durante estos años de experiencia han logrado perder su característica de riesgo; el caso particular del santuario testicular en niños, y éste con el uso de drogas ajustadas a dosis, ha logrado abatir su recaída; en contraste, el SNC sigue siendo un reservorio de la enfermedad, al grado de considerarse el tratamiento profiláctico y terapéutico de forma independiente, pero simultánea a la terapia sistémica. Si bien existen factores de riesgo conocidos para la activación de enfermedad del SNC, no existe un factor predictivo el cuál permita intensificar la quimioterapia a SNC en los diferentes protocolos utilizados.

En este estudio se logra demostrar que la determinación de DHL en LCR, funciona como un predictor de recaída temprano a SNC, confiable y fácil de obtener; mediante análisis estadístico de regresión bimodal y multimodal, incluso enfrentándolo a los otros marcadores obtenidos durante el estudio (Proteínas, glucosa y cloruros), se determina con un marcador bioquímico de importancia clínica en nuestro medio.

## CONCLUSIONES

El análisis de 57 pacientes con LLA, tras un seguimiento seriado de DHL en LCR, muestra un incremento temprano de esta enzima, la cuál puede ser considerada como un factor predictivo de recaída a SNC, mismo que permitirá diseñar estrategias tanto quimioterapéuticas como radioterapéuticas tempranas en la profilaxis a SNC.



## **APÉNDICES (Tabla de Contenidos)**

- |                         |                                                           |
|-------------------------|-----------------------------------------------------------|
| <b>1. APÉNDICE I</b>    | <b>Cuadro clínico de la LLA</b>                           |
| <b>2. APÉNDICE II</b>   | <b>Clasificación morfológica de la LLA (FAB)</b>          |
| <b>3. APÉNDICE III</b>  | <b>Clasificación citogenética de la LLA</b>               |
| <b>4. APÉNDICE IV</b>   | <b>Clasificación inmunobiológica de la LLA</b>            |
| <b>5. APÉNDICE V</b>    | <b>Fases del tratamiento de la LLA</b>                    |
| <b>6. APÉNDICE VI</b>   | <b>Grupos de riesgo para el tratamiento de la LLA</b>     |
| <b>7. APÉNDICE VII</b>  | <b>Signos y síntomas de recaída a SNC en LLA</b>          |
| <b>8. APÉNDICE VIII</b> | <b>Terapia del SNC para pacientes con riesgo estándar</b> |
| <b>9. APÉNDICE IX</b>   | <b>Terapia del SNC para pacientes con riesgo alto</b>     |
| <b>10. APÉNDICE X</b>   | <b>Formato de recolección de datos</b>                    |

## APÉNDICE I

### Cuadro clínico de la LLA

Hallazgos	Porcentaje
<b>Clínica</b>	
Fiebre	61
Sangrado	48
Dolor óseo	23
Linfadenopatía	50
Esplenomegalia	63
Hepatomegalia	68
<b>Laboratorio</b>	
<b>Leucocitos (mm<sup>3</sup>)</b>	
< 10,000	53
10,000 – 49,000	30
> 50,000	17
<b>Hemoglobina (g/dl)</b>	
< 7	43
7 – 10	45
> 10	12
<b>Plaquetas (mm<sup>3</sup>)</b>	
< 20,000	28
20,000 – 90,000	47
> 90,000	25
<b>Morfología de linfoblastos</b>	
L1	84
L2	15
L3	1

## APÉNDICE II

### Clasificación morfológica de la LLA (FAB)

	L1	L2	L3
<b>Tamaño celular</b>	Pequeña, regular	Grande, diferentes tamaños	Grandes
<b>Cromatina nuclear</b>	Fina o condensada	Fina o condensada	Fina
<b>Forma nuclear</b>	Regular, hendidura posible	Irregular, hendidura más común	Regular, redondo u ovalado
<b>Nucléolo</b>	Indistinto	1 a 2, prominente	1 a 2, prominente
<b>Citoplasma</b>	Escaso	Variable, a menudo moderadamente abundante	Profundamente basofílico, vacuolado

## APÉNDICE III

### Clasificación citogenética de la LLA

Los avances de las técnicas y conocimientos de la biología molecular de los últimos años han permitido identificar casi el 100% de las anomalías citogenéticas de las células leucémicas. Éstas pueden afectar al número total de cromosomas o a su estructura.

Se ha comprobado que la hiperdiploidía (aumento del número de cromosomas) en los linfoblastos es un factor de buen pronóstico. En la actualidad, sabemos que esto probablemente es debido a que las células leucémicas hiperdiploides tienen una mayor predisposición a la apoptosis, porque son capaces de acumular mayor concentración de metabolitos activos del metotrexato poliglutamatos) y por ello son más sensibles a este fármaco. De todas las anomalías cromosómicas estructurales, las traslocaciones son las más frecuentes.<sup>1,9</sup>

Traslocación	Frecuencia	Genes afectados	Características
t(1:19) (q23; p13)	5-6%	E2A-PBX1	Fenotipo pre-B Hiperleucocitosis Pronóstico pobre. Necesario tratamiento intensivo
t(9:22) (q34;p11)	3-5%	BCR-ABL	Cromosoma Philadelphia. Mal pronóstico. Hiperleucocitosis
t(4:11) (q21;p23)	2%	MLL-AF4	Estirpe B. Asociada a LLA lactante. Hiperleucocitosis. Pronóstico pobre
t(12:21) (p13;q22)	25% de las LLA pre B	TEL-AML	Fenotipo B. Buen pronóstico Marcada sensibilidad a la Asparaginasa

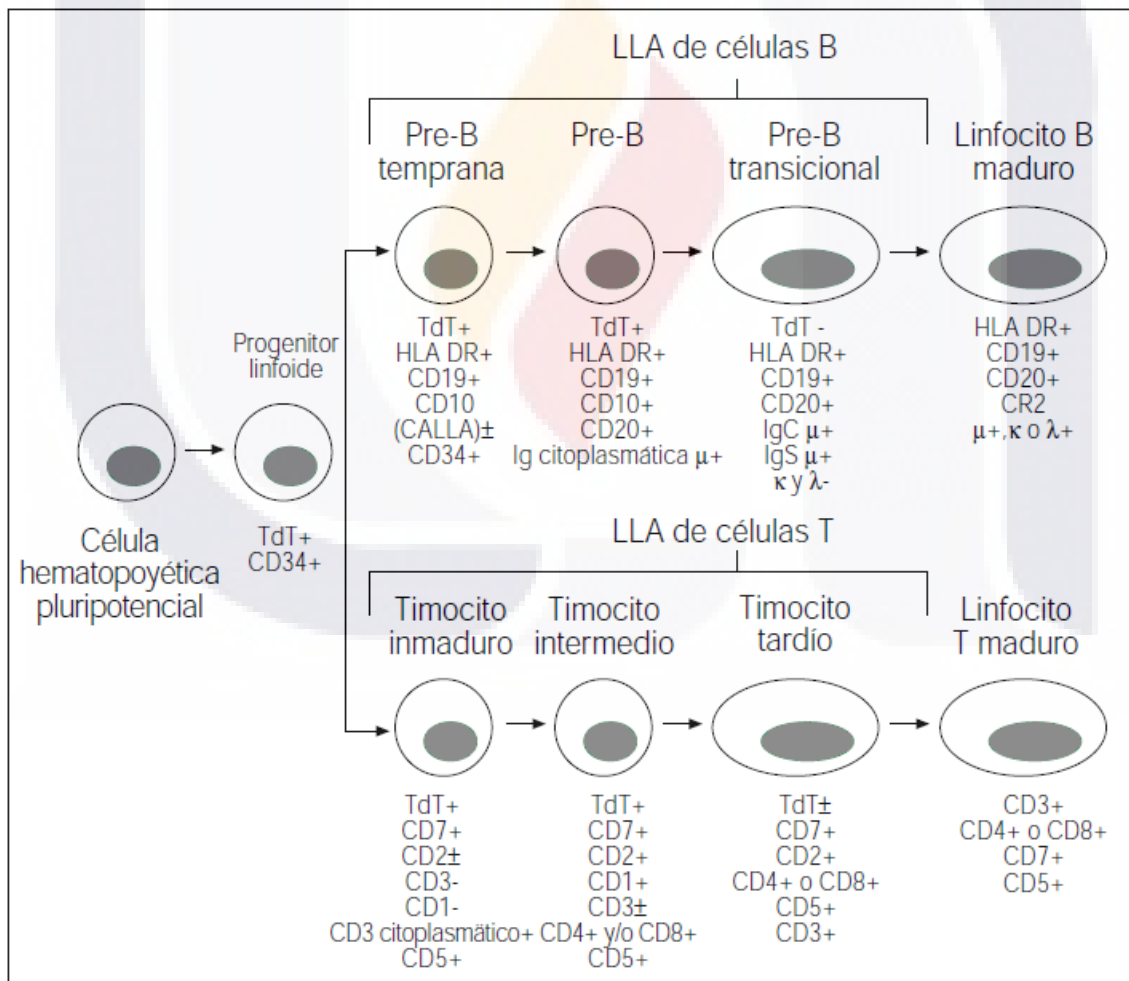


## APÉNDICE IV

### Clasificación inmunobiológica de la LLA

La aparición de los anticuerpos monoclonales y las mejoras en las técnicas de citometría de flujo y de reacción en cadena de la polimerasa han permitido clasificar las LLA en distintos tipos según el estadio madurativo de sus linfoblastos. Esta clasificación es la más utilizada en la actualidad y tiene implicaciones pronósticas y para el tratamiento.<sup>8,</sup>

11



## **APÉNDICE V**

### **Fases del tratamiento de la LLA**

#### **INDUCCIÓN**

El objetivo inicial de todo tratamiento de una LLA es inducir una remisión completa con una recuperación de la hematopoyesis normal. Decimos que un paciente está en remisión completa cuando no existe evidencia de leucemia ni en su exploración física ni en el examen de sangre periférica ni de médula ósea. Los valores en sangre periférica deben ajustarse a los normales para la edad del paciente y la médula ósea debe tener una celularidad normal, con menos del 5% de blastos. La remisión completa incluye también la ausencia de afectación del SNC o de afectación extramedular. Obtener la remisión completa es la base del tratamiento de la LLA y un requisito imprescindible para tener una supervivencia prolongada. Tras el ingreso inicial (aproximadamente 10-15 días), el paciente acude casi a diario al hospital para recibir la quimioterapia IV, mientras en casa recibe quimioterapia oral. Con la mejoría de los tratamientos de soporte y de los agentes quimioterápicos, la tasa de remisión completa alcanzada se aproxima al 96-99%.

#### **INTENSIFICACIÓN (CONSOLIDACIÓN)**

La fase de intensificación es la administración de un tratamiento intensivo inmediatamente tras finalizar la inducción. Los pacientes ingresan en el hospital durante períodos de 4-6 días para recibir los ciclos de quimioterapia. Posteriormente, se realiza una reinducción, que consiste en la repetición del tratamiento de inducción con ligeras modificaciones a los tres meses de adquirir la remisión completa.

#### MANTENIMIENTO

Los pacientes con LLA requieren tratamientos de mantenimiento muy prolongados. Se ha comprobado que en algunos pacientes que están en aparente remisión completa, al analizar sus células con técnicas de biología molecular, nos encontramos enfermedad mínima residual. Es por ello que los tratamientos de mantenimiento se mantienen al menos durante dos años, con reevaluaciones frecuentes para la detección de recaídas. El tratamiento estándar de mantenimiento consiste en la administración de mercaptopurina oral a diario y de metotrexato semanal oral. Los pacientes realizan el tratamiento de forma ambulatoria, acudiendo a sus revisiones cada 2-4 semanas. Durante el mismo, reciben profilaxis antiinfecciosa con cotrimoxazol tres días a la semana. Pueden acudir a la escuela y realizar una vida prácticamente normal.

## APÉNDICE VI

### Grupos de riesgo para el tratamiento de la LLA

Atendiendo a los factores pronósticos, estos grupos de pacientes podrían dividirse en cuatro apartados:

- **Bajo riesgo:** LLA de estirpe celular B, edad entre 1 y 9 años, recuento leucocitario inicial menor de 50.000 y presentar la fusión TEL-AML1 y/o las trisomías 4, 10 y/o 17. Los pacientes que cumplen estos criterios tienen un pronóstico excelente.
- **Riesgo estándar:** las mismas características que el grupo de bajo riesgo pero sin presentar las alteraciones citogenéticas (fusión TEL-AML1 o trisomías).
- **Alto riesgo:** resto de los pacientes con LLA de estirpe B y pacientes con LLA de estirpe T.
- **Pacientes de muy alto riesgo:** este grupo lo constituyen un reducido número de pacientes, constituido principalmente por los enfermos que no logran una remisión completa tras el tratamiento de inducción y aquellos con cromosoma Philadelphia positivo t(9:22).
- **Lactantes:** la leucemia en el lactante (niños menores de un año), por su peor pronóstico, se considera un grupo de riesgo aparte. La supervivencia libre de enfermedad en un estudio reciente en el Reino Unido fue de tan sólo 33% a los cuatro años. El trasplante de progenitores hematopoyéticos se ha demostrado como una buena alternativa terapéutica en la leucemia del lactante.

## APÉNDICE VII

### Signos y síntomas de recaída a CNS en LLA

(%)

Secundarios a aumento de PIC		Alteraciones psiquiátricas	
Vomito	83	Hiperirritabilidad	14
Cefalea	81	Alucinaciones	5
Papiledema	61	Depresión catatónica	2
Letargia	40	Desorientación	2
Vértigo	16	<b>Síndrome de Cushing</b>	
Rigidez de nuca	12	Aumento patológico de peso	14
Convulsiones	7	Hirsutismo	2
Coma	5	<b>Alteraciones auditivas</b>	
Proptosis	5	Hipoacusia	4
hidrocefalia	2	Hiperacusia	4
<b>Afección ocular</b>		<b>Alteraciones del sistema nervioso autónomo</b>	
Diplopía	16	Hiperpnea	5
Estrabismo	16	Respiración de Cheyne-Stokes	4
Visión borrosa	15	Fiebre	2
Ceguera	5	Tos	2
Fotofobia	5	Taquicardia	2
Nistagmus	4	<b>Alteraciones del habla</b>	
Otros	4	Dificultad al hablar	4
<b>Disfunción de pares craneales y nervios periféricos</b>		Voz ronca	2
		<b>Episodios asintomáticos</b>	
Parálisis facial	11	Diagnóstico por LCR	4
Hemiparesia	5		
Paraplejia	5	Diagnóstico por autopsia	2
Pie caído	2		
Ptosia palpebral	2		

## APÉNDICE VIII

### Terapia del SNC para pacientes de riesgo estándar

La quimioterapia IT, sin radiación craneal, administrada en el marco de una quimioterapia sistémica apropiada resulta en tasas de recaída en el SNC de menos de 5% en los niños con LLA de riesgo estándar. La aplicación de la radiación craneal no parece ser un componente necesario de la terapia dirigida al SNC para estos pacientes. En el ensayo del DFCI ALL Consortium 95-01 (DFCI-95001) (1996–2000), se asignó al azar a los pacientes de riesgo estándar para recibir 18 Gy de irradiación craneal con quimioterapia IT o quimioterapia IT sola dosificada con mayor frecuencia (sin radiación); no se demostró una diferencia significativa en la SSC entre los dos grupos.

En el estudio CCG-1952 para pacientes de riesgo estándar según el NCI, se comparó la eficacia y toxicidad relativas de la quimioterapia IT triple (metotrexato, prednisona, citarabina) con el metotrexato como sustancia IT única en pacientes no irradiados. No hubo una diferencia significativa de toxicidades en el SNC o fuera del mismo. La quimioterapia IT triple se relacionó con una tasa inferior de recaída aislada del SNC ( $3,4\% \pm 1,0\%$  en comparación con  $5,9\% \pm 1,2\%$  con el metotrexato IT;  $P = 0,004$ ). Este efecto fue especialmente notable en pacientes con estado SNC2 en el momento del diagnóstico (linfoblastos observados en la citospina del líquido cefalorraquídeo, pero con un recuento de  $<5\text{GB/hpf}$  en el líquido cefalorraquídeo [LCR]); la tasa de recaída aislada del SNC fue de  $7,7\% \pm 5,3\%$  para los pacientes SNC2 que recibieron quimioterapia IT triple en comparación con  $23,0\% \pm 9,5\%$  para los que recibieron metotrexato IT solo ( $P = 0,04$ ). Sin embargo, hubo más recaídas de la médula ósea recaídas en el grupo que recibió terapia IT triple, lo que condujo a una supervivencia general

(SG) peor ( $90,3\% \pm 1,5\%$ ) en comparación con el grupo de metotrexato IT ( $94,4\% \pm 1,1\%$ ;  $P = 0,01$ ). Cuando el análisis se restringió a los pacientes de LLA de células B precursoras y respuesta temprana rápida (médula ósea M1 el día 14), no hubo ninguna diferencia entre la terapia IT simple o triple en cuanto a las tasas de recaída del SNC, la SG o la SSC. En un estudio de seguimiento sobre el funcionamiento neurocognitivo en ambos grupos, no hubo diferencias clínicamente significativas.

Los pacientes con blastocitos en el LCR, pero con recuento de leucocitos menor de  $5 \text{ GB}/\mu\text{l}$  (SNC2), presentan un aumento del riesgo de recaída del SNC, aunque este riesgo parece anularse casi completamente si reciben quimioterapia IT más intensiva, especialmente durante la fase de inducción. Los datos también indican que los pacientes que experimentan una punción lumbar traumática que muestra blastocitos en el momento de diagnóstico tienen un riesgo más alto de recaída del SNC y que estos pacientes también deben recibir quimioterapia más intensiva.

## **APÉNDICE IX**

### **Terapia del SNC para pacientes de riesgo alto**

Resulta polémico determinar cuáles pacientes de riesgo alto, si alguno, se deben tratar con radiación craneal. Según el protocolo, hasta 20% de los niños con LLA reciben radiación craneal como parte de su terapia dirigida al SNC, aunque no se presenten con compromiso del SNC en el momento del diagnóstico. Entre los pacientes que reciben radiación craneal, se incluye a aquellos con fenotipo de células T y recuento inicial alto de GB, y ciertos pacientes de LLA de células B precursoras de riesgo alto (por ejemplo, aquellos con recuentos de leucocitos extremadamente altos o anomalías citogenéticas adversas). Tanto la proporción de pacientes que reciben radiación como la dosis de la radiación administrada ha disminuido durante los dos últimos decenios. Por ejemplo, en un ensayo realizado entre 1990–1995, el grupo BFM demostró que una dosis reducida de radiación profiláctica (12 Gy en vez de 18 Gy) proporcionaba una profilaxis eficaz del SNC a los pacientes de riesgo alto. En el ensayo de seguimiento conducido por ese grupo entre 1995 y 2000 (BFM-95), se administró radiación craneal a aproximadamente 20% de los pacientes (en comparación con 70% en el ensayo anterior), incluso pacientes con fenotipo de células T, respuesta temprana lenta (según las mediciones de recuento de blastocitos en la sangre periférica después de una profase esteroide de una semana) o anomalías citogenéticas adversas. Mientras que la tasa de recaídas aisladas de SNC fue más alta en los pacientes de riesgo alto no irradiados en comparación con cohortes históricas (irradiadas), su tasa de SSC general no fue significativamente diferente.

En dos estudios, uno conducido por el SJCRH y el otro por el Dutch Childhood Oncology Group (DCOG), se omitió la radiación craneal



para todos los pacientes. Cada uno de estos estudios incluyó cuatro dosis de metotrexato de dosis altas administradas cada dos semanas durante la consolidación de la posinducción, así como una mayor frecuencia de quimioterapia IT y pulsos frecuentes de vincristina/dexametasona durante los primeros 1 o 2 años de tratamiento. La incidencia acumulada de recaída aislada de SNC a los cinco años en cada ensayo estuvo entre 2 y 3%, aunque algunos subconjuntos de pacientes tuvieron una tasa de recaída del SNC significativamente más alta. En el estudio del SJCRH, las características clínicas relacionadas con un riesgo significativamente más alto de recaída aislada del SNC incluyeron el fenotipo de células T, el desplazamiento t(1;19) o la presencia de blastocitos en el LCR en el momento del diagnóstico. La SSC general en estos estudios fue de 85,6% (SJCRH) y 81% (DCOG), que concuerdan con los resultados logrados en ensayos clínicos realizados contemporáneamente en los que algunos pacientes recibieron radiación profiláctica. Cabe destacar que, en el estudio del SJCRH, 33 de los 498 pacientes (6,6%) en primera remisión con características de riesgo alto (incluso 26 con ERM alta, 6 con LLA positiva para el cromosoma Filadelfia y 1 con casi haploidia) recibieron un trasplante de células madre alogénico, que incluyó irradiación total del cuerpo.

La terapia para los pacientes de LLA con enfermedad del SNC clínicamente manifiesta (recuento de  $>5$  GB/hpf con blastocitos en la citospina; SNC3) en el momento del diagnóstico incluye normalmente quimioterapia IT y radiación craneal (la dosis usual es de 18 Gy). Ya no se usa la radiación espinal. En el estudio SJCRH Total XV (TOTXV), los pacientes con estado SNC3 (N = 9) se trataron sin radiación craneal (SSC observada a los cinco años:  $43\% \pm 23\%$ ). En ese estudio, la leucemia en el SNC en el momento del diagnóstico (definida como estado SNC3 o PL traumática con blastocitos) fue un factor pronóstico

independiente de una SSC inferior. La SSC a cinco años de los pacientes SNC3 (N = 21) tratados sin radiación craneal en el ensayo DCOG 9 fue de  $67\% \pm 10\%$ .



## APÉNDICE X FORMATO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Determinación de Deshidrogenasa Láctica en Líquido Cefalorraquídeo como Predictor de Recaída a Sistema Nervioso Central en Pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo.

DATOS GENERALES			
NOMBRE DEL PACIENTE			
FECHA DE NACIMIENTO			
SEXO			
NUMERO DE PACIENTE			
GRUPO DE RIESGO	BAJO	ALTO	MUY ALTO
CITOQUÍMICO DE LCR			
FECHA DE REALIZACION			
GLUCOSA			
PROTEÍNAS			
CLORUROS			
DESHIDRGENASA LÁCTICA			
REPORTE DE PATOLOGÍA			
RESULTADO			

Dr. Oscar Pinzón Obregón.

Residente de la Especialidad de Pediatría Médica

Asesores:

Dr. Ricardo González Pérez Maldonado

Dr. Julio Demetrio González Ulloa

## GLOSARIO

- ALH.** Antígeno del leucocito humano.
- BFM.** Berlin-Frankfurt-Münster.
- CMV.** Citomegalovirus.
- COG.** Children's Oncology Group.
- DCOG.** Dutch Childhood Oncology Group.
- DFOG.** Dana-Farber Cancer Institute.
- ERM.** Enfermedad residual mínima.
- FAB.** Clasificación Franco-Americo-Británico.
- IT.** Intratecal.
- LCR.** Líquido cefalorraquídeo.
- LLA.** Leucemia linfoblástica aguda.
- LMA.** Leucemia mieloblástica aguda.
- MRC.** United Kingdom Medical Research Council.
- NCI.** Instituto Nacional del Cáncer.
- POG.** Paediatric Oncology Group.
- RC2.** Segunda remisión.
- SJCRH.** Saint Jude's Clinical Research Hospital.
- SNC.** Sistema nervioso central.
- SSC.** Supervivencia sin complicaciones.
- TPH.** Trasplante de progenitores hematopoyéticos.

## BIBLIOGRAFÍA

01. Conter V, Rizzari C, Sala A, Chiesa R, Citterio M and Biondi A. Acute Lymphoblastic Leukemia. Orphanet Encyclopedia. December 2004.
02. Ciesla B.; Hematology in Practice; Part III: White Cell Disorders, Chapter 11: Acute Leukemias; F.A. Davis Company, Primera Edición, Filadelfia, E.E.U.U.; 2007; pp. 175-185.
03. Laport GF, Larson RA: Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia. *Semin Oncol* 24:70-82, 1997.
04. Schiffer CA: Differences in outcome in adolescents with acute lymphoblastic leukemia: a consequence of better regimens? Better doctors? Both? *J Clin Oncol* 21:760-761, 2003.
05. Gurney JG, Davis S, Serverson RK, et al. Trends in cancer incidence among children in the U.S. *Cancer* 78:532, 1996.
06. SEER Cancer Statistics Review, 1973-1995. Bethesda, MD: National Cancer Institute, 1998.
07. Tomlinson D., Pediatric Oncology Nursing, Springer, Alemania, 2005, 2-20.
08. Sekeres M.A., Clinical Malignant Hematology, McGraw-Hill, EEUU, 2007, 1-158.
09. Lanzkowsky P., Manual of Pediatric Hematology and Oncology, Elsevier, 4ta edición, EEUU, 2005, 415-452.
10. Bennet JM, Catovsky D, Daniel MT, et al.: Proposals for the classification of the acute leukaemias. French–American–British (FAB) Co-Operative Group. *Br J Hematol* 33:451–458, 1976.
11. Foon KA, Billing RJ, Terasaki PI, et al.: Immunologic classification of acute lymphoblastic leukemia. Implications for normal lymphoid differentiation. *Blood* 56:1120–1126, 1980.
12. Pizzo PA, Poplack DG. Principles and Practice of Pediatric Oncology. Lippincott-Raven, 3ra edición, Philadelphia, 1997, 489-544.
13. Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. *Blood* 2002; 100:2292–2300.
14. Bostrom BC, et. al. Dexamethasone versus prednisone and daily oral versus weekly intravenous mercaptopurine for patients with standard risk acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children’s Cancer Group. *Blood* 2003;101:3809–3817.
15. Goldberg JM, et. al. Childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia: the Dana Farber Cancer Institute. Acute lymphoblastic leukemia consortium experience. *J Clin Oncol* 2003;21: 3616-22.
16. Pui CH. NCCN pediatric acute lymphoblastic leukemia practice guidelines. *Oncology* 1996;10:1787–94.
17. Gaynon PS, et. al. Survival after relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia: impact of site and time to first relapse—the Children’s Cancer Group experience. *Cancer* 1998;82: 1387-95.
18. Pui CH, et. al. Outcome of treatment in childhood acute lymphoblastic leukemia with rearrangements of the 11q23 chromosomal region. *Lancet* 2002;359:1909–15.
19. Chessells JM. Relapsed lymphoblastic leukemia in children: a continuing challenge. *Br J Haematol* 1998;102:423–38.
20. Rubnitz JE, Pui CH. Recent advances in the treatment and understanding of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Treatment Rev* 2003;29:31–44.

21. Harris RE, et. al. High dose cytosine arabinoside and L-asparaginase in refractory acute lymphoblastic leukemia: the Children's Cancer Group experience. *Med Pediatr Oncol* 1998;30:233–9.
22. Nachman JB, et. al. Augmented post-induction therapy for children with high-risk acute lymphoblastic leukemia and a slow response to initial therapy. *N Engl J Med* 1998;338:1663–71.
23. Pui CH, et. al. Mechanisms of disease: acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2004;350:1535–48.
24. Ritchey AK, et. al. Improved survival of children with isolated CNS relapse of acute lymphoblastic leukemia: a Pediatric Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1999;17:3745–52.
25. Silvermann LB, Sallen SE. Newly diagnosed childhood acute lymphoblastic leukemia: update on prognostic factors and treatment. *Curr Opin Hematol* 2003;10:290–6.
26. Smith M, et. al. Uniform approach to risk classification and treatment assignment for children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 1996;14:18–24.
27. Belson M, et. al. Risk Factors for Acute Leukemia in Children: A Review. *Env H Persp*, 2007, 15 (1): 138 – 145. vRubnitz JE, Pui C, Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia, *Oncologist* 1997;2:374-380.
28. Hardisty RM, Meningeal Leukaemia, *Arch. Dis. Childh.*, 1967, 42, 441 - 447.
29. Brooke RD, The Clinical Value of Cerebrospinal Fluid Lactic Dehydrogenase Determinations in Children with Bacterial Meningitis and other Neurological Disorders, *Develop. Med. Child Neurrol.* 1968, 10, 711-714.
30. Fitzpatrick J, Staging of Acute Leukemia and the Relationship to CNS Involvement, *Cancer*, 1974, 33:1376-1881.
31. Bürger B, Diagnostic Cerebrospinal Fluid Examination in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia: Significance of Low Leukocyte Counts With Blasts or Traumatic Lumbar Puncture, *J Clinl Oncol*, 2003, 21 (2): 184-188
32. Kayahan Ulu, Hüseyin, et. al., “MRI OF CENTRAL NERVOUS SYSTEM ABNORMALITIES IN CHILDHOOD LEUKEMIA”, *Diagnostic and Interventional Radiology*, 2009; 15:2, 86-92.
33. Pinkel D., et. Al., Prevention and Treatment of Meningeal Leukemia in Children, *Blood*, 1994 84: 355-366.
34. Fleisher M., et. al., Lactic Dehydrogenase Isoenzymes in the Cerebrospinal Fluid of Patients with Systemic Cancer, *Cancer*, 1981, 47:11, 2654-2659.
35. Sham R.L., et. al., Hematologic Neoplasia an the Central Nervous System, *American Journal of Hematology*, 1999, 62:234–238.
36. Lossos I.S., Cerebrospinal Fluid Lactate Dehydrogenase Isoenzyme Analysis for the Diagnosis of Central Nervous System Involvement in Hematooncologic Patients, *Cancer*, 2000, 88:7, 1599-1604.
37. Ganem G., et. al., Central Nervous System Relapses After a Bone Marrow Transplantation for Acute Lymphoblastic Leukemia in Remission, *Cancer*, 1989, 64:9, 1796-1804.
38. Pui CH, et. al., Treating Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia without Cranial Irradiation, *N Engl J Med* 2009;360:2730-41.