



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA

NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA

Alteraciones Cognitivas en Pacientes Pediátricos con
Leucemia Linfoblástica Aguda: impacto del tratamiento.

TESIS

Que para obtener el título en
NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

Dra. Ana Luisa Carrión García

DIRECTOR DE TESIS:

Dr. José Antonio Venta Sobero



Ciudad Universitaria, CD. MX., 2018



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.

ÍNDICE

Capítulo	Página
I. INTRODUCCIÓN	4
II. HIPÓTESIS	11
III. MATERIAL Y MÉTODOS	12
IV. RESULTADOS	19
V. CONCLUSIÓN	20
VI. BIBLIOGRAFÍA	21

ABREVIATURAS

BHE: Barrera hemato-encefálica

CI: Coeficiente intelectual

LLA: Leucemia linfoblástica aguda

CIT: Coeficiente intelectual total

QT: Quimioterapia

I. INTRODUCCIÓN

La leucemia linfoblástica aguda constituye la variedad de cáncer más frecuente en la infancia a nivel mundial por lo que se considera un problema de salud pública.

Se ha reportado una incidencia entre 4-5 por cada 100,000 habitantes entre los 2 a 4 años de edad misma que disminuye durante la infancia tardía, la adolescencia y adultos jóvenes.

En México, el censo de población nacional del 2015, reveló una población de 119 millones de habitantes, de los cuales 27% eran niños menores de 15 años de edad; la incidencia anual de cáncer en la infancia en el año 2012 fue de 156.9 casos/millón/año y representa el 31% de todos los cánceres ocurridos entre los menores de 5 años de edad. De los niños diagnosticados con leucemia, 79% son de tipo linfoblástica aguda (1).

Desde la introducción del tratamiento electivo a sistema nervioso central, el pronóstico de los niños con leucemia linfoblástica aguda (LLA) ha mejorado dramáticamente y casi el 80% sobrevivirá los siguientes 5 años. El impacto de la quimioterapia en la cognición se ha descrito en pacientes con diferentes tipos de cáncer (2).

El hallazgo de agentes quimioterapéuticos (administrados sistemáticamente) detectados a nivel de SNC apoya la teoría de una disrupción de la barrera hemato-encefálica (3). El aumento en la permeabilidad de la BHE sugiere que algunos agentes quimioterapéuticos son capaces de destruir su integridad directa o indirectamente (4).

Mientras que el cáncer infantil demuestra una marcada mejoría en cuanto a tasas de sobrevivientes libres de enfermedad, cada vez surgen más evidencias de los efectos indeseables que estos tratamientos tienen en el cerebro en desarrollo (5).

Existen estudios sobre el desenlace neuropsicológico en sobrevivientes de LLA que indican la presencia de déficits en el coeficiente intelectual, logros académicos y habilidades cognitivas específicas como velocidad de procesamiento, atención, función viso espacial y de memoria (6).

Diversos estudios publicados describen la gama de secuelas neurocognitivas en sobrevivientes posterior a 2 -5 años de vigilancia, sin embargo, en un estudio reciente de Sands y colaboradores se enfatizó la importancia de detectar cambios subclínicos en la función cognitiva en la fase temprana del tratamiento para predecir déficits cognitivos entre los sobrevivientes, en su estudio de 34 pacientes, evidenciaron que durante el primer mes de terapia de inducción para el manejo de LLA es confiable detectar cambios en las funciones neurocognitivas inducidas por el tratamiento (7).

Es importante conocer el esquema de tratamiento para los pacientes pediátricos diagnosticados con LLA de Novo utilizado en nuestro centro médico, el esquema utilizado es el XV del Hospital Saint Jude. Las evaluaciones de nuestra población se llevarán a cabo al diagnóstico de LLA y posterior a la fase de consolidación, por tal motivo se enlistan los medicamentos utilizados en ese periodo.

1) Inducción: Ventana esteroidea con dexametasona días 0 a 4. La quimioterapia intratecal inicial, al día 5 con citarabina.(dosis de 40 mg para pacientes de 12 a 23 meses, de 50 mg para pacientes de 24 a 35 meses y 60 mg para pacientes mayores de 60 meses). De los días 5 a 32 prednisona 40 mg/m²/día, vincristina vía intravenosa 1.5 mg/m² día, (máximo 2 mg) por 4 dosis los días 5, 12, 19 y 26. Daunorubicina: 25 mg/m²/día. L Asparaginasa: 10,000 UI/m² IM, tres veces por semana, los días 6, 8, 10, 12, 14, 16.

Si corresponde a riesgo alto o en la MO del día 19, hay > de 5% de blastos (cuenta o EMR), se dan 3 dosis adicionales, días 19, 21 y 23.

Médula ósea el día 26 en pacientes con enfermedad mínima residual o > de 5% de blastos en MO del día 19. Los pacientes con > de 5% de blastos en MO al día 19 o leucemia residual identificados el día 26 deben recibir ciclofosfamida, 6-mercaptopurina y citarabina como está programado si su condición clínica lo permite (sin fiebre y neutropenia o mucositis grado IV). Por otra parte, el tratamiento se puede retrasar durante 3 a 7 días para permitir recuperación hematopoyética cuando neutrófilos < 300/ μ l. Ciclofosfamida el día 26, 6 Mercaptopurina a dosis de 60 mg/m² los días 26 a 39, Ara C a 75 mg/m² los días 27, 28, 29, 30 y 34, 35, 36,37. Quimioterapia intratecal de seguimiento con metrotexate, hidrocortisona y Ara-C, aplicada el día 19.

2) Consolidación: aplicación de QT intratecal de acuerdo a dosis por edad para metrotexate los días 1, 15, 29 y 43.

Se utiliza la Escala Wechsler de Inteligencia para niños (WISC-IV) que evalúa a niños en un rango de edad de 6 años 0 meses a 16 años 11 meses, instrumento estandarizado a la población mexicana. El instrumento clínico está conformado por 15 subpruebas, están organizadas en 4 índices (compresión verbal, razonamiento perceptual, memoria de trabajo, velocidad de procesamiento). Ofrece una puntuación de CIT.

De acuerdo con el rango seleccionado, es necesario utilizar la Escala de Wechsler de Inteligencia para preescolares (WIPPSI-III) que evalúa niños en un rango de edad de 2 años 6 meses a 7 años 7 meses, dividida en 2 franjas, 2 años 6 meses a 3 años 11 meses y 4 años 0 meses a 7 años 7 meses.

El instrumento está constituido por 15 sub pruebas, organizadas en 5 índices (compresión verbal, razonamiento perceptual, memoria de trabajo, velocidad de procesamiento).

En un estudio longitudinal multicéntrico realizado por Krappmann y colaboradores (2007) se investigó la función neurocognitiva en niños con leucemia linfoblástica aguda tratados con dosis repetidas y estandarizadas de metrotexate intratecal y sistémico sin irradiación craneal, la función neurocognitiva fue evaluada mediante pruebas psicométricas para inteligencia, concentración e integración viso-motriz (8). Dichas pruebas fueron llevadas a cabo posterior al diagnóstico y después de la terapia de reinducción. En los resultados obtenidos se encontró un descenso estadísticamente significativo de la función intelectual después de la terapia de reinducción.

II. HIPÓTESIS

Las funciones cognitivas se alteran tras la aplicación de diferentes esquemas de quimioterapia en pacientes pediátricos con LLA. En nuestro Centro Médico actualmente están en uso los esquemas antes descritos.

III. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1 Diseño y tipo de estudio.

Cohorte longitudinal.

3.2 Población de estudio.

Pacientes pediátricos diagnosticados con LLA tratados en el Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”.

3.3 Universo de trabajo

Pacientes de cualquier sexo con diagnóstico de LLA. Los candidatos serán invitados mediante explicación verbal y escrita con los objetivos de la investigación dirigida hacia el padre/madre o tutor, posteriormente en caso de aceptar participar se les pedirá firmar el consentimiento informado.

3.4 Tiempo de ejecución.

15 meses

3.5 Esquema de selección.

3.5.1 Definición del grupo control.

No aplica.

3.5.2 Definición del grupo a intervenir.

Pacientes con LLA sometidos a quimioterapia en el servicio de hematología pediátrica.

3.5.3 Criterios de inclusión.

Pacientes mayores de 4 y menores de 16 años 11 meses de edad con diagnóstico de LLA sometidos a quimioterapia

Pacientes que firmen consentimiento y asentimiento informado

3.5.4 Criterios de exclusión.

- a) Pacientes con infiltración a sistema nervioso central, enfermedad vascular cerebral, síndromes genéticos

asociados a discapacidades intelectuales e infecciosas o manejo paliativo.

3.5.5 Criterios de eliminación.

- a) Decline de consentimiento informado.
- b) Paciente en quienes no se realice la evaluación post-quimioterapia.
- c) Expediente clínico incompleto.

3.6 Tipo de muestreo.

3.6.1 Muestreo probabilístico.

No aplica.

3.6.2 Muestreo no probabilístico.

Muestreo por conveniencia de acuerdo a los criterios de selección.

3.7 Cálculo del tamaño de la muestra.

Considerando que no existe antecedente con cual calcular el tamaño de muestra, asumiendo un comportamiento gaussiano de los datos cuando al menos es de 30 pacientes lo cual facilita el uso de la mejor herramienta estadística, incluiremos al menos esta cantidad de pacientes para la realización del estudio.

3.8 Técnicas y procedimientos empleados

El estudio fue autorizado por los comités de ética bioseguridad e investigación. Los pacientes fueron reclutados en el servicio de hematología por parte de la Dra. Luz Victoria Flores Villegas, posteriormente el investigador principal y el primer asociado explicaron en detalle las características del estudio y solicitarán la firma de consentimiento y asentimiento informado.

En cubículo aislado del servicio de Psicología Pediátrica fue aplicado el cuestionario de Wechsler por los investigadores de dicho departamento, previo a la administración de la quimioterapia indicada por su médico tratante. Tres meses posteriores a la quimioterapia en el mismo cubículo se aplicaron las pruebas de Inteligencia de Wechsler por la psicóloga M. en C de la Salud Susana Guadalupe Ramírez Sibaja.

Del expediente clínico se registraron las siguientes variables: Edad, género, tiempo de inicio de síntomas a diagnóstico, edad de diagnóstico, coeficiente intelectual, estudio de IRM cerebro anormal, coeficiente intelectual.

Los datos se analizaron con el paquete estadístico SPSS versión 24.

Los datos se presentan en medias, mediana y percentiles en caso de las variables cuantitativas y en frecuencias y porcentajes en el caso de las variables cualitativas. El impacto de la quimioterapia sobre las actividades cognitivas de los pacientes se evaluará con la prueba delta de Cohen con las diferencias pre y post quimioterapia con prueba t de student o U de Mann Whitney para las variables cuantitativas de acuerdo a la prueba de normalidad. Para las variables cualitativas se utilizará la prueba chi². Para el análisis de efecto de otras variables de tratamiento se utilizará análisis multivariado. Se tomará como diferencia estadísticamente significativa $p < 0.05$

3.9 Estudio piloto

Debido a que fue la primera vez que se condujo este estudio en el grupo de pacientes pediátricos con LLA fue necesario realizar un estudio piloto como primera fase.

De acuerdo a la literatura el 3% de la población presenta discapacidad intelectual. En esta fase del estudio se llevó a cabo las pruebas psicológicas en pacientes que ya habían concluido la fase de consolidación de quimioterapia, esto nos permitió determinar la frecuencia de estas alteraciones en nuestra población diana.

Tenemos la finalidad de que la segunda fase sea conducida durante el lapso de tiempo ideal para reunir una muestra significativa.

IV. RESULTADOS

De un total de 24 pacientes con LLA de Novo registrados en el periodo de Junio a Agosto del 2018, solo 14 cumplieron con los criterios de inclusión, 2 no aceptaron con participar en el estudio y 1 paciente no logró completarlo.

Los 11 pacientes que lograron participar en el estudio 6 fueron sometidos a pruebas psicológicas, previo al inicio de quimioterapia y 5 posterior a la fase de consolidación de la misma.

V. CONCLUSIÓN

Esta es nuestra fase piloto del estudio, desafortunadamente no se logró obtener la muestra calculada de 30 pacientes para obtener comportamiento Gaussiano.

En promedio se presentaron al centro médico 8 pacientes de Novo por mes de los cuales solo poco más del 50% cumplió con los criterios de inclusión de nuestro estudio.

Por el momento no podemos emitir conclusiones que sean de utilidad para definir conductas terapéuticas pero sí para realizar la segunda fase de este estudio en un lapso de tiempo apropiado para reunir la muestra requerida.

VII. BIBLIOGRAFÍA

1. GPC Diagnóstico oportuno de la leucemia aguda en pediatría en el primer y segundo nivel de atención. Available from: <http://www.cenetec-difusion.com/CMGPC/SS-061-08/ER.pdf>
2. Jansen NCAJ, Kingma A, Schuitema A, Bouma A, Veerman AJP, Kamps WA. Neuropsychological Outcome in Chemotherapy-Only – Treated Children With Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol.* 2015;26(18):3025–30.
3. Liu W, Cheung YT, Conklin HM, Jacola LM, Srivastava D, Nolan VG et al. Evolution of neurocognitive function in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia treated with chemotherapy only. *Journal of Cancer Survivorship [Internet].* 2018 [Citado 20 Mayo 2018]; 12 (3): 398-406. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11764-018-0679-7>

4. Wardill HR, Mander KA, Van Seville YZA, Gibson RJ, Logan RM, Bowen JM, et al. Cytokine-mediated blood brain barrier disruption as a conduit for cancer/chemotherapy-associated neurotoxicity and cognitive dysfunction. *Int J Cancer*. 2016;139(12):2635–45.
5. Genschaft M, Huebner T, Plessow F, Ikonomidou VN, Abolmaali N, Krone F, et al. Impact of chemotherapy for childhood leukemia on brain morphology and function. *PLoS One*. 2013;8(11):1–9.
6. Peterson CC, Johnson CE, Ramirez LY, Huestis S, Pai ALH, Demaree HA, et al. A Meta-Analysis of the Neuropsychological Sequelae of Chemotherapy-Only Treatment for Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol*. 2008;51:99–104.
7. Sands SA, Harel BT, Savone M, Kelly K, Vijayanathan V. *Support Care Cancer*. 2017;25(2):449–457.

8. Krappmann P, Paulides M, St W, Ittner E. Therapy For Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Without Cranial Irradiation According To All-Bfm 95. *Pediatric Hematology and Oncology*. 2007(24):101–109.