



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIO DE POSTGRADO  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI**

**“METOTREXATE SISTÉMICO VS QUIMIOTERAPIA  
INTRATECAL SERIADA COMO TRATAMIENTO DE  
INFILTRACIÓN A SISTEMA NERVIOSO CENTRAL EN  
PACIENTES ADULTOS CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA  
AGUDA”**

**T E S I S**  
**PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN:**

**HEMATOLOGÍA**

**PRESENTA:  
DRA. KARLA ALEJANDRA TERRONES AGUILAR**

**ASESORES:  
DRA. NANCY DELGADO LOPEZ  
DR. LUIS ANTONIO MEILLON GARCÍA**



**MÉXICO, D.F**

**FEBRERO, 2014**



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.

---

**DRA. DIANA G. MENEZ DÍAZ**  
Jefe de la División de Educación e Investigación en Salud  
Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI

---

**DR. LUIS ANTONIO MEILLÓN GARCÍA**  
Jefe del servicio de Hematología  
Hospital de Especialidades CentroMédico Nacional Siglo XXI

---

**DRA. NANCY DELGADO LOPEZ**  
Asesor de Tesis  
Médico Adscrito al Servicio de Hematología  
Hospital de Especialidades CentroMédico Nacional Siglo XXI

## **PROTOCOLO DE TESIS**

### **De especialización en Hematología**

**Metotrexate sistémico vs Quimioterapia Intratecal seriada como tratamiento de infiltración a Sistema Nervioso Central en pacientes adultos con Leucemia Linfoblástica Aguda.**

#### **INVESTIGADORES**

DRA. NANCY DELGADO LOPEZ. Asesor de tesis. Médico Adscrito al servicio de Hematología del Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Tel 5556276900 Ext. 21406. Correo electrónico: [deln8@hotmail.com](mailto:deln8@hotmail.com)

DRA. KARLA ALEJANDRA TERRONES AGUILAR. Residente de cuarto año de Hematología del Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Tel 5556276900 Ext 21410. Correo electrónico: [karla\\_alejandra\\_t@hotmail.com](mailto:karla_alejandra_t@hotmail.com)

## INDICE

	<b>PAGINA</b>
<b>1. RESUMEN</b>	<b>1</b>
<b>2. HOJA DE DATOS</b>	<b>2</b>
<b>3. INTRODUCCIÓN</b>	<b>3</b>
<b>4. JUSTIFICACIÓN</b>	<b>8</b>
<b>5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	<b>9</b>
<b>6. OBJETIVO</b>	<b>10</b>
<b>7. HIPOTESIS</b>	<b>11</b>
<b>8. MATERIAL Y METODOS</b>	<b>12</b>
<b>9. RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD</b>	<b>19</b>
<b>10. RESULTADOS</b>	<b>20</b>
<b>11. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES</b>	<b>28</b>
<b>12. ANEXOS</b>	<b>30</b>
<b>13. BIBLIOGRAFIA</b>	<b>32</b>

## RESUMEN

### **Metotrexate sistémico vs Quimioterapia Intratecal seriada como tratamiento de infiltración a Sistema Nervioso Central en pacientes adultos con Leucemia Linfoblástica Aguda.**

La infiltración al sistema nervioso central (SNC) se presenta en aproximadamente 30% de los pacientes adultos con Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) ya sea al diagnóstico o en recaída. El tratamiento es controversial, al parecer dosis altas de metotrexate (HDMTX, pos sus siglas en inglés) ofrece ventajas sobre quimioterapia intratecal (QTIT) seriada y quimioterapia (QT) sistémica. Sin embargo la toxicidad representa la principal limitante del tratamiento.

En el servicio de hematología del Hospital de Especialidades de CMN SXXI se da tratamiento a pacientes con LLA, y al documentar infiltración a SNC reciben tratamiento con HDMTX o QTIT seriada más QT sistémica. Por lo que el objetivo principal de este estudio fue evaluar cuál línea de tratamiento es mejor para lograr erradicar los linfoblastos en el Líquido Cefalorraquídeo (LCR).

Se revisaron los expedientes de pacientes con diagnóstico de LLA entre Enero de 2009 a Diciembre de 2012 y se incluyeron aquellos que presentaron Infiltración a SNC. La infiltración a SNC se evaluó mediante estudio de LCR y se analizó con microscopio óptico, se investigó el tipo de tratamiento (HDMTX vs QTIT) y la respuesta en los siguientes 6 meses.

**RESULTADOS:** Se incluyeron 39 pacientes con media de edad de 27 años, de los cuales 22 eran mujeres (56%) y 17 hombres (44%). 20 (51%) recibieron manejo con HDMTX y 19 (49%) recibieron QTIT. Se logró negativizar el LCR en 90%, 18 del grupo de HDMTX y 17 del grupo de QTIT. Siendo asociada menor recaída a SNC en los pacientes tratados con HDMTX con una  $p = 0.003$ . Fallecieron 46.2%, asociándose ligeramente mayor supervivencia global a tratamiento con HDMTX con una  $p$  de 0.056.

**CONCLUSIONES:** No se observaron diferencias en el número (%) de respuestas, sin embargo, se observaron menos recidivas a SNC en el grupo que recibió HDMTX. En cuanto a recaída medular no se observó diferencia entre las dos líneas de tratamiento

1.- DATOS DE ALUMNO (AUTOR)	DATOS DEL ALUMNO
<b>Apellido paterno</b> <b>Apellido materno</b> <b>Nombre</b> <b>Teléfono</b> <b>Universidad</b> <b>Facultad o escuela</b> <b>Carrera</b> <b>No. de cuenta</b>	Terrones Aguilar Karla Alejandra (0155) 55383115 Universidad Nacional Autonoma de México Facultad de Medicina Especialidad de Hematología 510214739
2.- DATOS DEL ASESOR	DATOS DEL ASESOR
<b>Apellido paterno</b> <b>Apellido materno</b> <b>Nombre</b>	Delgado López Nancy
3.- DATOS DE LA TESIS	DATOS DE LA TESIS
<b>Título</b>  <b>No. de paginas</b> <b>Año</b> <b>Número de registro</b>	Metotrexate sistémico vs Quimioterapia Intratecal seriada como tratamiento de infiltración a Sistema Nervioso Central en pacientes adultos con Leucemia Linfoblástica Aguda.  37 páginas 2014 R-2013-3601-128

## INTRODUCCIÓN

La LLA es una enfermedad neoplásica que resulta a partir de múltiples mutaciones somáticas en una célula progenitora linfoide en una etapa del desarrollo. El inmunofenotipo de las células leucémicas refleja el nivel de diferenciación logrado por la clona dominante.<sup>1</sup>

La LLA es una patología que afecta principalmente a niños y adolescentes, siendo la enfermedad oncológica más frecuente en este grupo de edad, ya que hasta 61% son diagnosticados antes de los 20 años de edad, con edad media al diagnóstico de 13 años, con un pico de incidencia de los 2 a 4 años de edad, seguido de edad pediátrica tardía, adolescentes y adultos jóvenes.<sup>1</sup> En los adultos representa aproximadamente 15 a 20% de todas las leucemias agudas, de estos pacientes adultos, 60 a 80% pueden lograr remisión completa usando quimioterapia combinada.<sup>2</sup> Con una supervivencia a 5 años de solo 30 a 40% en menores de 60 años, menos de 15% en mayores de 60 años y menos del 5% en mayores de 70 años.<sup>3</sup> Sin embargo, muchos pacientes eventualmente recaen, particularmente aquellos con características de alto riesgo, tales como edad al diagnóstico mayor de 35 años, cuenta leucocitaria al diagnóstico mayor de 30,000/ $\mu$ l, fenotipo de células T, anomalías genéticas de alto riesgo como t(9;22), t(4;11) o t(1;19); Fenotipo L2 o L3 y falla para lograr remisión completa en el día 35 de inducción a la remisión.<sup>4</sup>

Las células leucémicas infiltran el SNC hasta en 30%, lo cual generalmente ocurre al momento del diagnóstico o en recaída de la enfermedad,<sup>5</sup> sin embargo esto también puede ocurrir de manera aislada, por lo que se emplean varios métodos de tratamiento como radiación craneana, aplicación de quimioterapia intratecal y quimioterapia sistémica que logra atravesar la barrera hematoencefálica (BHE)

Reportes de varios estudios indican que menos de 10% de los adultos con LLA tienen infiltración a SNC al diagnóstico.<sup>6</sup> La consecuencia para estos pacientes con involucro de SNC se desconoce, ya que muchos pacientes se excluyen de más análisis y las características específicas de los pacientes y los resultados no son reportados.

Actualmente el tratamiento de la LLA incluye inducción a la remisión, consolidación y mantenimiento, además en cada una de estas fases se incluye profilaxis al SNC, lo que ha logrado remisión completa del 75 a 85%.<sup>6</sup> Debido a que las series recientes de pacientes con LLA rutinariamente incluyen profilaxis del SNC, se desconoce el riesgo de desarrollar infiltración en la ausencia del tratamiento específico con múltiples agentes de QT.

La leucemia puede presentar complicaciones neurológicas tanto a nivel central como periférico, y estas pueden ser tanto por efecto directo de la infiltración leucémica (meningitis leucémica), como por complicaciones del tratamiento antileucémico (hemorragia intracraneana por trombocitopenia o relacionada a coagulación intravascular diseminada, miopatía por esteroides, neuropatía periférica por alcaloides de la vinca) o por compromiso inmune (Herpes zoster o Aspergillus)<sup>7</sup>

La infiltración meníngea puede ocasionar alteraciones neurológicas que pueden incluir: 1) hemisferios cerebrales; por lo que puede presentarse confusión, demencia, convulsiones, cefalea aislada, síndrome de hipertensión intracraneana (cefalea, náusea, vómito, diplopía, amaurosis transitoria), hemiparesia o encefalopatía; 2) nervios craneales; por lo que pueden presentar parálisis facial, diplopía, ptosis, etc., y 3) cordón y raíces espinales, presentando sintomatología relacionada con el nivel de afección.<sup>7</sup>

La Infiltración de SNC se puede definir, además de las alteraciones neurológicas arriba mencionadas, por evidencia morfológica inequívoca de linfoblastos en el LCR usando una muestra centrifugada.

Los pacientes en quienes se realizan punciones lumbares no traumáticas, el estudio del LCR se puede incluir en una de las siguientes categorías:<sup>8, 9, 10</sup>

- SNC1: Líquido ceforraquideo con <5 leucocitos/ $\mu$ L sin blastos
- SNC2: Líquido ceforraquideo con <5 WBC/ $\mu$ L con blastos
- SNC3: Líquido ceforraquideo con  $\geq$ 5 WBC/ $\mu$ L con blastos

La citología de LCR positiva es el método estándar que se ha usado en la mayoría de las series. Varios marcadores bioquímicos se han evaluado, pero en general su uso ha sido limitado por

pobre sensibilidad y especificidad. Los anticuerpos monoclonales contra marcadores de superficie celular pueden ser usados para distinguir entre linfocitos reactivos y neoplásicos en LCR. La citometría de flujo y FISH que detecta varias células con aberraciones genéticas, pueden ayudar en la información adicional para el diagnóstico, pero aun la sensibilidad es baja. La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) puede establecer un diagnóstico correcto, sin embargo deben conocerse las alteraciones genéticas de la neoplasia, para ser amplificadas por este método.<sup>7</sup>

Dentro de los estudios de neuroimagen utilizados se encuentran la tomografía axial computarizada (TAC) de cráneo, resonancia magnética (RM) cerebral y de columna, mielografía tomográfica computarizada y estudios con radionucleotidos de LCR, siendo los que tienen mayor superioridad TAC y RM, sin embargo presentan alta incidencia de resultados falsos negativos (30% para RM y 58% para TAC).<sup>7</sup>

Dentro de la profilaxis y terapia utilizada para tratamiento de infiltración de SNC se incluye irradiación craneal, que es un método efectivo, sin embargo se asocia a neoplasias secundarias, endocrinopatías, alteraciones neurocognitivas y neurotoxicidad, es por ello que en la actualidad la mayoría de los estudios clínicos en niños limita esta modalidad de tratamiento de un 5 a 25% de los pacientes quienes particularmente presentan alto riesgo de infiltración a SNC.<sup>2</sup> Investigadores del grupo Berlin-Frankfurt-Münster mostraron que entre pacientes de alto riesgo sin estatus SNC3 (muestra de LCR no traumática que contiene  $\geq 5$  leucocitos/ $\mu\text{l}$  con blastos identificables, o la presencia de masa cerebral o alteración de nervios craneales) la dosis de radiación puede ser tan baja como 12Gy sin aumentar el riesgo de recaída a SNC, esto aunado a QT sistémica efectiva.<sup>11</sup>

Estudios tanto en niños como adultos han evaluado la posibilidad de omitir la radiación craneal en todos los pacientes, debido a los efectos adversos que se han descrito como: 1) efectos carcinogénicos, demostrado por la aumentada incidencia de tumores de cabeza y cuello en niños quienes recibieron previamente radioterapia en cráneo; 2) la aparente contribución al desarrollo de leucencefalopatía, sobretudo en niños que recibieron metotrexate IV o IT; y 3) otras

alteraciones psiconeurológicas, que incluyen deterioro intelectual e incapacidad específica de aprendizaje.

En los estudios pediátricos del CLCG-EORTC (Children Leukemia Cooperative Group - European Organisation for Research and Treatment of Cancer) y del MD. Anderson, el riesgo acumulado de recaída aislada a SNC fue respectivamente de 4.2% y 3% y el riesgo de cualquier recaída (SNC y/o hematológica) fue de 8.3% y 6%.<sup>12, 13</sup> En el estudio GIMEMA LLA 0288, que incluye pacientes adultos con LLA, el riesgo de recaída aislada a SNC fue de 8% a 7.3 años del seguimiento del estudio, y este disminuyó a 2% en el estudio posterior 0394 al usar dosis altas de dexametasona (20mg/m<sup>2</sup>)<sup>14</sup>. De forma similar en el estudio del MD Anderson en Houston Texas, llevado a cabo en adultos con LLA de 1992 a 1998, donde se aplicó esquema HyperCVAD que incluye quimioterapia sistémica intensa e intratecal con metotrexate y citarabina, el riesgo aislado de recaída aislada a SNC fue de 4% a 5 años.<sup>15</sup>

Otra terapéutica implementada es la aplicación de quimioterapia intratecal. Los investigadores del grupo oncológico pediátrico mostraron que la aplicación intratecal de metotrexate, citarabina e hidrocortisona podría lograr resultados similares a la radiación craneal, y que la QTIT profiláctica podría ser reducida de 3 años a 1 en pacientes con leucemia de riesgo bajo.<sup>16</sup>

Un estudio aleatorizado se realizó para comparar la eficacia de QTIT con triple droga contra metotrexate intratecal, y se encontró que el triple esquema reduce la frecuencia de recaída aislada a SNC, pero se asoció con mayor frecuencia de recaída medular y testicular, así como a menor supervivencia. Una explicación para esto, es que la recaída "aislada" a sistema nervioso central es una manifestación temprana de recaída sistémica y que la QTIT favorece la recaída en otros sitios.<sup>17</sup>

También es importante la administración óptima de QTIT que incluye: 1) el medicamento aplicado en mayor volumen (>6ml), ya que logra mejor distribución dentro del SNC que un volumen menor. 2) QT con triple esquema; metotrexate 12.5mg, citarabina 40mg y dexametasona 8mg. 3) Después del procedimiento los pacientes deben permanecer en posición prona por lo menos 30 minutos, ya que esto logra aumento importante de la concentración del medicamento a nivel

intraventricular.<sup>2</sup> 4) También es importante prevenir punción traumática, especialmente al diagnóstico, cuando la mayoría de los pacientes tienen abundantes células leucémicas en la circulación, lo que otorga un riesgo elevado de infiltración a SNC y disminución en la Supervivencia libre de enfermedad (SLE).<sup>18, 19</sup> Es importante tener en cuenta las complicaciones que pueden asociarse a este procedimiento como son: a) herniación cerebral la cual es una complicación poco frecuente que aparece con agujas de diámetro significativo (20 o 22), y en punciones frecuentes o aspiración; b) Cefalea post-punción, que aparece en aproximadamente 30% de los casos, puede durar varios días y es más común en personas jóvenes; c) Ceguera cortical; d) Tetraplejia con paro respiratorio, por infarto de la espinal anterior, comprimida por las amígdalas cerebelosas; e) Neuropatías craneales (VI y VIII); f) Hematoma subdural o epidural; e) Infección local.

Es bien reconocido que la QT sistémica puede controlar la leucemia extramedular. Se observó en un meta-análisis de 43 estudios, que el uso de metotrexate mejora la SLE, pero tiene poco efecto en el control de infiltración a SNC.<sup>20</sup> Esto puede reflejar que en el pasado se utilizaban dosis bajas de metotrexate (0.5 a 50mg/m<sup>2</sup>), a diferencia de estudios recientes que han utilizado dosis intermedias (50 a 500mg/m<sup>2</sup>) o altas de metotrexate (HDMTX por sus siglas en inglés) (500mg a 8g/m<sup>2</sup>) que han logrado mejores resultados y mayor seguridad. Esto se puede explicar porque a mayores dosis empleadas de metotrexate, se logran niveles mayores en líquido cefalorraquídeo.

El mayor uso de altas dosis de metotrexate se ha aplicado ampliamente en linfoma de sistema a nervioso central, ya que es el agente más activo. Metotrexate >1g/m<sup>2</sup> resulta en un nivel tumoricida en el parénquima cerebral y >3g/m<sup>2</sup> en el LCR. La mayoría de los esquemas incluyen HDMTX (1-8g/m<sup>2</sup>) solo o en combinación, seguido de radioterapia, resultando en respuestas de 90% y sobrevida media entre 30 y 60 meses. HDMTX es seguro, incluso en >70 años.<sup>21</sup>

## **JUSTIFICACIÓN**

La LLA es una enfermedad con alto riesgo de mortalidad, y cuando ocurre infiltración de SNC esto generalmente conlleva mal pronóstico. En general existen pocas publicaciones sobre el tratamiento que debe realizarse para infiltración a SNC, y la mayoría de estos estudios se han llevado a cabo en niños, siendo esta la principal razón para la realización de este estudio.

En nuestro país se tiene una prevalencia importante de pacientes con LLA, de estos algunos presentan infiltración aislada a SNC y se da manejo ya sea con QTIT seriada, con HDMTX y/o radiación craneal, sin conocer cuál de estos tratamientos logra los mejores resultados para erradicar las células leucémicas del LCR.

Se considera pertinente realizar este estudio, ya que en el servicio de hematología del Hospital de especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI se da tratamiento a un número considerable de pacientes con LLA, y la infiltración a SNC es frecuente, sin embargo, existe poca información sobre cuál es el mejor tratamiento para esta entidad. Los pacientes son tratados con QTIT o con dosis HDMTX, se decidió evaluar la respuesta a dichos tratamientos.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La infiltración a SNC en LLA puede ocurrir hasta en 30% de los pacientes. Dentro del tratamiento se encuentra, QTIT y QT sistémica que logra atravesar la BHE, por lo que se trata de evaluar el desempeño de estos dos tratamientos, para poder brindar la mejor opción a nuestros pacientes.

¿Cuál de los dos tratamientos, QTIT vs HDMTX es más efectiva para lograr negativización del LCR en pacientes con infiltración a SNC por LLA?

## **OBJETIVOS**

### **PRIMARIO**

Evaluar cuál de los dos tratamientos, QTIT vs HDMTX es mejor para negativizar los linfoblastos en el LCR de los pacientes con Infiltración al SNC por LLA.

### **SECUNDARIOS**

1. Evaluar la mortalidad asociada al tratamiento con HDMTX y con QTIT en los pacientes con LLA e infiltración a SNC.
2. Evaluar la duración de la respuesta con HDMTX y con QTIT en los pacientes con LLA e infiltración a SNC.

## HIPÓTESIS

- HDMTX consigue porcentajes superiores de negativización de LCR, así como menores tasas de recaída comparado con la QTIT seriada.
- Los pacientes con LLA e infiltración a SNC presentan menor mortalidad con HDMTX que con QTIT seriada.
- La duración de respuesta a tratamiento es mayor con uso de HDMTX que con QTIT seriada en pacientes con LLA e infiltración a SNC.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

Tipo de estudio: Cohorte retroprolectiva.

Universo de trabajo:

Se incluyeron 39 pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de LLA, que presentaron infiltración a SNC y que recibieron tratamiento con HDMTX o QTIT, en el período comprendido de Enero 2009 a Diciembre de 2012, y se dio seguimiento de estos pacientes hasta junio de 2013, por lo tanto el seguimiento se realizó por un mínimo de seis meses

Criterios de inclusión:

- Mayores de 18 años
- Cualquier género
- Con diagnóstico de LLA
- Con infiltración a SNC
- Recibieron tratamiento para infiltración a SNC

Criterios de exclusión:

- Pacientes que no aceptaron el tratamiento
- Que tuvieron contraindicación para recibir QT sistémica
- Que tuvieron contraindicación para realizar punción lumbar
- Aquellos que no cuentan con datos completos en el expediente

Se recabó información de expedientes de pacientes con diagnóstico de LLA, en quienes se haya identificado infiltración a SNC desde Enero de 2009 hasta Diciembre de 2012 y que hayan recibido manejo QT IT seriada o HDMTX sistémico.

En el hospital de especialidades del CMN Siglo XXI los pacientes con diagnóstico de LLA menores de 60 años habitualmente reciben tratamiento de inducción a la remisión y consolidación con esquema HyperCVAD, en el cual se realiza punción lumbar con aplicación de QT IT los días

2 y 7 de cada ciclo, por lo que aquellos pacientes que presentaron infiltración al SNC fueron incluidos en el estudio.

Posteriormente los pacientes reciben quimioterapia de mantenimiento durante 3 años, en el cual reciben ciclos rotatorios bimestrales, por lo que previo a cada ciclo se realiza aspirado de médula ósea, punción lumbar y aplicación de QT IT. Estos pacientes son valorados en la consulta externa de hematología todos los jueves, por lo que se recabaron los datos y se incluyeron al estudio aquellos pacientes en quienes se identificó infiltración a SNC (es decir que se haya identificado presencia de blastos en LCR).

La punción lumbar y la aplicación de QT IT se realizan de la siguiente manera:

- Se efectúa lavado de manos
- El médico que realiza el procedimiento se coloca bata y guantes estériles
- Se mantiene sentado al paciente y se cumple técnica de asepsia y antisepsia.
- Se colocan campos estériles
- Se identifica el espacio intervertebral L3-L4 y se infiltra con lidocaína al 1%
- Con el dedo índice y pulgar se fija sitio de punción, se introduce aguja espinal con el bisel hacia arriba (para prevenir la sección de fibras durales y disminuir el riesgo de salida de LCR una vez terminado el procedimiento)
- Se retira estilete y se recolecta 3 a 5 ml de LCR, dividido dos tubos secos.
- Se conecta jeringa con quimioterapia en la aguja espinal y se aplica lentamente.
- Sin desconectar la jeringa se retira aguja espinal.
- Se coloca parche con gasa, verificando que no haya salida de LCR o hemorragia.
- Se rotulan las dos muestras tomadas en tubos secos. Una muestra es utilizada para realizar el análisis citológico y citoquímico en el laboratorio general. La segunda muestra es centrifugada, para después extender el precipitado celular de dicha muestra en una laminilla; esta se deja secar y posteriormente se tiñe con tinción de Wright, para observarse al microscopio.

En caso de considerarse con infiltración (SNC3) se otorgará manejo con uno de los tratamientos utilizados en este servicio:

- Altas dosis de metotrexate (HDMTX). Se define como dosis  $>500\text{mg}/\text{m}^2$  hasta  $8\text{g}/\text{m}^2$

Se ingresa al paciente y se toman estudios de laboratorio (BH, QS, ESC y PFH)

Si se encuentra en condiciones hematológicas y clínicas para recibir quimioterapia, se calcula metotrexate a dosis altas ( $1-5\text{g}/\text{m}^2$  de superficie corporal) en 250ml de solución salina al 0.9%, en infusión para 12 horas.

Se aplican 50mg de ácido folínico 12 horas posterior a haber finalizado la infusión de metotrexate, y se continua la aplicación de ácido folínico 15mg cada 6 horas, hasta completar un total de 8 dosis.

La aplicación de metotrexate se realiza cada mes, por un total de 3 dosis.

El control para conocer si se logró negativización del líquido cefalorraquídeo, se realiza al finalizar la aplicación de las tres dosis de metotrexate, es decir después de 3 meses, por lo que se realiza punción lumbar para observar el citocentrifugado del LCR al microscopio y se clasifica según la respuesta.

- QTIT con triple esquema cada tercer día, que se encuentra en aproximadamente 5ml: metotrexate 12.5mg, citarabina 40mg y dexametasona 8mg).

Se ingresa al paciente y se solicitan estudios de laboratorio (BH, QS, ESC y PFH)

Si se encuentran en condiciones clínicas y hematológicas para realizar la punción lumbar se iniciará tratamiento con aplicación de QTIT cada tercer día. En cada punción lumbar se realiza citocentrifugado del LCR para valorar la respuesta al tratamiento, y una vez que se logra negativizar el LCR se suspende la aplicación de QTIT.

Posterior a negativizar el LCR (SNC1) se realiza control cada 2 meses con nuevo estudio de LCR, Biometría Hemática completa y aspirado de médula ósea. En base a estos se determina si el paciente continúa en remisión completa, presenta recaída a SNC o recaída medular. Al documentarse recaída ya sea a SNC o medular se medirá tiempo transcurrido desde la negativización hasta recaída o muerte en meses.

## VARIABLES

### VARIABLES DEPENDIENTES

- Respuesta al tratamiento. Se realizará con citológico y cito-centrifugado de LCR, este último se observa al microscopio en busca de células leucémicas y se consideran dos probabilidades:

- Negativización de LCR: El cual se define como LCR no traumático con menos de 5 leucocitos en citológico y sin observar blastos al microscopio (SNC1)

- LCR positivo. LCR no traumático con presencia de blastos.

Tipo de variable: Cualitativa. Escala de medición: Dicotómica SI / NO

- Duración de la respuesta al tratamiento

- Cuando una vez alcanzada la negativización del LCR determinar en qué momento se presenta recaída, definida como cualquier cambio en médula ósea con blastos >5% o aparición de leucemia extramedular. Tipo de variables: Cuantitativa. Meses.

### VARIABLES INDEPENDIENTES

- Sexo

- Condición orgánica, masculina o femenina, de los animales y las plantas. Tipo de variable cualitativa nominal: hombre/mujer

- Edad

- Es el intervalo de tiempo estimado o calculado entre el día, mes y año del nacimiento, y el día, mes y año en que ocurre el hecho expresado en unidad solar de máxima amplitud que se haya completado, o sea, años para los adultos y niños; y meses, semanas, días, horas o minutos de vida, la unidad que sea más adecuada, para los niños de menos de un año de edad. Tipo de variable cuantitativa. Escala de medición: años cumplidos

- Tipo de leucemia según cariotipo e inmunofenotipo

- Cariotipo: Juego completo de los pares de cromosomas de una célula, de forma, tamaño y número característicos de cada especie. Tipo de variable cualitativa ordinal.

- Riesgo estándar: Alta hiperdiploidia, del(9p).

- Riesgo intermedio: Cariotipo normal, otros.

- Riesgo alto: t(8:14), t(4:11), t(9:22), cariotipo complejo.
- Inmunofenotipo: Caracterización de los marcadores de membrana presentes en las células mediante métodos de laboratorio. Tipo de variable: Cualitativa. Escala de medición: ordinal
- Fenotipo B
  - Pre-B temprana
  - Pre-B
  - B madura
- Fenotipo T
  - Pro-T
  - Pre-T
  - Cortical
  - T madura
- Co-expresión de marcadores mieloides:
  - Se define como la presencia de algún marcador mieloides como; CD11b, CD13, CD14, CD15, CD33, CD41 y Glicoforina A. Lo cual se considera de mal pronóstico
  - Inducción a la remisión
    - QT que se utiliza con la finalidad de lograr la erradicación de más de 99% de la masa leucémica inicial, restaurar la hematopoyesis normal y alcanzar un estado funcional normal. Tipo de variable: Cualitativa
    - Consolidación
      - QT para erradicación de células leucémicas residuales y disminuir la resistencia a drogas y evitar recaída. Tipo de variable: Cualitativa
      - Mantenimiento: fase final del tratamiento que dura de 2 a 2.5 años y evitar recaídas. Tipo de variable: Cualitativa
      - Tratamiento utilizado para infiltración aislada a SNC. Este es el tratamiento que se decidió utilizar en un determinado paciente. Tipo de variable: Cualitativa.
      - QTIT seriada. Aplicar 3 veces por semana QTIT, a base de citarabina, dexametasona y metotrexate.

o Metotrexate sistémico. Aplicar altas dosis de metotrexate sistémico cada mes, por un total de 3 dosis.

### **ANÁLISIS ESTADÍSTICO:**

La estadística descriptiva se realizó con estadística no paramétrica debido a que, por el tamaño de muestra, se esperaba que los datos fueran libres de distribución; de tal manera que se utilizaron medianas y cuartiles; la estadística inferencial para determinar la respuesta entre un tratamiento y otro se utilizó  $\chi^2$ . La descripción de las variables cualitativas entre cada grupo de tratamiento se realizó por proporciones.

## **ASPECTOS ÉTICOS**

Los pacientes son sometidos a los procedimientos habitualmente realizados para manejo de esta enfermedad, por lo tanto el riesgo es mínimo de acuerdo al reglamento de la ley general de salud en materia de investigación para la salud, y no se realizará en población vulnerable como menores de edad, embarazadas o grupos subordinados.

Este estudio y los procedimientos se realizarán apegados a las normas éticas, al reglamento de la ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud y los aspectos éticos de la declaración de Helsinki de la Asociación médica mundial.

Se cuidó la confidencialidad y privacidad de los pacientes, no se anotaron los nombres ni datos que los identificaran. Los pacientes no obtuvieron un beneficio directo, sin embargo, la información podría ser útil para orientar el tratamiento de los pacientes.

## **RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD**

**RECURSOS HUMANOS:** Se cuenta con la colaboración de médicos adscritos y residentes para realizar el diagnóstico de Infiltración a sistema nervioso central, así como para la aplicación del tratamiento, personal de laboratorio, de enfermería

### **RECURSOS INSTITUCIONALES:**

Quimioterapia empleada (metrotexate, citarabina, dexametasona)

Equipo para punción lumbar.

Agujas espinales calibre 20 a 22 de 3 ½ pulgadas

Bata estéril

Cubre bocas

Guantes quirúrgicos

Xilocaina simple

Tubos secos

Tinción Wrigth.

Microscopio.

Laminillas.

Catéter de 3 lúmenes

**FINANCIAMIENTO:** No contaremos con financiamiento especial. Solo los recursos con los que cuenta la Institución.

**FACTIBILIDAD:** En el servicio de Hematología del Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI atiende a un número alto de pacientes con leucemia linfoblástica aguda, por lo que es factible

## RESULTADOS

Se incluyeron 39 pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de Leucemia linfoblástica aguda y que presentaron infiltración a sistema nervioso central, en el servicio de Hematología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, en el período comprendido desde Enero de 2009 a Diciembre de 2012. La edad media al diagnóstico fue de 27 años, de los cuales 22 eran mujeres (56%) y 17 hombres (44%) (Figura 1)

TABLA 1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS AL DIAGNÓSTICO		
EDAD	Mediana 24	DS 18-51
GENERO	Masculino 43.6% 17 pacientes	Femenino 56.4% 22 pacientes
LEUCOCITOS	Mediana 28,532	DS 0-293,000
DHL	Mediana 649.97	DS 0-3053
HEPATOESPLENOMEGALIA	10 pacientes	26%
ADENOMEGALIAS	9 pacientes	23%
INMUNOFENOTIPO		
Co-expresión mieloide	12 pacientes	31%
Sin co-expresión mieloide	23 pacientes	59%
No disponible	4 pacientes	10%
CARIOTIPO		
Riesgo Estándar	14 pacientes	36%
Riesgo Algo	4 pacientes	10%
No disponible	21 pacientes	54%

TABLA1. Se muestra las características clínicas y de laboratorio de los pacientes al momento del diagnóstico.

Figura 1

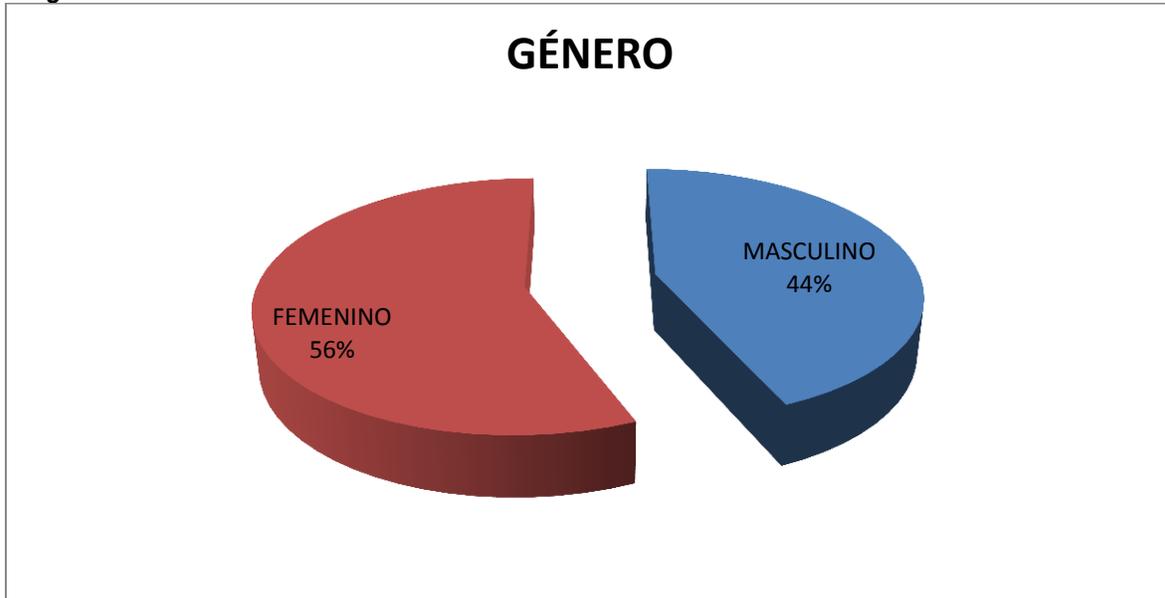


FIGURA 1. Se muestra la distribución de género de los pacientes con LLA e infiltración a SNC

El valor medio de leucocitos al diagnóstico fue de 28,532 (intervalo 0 a 293000) y DHL de 650 (intervalo de 0 a 3053). Al diagnóstico 10 pacientes (26%) presentaban datos de hepatoesplenomegalia (Figura 2), 9 (23%) con adenomegalias (Figura 3) y 1 (4%) con infiltración testicular.

Figura 2

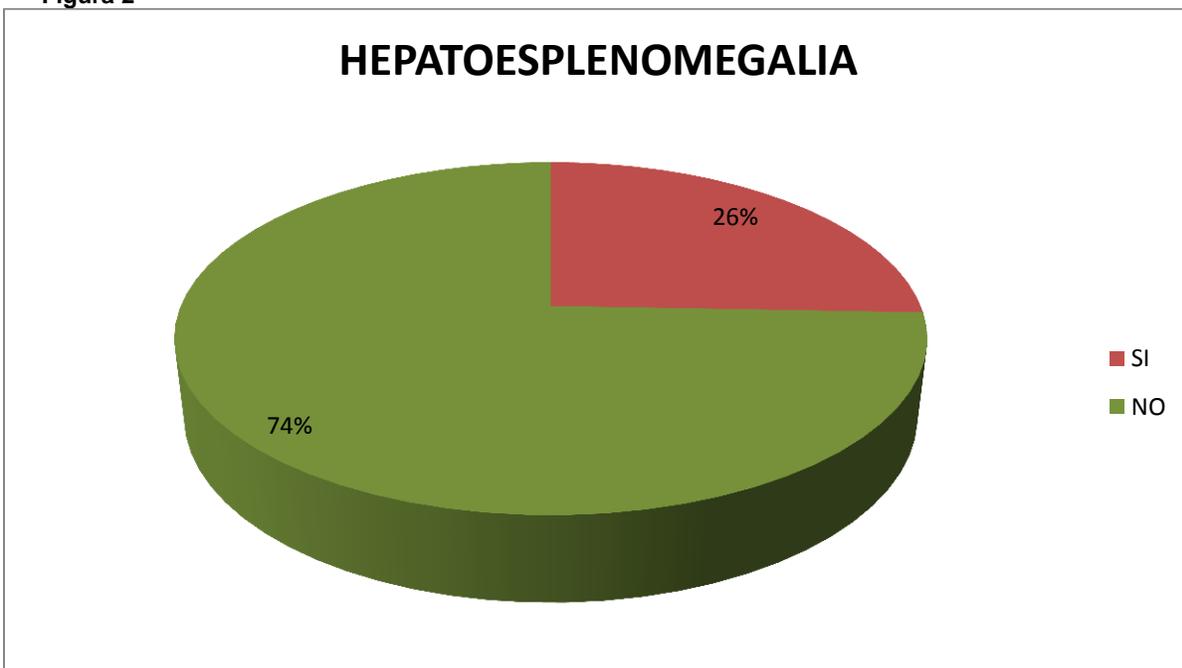


FIGURA 2. Se muestra la frecuencia de hepatoesplenomegalia al momento del diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda.

Figura 3

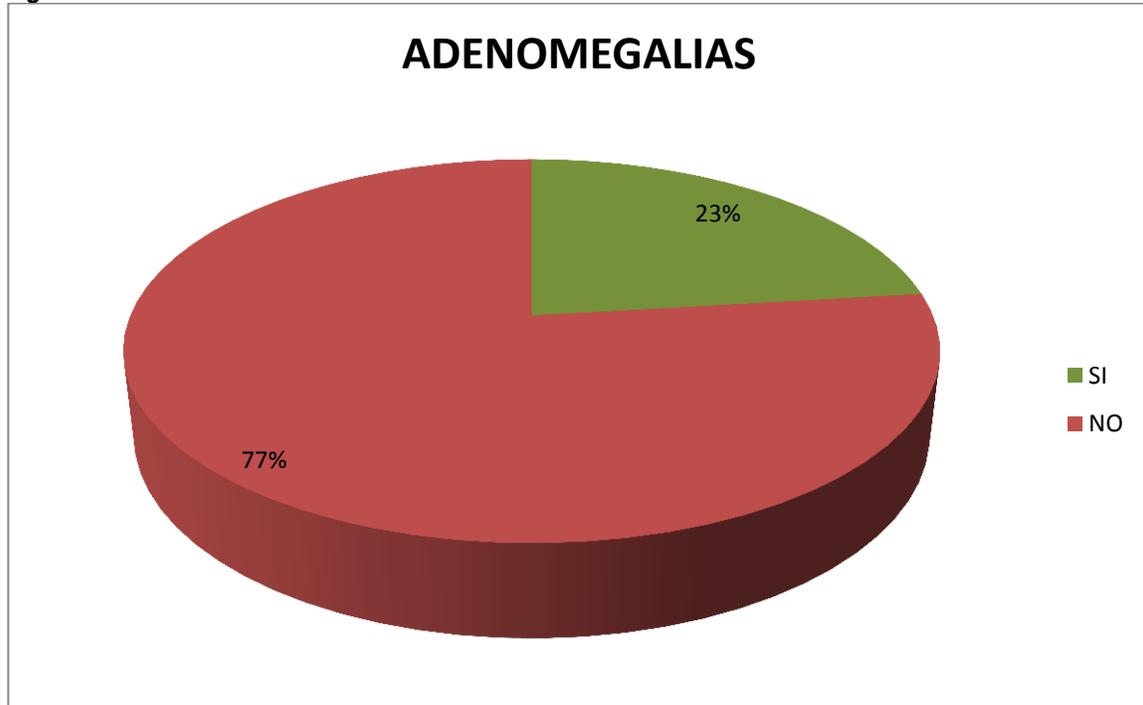


FIGURA 3 Se muestra la frecuencia de presencia de adenomegalias al momento del diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda en los pacientes incluidos en el estudio.

En cuanto al estudio de inmunofenotipo 4 pacientes (10%) no contaban con dicho estudio en el expediente y del resto, 12 pacientes (31%) presentaban co-expresión de marcadores mieloides (Figura 4). En cuanto al estudio de cariotipo 21 pacientes (54%) no se les realizó dicho estudio, y del resto 4 pacientes (10%) presentaron cariotipo de alto riesgo y 14 pacientes (36%) cariotipo de riesgo estándar (Figura 5).

Figura 4

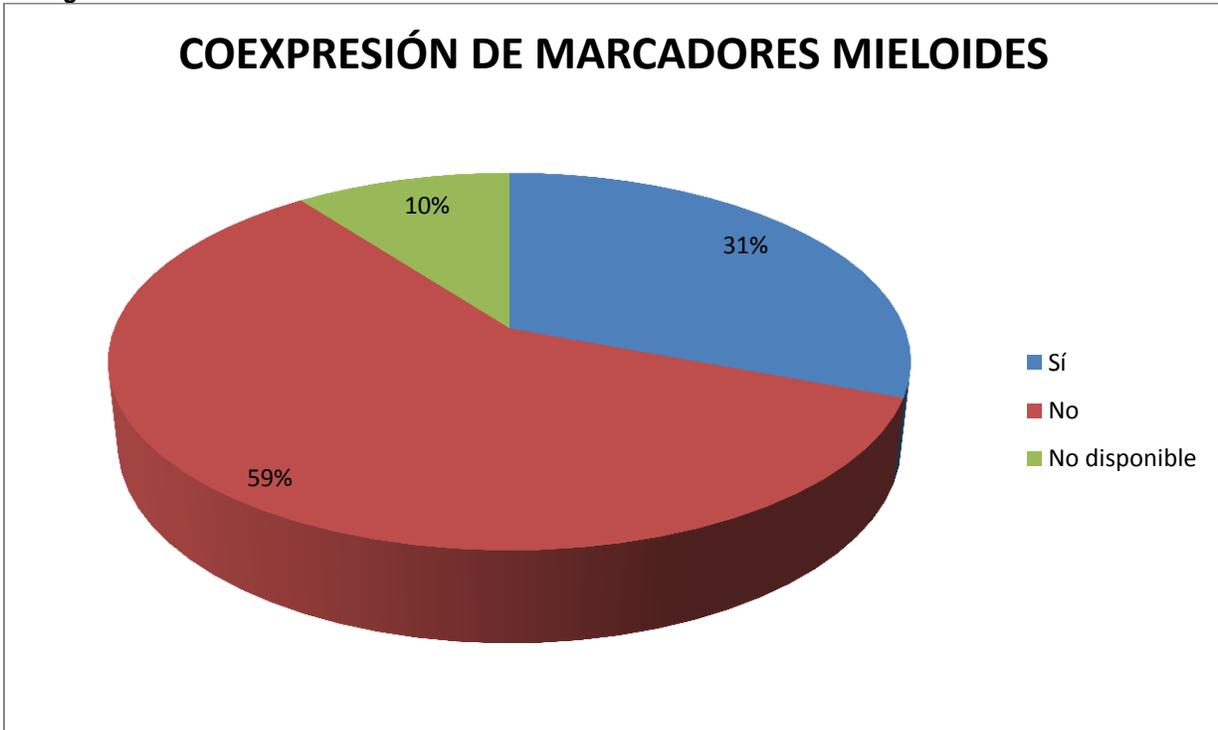


FIGURA 4. Se muestran la proporción de pacientes con inmunofenotipo con marcadores mieloides y sin marcadores mieloides en de pacientes con leucemia linfoblástica aguda e infiltración a sistema nervioso central.

Figura 5

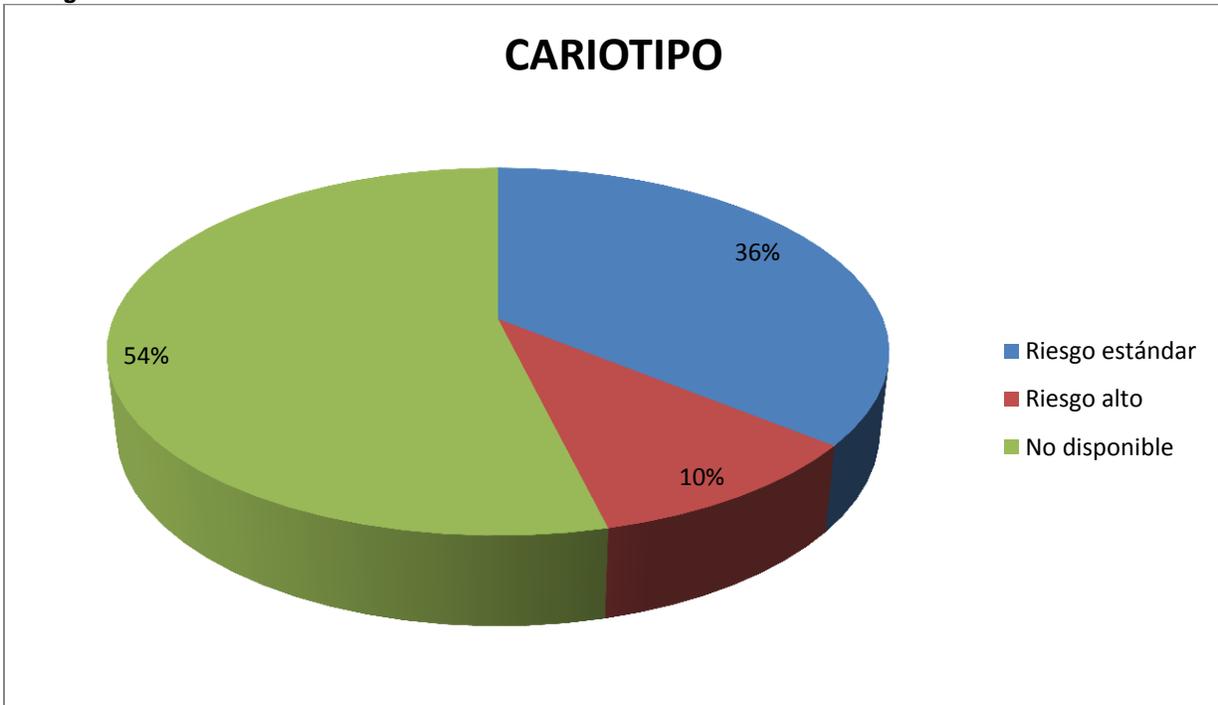


FIGURA 5. Se muestra la proporción de pacientes con cariotipo de riesgo estándar y alto de pacientes con leucemia linfoblástica aguda e infiltración a sistema nervioso central.

Los pacientes recibieron tratamiento de inducción a la remisión con 4 esquemas de quimioterapia diferentes, de los cuales el más utilizado fue Hyper-CVAD en 25 pacientes (64%), seguido del esquema LAL 2007 en 8 pacientes (21%), esquema del Hospital de Pediatría LAL 09 a 4 pacientes (10%) y por último esquema OPAL a 2 pacientes (5%) (Figura 6). Lograron remisión completa antes de las 4 semanas 32 pacientes (82%) y 7 (18%) no lograron remisión completa antes de dicho tiempo.

Figura 6

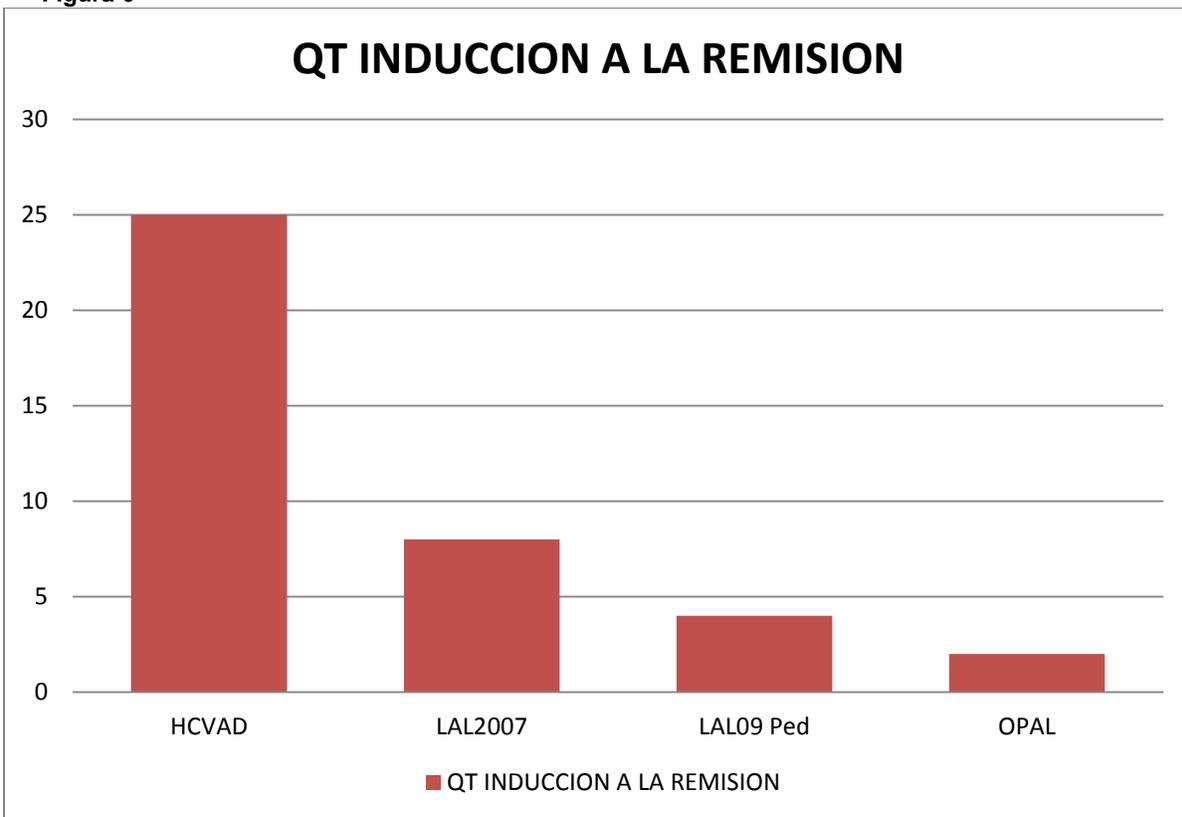


FIGURA 6. Se muestran los diferentes esquemas de quimioterapia de inducción a la remisión utilizado en los pacientes con leucemia linfoblástica aguda

Los pacientes presentaron infiltración a sistema nervioso central en algún momento del tratamiento, de estos 20 (51%) recibieron manejo con HDMTX y 19 (49%) recibieron QTIT seriada y QT sistémica. Se logró negativizar el LCR de 35 (90%) pacientes (18/20 de HDMTX y 17/19 de QTIT) y 4(10%) continuaron con LCR positivo para infiltración (Figura 7), y al aplicar la prueba estadística de Chi cuadrada de Pearson, encontramos una p de 1 (no estadísticamente significativa). 15 pacientes (39%) tuvieron nueva recaída a SNC (3/18 del grupo con HDMTX y 12/17 del grupo con QTIT) (Figura 8), con una p de 0.003 obtenida por  $\chi^2$  de Pearson.

Figura 7

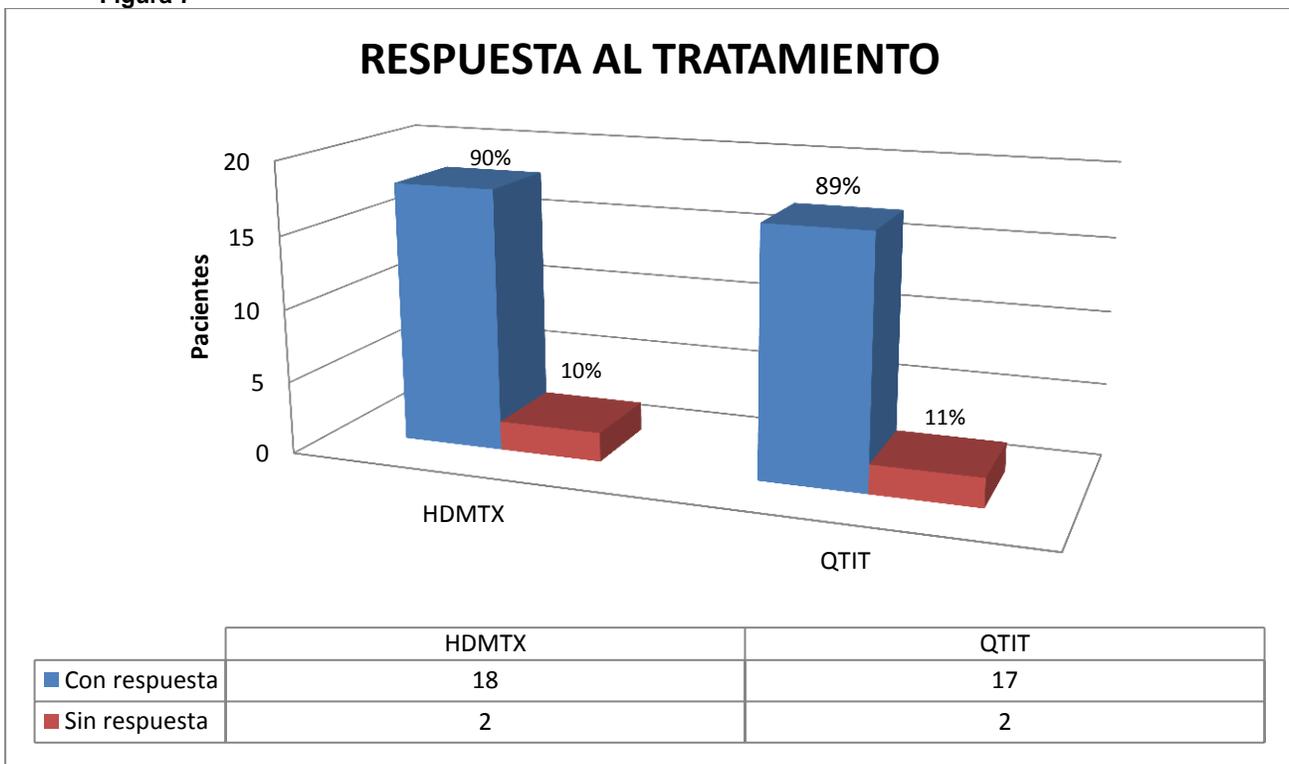


Figura 7. Se muestra los pacientes que lograron respuesta y los que no lograron respuestas con las diferentes líneas de tratamiento evaluadas

Figura 8

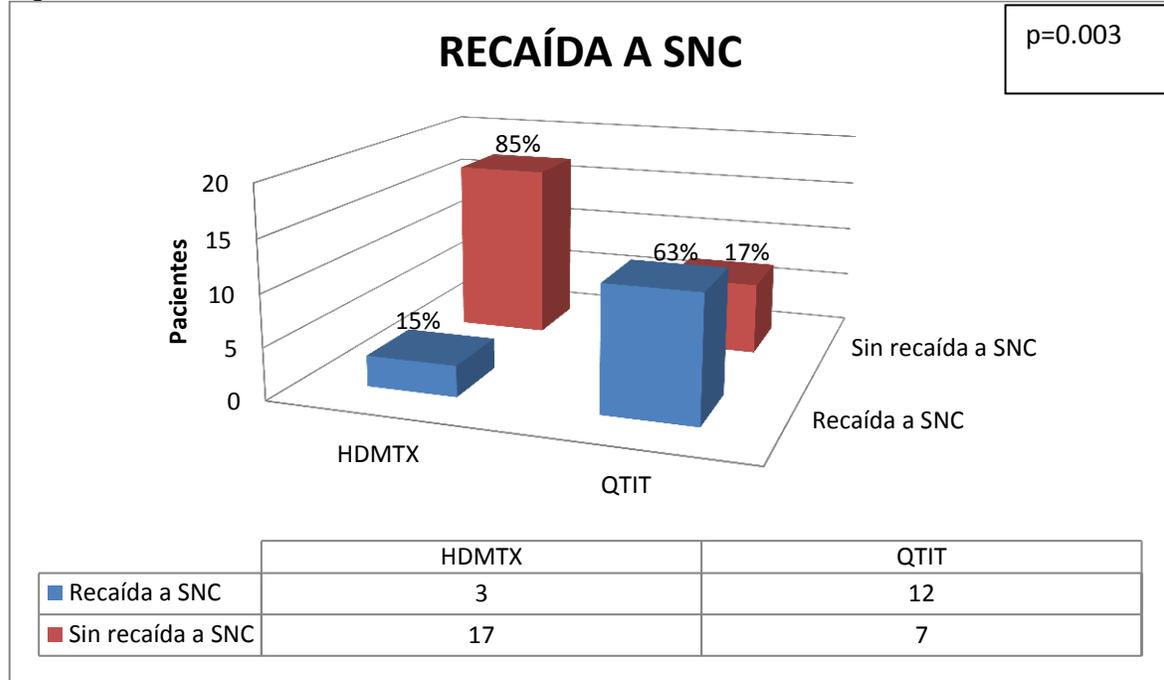


FIGURA 8. Se muestra el número de pacientes que presentó nuevamente infiltración a Sistema nervioso central y los que no lo presentaron, posterior al tratamiento con altas dosis de metotrexate y con quimioterapia intratecal seriada.

Se detectó recaída a médula ósea en 23 (59%) pacientes (10/20 del grupo HDMTX y 13/19 del grupo QTIT), con una p de 0.333 obtenida por  $\chi^2$  de Pearson (no significativa). (Figura 9)

Figura 9

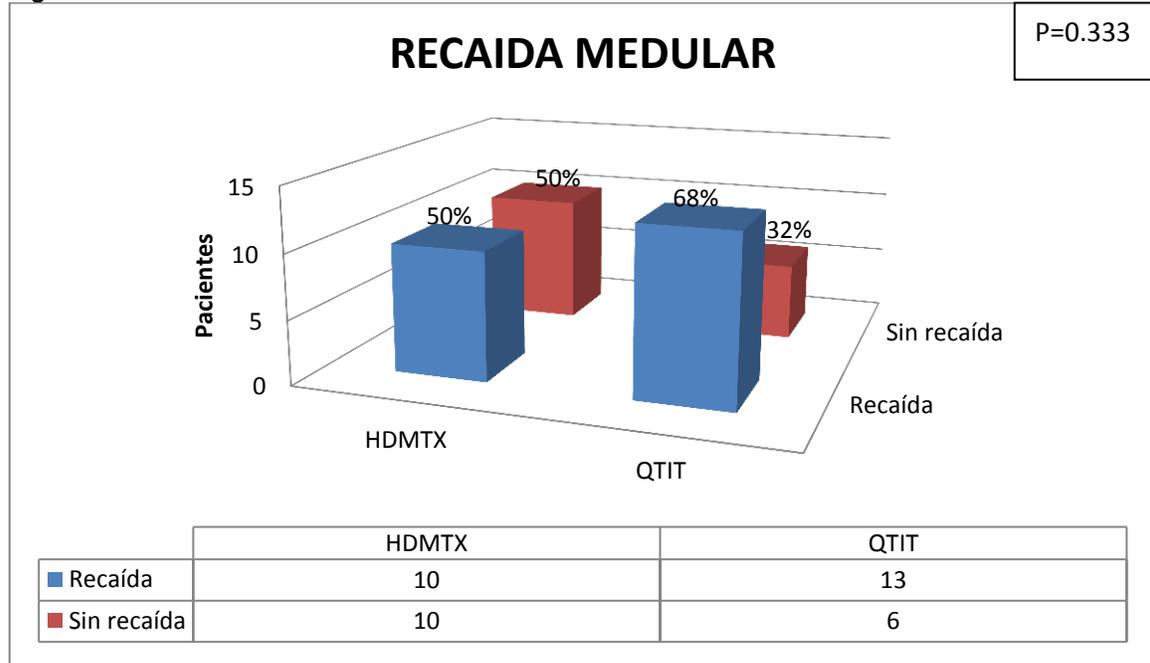


FIGURA 9. . Se muestra el número de pacientes que presentó recaída a médula ósea y los que no lo presentaron, posterior al tratamiento con altas dosis de metotrexate y con quimioterapia intratecal seriada.

Durante el seguimiento hasta Junio de 2013 fallecieron 18 pacientes (46%), de los cuales 6 recibieron HDMTX y 12 recibieron QTIT seriada (Figura 10), con una p de 0.056 obtenida por chi-cuadrada de Pearson.

**Figura 10**

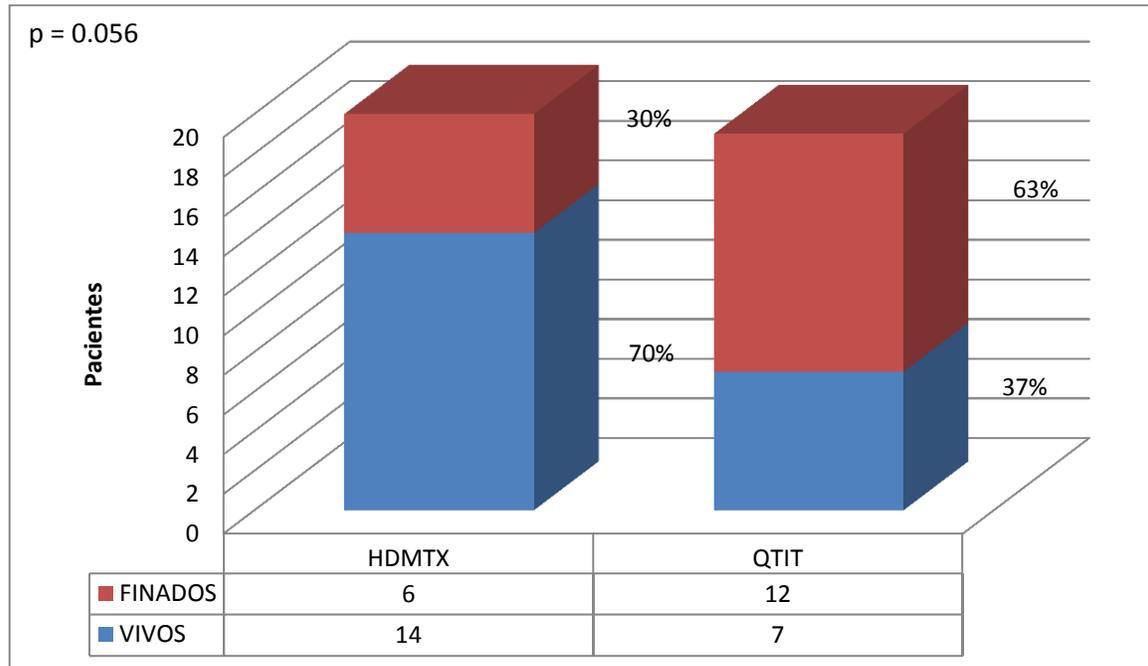


FIGURA 10. Se muestra la relación de pacientes vivos y finados al final del estudio, en cada grupo de tratamiento con altas dosis de metotrexate sistémico y quimioterapia intratecal seriada en pacientes con leucemia linfoblástica aguda e infiltración a sistema nervioso central.

## DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

La incidencia de infiltración a SNC en adultos con LLA durante algún momento de la enfermedad se ha detectado hasta en 30% de los pacientes. Debido al tratamiento profiláctico, con aplicación de QTIT, que se ha incluido durante las diferentes etapas del tratamiento, se ha observado una disminución en la incidencia de infiltración.

Sin embargo la infiltración a SNC continúa siendo un problema importante ya que se considera factor de mal pronóstico y cuando se presenta de manera aislada representa un riesgo para recaída a médula ósea.

En nuestro servicio, al ser un centro de referencia de leucemia, se presenta un número importante de pacientes con LLA e infiltración a SNC, quienes reciben tratamiento con HDMTX sistémico o QTIT seriada y QT sistémica. De los pacientes incluidos 20 recibieron HDMTX y 19 recibieron QTIT seriada; con ambos tratamientos se logró negativización similar del LCR, sin embargo se identificó que la respuesta fue más sostenida con HDMTX, ya que se presentaron menos recaídas a SNC con este esquema. Esto puede deberse a que el nivel de metotrexate logrado con altas dosis de metotrexate son mayores que con quimioterapia intratecal (dato no corroborado por laboratorio)

No se observó diferencia entre ambos tratamientos en cuanto a recaída medular, por lo que se considera que el manejo con HDMTX no modifica este riesgo. Sin embargo se observó que el manejo con HDMTX se asocia a una mayor tasa de supervivencia global (inferido por el porcentaje de mortalidad)

En cuanto a las complicaciones de ambos tratamientos, no fue posible establecer con cual tratamiento se presentaron menos complicaciones, ya que no se encuentra un adecuado registro en el expediente clínico sobre estas.

Con los resultados obtenidos podemos concluir que el manejo con HDMTX es mejor que QTIT seriada para pacientes con LLA e infiltración a SNC, sin embargo la infiltración a sistema nervioso central continúa siendo un factor de mal pronóstico, por lo que deberán realizarse más estudios y

buscarse otros tratamientos orientados a estos pacientes, ya que la mortalidad asociada continua siendo alta.

El presente estudio tiene como limitante el corto seguimiento de los pacientes para poder proporcionar información fehaciente en cuanto a supervivencia global y libre de enfermedad.

## ANEXO 1

### REPORTE DE LIQUIDO CEFALORRAQUIDEO

Nombre: \_\_\_\_\_ Afiliación \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_

Folio: \_\_\_\_\_ Esquema: \_\_\_\_\_ Diagnóstico: \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_ Sexo: \_\_\_\_\_ Cariotipo: \_\_\_\_\_

SNC 1 ( )

SNC 2 ( )

SNC 3 ( )

P.L. TRAUMATICA SIN BLASTOS ( )

P.L. TRAUMATICA CON BLASTOS ( )

Médico que Reviso:

Médico que obtuvo la muestra:

Definiciones:

SNC 1: Punción lumbar no traumática sin blastos y < 5 células por microlitro.

SNC 2: Punción lumbar no traumática con blastos y < 5 células por microlitro.

SNC 3: Punción lumbar no traumática con blastos y > 5 células por microlitro.

Punción lumbar traumática: > 10 eritrocitos por microlitro.



## BIBLIOGRAFÍA

1. Beutler E., Lichtman M., Coller B. Williams Hematology, octava edición.
2. Rowe J. y Goldstone A. How I treat acute lymphocytic leukemia in adults. Blood, 1 octubre 2007; 110 (7): pp 2268-2275
3. Pui CH, Central Nervous System Disease in Acute Lymphoblastic Leukemia: Prophylaxis and Treatment. ASH 2006: 142-146
4. Cancela P, Murao M, Viana MB, Maria de Oliveira B. Incidence and risk factors for central nervous system relapse in children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia. Rev Bras Hematol Hemoter. 2012; 34(6): pp 436-41
5. Pui CH, Howard SC. Current management and challenges of malignant disease in the CNS in paediatric leukaemia. Lancet Oncol. 2008; 9(3): pp 257–68.
6. Van Huynh, Leonard Sender and Daniela A. Bota. Acute Lymphoblastic Leukemia: What Have We Learned About the Effects of This Disease and Its Treatment on the Nervous System? Novel Aspects in Acute Lymphoblastic Leukemia. November, 2011 Chapter 4 pp 74-98
7. Chamberlain M., Leukemia and the Nervous System. University of Southern California Norris Comprehensive Cancer Center and Hospital.
8. Azarm T, Jahani M, Amini A.Gh, Saghfi M.R. Central Nervous System Relapse in Acute Lymphoblastic Leukemia (study on 160cases) IJHOBMT 2(5); 2005: pp 15-18
9. Miller DR, Leikin S, Albo V, Sather H, Hammond D. Prognostic importance of morphology (FAB classification) in childhood acute lymphoblastic leukaemia (ALL). Br J Haematology 1981; 48:199.
10. Fenau P, Bourthis JH, Ribrag V. Burkitt's acute lymphocytic leukemia (L3 ALL) in adults. Hematol Oncol Clin North Am.2001 Feb; (1):37-50.
11. Schrappe M, Reiter A, Ludwig WD, Harbott J, Zimmermann M, Hiddemann W, et al. Improved outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia despite reduced use of anthracyclines and cranial radiotherapy: results of trial ALL-BFM 90. Blood. 2000;95: pp 3310-3322.

12. Vilmer E, Suciú S, Ferster A, Bertrand Y, Cavé H, Thyss A, et al, Otten J. Long-term results of three randomized trials (58831, 58832, 58881) in childhood acute lymphoblastic leukemia: a CLCG-EORTC report. *Leukemia*. 2000;14: pp 2257-2266.
13. Manera R, Ramirez I, Mullins J, Pinkel D. Pilot studies of species-specific chemotherapy of childhood acute lymphoblastic leukemia using genotype and immunophenotype. *Leukemia*. 2000; 14: 1354-1361.
14. Annino L, Vegna ML, Camera A, Specchia G, Visani G, Fioritoni G, et al. Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): long-term follow-up of the GIMEMA ALL 0288 randomized study. *Blood*. 2002; 99: pp 863-871.
15. Kantarjian HM, O'Brien S, Smith TL, Cortes J, Giles FJ, Beran M, et al. Results of treatment with hyper-CVAD, a dose-intensive regimen in adult acute lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2000;18: pp 547-561.
16. Matloub Y, Lindemulder S, Gaynon PS, Sather H, La M, Broxson E, et al. Intrathecal triple therapy decreases central nervous system relapse but fails to improve event-free survival when compared to intrathecal methotrexate: results of the Children's Cancer Group (CCG) 1952 study for standard-risk acute lymphoblastic leukemia. A report from the Children's Oncology Group. *Blood*. 2006;108 pp 1165-1173.
17. Sullivan MP, Chen T, Dyment PG, Hvizdala E, Steuber CP. Equivalence of Intrathecal Chemotherapy and Radiotherapy as Central Nervous System Prophylaxis in Children With Acute Lymphatic Leukemia: A Pediatric Oncology Group Study. *Blood*, Vol. 60, No. 4 (October), 1982 pp 948-958
18. Bürger A, Zimmermann M, Mann G, Kühl J, Löning L, Riehm H, 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
19. te Loo DM, Kamps WA, Does-van AV, van Wering ER, de Graaf SSN. Prognostic significance of blasts in the cerebrospinal fluid without pleiocytosis or a traumatic lumbar puncture in children

with acute lymphoblastic leukemia: the experience of the Dutch Childhood Oncology Group. J Clin Oncol. 2006;24: pp 2332-2336.

20. Clarke M, Gaynon P, Hann I, G. Harrison, G. Masera, R. Peto, et al. CNS-directed therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia: Childhood ALL Collaborative Group overview of 43 randomized trials. J Clin Oncol. 2003;21: pp 1798-1809.
21. Marcus R., Sweetenham J y Williams M. Lymphoma pathology, diagnosis and treatment. Primera edición 2007.