



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

CENTRO MÉDICO NACIONAL
“20 DE NOVIEMBRE”
ISSSTE

**“Alteraciones Cognitivas en Pacientes Pediátricos
con Leucemia Linfoblástica Aguda: Impacto del
Tratamiento”**
Número de registro: 618.2018

Tesis de postgrado para obtener el título de médico
especialista en **NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA**

Presenta:

Dr. Omar Ali Islas Ruano

Asesor de tesis:

Dr. José Antonio Venta Sobero



ISSSTE

CIUDAD DE MÉXICO, AGOSTO 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

Dr. Mauricio Di Silvio López
Subdirector de Enseñanza e Investigación del CMN “20 de
Noviembre”

Dr. Juvenal Gutiérrez Moctezuma
Profesor titular del Servicio de Neurología Pediátrica

Dr. José Antonio Venta Sobero
Asesor de trabajo de tesis

Dr. Omar Ali Islas Ruano
Médico residente de Neurología Pediátrica

AGRADECIMIENTOS

“El ojo ve sólo lo que la mente está preparada para comprender”

-Henri Bergson

A Dr. Juvenal, por su paciencia, grandes enseñanzas y confianza en mi formación.

A Dr. Venta, por su apoyo en el manejo de los pacientes, por su tranquilidad y enseñarnos el buen trato del paciente.

A Dra. Solórzano, por su capacidad de análisis aun en los casos más complejos, por la paciencia y por incentivar día con día el amor por la Neurología Pediátrica.

A Maestra en Ciencias Lic. Susana Guadalupe Ramírez Sibaja y a Lic. en Psic. Miroslava Pérez Reséndiz por su apoyo y dedicación en la evaluación de los pacientes, sin ustedes no se hubiera concretado este trabajo.

A mis padres por las palabras de aliento, por las alegrías y tristezas pasadas en este largo camino, por las desveladas y creer en mi hasta el último momento. A mi esposa e hija que saben entender lo difícil de esta profesión y a pesar de todo estuvieron todo el tiempo conmigo con palabras y acciones de apoyo.

A los pacientes por haberme permitido aprender.

ÍNDICE

Capítulo	Página
I. INTRODUCCIÓN	8
II. MATERIAL Y MÉTODOS	15
III. RESULTADOS	19
IV. DISCUSIÓN	23
V. BIBLIOGRAFÍA	26

ABREVIATURAS

BHE: Barrera hemato-encefálica

CI: Coeficiente intelectual

LLA: Leucemia linfoblástica aguda

CIT: Coeficiente intelectual total

QT: Quimioterapia

MO: Médula ósea

RESUMEN

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. El pronóstico de los niños con leucemia linfoblástica aguda (LLA) ha mejorado dramáticamente y casi el 80% sobrevivirá los siguientes 5 años. Existen estudios sobre el desenlace neuropsicológico en sobrevivientes de LLA que indican la presencia de déficits en el coeficiente intelectual, logros académicos. **Material y Métodos.** Se llevó a cabo un estudio piloto para determinar la factibilidad de evaluación de funciones cognitivas, mediante pruebas de Wechsler (WIPSI-III, WISC-IV), en pacientes con reciente diagnóstico de LLA. **Resultados.** En el periodo de Enero-Junio 2019 fueron admitidos al servicio de Hematología Pediátrica 16 pacientes con leucemia linfoblástica aguda de novo, de los cuales 12 aceptaron participar en el estudio. La edad media fue de 98 meses (8.1 años) con una rango de 58 a 174 meses de edad. En el grupo de pacientes preescolares el 75% y en el grupo de escolares el 25% resultó con un CIT por debajo de la media. **Discusión.** En un lapso de 6 meses lograron enrolarse 12 pacientes, dando un promedio de 2 pacientes por mes. Los estudios describen alteraciones cognitivas al seguimiento a los 2 y 5 años, pero nuestros resultados concuerdan con el estudio de Sands y colaboradores donde encontraron cambios en la función cognitiva en el primer mes de tratamiento. Es importante continuar este estudio para realizar análisis de diversos factores de riesgo.

Palabras clave: Leucemia linfoblástica aguda, Coeficiente Intelectual total, Wechsler.

ABSTRACT

Introduction. Acute lymphoblastic leukemia is the most common cancer in childhood worldwide and is therefore considered a public health problem. The prognosis of children with acute lymphoblastic leukemia (ALL) has improved dramatically and almost 80% will survive the next 5 years. There are studies on the neuropsychological outcome in survivors of ALL that indicate the presence of deficits in the IQ, academic achievements. **Material and methods.** A pilot study was carried out to determine the feasibility of evaluating cognitive functions, using Wechsler tests (WIPSI-III, WISC-IV), in patients with a recent diagnosis of ALL. **Results.** In the period of January-June 2019, 16 patients with de novo acute lymphoblastic leukemia were admitted to the Pediatric Hematology service, of which 12 accepted to participate in the study. The average age was 98 months (8.1 years) with a range of 58 to 174 months of age. In the group of preschool patients 75% and school children 25% resulted with a CIT below the average. **Discussion.** In a span of 6 months, 12 patients managed to enroll, giving an average of 2 patients per month. The studies describe cognitive alterations at follow-up at 2 and 5 years, but our results agree with the study by Sands et al. Where they found changes in cognitive function in the first month of treatment. It is important to continue this study to perform analyzes of various risk factors.

Key words: Acute lymphoblastic leukemia, Total IQ, Wechsler.

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).

El esquema de tratamiento, utilizado en nuestro centro médico para los pacientes pediátricos diagnosticados con LLA de Novo, el esquema utilizado es el XV del Hospital Saint Jude, a continuación se enlistan los medicamentos utilizados en las diferentes las fases de inducción y consolidación de dicho esquema ya que el objetivo de nuestro trabajo es evaluación de los nuestros pacientes es al diagnóstico de la enfermedad, cuando se encuentran en las fases antes mencionadas de tratamiento.

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 y 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 médula ósea del día 19, hay > de 5% de blastos, se dan 3 dosis adicionales (Daunorubicina y L-Asparaginasa), días 19, 21 y 23.

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.

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.

Este estudio fue conducido para evaluar la factibilidad de aplicación pruebas de funciones cognitivas en pacientes pediátricos con LLA ya que esta población cursa con múltiples complicaciones propias de la enfermedad y su tratamiento y

dichas pruebas aplicadas (Wechsler para preescolares y para escolares) son prolongadas y suelen llevarse a cabo durante 2 sesiones para evitar la fatiga del niño, en nuestro centro médico es de suma importancia llevar a cabo este trabajo en dicha población para determinar el promedio de pacientes incluidos al mes así como su participación para reproducir este estudio con una mayor cantidad de pacientes y con un seguimiento a largo plazo. Además de esto nuestro objetivo es evaluar las funciones cognitivas en los pacientes con LLA de novo en edad pediátrica al diagnóstico de su padecimiento y/o en la fase inicial del tratamiento.

II. MATERIAL Y MÉTODOS

Fueron incluidos pacientes pediátricos (mayores de 2 años 6 meses y menores de 16 años 11 meses debido a las pruebas empleadas) con LLA de novo tratados en el Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, se realizó invitación a participar en nuestro estudio mediante explicación verbal y escrita con los objetivos de la investigación dirigida hacia el padre/madre o tutor, posteriormente en caso de aceptar participar dieron por escrito su consentimiento informado y algunos pacientes (edad apropiada) dieron su asentimiento escrito.

El estudio fue realizado de Enero-Junio 2019. Los pacientes se encontraban hospitalizados en el servicio de Hematología Pediátrica de nuestro centro médico.

Fueron excluidos pacientes con:

- a) Pacientes con infiltración a sistema nervioso central, enfermedad vascular cerebral, síndromes genéticos asociados a discapacidades intelectuales e infecciosas o manejo paliativo.

Fueron eliminados pacientes con:

- a) Declinaron bajo consentimiento informado.
- b) Expediente clínico incompleto.

El estudio fue autorizado por los comités de ética bioseguridad e investigación.

La evaluación de funciones cognitivas fue realizada por el servicio de Psicología Pediátrica y se aplicaron las siguientes pruebas: 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) que ofrecen una puntuación de CIT y para los pacientes preescolares se utilizó 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. Este instrumento está constituido por 15 sub pruebas, organizadas en 5 índices (compresión verbal, razonamiento perceptual, memoria de trabajo, velocidad de procesamiento) (9) (10).

Del expediente clínico se registraron las siguientes variables: Edad, género, tiempo de inicio de síntomas a diagnóstico, edad de diagnóstico, tiempo transcurrido de inicio de síntomas a aplicación de pruebas psicológicas. Antecedentes heredofamiliares, nivel de escolaridad de los pacientes y sus padres.

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. Para las variables cualitativas se utilizará la prueba χ^2 . Para el análisis de efecto de otras variables de tratamiento se utilizará análisis multivariado. Se tomará como diferencia estadísticamente significativa $p < 0.05$

III. RESULTADOS

En el periodo de Enero-Junio 2019 fueron admitidos al servicio de Hematología Pediátrica 16 pacientes con leucemia linfoblástica aguda de novo, de los cuales 12 aceptaron participar en el estudio y dieron su consentimiento informado y asentimiento escrito. La edad media fue de 98 meses (8.1 años) con una rango de 58 a 174 meses de edad, 58% de los pacientes fueron del género femenino. Ningún paciente tuvo antecedentes heredofamiliares relacionados a leucemia o discapacidad intelectual, en todos se describió un neurodesarrollo previamente normal.

En cuanto a sus antecedentes, los padres/tutores negaron antecedente de retardo en adquisición de hitos del desarrollo o problemas escolares y el 100% de los padres/cuidadores contaban con nivel es escolaridad equivalente a medio-superior, licenciatura, maestría.

El 25% de los pacientes estuvo entre la edad de 2 años 6 meses a 7 años 7 meses en quienes se aplicó la prueba WIPSI-III y el resto de los pacientes por ser mayores se aplicó la prueba WISC-IV, obteniéndose los siguientes resultados:

Tabla 1 Resultados pacientes prueba WIPSI-III				
Suma de puntuaciones escalares	CI Verbal	CI Ejecución	CI velocidad de procesamiento	CI Total
Paciente 1	33	31	26	91
Paciente 2	35	23	15	73
Paciente 3	30	27	11	68
Paciente 4	38	27	9	74
<i>CI: cociente de inteligencia.</i>				

Los resultados son interpretados de acuerdo a lo establecido en el manual de usuario para la aplicación de pruebas de inteligencia Wechsler, en donde se establece que una puntuación de Coeficiente Intelectual Total de 100 define a un

niño que se sitúa en la media de los niños de su grupo de edad. Aproximadamente un 68% de los niños obtiene puntuaciones entre 85-115 (una desviación típica por encima y por debajo de la línea media), mientras que el 96% de los niños obtiene entre 70 y 130 (2 desviaciones típicas por encima y por debajo de la media).

La puntuación compuesta puede clasificarse en 130 y superior como muy superior, 120-129 como superior, 110-119 como medio-alto, 90-109 como medio, 80-89 como medio-bajo, 70-79 como inferior y <69 como muy bajo . Por lo tanto, en nuestro grupo de pacientes preescolares en los que se aplicó la prueba WIPSI-III se obtuvo que el paciente 1 con CIT de 91 (medio), paciente 2 y 4 con CIT de 73 y 74 respectivamente quedando en el grupo inferior y el paciente 2 con 68 puntos quedando en la clasificación de CIT muy bajo.

En el grupo de pacientes escolares sometidos a la prueba WISC-IV se obtuvieron los siguientes puntajes:

Tabla 2 Resultados pacientes prueba WISC-IV					
Suma de puntuaciones escalares	CI Verbal	Razonamiento perceptual	Memoria de trabajo	Velocidad de procesamiento	CI Total
Paciente 5	33	33	19	17	102
Paciente 6	27	33	19	14	93
Paciente 7	30	28	14	20	92
Paciente 8	35	34	20	25	114
Paciente 9	29	27	14	18	88
Paciente 10	27	29	11	14	81
Paciente 11	33	33	17	20	103
Paciente 12	30	29	17	23	99
<i>CI: coeficiente intelectual.</i>					

El paciente 8 quedó en el grupo de CIT medio-alto, los pacientes 5, 6, 7, 11 y 12 quedaron dentro del grupo medio, mientras que los pacientes 9 y 10 se situaron en medio-bajo.

En cuanto a la distribución de género y el tiempo transcurrido entre el inicio de síntomas a la valoración psicológica no hubo una diferencia. El nivel de escolaridad de los padres fue el equivalente a medio superior y licenciatura.

IV. CONCLUSIÓN

En un lapso de 6 meses lograron enrolarse 12 pacientes, dando un promedio de 2 pacientes por mes, por lo que al evaluar la factibilidad de reproducir este trabajo con una muestra mayor a 30, tomaría aproximadamente 15 meses.

En cuanto a los resultados, es importante mencionar que no se tuvo un grupo control, sin embargo, las puntuaciones de coeficiente intelectual total del grupo preescolar el 75% y en el grupo escolar el 25% están por debajo de la media en fase inicial del tratamiento por lo cual es importante dar seguimiento en las siguientes fases del tratamiento para tomar medidas de intervención, aunque considerando que cursan con una enfermedad que puede presentar múltiples complicaciones resulta difícil atribuir estos resultados únicamente al impacto del tratamiento, sin embargo nuestros resultados representan una área de oportunidad de trabajo de investigación futura en

donde se realicen medidas de intervención en funciones cognitivas en cada uno de los pacientes con LLA de novo y evaluar el apego de los pacientes y sus familiares a dichas medidas en el curso de su enfermedad.

Lo que sí se pudo observar que el grupo preescolar resultó ser más afectado que el escolar aunque también era una menor cantidad de pacientes; aun así necesitamos una mayor muestra de pacientes para poder determinar qué otros factores pueden influir en este resultado observado debido a que en todos se negó por los padres la pre-existencia de alteraciones en su desarrollo o desempeño escolar.

Nuestros resultados concuerdan con los de Sands y colaboradores, en los que se encontró alteración en las funciones cognitivas en pacientes pediátricos con LLA durante el primer mes de tratamiento, sin embargo en su trabajo utilizaron las pruebas Cogstate (11). Dicha prueba es computarizada (12) y es de una duración mayor a la de

Wechsler, además no existe un estudio en esta población que compare cuál de las 2 pruebas es mejor tolerada en este grupo de pacientes por lo que representa un área de oportunidad para trabajos futuros.

V. 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.
9. Flanagan D, Alfonso V, Mascolo J, Hale J. The Wechsler Intelligence Scale for Children, Fourth Edition, in Neuropsychological Practice. Handb Pediatr Neuropsychol. 2010;(September 2014):397–414.
10. Antonio S. Brief History of the Wechsler Intelligence Scale for Children Description of the WISC-IV. 2015;(2003):278–95.
11. Falletti MG, Maruff P, Collie A. Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology Practice Effects Associated with the Repeated Assessment of Cognitive Function Using the CogState Battery at 10-minute , One

Week and One Month Test-retest Intervals. 2006;(October 2014):37–41.

12. Kuiper JS, Voshaar RCO, Verhoeven FEA, Zuidema SU, Smidt N. Comparison of cognitive functioning as measured by the Ruff Figural Fluency Test and the CogState computerized battery within the LifeLines Cohort Study. 2017;1–12.