



**UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS  
CARRERA DE MEDICINA**

**TEMA:**

**Complicaciones neurológicas en pacientes y con Leucemia  
Linfoblástica Aguda del Hospital Francisco Icaza Bustamante en el  
periodo 2017-2022.**

**AUTOR:**

Reyes Di Luca Alberto Andrés

**Trabajo de titulación previo a la obtención del título de**

**MÉDICO**

**TUTOR:**

Soria Segarra Carmen Gabriela

**Guayaquil, Ecuador**

**2 de mayo del 2023**



UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL  
**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS**  
**CARRERA DE MEDICINA**

**CERTIFICACIÓN**

Certificamos que el presente trabajo de titulación, fue realizado en su totalidad por **Reyes Di Luca Alberto Andrés**, como requerimiento para la obtención del título de **MÉDICO**

**TUTORA**

0908858798  
CARMEN  
GABRIELA SORIA  
SEGARRA

Digitally signed by  
0908858798 CARMEN  
GABRIELA SORIA SEGARRA  
Date: 2023.04.27 04:30:15  
-05'00'

f. \_\_\_\_\_

**SORIA SEGARRA, CARMEN GABRIELA**

**DIRECTOR DE LA CARRERA**

f. \_\_\_\_\_

**Aguirre Martinez Juan Luis**

**Guayaquil, 2 de mayo del 2023**



UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS  
CARRERA DE MEDICINA**

### **DECLARACIÓN DE RESPONSABILIDAD**

Yo, **Reyes Di Luca Alberto Andrés**

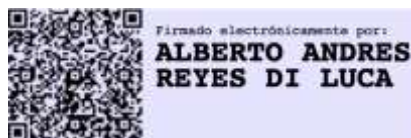
#### **DECLARO QUE:**

El Trabajo de Titulación: **Complicaciones neurológicas en pacientes y con Leucemia Linfoblástica Aguda del Hospital Francisco Icaza Bustamante en el periodo 2017-2022**, previo a la obtención del título de **MÉDICO**, ha sido desarrollado respetando derechos intelectuales de terceros conforme las citas que constan en el documento, cuyas fuentes se incorporan en las referencias o bibliografías. Consecuentemente este trabajo es de mi total autoría.

En virtud de esta declaración, me responsabilizo del contenido, veracidad y alcance del Trabajo de Titulación referido.

**Guayaquil, 2 de mayo del 2023**

#### **EL AUTOR**



f. \_\_\_\_\_

**Reyes Di Luca Alberto Andrés**



UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL  
**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS**  
**CARRERA DE MEDICINA**

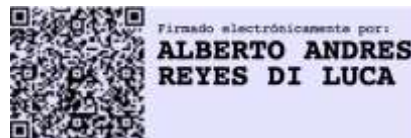
**AUTORIZACIÓN**

Yo, **Reyes Di Luca Alberto Andrés**

Autorizo a la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil a la **publicación** en la biblioteca de la institución del Trabajo de Titulación: **Complicaciones neurológicas en pacientes y con Leucemia Linfoblástica Aguda del Hospital Francisco Icaza Bustamante en el periodo 2017-2022**, cuyo contenido, ideas y criterios son de mi exclusiva responsabilidad y total autoría.

**Guayaquil, 2 de mayo del 2023**

**EL AUTOR:**



f. \_\_\_\_\_

**Reyes Di Luca Alberto Andrés**

# REPORTE URKUND



## Document Information

Analyzed document	TESIS.docx (D163704640)
Submitted	2023-04-12 06:26:00
Submitted by	
Submitter email	areyesdelucca@yahoo.com
Similarity	0%
Analysis address	carmen.soria01.ucsg@analysis.orkund.com

0908858798  
CARMEN GABRIELA  
SORIA SEGARRA

Digitally signed by  
0908858798 CARMEN  
GABRIELA SORIA SEGARRA  
Date: 2023.04.12 04:13:28  
-05'00'

## Sources included in the report

<b>Universidad Católica de Santiago de Guayaquil / TESIS LLA Baquerizo-Tobalina corregido final.docx</b>		
SA	Document TESIS LLA Baquerizo-Tobalina corregido final.docx (D133811437) Submitted by: fuadhuanangaraicoa@gmail.com Receiver: karla.cruz.ucsg@analysis.orkund.com	1
<b>LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA 1.docx</b>		
SA	Document LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA 1.docx (D132720106)	1

## TUTORA

0908858798  
CARMEN  
GABRIELA SORIA  
SEGARRA

Digitally signed by  
0908858798 CARMEN  
GABRIELA SORIA SEGARRA  
Date: 2023.04.27 04:30:15  
-05'00'

f. \_\_\_\_\_

**SORIA SEGARRA, CARMEN GABRIELA**

## **AGRADECIMIENTO**

Agradezco a mis padres por el apoyo incondicional que me han brindado siempre a lo largo de la carrera, incluso en aquellos momentos donde creí que no podría mas ellos me alentaron tuvieron esperanza de que lo lograría.

Agradezco a mi abuelita quien se levantaba todos los días a por las mañanas a hacerme el desayuno preocupado que no me fuera con hambre y por las veces en las que me desvelaba estudiando me preparaba algo.

Agradezco a mi hermano que entre risas y peleas siempre estuvo apoyándome y alentándome durante la carrera.

Agradezco a motita, un ser de luz que me hacía compañía en las largas noches de estudio.

Agradezco a mis amigos y futuros colegas los cuales siempre estuvieron apoyándome para salir adelante junto con sus consejos.

Por último, me quiero agradecer a mí, por haber perseverado y continuado con mis metas junto a los desafíos que se presentaron sin nunca rendirme.

## **DEDICATORIA**

Dedico esta tesis a mis padres, hermano y abuela por el apoyo incondicional que me brindaron al igual que su cariño y formación

Y quiero dedicarme este trabajo a mí, por todos los esfuerzos y sacrificios que hice durante estos años de carrera y por los que se vendrán a futuro como neurólogo.

Sigue adelante, eres grande, arrasaras con todo



**UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS  
CARRERA DE MEDICINA**

**TRIBUNAL DE SUSTENTACIÓN**

f. \_\_\_\_\_

**AGUIRRE MARTINEZ JUAN LUIS**  
DECANO O DIRECTOR DE CARRERA

f. \_\_\_\_\_

**VÁSQUEZ CEDEÑO DIEGO ANTONIO**  
COORDINADOR DEL ÁREA O DOCENTE DE LA CARRERA

f. \_\_\_\_\_

**(NOMBRES Y APELLIDOS)**  
OPONENTE



# ÍNDICE

## Table of Contents

CAPITULO I.....	4
1.1    EL PROBLEMA DE INVESTIGACION .....	4
1.2    OBJETIVOS.....	4
1.2.1    GENERAL .....	4
1.2.2    ESPECÍFICO .....	4
1.3    HIPÓTESIS .....	4
1.4    JUSTIFICACION .....	5
CAPITULO II .....	6
2.    MARCO TEÓRICO.....	6
2.1    DEFINICIÓN .....	6
2.2    EPIDEMIOLOGÍA.....	6
2.3    FACTORES DE RIESGO .....	6
2.4    CLASIFICACIÓN.....	7
2.5    ETIOPATOGENÉISIS .....	7
2.6    CUADRO CLÍNICO .....	9
2.7    COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS .....	11
2.7.1    Enfermedad Cerebrovascular .....	11
2.7.2    Infectocontagiosas.....	13
2.7.3    Neurotoxicidad .....	14
2.7.4    Neuropatía periférica secundaria a quimioterapéuticos .....	19
2.7.5    Encefalopatía posterior reversible (PRES).....	21
2.7.6    Tumores cerebrales secundarios.....	22
2.7.7    Infiltración del SNC .....	22
2.8    DIAGNOSTICO .....	24
2.9    DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.....	27
2.10    PRONÓSTICO .....	27
2.10.1    Riesgo alto .....	27
2.10.2    Riesgo intermedio.....	29
2.10.3    Riesgo bajo .....	29

2.11	TRATAMIENTO .....	30
CAPITULO III .....		37
METODOLOGÍA Y ANALISIS DE RESULTADOS .....		37
3.1	TIPO DE INVESTIGACION .....	37
3.2	TÉCNICAS E INSTRUMENTOS .....	37
3.3	POBLACIÓN DE ESTUDIO .....	37
CAPITULO IV .....		42
4.1	INTERPRETACIÓN DE DATOS ESTADÍSTICOS .....	42
4.2	DISCUSIÓN DE RESULTADOS .....	44
CAPITULO V .....		46
5.1	CONCLUSIONES .....	46
5.2	RECOMENDACIONES .....	47
BIBLIOGRAFÍA .....		48
ANEXOS .....		51

## RESUMEN

Las complicaciones neurológicas en pacientes pediátricos con LLA representa un problema al curso de la enfermedad comprometiendo el pronóstico por discontinuación del tratamiento en casos de neuropatías o neurotoxicidad secundaria a agentes quimioterapéuticos, neuroinfecciones producto del estado de neutropenia, enfermedad cerebrovascular por leucostasis cerebral o trombocitopenia, infiltración del SNC produciendo alteración del estado de conciencia, convulsiones e incluso fallecimiento. **Materiales y métodos:** Se condujo un estudio retrospectivo mediante 280 historias clínicas pediátricas dentro del Hospital Francisco Icaza Bustamante en el área de hemato-oncología con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda en el periodo de mayo 2017 – octubre 2022. Se incluyeron en el estudio aquellos pacientes que presentaron manifestaciones neurológicas durante el curso de su enfermedad, agrupando datos en un archivo en Excel y en IMB SPSS analizando la frecuencia y significancia de las variables. **Resultados:** De las 280 historias clínicas, 78 (27.8%) desarrollaron complicaciones en sistema nervioso, siendo más frecuente en niños con 61 (78.2%) dentro del rango etario 6-10 con frecuencia de 37 (47.4%). Las complicaciones neurológicas fueron 55 (70.5%) infiltración en SNC; 13 (16.7%) polineuropatía inducida por drogas; 7 (9.0%) hemorragia intracerebral; 5 (6.4%) encefalopatía posterior reversible; 3 (3.8%) neurotoxicidad por drogas; 2 (2.8%) enfermedad cerebrovascular isquémica, 2 (2.8%) hematoma subdural agudo, 1 (1.3%) ataque transitorio isquémico y 1 (1.3%) encefalopatía por metotrexato. **Conclusiones:** La complicación neurológica con mayor frecuencia en pacientes con LLA es la infiltración en sistema nervioso cuyos síntomas son muy generales e inespecíficos y en la mayoría de los casos no presentan manifestaciones neurológicas.

**Palabras claves:** LLA, Infiltración SNC, Neuropatía Periférica, Neurotoxicidad, Hiperleucocitosis

## ABSTRACT

**Background:** neurological complications in pediatric patients with ALL represent a problem in the course of the disease, compromising the prognosis due to discontinuation of treatment in cases of neuropathies or neurotoxicity secondary to chemotherapeutic agents, neuroinfections resulting from the state of neutropenia, cerebrovascular disease due to cerebral leukostasis or thrombocytopenia, infiltration of the CNS producing alteration of the state of consciousness, convulsions and even death. **Materials and methods:** A retrospective study was conducted through 280 pediatric medical records within the Francisco Icaza Bustamante Hospital in the hemato-oncology area with a diagnosis of acute lymphoblastic leukemia in the period from May 2017 to October 2022. Those patients were included in the study. who presented neurological manifestations during the course of their disease, grouping data in an Excel file and in IMB SPSS, analyzing the frequency and significance of the variables. **Results:** Of the 280 clinical histories, 78 (27.8%) developed complications in the nervous system, being more frequent in children with 61 (78.2%) within the age range 6-10 with a frequency of 37 (47.4%). Neurological complications were 55 (70.5%) CNS infiltration; 13 (16.7%) drug-induced polyneuropathy; 7 (9.0%) intracerebral hemorrhage; 5 (6.4%) reversible posterior encephalopathy; 3 (3.8%) drug neurotoxicity; 2 (2.8%) ischemic cerebrovascular disease, 2 (2.8%) acute subdural hematoma, 1 (1.3%) transient ischemic attack, and 1 (1.3%) methotrexate encephalopathy. **Conclusions:** The most frequent neurological complication in patients with ALL is infiltration in the nervous system whose symptoms are very general and non-specific and in most cases do not present neurological manifestations.

**Key word:** Acute lymphoblastic leukemia, CNS Infiltration, Peripheral Neuropathy, Neurotoxicity, Hyperleucocytosis,

## INTRODUCCIÓN

La leucemia linfoblástica aguda es la malignidad más común en la edad pediátrica. Se caracteriza por la proliferación clonal a nivel de la médula ósea desde una o varias células hematopoyéticas de estirpe linfoide con arresto de vías de diferenciación y capacidad de proliferación de precursores celulares con infiltración en sangre y sitios extramedulares (1). Las manifestaciones clínicas pueden ser inespecíficas que varían desde síntomas constitucionales hasta fallo medular afectando incluso al sistema nervioso central. La LLA tipo B es la causa más frecuente en niños con un 80% de las leucemias y la LLA tipo T afecta a adolescentes y preadolescentes. Aproximadamente se diagnostican entre 2500-3500 niños con LLA cada año en USA, con una incidencia de 3,4 por cada 100,000 con un pico entre los 2-5 años de edad con predominio en varones (2).

Se diagnostica con la presencia de blastos >25% en médula ósea o en sangre periférica y el estudio de líquido cefalorraquídeo indica si hay infiltración en el sistema nervioso, cuyo compromiso al momento del diagnóstico es de mal pronóstico. Las recaídas en el SNC son motivo de fallo del tratamiento. Los factores de riesgo que indican posible afectación del sistema nervioso al igual que futuras recidivas dependen de las características biológicas de la neoplasia (3).

Las complicaciones neurológicas están asociadas al mismo proceso de leucocitosis y citopenias junto al tratamiento quimioterapéutico volviendo vulnerable al sistema nervioso a eventos cerebrovasculares por estasis de flujo sanguíneo, infecciones, infiltración nerviosa, neurotoxicidad que se encuentra en el 3-20% (4) de niños con leucemia y síndrome de encefalopatía posterior reversible la cual es inducida por medicamentos en este contexto. Los factores pronósticos están conformados por criterios clínicos, biológicos y respuesta al tratamiento (5).

Un estudio con 164 pacientes diagnosticados con leucemia (LLA y LMA) se encontró 8 casos con infiltración del SNC al momento del diagnóstico. Del resto de pacientes, 22 presentaron complicaciones neurológicas en el transcurso del tratamiento correspondiendo un 14% donde la mayoría (43%) las presentó en la fase de inducción, un 13% ocurrieron durante y posterior al TPH (4).

La población latina es más susceptible a padecer este tipo de leucemia que la caucásica. En Ecuador el mayor número de casos es entre las edades de 5-9 años seguido del grupo etario de 15-19 años, de igual manera que la población mundial, afecta predominantemente al sexo masculino. En el año 2018 la tasa de mortalidad fue 2.45 por cada 1000 habitantes. (6)

# **CAPITULO I**

## **1.1 EL PROBLEMA DE INVESTIGACION**

¿Cuál es la prevalencia de las complicaciones neurológicas de la leucemia linfoblástica aguda en pacientes pediátricos del área hemato-oncología del Hospital Francisco Icaza Bustamante en el periodo de mayo 2017 - octubre del 2022?

## **1.2 OBJETIVOS**

### **1.2.1 GENERAL**

- Caracterizar a los pacientes con complicaciones neurológicas leucemia linfoblástica aguda con infiltración del sistema nervioso en pacientes pediátricos del área hemato-oncología del Hospital Francisco Icaza Bustamante en el periodo de mayo-diciembre del 2022

### **1.2.2 ESPECÍFICO**

- Caracterizar la edad más prevalente al momento del diagnóstico
- Caracterizar la complicación más frecuente en el sistema nervioso.
- Evaluar las manifestaciones clínicas neurológicas que se presentan con mayor frecuencia en pacientes con infiltración en SNC.
- Describir el subtipo de LLA más frecuente con complicaciones neurológicas
- Evaluar los factores de riesgo para compromiso de infiltración en SNC.
- Medir el género que más se diagnostica

## **1.3 HIPÓTESIS**

Determinar la prevalencia de complicaciones del sistema nervioso en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda en el área de hemato-oncología del hospital Francisco Icaza Bustamante en el periodo de mayo a diciembre del 2022.

## **1.4 JUSTIFICACION**

Por el motivo que el Hospital Francisco Icaza Bustamante no tiene a su alcance datos acerca de la prevalencia de la enfermedad, este trabajo ayudara a conocer el impacto que tienen las complicaciones neurológicas en la población pediátrica con leucemia linfoblástica aguda que acuden a esta casa de salud, informando que tan frecuente se presentan y dando a conocer la importancia del diagnóstico y tratamiento temprano con la finalidad de evitar secuelas neurológicas irreversibles. Este trabajo expondrá las principales manifestaciones clínicas, los tipos de complicaciones en el sistema nervioso más frecuentes junto con los subtipos, características biológicas de la neoplasia y medicamentos con mayor compromiso neurológico.



## **CAPITULO II**

### **2. MARCO TEÓRICO**

#### **2.1 DEFINICIÓN**

La leucemia linfoblástica aguda es una enfermedad clonal maligna de la médula ósea en la cual precursores linfoides inmaduros proliferan y reemplazan el tejido hematopoyético normal a nivel medular causando citopenias e infiltración en otros tejidos (2).

#### **2.2 EPIDEMIOLOGÍA**

La leucemia linfoblástica aguda corresponde a un tercio de todas las malignidades en la edad pediátrica y es el tipo más común de cáncer en niños.

Es cinco veces más común que la leucemia mieloblastica aguda. Las estadísticas de los subtipos de LLA son tipo B 85%, tipo T 10-15% y tipo NK <1% (7).

Este tipo de neoplasia tiene un pico elevado de incidencia entre los 2-5 años, seguido de un segundo pico después de los 50 años. En Estados Unidos, la incidencia en la población latina y caucásica es mayor que en asiáticos y negros (7).

#### **2.3 FACTORES DE RIESGO**

La población pediátrica que padece trisomía 21 tiene un riesgo elevado de 10 a 20 veces superior que la población normal de desarrollar leucemia linfoblastica aguda al igual que mieloblastica (2).

Otros cuadros sindrómicos que también predisponen a dar lugar a esta entidad incluyen la neurofibromatosis tipo 1 que entra dentro del grupo de las rasopatías, anemia de Fanconi en la cual hay anomalías de reparación del ADN y ataxia de Bloom o ataxia-telangiectasica en las que hay alteraciones del ciclo celular. Las mutaciones en las líneas germinales en PAX5, ETV6, and TP53 predisponen al desarrollo de LLA (2).

## 2.4 CLASIFICACIÓN

### OMS

#### LLA-B no especificada (NOS)

#### LLA-B con anomalías genéticas recurrentes

- Cromosoma filadelfia (Ph+); t(9;22)(q34.1; q11.2); BCR::ABL1
- t(v;11q23.3); KMT2A-reordenado
- t(12;21)(p13.2;q22.1); ETV6::RUNX1
- Hiperdiploidia B-ALL/LBL
- Hipodiploidia B-ALL/LBL
- t(5;14) (q31.1;q32.1); IGH::IL3
- t(1;19) (q23;p13.3); TCF3::PBX1
- BCR::ABL1-like (Ph like)
- iAMP21

#### LLA-T

- LLA-T células T precursoras
- LLA células Natural Killer (NK) (7).

## 2.5 ETIOPATOGENESIS

Las células linfoides tienen su origen a partir de células pluripotenciales en la médula ósea; todas se diferencian de células comunes progenitoras linfoides tipo células pro-B, células pre-B y células B maduras. El proceso de linfopoyesis está regulado a través de vías de señalización y factores activados de transcripción. En el caso de la leucemia linfocítica de estripe B, las neoplasias malignas de las células linfoides en etapa precursora B inhiben la diferenciación linfocítica, lo que conduce a una proliferación y supervivencia celular anormalmente malignas. El origen de LLA B reside en una serie de mutaciones a nivel de la célula madre pluripotencial que suele ser seguido de mecanismos de expansión clonal, diferenciación y proliferación celular y disregulación en vías apoptóticas. Todos estos procesos culminan con el reemplazo de celularidad normal por tejido maligno en la médula ósea (8).

Existe un número de vías moleculares que están asociados con la expresión de LLA

TEL-AMIL1 es un gen de fusión el cual se considera una mutación que puede estar presente por años antes de presentar síntomas clínicos, usualmente la mutación toma lugar en útero (8).

Este oncogén actúa en las células madre hematopoyéticas y produce lesiones a nivel de los genes celulares lo cual ya garantiza una predisposición a padecer la enfermedad, junto con algún estímulo externo se activan las vías que conllevan al desarrollo de LLA. Las células leucémicas se mantienen en el estadio pro-B. En resumen, el oncogén TEL-AMIL1 induce expansión y transformación acelerada de las células madre hematopoyéticas (8).

BCR-ABL1, el gen ABL del cromosoma 9 cambia de posición con el gen BCR en el cromosoma 22 para formar el gen de fusión BCR-ABL. Entonces, este nuevo gen de fusión con en el cromosoma 22 es denominado cromosoma filadelfia en el cual, la transcripción del gen BCR-ABL1 tirosina quinasa es la mutación más común en la LLA tipo B. Se considera de mal pronóstico portar este gen de fusión (8).

BCR-ABL da lugar a la formación de GRB2, SOS y GAB2 con la activación de la vía del RAS y el subsecuente reclutamiento del PI3K, que activa a la serina/treonina proteína cinasa disminuyendo la actividad de factores de transcripción y degradando al p27 y activando el mTOR (19,20) (8).

PAX5 es una proteína activadora de células B que codifica factores de transcripción nuclear. Su función es modular la actividad de las células B además influir en el desarrollo, diferenciación, migración y proliferación. El PAX5 interviene en la maduración del estado Pro a células B maduras, por ende, la expresión anormal del PAX-5 puede originar una transformación leucémica en un estado temprano de tumorigenesis (8).

RAS, los pacientes con LLA los cuales presentan mal pronóstico y recaídas usualmente desarrollan mutaciones en las vías del RAS. Este tipo de mutaciones suelen aparecer durante la terapia con quimioterapia y están presentes en aquellos clones de células leucémicas recaídas. La activación del RAS en las células neoplásicas altera la eficacia del tratamiento con los fármacos de tipo glucocorticoides o antraciclinas. Por lo general esta mutación desempeña un crecimiento incontrolable a nivel celular (8).

PI3K interviene en la proliferación por medio de la expresión de proteínas que la modulan y la supervivencia celular. La vía de señalización del PI3K/Akt es activada en varios tipos de neoplasias líquidas como en la LLA de células B precursoras. Por medio de esta vía a nivel de las células estromales de la medula, además de influir en su proliferación actúa desarrollando resistencia al tratamiento quimioterapéutico (8).

La LLA-T se origina de varios procesos a través de la acumulación de alteraciones genéticas que afectan vías de supresión tumoral las cuales terminan siendo responsables de la proliferación, supervivencia y diferenciación celular.

Los pasos moleculares que intervienen en el desarrollo de la LLA-T son: desregulación de transcripción de oncogenes supresores, señalización del NOTCH1, desregulación del ciclo celular, señalización de quinasas, desregulación epigenética, disfunción ribosomal y alteración en la expresión ARNm oncogénico (9).

Las translocaciones cromosómicas de factores de transcripción oncogénicos a regiones reguladoras de receptores de células T (TCR) es característica en la LLA-T. El 50% porta translocaciones en 14q11 y 7q34 (9).

## **2.6 CUADRO CLÍNICO**

El cuadro clínico suele ser un poco inespecífico y puede ser confundido con otras patologías pediátricas (10).

Los síntomas son explicados por la infiltración de las células blásticas en la médula ósea dando lugar a insuficiencia medular, sistema linfático y sitios extramedulares (10).

Dentro de las manifestaciones más comunes al momento de la presentación con LLA son:

- Organomegalia la cual incluye hepatomegalia y/o esplenomegalia, esto suele manifestarse con anorexia, pérdida de peso, distensión o dolor abdominal (2).
- Linfadenopatía está presente en casi la mitad de niños con LLA, usualmente no responde con antibióticos. La característica típica en este cuadro es

nódulos no dolorosos a la palpación, firmes, gomosos y matidez a la percusión (7).

- Fiebre puede ser causada por un cuadro infeccioso o representa un síntoma constitucional de la misma leucemia.
- Alteraciones hematológicas son hallazgos frecuentes con la aparición inusual de petequias y purpuras que corresponden al estado de plaquetopenia, de igual manera los síntomas de anemia se reportan en más de la mitad de la población pediátrica con palidez, fatiga, letargia, taquicardia y disnea de esfuerzo. Los leucocitos pueden estar disminuidos, normales o aumentados. Se comporta como un síndrome aplásico (7).
- Dolor musculoesquelético a nivel de las extremidades o articulaciones. Este dolor es predominante en miembros inferiores cuya localización e intensidad es variable que incluso puede imitar a una fractura siendo de tipo invalidante. El dolor incluso puede llegar a ser de carácter nocturno que despierta al niño y la intensidad (2).

Las manifestaciones menos comunes son:

- Dolor de cabeza, no es un síntoma muy común pero cuando hay infiltración en el sistema nervioso, se presenta como cefalea, vomito, letargia, rigidez nuchal y raramente hay compromiso de pares craneales. Todos los niños deben realizarse punción lumbar diagnóstica/terapéutica al inicio del tratamiento sin importar si hay hallazgos neurológicos o no (7).
- Agrandamiento testicular es raro que se presente, pero el agrandamiento unilateral testicular indoloro puede ser un signo de LLA. Sin embargo, se puede observar en el 10% de niños con recaída (2).
- Masa mediastinal está mucho más asociado con LLA-T y puede causar síndrome de vena cava superior, el cual se manifiesta como dolor, disfagia, disnea o inflamación del cuello, cara y miembros superiores debido a la obstrucción de este vaso. El distrés respiratorio se origina por la compresión de la masa en la tráquea (7).

Pueden existir manifestaciones asociadas a síndrome de leucostasis que se lo asocia a leucocitosis  $>100$  g/l en LMA y  $>400$  g/l en LLA: (2)

- Leucostasis pulmonar que se comporta con hipoxia, dificultad respiratoria y muestra apariencia de neumopatía alveolointersticial en radiografía pulmonar
- Leucostasis cerebral se presenta por convulsiones, trastornos de conciencia, ataxia, nistagmo y trastornos sensoriales; la complicación más severa que puede ocurrir es hemorragia intracerebral
- Priapismo (2)

## **2.7 COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS**

La respuesta al tratamiento de la LLA alcanza a un 80% de éxito, siendo la terapia profiláctica de sistema nervioso central el pilar fundamental. Esta terapia incluye el uso intratecal de metrotexato, dosis altas de quimioterapia, radioterapia o la combinación de estas (11), pudiendo causar efectos adversos que comprometen el cuadro clínico del paciente.

Las alteraciones neurológicas agudas ocurren aproximadamente en un 10% de los casos de LLA, siendo la mayoría durante la fase de inducción. El pronóstico va a depender de la naturaleza de la injuria (12).

La detección y tratamiento óptimo y rápido puede prevenir secuelas neurológicas permanentes (12).

Las complicaciones neurológicas se las pueden clasificar en 2 categorías

- Infiltración del SNC
- Complicaciones propias de la enfermedad/tratamiento

### **2.7.1 Enfermedad Cerebrovascular**

- **Isquémico**

La leucemia suele estar asociada a un proceso de leucocitosis, trombocitopenia, coagulopatías y a veces con estados de sepsis. Estos procesos crean estasis del flujo sanguíneo a causa de la gran cantidad de células presentes en las arteriolas de menor tamaño, lo que produce daño vascular pudiendo progresar a hemorragia masiva o trombosis (11, 5).

Asimismo, la terapia se ha asociado con complicaciones cerebrovasculares, algunas de las cuales fueron los glucocorticoides y la L-asparginasa, siendo esta última provocando una reducción de las proteínas plasmáticas asociadas al proceso de coagulación y la fibrinólisis, haciendo que esta sustancia se asocie tanto a la trombosis como al sangrado (11, 5).

Las manifestaciones clínicas varían acorde con la fase de tratamiento y las características del paciente, que puede presentarse como un dolor de cabeza leve, que progresa a un déficit neurológico, convulsiones, alteraciones sensoriales y pérdida del conocimiento (5).

- **Hemorrágico**

Esta complicación es una de las más comunes en pacientes con leucemia aguda de cualquier tipo y ocurre principalmente en individuos con leucemia mieloide aguda (LMA), particularmente el subtipo promielocitos, que es la principal causa de muerte en estos individuos. Por lo general, estos problemas ocurren al principio o durante la terapia de inducción debido a trombocitopenia y coagulopatía. Algunos de los factores de riesgo documentados incluyen el género femenino, la presencia de trombocitopenia, tiempo de protrombina prolongado y estado de hiperleucocitosis, también se destaca el tratamiento con L-asparginasa (5).

La HIC ocurre más comúnmente en los supratentoriales, pero también puede afectar los ganglios basales, el cerebelo y el tronco encefálico, los cuales pueden verse afectados al mismo tiempo. Las hemorragias corticales son las más comunes y no solo pueden afectar la región parietal, sino que también pueden causar sangrado subaracnoideo, subdural y epidural, estas consecuencias se asocian con muerte prematura (11, 5).

Las manifestaciones clínicas están relacionadas con la región cerebral afectada, la presencia de déficits neurológicos focales, convulsiones y alteración de la conciencia. El inicio de los estudios debe empezarse con tomografía computarizada permitiendo la detección del sitio afectado y la elección de un tratamiento específico como neurocirugía si es necesario, la reducción estrictamente controlada de los blastos leucémicos circulantes y la corrección adecuada de la coagulopatía deben ser tratamientos apropiados para evitar este resultado indeseable y como resolución preventiva (5).

### **2.7.2 Infectocontagiosas**

La patología per se y la terapia pueden provocar neutropenia e inmunosupresión, estos y otros factores como mal estado nutricional, hospitalización prolongada, colocación de catéter, mucositis, etc. ponen en riesgo al paciente pediátrico a que sea infectado por distintos organismos los cuales en su mayoría no son piógenos como hongos (*Aspergillus* y *Cándida*), micobacterias, virus o parásitos (5).

Los microbios pueden invadir el parénquima cerebral (focal o difuso), las meninges o el espacio extraaxial. Los signos y síntomas de infección del SNC pueden ser sutiles en un huésped inmunocomprometido debido a una respuesta inflamatoria reducida; Sin embargo, la enfermedad está más diseminada y es resistente a la terapia, lo que requiere un tratamiento agresivo. La clínica que pueden manifestar son dolores de cabeza, convulsiones, alteraciones sensoriales, déficits neurológicos focales, etc (5).

Las infecciones del SNC ocurren en un número significativo de pacientes hematooncológicos pediátricos y contribuyen significativamente a la morbilidad y mortalidad. Los niños y adolescentes con cáncer, en particular aquellos con trastornos hematológicos, a menudo presentan inmunodepresión aguda con defectos en los componentes anatómicos y funcionales (humorales y celulares) de la respuesta inmunitaria (5).

De manera similar, la atención y cuidados de apoyo excepcional mantiene a los pacientes pediátricos vivos por más tiempo y aumenta la probabilidad de colonización con patógenos atípicos o resistentes a múltiples fármacos. Estas infecciones a menudo son causadas por organismos oportunistas y se han hallado muchos patógenos causantes, incluidas bacterias, hongos, virus y protozoos. Dado que los síntomas neurológicos están asociados con una infección específica del sistema nervioso central, se requiere un mayor nivel de conciencia. En el paciente inmunocompetente, las infecciones del sistema nervioso central generalmente se las categorizan como meningitis, encefalitis y encefalitis/formación de abscesos; por otro lado, las respuestas inflamatorias reducidas en pacientes inmunodeprimidos pueden provocar solo síntomas leves (5).

Los pacientes neutropénicos con frecuencia están asociados con infecciones del SNC bacterianas, fúngicas y virales. Los parámetros normales del LCR cambian a menudo de forma inespecífica. La falta de inmunidad celular tipo T y la actividad de los macrófagos ponen en riesgo a desarrollar toxoplasmosis cerebral. Los estudios de



diagnóstico apropiadas incluyen neuroimagen, examen del LCF y, en casos de lesiones focales por *Aspergillus* o *Toxoplasma*, se debe realizar una biopsia de la lesión (5).

### **2.7.3 Neurotoxicidad**

Las dos complicaciones más frecuentes de neurotoxicidad por fármacos quimioterapéuticos son la meningitis aséptica también conocida como meningitis química o aracnoiditis y la leucoencefalopatía (LE). La LE se debe a una alteración de la barrera hematoencefálica, particularmente si el paciente también recibe radioterapia. La irritación meníngea generalmente ocurre dentro de las 12 a 24 horas posteriores a la administración intratecal (5). Es una enfermedad autolimitada, pero rara vez progresa a encefalopatía o mielopatía. LE también puede ocurrir después de la administración intravenosa del fármaco, las dosis más altas y los ciclos de tratamiento más prolongados aumentan el riesgo de esta complicación. También es principalmente un efecto secundario reversible. Se puede observar una toxicidad similar con el arabinósido de citosina, clínicamente el paciente tiene un déficit neurológico agudo (5).

Dentro de los agentes citorreductores que se han reportado este tipo de eventos son metotrexato, fludarabina, citarabina, blinatumomab e ifosfamida (11).

Se ha reportado casos de encefalopatía por metotrexato, la cual se puede manifestar por convulsiones focales, hemiparesia ipsilateral, parálisis de nervio facial y ataxia (12), al igual que trombosis de seno venoso cerebral, síndromes convulsivos y síndrome parecido a ictus relacionado con metotrexato (metotrexato-SLS) (13).

- **Neurotoxicidad por metotrexato**

Se define el metotrexato-SLS como una neurotoxicidad que ocurre dentro de 21 días de terapia intravenosa o intratecal del fármaco con clínica específica y hallazgos radiológicos excluyendo otras posibles causas. Dentro de los factores de riesgo se incluye edad >10 años, etnia hispana, elevación de aspartato transaminasa durante la inducción/consolidación (13).

Para sospecharse en SLS-metotrexato debe cumplirse 3 premisas

1. Nuevo inicio de 1 o varias paresias o plejías; alteración en los movimientos o paresia bilateral; afasia o disartria; estado mental alterado; o convulsiones con al menos uno de los síntomas antes citados.

2. Cambios en la sustancia blanca que indiquen leucoencefalopatía en RM o un cuadro clínico alternante de mejoría y declive que se resuelve dentro de una semana.
3. No otra causa aparente.

La leucoencefalopatía o los cambios en la sustancia blanca son los hallazgos usuales en la RM de neurotoxicidad por metotrexato. La secuencia de difusión es la modalidad más sensible durante la fase aguda y muestra gran difusión de agua en zonas cerebrales que corresponde con clínica neurológica. Los cambios en difusión pueden ser transitorios, por ende, un RM negativa no excluye el diagnóstico de neurotoxicidad. En cambio, las hiperintensidades en T2 y FLAIR pueden persistir y evolucionar con el tiempo, por lo que no se recomienda esperar a que los estudios de imagen por RM salgan negativos para reinstaurar la terapia con metotrexato (13).

Este fármaco es un fármaco crucial para evitar la recaída de SNC por leucemia, por ende, es importante reinstaurarlo al protocolo de tratamiento una vez resuelto el cuadro neurológico que usualmente es de 7 días (13).

El reemplazo del metotrexato intratecal con citarabina con o sin hidrocortisona puede considerarse como opción temporal por 1 o 2 dosis, con la reincorporación del metotrexato lo más pronto posible. Los rescates con leucovorina con dos dosis sistémicas de  $5\text{mg}/\text{m}^2/\text{dosis}$  a las 24h después de volver a usar metotrexato intratecal es de importancia para tratar de minimizar los episodios de recurrencia de neurotoxicidad (13).

Aquellos pacientes con episodios de convulsiones recurrentes pueden tolerar la terapia con metotrexato bajo el uso de anticonvulsivantes durante el resto del tratamiento. Se recomienda precaución ya que ha habido casos reportados de pacientes con mal pronóstico neurológico después de repetidos episodios de neurotoxicidad por metotrexato. En estos casos raros en los que no hay recuperación dentro del rango límite de tiempo esperado, se requerirá de manera individualizada cambiar los agentes de la terapia de profilaxis del SNC basado en el riesgo del paciente de que ocurra recaída por infiltración del sistema nervioso (13).

La suspensión del uso del metotrexato para la profilaxis y terapia dirigida a SNC después de un episodio de neurotoxicidad está demostrado que aumenta el riesgo de recaída a nivel nervioso por un estudio de cohorte australiano de 1251 pacientes

pediátricos demostrando un 89% de pacientes con 5 años de evento libre de recaída SNC en aquellos que se discontinuó permanentemente la terapia y fue sustituido por otro medicamento después de un episodio sintomático de neurotoxicidad, comparado con un 95% de evento libre de recaída en aquellos pacientes que continuaron las dosis de metotrexato prescrito en el protocolo (13).

El manejo de la neurotoxicidad es administrar medidas de soporte durante la fase aguda como el uso de anticonvulsivantes si lo amerita por crisis recurrentes. Los síntomas fluctúan por lo que se debe de mantener en vigilancia neurológica. En caso de necesitar estudios de imagen por deterioro neurológico o síntomas de HIC se deben de realizar para descartar posible sangrado cerebral. Los estudios de LCR solo están indicados si el paciente se encuentra febril y sospecha de neuroinfección. Los casos severos deben ser tratados en unidad de cuidados intensivos por el alto riesgo de intubación endotraqueal y ventilación mecánica (13).

- **Síndrome de neurotoxicidad asociado a células inmunoefectoras**

La neurotoxicidad es más frecuente con las nuevas inmunoterapias. Se creó el sistema de clasificación uniforme para el síndrome de neurotoxicidad asociado a células inmunoefectoras (ICANS) y algoritmos para el manejo basado en la severidad. ICANS de bajo grado usualmente se resuelve dentro de algunos días con medidas de soporte, mientras que un ICANS severo requiere medidas multidisciplinarias en unidad de cuidados intensivos por convulsiones que amenazan la vida y edema cerebral. Dentro de las intervenciones farmacológicas se incluye anticonvulsivantes y corticoides para disminuir la neuroinflamación (13).

ICANS se define como un desorden caracterizado por procesos patológicos que involucran al SNC después de cualquier inmunoterapia que resulte en la activación o reclutamiento de células T endógenas o infundidas. En el caso de la terapia con CD19 CAR T, neurotoxicidad de todos los grados se ha reportado en un 64%. Usualmente los síntomas empiezan en la primera semana post infusión en el 90% de pacientes, después del inicio de síndrome de liberación de citoquinas (CRS). El ICANS sin CRS tiene menos manifestaciones severas. Normalmente, los síntomas neurológicos son transitorios y se resuelven en 5 a 11 días, pero pueden llegar hasta 8 semanas (14).

Los síntomas tempranos de ICANS incluyen disfasia expresiva, temblor y disfagia que pueden progresar a convulsiones, disminución del nivel de conciencia, encefalopatía y coma. El edema cerebral es una de las complicaciones más severas del ICANS. Los factores de riesgo son afectación de alto grado en médula ósea y déficits neurológicos preexistentes; mientras que los factores de riesgo post infusión son CRS de alto grado, marcadores inflamatorios como fiebre y elevación de ferritina, y niveles altos de citoquinas específicas como IL2, IL6, IL10, IL15 (14).

De forma inicial para evaluar el ICANS, debe de identificarse el grado de encefalopatía que tiene el paciente mediante la escala de encefalopatía asociada células inmuno-efectoras (ICE) (ver Anexo 1). Esta se puntúa de 1-10 donde la puntuación máxima es ausencia de alteración mientras que 0 indica disminución severa del estado de conciencia (14).

Una vez que se haya evaluado el grado de encefalopatía, se deben analizar 4 síntomas más que son el nivel de conciencia, motor, convulsiones y signos de HIC (14).

La neurotoxicidad se valora acorde con la sintomatología del paciente de mayor gravedad que no se le encuentre otra causa. Si se lo cataloga como grado 0, indica que no hay alteraciones en el ICE con lo que se concluye que hay 10 puntos en esa escala (ver Anexo 2). En el caso de un paciente con ICE 0 se lo puede estudiar como grado 3 solo si está despierto, y se lo atribuye a un grado 4 si se encuentra inconsciente (14).

Si el paciente sufre de una sola crisis convulsiva, subclínica o clínica, pero con recuperación del nivel de conciencia se lo asignara a un grado 3 y en caso de no recobrar la conciencia será un grado 4 (14).

El ICANS representa una serie de manifestaciones clínicas que involucra desde cuadros leves hasta síntomas letales que amenacen la vida los cuales deben ser reconocidos precozmente para su pronto manejo (14).

El manejo es multidisciplinario y no existe un tratamiento específico para el ICANS. La terapia consiste en la administración de corticoesteroides, en los pacientes con grado 1-3 son tratados con dexametasona mientras que aquellos con grado 4 se usa metilprednisolona a dosis elevadas. Los corticoides deben mantenerse hasta que haya resolución neurológica completa.

Aquellos pacientes con edema cerebral difuso se recomienda recibir corticoesteroides a dosis elevadas, además de agregar medidas para disminuir la PIC con soluciones hipertónicas y manitol (14).

- **Neurotoxicidad por blinatumomab**

El manejo y la evaluación es similar que el ICANS, los síntomas usuales son temblores, somnolencia, mareo, confusión y encefalopatía

El blinatumomab tiene una vida media de eliminación muy corta de aproximadamente 1.25 horas, y la mayoría de las intoxicaciones se resuelven al interrumpir la infusión e inicio de dexametasona. Debe de suspenderse la terapia de infusión en caso de cualquier convulsión y grado 3 o 4 de neurotoxicidad sin convulsiones. Se suspende de forma permanente si se manifiestan más de 1 convulsión, grado 4 de neurotoxicidad o si la recuperación neurológica tarda más de 7 días (13).

Blinatumomab puede ser reincorporado al tratamiento con un tercio de la dosis estándar con pre medicación de dexametasona después de mejoría  $\leq 1$  y un mínimo de 3 días. Si no hay recurrencia de neurotoxicidad, se puede aumentar su dosis estándar después de 7 días (13).

- **Neurotoxicidad inducida por L-asparginasa**

La asparginasa tiene como función la descomposición de L-aspargina a ácido L-aspartico y amonio, lo que resulta en la disminución de la síntesis de proteínas y apoptosis de las células leucémicas que son incapaces de sintetizar L-aspargina.

El mecanismo de la neurotoxicidad de la L-asparginasa resulta la separación del aspartato y glutamina en ácido aspartico, ácido glutámico y niveles aumentados de amonio (15).

La estimulación excesiva del receptor NMDA puede causar muerte celular en las neuronas, resultando en una entrada masiva del calcio al espacio intracelular y apoptosis

La incidencia de la hipersensibilidad y toxicidad es la mucho mayor durante la fase de consolidación y reinducción, sin embargo, los riesgos son muchos más altos en aquellos pacientes que hayan sido expuestos a asparginasa en terapias previas. El

diagnostico se mantiene con dificultad debido a la inespecificidad de los síntomas y a la variedad de agentes antineoplásicos que se usan durante la terapia (15).

La neurotoxicidad causada por L-asparginasa puede ocasionar hemorragia cerebral, trombosis, edema parenquimatosos e hiperamonemia. La complicación más común en sistema nervioso es la trombosis que sucede en un 3-15% de los casos y la incidencia de hemorragia se estima un 2%, pero la que mayor riesgo tiene de comprometer la vida del paciente es la leucoencefalopatía tóxica causada por daño en la sustancia blanca. Se manifiesta por alteración de la personalidad y memoria en casos leves y en los severos ocurre coma y muerte cerebral (15).

Se recomienda que incluso con síntomas neurológicos leves, se realice estudios de imágenes y en caso de que el diagnóstico de neurotoxicidad se haya hecho, el tratamiento con L-asparginasa debe discontinuarse (15).

La hiperamonemia causada por el catabolismo de la aspargina por L-asparginada aumenta estos niveles lo cual es tóxico para el cerebro y causa depresión general del SNC. El tratamiento tiene como objetivo disminuir la concentración de glutamina y consecuentemente la hiperamonemia, además de reducir los ingresos proteicos y la administración de lactulosa para reducir la producción intestinal de amonio (15).

#### **2.7.4 Neuropatía periférica secundaria a quimioterapéuticos**

La neuropatía periférica inducida por agentes quimioterapéuticos es una de las complicaciones más comunes dentro del tratamiento neoplásico. La evolución de la enfermedad y su pronóstico es variable ya que dependerá de diversos factores como el tipo de droga, la dosis, el número de ciclos, si hay alguna neuropatía previa existente, combinación con otros fármacos que potencien el efecto neurotóxico, alteración de la función hepática y renal (16).

La importancia de esta complicación radica que como medida resolutoria se requiere la disminución de la dosis o suspensión del tratamiento quimioterapéutico (16).

El diagnóstico es clínico y se realiza con la aparición de neuropatía de predominio sensitivo de fibras gruesas con hipostesias o disestesias las cuales son simétricas en botas o guantes agregado o no con dolor neuropático quemante y alteraciones de sensibilidad a la temperatura por afectación de fibras finas.

Las manifestaciones clínicas varían acorde al tipo de agente que se esté utilizando, incluso el inicio de los síntomas con el uso de ciertos fármacos es de forma aguda mientras que otros son tardíos.

La neuropatía periférica inducida por quimioterapia no es la única causa de neuropatías, se deben excluir otras como neuralgia posherpética, neuropatías paraneoplásicas, dolor neuropático posterior a infiltración neoplásica, neuropatías metabólicas e inmunomediadas (16).

Los tipos de neuropatías son:

- Neuropatías sensitivas: fibras gruesas, finas o ambas
- Neuropatías sensitivo motoras
- Neuronopatías
- Neuropatías axonales o desmielinizantes
- Craneales o autonómicas

Los mecanismos descritos por los cuales se produce esta complicación incluyen la disrupción del funcionamiento normal de microtubulos, daño mitocondrial, estrés oxidativo, disfunción de los canales iónicos dependientes de voltaje, alteración y daño mielínico o del DNA y fenómenos inmunomediados (16).

Dentro de la evaluación clínica, si hay sospecha de alteración en las fibras gruesas, se deberá valorar la sensibilidad superficial, batiestesia, parestesia y reflejos osteotendinosos con el fin de localizar el déficit del nivel sensitivo. La afectación de la propiocepción ocasiona alteraciones en la marcha con riesgo de caídas.

La examinación de las fibras finas se evalúa el dolor espontáneo, termoalgesia y sensibilidad fina. El dolor de las fibras finas es de tipo urente de predominio nocturno en distribución de botas o guantes, asociado a alodinia, disestesias o parestesias. Se lo asocia además de lo antes citado a anestesia o hipostesia y termoanalgesia (16).

La escala Common Toxicity Criteria (CTC) se utiliza de forma frecuente para evaluar los efectos adversos relacionados al tratamiento, pero esta escala tiene como desventaja el no incluir el dolor neuropático ni estudios complementarios (ver Anexo 3) (16).

Dentro del diagnóstico se incluyen pruebas de conducción nerviosa con la posibilidad de valorar datos subclínicos y diferenciar los cambios axonales de los desmielinizantes. Los estudios disponibles son electromiografía y velocidad de conducción, pero la limitación de ambos es no poder valorar la indemnidad en la conducción de fibras finas (16).

No existe actualmente herramientas prácticas para llevar a cabo una valoración precisa en el paciente debido a que no se incluyen todas las variables que se deben tener en cuenta para la correcta evaluación de estos pacientes. De igual manera, es incierto cual es el grado de importancia de los estudios para el seguimiento de la evolución, debido a que se han reportado alteraciones neurofisiológicas en pacientes con resolución neurológica (16).

Ante la sospecha se debe de realizar un diagnóstico precoz con el fin de ajustar la dosis del tratamiento antineoplásico dado que esta patología es dosis dependiente. Según la evidencia con respecto al tratamiento no farmacológico está indicado el ejercicio y en caso del farmacológico se recomienda el uso de duloxetina. Según la ASCO se aconseja el uso de este fármaco para el manejo del dolor neuropático crónico (16).

- **Neuropatía inducida por Vincristina**

Los efectos adversos más severos del uso de este fármaco es la neurotoxicidad, especialmente la neuropatía periférica inducida por vincristina la cual se divide en neuropatías sensoriales, motoras y autonómicas. Las sensoriales se caracterizan por daño en los nervios sensitivos con manifestación simétrica de alteración en la sensibilidad táctil, parestesias en manos y pies y entumecimiento. Las neuropatías motoras cursan con disminución del balance, reflejos osteotendinosos disminuidos, alteración en la marcha y las neuropatías autonómicas los pacientes presentan disfunción eréctil, disuria e íleo paralítico. De igual manera, la terapia con vincristina también puede causar neuropatía en nervios craneales, lo cual cursan los pacientes con alteraciones visuales y auditivas llegando a la ceguera y sordera. (15)

### **2.7.5 Encefalopatía posterior reversible (PRES)**

La inervación de tipo simpática ineficiente de la circulación cerebral posterior, que produce a la pérdida de la autorregulación cerebral, se ha identificado como la causa



de esta afección, y el PRES es más común en pacientes con crisis hipertensivas. Los esteroides administrados en la terapia de inducción aumentan la presión arterial y se cree que la fuga endotelial causa edema vasogénico (5). Los síntomas típicos son dolores de cabeza, trastornos visuales, convulsiones, trastornos sensoriales y/o neurológicos y aumento de la presión arterial (5).

El PRES se considera reversible; Sin embargo, si no se diagnostica y trata a tiempo, puede conducir a complicaciones graves y daños neurológicos permanentes. En los pediátricos, esta situación es más visible en el contexto de una serie de condiciones clínicas, como enfermedades renales, autoinmunes y hematológicas, pero todavía se describe principalmente como una desventaja de la quimioterapia y el TCH alogénico (5,11).

### **2.7.6 Tumores cerebrales secundarios**

Aunque un tumor cerebral secundario no puede considerarse una complicación aguda, el curso puede ser agudo, en caso de presentarse con convulsiones.

Los tumores cerebrales a menudo se inician con radioterapia; El glioma es la neoplasia maligna más frecuente, seguida de los ependimomas, linfomas y meningiomas. Se han sugerido como factores etiológicos la pérdida de vigilancia inmunológica y elementos genéticos, y los síntomas pueden incluir convulsiones, dolores de cabeza, susceptibilidad alterada, etc (5).

### **2.7.7 Infiltración del SNC**

La leucemia primaria del SNC es infrecuente que se presente en el momento del diagnóstico, tiene una incidencia de menos del 5 % de los niños con LLA. Es más frecuente en niños con leucemia mieloide y suele denominarse cloroma o sarcoma granulocítico. Ocurre por circulación hematógena o circulación directa desde la médula ósea afectada del cráneo a través de las venas corticales hasta la aracnoides superficial o el perineuro (5).

Existen dos vías por medio ocurre la infiltración en sistema nervioso, la primera es la vía directa de infiltración leucemoide o linfomatosa que se conoce como neurolinfomatosis, en el que el tejido nervioso presenta lesiones discretas las cuales no pueden ser visible en estudios de imágenes en estadios tempranos. La clínica dependerá de los nervios y centros afectados, la progresión se vuelve rápida si se encuentra comprometido el encéfalo y el tallo cerebral, mientras que, si hay

compromiso de los nervios periféricos y raíces nerviosas, el curso de la progresión es lento (17).

Las manifestaciones de la neurolinfomatosis varían acorde a la región afectada, las formas usuales de manifestaciones clínicas son neuropatía craneal con o sin dolor, sx doloroso secundario a infiltración de raíces nerviosas, mononeuropatía sin o con dolor y neuropatía periférica no dolorosa (17).

Ante todo esto, existen distintos diagnósticos diferenciales que se deben pensar en pacientes hematológicos en el caso de la neurolinfomatosis como infiltración meníngea, sx paraneoplásico o mono y neuropatías inducidas por quimioterapia. Es decir, que su diagnóstico es de exclusión. Se puede confirmar el diagnóstico con estudios citoquímicos de LCR, resonancia magnética y biopsia del nervio (17).

Dentro de las pruebas de electrodiagnóstico además de determinar el lugar de la lesión y diferenciar compromiso axonal o desmielinizante; también establece el grado de reinervación. Los hallazgos usuales en estos estudios son desmielinización proximal y lesiones axonales, con escasa evidencia de reinervación en electromiografía. En casos de infiltración de pares craneales los cuales suelen ser de rápida progresión se puede hallar de forma temprana el compromiso axonal (17).

El estudio electrofisiológico cambia dependiendo del par craneal afectado, en caso de los pares II y IIIV se evalúan potenciales evocados visuales y auditivos; para el IIV par se utiliza estudios de neuroconducción y electromiografía de músculos de la mímica facial, al igual que el XI par para la musculatura de la cintura escapular y para los músculos de la lengua en caso del XII par. Para el V se hacen estudios de potenciales evocados motores y somatosensoriales además del reflejo palpebral (17).

Las lesiones en tallo cerebral y cerebro terminan con pérdida de funcionalidad rápidamente acelerada o catastrófica dentro de aproximadamente 6 meses que compromete la vida por complicaciones de tipo disautonomias por afectación de los centros reguladores a nivel de tronco encefálico. La infiltración en tallo secundaria a malignidad se estima una sobrevida de 10 y 36 meses. En caso de afectarse un nervio periférico, la sobrevida variara hasta más de 1 año (17).

La segunda vía de infiltración es indirecta y se conoce como carcinomatosis meníngea donde se encuentran afectadas las meninges a cualquier nivel del sistema nervioso, la cual contribuye a la aparición de una respuesta inflamatoria localizada que genera síntomas neurológicos específicos acorde a su ubicación (17).

Cualquiera de las dos vías de infiltración puede comprometer más de un segmento del SNC conllevando a que se desencadenen varios síntomas y limitaciones funcionales que afecten la calidad de vida del paciente (17).

La detección de blastos en el LCR por medio de citología es más común en aquellos pacientes con títulos elevados de glóbulos blancos al momento de realizar el diagnóstico, linaje T y citogenética de alto riesgo.

El método para medir el compromiso del SNC se lo realiza a través del conteo de blastos en el LCR, dependiendo de la cantidad de células blasticas se lo clasificara como CNS1, CNS2 o CNS3 (ver Anexo 4) (18).

El estadio CNS3 se lo atribuye a pacientes con clínica o evidencia radiológica de leucemia en SNC independientemente del resultado del LCR. En este grupo de pacientes reciben tratamiento de alto riesgo, mientras que en otros se les agrega terapias intratecales adicionales en la fase de inducción (18).

Las punciones lumbares traumáticas (TPL+) están asociadas con mal pronóstico y generalmente requieren terapia dirigida al SNC adicional. La razón por la cual es de mal pronóstico aún se desconoce, pero dentro de las hipótesis refiere que se introduce blastos de la periferia dentro de un LCR libre de leucemia. (18)

## 2.8 DIAGNOSTICO

- **Hemograma:** Es el estudio básico de inicio, que por lo general es patológico al momento del diagnóstico. Los hallazgos en la línea roja son anemia normocítica, normocromica y arregenerativa; es común encontrar trombocitopenia mientras que habrá leucocitosis variable en algunos casos pudiendo estar normal, elevada o baja. En caso de que haya una fórmula leucocitaria mayor a 100 G/l, se considera hiperleucocitosis (2).

Los blastos pueden estar ausentes en las formas leucopenicas, y se procede a pensar en LA cuando hay en el frotis de sangre periférica >20 blastos (7).

- **Mielograma:** se realiza si hay sospecha de LA para confirmar el diagnóstico. Se procede a tomar la muestra a nivel de las crestas iliacas posterior o anterior, comprende de diferentes tomas para caracterizar mejor la enfermedad con el inmunofenotipo, cariotipo y análisis de biología molecular

El frotis medular confirma la infiltración cuando el número de células blásticas es >25%. Para identificar la leucemia es de tipo mielóide o linfóide se realiza estudios de citoquímica con la reacción de mieloperoxidasa la cual es negativa para la LLA y positiva para la LMA (2).

- **Citometría de flujo o inmunohistoquímica:** Informa sobre la caracterización del inmunofenotipo de los linfoblastos, es decir diferenciar los subtipos de LLA de estirpe B o T (ver Anexo 5).
  - **Estirpe B:** CD19, CD 20, CD 22, CD 79a, PAX5, CD10
  - **Estirpe T:** CD1a, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8
  - **Células NK:** CD 56

Para que sea positivo el marcador inmunológico, debe de estar presente un 20% de los blastos si se está estudiando un marcador de superficie y si es marcador citoplasmático un 10% de las células (2).

- **Índice de ADN:** determina la ploidia celular, y es de mayor utilidad cuando el análisis citogenético tiene fracasos. Sin embargo, este estudio no detecta anomalías de estructura (2).

Dentro de la ploidia celular se considera hipodiploide si hay < 45 cromosomas, diploide 46 cromosomas e hiperdiploides > 47 cromosomas (2).

- **Citogenética:** con este estudio se completa la caracterización celular y determina si hay alteraciones o anomalías de estructura (7).
  - **Numero:** Hiperdiploidia mayor a 53 cromosomas se manifiesta en 25% de casos de LLA siendo la hipodiploidia rara y se asocia a mal pronóstico
  - **Estructura:** estas anomalías consisten en deleciones, translocaciones e inversiones que por diferentes vías y mecanismos produce transformación y proliferación de células hematopoyéticas (2).

Las anomalías de estructura de la LLA estirpe B se encuentra:

- La t(12;21) (p13;q22) siendo la más frecuente en la que los genes que intervienen son RUNX1, (TEL) Y ETV6 (AML1) en el 30% de los casos (2).

Los pacientes con presencia de este tipo de translocación, usualmente tiene 2-5 años al momento del diagnóstico, además

presentan leucostasis disminuida e inmunofenotipo pre-B o común(2).

- La reordenación t(4;11) (q21;q23) y las que incluyan la región 11q23 son comunes en las leucemias del lactante y está implicado el gen MLL (2).
- La translocación t(9;22) (q34;q11) conllevan los genes BCR y ABL los cuales codifican proteínas con actividad tirosina-cinasa y se presente en el 3-5% de las LLA tipo B (2).

Debe realizarse un panel de bioquímica sanguínea para la determinación de calcemia, niveles de potasio, fosfatemia, creatinina, ácido úrico, urea y LDH que son los parámetros del síndrome de lisis tumoral que corresponde a una urgencia terapéutica (10).

Es de importancia hacer estudios de hemostasia para detectar coagulación intravascular diseminada mediante el análisis de dímero D, fibrinógeno, y tiempos (PT y PPT) (10).

También se incluye dentro de los estudios iniciales valorar función hepática y realizar serología para VEB, CMV, VVZ (2,10).

En las pruebas de imágenes se debe hacer de urgencia radiografía de tórax con el objetivo de identificar ensanchamiento de mediastino la cual indica posible LLA tipo T que constituye una urgencia terapéutica (2).

La ecografía abdominal se realiza para descartar infiltración renal en pacientes con diuresis insatisfactoria a pesar de medidas de hiperhidratación y diuréticos o alguna otra sospecha clínica. El ecocardiograma está indicado en todo paciente que va a recibir agentes quimioterapéuticos tipo antraciclinas para valorar función cardíaca debido a que son fármacos cardiotoxicos (10).

La punción lumbar pone de manifiesto afectación de las meninges con la presencia de 5 leucocitos/cc con blastos. Usualmente los protocolos de tratamiento valoran los resultados de LCR para adaptar el tratamiento al paciente con el objetivo de evitar recaídas meníngeas posteriores (2).

El Panel de LLA Pediátrico NCCN recomienda que la primera quimioterapia intratecal profiláctica sea al momento de realizar la punción lumbar a menos que haya síntomas que sugieran hacerlo antes (10).

## **2.9 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL**

Los síntomas usuales no son específicos de LLA y la morfología por si sola no es diagnóstica por lo que hay patologías que pueden asemejarse entidades malignas (7).

Linfoma de burkitt es un tipo de linfoma no hodgkin de células B que se presenta como una masa de crecimiento rápido, se lo diferencia de la LLA por el inmunofenotipo celular B del centro germinal maduro y por su translocación del cromosoma 8 (7).

Leucemia mieloide aguda hace presencia de mieloblastos con características de nucléolos prominentes, núcleos grandes y cantidades variables de citoplasma azul con gránulos de auer rods. Se hace la diferencia de la LLA mediante la reacción de mieloperoxidasa la cual da resultado positivo en la LMA (7).

Leucemia mieloide crónica se manifiesta como una población extensa de células mieloides en varias etapas de diferenciación con la característica de presentar el cromosoma filadelfia y con la translocación del BCR-ABL1 pudiendo estar seguido de esplenomegalia o síntomas constitucionales (7).

Anemia aplásica se presenta con pancitopenia con reticulocitopenia y se encuentra la médula ósea marcadamente hipocelular con disminución de todos los elementos hematopoyéticos. En este caso la médula ósea no está infiltrada por células malignas, más bien hay contenido graso y estroma medular (7).

Hay ciertas infecciones que pueden suponer un síndrome mielodisplásico así como las de tipo viral que originan mononucleosis por VEB o CMV

## **2.10 PRONÓSTICO**

Los factores pronósticos se los pueden estudiar como aquellos relacionados con el paciente y con la enfermedad.

### **2.10.1 Riesgo alto**

Los pacientes que se encuentren en esta categoría se benefician de la fase de inducción y consolidación intensificadas. (19)

Los adolescentes y adultos jóvenes (15-25 años) cursan con un cuadro más desfavorable que los pediátricos pequeños por presentar anomalías genéticas tipo B- others, la cual promueve una enfermedad menos quimiosensible. La tolerancia al tratamiento en esta población es mucho menor causando mayor toxicidad, lo que conduce a disminuir las dosis y aplazar los intervalos entre las quimios (10).

Leucocitosis inicial al momento del diagnóstico >50 G/L es desfavorable en la LLA tipo B (10).

Aquellos con B-LLA que porten el cromosoma filadelfia (Ph+) que es el producto de la translocación T(9;22) que da lugar al gen de fusión BCR-ABL1. Este puede tratarse con inhibidores de tirosina quinasa ABL1. Usualmente ocurre en niños mayores y presentan mal pronóstico (19).

La LLA Ph-like tiene una alta frecuencia de alteraciones en IKZF1 similar a aquellos con Ph+ pero carece del gen de fusión BCR-ABL1. Estas alteraciones genéticas resultan en desregulación de varios receptores de citoquinas y en vías de señalización de las quinasas. La alteración en IKZF1 es un factor de riesgo independiente asociado a mal pronóstico (19).

En la LLA – B las mutaciones en el gen Ikaros (IKZF1) ocurre en un 15%-20% de los pacientes pediátricos y en mayor frecuencia en aquellos que son positivos para BCR-ABL1 con un 75%. Este tipo de mutaciones están asociadas a un mal pronóstico y mayor incidencia de recaída (10).

Niños mayores son más propensos de portar reajustamientos que involucren el gen MEF2D, el cual conlleva a un elevado riesgo de recaída (19).

Aquellos con amplificación intracromosomal 21 (iAMP21) con la intensificación de la quimioterapia convencional ha disminuido el riesgo de recaída. Usualmente los niños están en un rango de 9 años con plaquetopenia y leucopenia (10).

Las translocaciones cromosomales asociadas con el gen de leucemia de linaje mixto (MLL/KMT2A) región 11q23 son comunes y frecuentemente hay índices elevados de fracaso al tratamiento y recaída. Usualmente el grupo de pacientes afectados son aquellos menores de 1 año (10).

Las translocaciones t(17;19) q(22;p13) que resultan en el gen de fusión TCF3-HLF confiere un pronóstico desfavorable (10).

La hipodiploidia se presenta en 1-2% en pacientes pediátricos y está asociada con mutaciones del gen TP53 cuando hay 32-39 cromosomas. Se considera de alto riesgo aquellos casos de hipodiploidias con menos de 44 cromosomas (10).

En pacientes con T-LLA con precursores de células T tienen mala respuesta a la terapia de inducción. En estudios recientes sugieren que esta población puede beneficiarse con la intensificación de la fase consolidativa con ciclofosfamida, mercaptopurina y citarabina (19).

### **2.10.2 Riesgo intermedio**

En este grupo de pacientes requieren quimioterapia intensiva para prevenir recaídas y no son candidatos para el tratamiento de reducción (19).

Aproximadamente la mitad de los casos de B-LLA son de riesgo intermedio.

Los reordenamientos en MLL también ocurren en la T-LLA, sin embargo, tienen mejor pronóstico que en aquellos con B-LLA (19).

### **2.10.3 Riesgo bajo**

Estos pacientes se benefician con reducción del tratamiento y además esto disminuye el grado de toxicidad causado por quimioterapia intensiva. Se incluye aquellos con fusión ETV6-RUNX1 (TEL-AML1), trisomías 4 y 10, hiperdiploidias y aquellos con respuesta temprana rápida al tratamiento después de 1-2 semanas con remisión en terapia de inducción con 3 agentes (19).

En caso de presentar hiperdiploidia, el mecanismo por el cual le confiere un factor pronóstico bueno es debido a que los linfoblastos hiperdiploides poseen mayor susceptibilidad a la apoptosis ya que tienen más capacidad de retener altas concentraciones de los metabolitos del metotrexato haciéndolos más sensibles al mismo.

Pacientes con T-LLA que presenten mutaciones en NOTCH/FBXW7 tienen pronóstico favorable.



## 2.11 TRATAMIENTO

El tratamiento para LLA va a variar dependiendo de la población y del tipo de riesgo acorde al subtipo, pero los principios básicos son los mismos. La terapia consiste en tres fases siendo etapa de inducción, consolidación y mantenimiento.

### **Inducción**

La fase de inducción tiene como finalidad reducir la carga tumoral al eliminar las células leucémicas de la médula ósea. Los regímenes de medicamentos del Children's Oncology Group (COG) que se usan durante esta parte del tratamiento para pacientes de riesgo estándar son vincristina, pegaspargasa y corticoide; y para los que se encuentran en el grupo de riesgo alto se incluyen vincristina, corticosteroides (dexametasona, prednisona) y L-asparaginasa con o sin antraciclinas (10).

Dentro de los regímenes quimioterapueticos de BFM utilizan 4 drogas que son las antes mencionadas (20).

Estudios randomizados han comparado el uso de dexametasona y prednisona cuyos resultados mostraron que la dexametasona disminuye significativamente el relapso aislado en el sistema nervioso central y mejora la supervivencia libre de eventos (EFS); pero se asoció con complicaciones de tipo osteonecrosis e infecciones (21) al igual que mayo aumente de riesgo a infecciones, miopatías y cambios de conducta (20).

Dentro del tratamiento de inducción, hay varios tipos de Asparginasa los cuales son pegasparginasa, calasparginasa pegol, asparginasa *Erwinia chrysanthemi* y *E. coli* L-asparginasa (20).

La pegasparginasa se puede administrar vía IV o IM, cualquiera de sus dos formas tiene las misma farmacocinética y efectos adversos. Su vida media es mayor a la de L-asparginasa (22). Se asoció su uso con el aclaramiento de blastos de manera rápida y menor incidencia de formación de anticuerpos neutralizantes (23). En caso de presentar alergia, se cambia el medicamento por *Erwinia* L-asparginasa (20).

La calaspargasa también está disponible para el tratamiento de LLA en niños y adolescentes, la diferencia con pegaspargasa es su vida media la cual es mayor en aproximadamente 2,5 veces (24). Este fármaco solo ha sido aprobado para menores de 22 años (23).

### **Consolidación**

La fase de consolidación tiene el objetivo de destruir las células leucémicas que potencialmente quedaron después de la fase de inducción. Una vez que se haya cumplido la remisión completa se inicia tratamiento sistémico más terapia dirigida para SNC.

Esta es la etapa del tratamiento que más cambia dependiendo del subtipo de LLA, en caso de que sea enfermedad de bajo riesgo el tratamiento será con menor intensidad, mientras que aquellos con alto riesgo tendrán una terapia más intensa. Los fármacos usados son altas dosis de metotrexato, citarabina, 6-mercaptopurina, ciclofosfamida, tioguanina, vincristina, corticoides y L-asparaginasa (25). Esta fase puede involucrar 4 a 6 ciclos que pueden durar hasta 8 meses (10).

El esquema de intensificación que se usa es el de Berlin-Frankfurt-Munster (BFM)

Incluye una fase de inicial de consolidación inmediatamente después de la fase de inducción con terapia intratecal, ciclofosfamida, bajas dosis de citarabina y mercaptopurina.

La intensificación tardía es una repetición de los primeros dos meses de inducción y consolidación en pacientes con alto riesgo y muy alto riesgo con protocolos que incluyen sustitución de dexametasona por prednisona, doxorubicina por daunorubicina y 6 tioguanina por 6 mercaptopurina. La finalidad es eliminar la resistencia farmacológica residual de las células leucémicas (26).

### **Mantenimiento**

Mantenimiento interino involucra quimioterapia no mielosupresora que son administrados para mantener el estado de remisión y permitir que se recupere la médula ósea. Tiene una duración de aproximadamente 4-8 semanas (26).

La fase de mantenimiento comprende de evitar recaídas después de la inducción y consolidación. El régimen de tratamiento se basa en dosis diarias de 6-mercaptopurina y semanalmente metotrexato usualmente junto con la administración periódica de vincristina y corticosteroides por 2 a 3 años.

La eficacia del tratamiento con 6-MP depende del metabolismo de la misma, se recomienda determinar el genotipo del TPMT y NUDT15 con el fin de optimizar la dosificación de 6-MP (10).

Es muy importante monitorizar a los niños con agentes antineoplásicos orales por el riesgo de presentar efectos adversos asociados al tratamiento y si hay cumplimiento con la toma de medicamentos (27).

El mal apego al tratamiento con agentes quimioterapéuticos orales llevan a un gran riesgo de recaídas (27).

Un protocolo dirigido por el Children's Oncology Group (COG) sugiere que hay diferencias con respecto al apego al tratamiento oral con 6-mercaptopurina entre varios grupos raciales y socioeconómicos, esto tiene gran impacto sobre las recaídas (27).

### **Profilaxis de enfermedad extramedular**

Los sitios extramedulares en los que puede ocurrir infiltración de células leucémicas o también llamados sitios santuarios son el sistema nervioso central y testículos (10).

### **SNC**

Al aproximadamente un 3% de pacientes tiene infiltración en sistema nervioso con CNS3. Sin embargo, en caso de que no se administre terapia dirigida para SNC, la mayoría de pacientes desarrollara esta complicación tenga o no blastos detectados en la punción lumbar. Por este motivo todos los pacientes deben recibir profilaxis de SNC (20).

A nivel del SNC es difícil prevenir o que ocurra recaída de enfermedad en dicho tejido al tratar de eliminar células leucémicas con quimioterapéuticos sistémicos con poca o nula penetrancia a través de la barrera hematoencefalica, por eso se conoce como sitio santuario (20).

El tipo de tratamiento usado en SNC dependerá del riesgo individual del paciente para el grado de recaída

- Pacientes con CNS3 (blastos >5 en LCR)
- Pacientes con CNS2 (blastos <5 en LCR) pueden tener alto riesgo de recaída, sin embargo, este riesgo desaparece si se administra dosis altas en la fase de inducción de terapia intratecal
- Pacientes con LLA tipo T, especialmente si hay presencia de leucocitosis en sangre periférica
- Pacientes con punción lumbar traumática mostrando blastos al diagnóstico

Los agentes que se usan en la terapia intratecal son metotrexato solo y metotrexato con citarabina y corticosteroides (terapia triple) (28). A diferencia de la citarabina, el metotrexato tiene un efecto sistémico con lo que ayuda de igual manera a prevenir recaída medular (28).

Adicional a la terapia administrada dentro del LCR, también se incluye como parte del esquema usar agentes quimioterapéuticos a nivel sistémico que ofrecen profilaxis a nivel de SNC (20).

Se utiliza dexametasona, L-asparginasa (a pesar de que no penetra la barrera hematoencefálica, disminuye los niveles de aspargina) (29), altas dosis de metotrexato con rescates de leucovorina y dosis en aumento de metotrexato sin rescates de leucovorina (29).

Dentro del régimen se incluye irradiación craneal y/o quimioterapia sistémica; aunque la mayoría de grupos excluyen el uso de radioterapia craneoespinal por el grado de toxicidad en todos los pacientes sin importar el grupo de riesgo en el que se encuentren (21).

La controversia aún existe si usar o no irradiación craneal en pacientes de alto y muy alto riesgo, hay grandes consensos que indican que estos grupos puedan no necesitar este tratamiento. En algunos regímenes las indicaciones para aplicar la radiación son en aquellos con LLA-T con títulos elevados de leucocitos y pacientes con LLA-B de alto riesgo con hiperleucocitosis y/o alteraciones citogenéticas.

La profilaxis dentro del SNC se administra durante todas las fases del régimen quimioterapéutico (20).

### **Testículos**

El compromiso testicular al diagnóstico ocurre aproximadamente en un 2%, siendo con mayor frecuencia en LLA-T que en LLA-B. Antes se consideraba que la infiltración testicular se comportaba como un factor de mal pronóstico, pero al usar tratamientos agresivos durante la fase de inducción, perdía la significancia pronostica por su resolución. (30)

Las recaídas usualmente ocurren de la medula ósea y en casos de sitios extramedulares es más frecuente a nivel nervioso, pero puede aparecer de forma aislada o de manera concomitante compromiso testicular. (30)

La eficacia del tratamiento es limitada debido a la barrera hemato-testicular, sin embargo, su funcionamiento es incierto debido a que algunos medicamentos sistémicos no se distribuyen de manera equitativa en los testículos. (30)

Las concentraciones de metotrexato son de 2-4 veces menores en el espacio intersticial el cual es el sitio típico de invasión y un 18-50 veces menor en los túbulos los cuales están asociados a invasión tumoral tardía comparado con la concentración de metotrexato en sangre. (30)

Esto se puede resolver administrando dosis elevadas de metotrexato, quimioterapia prolongada más el uso de vincristina y/o ciclofosfamida las cuales pasan la barrera hemato-testicular asociados con esteroides (20).

En pacientes con infiltración testicular al inicio del diagnóstico, sino se resolvió en la fase de inducción, se suele someter a irradiación testicular (10).

### **Trasplante de células madre hematopoyéticas**

El trasplante ha mostrado mejoría clínica en la sobrevivencia de los pacientes pediátricos con LLA en aquellos con enfermedad de alto riesgo y/o persistente (10).

Pacientes con hipodiploidia severa, reordenamientos KMT2A e infantiles, con la excepción de menores de 1 año, estos pacientes con estas anomalías citogenéticas y moleculares son candidatos para trasplante de células hematopoyéticas alogénico durante la primera remisión (20).

Hay evidencia que el TCH ofrece ventajas en la supervivencia en >10 años con hipodiploidia severa, LLA T de alto riesgo, fallo en inducción y pacientes >1 con reordenamiento 11q23 (21).

### **Inmunoterapia para LLA con recaídas o refractarias al tratamiento convencional**

El manejo en este tipo de casos es con anticuerpos monoclonaes y terapia de células CAR-T.

#### **Anticuerpos monoclonales**

- **Blinatumomab:** Es un anticuerpo monoclonal específico con sitio activo en CD3 (linfocitos T) y CD19 (linfocitos B). Este fármaco permite la unión entre los linfocitos T citotóxicos con los linfocitos B garantizando la muerte celular de estas células.

En un ensayo de fase I/II de niños menores de 18 años con recaídas y LLA-B refractaria, 27 de 70 pacientes tratados con las dosis recomendadas de la fase II consiguieron remisión completa con tratamiento único de blinatumomab. El 52% de aquellos con remisión completa dieron negativo para enfermedad residual mínima (20).

- **Inotuzumab:** Es un anticuerpo monoclonal anti-CD22 que es conjugado a caliquemicina. En ensayos con pacientes refractarios al tratamiento y con recaídas, se consiguió remisión completa en aproximadamente 80% (20).
- **Rituximab u ofatumumab:** Es un anticuerpo dirigido contra CD20, pero es pobremente expresado en niños con LLA, pero es más común en adolescentes y adultos jóvenes. Varios estudios han sugerido que se reportan beneficios al instaurar uno de estos dos agentes en la reinducción (20).

### **Terapia de células T CAR**

La terapia de células T receptor de antígeno quimérico (CAR) es una estrategia terapéutica para la población pediátrica con LLA-B con enfermedad refractaria o en aquellos con segundas o varias recaídas.

Consiste en un dominio de inmunoglobulina extracelular que reconoce CD19 y un dominio de señalización de células T intracelular que activa a los linfocitos T para neutralizar a las células leucémicas CD19. Uno de los targets más utilizado en esta terapia son los antígenos CD19 que se expresa en la mayoría de las células B normales y en algunas células B malignas (20). Entonces debido a que los linfocitos B normales también poseen el antígeno CD19, como efecto adverso produce aplasia de células B y es necesario la administración mensual de inmunoglobulina como terapia de reemplazo (19).

## **CAPITULO III**

### **METODOLOGÍA Y ANALISIS DE RESULTADOS**

Se condujo un estudio retrospectivo mediante el uso de 280 historias clínicas pediátricas dentro del Hospital Francisco Icaza Bustamante en el área de hemato-oncología con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda en el periodo de mayo 2017 – octubre 2022. Se incluyeron en el estudio aquellos pacientes que presentaron manifestaciones neurológicas durante el curso de su enfermedad de base, agrupando aquellos datos en un archivo en Excel analizando la frecuencia, el tipo de síntoma neurológico con más prevalencia junto con el grupo etario con la complicación sindrómica neurológica asociada o no a estados de hiperleucocitosis, leucostasis cerebral, neurotoxicidad, neuropatías periféricas y enfermedad cerebrovascular.

#### **3.1 TIPO DE INVESTIGACION**

Estudio observacional, retrospectivo, de corte transversal, descriptivo

#### **3.2 TÉCNICAS E INSTRUMENTOS**

Para llevar a cabo este estudio se utilizaron historias clínicas como instrumento de investigación de pacientes pediátricos cuyos datos fueron almacenados en una tabla en Excel conteniendo datos de afiliación, rangos etarios y otras variables de utilidad para el desarrollo del trabajo y para los cálculos estadísticos se usó IMB SPSS versión 27. Se contó con computadoras y terminales proporcionadas por el hospital con el fin de ejecutar la respectiva revisión de los historiales médicos.

#### **3.3 POBLACIÓN DE ESTUDIO**

Pacientes pediátricos masculinos y femeninos del área de hemato-oncología con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda del Hospital Francisco Icaza Bustamante durante el periodo mayo 2017 – octubre 2022



### 3.4 TABLAS ESTADÍSTICAS

**TABLA 1. FRECUENCIAS DE COMPLICACIONES  
NEUROLÓGICAS**

<b>COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS</b>		
<b>SINTOMAS</b>	<b>FRECUENCIA</b>	<b>PORCENTAJE</b>
Infiltración SNC*	55	70.5%
Polineuropatía inducida por drogas	13	16.7%
Hemorragia intracerebral	7	9.0%
Encefalopatía posterior reversible	5	6.4%
Neurotoxicidad por drogas	3	3.8%
Acv isquémico	2	2.6%
Leucoencefalopatía por metotrexato	1	1.3%
Ataque isquémico transitorio	1	1.3%

*\*SNC: sistema nervioso central*

*Fuente: Andrés Reyes 2023*

**TABLA 2. FRECUENCIAS DE MANIFESTACIONES CLÍNICAS  
INFILTRACIÓN SNC**

<b>MANIFESTACIONES CLINICAS DE INFILTRACION EN SNC</b>		
<b>SINTOMAS</b>	<b>FRECUENCIA</b>	<b>PORCENTAJE</b>
Cefalea	30	38.5%
Convulsiones	24	30.8%
Nauseas	16	20.5%
Parálisis facial	12	15.4%
Vómitos	12	15.4%
Fotofobia	8	10.3%
No reporta clínica neurológica	8	10.3%
Irritabilidad	8	10.%

*Fuente: Andrés Reyes 2023*

**TABLA 3. FRECUENCIAS Y FACTORES DE RIESGO PARA  
INFILTRACIÓN SNC**

<b>FACTORES DE RIESGO PARA INFILTRACION SNC</b>			
<b>SINTOMAS</b>	<b>FRECUENCIA CON INFILTRACION SNC</b>	<b>FRECUENCIA SIN INFILTRACION SNC</b>	<b>OR</b>
LDH	46	20	2.30 (0.188-3.13)
HIPERLEUCOCITOSIS	35	5	7 (2.029-19.568)
FENOTIPO T	8	1	8 (3.052-15.340)
BCR-ABL	7	1	0

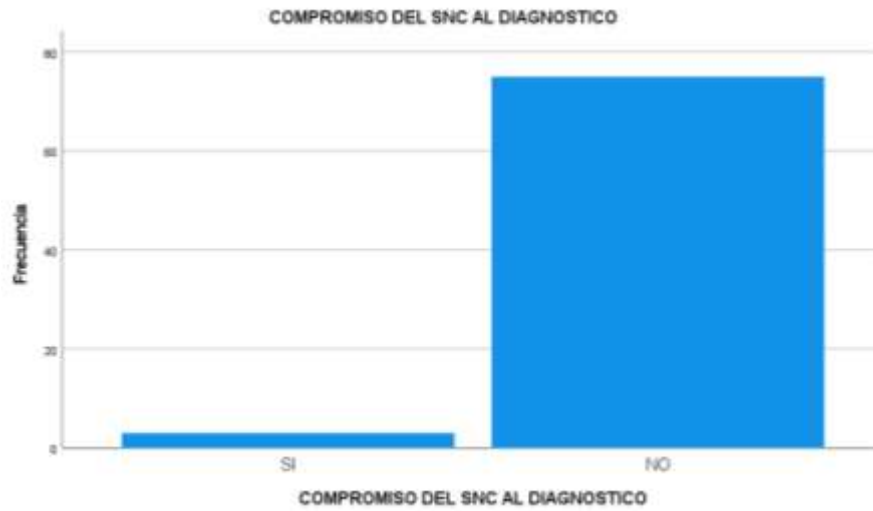
*Fuente: Andrés Reyes 2023*

**TABLA 4. FRECUENCIAS INMUNOFENOTIPO**

<b>INMUNOFENOTIPO</b>		
	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
Leucemia linfoblástica aguda común/ pre B	68	87.2%
Leucemia linfoblástica aguda estadio T cortical	8	10.3%
Leucemia linfoblástica aguda estadio pre T	2	2.6%
Total	78	100%

*Fuente: Andrés Reyes 2023*

## GRAFICO 1. COMPROMISO DEL SNC AL DIAGNÓSTICO



*Fuente: Andrés Reyes 2023*

## GRAFICO 2. FRECUENCIA NÚMERO DE RECAÍDAS



*Fuente: Andrés Reyes 2023*

## CAPITULO IV

### 4.1 INTERPRETACIÓN DE DATOS ESTADÍSTICOS

Se analizaron 280 historias clínicas pediátricas dentro del área de hemato-oncología, mostrando una población de 78 (27.8%) pacientes con 61 (78.2%) niños y 17 (21.8%) niñas con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda que presentaron distintas complicaciones dentro del sistema nervioso durante el lapso de la patología. Se agrupo las edades dentro de rangos etarios de 0-5 con una frecuencia de 10 (12.8%) pacientes, 6-10 con frecuencia de 37 (47.4%) y 11-16 con 31 (39.7%) niños.

El grupo etario que presentó con mayor frecuencia infiltración en SNC fue 6-10 años con 30 pacientes con un intervalo de confianza  $8 \pm 2$ , seguido de 11-16 con 19 y 0-5 con 6 pacientes. Esto representa un total de 55 (70.5%) pediátricos con compromiso en sistema nervioso central por infiltración de células leucémicas (tabla 1). Dentro de los 78 pacientes, 13 (16.7%) manifestaron polineuropatía inducida por drogas, 7 (9.0%) hemorragia intracerebral, 5 (6.4%) con encefalopatía posterior reversible, 3 (3.8%) presentaron neurotoxicidad por drogas, 2 (2.8%) desarrollaron enfermedad cerebrovascular isquémica, 2 (2.8%) con hematoma subdural agudo, 1 (1.3%) ataque transitorio isquémico y 1 (1.3%) encefalopatía por metotrexato.

En las manifestaciones neurológicas más frecuentes y las cuales fueron motivo de ingreso y aumento de medidas de cuidado o cambio de plan médico por infiltración en SNC fueron cefaleas con una frecuencia de 30 (38.5%) pacientes, seguido de convulsiones con 24 pacientes representando el 30.8% de la muestra, nauseas con 16 (20.5%) niños, parálisis facial se presentó en 12 (15.4%) pacientes, fotofobia en 8 (10.3%), 8 (10.3%) pediátricos manifestaron irritabilidad y de igual manera 8 (10.3%) pacientes no presentaron clínica neurológica a pesar del desarrollo de infiltración leucemia en sistema nervioso.

De los 78 pacientes que presentaron alguna complicación a nivel nervioso, 3 (3.8%) de ellos fueron diagnosticados con infiltración nerviosa al momento del diagnóstico de leucemia.

Dentro de los 55 pacientes solo 1 (1.3%) tuvo dos recaídas por infiltración en SNC, el resto solo 1 vez a lo largo del curso de la enfermedad tuvo compromiso nervioso.

El tipo de leucemia más común dentro de esta población fue LLA tipo B común con 68 (87.2%) pacientes, seguido de LLA estadio T cortical con 8 (10.3%) y LLA pre T con 2 (2.6%).

Se analizó que el presentar hiperleucocitosis constituye un factor de riesgo para desarrollar infiltración nerviosa con un odds ratio de 7, al igual que portar fenotipo T confiere ser un riesgo con odds ratio de 8 junto con los niveles altos de LDH con 2.3 de odds ratio, sin embargo, el gen BCR-ABL 1 no es factor de riesgo debido a que tiene odds ratio de 0 y los valores menores a 1 muestran asociación negativa entre variables.

## 4.2 DISCUSIÓN DE RESULTADOS

En el presente estudio se observó una población del 27.8% con complicaciones neurológicas a predisposición de varones en un 78.2%, siendo la infiltración en SNC la complicación más frecuente dentro de los 78 pacientes con alteraciones neurológicas representando el 70.5%. Se revisaron aquellas manifestaciones neurológicas más comunes en pacientes diagnosticados con infiltración nerviosa dentro de las cuales fueron cefaleas con 38.5%, convulsiones 30.8% y náuseas con 20.5%. Todas estas manifestaciones son muy inespecíficas y generales como para determinar si hay o no infiltración o alguna otra afectación neurológica causada por leucemia per se o secundaria al tratamiento, bajo este contexto de pacientes se lo debe de estudiar como signo de alarma y es un motivo de ingreso (11). Sin embargo, hubo un porcentaje del 10.3% que no manifestaron clínica neurológica estando positivos en estudios de líquido cefalorraquídeo para blastos. Esto explica la importancia de realizar en todo paciente cribado de LCR para descartar infiltración al momento de administrar quimioterapia intratecal profiláctica sin importar la presencia de signos neurológicos (5). Aquellos pacientes que se les realizó estudios de LCR al momento del diagnóstico, el 3.8% fueron resultados positivos para células blásticas en sistema nervioso coincidiendo con la estadística que es poco frecuente que se presente infiltración SNC en esta primera etapa del diagnóstico con leucemia linfoblástica aguda (3).

En un estudio retrospectivo se analizaron las recaídas en SNC, concluyendo que actualmente por las nuevas terapias y protocolos establecidos para los grupos de riesgo, la recaída en SNC es bajo, en nuestro trabajo el 19.64% de los 280 pacientes con leucemia linfoblástica aguda presentaron recaída en SNC (17).

La enfermedad cerebrovascular isquémica afecta el 1% de los niños con trastornos hematológicos malignos a nivel global, lo cual se refleja en la estadística del presente estudio con 1.07% con frecuencia de 3 pacientes dentro de los 280 niños estudiados (5).

La hemorragia intracraneal (HIC) es una de las más frecuentes complicaciones dentro del ECV en pacientes con leucemias agudas de manera global. Dentro del trabajo, se presentaron 7 casos de HIC correspondiendo al 9.0% (5).

En un estudio retrospectivo de eventos adversos en sistema nervioso central en niños tratados por LLA se reportaron 7 pacientes diagnosticados con síndrome de PRES, siendo cercanamente similar al presente estudio el cual se obtuvieron 5 pacientes con esta complicación (12). La estadística global del síndrome de PRES en pacientes pediátricos con leucemia es de 1.7%-4.5%, entrando dentro de este rango la prevalencia de nuestro estudio con un 2% con respecto a los 280 pacientes que se analizaron (12).

Los pacientes con polineuropatía inducida por drogas que fueron el 16.7% presentaron mejoría clínica al discontinuar o disminuir la dosis del fármaco siendo vincristina el principal causante, con ellos la primera manifestación que desarrollaron fue dolor e hipotonía en miembros inferiores que posteriormente cedieron (12).

El fenotipo más común en el estudio fue B común con 87.2% de los casos, siendo con la estadística global el tipo de leucemia que se asocia con mayor frecuencia a pacientes pediátricos (3). El estado de hiperleucocitosis fue un factor de riesgo con bastante significancia al igual que el fenotipo T y niveles elevado de LDH en el desarrollo de infiltración en SNC dentro del estudio, mientras que la presencia del gen BCR-ABL 1 no represento ser un factor de riesgo (3).



## **CAPITULO V**

### **5.1 CONCLUSIONES**

- El grupo etario más prevalente al momento del diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda fue 6-10 años
- La complicación más frecuente dentro del sistema nervioso fue la infiltración de células leucémicas a nivel de SNC.
- Las manifestaciones clínicas neurológicas que se presentan con mayor frecuencia en pacientes con infiltración en SNC fueron cefaleas, convulsiones, náuseas y parálisis facial.
- El subtipo de LLA más frecuente con complicaciones neurológicas fue tipo B común.
- Los factores de riesgo para compromiso de infiltración en SNC fueron hiperleucocitosis, LDH y fenotipo T.
- El género que más se diagnosticó fueron varones.

## **5.2 RECOMENDACIONES**

- Se recomienda que todo paciente diagnosticado con leucemia, sea llevado a urgencias y solicitar su ingreso si presenta algún síntoma neurológico por más leve que parezca
- Reconocer factores de riesgo de manera precoz para infiltración en sistema nervioso
- Conocer la importancia de la higiene personal y correcto lavado de manos con el fin de evitar el contagio con microorganismos patógenos en este grupo de pacientes vulnerables.
- Promover campañas de socialización sobre signos de alarma y como sospechar en síndromes mielodisplásicos en niños.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Parra-Ortega , Nájera-Martínez , Mendoza-García. Índice de ADN en pacientes con leucemia linfoblástica aguda como herramienta para la clasificación de riesgo de recaída temprana. *Hematología Mexico*. 2017 Julio; 18(3).
2. Halfon-Domenech C. Leucemia linfoblástica aguda del niño y el adolescente. *EMC-Pediatria*. 2021; 56(1).
3. Parellada ME. Leucemia linfoblástica con compromiso de SNC: evaluación del líquido cefalorraquídeo al diagnóstico por citometría de flujo. *Revista Hematología*. 20119; 23(2): p. 56-64.
4. Martínez-Cayuelas E, Domingo-Jiménez R, Pascual-Gázquez JF. Complicaciones neurológicas en población infantil con leucemia. *Revista de neurologia*. 2015; 60: p. 108-14.
5. Diaz CIE, Peñafiel LV, Gustavo Caicedo Peñafiel. Leucemia linfoblástica aguda y complicaciones neurológicas en niños y adolescentes. *Revista Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica*. 2019; 36(6).
6. Cotto JR, Feijoo LJ, Briones RQ. Boletín epidemiológico. Guayaquil: SOLCA , Departamento de Bioestadística SOLCA –Guayaquil; 2019.
7. Horton TM, Steuber CP, Aster JC. Overview of the clinical presentation and diagnosis of acute lymphoblastic leukemia/lymphoma in children. *UpToDate*. 2022 June 08.
8. HUANG FL, LIAO EC, LI CL. Pathogenesis of pediatric B-cell acute lymphoblastic leukemia: Molecular pathways and disease treatments. *Oncology letters*. 2020 April 3.
9. Fattizzo B, Rosa J, Giannotta JA, Baldini L. The Physiopathology of T- Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: Focus on Molecular Aspects. *Frontiers in Oncology*. 2020 February 28; 10: p. 273.
10. Brown P, Inaba H, Annesley C, Beck J. Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. *NCCN CLINICAL PRACTICE GUIDELINES IN ONCOLOGY*. 2020 January; 18(1): p. 81-112.
11. Kembhavi SA, Somvanshi S, Banavali S. Pictorial essay: Acute neurological

- complications in children with acute lymphoblastic leukemia. *Indian Journal of Radiology and Imaging.* ; 22(2).
12. Rahiman EA, Rajendran A, Sankhyan N. Acute neurological complications during acute lymphoblastic leukemia therapy: A single-center experience over 10 years. *Indian Journal of Cancer.* 2021 May 11; 58.
  13. Bhojwani D, Bansal R. Managing therapy-associated neurotoxicity in children with ALL. 2021 December 10.
  14. Monteroa JCS, Gonzalezb ACC, Aguilarc LM, Cortésa JM. Síndrome de neurotoxicidad asociada a células inmunoefectoras: un enfoque terapéutico en el paciente crítico. *Medicina Intensiva.* 2020 Apr.
  15. liwa-Tytka PS, Kaczmarska A, Lejman M. Neurotoxicity Associated with Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia Chemotherapy and Immunotherapy. *International Journal of Molecular Sciences.* 2022 May 15.
  16. Onganía AM, Muria Md, Finn BC. Neuropatía periférica inducida por quimioterapia. *Fronteras en Medicina.* 2021 marzo 06.
  17. Hernández-Rivera A, Barrera-Castro SM. Infiltración del tronco encefálico en enfermedades hemato-oncológicas avanzadas; manifestaciones clínicas y orientación diagnóstica. *Revista Colombiana de Medicina Física y Rehabilitación.* 2018 Diciembre 15.
  18. Thastrup M, Duguid A. Central nervous system involvement in childhood acute lymphoblastic leukemia: challenges and solutions. *Nature.* 2022 October 22.
  19. Heikamp EB, Pui CH. Next-Generation Evaluation and Treatment of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. *THE JOURNAL OF PEDIATRICS.* 2018 September.
  20. PDQ® Pediatric Treatment Editorial Board. PDQ Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment. National Cancer Institute. 2022 February.
  21. Horton TM, Steuber CP. Overview of the treatment of acute lymphoblastic leukemia/lymphoma in children and adolescents. *UpToDate.* 2020 May 04.
  22. Henriksen LT, Højfeldt SG. Prolonged first-line PEG-asparaginase treatment in pediatric acute lymphoblastic leukemia in the NOPHO ALL2008 protocol- Pharmacokinetics and antibody formation. *Pediatric Blood Cancer.* 2017

December.

23. Kloos RQH, Pieters R. Individualized Asparaginase Dosing in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Journal of Clinical Oncology*. 2020 January 10.
24. Li RJ, Jin R, Liu C. FDA Approval Summary: Calaspargase Pegol-mknl For Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia in Children and Young Adults. *Clinical Cancer Res*. 2019 August.
25. Yang W, Cai J. Pulse therapy with vincristine and dexamethasone for childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet Oncology*. 2021 July 7.
26. Kanwar VS. Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment & Management. *medscape*. 2022 JULY 22.
27. Hoppmann AL, Chen Y. Individual prediction of nonadherence to oral mercaptopurine in children with acute lymphoblastic leukemia. *HHS Public Acces*. 2021 October 15.
28. Salzer WL, Burke MJ, Devidas M. mpact of Intrathecal Triple Therapy Versus Intrathecal Methotrexate on Disease-Free Survival for High-Risk B-Lymphoblastic Leukemia: Children's Oncology Group Study AALL1131. *Journal of Clinical Oncology*. 2020 August.
29. Rizzari C, Lanvers-Kaminsky C, Valsecchi MG. Asparagine levels in the cerebrospinal fluid of children with acute lymphoblastic leukemia treated with pegylated-asparaginase in the induction phase of the AIEOP-BFM ALL 2009 study. *Hematologica*. 2019 September.
30. Jesus LEd, Dekermacher S. Testicular involvement in pediatric acute lymphocytic leukemia: what to do about it? *Expert Opinion*. 2022 december .

# ANEXOS

## Anexo 1

		Puntuación
Orientación <sup>a</sup>	Año, mes, ciudad, lugar	4
Nominación <sup>a</sup>	Nombra 3 objetos (ejemplo: reloj, bolígrafo, botón)	3
Atención <sup>a</sup>	Contar para atrás desde 100 de 10 en 10	1
Escritura <sup>a</sup>	Habilidad para escribir una frase sencilla <sup>b</sup>	1
Respuesta a órdenes <sup>c</sup>	Obedece órdenes (ejemplo: cierre los ojos y saque la lengua o muéstreme 2 dedos)	1

ICE: *Immune effector Cell-associated Encephalopathy*; CARTOX: *CAR-T cell-therapy-associated TOXicity*.

<sup>a</sup> La escala ICE incluye la respuesta de órdenes verbales, ítem no presente en la escala CARTOX-10, permitiendo una mejor valoración del lenguaje<sup>55</sup>.

<sup>b</sup> Se utiliza una frase que el paciente elija y se le pide que repita la misma en cada evaluación neurológica.

<sup>c</sup> De 1-4 elementos del CARTOX-10.

*Encefalopatía asociada a células inmunoefectoras (escala ICE) (14).*

## Anexo 2

Neurotoxicidad <sup>a</sup>	Grado 1 <sup>b</sup>	Grado 2	Grado 3	Grado 4
ICE	9-7	6-3	2-0 <sup>c</sup>	0 <sup>c</sup>
Nivel de consciencia	Despierto	Responde a la voz	Responde a estímulo táctil	Inconsciente o requiere de estímulo vigoroso. Estupor
Convulsiones <sup>d</sup>	No	No	Cualquier tipo de convulsión (focal o generalizada) que se resuelve rápidamente, o crisis no convulsiva (EEG) que se resuelve sin intervención	Estatus convulsivo o no convulsivo sin recuperación de la consciencia
Déficit motor <sup>e</sup>	No	No	No	Debilidad focal motora: hemiparesia o paraparesia <sup>f</sup>
Elevación PIC/edema cerebral	No	No	Edema cerebral focal detectado por TC o RM craneal	Edema cerebral difuso en TC o RM Postura descerebrada o decorticada Triada de Cushing
Evaluación y monitorización	Recomendaciones generales: - Escala ICE cada 4 horas - EEG basal, fondo de ojo, valorar PL, TC y/o RM según disponibilidad - Profilaxis con levetiracetam - Evitar y tratar la hiponatremia - Evitar medicación que cause depresión del sistema nervioso central Considerar tocilizumab solo si hay SLC simultáneo	Valorar traslado a SMI: - ICE score cada hora Recomendaciones generales descritas en el grado 1	Traslado al SMI: - ICE score cada hora - Valoración clínica de signos de HITC Recomendaciones generales descritas en el grado 2	Traslado al SMI: Valorar sedación, intubación y ventilación mecánica para protección de la vía aérea y/o control de estatus convulsivo Recomendaciones generales descritas en el grado 3
Tratamiento		- Sin SLC: corticosteroides - Con SLC concurrente: corticosteroides + tocilizumab - Si persistencia de síntomas grado 2 Continuar con corticosteroides	- Sin SLC: corticosteroides - Con SLC concurrente: corticosteroides + tocilizumab - Si persistencia de síntomas grado 3: continuar corticosteroides	- Sin SLC: corticosteroides - Con SLC concurrente: corticosteroides + tocilizumab - Si persistencia de síntomas: continuar con corticosteroides

Niveles de gravedad del ICANS según el consenso de expertos de la ASBMT (14)

Anexo 3

Tipo de neuropatía	Grados de severidad				
	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grado 5
Sensitiva:	Asintomática, pérdida de reflejos osteotendinosos o parestesias que no impactan en la función.	Alteración sensitiva o parestesias que afecta la función sin deteriorar las actividades básicas de la vida diaria.	Alteración sensitiva o parestesias que interfieren en las actividades básicas de la vida diaria.	Discapacidad producto de lo anterior.	Muerte
Motora	Asintomática, debilidad solo evidente ante la examinación.	Debilidad leve que afecta la función sin interferir en las actividades básicas de la vida diaria.	Interferencia en las actividades básicas de la vida diaria, necesidad de utilizar bastón.	Amenazante para la vida, discapacitante. Parálisis	Muerte

Escala Common Toxicity Criteria (16)

Anexo 4

CNS status	CSF cytopsin findings		
	WBCs/ $\mu$ L	RBCs/ $\mu$ L	Leukemic blasts
CNS1	$\leq 5$	$< 10$	Absent
CNS2	$\leq 5$	$< 10$	Present
CNS3	$> 5$	$< 10$	Present
TLP+	N/A	$\geq 10$	Present
TLP-	N/A	$\geq 10$	Absent

CNS central nervous system, CSF cerebrospinal fluid, N/A not applicable, RBCs red blood cells, TLP traumatic lumbar puncture, WBCs white blood cells.

Estadio de compromiso SNC (18).

Anexo 5

Subtipo de LLA	Perfil de expresión antigénica	Frecuencia
LLA pro-B	CD19 <sup>+</sup> , CD22 <sup>+</sup> , CD79a <sup>+</sup> , CD10 <sup>-</sup> , cIg <sup>-</sup>	5-10%
LLA B común	CD19 <sup>+</sup> , CD22 <sup>+</sup> , CD79a <sup>+</sup> , CD10 <sup>+</sup> , cIg <sup>-</sup>	55-65%
LLA pre-B	CD19 <sup>+</sup> , CD22 <sup>+</sup> , CD79a <sup>+</sup> , CD10 <sup>+</sup> , cIgm <sup>+</sup>	20-25%
LLA B madura (=Burkitt)	CD19 <sup>+</sup> , CD22 <sup>+</sup> , CD79a <sup>+</sup> , CD10 <sup>+</sup> , sIg <sup>+</sup>	2-3%
LLA T	CD19 <sup>-</sup> , CD7 <sup>+</sup> , CD3 <sup>+</sup> , CD10 <sup>+</sup> , cCD3 <sup>+</sup> , CD2 <sup>+</sup>	13-15%
LMA	CD13 <sup>+</sup> , CD33 <sup>+</sup> , CD117, CDw65, anti-MPO	

LLA: leucemia linfoblástica aguda; LMA: leucemia mieloide aguda; cIg: inmunoglobulina citoplásmica; sIg: inmunoglobulina de superficie; cCD3: CD3 citoplásmico.

Clasificación inmunológica de las leucemias agudas pediátricas (2)

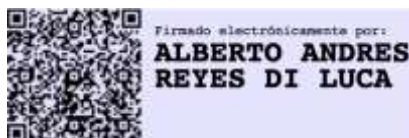
## DECLARACIÓN Y AUTORIZACIÓN

Yo, **Reyes Di Luca Alberto Andrés** con C.C: # 0922747977 autor del trabajo de titulación: **Complicaciones neurológicas en pacientes y con Leucemia Linfoblástica Aguda del Hospital Francisco Icaza Bustamante en el periodo 2017-2022**, previo a la obtención del título de **médico** en la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil.

1.- Declaro tener pleno conocimiento de la obligación que tienen las instituciones de educación superior, de conformidad con el Artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la SENESCYT en formato digital una copia del referido trabajo de titulación para que sea integrado al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos de autor.

2.- Autorizo a la SENESCYT a tener una copia del referido trabajo de titulación, con el propósito de generar un repositorio que democratice la información, respetando las políticas de propiedad intelectual vigentes.

Guayaquil, 2 de mayo del 2023



f. \_\_\_\_\_  
Nombre: **Reyes Di Luca Alberto Andrés**  
C.C: 0922747977



<b>REPOSITORIO NACIONAL EN CIENCIA Y TECNOLOGÍA</b>			
<b>FICHA DE REGISTRO DE TESIS/TRABAJO DE TITULACIÓN</b>			
<b>TEMA Y SUBTEMA:</b>	<b>Complicaciones neurológicas en pacientes y con Leucemia Linfoblástica Aguda del Hospital Francisco Icaza Bustamante en el periodo 2017-2022.</b>		
<b>AUTOR(ES)</b>	Reyes Di Luca, Alberto Andrés		
<b>REVISOR(ES)/TUTOR(ES)</b>	Soria Segarra, Carmen Gabriela		
<b>INSTITUCIÓN:</b>	Universidad Católica de Santiago de Guayaquil		
<b>FACULTAD:</b>	Facultad de Ciencias Medicas		
<b>CARRERA:</b>	Carrera de Medicina		
<b>TITULO OBTENIDO:</b>	Medico		
<b>FECHA DE PUBLICACIÓN:</b>	<b>2 de mayo del 2023</b>	<b>No. DE PÁGINAS:</b>	52
<b>ÁREAS TEMÁTICAS:</b>	Neurología, oncología		
<b>PALABRAS CLAVES/KEYWORDS:</b>	Leucemia linfoblástica aguda, infiltración SNC, hiperleucocitosis, neuropatía periférica		
<b>RESUMEN:</b>	<p>Las complicaciones neurológicas en pacientes pediátricos con LLA representa un problema al curso de la enfermedad comprometiendo el pronóstico por discontinuación del tratamiento en casos de neuropatías o neurotoxicidad secundaria a agentes quimioterapéuticos, neuroinfecciones producto del estado de neutropenia, enfermedad cerebrovascular por leucostasis cerebral o trombocitopenia, infiltración del SNC produciendo alteración del estado de conciencia, convulsiones e incluso fallecimiento. <b>Materiales y métodos:</b> Se condujo un estudio retrospectivo mediante 280 historias clínicas pediátricas dentro del Hospital Francisco Icaza Bustamante en el área de hemato-oncología con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda en el periodo de mayo 2017 – octubre 2022. Se incluyeron en el estudio aquellos pacientes que presentaron manifestaciones neurológicas durante el curso de su enfermedad, agrupando datos en un archivo en Excel y en IMB SPSS analizando la frecuencia y significancia de las variables. <b>Resultados:</b> De las 280 historias clínicas, 78 (27.8%) desarrollaron complicaciones en sistema nervioso, siendo más frecuente en niños con 61 (78.2%) dentro del rango etario 6-10 con frecuencia de 37 (47.4%). Las complicaciones neurológicas fueron 55 (70.5%) infiltración en SNC; 13 (16.7%) polineuropatía inducida por drogas; 7 (9.0%) hemorragia intracerebral; 5 (6.4%) encefalopatía posterior reversible; 3 (3.8%) neurotoxicidad por drogas; 2 (2.8%) enfermedad cerebrovascular isquémica, 2 (2.8%) hematoma subdural agudo, 1 (1.3%) ataque transitorio isquémico y 1 (1.3%) encefalopatía por metotrexato. <b>Conclusiones:</b> La complicación neurológica con mayor frecuencia en pacientes con LLA es la infiltración en sistema nervioso cuyos síntomas son muy generales e inespecíficos y en la mayoría de los casos no presentan manifestaciones neurológicas.</p>		
<b>ADJUNTO PDF:</b>	<input checked="" type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO	
<b>CONTACTO CON AUTOR/ES:</b>	<b>Teléfono:</b> +593 989448098	<b>E-mail:</b> <a href="mailto:aareyesdl@gmail.com">aareyesdl@gmail.com</a>	
<b>CONTACTO CON LA INSTITUCIÓN (COORDINADOR DEL PROCESO UTE):</b>	<b>Nombre:</b> Vásquez Cedeño, Diego Antonio		
	<b>Teléfono:</b> +593982742221		
	<b>E-mail:</b> <a href="mailto:diego.vasquez@cu.ucsg.edu.ec">diego.vasquez@cu.ucsg.edu.ec</a>		
<b>SECCIÓN PARA USO DE BIBLIOTECA</b>			
<b>Nº. DE REGISTRO (en base a datos):</b>			
<b>Nº. DE CLASIFICACIÓN:</b>			
<b>DIRECCIÓN URL (tesis en la web):</b>			