



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA



ESTUDIO DESCRIPTIVO DEL COSTO Y COMPLICACIONES DE LA
PUNCIÓN LUMBAR RUTINARIA PARA EL DIAGNÓSTICO DE
INFILTRACIÓN A SISTEMA NERVIOSO CENTRAL EN LEUCEMIA AGUDA
LINFOBLÁSTICA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS EN FASE DE
TRATAMIENTO Y VIGILANCIA.

PRESENTA

DR. IVAN CASTORENA VILLA

PARA OBTENER EL TITULO EN LA ESPECIALIDAD
ONCOLOGIA PEDIATRICA

DR. ROBERTO RIVERA LUNA
PROFESOR TITULAR

DR. ARMANDO MARTINEZ AVALOS
TUTOR

DRA. LILIANA VELASCO HIDALGO
CO-TUTOR

DR. ALEJANDRO GONZALEZ GARAY
ASESOR METODOLOGICO

AGOSTO 2012



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central




UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

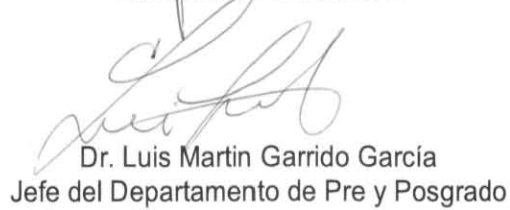
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

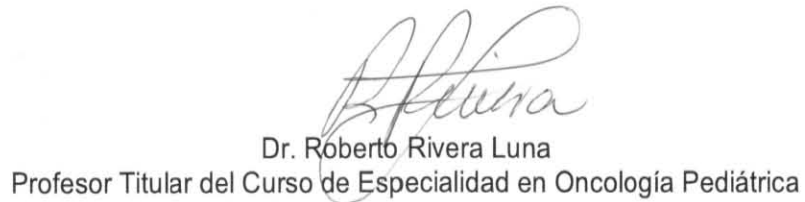
ESTUDIO DESCRIPTIVO DEL COSTO Y COMPLICACIONES DE LA
PUNCIÓN LUMBAR RUTINARIA PARA EL DIAGNÓSTICO DE
INFILTRACIÓN A SISTEMA NERVIOSO CENTRAL EN LEUCEMIA AGUDA
LINFOBLÁSTICA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS EN FASE DE
TRATAMIENTO Y VIGILANCIA.



Dra. Rosaura Rosas Vargas
Directora de Enseñanza



Dr. Luis Martin Garrido Garcia
Jefe del Departamento de Pre y Posgrado



Dr. Roberto Rivera Luna
Profesor Titular del Curso de Especialidad en Oncología Pediátrica



Dr. Armando Martínez Avalos
Tutor



Dra. Lilia Velasco Hidalgo
Co-Tutor



Dr. Alejandro González Garay
Asesor Metodológico

INDICE

Antecedentes.....	1
Reconocimiento de los efectos tardíos del tratamiento.....	2
Signos y síntomas clínicos.....	3
La terapia presintomática del SNC.....	3
La interacción de la terapia sistémica y el tratamiento dirigido al SNC.....	3
El tratamiento de la recaída del SNC.....	3
Efectos secundarios tempranos y tardíos.....	4
Fisiopatología y clínica de la infiltración por Leucemia en SNC.....	4
Factores de riesgo para recaída del SNC.....	5
Técnica para realizar la punción lumbar.....	5
Posición.....	6
Complicaciones.....	7
Resistencia.....	7
Pobre flujo.....	7
Punción traumática.....	7
Cefalea postpunción.....	7
Hematoma espinal.....	7
Herniación cerebral.....	7
Tumor epidermoide.....	8
Meningitis.....	8
Seguridad para realizar la punción lumbar con plaquetopenia.....	8
Diagnóstico por laboratorio de la presencia de blastos en SNC.....	8
Tinción con Desoxinucleotidil transferasa terminal y otros métodos.....	8
Lineamientos para llevar a cabo la vigilancia del SNC por leucemia	10
Planteamiento del problema.....	11
Justificación.....	11
Preguntas de investigación.....	11
Hipótesis.....	11
Objetivos.....	12
O. general.....	12
O. secundario.....	12
Diseño del estudio.....	12
Población.....	12
Criterios de inclusión.....	13
Criterios de exclusión.....	13
Definición operacional de las variables.....	14
Métodos.....	14
Recursos humanos.....	14
Recursos materiales.....	15

Descripción.....	15
Calculo del tamaño de la muestra.....	15
Análisis estadístico.....	15
Principios éticos y buenas practicas clínicas.....	16
Costos y financiamiento.....	16
Hoja de recolección de datos. Anexo 1.....	17
Tabulador de la punción lumbar. Anexo 2.....	18
Resultados.....	19
Numero de punciones lumbares.....	22
Edad.....	22
Sexo.....	24
Servicio tratante.....	24
Sensibilidad y especificidad de la punción lumbar.....	25
Manifestaciones clínicas.....	25
Complicaciones.....	28
Costos de la punción lumbar.....	29
Discusión.....	29
Conclusiones.....	30
Bibliografía.....	31

Antecedentes

La primera descripción de un paciente con leucemia se publicó en 1827, no fue hasta 1845 que Virchow en Alemania y Bennett y Craigie en Escocia, dieron informes de casos por separado, denominando a esta enfermedad como de "sangre blanca". Dos años después, Virchow introduce el término "leucemia" para esta entidad y procedió a realizar una serie de investigaciones en 1856.

Dentro del grupo de Leucemias el subtipo más común, es la aguda linfoblástica (También llamada linfocítica o linfoide), representa el 75% a 80% de los casos la infancia, mientras aguda mieloide (también llamada mielocítica, mieloide o no linfoblástica) comprende aproximadamente 20%. Por el contrario, la leucemia mieloide crónica representa sólo aproximadamente el 2% de las leucemias de la infancia.

Aproximadamente 4,900 niños son diagnosticados con LLA cada año en los Estados Unidos, con una incidencia de 3-4 casos por cada 100.000 niños. El pico de incidencia de LAL se produce entre los 2 a 5 años de edad.

Notables avances se han hecho durante los últimos 55 años, en el tratamiento de la leucemia aguda linfoblástica (LAL) debido a una mejor comprensión de la biología de la enfermedad. La LAL pediátrica es a menudo citada como una de las verdaderas historias de éxito de la medicina moderna, con la mejora de la tasa de curación de prácticamente cero antes del advenimiento de la quimioterapia y la radioterapia moderna (en la década de 1950) a las actuales tasas de supervivencia de aproximadamente el 80%.

La presentación clínica de un niño con LAL en gran medida depende del alcance de la infiltración leucémica de la médula ósea y de los sitios extramedulares afectados. Los signos clínicos principales son fiebre, palidez; fatiga, hematomas, hepatomegalia, esplenomegalia, adenomegalias, dolor (por ejemplo, dolor de huesos). En la mayoría de los pacientes, se presentan anemia, trombocitopenia y granulocitopenia, con o sin leucocitosis concomitante. En cualquier caso, el diagnóstico de todo tiene que ser confirmado por la aspiración de médula ósea (MO) y en mediante biopsia con aguja de Jamshidi. (1)

El diagnóstico de LAL se establece con al menos el 25% linfoblastos presentes en MO, o cuando los blastos están presentes en el sangre periférica o el líquido cefalorraquídeo (LCR). La MO y los frotis de sangre, así como preparaciones de LCR citocentrifugado por lo general se tiñen con una técnica modificada de tinción de Wright, y se evalúa según los criterios la asociación Franco-Americo-Británica (FAB). (1)

Como se menciona, con los actuales esquemas de tratamiento para la LAL han logrado altas tasas de supervivencia libre de enfermedad hasta de un 80%. Con estos avances, la recaídas del Sistema Nervioso Central (SNC) cada vez han disminuido su incidencia pero aun se presenta entre un 3 a 8% en diversos estudios y a nivel global representa de 30 a 40% de todos los sitios de recaída. (1)

Más de 30 años han transcurrido desde la primera descripción de infiltración leucémica del sistema nervioso central (SNC) en los niños con leucemia linfoblástica aguda (LAL).

Los pacientes tratados entre los años 1960 y 1970 alcanzaron remisiones hematológicas de la enfermedad hasta en un 80%, sin embargo los niños que presentaban cuentas leucocitarias elevadas en sangre al momento del diagnóstico tenían mayor riesgo de presentar enfermedad en sistema nervioso central, y si se presentaba recaída a este nivel a pesar de que si era posible erradicar la infiltración mediante aplicación de Quimioterapia (QT) y Metotrexate Intratecal (MTX IT), la enfermedad en SNC es difícil de erradicar, lo cual causaba trastornos neurológicos y en forma subsecuente era casi inevitable también una recaída en medula ósea. Por otra parte, los pacientes con enfermedad crónica a nivel del SNC se encontraban en riesgo de leucoencefalopatía severa con deterioro neurológico progresivo y demencia asociada.

La década de 1970, fue testigo del inicio de la terapia dirigida al SNC, a menudo y erróneamente denominado "profilaxis del SNC." Los resultados de una serie de ensayos prospectivos aleatorizados realizados en los niños del St. Jude Cancer Research Hospital (SJCRH), y del Children Cancer Group (CCG), y el UK Medical Research Council United Kingdom (MRC UKALL) mostró que los niños que reciben terapia presintomática del SNC habían obtenido una mejor supervivencia libre de eventos (EFS), y una mejoría en la supervivencia global (SG) con una baja morbilidad en comparación con aquellos que fueron tratados sólo después de que hubo desarrollo de enfermedad manifiesta en SNC. (2)

Dado que la Radioterapia (RT) había demostrado su eficacia en el control de la enfermedad manifiesta del SNC, los primeros ensayos incluían esta la cual podría ser proporcionada a todo el neuroeje en un dosis del orden de 24 Gy. O bien una combinación de 24 Gy de irradiación craneal y un curso de MTX IT. La RT craneoespinal tiene un efecto mielosupresor en comparación con la RT a cráneo en combinación con MTX IT, y posteriormente la mielosupresión comprometía continuar con la terapia sistémica. Por lo tanto se redujo de 24 Gy la RT craneal a 18 Gy como resultado de un estudio comparativo de la CCG.

Posteriormente se siguió dar una secuencia de 5 a 6 terapias de MTX IT proporcionadas en forma temprana durante el tratamiento con dosis calculadas de acuerdo a la edad y esta tendencia se siguió durante los siguientes 20 años en muchos protocolos. (1,2)

Posteriormente el Pediatric Oncology Group (POG), demostró que siguiendo la estrategia de aplicar quimioterapia triple intratecal con Metotrexate, Hidrocortisona y Citarabina (TIT), fue tan efectiva como la RT para prevenir la recaída a SNC, por lo cual este grupo continuo con protocolos aplicando la TIT excepto en los niños que padecían LAL de estirpe T. posteriormente los grupos Noruegos evitaron la RT en sus protocolos en la mayoría de sus pacientes usando altas dosis de Metotrexate (MTX). (3)

El grupo Cancer and Acute Leukemia Acute Group B (CALGB) demostró que con el uso de dosis intermedias de Metotrexate (MTX) daban una mejor protección sistémica y testicular en comparación con la RT a cráneo pero la supervivencia libre de eventos a 11 años aunque fue inferior con las dosis Intermedias de MTX, para ambos grupos los resultados de prevención de enfermedad en SNC fue similar, sin embargo se demostró que el uso de Dexametasona durante la inducción ofrecía una mayor protección contra la enfermedad en SNC en comparación con el uso de Prednisona. (4,5)

Reconocimiento de los Efectos tardíos del tratamiento

Actualmente con un número creciente de niños con LAL que logran la supervivencia a largo plazo, se hizo evidente que, aunque la mayoría de los niños están bien y sin síntomas, una minoría importante puede tener efectos adversos tardíos secundarios a la terapia para evitar la enfermedad en SNC. Un estudio retrospectivo, en la era de la irradiación craneal y MTX IT mostró que alrededor de un tercio de los niños que consiguen la primera remisión, tenían complicaciones importantes principalmente neuropsicológicas o alteración en el crecimiento y el desarrollo de la pubertad (6). Además las complicaciones fueron más frecuentes y graves en pacientes que habían sufrido recaída y que sobrevivieron después de la terapia de rescate. Y recientemente, los resultados para los niños sobrevivientes a una recaída y que habían recibido un segundo curso de la irradiación; señalaron una deficiencia de la hormona de crecimiento en todos y un significativo deterioro neuropsicológico en 12 de los 14 niños evaluados. Los niños más pequeños estaban en mayor riesgo de complicaciones (7).

Una amplia gama de problemas psicológicos y neurológicos se ha observado en los supervivientes a largo plazo de todos los que permanecen en la primera remisión de enfermedad, en particular los niños, que son más vulnerables y más numerosos que los adultos. La complicación más grave, es la encefalopatía por Metotrexate más radiación craneal, se ve en gran medida en los pacientes con enfermedad del SNC recurrente (6,8).

Normalmente sólo ha sido observado en los supervivientes de la primera remisión que han recibido la combinación de la irradiación craneal, TI MTX, y parenteral con MTX. Sin embargo, los sobrevivientes a largo plazo en la primera remisión han desarrollado una variedad de dificultades de aprendizaje y problemas con la memoria y la concentración, los cuales pueden o no estar asociadas con los cambios en la sustancia blanca y las calcificaciones vistas en la Tomografía Computada y análisis de resonancia magnética. (9)

Tras el primer tratamiento con éxito de la LAL en niños en la década de 1960, pronto apareció que las recaídas se produjeron con frecuencia en el líquido cefalorraquídeo (LCR), con 50-80% de los pacientes afectados en la mayoría de las series. Esto llevó a la designación del LCR como un sitio santuario, en donde las células leucémicas estaban secuestradas detrás de la barrera hematoencefálica lejos de los efectos de la quimioterapia (10). Mediante diversos métodos se ha tratado de superar esta barrera. El éxito llegó por primera vez con el uso de la radiación craneoespinal, y luego con la combinación de la radiación craneal y el empleo de metotrexate intratecal, administrado mediante punción lumbar. Este método fue el estándar durante la década de 1970, pero el cual presenta a largo plazo efectos secundarios como deterioro intelectual (11,12), disminución de la tasa de crecimiento (13), y la aparición de tumores cerebrales como segundas neoplasias (14,15).

Estos efectos secundarios se notan especialmente en los niños irradiados a edades más tempranas. El uso extendido de la terapia intratecal con drogas como el Metotrexate solo o en combinación con Citarabina y un Corticosteroide fue una buena alternativa terapéutica para evitar la irradiación al cráneo (16). Otra alternativa de superar la barrera hematoencefálica fue el uso de metotrexate a dosis altas, en infusión de 6 a 36 h, con rescate de leucovorin (17).

El empleo de esteroides como la Prednisona fueron los pilares del tratamiento en la etapa de inducción a la remisión, pero a principios de los 1970 un estudio aleatorio que sustituía dexametasona por prednisona mostró que los esteroides pueden disminuir el número de recaídas del SNC, a pesar de que la supervivencia libre de eventos (SLE) en las tasas de este ensayo fueron similares. (18,19)

Los factores de riesgo para la recaída del SNC incluyen un recuento alto de leucocitos en el momento del diagnóstico, la leucemia de células B maduras, la estirpe T, y la presencia del cromosoma Filadelfia y por supuesto, la leucemia presente en SNC en el momento del diagnóstico (20).

Los lactantes también tienen un mayor incidencia de recaída del SNC, existe una morfología especial de los blastos los blastos llamada "forma de espejo de mano" cuya movilidad esta limitada y parece conferir un menor riesgo de recaída, probablemente debido a que estas células pueden migrar de nuevo en el torrente sanguíneo y llegan a ser susceptibles a la terapia sistémica (21).

Dado que las tasas de recidiva se han reducido a 2% o menos en varios estudios recientes, el impacto de casi todos estos factores pronósticos se ha reducido considerablemente. (22)

Signos y síntomas clínicos

Muy a menudo la afectación del SNC inicial en la LAL es clínicamente en forma silenciosa. Y estos signos y síntomas se presentan con frecuencia en relación con el aumento de la presión intracraneal. De lo contrario, solo se puede presentar alteraciones visuales, ceguera, parálisis de pares craneales o bien la presencia de un síndrome hipotalámico. (17)

Se puede presentar dolor a nivel radicular el cual puede ser un síntoma molesto. En cuanto a la parálisis de los pares craneales puede existir con o sin la presencia de blastos en el LCR, y lo mismo pasa con las manifestaciones a nivel intraocular, ya sea en la retina o en la cámara anterior del ojo. La aparición de convulsiones debe despertar la sospecha de afectación meníngea o en el parénquima, pero a menudo no existe una causa específica. La toxicidad del tratamiento es generalmente responsable de las convulsiones, pero puede ser también el resultado de la invasión del SNC. (1,17,23)

La terapia presintomática del SNC

El primer éxito del tratamiento presintomático del SNC consistió en la irradiación craneal, junto con la TI MTX (1), una estrategia que se utilizó ampliamente durante la década de 1970 y la mayor parte de la década de 1980 (10).

El Grupo de Oncología Pediátrica (POG) en uno de sus estudios demostró que si se extendía la terapia IT triple basada en medicamentos como el Metotrexate, la Citarabina y la Prednisolona este método fue tan eficaz como la radioterapia y que un año de tratamiento era tan bueno como aplicarlo por 3 años (16).

En el régimen de TI cuya dosificación se adaptó más tarde a la edad en lugar del peso corporal el de la superficie, ya que la edad se correlaciona mejor con el volumen del espacio a nivel de las meninges (24).

Aunque, en algunos estudios, la irradiación craneal dio mejores resultados que la dosis intermedia de Metotrexate con 3 ciclos de 500 mg/m²SC (25,26), el Children's Cancer Group (CCG) encontró que en pacientes de alto riesgo, a los 2-3 años de seguimiento, la curva de supervivencia libre de complicaciones (SLC) del grupo con irradiación craneal fue superior, pero el más tarde las curvas cruzadas con el del grupo que recibió TI más MTX dio mejores resultados después de 4-6 años de seguimiento (27). Los resultados no fueron superiores en relación con el menor número de recaídas del SNC. Además, la comparación de los los Grupos de estudio Italianos (28,29) y el de los Grupo Holandés (30) que presentan algunas variantes al del Grupo Berlin-Frankfurt-Münster (BFM) indicó que la irradiación craneal efectivamente puede ser sustituido por Quimioterapia intravenosa. Varios grupos han encontrado que la intensificación temprana de TI, junto con un tratamiento sistémico intensivo, casi elimina la recaída del SNC en niños con LLA (31)

La Interacción de la Terapia sistémica y el Tratamiento dirigido al SNC

La Terapia sistémica es muy importante en la Prevención de la recaída SNC. En Un Estudio aleatorizado, del Cancer and Leukemia Group B (CALGB) demostró la importancia del tipo de esteroide utilizado en el régimen sistémico: la dexametasona demostró ser superior a la prednisona en la prevención de recaída del SNC (18,19). En algunos estudios, las altas dosis de Metotrexate parecían dar más protección contra la recaída del SNC (25,27). En el estudio XI del grupo UKALL Study, las altas dosis de Metotrexate 6 a 8 g/m²SC más de 16 dosis de TI MTX redujo la "tasa de recaída del SNC (de 5 a 2,5%), pero sin una mejora significativa en la sobrevida libre de complicaciones a 4 años (32).

El tratamiento de la recaída del SNC

Se ha reportado una tasa de SLE que va del 12 al 70% en pacientes que han recibido varios tratamientos después de una recaída del SNC, casi todos los recibieron radiación craneal (1,23,33-36).

Pero La mayoría de estas series tenían pocos pacientes. El único estudio amplio que incluyo niños con recaída del SNC fue descrito por los investigadores del POG. De los 120 pacientes tratados con 2400 cGy de irradiación craneal y con la terapia IT triple, solo el 47% alcanzo una SLE a los 4 años (33).

El tiempo inicial en la recaída al SNC es el factor más importante en la determinación del pronóstico, ya que entre más pronto suceda el pronóstico es peor. Una recaída de médula ósea es la más frecuente, después de una primera recaída aislada en el SNC, proporcionando una justificación de un tratamiento intensivo sistémico de este último (1,23,33).

La validez de este enfoque es subrayada por la afirmación de que, con técnicas sensibles, como la enfermedad mínima residual puede ser que sea positiva en la médula ósea de casi todos los pacientes con recaída aislada a SNC (37-38).

Efectos secundarios tempranos y tardíos.

Los efectos neuropsicológicos tardíos del tratamiento de leucemia con radiación craneal se hizo evidente a finales de 1970 y principios de 1980 (11). En ese tiempo. Los niños más pequeños, sin embargo, en general, tuvieron un resultado peor que los niños mayores. La mayoría de los informes recientes encontramos la mayor incidencia de daños neuropsicológicos en niños pequeños después de radiación a cráneo (39,40).

Las niñas parecen ser más susceptibles que los varones. Por lo general, al final los efectos son más pronunciados en los pacientes con infiltración inicial o recurrente del SNC por leucemia, en comparación con aquellos que recibían tratamiento presintomático solamente (39,40). Las consecuencias endocrinas ha sido revisadas por Shalet et al (41).

La altura final es influida negativamente por la irradiación craneal, y este efecto es obviamente más pronunciado en niños pequeños (42). La obesidad después del tratamiento es más evidente en las mujeres, en particular aquellos que no recibieron irradiación craneal (43).

Se ha observado que la obesidad se asocia más a menudo con una dosis más baja (18 Gy) de radiación craneal (44). La menarquia tiende a suceder antes en las niñas a la edad de 8 años, y la reducción de la tasa de la menarquia se asocia con dosis de radiación superior a 24 Gy (45).

La sexualidad no difirió significativamente entre los pacientes y los controles, sino "una actitud más restrictiva" se observó entre los pacientes (46). Otros efectos tardíos incluyen una densidad ósea disminuida, que resultó estar relacionado con la radiación craneal (47). Más sorprendentemente, los déficits subclínicos de un patrón pulmonar restrictivo se documentó y fueron también más frecuentes en los niños más jóvenes (48).

Uno de los más preocupantes de los efectos tardíos es el desarrollo de tumores malignos secundarios. Los tumores cerebrales, por ejemplo, están relacionados con la radiación cráneo especialmente en los niños más pequeños asociado a la interacción con la terapia sistémica, en particular las epipodofilotoxinas (14,15, 49).

Fisiopatología y clínica de la infiltración por Leucemia en Sistema Nervioso Central

Las necropsias de pacientes con enfermedad crónica de SNC presentan cambios histológicos característicos en donde los blastos se adhieren a las paredes de las venas superficiales de la aracnoides las cuales infiltran y destruyen las trabéculas aracnoideas con lo cual infiltran hacia el Líquido cefalorraquídeo (LCR), así la leucemia en el SNC afecta las leptomeninges y en una etapa posterior compromete el parénquima cerebral. Estos datos tienen dos implicaciones, en primer lugar la infiltración a SNC es subclínica y probablemente esté presente en todos los pacientes, en segundo lugar que la terapia intratecal sea el tratamiento idóneo para la enfermedad presintomática.

Aunque los mecanismos por los cuales la leucemia infiltra en el SNC se no se comprenden completamente, las células pueden tener acceso a este compartimento de diversas maneras:

- Pueden extenderse desde la de la médula ósea del cráneo en el espacio subaracnoideo a través de las venas puente y entrar cefalorraquídeo (LCR) a través del plexo coroideo.
- Invaden el parénquima cerebral a través de los capilares del cerebro, o directamente infiltrar las leptomeninges a través de lesiones óseas del cráneo.
- Las células de leucemia crecen a lo largo de las raíces nerviosas e invadir el espacio subaracnoideo a través de los agujeros de conjunción.
- Los cloromas puede entrar en el espacio extradural por de extensión a través de los agujeros intervertebrales.
- Por último, los blastos pueden introducirse iatrogénicamente en el momento de la punción lumbar, especialmente si esta es traumática.

Los pacientes que cursan con infiltración a sistema nervioso central presentan sintomatología como afección de los pares craneales, cefalea, crisis convulsivas, alteración del estado mental o síntomas de compresión de medula espinal como pérdida de la fuerza en extremidades, vejiga neurogénica, lumbalgia etc. Sin embargo se menciona que la mayoría de estos pacientes no presentan síntomas y son diagnosticados una vez que se realiza la punción lumbar y se estudia el líquido cefalorraquídeo (LCR). (1,23)

Factores de riesgo para recaída al sistema nervioso central.

Es necesario realizar al diagnóstico una evaluación precisa de los factores de riesgo para recaída a sistema nervioso central con la finalidad de evitar el exceso en el tratamiento o bien dar una manejo subterapéutico, se considera que los principales factores de riesgo son:

- Leucemia de células T
- Hiperleucocitosis
- Translocaciones genéticas principalmente t(9:22) y t(4:11)
- Presencia de blastos en LCR
- Punción lumbar traumática

Se ha demostrado que una punción lumbar traumática que presenta blastos en LCR tiene peores resultados pronósticos, ya que pueden quedar blastos sembrados que en subsecuentes terapias intratecales pueden ocasionar el compromiso de la membrana tecal y formación de un hematoma o colección de LCR que enmascare un estadio SNC.

Por este motivo el hecho de realizar una punción lumbar al diagnóstico es motivo de cuidado ya que es la etapa en la cual existe una mayor cantidad de blastos circulando y previo a la punción deben de corregirse la trombocitopenia y alteraciones de la coagulación, además de que es pertinente al mismo tiempo del diagnóstico iniciar la quimioterapia intratecal con la finalidad de evitar hacer otra punción lumbar en los siguientes pocos días.

Información reciente señalan que los pacientes que presentan polimorfismos en los genes relacionados con la resistencia a drogas antileucemia tienen un riesgo mayor de presentar recaída SNC.

Un estudio demostró que el polimorfismo de los genes implicados en el riesgo aumentado de presentar recaída están situados en el locus para el receptor de vitamina D (en el sitio de inicio y en el intrón 8) el cual presumiblemente regula la expresión del Citocromo p450 3A4 y de la glicoproteína 3 y aumenta la actividad de la timidilato sintetasa genotipo 3/3 lo cual proporcionan mayor resistencia al metotrexate. También la presencia de interleucina 15 en los blastos se encuentra asociada a una mayor incidencia de infiltración por leucemia al diagnóstico y durante el tratamiento subsecuente ya que se presume que activa la migración de blastos hacia el SNC. (1,23)

Técnica para realizar la punción lumbar

Se puede obtener LCR, por punción lumbar, por punción cisternal, o por punción ventricular. La obtención de este líquido es importante debido a que es un importante elemento de diagnóstico de enfermedades que afectan el sistema nervioso central, como la infiltración por blastos de la leucemia aguda linfoblástica.

Para la punción lumbar se utilizan agujas espinales propias para pacientes pediátricos con longitudes de 2.5 a 5 cm y calibres 22,25,27 y 29 G, las cuales tienen fundamentalmente 2 tipos de bisel: el de Quinke (bisel corto con orificio distal) y las traumáticas con punta de lápiz; por su diseño específico es recomendable que en prematuros < 2 kg se utilice el bisel tipo Quinke de 22,25 G con longitud de 2.5 cm. Mientras que en los neonatos de > 2.5 kg bisel Quinke 25 G y en niños mayores Bisel punta de lápiz 25,27 G y longitud de 5 cm o mayor. (55)

El paciente puede estar sentado o acostado. Recordando que la médula espinal termina aproximadamente a nivel L1, la punción se realiza entre la cuarta y la quinta vértebras lumbar. Aguja de estilete se pasa entre los procesos interespinoso de las vértebras lumbares y por en medio de los ligamentos supraespinal e intraespinal, el ligamento amarillo, la duramadre, aracnoides y para llegar al espacio subaracnoideo.

La punción se debe realizar distal de la médula espinal, a nivel de la cola de caballo. Al nacer, la punta inferior de la médula espinal se encuentra frente al cuerpo de L3. La columna vertebral crece más rápidamente que la médula espinal, como resultado, en la edad adulta, la punta de la médula espinal se encuentra en el borde inferior del cuerpo de L1. En los niños mayores, se puede realizar desde el interespacio L2-L3 hasta el interespacio L5-S1 debido a que estos espacios intermedios están por debajo de la terminación de la médula espinal, en los niños menores de 12 meses se debe realizar por debajo del interespacio L2-L3.

Una línea imaginaria que conecta los dos crestas ilíacas postero-superior cruza la columna vertebral en aproximadamente la cuarta vértebra lumbar. Este punto de referencia ayuda a localizar los interespacios L3-L4 y L4-L5. (55)

Técnica estéril: La PL debe realizarse con las precauciones universales y una técnica estéril, el sitio de punción se limpia con una solución de yodopovidona y guantes estériles. El área limpia debe ser grande, incluyendo la espina iliaca posterosuperior, que puede palparse como un punto de referencia durante el procedimiento. La solución puede ser removida con alcohol, paños estériles se colocan alrededor del sitio de la punción. (55)

La analgesia y la sedación: La anestesia local debe ser siempre que sea posible cuando se realiza la punción lumbar en lactantes y niños. Las opciones disponibles incluyen la infiltración con lidocaína y / o preparados tópicos (como EMLA o LMX), cada uno tiene sus ventajas y desventajas.

La infiltración con lidocaína proporciona una analgesia inmediata, pero puede ocultar puntos de referencia óseos en los recién nacidos y lactantes, por lo que el procedimiento sea más difícil de realizar.

Los anestésicos tópicos anestesian la piel (pero no el tejido subcutáneo) sin alterar puntos de referencia, sino que requieren 30 a 60 minutos para ser eficaz, en función de la preparación. La evidencia de los ensayos aleatorios en los recién nacidos demuestra que tanto el procedimiento infiltrativo y la anestesia tópica reducen el dolor asociado con la PL. la evidencia observacional sugiere que el uso de un anestésico local aumenta la probabilidad de éxito del procedimiento. (56)

Posición.

Acceso en decúbito lateral

El eje cráneo espinal del paciente deberá estar paralelo al plano de la mesa de exploración, teniendo al paciente con las rodillas flexionadas, así como el torso, evitando una flexión excesiva del cuello. Se deben localizar las crestas ilíacas, imaginando un plano transverso entre los dos puntos que intersectan a la espina, que es aproximadamente el espacio entre L3 y L4 (Fig.1).

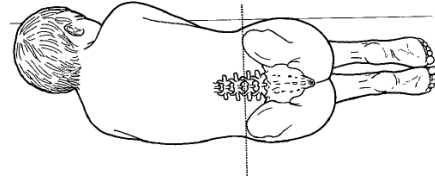


Figura 1

Acceso en sedestación.

Se debe contar con un asistente para sostener al paciente sobre la mesa de exploración, con las rodillas y el tronco flexionados. El asistente deberá sujetar el codo y la rodilla derecha del paciente con su mano izquierda y el codo y la rodilla izquierda del paciente con su mano derecha (Fig. 2). En pacientes mayores, esta técnica deberá realizarse de manera voluntaria, sentándose el paciente en la orilla de la mesa de exploración con la espalda flexionada y los antebrazos descansados sobre las rodillas. Un asistente estabilizará la posición del paciente para mantenerlo alineado durante todo el procedimiento. Aquí el eje cráneoespinal estará perpendicular al plano de la mesa y el eje de las crestas ilíacas paralelo a la mesa. (57)

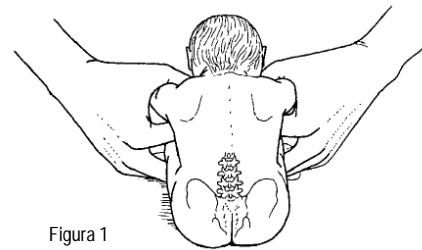


Figura 1

La aguja espinal se comprueba para garantizar que el estilete está firmemente en su lugar. La aguja espinal puede operarse con una o ambas manos, en función de las preferencias clínico y la experiencia. Con el enfoque de dos manos, la aguja con el apoyo entre los dedos índice, y el eje se estabiliza con los pulgares. En el enfoque de una sola mano, la alineación puede garantizarse mediante el uso de la punta del pulgar como guía, sujetándolo en la apófisis espinosa por encima o por debajo del sitio intermedio para la inserción deseada.

La aguja de punción se coloca en la línea media con el bisel paralelo a la dirección de las fibras del ligamento amarillo (por ejemplo, bisel hacia arriba para el paciente en posición en decúbito lateral y hacia los lados para el paciente en posición sentado).

Este posicionamiento de la aguja está pensado para disminuir la fuga de LCR después de que el procedimiento se completa. La aguja se avanza lentamente a través de los ligamentos espinosos ligeramente cefálica hacia el ombligo. Dado que la penetración de la dura no siempre es evidente y la profundidad a la que la aguja se debe insertar varía dependiendo del tamaño del paciente y el hábito corporal, el estilete se puede quitar con cuidado de vez en cuando mientras la aguja se avanza en busca de LCR. Un "pop" a menudo se percibe como la aguja penetra en la duramadre y entra al espacio subaracnoidea. En este punto, el estilete se puede quitar. El LCR debe ser visto en el centro y fluir libremente.

Además, mientras el paciente se encuentra punzado, es posible medir la presión de este líquido con la utilización de un manómetro.

Para la punción cisternal, lo único que debe cambiarse es la posición del paciente, el cual sí debe estar sentado, y además con hiperflexión cervical, ya que la aguja se introduce en el espacio occipito-atloideo. Varía de acuerdo donde se coloque el sistema de medición; a la posición del paciente al momento del registro y a la edad. (58)

La presión normal depende de la posición del paciente durante su toma así como la edad. Las presiones normales de apertura van de 50 a 200 mm de agua en un paciente relajado en la posición decúbito lateral con el cuello y las piernas extendidas. El rango puede aumentar hasta 100 a 280 mm de agua en los pacientes en la posición decúbito lateral con el cuello y las piernas flexionadas.

En posición sentada de acuerdo a la edad los rangos varían de acuerdo a la siguiente tabla:

- Recién nacido = 1,5 - 8 cm de agua
- Menor de 6 años = 4 - 8 cm de agua.
- Adulto = 18 - 25 cm de agua.
- Cisterna Magna = 0 - 12 cm de agua incluso negativa.
- Ventriculos = - 5 a 8 cm de agua.

Una vez que la quimioterapia intratecal es aplicada en el espacio tecal subaracnoideo esta viaja hacia el cuarto y tercer ventrículo, y solo el 10% de la dosis alcanza los ventriculos laterales, pero esta cantidad es suficiente para prevenir la enfermedad y recaída en SNC. (59)

Complicaciones

Resistencia: La resistencia ósea en ocasiones se siente durante el intento de punción lumbar. La resistencia ósea inmediata se debe probablemente a la perforación en el cuerpo vertebral, sino que puede ser superada mediante la retirada de la aguja al tejido subcutáneo, la resistencia ósea también puede ser causada por la apófisis espinosa inferior, esta resistencia puede ser superada cambiando la posición del niño para asegurar la presencia de la flexión adecuada, especialmente en las caderas, para abrir el espacio interlaminar y mediante la reorientación de la aguja.

Pobre de flujo: Las siguientes técnicas se pueden intentar para mejorar el flujo de líquido cefalorraquídeo.

- Rotación de la aguja espinal 90 grados
- Reemplazar el estilete y avanzar la aguja ligeramente
- Al tirar de la aguja hacia atrás al tejido subcutáneo y la reorientación de
- Extracción de la aguja espinal y de efectuar la operación en un sitio diferente, una nueva aguja se debe utilizar en cada intento adicional, si la aguja se ha eliminado por completo. (60)

Punción traumática- Una punción traumática se produce cuando la aguja espinal golpea el plexo venoso que rodea la médula espinal a medida que avanza en el espacio subaracnoideo. Estos eventos son indicios de que la aguja está en una posición incorrecta. La punción debe de intentarse con una aguja nueva, en un sitio diferente. Los traumatismos causados por la punción lumbar pueden causar que pequeñas cantidades de sangrado en el LCR que pueden interferir con la interpretación del recuento de células.

Se define como punción lumbar traumática la presencia de 10 eritrocitos por microlitro en LCR, mientras que la definición de punción lumbar sanguinolenta es cuando existen 500 eritrocitos por microlitro de LCR. (61-63,74)

Cefalea postpunción. Es una de las complicaciones más comunes de la punción lumbar. La evidencia limitada sugiere que la incidencia en los niños es menor que en adultos. Sin embargo, en un estudio prospectivo de PL en 112 niños y adolescentes (edades de 2 a 16 años), el dolor de cabeza ocurrió en 18 y 40 por ciento de los niños menores de 10 años y ≥ 10 años, respectivamente. Varias técnicas como el uso de la aguja más pequeña posible y colocar el bisel de la aguja en paralelo al eje longitudinal de la columna vertebral puede prevenir o disminuir el dolor de cabeza postpunción. Una revisión sistemática de estudios que describen la técnica de diagnóstico punción lumbar en pacientes adultos señaló que la reinserción del estilete antes de retirar la aguja se asoció con una menor incidencia de cefalea. Pero la eficacia de esta maniobra es aún incierta. El reposo en cama no parece prevenir el dolor de cabeza en adultos o niños. Esto se demostró en los niños en un estudio aleatorio para comparar el reposo en cama durante 24 horas. (64-66)

Hematoma espinal. Es una complicación tras la PL que usualmente ocurre en pacientes con trastornos de la coagulación si no se corrige, sino que también ha sido reportada en los que no tienen factores de riesgo aparente para el sangrado. El diagnóstico de hematoma espinal se ve complicada por la naturaleza oculta de la hemorragia, por lo que se debe de tener un alto índice de sospecha para el diagnóstico. Los pacientes que tienen dolor de espalda que está asociada con síntomas neurológicos (por ejemplo, debilidad, disminución de la sensibilidad, o incontinencia) después de someterse a una PL requieren evaluación emergente. El tratamiento adecuado para el paciente sintomático es la intervención quirúrgica oportuna, por lo general una laminectomía y evacuación de la sangre. La oportuna la descompresión del hematoma es esencial para evitar la pérdida permanente de la función neurológica. (67,68)

Herniación cerebral- La complicación más grave de la PL es la herniación cerebral. Esto puede ocurrir cuando la PL se realiza en un paciente con aumento de la presión intracraneal (PIC). La tomografía computarizada (TC) de cráneo debe ser realizado antes de la PL para los niños que están en mayor probabilidad de aumento de la PIC. Los signos de mayor riesgo incluyen alteración del estado mental, edema de papila, y los hallazgos neurológicos focales. (69)

Tumor epidermoide. La formación de un tumor en la médula espinal denominado tumor epidermoide es una complicación rara de la PL que puede llegar a ser evidente años después de que el procedimiento se realiza. Puede ser causada por el tejido epidérmico que se trasplanta en el conducto raquídeo durante la PL sin un estilete, o con uno que está mal ajustada. Esta complicación se puede evitar, probablemente mediante el uso de agujas espinales con estiletes bien ajustados durante la PL. (70)

Meningitis puede ser provocada si la PL se realiza a través de la un sitio con celulitis o infección de los tejidos en el sitio de la punción. Por esta razón, la infección local en el sitio de la punción es una contraindicación para realizar esta. El riesgo de causar meningitis, absceso epidural, u osteomielitis es extremadamente bajo en ausencia de infección de tejidos blandos en el sitio de la punción.

Seguridad para realizar punción lumbar con Plaquetopenia.

A pesar de que existen guías para la transfusión de plaquetas, estas no especifican cual es el umbral con el cual se deben de transfundir estas para realizar con seguridad una punción lumbar, algunos artículos refieren que es necesario mantener un umbral mayor de 100,000 /ml, y los libros de texto en neurología señalan que con 30 a 50,000/ml es un nivel suficiente para realizar el procedimiento, pero existen estudios que señalan que con niveles de plaquetas mayor a 10,000 /ml y personal médico con experiencia se puede realizar la punción lumbar con seguridad. Dentro de las complicaciones que pueden encontrarse al practicarse una punción lumbar existen desde eventos leves con la cefalea, lumbalgia, náusea, irritabilidad o somnolencia, hasta aquellos con efecto grave al sistema nervioso central como la lesión del disco intervertebral, parálisis de pares craneales, lesión de las raíces nerviosas que pueden provocar paraplejía, herniación de la raíz espinal, procesos infecciosos como la formación de absceso subdural, meningitis, o bien complicaciones vasculares como formación de hematomas subdural, epidural o subaracnoideo, en situaciones más graves puede presentarse hipotensión endocraneana con herniación de las amígdalas cerebelares a través del foramen magno.

Estas complicaciones dependiendo del tipo y del grado de complejidad pueden tener desde una resolución espontánea, o bien la necesidad de realizar estudios de imagen y tratamiento médico o quirúrgico que prolongan la estancia intrahospitalaria, elevan los costos y peor aun ponen en riesgo la vida del paciente (71)

Diagnostico por laboratorio de la presencia de blastos en sistema nervioso central

De acuerdo a los criterios establecidos por el grupo de Roma la presencia de blastos en LCR se clasifica de la siguiente forma:

- **SNC 1:** no se detecta la presencia de blastos en LCR
- **SNC 2:** menos de 5 leucocitos/ μ L con presencia de blastos en una preparación de centrifugado de LCR.
- **SNC 3:** más de 5 leucocitos/ μ L con presencia de blastos o evidencia clínica de afección de pares craneales.

Cuando la punción es traumática y se observa la presencia de eritrocitos, puede dificultar la observación de blastos en LCR, por lo cual se ha empleado la tinción con TdT como un medio para confirmar la presencia de células de leucemia, aumentando la sensibilidad al diagnóstico. (1,23)

Tinción con Desoxinucleotidil transferasa terminal (TdT) y otros métodos

La desoxinucleotidil transferasa terminal TdT, es una enzima que se encuentra presente en la membrana nuclear de células inmaduras de la serie linfóide tanto de células B como de células T así como también en sus formas malignas, en todos los tipos de leucemia aguda linfoblástica (excepto en algunas de células B maduras) y también en algunos linfomas no Hodgkin de estirpe T son TdT+. La enzima TdT también se expresa en aproximadamente un 20% de las leucemias agudas mieloides. Normalmente también existen células mononucleares en médula ósea (11%) y algunos timocitos pueden ser TdT+, y un muy bajo porcentaje (<0.4%) de células TdT+ pueden encontrarse en sangre periférica y en ganglios linfáticos.

El estudio de TdT mediante inmunofluorescencia (TdT IF) es más eficiente que el uso de anticuerpos monoclonales para la detección de esta enzima en la superficie de la membrana nuclear. Los estudios realizados para la validación de esta prueba señalan que cuando los pacientes presentaban infiltración por linfoblastos al sistema nervioso central diagnosticados por citomorfología y estado clínico todos ellos cuando fueron confirmados por prueba de TdT IF siempre resultaron positivos demostrando una sensibilidad del 100%.

Por lo tanto toda célula que se encuentre en líquido cefalorraquídeo y sea TdT+ por única que esta sea, no es normal en la población normal del LCR y debe de considerarse maligna. Así mismo los estudios señalan que la presencia de eritrocitos secundario a una punción lumbar traumática impiden que la prueba de TdT sea valorable por lo cual se recomienda realizar una nueva punción (72,73).

El diagnóstico de la afectación meníngea inicial del SNC inicial está presente en el 2-5% siendo en algunas series hasta del 8% de todo el grupo de niños con LAL. La incidencia varía en función de los criterios diagnósticos utilizados. (1)

Por lo general los rangos varían si se establece por riesgo y es baja siendo de 1-2% en los niños con LAL de riesgo estándar y superior hasta 14% en casos de alto riesgo. La participación meníngea es más probable que pueda ocurrir en pacientes con LAL de estirpe T o fenotipo de células B maduras y en aquellos con enfermedad voluminosa.

El diagnóstico de a nivel meníngeo, tal como se define en el Grupo de trabajo de Roma, requiere tanto de un conteo elevado de leucocitos (> 5/mm³) y la presencia de blastos en forma inequívoca en un frotis previa citocentrifugación (50).

En los protocolos de St. Jude, un número bajo de blastos en el LCR se asoció con una significativa mayor tasa de recaída del SNC, en 5 años la supervivencia libre de recaída del SNC la estimación fue de 87% vs 96% para los pacientes sin la presencia de blastos al momento del diagnóstico (51).

El CCG y el Dutch Childhood Leukemia Study Group (DCLSG) no encontraron una significativa diferencia en los resultados entre pacientes con o sin una cuenta baja en el número de blastos. Estos informes contradictorios pueden reflejar diferencias en la terapia dirigida al SNC (irradiación craneal o TI con medicamentos), así como la terapia sistémica. Alrededor del 10% de las muestras iniciales de LCR contienen contaminantes como los eritrocitos, que complica realizar un diagnóstico claro de la afectación del SNC. Varios autores informan que los pacientes presentaban contaminación con sangre en sus primera muestras de líquido cefalorraquídeo tuvieron un resultado peor (52).

Además del examen citológico, otras pruebas se han descrito para determinar la presencia o ausencia de leucemia blastos en el LCR. En los casos complicados por una enfermedad viral, la discriminación entre los blastos y linfocitos reactivos puede ser muy difícil. El estudio mediante Inmunofenotipo por citometría de flujo, citogenética o reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real puede apoyar en el diagnóstico (53).

Otros métodos, que se pueden emplear como la determinación de la B-2-microglobulina y otros marcadores solubles, probablemente carecen de la especificidad de ser clínicamente útil. Por ejemplo, aunque la B-2-microglobulina puede ser mayor su concentración en los pacientes con leucemia del SNC, también es mayor después de la irradiación craneal, después de la terapia intratecal, y en casos con infección viral. El diagnóstico de la afectación meníngea en un diagnóstico reciente de pacientes con LLA puede ser difícil, especialmente si hay blastos circulantes y la muestra de LCR está contaminada con eritrocitos. (1)

En algunos pacientes, este hallazgo resulta de una punción lumbar traumática, pero no es raro ver también en una muestra contaminada con eritrocitos aun cuando la punción lumbar resulta sin complicaciones. Lo que significa Es muy posible que los eritrocitos se presenten en el LCR como consecuencia de la afectación meníngea.

Al parecer triviales circunstancias también pueden influir en que los eritrocitos se puedan encontrar en el LCR: con un pinchazo mínimamente traumático, las primeras gotas de LCR pueden ser teñidas, y con los siguientes mililitros de LCR puede haber un aclaramiento progresivo.

A menudo, una repetición de una muestra de LCR sólo se puede obtener después de que la terapia ha comenzado. Por lo cual algunos autores abogan en retrasar la TI del primero al tercer día después del diagnóstico inicial. La punción lumbar inicial especialmente al momento del diagnóstico debe de ser realizado por un médico experimentado y preferiblemente con la utilización de la anestesia general. (1, 52)

La incidencia de esta complicación depende de los criterios diagnósticos utilizados. Y no existe un esquema que señale cual es el método a seguir para el control y estudio de LCR para determinar si existe enfermedad en SNC.

Lineamientos para llevar a cabo la vigilancia del Sistema Nervioso Central por Leucemia durante la fase de Tratamiento y Vigilancia

Son muy pocos los estudios que se han realizado que señalen como se debe de llevar a cabo la vigilancia de infiltración a sistema nervioso central, entonces para el clínico se presenta la siguiente pregunta ¿Con qué frecuencia se debe de realizar una punción lumbar, y por cuánto tiempo después del diagnóstico de Leucemia Aguda Linfoblástica?

En este caso durante la fase de tratamiento los protocolos de leucemia indican el momento en el cual se debe de aplicar quimioterapia intratecal y en este caso la obtención de muestras de LCR estarán disponibles a menudo una vez cada 4 a 8 semanas para llevar a cabo el seguimiento y descartar infiltración en SNC. El problema viene durante la etapa de cese electivo del tratamiento (ósea la etapa de vigilancia del paciente) en donde no se aplica más quimioterapia y no se justifica realizar punción lumbar para obtener muestras de LCR y por lo tanto esto se maneja de acuerdo al criterio médico del clínico tratante.

Por ejemplo Tubergen et al, en un estudio abierto del Childrens Cancer Group (CCG) realizado en 1983 y con seguimiento a 5 años (incluyendo tratamiento y fase de vigilancia), con > 12,000 muestras de LCR, sólo el 0,8%, fueron positivas para hacer el diagnóstico de recidiva o enfermedad meníngea por leucemia (54). Por lo tanto el empleo rutinario de punción lumbar para llevar a cabo el seguimiento de infiltración a SNC por leucemia, no está del todo bien justificado y solo genera elevación de los costos y mayor riesgo de complicaciones para el paciente.

El método de laboratorio idóneo para llevar a cabo la vigilancia, es la determinación del recuento celular mediante citocentrifugación del LCR, y el empleo de otros métodos de detección de blastos solo está reservado para solicitar una repetición de la punción lumbar cuando existe la duda diagnóstica.

Y de acuerdo a la literatura el número de recaídas del SNC después de 3 años de establecer el diagnóstico de leucemia será aún menor con los protocolos de tratamiento actuales. Por lo tanto las punciones lumbares para mantener la vigilancia de infiltración a SNC parece ser razonable realizarlo solo durante la etapa de tratamiento, y tal vez incluso hasta 1 año después del cese electivo del tratamiento con quimioterapia.

Sin embargo las punciones lumbares de rutina que continúan más allá de 3 años posteriores al diagnóstico (o un año después del cese de la quimioterapia) no parecen estar justificadas, porque en este momento el número de falsos positivos puede llegar a ser más alto que los verdaderos positivos.

Los protocolos de Quimioterapia de segunda línea para el tratamiento de recaída a SNC por leucemia son extremadamente tóxicos para el paciente y también implica un alto costoso, por lo cual la toma de decisiones sería no depender de un solo estudio de muestra de LCR, a menos de que se tenga la certeza clara y precisa de que en el citocentrifugado existe la presencia de blastos de leucemia.

Entonces una segunda punción lumbar, se debe de realizar nuevamente para realizar una revisión del centrifugado de LCR, y entonces se podrían aplicar los métodos de inmunofenotipo y técnicas de reacción en cadena de la polimerasa así como de enfermedad mínima residual en el LCR ya que estos pueden ser muy útiles para confirmar o refutar un diagnóstico de infiltración en SNC. El problema es que tanto los equipos como la realización de la técnica no se encuentra disponible en todos los centros hospitalarios ya que estos solo son reproducibles en los países desarrollados.

Otras determinaciones del LCR como la Beta-2-microglobulina o ferritina) nunca deben ser utilizadas en forma aislada solo para establecer un diagnóstico de infiltración a SNC.

Planteamiento del problema

La leucemia aguda linfoblástica (LAL) es una proliferación clonal de células de la estirpe linfoide y representa la neoplasia maligna más frecuente en la infancia, con una frecuencia del 25% de todos los tipos de cáncer y el 75% de todas las leucemias agudas.

Tiene una incidencia de 3 a 4 casos por cada 100,000 niños al año; el pico de presentación es de los 2 a 5 años de edad. Una de las complicaciones más frecuentes es la infiltración a sistema nervioso central, la cual puede presentarse al momento del diagnóstico con una frecuencia < del 5% sin embargo si el paciente no tiene enfermedad desde el principio puede presentar recaída a este sitio, por lo cual para realizar el diagnóstico es necesario la obtención de líquido cefalorraquídeo (LCR) mediante punción lumbar (PL) debido a que ningún estudio de imagen iguala la utilidad de la búsqueda de blastos para diagnosticar infiltración; lo cual obliga a realizar procedimientos invasivos a los pacientes.

Actualmente la punción lumbar se utiliza para hacer el diagnóstico de infiltración al inicio en los pacientes que padecen de leucemia aguda linfoblástica; en algunos centros hospitalarios se utiliza durante el seguimiento del paciente de acuerdo al criterio y la experiencia del médico tratante, aun cuando no existe sintomatología, de manera rutinaria en las consultas y se ha visto que esto no genera incremento en la sensibilidad de la prueba, motivo por el cual genera procedimientos costosos e invasivos a los pacientes, sin olvidar que no se han reportado estudios en donde se demuestre su utilidad diagnóstica en dicho momento del curso clínico de la enfermedad, solo reportes aislados en algunos centros hospitalarios donde comentan que ante la falta de síntomas neurológicos la utilidad de la punción lumbar es sumamente baja, no ameritando los costos, ni invasión del paciente; sin embargo estos estudios se han realizado con pobres metodologías y tamaños de muestra pequeños.

Esto hace necesario realizar este estudio para describir el costo y complicaciones que se presenten durante el procedimiento en la etapa de tratamiento y vigilancia con la finalidad de mejorar las estrategias de seguimiento de los pacientes en nuestro Instituto.

Justificación

La infiltración de Leucemia a SNC al momento del diagnóstico tiene una frecuencia < del 5% y en los protocolos actuales de tratamiento las tasas de curación alcanzan hasta un 80% de supervivencia libre de eventos a 5 años, sin embargo la recaída con infiltración a SNC puede llegarse a presentar hasta en un 40%.

Actualmente no se conoce la frecuencia de infiltración a SNC en pacientes pediátricos bajo tratamiento de LAL con y sin síntomas neurológicos en los cuales llevan a cabo la realización de punción de manera rutinaria en todas las consultas de seguimiento lo cual genera complicaciones y costos, los cuales no han sido descritos a detalle, por lo cual se decidió realizar este estudio con la finalidad de describir la frecuencia de infiltración a SNC, complicaciones y costos generados por el procedimiento rutinario para así :

- a) Reducir el número de punciones lumbares rutinarias en pacientes con Leucemia aguda linfoblástica durante la fase de tratamiento o vigilancia, principalmente cuando se encuentran asintomáticos y así reducir complicaciones inherentes al procedimiento con la finalidad de proporcionar una mejor atención a los pacientes y reducir los costos de atención hospitalaria.
- b) Divulgación de los resultados mediante su publicación en la literatura médica y conocer los costos generados por el procedimiento.

Preguntas de Investigación

1. ¿Cuál es la frecuencia de pacientes pediátricos con infiltración a sistema nervioso central con diagnóstico de leucemia aguda linfoblástica durante la fase de tratamiento o vigilancia a través de la prueba de punción lumbar, atendidos en Sub-Dirección de Hemato-Oncología del Instituto Nacional de Pediatría (INP) en el periodo de diciembre 2004 a diciembre 2008?
2. ¿Cuál es la frecuencia de pacientes pediátricos con síntomas neurológicos que se les realizo punción lumbar durante la fase de tratamiento o vigilancia de Leucemia aguda linfoblástica, atendidos en la Sub-Dirección de Hemato-Oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo de diciembre 2004 a diciembre del 2008?
3. ¿Cuáles son las complicaciones más frecuentes de los pacientes pediátricos en quienes se les realizo punción lumbar durante la fase de tratamiento o vigilancia de Leucemia aguda linfoblástica, atendidos en la Sub-Dirección de Hemato-Oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo de diciembre 2004 a diciembre del 2008?
4. ¿Cuál es el costo generado por la realización de la punción lumbar en los pacientes pediátricos que se encuentran en la fase de tratamiento o vigilancia de Leucemia aguda linfoblástica, atendidos en la Sub-Dirección de Hemato-Oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo de diciembre 2004 a diciembre del 2008?

Hipótesis

1. La frecuencia de pacientes pediátricos con infiltración a sistema nervioso central a los que se les realizo punción lumbar durante la fase de tratamiento o vigilancia de Leucemia aguda linfoblástica, atendidos en la Sub-Dirección de Hemato-Oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo diciembre 2004 a diciembre 2008 será del 8%.
2. La frecuencia de pacientes con síntomas neurológicos a los que se les realizo la punción lumbar durante la fase de tratamiento o vigilancia de Leucemia aguda linfoblástica, atendidos en la Sub-Dirección de Hemato-Oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo diciembre 2004 a diciembre 2008 será del 10%.
3. Las complicaciones más frecuentes de los pacientes pediátricos en quienes se les realizo punción lumbar durante la fase de tratamiento o vigilancia de Leucemia aguda linfoblástica, atendidos en la Sub-Dirección de Hemato-Oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo diciembre 2004 a diciembre 2008 serán: Cefalea postpunción en un 18 a 40%, meningitis química o infecciosa en 4% hematoma espinal menos del 2%.
4. El costo generado por la realización de la punción lumbar en los pacientes pediátricos con diagnóstico de Leucemia aguda linfoblástica, que se encuentran en la fase de tratamiento o vigilancia atendidos en la subdirección de Hemato-Oncología será de \$7000 pesos por paciente.

Objetivos

General

- a) Conocer la frecuencia de infiltración a Sistema Nervioso Central con y sin síntomas neurológicos de los pacientes pediátricos en los que se realizó punción lumbar rutinaria durante la fase de tratamiento o vigilancia de Leucemia aguda linfoblástica, atendidos en la Sub-Dirección de Hemato-Oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo diciembre 2004 a diciembre 2008.
- b) Conocer la frecuencia de las complicaciones más frecuentes de los pacientes pediátricos con y sin síntomas neurológicos en los que se realizó punción lumbar rutinaria durante la fase de tratamiento o vigilancia de Leucemia aguda linfoblástica, atendidos en la Sub-Dirección de Hemato-Oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo diciembre 2004 a diciembre 2008.
- c) Conocer el costo generado por la realización de la punción lumbar rutinaria en los pacientes pediátricos durante la fase de tratamiento o vigilancia de Leucemia aguda linfoblástica, atendidos en la Sub-Dirección de Hemato-Oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo diciembre 2004 a diciembre 2008.

Secundario

- a) Conocer la utilidad de la punción lumbar en pacientes los pacientes pediátricos durante la fase de tratamiento o vigilancia de Leucemia aguda linfoblástica, atendidos en la Sub-Dirección de Hemato-Oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo diciembre 2004 a diciembre 2008.

Diseño del estudio

- Estudio observacional, analítico, retrolectivo, transversal.

Población

- *Objetivo:* Pacientes pediátricos de cualquier sexo de 1 a 18 años de edad con diagnóstico de Leucemia aguda linfoblástica que se encuentren en tratamiento y/o vigilancia en un Hospital de Tercer nivel del Distrito Federal.
- *Elegible:* Todos los pacientes pediátricos de cualquier sexo con diagnóstico de Leucemia aguda linfoblástica en tratamiento o vigilancia del padecimiento, atendidos en el departamento de Hemato - Oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo Diciembre 2004 a Diciembre 2008.

Criterios de inclusión

- Expedientes de Pacientes de cualquier sexo
- Que tengan de 1 a 18 años de edad.
- Que presenten diagnóstico por patología de Leucemia aguda linfoblástica cumpliendo el criterio de la OMS de presentar más de 25% de linfoblastos en un aspirado de medula ósea.
- Expedientes de pacientes que se encuentren en fase de tratamiento y/o vigilancia de leucemia aguda linfoblástica en el periodo de diciembre del 2004 a diciembre del 2008.
- Atendidos en la subdirección de Hemato-Oncología Pediátrica del INP en el periodo de diciembre 2004 a diciembre del 2008.
- Expedientes que cuenten necesariamente con los datos siguientes: edad del paciente al momento del diagnóstico, sexo, protocolo de tratamiento, reportes de líquido cefalorraquídeo y notas de evolución al momento del diagnóstico así como exploración neurológica.
- Pacientes a lo que se les haya realizado punción lumbar, mínimo 1 vez durante la fase de tratamiento o vigilancia de LAL.

Criterios de exclusión

- Pacientes con padecimientos malignos y no malignos que infiltran el SNC: Linfomas Hodgkin y no Hodgkin, Rbdomiosarcomas, Tumores de células germinales, Retinoblastoma, Neuroblastoma, Leucemia aguda mieloide.
- Falta de reporte de laboratorio de búsqueda de blastos en líquido cefalorraquídeo.
- Que presenten enfermedades no neoplásicas que filtren el sistema nervioso como meningitis, sepsis, lupus eritematosos sistémico, enfermedades autoinmunes.

Definición operacional de las variables

Variables Independientes				
Variable	Definición	Categoría	Escala	Unidad de Medición
Sexo	Se refiere a las características biológicas que definen a un ser humano como hombre o mujer.	Cualitativa Nominal Dicotómica	Ninguna	Masculino Femenino
Edad	Término que se utiliza para hacer mención al tiempo que ha vivido un ser vivo desde su nacimiento.	Cuantitativa discreta	Calendario	Meses
Punción lumbar traumática	La punción lumbar o punción espinal es un procedimiento utilizado para recolectar líquido cefalorraquídeo para determinar la presencia de una enfermedad. Se define como punción lumbar traumática la presencia de 10 eritrocitos por microlitro en LCR.	Cualitativa Nominal Dicotómica	Mediante citocentrifugación de LCR con equipo de ultracentrifugación Shandon, luego vista en microscopio óptico 100x con tinción de Wright (1) < 10 eritrocitos/μL > 10 eritrocitos/μL De acuerdo a la definición del grupo de estudio del St. Jude Children's Research Hospital. (74)	Traumática No traumática
Infiltración a Sistema nervioso central.	Se define como la presencia de leucocitos con morfología de blastos en LCR.	Cualitativa Ordinal	Mediante un frotis de citocentrifugado de LCR hecho mediante ultracentrifugado con equipo Shandon y teñido con tinción Wright, visto mediante microscopio óptico a través de un experto en la detección de blastos usando la escala del grupo de trabajo de Roma. (1)	1. SNC 1 (ausencia de blastos en LCR) 2. SNC 2 (< de 5 leucocitos con blastos detectables en el centrifugado) 3. SNC 3 (> 5 leucocitos con blastos detectables en el centrifugado o la presencia de parálisis de cualquier par craneal)
Síntomas neurológicos	Se refiere a la sintomatología que puede presentar un individuo secundario a una injuria en el sistema nervioso central, en este caso por la actividad tumoral de los blastos en LCR. Y al presentar tan solo uno de estos síntomas se considera positivo.	Cualitativa Nominal Dicotómica	a) Cefalea b) Parálisis de pares craneales, c) Convulsiones d) Otras. Realizado por un neurologo estandarizado La presencia de un sintoma en forma individual o más establecen la sospecha de enfermedad en SNC. (1,17,23)	Si No
Variables dependientes				
Complicación por punción lumbar	Situación que agrava y alarga el curso de una enfermedad y que no es propio de ella. En este caso secundario a una punción lumbar.	Cualitativa Nominal Politómica	1. Cefalea 2. Sx de cauda equina 3. Quiste epidermoide 4. Meningitis 5. Hemorragia o hematoma espinal Se considera positivo con al menos un síntoma o padecimiento.	Si No
Costo	Es el gasto económico que representa la prestación de un servicio.	Cuantitativa discreta	Tabulador de Punción Lumbar Manual de Procedimientos Operativos e Instrucciones de Trabajo. Subdirección de Medicina Crítica. INP	Pesos
Punción lumbar	Procedimiento diagnóstico que se lleva a cabo para recoger una muestra de líquido cefalorraquídeo para un análisis bioquímico, microbiológico y citológico.	Cuantitativa discreta	Número de eventos realizados	Número de eventos

Métodos

Recursos humanos:

- Residente de Oncología Médica Pediátrica: Realizará el protocolo de investigación y el análisis de los datos obtenidos bajo la asesoría del tutor metodológico, recolectará la información de los expedientes clínicos y bases de datos así como la búsqueda de la literatura para la elaboración del marco teórico.
- Investigador responsable: la elaboración del protocolo y del marco teórico.
- Asesor metodológico: Es el responsable de guiar el diseño del protocolo de investigación, la redacción de este así como apoyar en el análisis de la información para la presentación de los resultados.

Recursos materiales:

- Expediente clínico
- Hoja de recolección de datos
- Base de datos de análisis de LCR del laboratorio de Hemato-Oncología
- Libretas de procedimientos del servicio de Aplicación de quimioterapia ambulatoria (AQUA).
- Tabulador de Punción Lumbar Manual de Procedimientos Operativos e instrucciones de Trabajo. Subdirección de Medicina Crítica. INP (anexo 2).

Descripción

- Se realizará la búsqueda de pacientes basados en los datos en las libretas de procedimientos del servicio de AQUA
- Se realizará la búsqueda de expedientes de los pacientes tomando en cuenta los criterios de inclusión y exclusión.
- Se realizará recolección de datos de los expedientes para ingresar al estudio. (edad, sexo, etapa de seguimiento, presencia de enfermedad en sistema nervioso central, síntomas neurológicos, complicaciones, número de punciones realizadas). Y se descargara la información a la hoja de recolección de datos anexa a este protocolo. (anexo 1)
- Se estableció una base de datos en base a la hoja de cálculo Excel donde se transcribirá toda la información recolectada en la hoja de recolección de datos para su posterior análisis con el programa estadístico STATA.

Calculo de Tamaño de la Muestra

El tamaño de la muestra fue calculado en base a:

Tomando en cuenta los datos reportados por Tubergen (54) quien reporta la frecuencia de infiltración a SNC durante toda la fase de tratamiento y/o vigilancia en pacientes con diagnóstico de LAL, se observa lo siguiente:

Número total de punciones lumbares realizadas a los 1606 pacientes: 12,466
Proporción de punción lumbar positiva e infiltración a SNC: 5%

Utilizando la fórmula para una proporción con una muestra finita de 12,466 punciones de pacientes con punción lumbar positiva, tomando un error alfa de 0,05 una precisión de 3% se obtiene el tamaño de muestra:

$$n = (Z^2 \cdot p \cdot q) / d^2$$

$$n = 203 \text{ pacientes} + 20\% \\ \text{Se analizará un total de 244 pacientes}$$

Análisis estadístico

Se realizara un análisis univariado por medio de pruebas de tendencia central para conocer las características de la muestra estudiada, y así establecer el tipo de distribución de cada variable; tratándose de variables numéricas continuas se realizara el cálculo de la media y desviación estándar o mediana con mínimos y máximos y dependiendo del tipo de distribución (edad, costos de la realización del procedimiento); mientras que para las variables categóricas se obtendrá proporciones (sexo, punción traumática, infiltración a SNC, presencia de síntomas neurológicos, tipo de complicaciones, número de eventos de PL).

La comparación de las medias se realizara mediante pruebas de T student o U de Mann Whitney dependiendo del tipo de distribución de los datos; mientras que para comparar la proporciones se utilizara la prueba de Ji cuadrada entre pacientes con presencia de PL positiva y negativa con o sin recaída de LAL; y se obtendrán sus gráficos respectivos.

Se ajustaran los covariados y se identificara si existe colinealidad o modificación de efecto mediante el análisis bi-variado de cada una de las variables con el desenlace.

Se calculara la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y razones de verosimilitud para conocer la utilidad de la punción lumbar.

Finalmente se obtendrá la media de costos generados por paciente de acuerdo a los insumos necesarios para realizar el procedimiento y la media de costos generales del estudio.

Principios éticos y buenas prácticas clínicas

La Buena Práctica Clínica (BPC) es un estándar internacional ético y de calidad científica para diseñar, conducir, registrar y reportar estudios que involucran la participación de humanos. El cumplimiento con este estándar proporciona una garantía pública de que los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos de un estudio están protegidos, acorde a los principios que tienen su origen en la Declaración de Helsinki y de que los datos clínicos del estudio son creíbles. Los lineamientos fueron desarrollados en consideración de las buenas prácticas clínicas actualmente de la Unión Europea, Japón y los Estados Unidos, así como las de Australia, Canadá, los países Nórdicos y la Organización Mundial de la Salud (OMS).

En acuerdo con los principios y las directrices que establece las buenas prácticas clínicas (BPC) de conformidad con los principios enunciados en la Declaración de Helsinki de 1964, y cuyo objetivo es la investigación en Farmacología Clínica, y con apoyo en lo previsto en la Ley General de Salud, en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de prestación de Servicios de Atención Médica, y de acuerdo a la Declaración de Helsinki, adoptada por la 18°deg; Asamblea Médica Mundial (Helsinki, 1964), revisada por la 29°deg; Asamblea Médica Mundial (Tokio, 1975) y enmendada por la 35°deg; Asamblea Médica Mundial (Venecia, 1983) y la 41°deg; Asamblea Médica Mundial (Hong Kong, 1989), donde debe prevalecer el bienestar individual de los sujetos sometidos a estudio, por sobre los intereses de la ciencia y de la comunidad.

Este estudio se llevara a cabo con la estricta observación de los principios científicos reconocidos y respeto manejando de forma anónima y confidencial los datos obtenidos.

Estos mecanismos de seguridad consistirán en:

1. Revisión de este protocolo por el comité de investigación del Instituto Nacional de Pediatría
2. Se archivará la información registrada del estudio durante un plazo mínimo de 2 años.
3. Se pondrá a disposición del Comité de Ética, de Investigación, y del Jefe de Servicio toda la información obtenida en este estudio
4. Asegura la confidencialidad de la información del estudio, así como la identidad de los pacientes.

Este estudio fue aprobado por el comité de Investigación del Instituto Nacional de Pediatría

Costos

Se establecerá el costo de la punción lumbar de acuerdo al tabulador de material necesario para realizar este procedimiento del servicio de Aplicación de quimioterapia ambulatoria (AQUA). Anexo 2.

Financiamiento

El presente protocolo no cuenta con financiamiento externo al INP, dado que es un estudio descriptivo y retroactivo no generará gastos adicionales al Instituto Nacional de Pediatría. Los investigadores declaran que no existe conflicto de interés.

Anexo 1

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA SUBDIRECCIÓN DE HEMATO - ONCOLOGIA

Estudio descriptivo del costo y complicaciones de la punción lumbar rutinaria para el diagnóstico de infiltración a sistema nervioso central en Leucemia Aguda Linfoblástica en pacientes pediátricos en fase de tratamiento y vigilancia en el Instituto Nacional de Pediatría.

Hoja de recolección de datos

Nombre: _____

Fecha de nacimiento: _____ Sexo M ___ F ___

Expediente: _____

Fecha del diagnóstico: _____
(dd) (mm) (aaaa)

Servicio tratante: Oncología _____ Hematología _____

No. Punción lumbar	Fase Terapéutica (T / V)	Síntomas Neurológicos (Si / No)	Tipo de Síntoma	PL Traumática (Si / No)	Complicaciones (1,2,3,4,5,6)	Resultado (SNC1 / SNC 2 /SNC 3)
1						
2						
3						
4						
5						
6						
7						
8						
9						
10						
11						
12						
13						
15						
16						
17						
18						
19						
20						
21						
22						
23						
24						
25						

T: Tratamiento
V: Vigilancia

1. Cefalea
2. Parálisis de pares craneales
3. Convulsiones
4. otras.

1. Cefalea
2. Sx de cauda equina
3. Quiste epidermoide
4. Meningitis
5. Hemorragia o Hematoma subdural.

Anexo 2

Tabulador de Punción Lumbar Manual de Procedimientos Operativos e instrucciones de Trabajo . Subdirección de Medicina Crítica.

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA Hoja de Costos para Punción lumbar y TIT

CONCEPTO	TIPO DE COSTO	CANTIDAD	UNIDAD DE MEDIDA	COSTO UNITARIO	COSTO TOTAL
RECURSO HUMANO					
Oncólogo/Hematólogo		20	Minutos	Oncólogo/ Hematólogo	
Anestesiólogo		30	Minutos	Anestesiólogo	
Enfermera		45	Minutos	Enfermera	
RECURSO MATERIAL					
Guante		3	Pares		
Cubre boca		3	Pieza		
Aguja espinal punta Quinke		1	Pieza		
Jeringas 20 ml		1	Pieza		
Jeringas 10 ml		1	Pieza		
Jeringa 3 ml		1	Pieza		
Aguja hipodérmica # 25		1	Pieza		
Torundas		5	Pieza		
Gasas		5	Pieza		
Bata estéril		3	Pieza		
Frasco estéril		2	Frascos		
Aguja para porta cath o punzo cath		1	Pieza		
Buretrol		1	Pieza		
Equipo Venoset		1	Pieza		
Solución fisiológica		500	ml		
Tensoplast		10	cm		
EQUIPO					
Charola de instrumental médula ósea		1	Pieza		
Anestesia		1	Equipo		
Banco giratorio		2	Piezas		
Camilla		1	Pieza		
INSTRUMENTAL					
Flanera		1	Pieza		
Pinza de Allis		1	Pieza		
Flanera		1	Pieza		
Pinza de Allis		1	Pieza		
COSTOS INDIRECTOS					
Isodine solución		30	ml		
Xilocaina 2% simple		3	ml		
Propofol		50	mg		
Sevorane		10	ml		
Fentanyl		50	mcg		
Metotrexate		50	mg		
Arabinosido de Citosina		100	mg		
Hidrocortisona		100	mg		
TOTAL					

Resultados

El Instituto Nacional de Pediatría (INP). En la actualidad La Sub-Dirección de Hematología esta conformada por los servicios de Oncología y Hematología, en ambos se atiende a niños con Leucemia aguda linfoblástica (LAL).

La LAL en la literatura internacional representa la neoplasia maligna más común en los niños. Es responsable de una cuarta parte de todos los cánceres infantiles y del 72% de los casos de leucemia infantil. Aproximadamente 4.900 niños son diagnosticados con LLA cada año en los Estados Unidos, con una incidencia de 3 a 4 casos por cada 100.000 niños de raza blanca o un 29,2 por millones, incluyendo a todos los niños de Estados Unidos. (1)

La mayor incidencia de LLA se presenta de 2 a 5 años de edad. La presencia de enfermedad en Sistema nervioso central se señala en un 5% al diagnóstico y de 3 a 8% durante el tratamiento. En nuestro país de acuerdo a las cifras del Consejo Nacional para la Prevención y el Tratamiento de Cáncer en la Infancia y la adolescencia de la Secretaría de Salud en el 2005, se presentaron 7,686 casos nuevos/año y la tasa para la LAL fue de 34.5 y la frecuencia fue de 5 por cada 100,000 niños. (1)

Los avances en el estudio y tratamiento de la LAL ha logrado tasas de curación que han mejorado desde prácticamente 0% en la década de 1950 hasta las cifras actuales de supervivencia libre de evento (SLE) de 75% a 85% para esta enfermedad en la actualidad. Estos avances son gracias al desarrollo de los agentes quimioterapéuticos, a la mejora de nuestra comprensión de cómo dosificar y combinar estos agentes con mayor eficacia y los avances significativos en la atención de terapia de soporte del paciente oncológico. (1)

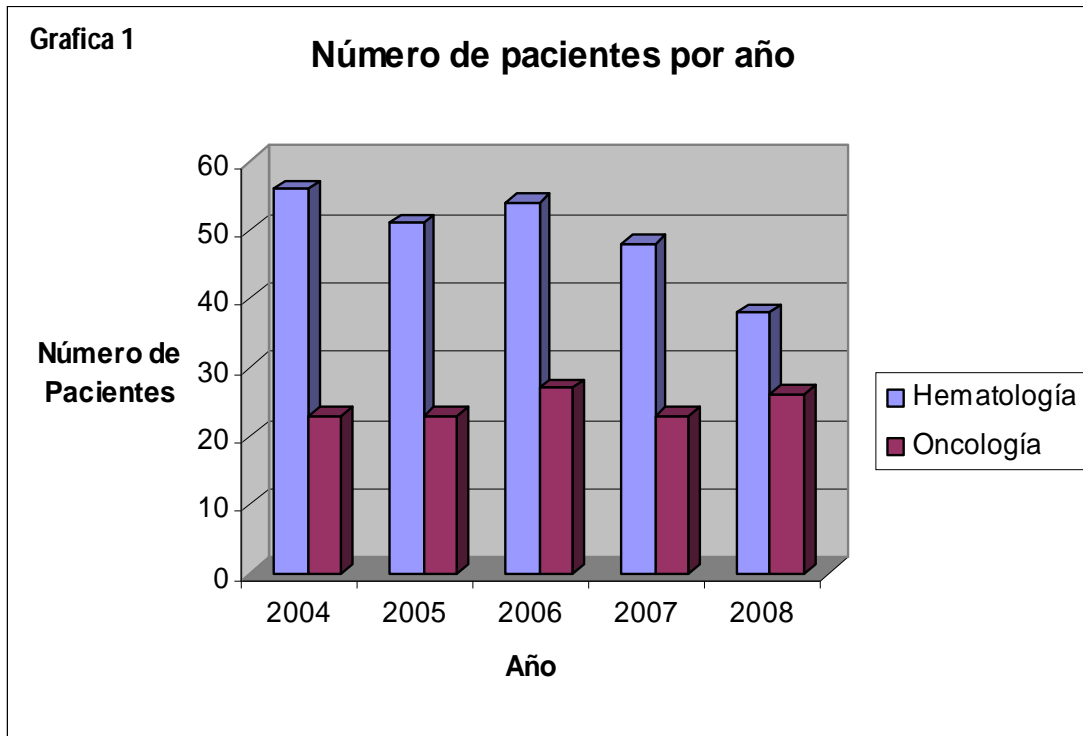
En el INP, los pacientes con LAL reciben tratamiento ambulatorio en AQUA en donde se aplica quimioterapia endovenosa e intratecal. Con respecto a esta ultima el procedimiento se lleva a cabo en un área especial con un quirófano en donde previa premedicación para la prevención del vomito y en estado de ayuno, el paciente es sedado mediante anestesia por vía inhalada y endovenosa para realizar el procedimiento de punción lumbar (PL) y extracción de liquido cefalorraquídeo (LCR) para estudio de y búsqueda de blastos por citocentrifugación y observación directa, y si esta indicado en su protocolo de tratamiento la aplicación de quimioterapia intratecal pre sintomática o de tratamiento al Sistema nervioso central (SNC).

Este procedimiento es necesario para proporcionar al paciente un tratamiento sistémico completo que alcance la supervivencia arriba señalada, sin embargo aproximadamente en la mitad de las punciones, solo se toma LCR como rutina para descartar enfermedad en SNC, en la mayor parte de los casos sin estar justificado ya que no existe sintomatología de enfermedad a este nivel y esto genera un gasto mayor en los recursos y también se puede convertir en un factor de morbimortalidad.

A continuación se describe el proceso que se realizo para llevar a cabo el estudio. En forma inicial se obtuvieron las bases de datos de todos los pacientes que ingresaron para tratamiento por diagnóstico de LAL al INP en el periodo comprendido de Enero de 2004 a Diciembre de 2008 en los servicios de Hematología y Oncología obteniendo los siguientes resultados:

En total se tiene el registrado que ingresaron en ambos servicios 372 pacientes en el periodo señalado de los cuales 121 (32.7%) pacientes pertenecen a Oncología y 251 (67.3%) a Hematología. La grafica 1 señala la distribución de pacientes por año de acuerdo al periodo de estudio.

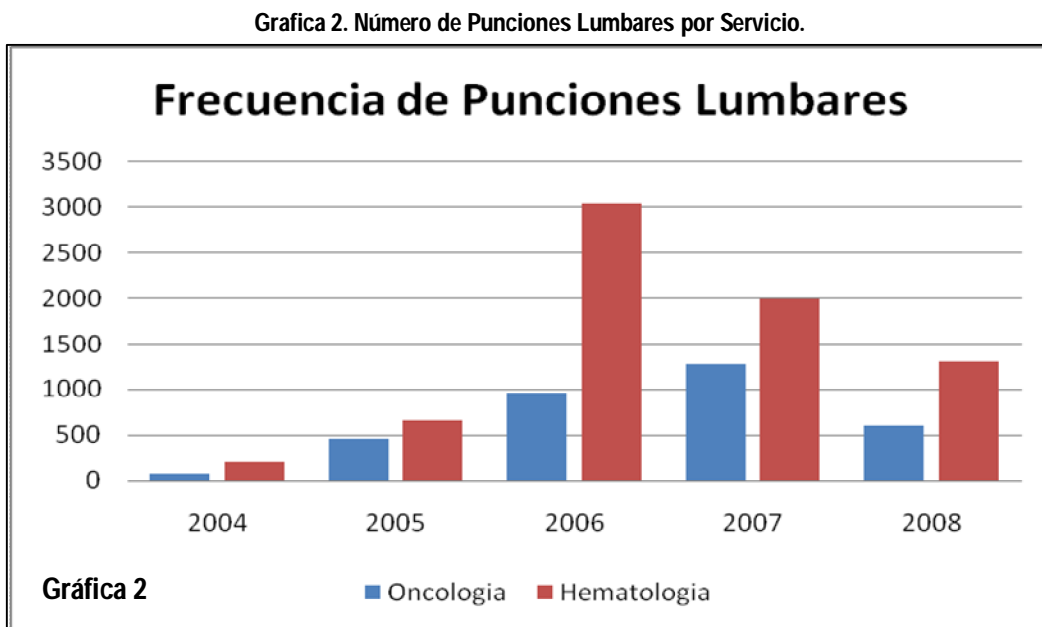
En global en este grupo de pacientes se realizaron 10,569 punciones lumbares en los 5 años que comprendió el estudio, y se realizo una distribución del numero de PL realizadas por año y por servicio para posteriormente hacer una búsqueda intencionada de las PL positivas en el periodo de estudio. Grafica 2



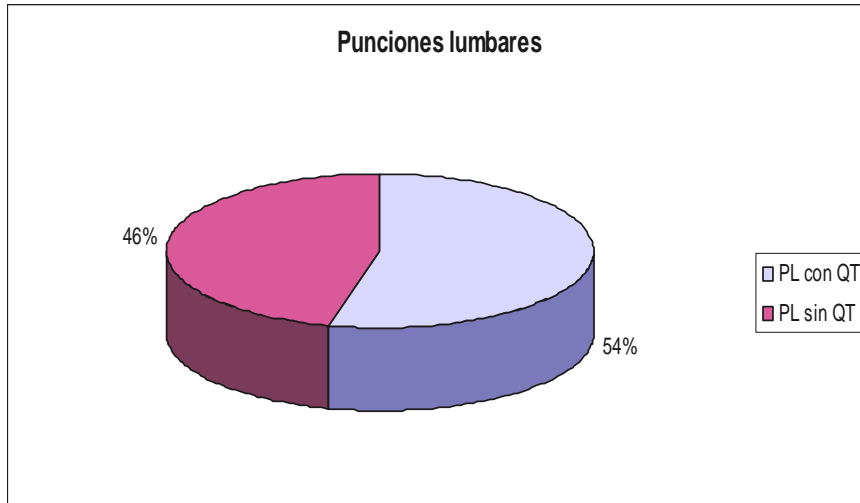
Grafica 1. Distribución de pacientes por Servicio en el periodo de estudio.

Posteriormente de acuerdo a los archivos de los servicios de de AQUA se determino cuantas PL se habian realizado con aplicación de QT intratecal y solo en el 54% de estas se aplicó el medicamento es decir hubo 5707 punciones justificadas, pero el restante 46% (4861 punciones) se realizaron solo con la finalidad de establecer diagnóstico de enfermedad en sistema nervioso central. Grafica 3.

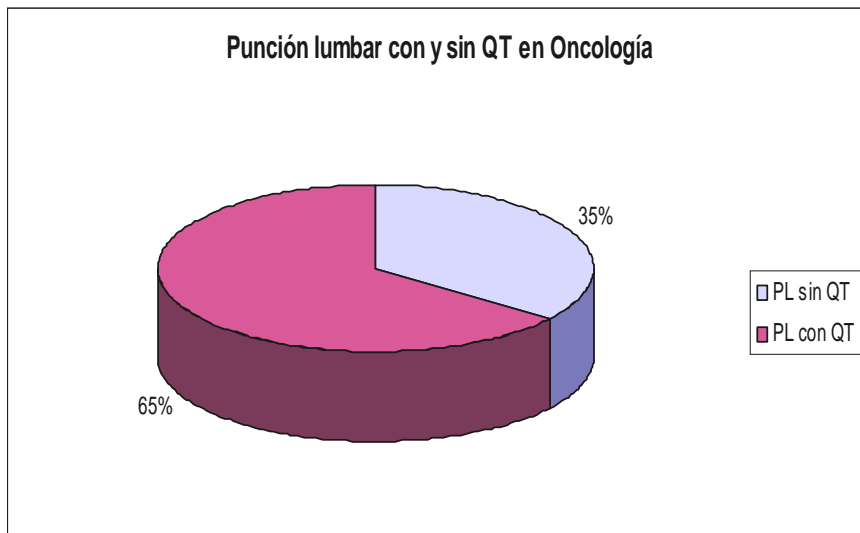
A partir de este punto llama la atención determinar realmente cual es el valor de realizar en forma rutinaria una PL solo para establecer diagnóstico de enfermedad y en consecuencia determinar cual es el gasto de este procedimiento diagnóstico.



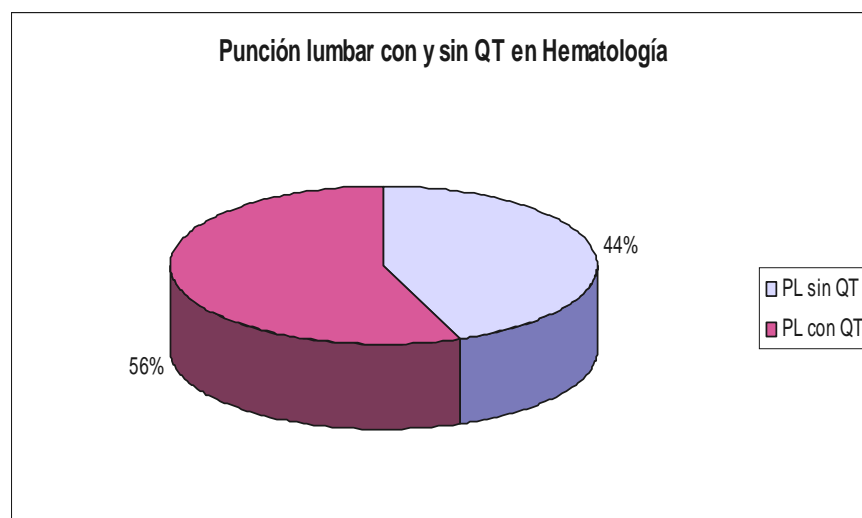
Gráfica 3. Tipo de Punción Lumbar en la los servicios de Hematología -Oncología



Gráfica 4. Tipo de Punción Lumbar en el Servicio de Oncología



Gráfica 5. Tipo de Punción Lumbar en el Servicio de Hematología



Las gráficas 4 y 5 muestran el porcentaje de punciones realizadas por ambos servicios en el periodo de estudio con aplicación de quimioterapia y sin aplicación de esta. (Tomado de libreta de procedimientos de la unidad de AQUA).

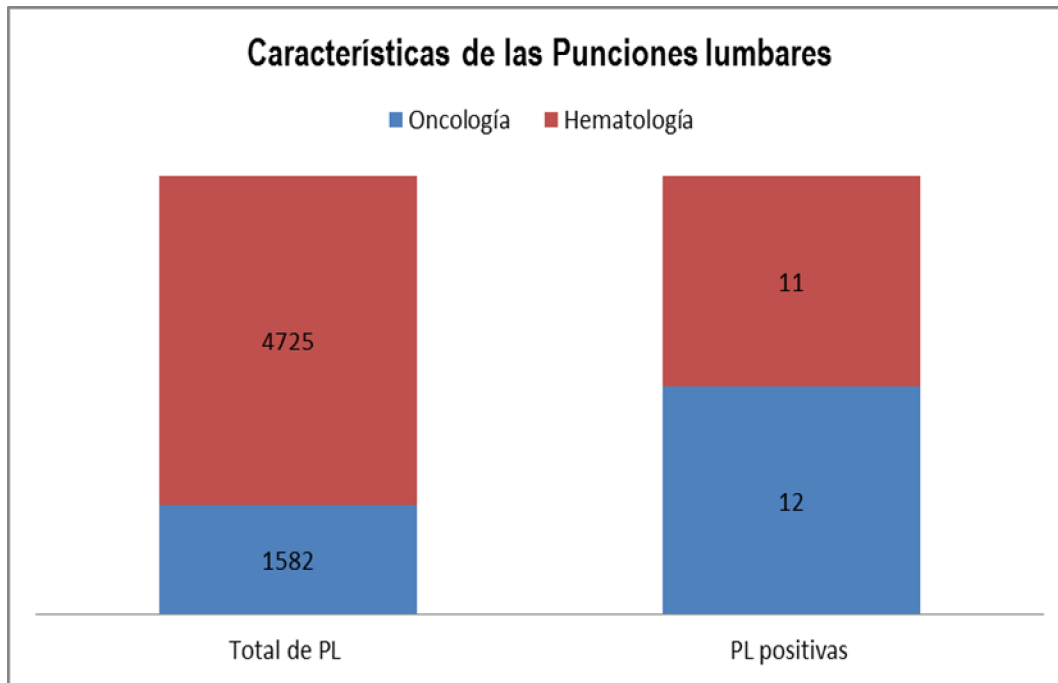
Haciendo una revisión cualitativa de la literatura existen pocos estudios sobre la utilidad de la PL utilizada de forma rutinaria para diagnóstico de enfermedad en SNC por LAL. Por ejemplo, Tubergen et al, en un estudio abierto del Childrens Cancer Group (CCG) de punciones lumbares realizado en el año de 1983 y con seguimiento a 5 años (incluyendo fase de tratamiento y fase de vigilancia), con > 12,000 muestras de LCR, sólo el 0,8%, fueron positivas para hacer el diagnóstico de recidiva o enfermedad meníngea por LAL (54).

Tomando como base el reporte de Tubergen et al. Se realizó el cálculo del tamaño de muestra para nuestro estudio, y basándose en lo señalado previamente en el rubro de Metodología del estudio, se obtuvo una muestra de 250 pacientes, los cuales se seleccionaron en forma aleatoria en ambos servicios tratantes y con estos se desarrolló el análisis estadístico con los siguientes resultados:

Número de punciones lumbares

De los 250 pacientes, sin importar el servicio ni el esquema de tratamiento proporcionado se realizaron un total de 6628 punciones a lo largo de 5 años, por lo tanto en promedio a cada paciente se realizaron 26.6 PL (mínimo 1 PL máximo 35 PL por individuo), de estas 6628 PL solo se reportaron 23 pacientes con 25 punciones positivas para presencia de blastos, (un resultado positivo en 21 pacientes y dos pacientes presentaron dos resultados positivos porque tuvieron enfermedad en SNC en dos tiempos diferentes). Gráfica 6.

Gráfica 6. Total de Punciones Lumbares y Punciones Positivas por Servicio.



Edad

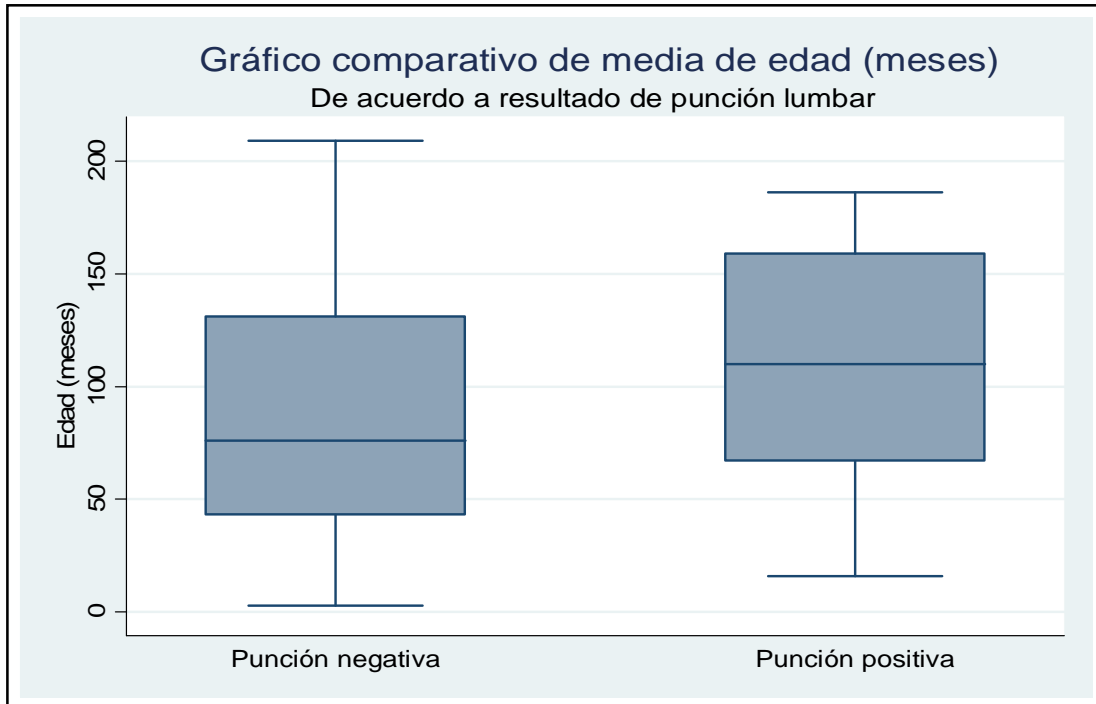
Con respecto a la edad en los pacientes del estudio la edad mínima fue de 4 meses de edad (0.4 años) y la máxima fue de 209 meses (18 años), con una media de 8.1 años en el grupo con PL negativa y de 10.08 años de edad en el grupo con PL positiva. Existió diferencia estadísticamente significativa en la edad de los pacientes con punciones positivas y negativas, siendo la edad mayor en aquellos con resultados positivos. (P=0.05)

Cuadro 1 y Gráfica 7.

Cuadro 1. Edad de los pacientes de acuerdo al resultado de la PL

Variable	Punción positiva Media (D.E.) N = 23	Punción negativa Media (D.E.) N = 227	P
Edad (años)	10.08 (4.72)	8.1 (4.47)	0.05*
Edad (meses)	110.8 (54.8)	87.84 (53.6)	0.05*
Estadístico de prueba = chi 2 * p = 0.05			

Gráfica 7. Grafico de Cuadros y Bigotes de la edad de los pacientes de acuerdo al resultado de la Punción Lumbar



Sexo

En el estudio se encontraron 102 pacientes del sexo femenino mientras que para el masculino fueron 148 pacientes, prevalece el sexo masculino como más frecuente, y a la vez hubo mayor número de afectados de este sexo con un total de 17 casos. Sin embargo no hubo diferencia estadísticamente significativa entre el resultado de la punción lumbar y el sexo de los pacientes (P= 0.18). La cuadro 2 muestra la frecuencia de presentación por sexo y números totales.

Cuadro 2. Distribución por Género de acuerdo a resultado de la PL

Variable	Punción positiva Freq (%) N = 23	Punción negativa Freq (%) N = 227	p
Hombres	17 (0.74)	130 (0.57)	0.18
Mujeres	6 (0.26)	96 (0.42)	0.18
Estadístico de prueba = chi 2 * p = 0.05			

Servicio tratante

En cuanto al servicio tratante, la selección fue aleatoria y de acuerdo a la disponibilidad de expedientes en el archivo clínico del INP. A pesar de que el protocolo de tratamiento para LAL es diferente en ambos servicios, este parámetro no interviene en la frecuencia de presentación, ya que es casi la misma, excepto que en el servicio de Hematología se realizan más punciones lo cual no implica hacer mayor número de diagnósticos de enfermedad en SNC. La frecuencia de punciones negativa fue mayor que las de las punciones negativas en ambos servicios ($P=0.03$). La cuadro 3 señala la frecuencia y número total por servicio.

Cuadro 3. Resultado de la Punción Lumbar por servicio tratante

Variable	Punción positiva Freq (%) N = 23	Punción negativa Freq (%) N = 226	P
Servicio tratante			
Oncología	12 (0.52)	67 (0.30)	0.03*
Hematología	11 (0.47)	159 (0.70)	0.03*
Estadístico de prueba = chi 2 * p = 0.05			

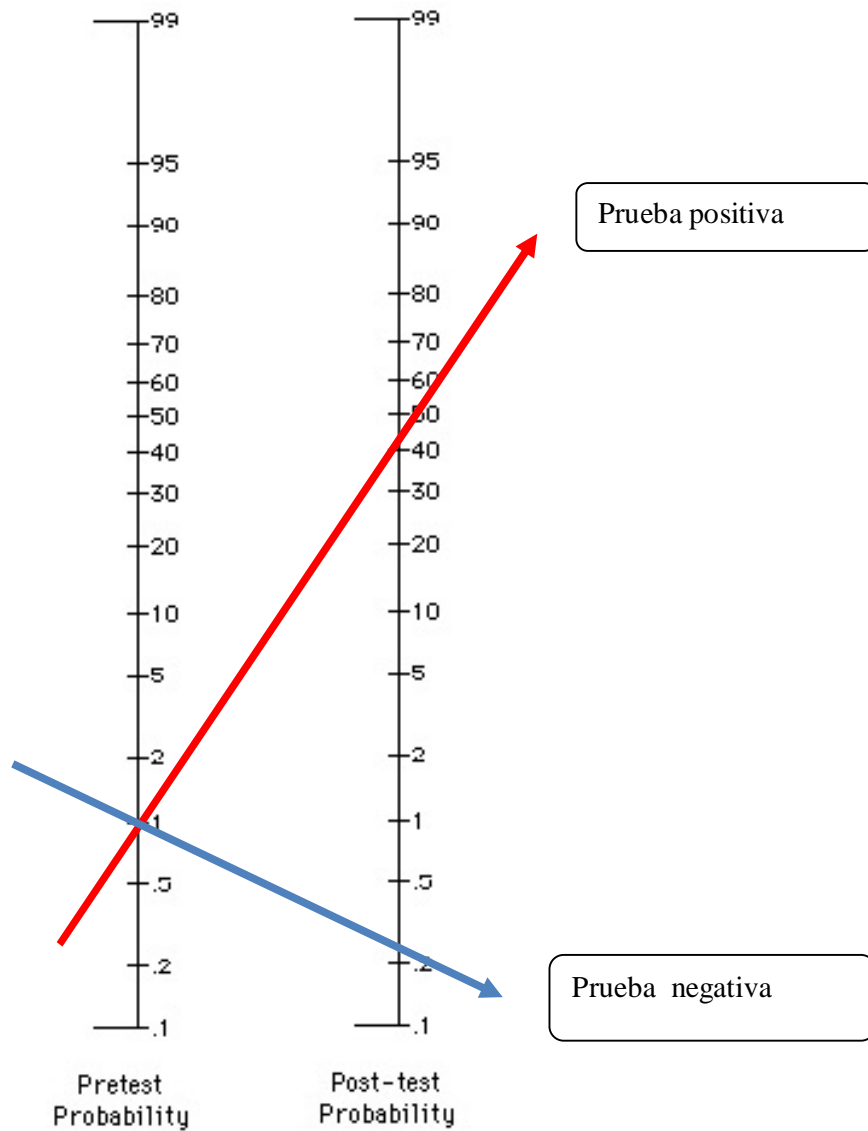
Sensibilidad y especificidad de la Punción lumbar

Uno de los objetivos en el estudio fue determinar la utilidad de la punción lumbar rutinaria para lo cual se realizó un análisis de la sensibilidad y especificidad de la prueba cuando existían síntomas neurológicos y con ausencia de ellos.

Cuadro 4. Sensibilidad y Especificad para pacientes con Síntomas Neurológicos

Variable	Probabilidad
Sensibilidad	100%
Especificidad	96%
Valor predictivo +	60%
Valor predictivo -	100%
Precisión	96%
Prevalencia	5%
Ganancia de la prueba con resultado positivo	52%
Ganancia de la prueba con resultado negativo	5%

Gráfica 8. Nomograma de Fagan de la Punción lumbar con síntomas neurológicos

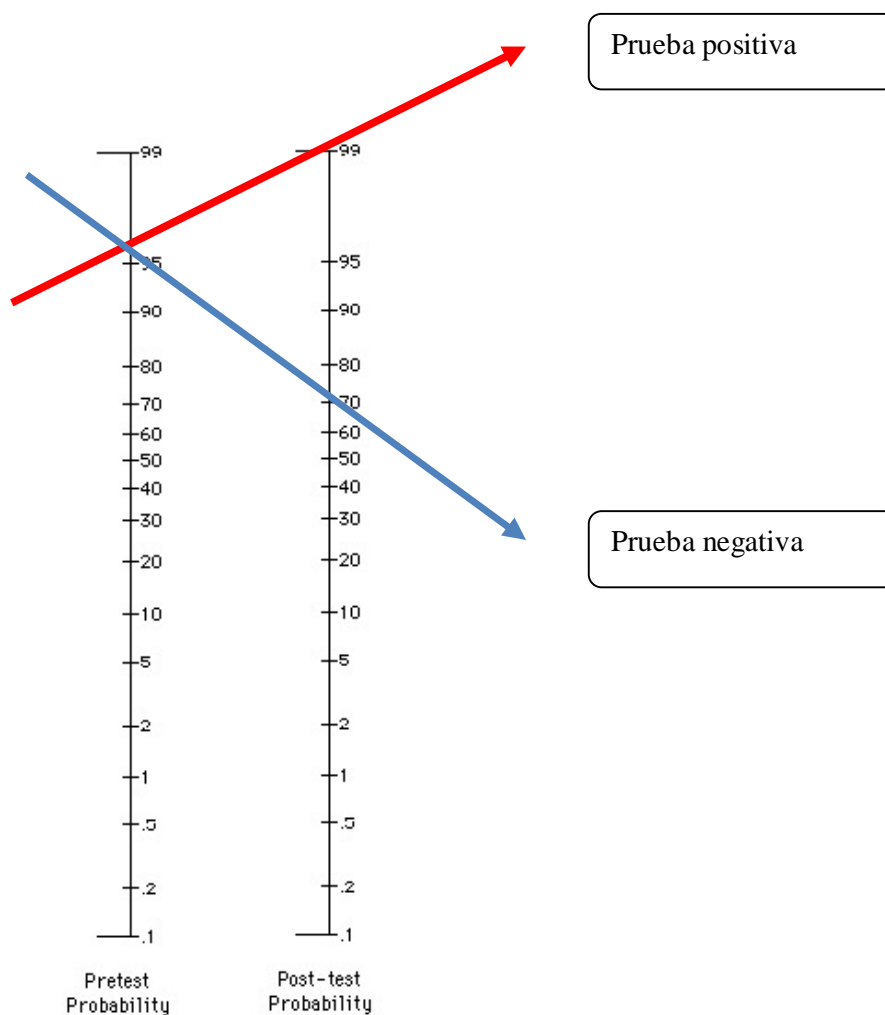


La sensibilidad de la PL cuando los pacientes tienen sintomatología neurológica es del 100% y tiene una especificidad del 96%, con una ganancia de la prueba cuando el resultado es positivo del 52% (Cuadro 4, Gráfica 8)

Cuadro 5. Sensibilidad y especificidad sin Síntomas Neurológicos

Variable	Probabilidad
Sensibilidad	96%
Especificidad	100%
Valor predictivo +	100%
Valor predictivo -	60%
Precisión	96%
Ganancia de la prueba con resultado positivo	4%
Ganancia de la prueba con resultado negativo	56%

Gráfica 9. Nomograma de Fagan de la Punción lumbar sin síntomas neurológicos



Cuando los pacientes no tienen síntomas neurológicos la sensibilidad de la punción lumbar es del 96% y tienen una especificidad del 100%, sin embargo observamos que la ganancia de la prueba con resultado positivo es solo del 4% (Cuadro 5, Gráfica 9)

Manifestaciones clínicas

Del total de 250 pacientes, 23 de ellos tuvieron reporte positivo ($P=0.00$). Los síntomas neurológicos se presentaron en 14 de los 250 pacientes, en comparación con 236 en quienes los pacientes no tenían síntomas neurológicos ($P=0.00$) Cuadro 6.

Cuadro 6. Síntomas Neurológicos en pacientes con PL positiva

Síntomas	Freq (%) N = 250	p
Frecuencia Punción Lumbar	250	
Positivas	23	
Negativas	227	0.000*
Frecuencia de Síntomas		
Presentes	14	
Ausentes	236	0.000*

Complicaciones

Se presentaron complicaciones en 71 pacientes a lo largo del periodo de estudio ($P=0.00$). Las complicaciones por procedimiento más frecuentes fueron la cefalea como evento principal y el síndrome de cauda equina en 67 eventos de PL (0.94%) y la presencia de Quiste epidermoide en 4 casos (0.06%). Cuadro 7

Cuadro 7. Frecuencia y tipo de complicaciones secundarias a PL

Complicaciones	Freq (%) N = 250	p
Frecuencia de Complicaciones	71	
Ninguna	179	0.00
Cefalea y Síndrome de cauda equina	67 (0.94)	
Quiste epidermoide	4 (0.06)	

Costo de la Punción Lumbar

Finalmente se evaluó el costo de la punción lumbar para lo cual se empleo el tabulador del manual de procedimientos para realizar la punción lumbar, el precio unitario de cada uno de los materiales y medicamentos esta de acuerdo a los datos obtenidos por la oficina de adquisiciones del INP. Y para el costo por operador se tomo en cuenta los honorarios generados por el Oncólogo, anestesiólogo y enfermera de acuerdo a la práctica en la medicina privada. Cuadro 8.

Cuadro 8. Costos de la Realización de PL

Costos	Precio
Costo por punción	\$ 10,793.3
Gasto punciones realizadas del grupo analizado	\$ 71,537,992.4
Gasto punciones positivas	\$ 248,246

Discusión

La PL es un método diagnóstico y terapéutico para muchas enfermedades, entre estas se encuentra la LAL en donde de acuerdo al protocolo de tratamiento se aplica un determinado número de punciones para profilaxis de la enfermedad sintomática, los esquemas empleados en nuestro Instituto para el área de Oncología son el Protocolo Nacional del Seguro Popular basado en el esquema del Protocolo XIIIb del St. Jude Children´s Research Hospital, mientras que para el servicio de Hematología el protocolo esta basado en el esquema del grupo Berlin Frankfurt Münster (BFM). En ambos casos el numero de PL en fase de tratamiento considerando someter al paciente al esquema de quimioterapia de alto riesgo no debería superar las 21 punciones y posteriormente, al iniciar la vigilancia no existe una guía que especifique cada cuanto tiempo se debe de tomar un control de LCR, algunos autores mencionan que cada 3 meses, y si así se hiciera a lo largo de un año solo se emplearían 4 punciones más para un total aproximado de 25 procedimientos por paciente.

Pero en nuestro estudio encontramos pacientes con un promedio de 26.6 PL, y no todos reciben el esquema de quimioterapia de alto riesgo o muy alto riesgo, motivo por el cual sabemos que existe un exceso en el empleo de la PL, lo que motivo a corroborar esta información mediante evidencia estadística.

La búsqueda de información sobre la utilidad de la punción lumbar, costos y complicaciones en la literatura es escasa, quizá solo en lo que respecta a las complicaciones sea el tema en donde mayor número de reportes existe.

Como ya se había mencionado Tubergen et al. (54) en un estudio abierto del Children´s Cancer Group realizo un análisis sobre el estudio de LCR por citocentrifugación para determinar la presencia de blastos para establecer diagnóstico de enfermedad en sistema nervioso central su objetivo principal fue evaluar la sobrevida en los casos positivos, tomando para esto un grupo de pacientes con LAL de riesgo intermedio de acuerdo a los criterios de clasificación de esa época. En total se incluyen en ese estudio 1544 pacientes con un total de 12,466 PL realizadas en la fase de mantenimiento en un periodo de estudio de 6 años (1983-1989), en este reporte se señala que solo 98 PL fueron positivas (0.8%) para establecer el diagnóstico de recaída a SNC. Mientras que en nuestro resultado solo hubo 25 PL positivas por la misma técnica de citocentrifugación (0.37%).

Es importante señalar que en nuestro estudio se incluyen todos los pacientes con LAL sin importar el grupo de riesgo ya que nuestros objetivos están bien definidos en la metodología y no es nuestra intención evaluar la sobrevida de estos pacientes.

Barber A, et al. (75) en un estudio evalúa otros parámetros de medición del LCR como la cantidad de proteínas como factor de riesgo para predecir recaída a SNC en donde se menciona que este factor no es de utilidad, para fines comparativos con nuestro estudio, este reporte menciona que durante los 8 años del estudio en 160 pacientes con diagnósticos de LAL y de leucemia aguda mieloide (LAM) se realizaron 2,172 PL con una media de 17 PL para los pacientes con LAL (1-38), considerando este reporte, observamos que con casi el mismo numero de pacientes y en un periodo de tiempo mas largo, en otras unidades de Oncología pediátrica se realizan menos procedimientos.

Con respecto a las complicaciones hay reportes en relación a la PL en pacientes con enfermedades malignas y no malignas, pero siempre el cáncer representa un reto especial ya que genera condiciones de muy alto riesgo siendo el principal la plaquetopenia secundaria a efectos de la quimioterapia o de la misma enfermedad de base y secundario a esto se han reportado en la literatura casos de hemorragia o hematomas a nivel subdural o epidural con complicaciones neurológicas graves y que representa el evento adverso mas grave y que siempre se debe de tener presente, afortunadamente a los largo del periodo de estudio no se reporto ninguna complicación de este tipo, pero si otras complicaciones menores. Por ejemplo documentando los efectos adversos por punción lumbar realizada existen reportes en donde Keidam I, et al (76) señala una incidencia de 13.7% por procedimiento en donde las principales son nausea y vomito, cefalea y dolor lumbar, en comparación en nuestra serie la incidencia de complicaciones baja con 0.94%; quizá porque el número de eventos es mayor, pero también porque se cuenta con personal especializado para realizar los procedimientos y además de que estos se llevan a cabo en un área especial y bajo sedación por medio de anestesiólogo lo cual reduce el riesgo de efectos secundarios a la PL como también lo corrobora Meneses CF, et al (77).

En nuestro estudio la cefalea postpunción fue el evento de complicación más frecuente seguido del síndrome de cauda equina y en muy pocos casos la fistula de LCR estos dos últimos eventos el daño fue transitorio y sin mayor complicación neurológica según lo expresado en el expediente de los pacientes afectados. Un dato que nosotros no evaluamos es el tipo de aguja empleada en nuestros procedimientos, pero existen reportes como el de Lowery S, et al. (78) en donde se evalúa el empleo de diferentes tipos de aguja de 22G y 25G y se señala que existe una menor incidencia de cefalea postpunción cuando se emplean agujas punta de lápiz de 25G, lo cual deberá de ser considerado en los procedimientos que se realicen en nuestros pacientes.

Con respecto a la utilidad, no existe un estudio que con certeza señale todos los criterios usados para medir de utilidad de una prueba diagnóstica como la sensibilidad y especificidad, los valores predictivos positivos y negativos, motivo por el cual el presente estudio tiene un valor fundamental. Mientras que los análisis de costos siempre están ligados al precio de los materiales de acuerdo a cada población en donde se realice este procedimiento, pero siempre será fundamental evitar un gasto mayor que no es necesario y aprovechar este recurso en proporcionar un mejor tratamiento a los pacientes.

Conclusiones

El porcentaje de recaída e nuestro estudio es del 9%, con una incidencia de 0.36% de complicaciones por procedimiento, se demuestra que la Punción lumbar es la prueba de elección para el diagnóstico de infiltración a sistema nervioso central, y por el momento no existe otro método con el cual se pueda equiparar su utilidad, ya que su sensibilidad y especificidad son altas, sin embargo la ganancia post prueba sin presencia de síntomas neurológicos es baja de un 4%, y de acuerdo con lo demostrado en nuestro estudio, es inútil realizar la punción lumbar de manera rutinaria para determinar si existe presencia de blastos en sistema nervioso central. Sin embargo en aquellos pacientes que presentes síntomas neurológicos la sensibilidad para demostrar infiltración en el sistema nervioso central por leucemia es elevada con una ganancia del 52%.

En el tratamiento de la leucemia aguda linfoblástica esta tiene su indicación precisa que es la de establecer el diagnóstico de enfermedad al momento del primer contacto del Oncólogo con el paciente y posteriormente su siguiente indicación es la aplicación de quimioterapia intratecal hasta concluir la fase de tratamiento. Cuando inicia el proceso de vigilancia de la leucemia aguda linfoblástica, solo en caso de que exista sospecha clínica el beneficio de la prueba es mayor, de lo contrario no existe indicación de puncionar de manera rutinaria y al final esta toma de decisión permitirá disminuir el costo generado por el tratamiento de la enfermedad así como también los costos para el Hospital receptor del paciente, y finalmente emplear este exceso de gastos en mejoras para el tratamiento.

Bibliografia.

1. Pizzo PA, Poplack DG. "Acute Lymphoblastic Leukemia. Cap. 19". Principles and practice of Pediatric Oncology. Lippincott Williams & Wilkins, 6th 2011. pp 539 – 90
2. Evans AE, Gilbert ES, Zandstra R. The increasing incidence of central nervous system leukaemia in children. *Cancer* 1970;26: 404–409.
3. Van Eys J, Berry D, Crist W, et al. A comparison of two regimens for high-risk acute lymphocytic leukemia in childhood. A Pediatric Oncology Group Study. *Cancer* 1989;63:23–29
4. Balis FM, Lester CM, Chrousos GP, Heideman RL, Poplack DG. Differences in cerebrospinal fluid penetration of corticosteroids: possible relationship to the preventing of meningeal leukemia. *J Clin Oncol* 1987;5:202–207.
5. Ito C, Evans WE, McNinch L, et al. Comparative cytotoxicity of dexamethasone and prednisolone in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 1996;14:2370–2376.
6. Wheeler K, Leiper AD, Jannoun L, Chessells JM. Medical cost of curing childhood acute lymphoblastic leukaemia. *BMJ* 1987; 296:162–166.
7. Christie D, Battin M, Leiper AD, et al. Neuropsychological and neurological outcome after relapse of lymphoblastic leukaemia. *Arch Dis Child* 1994;70:275–280.
8. Bleyer WA. Neurologic sequelae of methotrexate and ionizing radiation: a new classification. *Cancer Treat Rep* 1981;65:89–98.
9. Ch'ien LT, Aur RJA, Verzosa MS, et al. Progression of methotrexate- induced leucoencephalopathy in children with leukemia. *Med Pediatr Oncol* 1981;9:133–141.
10. Pinkel D, Woo S. Prevention and treatment of meningeal leukemia in children. *Blood* 1994;84:355–357.
11. Williams JM, Davis KS. Central nervous system prophylactic treatment for childhood leukemia: neuropsychological outcome studies. *Cancer Treat Rev* 1986;13:113–127.
12. Waber DP, Tarbell NJ, Fairclough D, et al. Cognitive sequelae of treatment in childhood acute lymphoblastic leukemia: cranial irradiation needs an accomplice. *J Clin Oncol* 1995;13:2490–2496.
13. Sklar C, Mertens A, Walter A, et al. Final height after treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia: comparison of no cranial irradiation with 1800 and 2400 centigrays of cranial irradiation. *J Pediatr* 1993;123:59–64.
14. Neglia JP, Meadows AT, Robison LL. Second neoplasms after acute lymphoblastic leukemia in childhood. *N Engl J Med* 1991;325: 1330–1336.
15. Walter AW, Hancock ML, Pui CH, et al. Secondary brain tumors in children treated for acute lymphoblastic leukemia at St Jude Children's Research Hospital. *J Clin Oncol* 1998;16:3761–3767.
16. Sullivan MP, Chen T, Dyment PG et al. Equivalence of intrathecal chemotherapy and radiotherapy as central nervous system prophylaxis in children with acute lymphatic leukemia: a Pediatric Oncology Group study. *Blood* 1982;60:948–958.
17. Bleijer WA, Poplack DG. Prophylaxis and treatment of leukemia in the central nervous system and other sanctuaries. *Semin Oncol* 1985;12:31–48.
18. Jones B, Shuster JJ, Holland JP. Lower incidence of meningeal leukemia when dexamethasone is substituted for prednisone in the treatment of acute lymphoblastic leukemia: a late follow up. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1984;3:191.
19. Jones B, Freeman AL, Shuster JJ, et al. Lower incidence of meningeal leukemia when prednisone is replaced by dexamethasone in the treatment of acute lymphocytic leukemia. *Med Pediatr Oncol* 1991;19:269–275.
20. Rivera GK, Mauer AM. Controversies in the management of childhood acute lymphoblastic leukemia: treatment intensification, CNS leukemia, and prognostic factors. *Semin Hematol* 1987;24:12–26.
21. Hogeman PHG, Veerman AJP, Huismans DR, et al. Handmirror cells and central nervous system relapse in childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Acta Haematol* 1984;72:181–189.
22. Pui CH, Evans WE. Acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 1998;339:605–615.
23. Pui C. Current management and challenges of malignant disease in the CNS in paediatric leukaemia. *Lancet Oncol* 2008; 9: 257–68.
24. Bleijer WA, Coccia PF, Sather HN, et al. Reduction in central nervous system leukemia with a pharmacokinetically derived intrathecal methotrexate dosage regimen. *J Clin Oncol* 1983;1:317–325.
25. Freeman AI, Weinberg V, Brecher M, et al. Comparison of intermediate- dose methotrexate with cranial irradiation for the post-induction treatment of acute lymphocytic leukemia in children. *N Engl J Med* 1983;308:477–484.
26. Riehm H, Gadner H, Henze G, et al. Results and significance of six randomized trials in four consecutive ALL BFM studies. *Haematol Bloodtransfus* 1990;33:439–450.
27. Nachman J, Sather HN, Cherlow JM, et al. Response of children with high-risk acute lymphoblastic leukemia treated with and without cranial irradiation: a report from the Children's Cancer Group. *J Clin Oncol* 1998;16:920–930.
28. Conter V, Aricò M, Valsecchi MG, et al. Extended intrathecal methotrexate may replace cranial irradiation for prevention of CNS relapse in children with intermediate-risk acute lymphoblastic leukemia treated with Berlin-Frankfurt-Münster-based intensive chemotherapy. *J Clin Oncol* 1995;13:2497–2502.
29. Conter V, Schrappe M, Aricò M, et al. Role of cranial radiotherapy for childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia with high WBC count and good response to prednisone. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2786–2791.

30. Kamps WA, Bökkerink JPM, Hählen K, et al. Intensive treatment of children with acute lymphoblastic leukemia according to ALLBFM- 86 without cranial radiotherapy: results of Dutch Childhood Leukemia Study Group protocol ALL-7 (1988–1991). *Blood* 1999; 94:1226–1236.
31. Pui CH, Mahmoud HH, Rivera GK, et al. Early intensification of intrathecal chemotherapy virtually eliminates central nervous system relapse in children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1998;92:411–415.
32. Hill F, Hann I, Gibson B, Eden T, Richards S. Comparison of high dose methotrexate with continuing intrathecal methotrexate versus intrathecal methotrexate alone in low white blood count childhood acute lymphoblastic leukaemia: preliminary results from the UKALL-XI randomised trial. *Ann Hematol* 1999; (suppl II):78.
33. Winick NJ, Smith SD, Shuster J, et al. Treatment of CNS relapse in children with acute lymphoblastic leukemia: a Pediatric Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1993;11:271–278.
34. Miniero R, Saracco P, Pastore G, et al. Relapse after first cessation of therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia: a 10-year follow-up study. *Med Pediatr Oncol* 1995;24:71–76.
35. Ribeiro RC, Rivera GK, Hudson M, et al. An intensive re-treatment protocol for children with an isolated CNS relapse of acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 1995;13:333–338.
36. Messina C, Rondelli R, Valsecchi MG, et al. Autologous bone marrow transplantation for treatment of isolated central nervous system relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Bone Marrow Transplant* 1998;21:9–14.
37. Goulden N, Langlands K, Steward C, et al. PCR assessment of bone marrow status in 'isolated' extramedullary relapse in childhood B-precursor acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 1994;87:282–285.
38. Neale GAM, Pui C-H, Mahmoud HH et al. Molecular evidence for minimal residual bone marrow disease in children with 'isolated' extra-medullary relapse of T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 1994;8:768–775.
39. Mulhern RK, Fairclough D, Ochs J. A prospective comparison of neuropsychologic performance of children surviving leukemia who receive 18 Gy, 24 Gy or no cranial irradiation. *J Clin Oncol* 1991; 9:1348–1356.
40. Christie D, Leipez AD, Chessels JM. Intellectual performance after presymptomatic cranial radiotherapy for leukaemia: effect of age and sex. *Arch Dis Child* 1995;73:136.
41. Shalet SM. Endocrine consequences of treatment of malignant disease. *Arch Dis Child* 1989;64:1635–1641.
42. Hokken-Koelega ACS, Van Doorn JWD, Hählen K, et al. Longterm effects of treatment for acute lymphoblastic leukemia with and without cranial irradiation on growth and puberty: a comparative study. *Pediatr Res* 1993;33:577–582.
43. Groot-Loonen JJ, Otten B, Van't Hoff MA, et al. Influence of treatment modalities on body weight in acute lymphoblastic leukaemia. *Med Pediatr Oncol* 1996;27:92–97.
44. Craig F, Leiper AD, Stanhope R, et al. Sexually dimorphic and radiation dose dependent effect of cranial irradiation on body mass index. *Arch Dis Child* 1999;81:500–504.
45. Mills JL, Fears TR, Robison LL, et al. Menarche in a cohort of 188 long-term survivors of acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr* 1997;131:598–602.
46. Puukko LRM, Hirvonen E, Aalberg V, et al. Sexuality of young women surviving leukaemia. *Arch Dis Child* 1997;76:197–202.
47. Nysom K, Holm K, Michaelsen KF, et al. Bone mass after treatment for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *J Clin Oncol* 1998;16:3752–3760.
48. Nysom K, Holm K, Olsen JH, Hertz H, Hessel B. Pulmonary function after treatment for acute lymphoblastic leukaemia in childhood. *Br J Cancer* 1998;78:21–27.
49. Loning L, Kaatsch P, Riehm H, Schrappe M. Secondary neoplasms after therapy of childhood ALL: significantly lower risk without cranial irradiation. *Annu Haematol* 1999; (suppl II):78.
50. Mastrangelo R, Poblack D, Bleyer A. et al. Report and recommendation of the Rome workshop concerning poor-prognosis acute lymphoblastic leukemia in children: biologic basis for staging, stratification and treatment. *Med Pediatr Oncol* 1986;14:191–194.
51. Mahmoud HH, Rivera GK, Hancock ML, et al: Low leucocyte counts with blast cells in cerebrospinal fluid of children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 1993; 329:314–319.
52. Gajjar A, Harrison PL, Sandlund JT et al. Traumatic lumbar puncture at diagnosis adversely affects outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL) *Blood* 1998;(suppl 12a).
53. Homans AC, Barker BE, Forman EN, et al. Immunophenotypic characteristics of cerebrospinal fluid cells in children with ALL at diagnosis. *Blood* 1990;76:1807–1811.
54. Tubergen DG, Cullen JW, Boyett JM, et al. Blasts in CSF with a normal cell count do not justify alteration of therapy for acute lymphoblastic leukemia in remission: a Children's Cancer Group study. *J Clin Oncol* 1994;12:274–278.
55. Auilar JL, De Andres JA. Cap 46. Anestesia Regional en Pediatría En: Tratado de Anestesia y Reanimación. Ediciones Aran, 2001, pp 1334-35.
56. [Ljungman G](#), [Gordh T](#). Lumbar puncture in pediatric oncology: conscious sedation vs. general anesthesia. [Med Pediatr Oncol](#). 2001 Mar;36(3):372-9.
57. Acosta M, Ruiz, Marhx A. Punción lumbar en niños. Conclusiones de la sesión de criterios clínicos pediátricos. 1998
58. Baxter, AL, Welch, JC, Burke, BL, Isaacman, DJ. Pain, position, and stylet styles: infant lumbar puncture practices of pediatric emergency attending physicians. *Pediatr Emerg Care* 2004; 20:816.
59. Ellis R, 3rd. Lumbar cerebrospinal fluid opening pressure measured in a flexed lateral decubitus position in children. *Pediatrics* 1994; 93:622.
60. Fisher, A, Lupu, L, Gurevitz, B, et al. Hiperflexion and lumbar puncture: a radiological study. *Anaesthesia* 2001; 56:262.

61. Mazor, SS, McNulty, JE, Roosevelt, GE. Interpretation of traumatic lumbar punctures: who can go home?. *Pediatrics* 2003; 111:525.
62. Rech A, De Carvalho G et al, The influence of traumatic lumbar puncture and timing of intrathecal therapy on outcome of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric Hematology and Oncology*, 22:483–488, 2005.
63. Burger B, Zimmermann M, et al. Diagnostic Cerebrospinal Fluid Examination in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia: Significance of Low Leukocyte Counts With Blasts or Traumatic Lumbar Puncture. *Journal of Clinical Oncology*, Vol 21, No 2 (January 15), 2003: pp 184-188.
64. Torres J. Cefalea post-punción lumbar. *Acta Neurol Colomb* 2008;24:S112-S117.
65. Ramamoorthy, C, Geiduschek, JM, Bratton, SL, et al. Postdural puncture headache in pediatric oncology patients. *Clin Pediatr (Phila)* 1998; 37:247.
66. Janssens, E, Aerssens, P, Alliet, P, Gillis, P. Post-dural puncture headaches in children. A literature review. *Eur J Pediatr* 2003; 162:117.
67. Lee AC, Lau Y et al. Intraspinal and intracranial hemorrhage after lumbar puncture. [Pediatr Blood Cancer](#). 2007 Feb;48(2):233-7.
68. Adler, MD, Comi, AE, Walker, AR. Acute hemorrhagic complication of diagnostic lumbar puncture. *Pediatr Emerg Care* 2001; 17:184.
69. Shetty, AK, Desselle, BC, Craver, RD, Steele, RW. Fatal cerebral herniation after lumbar puncture in a patient with a normal computed tomography scan. *Pediatrics* 1999; 103:1284.
70. Halcrow, SJ, Crawford, PJ, Craft, AW. Epidermoid spinal cord tumour after lumbar puncture. *Arch Dis Child* 1985; 60:978.
71. Howard S, Gajjar A, et al Risk Factors for Traumatic and Bloody Lumbar Puncture in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia. *JAMA*, October 23/30, 2002—Vol 288, No. 16.
72. Hooijkaas H, Hahien K, et al. Terminal Deoxynucleotidyl Transferase (TdT)-Positive Cells in Cerebrospinal Fluid and Development of Overt CNS Leukemia: A 5-Year Follow-up Study in 113 Children With a TdT-Positive Leukemia or Non-Hodgkin's Lymphoma. *Blood*, Vol 74, No 1 (July), 1989: pp 4 16-422.
73. Van Wering ER, Veerman AJ, et al. Diagnosis of meningeal involvement in childhood acute lymphoblastic leukemia: cytomorphology and TdT. *Eur J Haematol*. 1988 Mar;40(3):250-5.
74. Gajjar A, Harrison P, et al. Traumatic lumbar puncture at diagnosis adversely affects outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood*, 15 Nov 2000 Vol 96, No. 10. Pp.
75. Barber A, Lovato J, Hill G, McLean TW. Measurement of cerebrospinal fluid protein is unnecessary in children with leukemia. [Pediatr Blood Cancer](#). 2008 Sep;51(3):428-30.
76. Keidan I, Bielorei B, Berkenstadt H et al. Prospective Evaluation of Clinical and Laboratory Effects of Intrathecal Chemotherapy on Children With Acute Leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005;27:307–310.
77. Meneses CF, de Freitas JC, Castro CG Jr, Copetti F, Brunetto AL. Safety of general anesthesia for lumbar puncture and bone marrow aspirate/biopsy in pediatric oncology patients. [J Pediatr Hematol Oncol](#). 2009 Jul; 31(7):465-70.
78. Lowery S, Oliver A. Incidence of postdural puncture headache and backache following diagnostic/therapeutic lumbar puncture using a 22G cutting spinal needle, and after introduction of a 25G pencil point spinal needle. [Paediatr Anaesth](#). 2008 Mar; 18(3):230-4.