



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA**

INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGIA

MANUEL VELASCO SUAREZ

**Determinación de Interleucina 10 como herramienta diagnóstica
para linfoma primario del sistema nervioso central en el Instituto Nacional
de Neurología y Neurocirugía Dr. Manuel Velasco Suarez de la Ciudad de México
durante el período de Febrero 2012 a Febrero de 2018**

TESIS

**PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA
EN NEUROLOGIA**

PRESENTA

Dr. Gerardo Arellano Flores

TUTOR DE TESIS

Dr. Alberto González Aguilar

Ciudad de México, Julio 2018





Universidad Nacional
Autónoma de México

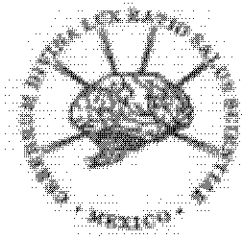


UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

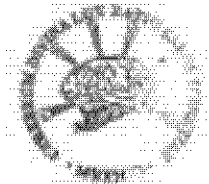
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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. PABLO LEON ORTIZ

DIRECTOR DE ENSEÑANZA



**INSTITUTO NACIONAL
DE NEUROLOGÍA Y
NEUROQUIRURGÍA
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA**

DR. JOSE FERNANDO ZERMEÑO POHLS

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE NEUROLOGÍA

DR. ALBERTO GONZALEZ AGUILAR

TUTOR DE TESIS

*Dedicado a todas las personas que contribuyeron en mi formación académica
El hombre vale por lo que sirve, no por lo que sabe y menos por lo que tiene":*

Dr. Manuel Velasco Suárez

Agradezco a:

Dios por permitirme cumplir este objetivo

A mis padres y hermana porque gracias a ellos estoy hasta aquí

A mi esposa Estefania por que solo ella y yo sabemos,

Lo difícil que fue esta etapa en nuestras vidas.

Agradezco su amor, paciencia y apoyo

A mi hija Valentina porque desde su llegada mi vida es diferente

A mis maestros Dr. Guerrero y Dr. Gonzalez por guiar mi aprendizaje

A mis maestros Dr. Valdes y Dr. Tovar por introducirme

al mundo de la medicina y la neurología

A mis colegas de la residencia

A los pacientes, porque sin ellos esto no sería posible

RESUMEN

Introducción: El Linfoma Cerebral Primario (LPSNC) es un linfoma extranodal y representa el 5% de las neoplasias intracraneales. El diagnóstico es mediante histopatología, pero se han reportado errores de un 11 hasta el 30 %, esto secundario a que muchos pacientes son previamente tratados con esteroides o cuentan con una muestra en el estudio histopatológico como insuficiente; además de que la población en que se presenta es en pacientes mayores de 50 años los cuales cuentan con importantes comorbilidades y en quienes el procedimiento quirúrgico representa un alto riesgo.

Objetivo: Determinar los valores de interleucina-10 en pacientes con diagnóstico de linfoma primario del sistema nervioso central

Material y Método: Se incluyeron a todos los pacientes que acudieron al Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía con sospecha de LPSNC que tuvieran estudio histopatológico confirmatorio de LPSNC y que dentro de su abordaje fuera necesaria una punción lumbar, dentro del periodo comprendido de febrero 2012 a febrero de 2018. Se determinó IL 10 mediante ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas y se tomó como rango de normalidad 2-4 pg/dl.

Resultados: Se captaron 39 pacientes con diagnóstico confirmado, la edad promedio fue de 49 años, del total de pacientes, 17 fueron mujeres y 22 hombres, en el estudio citoquímico, las proteínas en líquido cefalorraquídeo en promedio fueron de 76.5 mg/dl, se encontró hipoglucorraquia en 8 de los pacientes (20.5%), el promedio de células en líquido cefalorraquídeo fue de 15.9 células, documentándose en 13 pacientes (33.3%) infiltración linfomatosa. En relación a los valores de interleucina 10, se encontró que el promedio de IL 10 fue de 84 pg/dl, estando por arriba de 4 pg/dl en el 94.8% de los pacientes.

Conclusiones: La determinación de IL 10 es una herramienta diagnóstica menos invasiva que puede permitir el diagnóstico de LPSNC, siendo una alternativa en los casos donde el diagnóstico no es claro o que la biopsia sea riesgosa o el resultado histopatológico no sea concluyente. Sin embargo, es necesario determinarla en otras patologías para evaluar su sensibilidad y especificidad

Palabras claves: Linfoma primario del sistema nervioso central, interleucina 10

ÍNDICE DE CONTENIDO

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

1. Planteamiento del problema.....	7
2. Formulación del problema.....	9
3. Justificación.....	9
4. Objetivos de la investigación	
4.1. Objetivo general	9
4.2. Objetivos específicos	10
5. Planteamiento de hipótesis	10
6. Marco teórico	11
7. Antecedentes.....	26

CAPÍTULO II: MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño.....	28
-------------	----

CAPÍTULO III: RESULTADOS

Resultados.....	33
Discusion.....	38
Conclusiones.....	38

REFERENCIAS

BIBLIOGRAFICAS.....	40
---------------------	----

ANEXOS

I. Consentimiento informado	44
-----------------------------------	----

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El Linfoma primario de Sistema Nervioso Central (LPSNC) fue descrito por primera vez por Bailey como un sarcoma perivascular, siendo en la mayoría de los casos un linfoma de células B (1). La incidencia es de 0.43:1, 000, 000 por año; misma que parece ir en aumento. LPSNC contribuye entre 1 y 6 % de los tumores malignos de SNC (2,3). En años recientes el aumento en el uso de quimioterapia y radioterapia ha aumentado la sobrevivencia de los pacientes, comparada con los resultados obtenidos solo con radioterapia(4,5). La incidencia de LPSNC está aumentando en pacientes inmunocompetentes (6-8). En pacientes inmunocomprometidos (pacientes infectados con VIH) aumenta el riesgo de desarrollar LPSNC, sin embargo, con la introducción en la década pasada de la terapia antirretroviral, la incidencia de LPSNC en pacientes con VIH ha descendido (9,10). En los estudios de imagen, el LPSNC se manifiesta por lesiones únicas o múltiples, generalmente en la región periventricular y éstas muestran diferentes patrones de reforzamiento con el medio de contraste. Macroscópicamente se asemejan a los gliomas de alto grado, pueden tener carácter infiltrativo y zonas necróticas. Microscópicamente están constituidos por masas de células linfoides densamente pobladas, especialmente en el centro del tumor donde incluso llega a desaparecer la estructura del parénquima cerebral. Las células linfoides se disponen típicamente alrededor de los vasos (disposición perivascular). Las células se asientan en los espacios de Virchow-Robin, donde separan las fibras de reticulina existentes a la vez que inducen la formación de nuevas fibras, dando lugar a múltiples anillos concéntricos de reticulina en los espacios perivasculares. Esta disposición se hace más evidente en la periferia del tumor, donde la densidad celular es menor. Aunque se trata de masas bien definidas, no es raro encontrar invasión tumoral más allá de los márgenes macroscópicos. La necrosis coagulativa se da con mayor frecuencia en los casos asociados a inmunodepresión (13).

Sin embargo, la biopsia por estereotaxia puede presentar algunos inconvenientes ya que en ocasiones no es posible obtener la cantidad suficiente de tejido para realizar el diagnóstico correcto, además la mayoría de los pacientes con estas lesiones ya han sido tratados con

esteroides antes de la intervención quirúrgica, medicamentos con efecto citotóxico en los linfomas cerebrales, generando una disminución en el tamaño o hasta desaparición del tumor. Este hecho no solo dificulta la toma de la biopsia si no el diagnóstico mismo del linfoma. Existen reportes donde la falla en patología va de 11 hasta 30% por muestra insuficiencia o tejido inflamatorio. Recientemente se han investigado diversos marcadores para coadyuvar en el diagnóstico, entre ellos la interleucina 10 ha demostrado tener sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de LPSNC (12). La interleucina 10 (IL-10) es una citocina de tipo II que forma parte de la familia que incluye también a IL-19, IL-20, IL-22, IL-26 e IL-29. Estas citocinas tienen una organización génica similar y se unen a receptores con una estructura parecida. Sin embargo, llevan a cabo actividades biológicas muy diferentes. La IL-10 es producida por distintos tipos de células del sistema inmunitario, pero también se observa en células epiteliales, queratinocitos de la piel y ciertas células tumorales. En general, las funciones biológicas principales de la IL-10 son disminuir y regular la respuesta inflamatoria producida por las células dendríticas y los macrófagos, así como reducir las respuestas adaptativas de las células T CD4+. En relación al LPSNC se ha evidenciado que la interleucina 10 es producida por células tumorales de LPSNC y activan la vía fosfo-JAK-1 que explicaría parte de la oncogénesis, este conocimiento ha sido obtenido posterior varios trabajos que han evaluado la utilidad de la IL10 como herramienta diagnóstica. Rubinstein y cols. En una serie de pacientes con diversas patologías del SNC encuentra que la determinación de CXCL13 e IL10 tienen una especificidad de 99.3%, posteriormente Ludovic y cols. encuentra una sensibilidad y especificidad de 88 % y que además en pacientes con Respuesta completa al tratamiento que tenían niveles detectables de IL10 impactaba en el tiempo libre de enfermedad que era más corta que en pacientes que presentaban niveles indetectables. Ante la evidencia y las dificultades que se tiene por las múltiples presentaciones, comorbilidades de los pacientes, cantidad de tejido limitado y fallo en el estudio anatomopatológico el presente trabajo explora la utilidad de IL10 en el diagnóstico de LPSNC como una herramienta en el diagnóstico de Linfoma Cerebral Primario.

2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

Determinar cuales son los valores de interleucina 10 en pacientes con diagnóstico de linfoma primario del sistema nervioso central en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suarez en la ciudad de México durante el periodo de Febrero 2012 a Febrero 2018

3. JUSTIFICACIÓN

El linfoma cerebral primario es una enfermedad rara que no se conoce su frecuencia en nuestra población, el gold estándar es el estudio histopatológico cerebral, ocular o de LCR, los cuales son métodos invasivos y en varios casos el estudio histopatológico no es concluyente y el tipo de población que presenta la patología son personas mayores con importantes comorbilidades en su mayoría. Por lo la búsqueda de nuevos marcadores no invasivos es necesario. Por la complejidad para llegar al diagnóstico y las implicaciones pronósticas, la determinación de IL10 se ha desarrollado como un nuevo biomarcador que se propone como un método no invasivo para el diagnóstico de LPSNC en pacientes en quienes se sospeche de esta patología, de ahí la importancia para medir este marcador en pacientes con diagnostico confirmado y para obtener un resultado en nuestra población de pacientes que acudan al INNN, esto podría ayudar a utilizar este biomarcador como herramienta diagnostica.

4. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

4.1. OBJETIVO GENERAL

Determinar el valor de interleucina-10 en pacientes que cuenten con el diagnostico de linfoma primario del sistema nervioso central en el INNN MVS en el periodo comprendido de febrero 2012 a febrero de 2018

4.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Cuantificar el número de pacientes diagnosticados con LPSNC en el INNN MVS
2. Analizar el citoquímico de pacientes con diagnóstico de LPSNC
3. Analizar el citológico de pacientes con diagnóstico de LPSNC
4. Contrastar los datos de la literatura en relación a niveles de interleucina 10 y los datos de la presente investigación.
5. Definir recomendaciones para el uso de la determinación de IL-10 como herramienta diagnóstica

5. PLANTEAMIENTO DE LA HIPOTESIS

H1. Los niveles de interleucina-10 en líquido cefalorraquídeo se encuentran elevados en pacientes que tienen el diagnóstico de linfoma primario del sistema nervioso central.

H0: Los niveles de interleucina-10 en líquido cefalorraquídeo no se encuentran elevados en pacientes que tienen el diagnóstico de linfoma primario del sistema nervioso central.

6. MARCO TEÓRICO

INTRODUCCIÓN

El linfoma primario de sistema nervioso central (LPSNC), es una variante extranodal de linfoma no Hodgkin que acontece en el 2 al 5% de todos los tumores primarios en pacientes inmunocompetentes; LPSNC forma parte del 2.4% de los tumores cerebrales en los Estados Unidos de Norteamérica (3). El mayor riesgo para el desarrollo de linfomas de sistema nervioso central es el estado de inmunodeficiencia, adquirida o congénita. La infección por el virus de inmunodeficiencia humana incrementa el riesgo de desarrollar LPSNC en 3600 veces más comparado con el resto de la población (3). Aproximadamente en el 90% de los casos presenta una histología difusa de células grandes tipo B y el 10% restante se encuentra caracterizado por los linfomas tipo Burkitt, algunos linfomas de bajo grado pobremente caracterizados y linfomas de células T. (4) Aún no se define un tratamiento estándar, pero las dosis altas de metotrexate (HD MTX) pueden ser benéficas, actualmente las HD-MTX son combinadas con otras drogas quimioterapéuticas para mejorar los resultados de la monoterapia con HDMTX, sin embargo el impacto clínico es poco claro ya que existe evidencia de un alto riesgo de eventos adversos como lo son las complicaciones infecciosas. El uso de radioterapia se encuentra confinado a los pacientes con una respuesta parcial a la inducción, y el tratamiento con terapia intratecal continua siendo controversial con tendencia a la desaparición (4). A pesar de la caracterización histopatológica con los linfomas de células grandes tipo B (DLBCL) el pronóstico es mucho peor que en otras formas nodales y extranodales de los DLBCL y las intervenciones terapéuticas en esta área son aún insatisfactorias (5).

EPIDEMIOLOGÍA

Esta forma de presentación extranodal de los linfomas no Hodgkin aparece en una mediana 62 años, LPSNC es una enfermedad rara con una incidencia de 0.43:1, 000, 000 por año, pero desde 1990 su incidencia ha incrementado en poblaciones inmunocompetentes como también inmunocomprometidas (más comúnmente en infecciones relacionadas a HIV). Gran parte de

los estudios muestran un ligero predominio en la población de sexo masculino con un estimado del 58% de casos en hombres (6)

FISIOPATOLOGÍA

LPSNC es una neoplasia de estirpe linfoide que probablemente surja del centro pos germinal y subsecuentemente se localice en el sistema nervioso central por mecanismos neurotrópicos desconocidos. Histológicamente el LPSNC del sistema nervioso central esta caracterizado por inmunoblastos y centroblastos agrupados alrededor de los vasos sanguíneos cerebrales; la infiltración por células T reactivas permite a los patólogos discernir entre procesos reactivos y neoplásicos. Los mecanismos moleculares que permiten el desarrollo de los linfomas primarios de sistema nervioso central permanecen pobremente descubiertos. Una de las limitaciones para el estudio de estas patologías es el pequeño tamaño de muestra del tejido permisible para realizar estudios moleculares esto es debido a que el diagnostico es realizado por medio de biopsia con aguja por estereotaxia. Ciertas características moleculares son similares en LPSNC y sistémico. Al igual que el DLBCL, los análisis de expresión genómica han demostrado que el LPSNC puede ser clasificado en tres clases moleculares: Células B centrogerminal, Células B activadas y linfoma de células grandes B (no especificado-NOS). Común en estas entidades se encuentran Translocaciones en el gen BCL6, Hipermutaciones somáticas aberrantes, alteraciones en protooncogenes como lo es MYC, PAX5, y deleciones en 6q. Sin embargo existen ciertas características moleculares en el LPSNC que lo distinguen de sus variantes sistémicas. Al realizar análisis de expresión genómica se ha observado que el LPSNC se encuentra caracterizado por activación de múltiples vías relacionadas con la adhesión y la matriz extracelular incluyendo los siguientes genes MUM1, CXCL13 y CHI3L. LPSNC también muestra incremento en la expresión de c-MYC y Pim-1, estos resultados han permitido generar hipótesis sobre el tropismo de estos tumores por el sistema nervioso central. (8)

La interleucina 10 (IL-10) es una citocina de tipo II que forma parte de la familia que incluye también a IL-19, IL-20, IL-22, IL-26 e IL-29. Estas citocinas tienen una organización génica similar y se unen a receptores con una estructura parecida. Sin embargo, llevan a cabo actividades biológicas muy diferentes. La IL-10 es producida por distintos tipos de células del sistema inmunitario, pero también se observa en células epiteliales, queratinocitos de la

piel y ciertas células tumorales. En general, las funciones biológicas principales de la IL-10 son disminuir y regular la respuesta inflamatoria producida por las células dendríticas y los macrófagos, así como reducir las respuestas adaptativas de las células T CD4+. Esta citocina es un potente inhibidor de la presentación antigénica, ya que reduce la expresión del complejo principal de histocompatibilidad de tipo II (MHC II) y de las moléculas accesorias de coestimulación CD80 y CD86 en células dendríticas. El efecto global es la inhibición de la maduración de dichas células. La inhibición de la maduración de las células dendríticas causa una reducción de las citocinas proinflamatorias interferón gamma (IFN- γ), IL-4 e IL-5 producidas por los linfocitos T. La IL-10 también inhibe la producción de otros mediadores inflamatorios como la IL-1 y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) producidos por macrófagos. En células T CD4+ naïve, esta citocina inhibe la señalización por CD28, por lo que les impide activarse correctamente. La IL-10 también puede promover la activación de las células B y estimular la proliferación de células NK, por lo que su actividad no es siempre inhibitoria. Cuando se produce IL-10 y se secreta, actúa específicamente a través del receptor de IL-10, cuya estructura consta de dos subunidades: el receptor 1 de IL-10 y el receptor 2 de IL-10. Una vez que la citocina se ha unido, las subunidades del receptor se asocian con moléculas de transducción de señales en el citoplasma de la célula que expresa el receptor, lo que induce una señal que normalmente disminuye la actividad de algunos de los genes requeridos para producir una respuesta inmune.

PRESENTACIÓN CLÍNICA

Aunque el LPSNC puede ocurrir en cualquier grupo de edad, la mediana de presentación es entre 53 a 61 años, con un ligero predominio en hombres. Los pacientes comúnmente se presentan con una lesión única más frecuentemente supratentorial. La duración de los síntomas previos al diagnóstico es de aproximadamente 2- 3 años. En un estudio retrospectivo de 248 pacientes inmucompetentes en 19 centros oncológicos de Francia y Bélgica se encontró que el 33% de los casos se debutaron con signos y síntomas secundarios al incremento de la presión intracraneal, 43% con alteraciones neuropsiquiátricas, déficits neurológicos focales en el 70%, 14% convulsiones y 4% con afección vítrea (9). La incidencia de meningitis linfomatosa en PCNSL es de aproximadamente el 8% cuando esta es valorada por resonancia magnética y del 42% cuando se determina por citología del líquido

cefalorraquídeo, el linfoma primario leptomeníngeo ha sido observado en menos del 5-10% y el linfoma primario del cordón espinal intramedular es aún más raro con menos de 50 casos reportados en la literatura (10).

DIAGNOSTICO

El grupo colaborativo internacional para el estudio del linfoma primario del CNS ha publicado un consenso con la finalidad de conocer los estudios básicos de diagnóstico requeridos en la evaluación del paciente con PCNSL. Los objetivos de la evaluación diagnóstica son el conocer la extensión de la enfermedad y confirmar que el linfoma se encuentre confinado al sistema nervioso central. El examen físico deberá de incluir una exploración neurológica exhaustiva, revisión ganglionar completa, y exploración testicular en los pacientes de sexo masculino, debido a que no existe una escala estándar para la evaluación neurológica es adecuado realizar un Mini- Mental Test (MMSE) el cual deberá ser monitorizado en forma seriada. A menos que se encuentre contraindicado, se deberá de realizar una punción lumbar con evaluación del líquido cefalorraquídeo para el conteo celular, características bioquímicas, citología, citometria de flujo y en caso permisible, estudios genéticos con la finalidad de identificar reaarreglos en las cadenas pesadas de inmunoglobulinas (4). Los estudios de imagen deberán incluir resonancia magnética de cráneo con gadolinio (MRI)(Imagen 1), la tomografía computada con medio de contraste en algunas ocasiones puede substituir a la resonancia magnética, sobre todo en las situaciones en las cuales no se cuenta con este recurso (MRI) ó se encuentre contraindicada . Debido a que la enfermedad extraneural ha sido reportada en un 3.9 a 12.5% de los pacientes con LPSNC, se deberá de practicar una CT de tórax, abdomen y pelvis así como biopsia y aspirado de médula ósea con la finalidad de descartar enfermedad sistémica oculta. El examen oftalmológico se deberá de practicar con lámpara de hendidura la cual es necesaria para excluir afección a nervio óptico, retina ó cavidad vítrea. Los estudios séricos incluyen, deshidrogenasa láctica, biometría hemática completa, depuración de creatinina, pruebas de funcionamiento hepático además de perfil serológico para HIV y hepatitis (3).

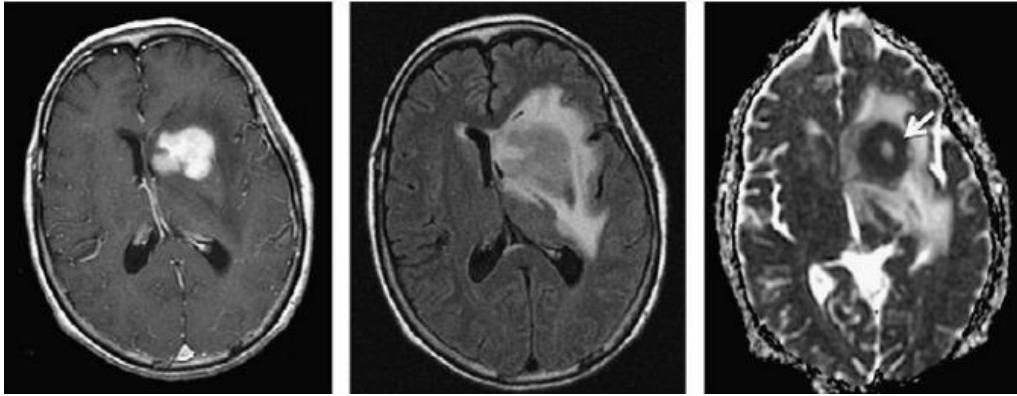


Imagen 1: Imágenes en resonancia magnética, corte axial de LPSNC

ESCALAS PRONOSTICAS

La identificación de marcadores pronósticos en LPSNC no únicamente permite una valoración más individualizada del paciente, al tiempo que favorece a los clínicos e investigadores desarrollar estrategias terapéuticas ajustadas al riesgo. Ciertos marcadores moleculares tienen importancia pronóstica. La delección en 6q se encuentra relacionada con una supervivencia más corta, mientras que la expresión de BCL-6 con un pronóstico favorable. Varias escalas clínicas pronósticas han sido propuestas para estratificar el riesgo de los pacientes con PCNSL. En un estudio retrospectivo de 338 pacientes con diagnóstico reciente de LPSNC, la edad y el estado funcional fueron las dos variables identificadas en el análisis multivariado con mayor impacto pronóstico, las cuales han sido reproducidas en algunos otros estudios (11).

Con base a los factores previamente descritos los pacientes fueron divididos en tres clases: Aquellos menores de 50 años con escala funcional de Karnofsky (KPS) mayor de 70 y pacientes mayores de 50 años con KPS menor de 70, al aplicar esta escala pronóstica en tres grandes estudios clínicos del Radiation Therapy Oncology Group (RTOG), se obtuvo una mediana de supervivencia en la clase 1 de 5.2 años (< de 50 años; KPS >70); para la clase 2 (KPS >70; edad > 50 años) de 2.1 años y de 0.8 años en la clase 3 (KPS < 70, edad > 50)(4)

El grupo Internacional para el estudio del linfoma extranodal también ha desarrollado un sistema pronóstico de estadificación basado en la información obtenida de 378 pacientes con PCNSL tratados en 23 centros. Las 5 variables asociadas con pobre pronóstico fueron la edad

mayor de 60 años, ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group performance status) mayor a 1, aumento de concentración de proteínas en el líquido cefalorraquídeo, aumento del lactato de deshidrogenasa y afección de regiones profundas dentro del cerebro (ganglios basales, regiones periventriculares, cerebelo, mesencéfalo). Pacientes con 0 a 1 (bajo riesgo), 2 a 3 (riesgo intermedio), y 4 a 5 (alto riesgo) de esas variables obtuvieron una supervivencia global a 2 años del 80%, 48% y 15%, en forma respectiva (7)

Rol de la interleucina 10. La biopsia estereotáctica tiene un papel importante en PCNSL, debido al tamaño, la ubicación, la profundidad de las lesiones y no afecta el pronóstico de supervivencia (9) Pero ofrece varias desventajas, como obtener tejido insuficiente, también la mayoría de los pacientes con estas lesiones han sido tratados con esteroides antes de la cirugía, generando una disminución en el tamaño o la desaparición del tumor (10-11) Este aspecto dificulta el diagnóstico, especialmente para los linfomas (9-12) La IL10 se ha descrito como un marcador de linfoma con alta sensibilidad y especificidad. Los niveles altos de IL-10 se encuentran en casi todos los pacientes con PCNSL [6-11] [8, 11]. Rubinstein y cols (29) En una serie de pacientes con diversas patologías del SNC encuentra que la determinación de CXCL13 e IL10 tienen una especificidad de 99.3%, posteriormente Ludovic y cols. encuentra una sensibilidad y especificidad de 88 % y que además en pacientes con Respuesta completa al tratamiento que tenían niveles detectables de IL10 impactaba en el tiempo libre de enfermedad que era más corta que en pacientes que presentaban niveles indetectables.

Por lo tanto, la medición de estas citoquinas es útil en el cribado inicial por tal motivo el propósito de este estudio es describir los niveles de IL-10 de líquido cefalorraquídeo (LCR) en pacientes con linfoma del SNC, a raíz de informes recientes sobre el valor potencial de la IL-10 del LCR como biomarcador de diagnóstico de esta enfermedad

TRATAMIENTO

Históricamente los pacientes con diagnóstico recientes de LPSNC fueron tratados con irradiación a holocráneo y corticoesteroides, con una mediana de supervivencia reportada en 12-15 meses; el tratamiento con quimioterapia se mantenía reservada únicamente para

pacientes con enfermedad recurrente o refractaria (13). En 1985, Denagelis y colaboradores reportaron 31 pacientes con diagnóstico reciente de PCNSL quienes recibieron tratamiento con modalidad combinada que consistió en metotrexate 1g/m² más metotrexate intraventricular , seguido de irradiación a holocráneo y posteriormente dosis altas de citarabina; 16 pacientes fueron tratados únicamente con irradiación ya que rechazaron el tratamiento combinado. La mediana de supervivencia en la modalidad combinada fue de 42.5 meses comparado con 21.7 mese en el grupo que recibió monoterapia a base de irradiación , aunque los resultados no fueron estadísticamente significativos , bajo la modalidad combinada se registro la mediana de supervivencia más prolongada hasta ese momento documentada dentro de cualquier otro régimen de tratamiento (14). Posteriormente, los estudios clínicos se diseñaron con la finalidad de evaluar la modalidad combinada. Múltiples estudios fase II y análisis retrospectivos confirmaron que la combinación de quimioterapia y radiación fueron más efectivos que la radioterapia como única modalidad de tratamiento.

Sin embargo, la Neurotoxicidad de la terapia combinada es más marcada sobre todo en el grupo de pacientes de edad avanzada con PCNSL. (15). Durante todos estos años, los clínicos e investigadores se han encontrado ante el reto de diseñar estrategias en el tratamiento que favorezcan la cura y disminuyan el riesgo de neurotoxicidad posterior al tratamiento (12).

Monitoreo de la respuesta al tratamiento: Aunque existen numerosos estudios fase II en PCNSL, los criterios de repuesta no han sido estandarizados entre los diferentes estudios. Por esta razón, el grupo colaborativo internacional para el tratamiento del PCNSL (IPCG) creó guías con la finalidad de estandarizar el monitoreo para la respuesta en el tratamiento en los estudios clínicos (Tabla 1). Los criterios de respuesta toman en consideración las imágenes, dosis de esteroide, citología del líquido cefalorraquídeo y examen oftalmológica. Al término+ de la terapia el IPCG recomienda valorar al paciente cada 3 meses durante los primeros 2 años, posteriormente cada 6 meses por tres años y cada 12 meses por los siguientes 5 años, al momento de la visita de seguimiento se recomienda realizar examen físico e interrogatorio (incluya mini mental test) y resonancia magnética (12)

Tabla 1: Consenso del IPCG para la vigilancia de la respuesta en el PCNSL

Respuesta	Imagen de cráneo	Dosis de esteroide	Examen oftalmológico	Citología de LCR
RC	Sin realce	Ninguna	Normal	Negativo
RC no confirmada	Realce mínima con medio de contraste	Cualquiera	Normal o mínima pigmentación en el epitelio retiniano (RPE)	Negativo
RP	Disminución del 50% en el realce	No aplica	Normal o mínimas anomalías en el RPE Disminución en las células vítreas ó infiltrados retinianos	Negativo Persistente o sospechoso
Progresión	Incremento en el 25% del realce, cualquier nuevo sitio de enfermedad	No aplica	Recurrente o nueva enfermedad	Recurrente o positivo
Estable	Todos los escenarios que no se encuentran agrupados en los anteriores			

Rol de la cirugía: LPSNC es típicamente diagnosticado con biopsia guiada por estereotaxia. La resección total no juega ningún rol terapéutico en el LPSNC, ya que normalmente esta patología es multifocal a menudo con diseminación dentro del LCR y ojos. En un metaanálisis de 50 estudios prospectivos y retrospectivos, la extensión de la resección no afecto la supervivencia. Resecciones extensas poseen el riesgo de empeorar el déficit neurológico y retrasar el tratamiento sistémico. La resección quirúrgica deberá ser reservada para las situaciones en las que el déficit neurológico sea secundario a herniación cerebral (16).

Corticoesteroides: Los corticoesteroides pueden causar una rápida regresión del tumor y disminuyen el edema asociado a este. Sin embargo, si este se administra previo a la biopsia diagnóstica, la morfología celular puede modificarse y llevar a errores en el diagnóstico. Por esta razón, antes de la biopsia es preferible utilizar otros métodos como la administración de manitol, el cual puede ser utilizado para los pacientes sintomáticos con datos de aumento en la presión intracraneal. La respuesta inicial a los corticoesteroides predice una mejor respuesta al tratamiento. Un estudio retrospectivo se reportó que la mediana de supervivencia en pacientes con diagnóstico reciente de LPSNC que presentaron respuesta radiológica a los corticoesteroides fue de 117 meses comparado con 5.5 meses de los no respondedores. Sin embargo y de forma inevitable la gran mayoría de pacientes presenta recaída, aún posterior a una adecuada respuesta a los esteroides, necesitando la administración de otros tratamientos (17).

Radioterapia: La irradiación a holocráneo (WBRT) como modalidad única resulta en una mediana de supervivencia documentada en 12-18 meses, y la supervivencia global a 5 años se encuentra en el rango del 10-29% (18). Aunque la respuesta es observada en más del 90% de los pacientes irradiados, muchos de estos recaen. La adición de quimioterapia a WBRT resulto en una tasa de respuesta más alta y mejoro la supervivencia global. Un limitado número de estudios han evaluado sistemáticamente la función cognitiva en pacientes sometidos a WBRT y quimioterapia, con definiciones variables de deterioro cognitivo lo cual ha dificultado su comparación. Dentro de estos estudios, se ha obtenido evidencia sustancial de que los pacientes sometidos a tratamiento combinado (Quimioterapia + irradiación a holocráneo) poseen una tasa más alta de daño cognitivo comparado con el grupo de pacientes que recibieron una modalidad única de tratamiento con quimioterapia (20).

Las dosis bajas de irradiación a holocráneo se encuentran bajo investigación como un método potencial para reducir la incidencia de neurotoxicidad. Un estudio realizado por Shah y colaboradores (13) evaluó la toxicidad y eficacia de dosis bajas de irradiación (23.4 Gy) en pacientes que habían logrado una respuesta completa al tratamiento con rituximab, metotrexate, procarbazona y 14 vincristina. Con una media de seguimiento a 37 meses, la supervivencia global a 2 años fue del 67% sin documentar neurotoxicidad. En otro estudio aleatorizado de no inferioridad fase III desarrollado subsecuentemente, la omisión de la radioterapia fue evaluada, 551 pacientes con diagnóstico reciente de LPSNC fueron aleatorizados a recibir dosis altas de metotrexate con o sin radioterapia. Se observó una tendencia al alza en la supervivencia media libre de progresión en la cohorte que recibió tratamiento combinado comparado con el grupo que únicamente recibió quimioterapia (18.3 meses contra 11.9 meses; $P = .14$), la supervivencia global no demostró diferencia (32.4 contra 37.1 meses; $P = .71$) (21). Sin embargo, no se pudieron obtener conclusiones objetivas de este estudio dado al gran número de violaciones en el protocolo (30% de los pacientes); aunque la información se encuentra limitada, muchos centros han adoptado la administración de quimioterapia sola, y difieren el uso de radioterapia para los pacientes en recaída.

Quimioterapia: En contraste con el tratamiento estándar para el DLBCL sistémico, el tratamiento con CHOP (Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina y Prednisona) no posee ningún rol en el tratamiento del LPSNC (23). Series retrospectivas han reportado que el

tratamiento con ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y doxorubicina sumado a metotrexate resultó en una mayor toxicidad sin beneficio en la supervivencia. Un estudio aleatorizado, fallo en demostrar beneficio alguno para la supervivencia al realizar combinaciones de CHOP más radioterapia (22). El tratamiento con metotrexate se ha convertido en la piedra angular ante cualquier régimen para el LPSNC (23). Las dosis altas de metotrexate administradas en forma sistémica como monoterapia son efectivas, concentraciones terapéuticas en el líquido cefalorraquídeo pueden ser obtenidas posteriores a la administración de dosis superiores a 3 g/m² (24). El consorcio para los nuevos abordajes en el tratamiento de tumores de sistema nervioso central (NABTT) realizó un estudio fase II de metotrexate como monoterapia a dosis de 8g/m² cada 2 a 4 semana en 25 pacientes con LPSNC de reciente diagnóstico. La tasa de respuesta completa fue de 52%, la mediana de supervivencia libre de progresión de 12.8 meses, y la supervivencia global de 55.4 meses. Doce pacientes experimentaron toxicidad hematológica e infecciosa grado 3 ó 4 (25). La respuesta clínica reportada en este estudio fue comparable con los resultados obtenidos con otras combinaciones más tóxicas. Otros estudios de monoterapia con dosis altas de metotrexate han reportado resultados similares, y tasas bajas de neurotoxicidad. Numerosos estudios fase II han evaluado la adición de otros agentes citotóxicos al metotrexate. En un estudio aleatorizado fase II de 79 pacientes con diagnóstico reciente de LPSNC, la adición de ara C (4 dosis de 2g/m² cada 3 semanas) a 4 ciclos de metotrexate a dosis de 3.5g/m² cada 3 semanas resultó en una alta 15 tasa de respuestas radiológicas (tasa de respuesta completa = 46% en el brazo combinado contra 18% en metotrexate como monoterapia; P=.006 y una tendencia a mejorar la supervivencia (Supervivencia global a 3 años de 46% contra 32%; P=.07). La toxicidad fue generalmente limitada, pero se presentó más comúnmente en el brazo de terapia combinada, con tres muertes relacionadas a toxicidad (1 toxicidad hepática, 2 sepsis) y un fallecimiento en el brazo de metotrexate como monoterapia (toxicidad cardíaca) (28). Dada la alta tasa de respuesta completa, y la tendencia hacia mejorar la supervivencia en el brazo combinado; la combinación de metotrexate y ara-C se considera un régimen importante en primera línea para los pacientes con LPSNC de reciente diagnóstico, fuera de un estudio clínico. Algunas otras combinaciones de quimioterapia han sido presentadas por Rubenstein y colaboradores (29). Un total de 46 pacientes tratados con un régimen de inducción a base de metotrexate 8g/m² cada 2 semanas por 8 semanas,

rituximab 375mg/m² semanal por 6 semanas y temozolamida 150- 200mg/m² los días 7-11 por 5 ciclos y en los pacientes con respuesta completa , se administró consolidación con ara-C (2g/m² los días 1-4 más Etopósido 40mg/m² los días 1-4, con lo que se logró respuesta completa en el 63%, mediana de supervivencia libre de progresión de 2.3 años y una supervivencia global a 3 años del 67%. Con lo anteriormente descrito y debido a la ausencia de estudios fase III, se ha recomendado que el abordaje en el tratamiento de estos linfomas sea el de administrar regímenes con multiagentes que contengan metotrexate como primera línea en el tratamiento de LPSNC. La irradiación a cráneo se reservará para los casos en los cuales no es posible obtener respuestas completas a la quimioterapia o para la enfermedad con progresión.

Quimioterapia intraventricular e intratecal: La quimioterapia intratecal ha sido incorporada a diferentes regímenes de tratamiento, pero hasta el momento no existen estudios prospectivos aleatorizados con la finalidad de establecer si el tratamiento con terapia intratecal mejora la supervivencia. Sandor y colaboradores reportaron una tasa de respuesta completa del 79% en 14 pacientes que recibieron dosis altas de metotrexate, tiotepa, vincristina, Dexametasona y tratamiento intratecal con metotrexate más ara-C (30). La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 16.5 meses y la supervivencia global no fue determinada al momento de la publicación. Leuco encefalopatía grave ocurrió en 2 pacientes y neutropenia significativa se observó en el 50% de los ciclos administrados. Un estudio piloto de 20 pacientes con LPSNC tratados con el protocolo de Bonn (31), régimen que consiste en dosis altas sistémicas de metotrexate + ara-C (Incluye ara-C, dexametasona, alcaloides de la vinca, ifosfamida y ciclofosfamida) y tratamiento intraventricular con ara-C, metotrexate más prednisolona, reportó respuesta completa en 11 pacientes y 16 remisión parcial en 2 con una mediana de supervivencia en 54 meses, y una mediana de tiempo para falla al tratamiento de 20.5 meses. Las complicaciones derivadas de este tratamiento fueron principalmente hematológicas e infecciosa (4 pacientes experimentaron infección del reservorio Ommaya). Un paciente presento disfunción cognitiva, posiblemente por el tratamiento. Estos resultados motivaron a la expansión en un multicéntrico fase II, en el cual 65 pacientes con LPSNC fueron tratados con el mismo esquema (32). El 61% de los pacientes obtuvo respuesta completa, 6% con respuesta parcial y el 19% de los pacientes progreso. Con una mediana de supervivencia global en 50 meses y una mediana de tiempo para la falla en

el tratamiento de 21 meses. En pacientes menores de 61 años, la mediana de supervivencia libre de progresión y la supervivencia global no fueron determinadas al momento de la publicación. Las muertes relacionadas al tratamiento se presentaron en 6 pacientes (9%), siendo la sepsis en el paciente mielosuprimido como la causa principal de muerte en 5 pacientes, infección del reservorio Ommaya en 12 pacientes (19%), siendo esta la cifra más alta reportada al compararla con otros ensayos clínicos. Dada la alta tasa de eventos infecciosos, se realizaron estudios fase II con el protocolo de Bonn modificado, el cual omite el tratamiento con terapia intraventricular (30-32). En 35 pacientes analizados tratados con este protocolo, el 46% obtuvo respuesta completa y el 20% respuesta parcial. La mediana de tratamiento libre de falla fue de 8 meses, y en pacientes jóvenes, la mediana de supervivencia libre de progresión fue de 7 meses, la cual fue mucho menor que otros estudios. Dados estos resultados el estudio fue terminado de manera temprana. Estos resultados podrían apoyar al uso de terapia intratecal, sin embargo y debido a la ausencia de ensayos prospectivos aleatorizados, la pregunta aún no puede ser contestada, no solo eso, diferentes análisis de estudios retrospectivos no han demostrado un beneficio para el uso de la terapia intratecal. De un estudio multicéntrico retrospectivo en 370 pacientes con LPSNC (33), la adición de terapia intratecal a las dosis altas de metotrexate no demostró mejorar la supervivencia, aún en pacientes con citología positiva para la infiltración en el líquido cefalorraquídeo; sin embargo con esta modalidad tratamiento, se presentó una alta incidencia de neurotoxicidad en el grupo de pacientes que recibió tratamiento intratecal. De igual forma, un estudio retrospectivo de casos controlados no reportó diferencia en la supervivencia entre los pacientes que recibieron dosis altas de metotrexate con o sin aplicación de terapia intratecal a base de metotrexate (34). A pesar del pobre beneficio obtenido, la naturaleza retrospectiva de estos estudios justifica tomar con precaución la interpretación de sus resultados. En la práctica clínica, existen limitaciones para el uso del tratamiento intratecal en los pacientes con LPSNC, debido a que aproximadamente una tercera parte se puede presentar con incremento de la presión intracraneal, lo cual puede contraindicar la punción lumbar o la colocación de un reservorio Ommaya. Existe un incremento en el riesgo de complicaciones como neurotoxicidad, particularmente en los pacientes 17 sometidos irradiación ó dosis altas de metotrexate. En un estudio prospectivo de 33 pacientes con LPSNC tratados con citarabina liposomal intratecal en combinación con poli quimioterapia sistémica que incluía dosis altas

de metotrexate y ara-C. El 21% de los pacientes desarrollo como medular/síndrome de cauda equina, atribuible a la combinación de quimioterapia sistémica más citarabina liposomal intratecal. (35). En la ausencia de estudios más definitivos que demuestren un beneficio en la supervivencia, el uso de quimioterapia intratecal sigue siendo controversial con miras a su desaparición. Disrupción de la barrera hemato-encefálica: La disrupción de la barrera hematoencefálica es un abordaje alternativo con la finalidad de obtener concentraciones más altas de quimioterapia en el sistema nervioso central. Angelov y colaboradores reportaron la experiencia de un estudio multiinstitucional de 149 pacientes con diagnóstico reciente de LPSNC tratados con disrupción reversible de la barrera hematoencefálica y administración de metotrexate intraarterial. La tasa de respuesta completa fue del 58%, con una mediana de supervivencia global de 3.1 años y una mediana de supervivencia libre de progresión de 1.8 años. Aunque el tratamiento fue bastante bien tolerado, dentro los efectos secundarios mayormente reportados fueron convulsiones parciales benignas (9.2%), sin embargo, este procedimiento requiere de una experiencia institucional, y hasta el momento es poco probable que se convierta en un estándar de tratamiento (36).

Dosis altas de quimioterapia con rescate de células madre: Estudios recientes con dosis altas de quimioterapia seguido por trasplante autólogo de células hematopoyéticas en pacientes con diagnostico reciente de LPSNC, han reportado resultados preliminares alentadores. Herhaus y colaboradores diseñaron un estudio fase II (37), de pacientes con PCNSL sometidos a tratamiento secuencial con metotrexate sistémico (8g/m² x 3), ara-C (3g/m² x 2 dosis) y tiotepa (40mg/m²) seguido con altas dosis de quimioterapia más trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas (HCT/ASCT) y dosis hiperfraccionadas de irradiación a holocráneo. De 23 pacientes que recibieron HCT/ASCT, 15 obtuvieron respuesta completa y de los 21 pacientes tratados con irradiación, el 100% logro una respuesta completa. La supervivencia global a 5 años fue del 69% para todos los pacientes, y del 87% para el grupo de pacientes que recibió HCT/ASCT. Sin embargo el 24% de los pacientes irradiados desarrollo leucoencefalopatía (18). En un estudio piloto subsecuente, 13 pacientes con LPSNC utilizaron el mismo esquema de inducción pero con restricción de radioterapia a los pacientes que no lograron respuesta completa posterior a la quimioterapia (38). La supervivencia libre de enfermedad a 3 años fue del 77%, en una media de seguimiento a 25 meses. El resultado de este estudio, pese a ser pequeño, sugiere que se

puede lograr resultados adecuados sin el uso de radioterapia como consolidación. Sin embargo, este abordaje amerita de más estudios que determinen el esquema óptimo de inducción y acondicionamiento, además de una mayor vigilancia a la toxicidad asociada con estos regímenes.

Tratamiento de pacientes ancianos: Aunque aproximadamente el 50% de los pacientes con LPSNC son mayores de 65 años de edad, esta población continua siendo pobremente estudiada (11). Minimizar la toxicidad en el anciano es particularmente desafiante y el obtener terapias subóptimas continúa siendo el mayor problema. El registro de de vigilancia, epidemiología y de resultados finales de sus siglas en ingles (SEER), de pacientes con cáncer, reporto que el 80% de los mayores de 65 años con diagnostico reciente de LPSNC recibió algún tipo de tratamiento. De los cuales el 36% fue con radioterapia (monoterapia) y en un 22% la quimioterapia fue el tratamiento de elección (39). El uso de monoterapia a base de radiación incrementa con la edad; de un estudio prospectivo en donde se evaluó la dosis de 40 Gy más un boost de 20-Gy, se observó una mediana de supervivencia en 7.6 meses (18), concluyendo que la radioterapia sola probablemente es inefectiva. Múltiples estudios han reportado que los pacientes ancianos pueden tolerar esquemas a base de metotrexate con una tasa de respuesta adecuada y mínima neurotoxicidad (40). En una serie retrospectiva de 174 pacientes ancianos tratados en una sola institución, el 96.5% fue sometido a tratamiento, de los cuales el 83% recibió quimioterapia a base de metotrexate. Con una mediana en supervivencia global de 25 meses; únicamente el 20% de los pacientes se mantuvo con vida durante más de 3 años. La neurotoxicidad relacionada al tratamiento fue mayor en aquellos pacientes que recibieron irradiación a holocráneo (41). Algunos otros estudios también han confirmado la alta tasa de leucoencefalopatía asociada al tratamiento combinado en pacientes ancianos, lo que ha llevado a los investigadores a explorar protocolos de tratamiento en donde la piedra angular sea el uso de metotrexate. Fritsch y colaboradores publicaron sus resultados de un estudio piloto con rituximab, metotrexate, procarbazona y lomustina, en 28 ancianos mayores de 65 años. La radioterapia se reservó únicamente para los pacientes que no respondieron a la quimioterapia (42). Con ello lograron una tasa de respuesta completa en el 64%, además de una supervivencia global y supervivencia libre de progresión a tres años del 31%. El 7% presento mortalidad relacionada al tratamiento, comparable con resultados obtenidos en otros estudios (19) Dado que cada paciente requiere una valoración cuidadosa

y que el beneficio es mayor al riesgo; se considera a los pacientes ancianos candidatos al tratamiento con quimioterapia; dejando fuera a la radioterapia como primera línea de tratamiento.

Rituximab: Anticuerpo monoclonal en contra de CD20, considerado estándar en el tratamiento del DLBCL sistémico. Debido a que el 90% de los pacientes con PCNSL son CD20 (+), los investigadores se han dado a la tarea de analizar el papel del Rituximab en LPSNC. En un estudio piloto realizado por el Instituto Nacional de Cancer (NABTT-CNS Consortium), 12 pacientes con LPSNC recurrente o refractario que fallaron al tratamiento con metotrexate fueron sometidos a dosis semanales de Rituximab (375mg/m²). Una tercera parte de los pacientes mostro respuesta radiológica, las toxicidades fueron modestas. La administración intratecal de rituximab puede también ser benéfica. De un estudio fase I con el uso de rituximab intraventricular (10-25mg) en pacientes con LPSNC recurrente, se reportó que la administración intraventricular de rituximab es factible y puede poseer actividad anti-linfoma. Existen algunos otros estudios clínicos en marcha con la finalidad de evaluar la terapia intratecal y sistémica a base rituximab en pacientes con LPSNC de reciente diagnóstico y refractarios a tratamiento. (NCT00098774; NC01011920; NCT00221325) (43-44)

Terapia de salvamento: Muchos pacientes con LPSNC eventualmente progresan o recaen, requiriendo alguna terapia de salvamento. Hasta el momento no existe un tratamiento estándar en este escenario clínico, y el pronóstico es por mucho peor, con una supervivencia en el orden de meses. Escasos estudios prospectivos han sido publicados en esta área. Dentro de las drogas que manifiestan actividad anti linfoma y que se han utilizado con esta indicación se encuentra al topotecan (45), temozolamida (46), rituximab (47), además de combinaciones a base de rituximab y temozolamida (48); procarbazona, lomustina y vincristina (49). La reinducción con metotrexate, en pacientes que habían logrado una respuesta completa puede ser efectiva (50). La radioterapia también puede ser considerada como opción de tratamiento, sobre todo en el grupo de pacientes que no han sido expuestos, con lo que se ha logrado una tasa de respuesta en el 74% al 79% de los pacientes y la supervivencia global estimada ha sido de 10.9 a 16 meses, cuando su indicación es salvamento. (51). La quimioterapia a dosis seguido de rescate con células progenitoras hematopoyéticas también posee actividad en este

grupo de pacientes. Soussain y colaboradores (52), realizaron un estudio en 43 pacientes con LPSNC recurrente o refractario, a los cuales indujeron con ara-C y Etopósido seguido de tiotepa, busulfan, ciclofosfamida y rescate con células progenitoras hematopoyéticas. Con lo que se obtuvo una supervivencia global media de 18 meses y 58.6 meses en los que se realizó ASCT. Cinco pacientes experimentaron neurotoxicidad moderada a grave, uno de ellos 20 complicó con el fallecimiento. Con lo que se ha concluido que la terapia de salvamento deberá ser administrada una vez valorado el estado funcional de los pacientes, sus comorbilidades y estado neurológico además del conocimiento sobre el uso de regímenes previos, ello con la finalidad de mejorar la respuesta al tratamiento.

7. ANTECEDENTES

Se realizó una búsqueda sistemática en bases de datos como medline, pubmed, science direct, cochrane; utilizando palabras clave en idioma español e inglés pudiendo mencionar: linfoma primario del sistema nervioso central, interleucina 10, así como libros de consulta habitual relacionados con enfermedades oncológicas, revistas de literatura médica, encontrándose algunos estudios y publicaciones en relación con el planteamiento del problema y objetivos expuestos para esta investigación, entre los cuales podemos citar:

Lugar y fecha	Autores	Título	Resumen
EUA 2013	James L. Rubenstein and coll	CXCL13 más interleucina 10 es altamente específico para el diagnóstico del linfoma del SNC	El objetivo de este estudio es proporcionar evidencia para el diagnóstico de linfoma primario del sistema nervioso central mediante el ligando de quimioquinas CXC (CXCL) 13 y la interleucina (IL) -10 y para evaluar la utilidad de cada uno de ellos para pronóstico. En un estudio multicéntrico que involucró a 220 pacientes. La elevación de CXCL13 más IL-10 fue 99.3% específico para linfoma primario y secundario del SNC, con sensibilidad significativamente mayor que las pruebas de CSF estándar de referencia. Estos resultados identifican CXCL13 e IL-10 como estos biomarcadores potencialmente importantes del SNC, que amerite una mayor evaluación y soporte la incorporación de CXCL13 e IL-10

			en algoritmos de diagnóstico para el estudio de lesiones cerebrales focales en las que el linfoma es una consideración
Japon 2015	Yasuo Sasagawa and coll	Valor diagnóstico de la interleucina-10 en el líquido cefalorraquídeo para el linfoma difuso de células B grandes del sistema nervioso central	El propósito de este estudio fue para evaluar el valor diagnóstico de IL-10 en líquido cefalorraquídeo (LCR) en pacientes con linfoma del SNC en comparación con otras enfermedades del SNC, incluidos los tumores del SNC y enfermedades inflamatorias. Concentraciones de líquido cefalorraquídeo de IL-10, IL-6, beta-2, microglobulina, receptor IL-2 soluble y FDG-PET SUVmax, se midieron en 19 pacientes con linfoma del SNC (15 linfomas primarios y 4 secundarios difusos de células B grandes) y 26 pacientes con otras patológicas, como tumores cerebrales y enfermedades inflamatorias. La precisión de diagnóstico de los respectivos exámenes para la diferenciación de CNS linfomas de no linfomas fueron evaluados por receptor análisis de la curva característica operativa (ROC). La zona bajo la curva ROC (AUC) se calculó. CSF IL-10 se detectó a niveles significativos (mediana, 28 pg / ml; \ 2-4,100 pg / ml) en todos excepto en un paciente con SNC linfoma, pero no se detecta en ningún paciente que no sea linfoma. CSF IL-10 tenía la mayor precisión diagnóstica con AUC = 0.974. En un corte de IL-10 de 3 pg / ml, la sensibilidad y la especificidad fueron 94.7 y 100%, respectivamente. Estos resultados indican que CSF IL-10 es un biomarcador superior para la detección inicial de pacientes con linfoma del sistema nervioso central.
Francia 2016	Ludovic Nguyen- Them	La concentración de IL-10 en LCR es un marcador diagnóstico efectivo en el linfoma primario del SNC en inmunocompetentes y un posible biomarcador pronóstico en pacientes que responden al tratamiento.	Introducción: Estudio para determinar el valor diagnóstico y el valor pronóstico post-terapéutico de IL-10 e IL-6 en pacientes con diagnóstico de linfoma primario del sistema nervioso central Pacientes y métodos: Se midieron las concentraciones de IL-10 e IL-6 en 79 pacientes con diagnóstico de PCNSL al diagnóstico y en 40 individuos de control. 54 pacientes con PCNSL se sometieron a mediciones repetitivas Resultados: La concentración de IL-10 distinguió PCNSL de otras enfermedades neurológicas con una sensibilidad del 88,6% y una especificidad del 88,9% con un punto de corte de 4 pg / ml. En un análisis multivariado de pacientes PCNSL, la afectación del LCR se asoció con una mayor concentración de IL-10 (log medio (IL-10) de 4.4 frente a 2.5 pg / ml, respectivamente, p = 0.0004). El nivel de concentración preterapéutica de IL-10 no tuvo un impacto pronóstico en el resultado. La concentración de IL-10 disminuyó después del tratamiento para la mayoría de los pacientes evaluados. Entre pacientes con completa remisión o remisión parcial, según lo evaluado por resonancia magnética (MRI), una persistencia en el nivel detectable de IL-10 en el LCR al final del tratamiento se asoció con un nivel impacto en la supervivencia libre de progresión (SLP) Conclusión: nuestro estudio confirmó que la IL-10 es un biomarcador útil para el diagnóstico de PCNSL, destacamos los nuevos hallazgos que muestran que el nivel de IL-10 en el CSF podría usarse como un sustituto marcador para la participación del LCR y que la concentración de IL-10 después del tratamiento podría complementarse con IRM para la evaluación de la respuesta terapéutica en pacientes con PCNSL

CAPÍTULO II: MATERIALES Y MÉTODOS

DISEÑO:

MODELO DE LA INVESTIGACIÓN: Se realizó un estudio observacional de tipo analítico retrospectivo.

UNIVERSO: Pacientes con diagnóstico de linfoma primario de sistema nervioso central.

POBLACIÓN: Se incluyeron todos los pacientes mayores de 18 años de ambos sexos reportados por el departamento de estadística del INNN MVS con diagnóstico de egreso de linfoma primario del sistema nervioso central, admitidos en la unidad de urgencias u hospitalización del INNN MVS que cumplían los criterios de inclusión.

CRITERIOS DE SELECCIÓN DEL ESTUDIO:

Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 18 años
- Pacientes de ambos sexos
- Pacientes con reporte histopatológico de linfoma primario del sistema nervioso central
- Pacientes con muestra de líquido cefalorraquídeo

Criterios de exclusión:

- Pacientes sin estudio histopatológico
- Pacientes que no cuenten con muestra de líquido cefalorraquídeo o cuenten con muestra insuficiente de líquido cefalorraquídeo

Criterios de eliminación:

- Pacientes con linfoma secundario
- Pacientes inmunocomprometidos

La información de estos criterios de inclusión y exclusión se obtuvieron principalmente de la historia clínica tomada del expediente y en el banco de neuroinmunología

SISTEMA DE VARIABLES

Dependiente: La variable principal del estudio es el valor de interleucina 10 en líquido cefalorraquídeo que se midió mediante técnica de ELISA en el departamento de neuro inmunología.

Independiente: Las variables independiente son la edad, el género, nivel de proteínas en líquido cefalorraquídeo, nivel de glucosa en líquido cefalorraquídeo, número de células en líquido cefalorraquídeo, número de células malignas en líquido cefalorraquídeo

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición	Fuente
Niveles de Interleucina 10 en LCR	Biomarcador presente en LCR	Determinación en LCR mediante técnica de ELISA en pg/dl	Cuantitativa Continua	Laboratorio de Neuro inmunología
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento de un individuo	Tiempo en años que una persona ha vivido desde que nació	Cuantitativa Discreta	Expediente
Genero	Características biológicas de un individuo que lo clasifica como hombre o mujer	Percepción que tiene el entrevistado con respecto a la pertenencia a ser hombre o mujer	Cualitativa nominal dicotómica 1 = Mujer 2 = Hombre	Expediente

Nivel de proteínas en LCR	Sustancia química que forma parte de la estructura de las membranas celulares	Determinación mediante estudio citoquímico de LCR expresado en mg/dl	Cuantitativa Continua	Laboratorio clínico
Nivel de glucosa en LCR	Monosacárido, soluble en agua y muy poco en el alcohol, que se halla líquidos tisulares de animales.	Determinación mediante estudio citoquímico de LCR expresado en mg/dl	Cuantitativa Continua	Laboratorio clínico
Nivel de células en LCR	Presencia de células en líquido cefalorraquídeo	Determinación mediante estudio citoquímico de LCR	Cuantitativa Discreta	Laboratorio clínico

PROCESAMIENTO, TABULACIÓN Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Se creó la base de datos en Excel, posteriormente se tomaron los datos de los expedientes físicos y electrónicos del archivo general, se analizó en el programa estadístico SPSS versión 24.0. Luego se ejecutó el análisis estadístico univariado y bivariado, se determinaron medidas de frecuencia así como análisis estadísticos descriptivos para las variables involucradas

CONSIDERACIONES ÉTICAS: Se envió el anteproyecto al comité de ética médica y de investigación del INNN MVS, con número de investigación 11/18, consecutivamente se obtuvo las aprobaciones estándares del protocolo, así mismo se le garantizó que todos los datos obtenidos fueron confidenciales y usados exclusivamente con fines académicos: de tal manera que en ningún sitio y por ninguna razón se divulgará el nombre de los participantes en el estudio. Aquellos pacientes que como parte del proyecto de investigación se requería obtener muestra de líquido cefalorraquídeo, se explicó detalladamente ya sea al paciente y/o al familiar y se obtuvo el consentimiento informado para dicho procedimiento.

CONSIDERACIONES FINANCIERAS:

Aporte Financiero: Autofinanciado por tutor y el autor.

Recursos con los que se cuenta: Acceso a referencias bibliográficas en biblioteca del INNN MVS, uso de instalaciones físicas para revisión de expedientes y de los avances en la investigación.

Recursos solicitados: Ninguno

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES:

Descripción.	Noviembre- 2016- Febrero 2017	Marzo 2017-Marzo 2018														Mayo2018						
Revisión bibliográfica.																						
Entrega del diseño preliminar a tutor																						
Correcciones del diseño preliminar.																						
Entrega de protocolo de investigación al comité de ética y correcciones.																						
Detección de sujetos con criterios de inclusión y recolección de datos.																						
Vaciado y análisis de datos.																						
Entrega de proyecto final.																						

CAPÍTULO III: RESULTADOS

Para determinar los niveles de interleucina-10 en pacientes con diagnóstico de linfoma primario del Sistema Nervioso Central, la muestra quedó conformada por 39 pacientes, que fueron atendidos en el INNN MVS en la ciudad de México durante el periodo comprendido de Febrero 2012 a Febrero 2018.

Características de pacientes incluidos

Los pacientes con LPSNC presentaron una edad promedio de 49 años; el 43.5 % de los pacientes eran del sexo femenino y el 56.4 % de los pacientes fueron del sexo masculino (Ver table 1)

Tabla No. 1. Características de los pacientes

Características	Valores
Edad (media (DE)) años	49 (15.8)
Mediana de la edad años	49
Sexo (n (%))	
Masculino	22(56.4%)
Femenino	17 (43.6%)

Nota:

DE=Desviación estándar

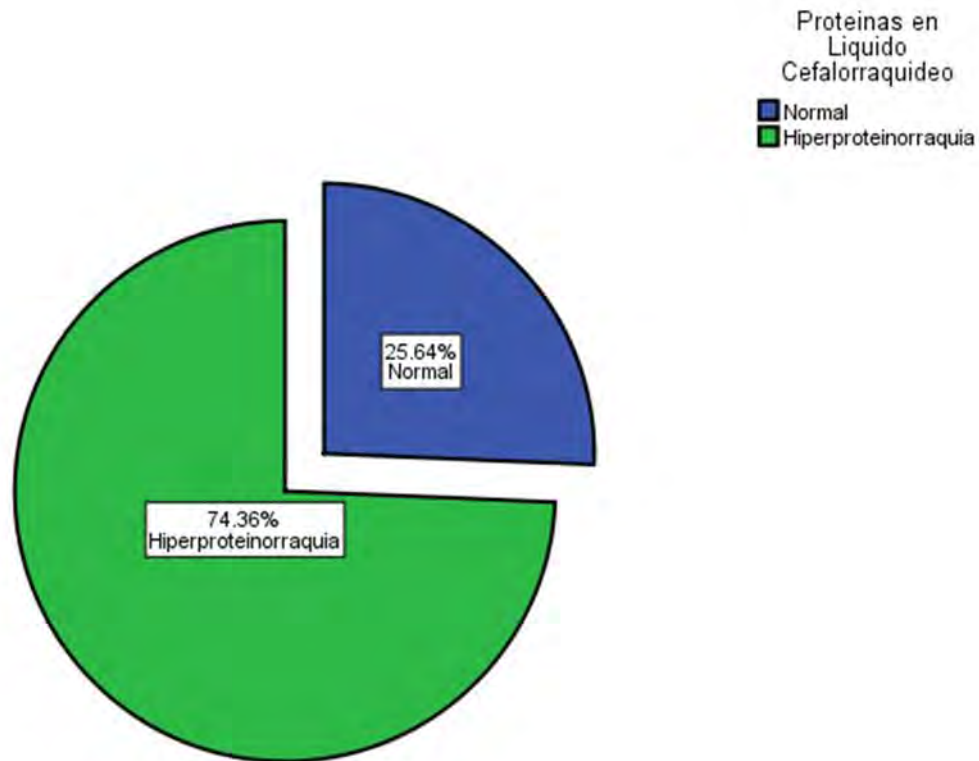
Fuente: Elaboración propia

Características citoquímicas del líquido cefalorraquídeo

En relación a las características en el estudio citoquímico del líquido cefalorraquídeo, de los pacientes incluidos en el estudio se encontraron los siguientes hallazgos:

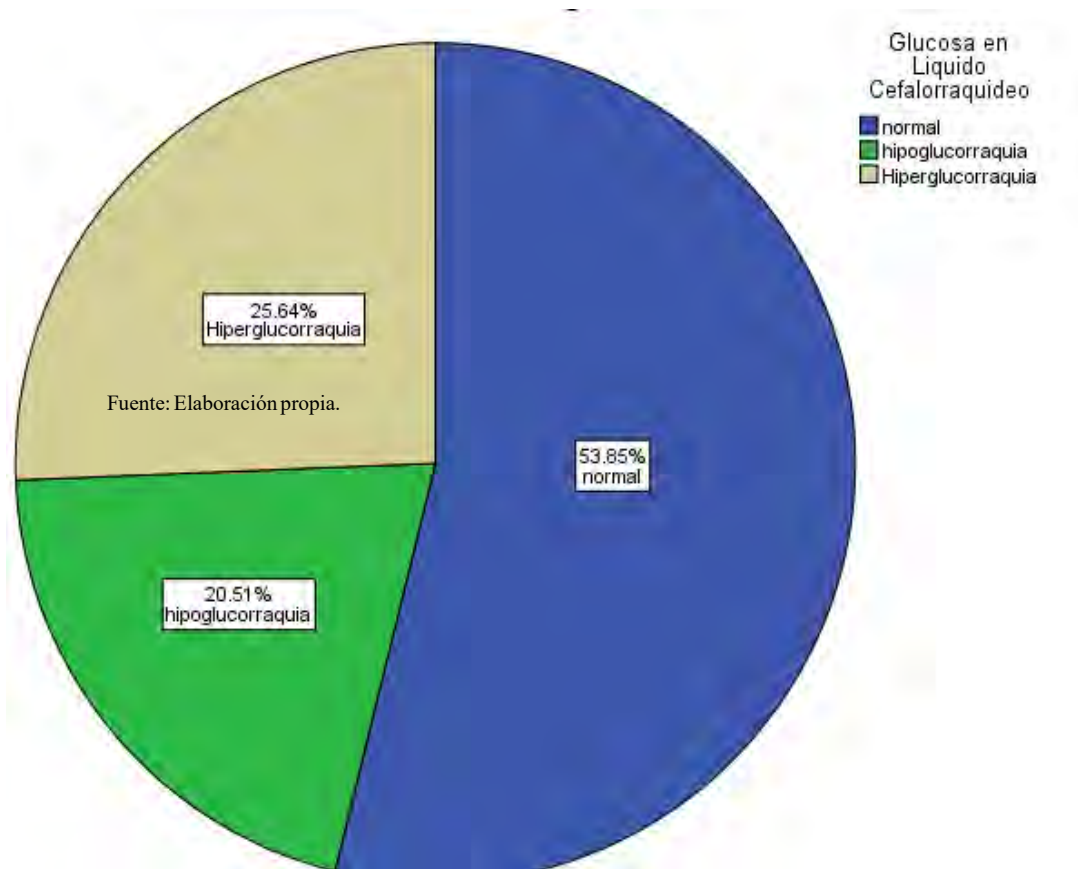
Las proteínas en líquido cefalorraquídeo en promedio fueron de 76.5 mg/dl, con un rango mínimo de 14 mg/dl y uno máximo de 284 mg/dl, encontrándose con hiperproteinoorraquia 29 pacientes (74.36%). (Ver gráfico 1)

Gráfico No. 1 Proteínas en líquido cefalorraquídeo



Los niveles de glucosa se encontraron normales en el 53.8% de los pacientes, encontrándose hipoglucorraquia en 8 de los pacientes (20.5%). (Ver gráfico número 2) El promedio de células presentes en líquido cefalorraquídeo fue de 15.95 células, siendo la mayor celularidad 161 células que se encontró en 1 paciente.

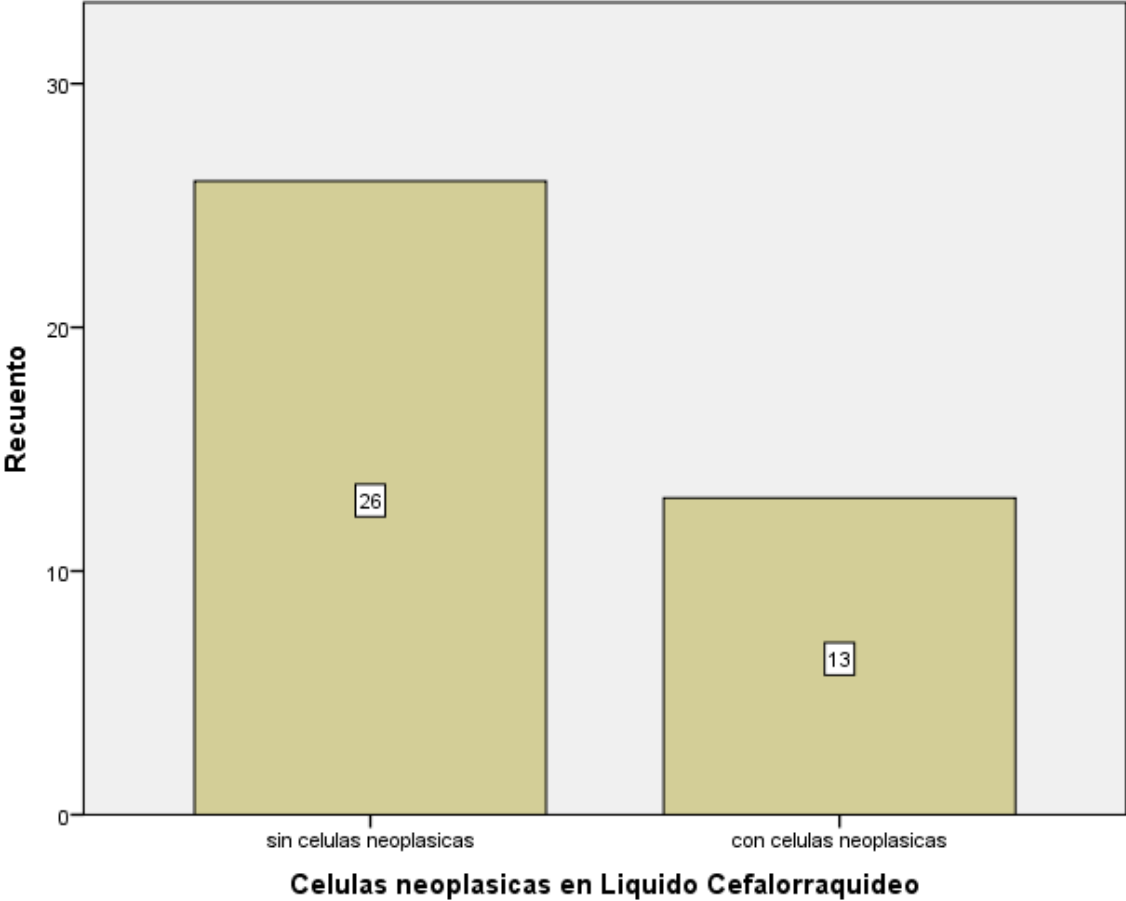
Gráfico número 2. Glucosa en liquido cefalorraquídeo



Características citológicas del líquido cefalorraquídeo

Se documentó infiltración linfomatosa en el estudio citológico de 13 pacientes (Ver gráfico número 3)

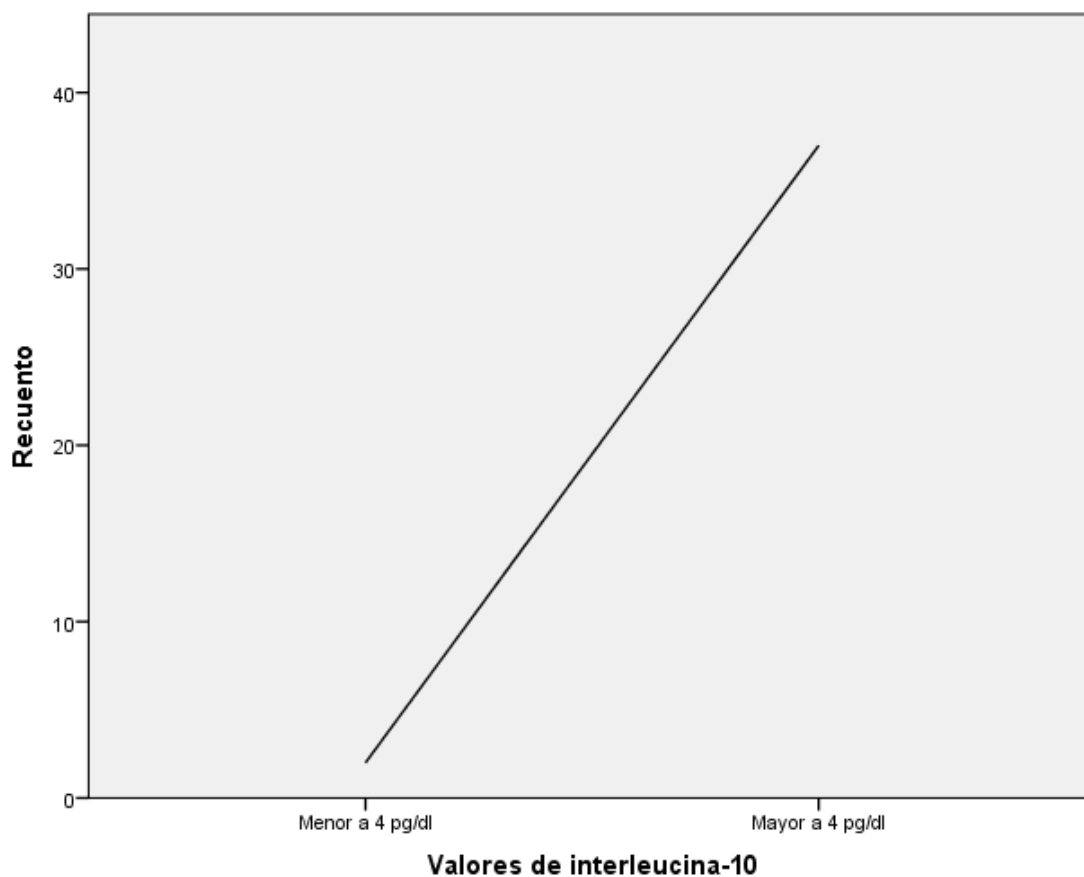
Gráfico número 3. Citología del liquido cefalorraquídeo



Niveles de interleucina-10 en liquido cefalorraquideo

En relación a los valores de interleucina 10, se encontró que el promedio de IL 10 fue de 84 pg/dl (DE 60 pg/dl), con un rango mínimo de 2 y un rango máximo de 210, encontrándose por arriba de 4 pg/dl en 37 de los pacientes, representando el 94.8% de los pacientes. (Ver Gráfico número 4)

Gráfico número 4. Niveles de interleucina-10 en LCR



Fuente: Elaboración propia.

DISCUSION

En relación al número total de pacientes incluidos en el estudio, encontramos a un total de 39 pacientes, una muestra significativa considerando la prevalencia de esta patología. Como se observa en la literatura, la edad de presentación es en promedio los 62 años, en nuestro estudio encontramos en promedio 49 años, con una desviación estandar de 15.8 años, esto es de relevancia para nuestra población Mexicana. En nuestro estudio, de los 39 pacientes que se incluyeron, 22 de ellos (56.4%) fueron hombres, esto está en estrecha relación con lo reportado en la literatura, donde se reporta en un 58% en hombres, se encontró como hallazgo en 29 pacientes, hiperproteíorraquia representando el 74.4%, también descrito en la literatura. De igual manera el número de pacientes con infiltrado linfomatoso correspondió a 13 pacientes con un 33.7%, una cifra discordante en relación a lo reportado en la literatura.

En todos los pacientes se detectó interleucina 10, en LCR, comparando con series reportadas en la literatura encontramos que en nuestro estudio el 94.8% de los pacientes se encontraron por arriba del límite normal (4 pg/dl).

CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos en nuestro estudio se asemejan en algunas series reportadas previamente, se corrobora lo reportado por algunos autores como es la elevación de este biomarcador en pacientes que cuentan con el diagnóstico de linfoma primario del Sistema nervioso central. La determinación de IL 10 es una herramienta diagnóstica menos invasiva que puede permitir el diagnóstico de LPSNC, siendo una alternativa en los casos donde el diagnóstico no es claro o que la biopsia sea riesgosa o el resultado histopatológico no sea concluyente. Sin embargo, es necesario determinarla en otras patologías para evaluar su sensibilidad y especificidad en nuestra población.

Referencias

- 1.- Manuel Montesinos-Rogen, et al. Primary lymphoma of the central nervous system. *Blood*, 2009; Vol 113 No. 1
2. - Olson JE, Janney CA, Rao RD, Cerhan JR, Kurtin PJ, Schiff D, Kaplan RS, O'Neill BP (2002) The continuing increase in the incidence of primary central nervous system non-Hodgkin lymphoma: a surveillance, epidemiology, and end results analysis. *Cancer* 95:1504–1510
3. - Primary brain and central nervous system tumours diagnosed in the United States in 2004-2007. Hinsdale (IL): CBTRUS; 2011
- 4.- Priscilla K. Brastianos, MD, Tracy T. Batchelor, et al. Primary Central Nervous System Lymphoma. *Hematol Oncol Clin N Am* 26 (2012) 897-916.
- 5.- Bergner N, Monsef I, et al. Role of chemotherapy additional to high-dose methotrexate for primary central nervous system lymphoma, *Cochrane Database of systematic reviews* 2012, Issue 11. Art. No.: CD009355.
- 6.- Ferreri AJ, Reni M, et al. A multicentric study of treatment of primary CNS lymphoma. *Neurology* 2002; 58(10): 1513-20.
7. - Batchelor TT, et al. Primary CNS lymphoma. *Journal of Clinical Oncology* 2006; 24(8): 1281-8.
8. - Rubenstein JL, Fridlyand J, et al. Gene expression and angiotropism in primary CNS lymphoma. *Blood* 2006; 107(9):3716-23
9. - Bataille B, Delwail, et al. Primary intracerebral malignant lymphoma: report of 248 cases. *J Neurosurg* 2000; 92(2):261-6.
- 10.- Flanagan EP, O'Neill BP, et al. Primary intramedullary spinal cord lymphoma. *Neurology* 2011; 77(8): 784-91
- 11.- Abrey LE, Ben-Porat L, et al. Primary central nervous system lymphoma: the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center prognostic model. *J Clin Oncol* 2006; 24(36):5711-5
- 12.- Sasayama T, Nakamizo S, Nishihara M, Kawamura A, Tanaka H, Mizukawa K, Miyake S, Taniguchi M, Hosoda K, Kohmura E (2012) Cerebrospinal fluid interleukin-10 is a potentially useful biomarker in immunocompetent primary central nervous system lymphoma (PCNSL). *Neuro Oncol* 14:368–380
- 13.- Rubenstein JL, Wong VS, Kadoch C, Gao HX, Barajas R, Chen L, Josephson SA, Scott B, Douglas V, Maiti M, Kaplan LD, Treseler PA, Cha S, Hwang JH, Cinque P, Cyster JG, Lowell C (2013) CXCL13 plus interleukin 10 is highly specific for the diagnosis of CNS lymphoma. *Blood* 121:4740–4748

14. - DeAngelis LM, Yahalom J, Thaler HT, et al. Combined modality therapy for primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 1992; 10 (4):635-43.
- 15.- O'Brien P, Roos D, Pratt G, et al. Phase II multicenter study of brief single-agent methotrexate followed by irradiation in primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 2000; 18(3):519-26.
- 16.- Bellinzonna M, Roser F, Ostertag H, et al. Surgical removal of primary central nervous system lymphomas (PCNSL) presenting as space occupying lesions: a series of 33 cases. *Eur J Surg Oncol* 2005; 31 (1): 100-5.
17. - Mathew BS, Carson KA, Grossman SA. Initial response to glucocorticoids. *Cancer* 2006; 106(2):383-7.
18. - Nelson DF, Martz KL, Bonner H, et al. Non-Hodgkin's lymphoma of the brain: can high dose, large volume radiation therapy improve survival? Report on a prospective trial by the Radiation therapy oncology Group (RTOG): RTOG 8315. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 23(1):9-17.
19. - Abrey LE, DeAngelis LM, Yahalom J. Long-term survival in primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 1998; 16(3):859-63.
- 20.- Shibamoto Y, Ogino H, Hasegawa M, et al. Results of radiation monotherapy for primary central nervous system lymphoma in the 1990s. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62(3):809-13.
- 21.- Thiel E, Korfel A, Martus P, et al. High-dose methotrexate with or without whole brain radiotherapy for primary CNS lymphoma (G-PCNSL-SG-1):a phase 3, randomized, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2010; 11(11):1036-47.
22. - Mead GM, Bleehen NM, Gregor A, et al. A Medical Research Council randomized trial in patients with primary cerebral non- Hodgkin lymphoma: cerebral radiotherapy with and without cyclophosphamide, doxorubicin, vincristina, and prednisone chemotherapy. *Cancer* 2000; 89(6):1359-70.
- 23.- Glass J, Shustik C, Hochberg FH, et al. Therapy of primary central nervous system lymphoma with pre-irradiation methotrexate, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristina, and dexamethasone (MCHOD). *J Neurooncol* 1996; 30(3):257-65.
- 24.- Herrlinger U, Schabet M, Brugger W, et al. German Cancer Society NeuroOncology Working Group NOA-03 multicenter trial of single-agent high-dose methotrexate for primary central nervous system lymphoma. *Ann Neurol* 2002; 51(2):247-52. 37
25. - Batchelor T, Carson K, O'Neill A, et al. Treatment of primary CNS lymphoma with methotrexate and deferred radiotherapy: a report of NABTT 96-07. *J Clin Oncol* 2003;21(6):1044-9.

26. - Shapiro WR, Young DF, Mehta BM. Methotrexate : distribution in cerebrospinal fluid after intravenous , ventricular and lumbar injections. *N Eng J Med* 1975; 293(4):161-6.
- 27.- Guha- Thakurta N, Damek D, Pollack C, et al. Intravenous methotrexate as initial treatment for primary central nervous system lymphoma: response to therapy and quality of life of patients. *J Neurooncol* 1999; 43(3):259-68.
- 28.- Ferreri AJ, Reni M, Foppoli, et al. High-dose cytarabine plus high-dose methotrexate versus high-dose methotrexate alone in patients with primary CNS lymphoma: a randomised phase 2 trial. *Lancet* 2009; 374(9700):1512-20.
29. - Rubenstein J, Johnson J, Jung S, et al. Intensive chemotherapy and immunotherapy, without brain irradiation, in newly diagnosed patients with primary CNS lymphoma: results of CALGB 50202. *Blood* 2010; 116(abstract: 763).
- 30.- Sandor V, Stark-Vancs V, Pearson D, et al. Phase II trial of chemotherapy alone for primary CNS and intraocular lymphoma. *J Clin Oncol* 1998; 16(9):3000-6.
- 31.- Schlegel U, Pels H, Glasmacher A, et al. Combined systemic and intraventricular chemotherapy in primary CNS lymphoma; a pilot study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 71(1):118-22
32. - Pels H, Schmidt-Wolf IG, Glasmacher A, et al. Primary central nervous system lymphoma: results of a pilot and phase II study of systemic and intraventricular chemotherapy with deferred radiotherapy. *J Clin Oncol* 2003; 21(24):4489-95
33. - Ferreri AJ, Reni M, Pasini F, et al. A multicenter study of treatment of primary CNS lymphoma. *Neurology* 2002;58(10):1513-20.
34. - Khan RB, Shi W, Thaler HT, et al. Is intrathecal methotrexate necessary in the treatment of primary CNS lymphoma? *J Neurooncol* 2002; 58(2):175-8.
- 35.- Ostermann K, Pels H, Kowoll A, et al. Neurologic complications after intrathecal liposomal cytarabine in combination with systemic polychemotherapy in primary CNS lymphoma. *J Neurooncol* 2011; 103(3):635-40.
36. - Lilyana Angelov, Nancy D. Doolittle, Dale F, Kraemer, et al. Blood- Brain Barrier Disruption and Intra-Arterial Methotrexate- Based Therapy for newly diagnosed primary CNS Lymphoma: A Multi-Institutional Experience. *J Clin Oncol*; 27(21):3503- 09. 38
- 37.- Illerhaus G, Marks R, Ihorst G, et al. High-dose chemotherapy with autologous stem-cell transplantation and hyperfractionated radiotherapy as first-line treatment of primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 2006; 24(24):3865-70.
- 38.- Illerhaus G, Muller F, Feuerhake F, et al. High-dose chemotherapy and autologous stem-cell transplantation without consolidating radiotherapy as first-line treatment for primary lymphoma of the central nervous system. *Haematologica* 2008; 93(1):147-8.

39. - Panageas KS, Elkin EB, Ben- Porat L, et al. Patterns of treatment in older adults with primary central nervous system lymphoma. *Cancer* 2007; 110(6):1338-44.
- 40.- Freilich RJ, Delattre JY, Monjour A, et al. Chemotherapy without radiation therapy as initial treatment for primary CNS lymphoma in older patients. *Neurology* 1996; 46(2):435-9.
41. - Ney DE, Reiner AS, Panageas KS, et al. Characteristics and outcomes of elderly patients with primary central nervous system lymphoma: the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. *Cancer* 2010; 116 (19):4605-12.
- 42.- Fritsch K, Kasenda B, Hader C, et al. Immunochemotherapy with Rituximab , methotrexate, procarbazine, and lomustine for primary CNS lymphoma (PCNSL) in the elderly. *Ann Oncol* 2011; 22 (9):2080-5.
- 43.- Batchelor TT, Grossman SA, Mikkelsen T, et al, Rituximab monotherapy for patients with recurrent primary CNS lymphoma. *Neurology* 2011; 76(10):929-30
- 44.- Rubenstein JL, Fridlyand J, Abrey L, et al, Phase I study of intraventricular administration of Rituximab in patients with recurrent CNS and intraocular lymphoma. *J Clin Oncol* 2007; 25(11):1350-6.
- 45.- Fischer L, Thiel E, Klasen HA, et al. Prospective trial on topotecan salvage Therapy in primary CNS lymphoma. *Ann Oncol* 2006; 17(7):1141-5.
- 46.- Reni M, Zaja F, Mason W, et al. Temozolomide as salvage treatment in primary brain lymphomas. *Br J Cancer* 2007; 96(6):864-7
- 47.- Enting RH, Demopoulos A, DeAngelis LM, et al. Salvage therapy for primary CNS lymphoma with combination of rituximab and temozolomide. *Neurology* 2004; 62(5):901-3
48. - Herrlinger U, Brugger W, Bamberg M, et al. PCV salvage chemotherapy for recurrent primary CNS lymphoma. *Neurology* 2000; 54(8):1707-8. 39
49. - Plotkin SR, Betensky RA, Hochberg FH, et al. Treatment of relapsed central nervous system lymphoma with high-dose methotrexate. *Clin Cancer Res* 2004; 10(17):5643-6.
50. - Hottinger AF, DeAngelis LM, Yahalom J, et al. Salvage whole brain radiotherapy for recurrent or refractory primary CNS lymphoma. *Neurology* 2007; 69(11):1178-82.
- 51.- Soussain C, Hoang-Xuan K, Taillandier L, et al. Intensive chemotherapy followed by hematopoietic stem-cell rescue for refractory and recurrent primary CNS and intraocular lymphoma: Société Française de Greffe de Moëlle OsseuseThérapie Cellulaire. *J Clin Oncol* 2008; 26(15):2512-8.

14) APÉDICE 1: CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

NOMBRE DEL PACIENTE _____	FECHA _____	HORA _____
Paterno Materno Nombre(s)	dd/mm/año	24hrs
REGISTRO _____	SERVICIO _____	SEXO _____ EDAD _____
FECHA EN LA QUE SE REALIZARÁ EL PROCEDIMIENTO _____		

NOMBRE DEL REPRESENTANTE LEGAL _____	PARENTESCO _____
Yo _____, en pleno uso de mis facultades mentales y en mi	

calidad de paciente, o representante legal de éste.

DECLARO EN FORMA LIBRE Y VOLUNTARIA LO SIGUIENTE:

Con base a mi derecho inalienable de elegir los métodos diagnósticos y terapéuticos a los que me someteré durante mi internamiento acepto que se me realice una **PUNCIÓN LUMBAR**. Se me han detallado los riesgos y posibles complicaciones inherentes de la misma en un lenguaje claro y sencillo. Algunas circunstancias no previstas durante el procedimiento pueden hacer necesaria la utilización de técnicas diferentes de las previamente planeadas, en este caso autorizo que se actúe con arreglo a lo que se considere más conveniente de acuerdo con la ciencia médica y atendiendo al principio de libertad prescriptiva. He tenido ocasión de hacer todas las preguntas relacionadas a la realización de la punción lumbar y se me han respondido en forma clara y concisa. Ponderados los riesgos y las ventajas, he decidido se me realice una punción lumbar y entiendo que este consentimiento puede ser revocado por mi parte en cualquier momento antes de que se lleve a cabo.

La punción lumbar es un procedimiento utilizado para recolectar líquido cefalorraquídeo para determinar la presencia de una enfermedad o lesión, o bien, para administrar medicamentos. También como parte de un estudio de investigación.

Se realiza para:

- recolectar una muestra de líquido cefalorraquídeo para ser analizada en el laboratorio
- medir la presión de líquido en el conducto raquídeo
- remover líquido cefalorraquídeo para disminuir la presión en el conducto raquídeo
- inyectar medicamentos en el líquido cefalorraquídeo
- fluoroscopia

Dentro de sus **BENEFICIOS**, ayuda a los médicos a diagnosticar:

- infecciones bacterianas, micóticas y virales
- sangrado alrededor del cerebro
- cánceres que involucran el cerebro y la médula espinal

- condiciones inflamatorias del sistema nervioso
- es un tratamiento

Los **RIESGOS** de una punción lumbar:

- como es un procedimiento en el cual se penetra la piel conlleva un riesgo de infección.
- existe riesgo de sangrado luego de la punción lumbar.
- en raros casos, luego de una punción lumbar puede ocurrir la compresión o hernia del tronco cerebral debido a la presión intracraneal elevada y a la presencia de un tumor cerebral u otra lesión.

Existen **Alternativas** a este procedimiento. NO () SI () ¿cuáles? _____

NOMBRE DEL PACIENTE _____ FECHA _____ HORA _____

Paterno

Materno

Nombre(s)

dd/mm/año

24hrs

REGISTRO _____

NOMBRE , FIRMA Y CÉDULA DEL MÉDICO QUE OBTIENE EL CONSENTIMIENTO

NOMBRE Y FIRMA DEL PACIENTE/ REPRESENTANTE LEGAL

NOMBRE Y FIRMA TESTIGO 1

NOMBRE Y FIRMA TESTIGO 2