

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
FACULTAD DE MEDICINA
POSTGRADO EN ESPECIALIDADES MÉDICAS



***SÍNDROME DE ENCEFALOPATÍA POSTERIOR REVERSIBLE SECUNDARIO AL
USO DE METOTREXATE INTRATECAL COMO PARTE DEL PROTOCOLO DE
MANEJO EN LA LEUCEMIA LINFOCITICA AGUDA EN EL SERVICIO DE
ONCOLOGÍA DEL HOSPITAL NACIONAL DE NIÑOS BENJAMÍN BLOOM,
DURANTE EL PERIODO COMPRENDIDO DE NOVIEMBRE DEL AÑO 2008
HASTA DICIEMBRE DEL 2010.***

Informe Final de Tesis de Grado Presentado Por:

Dr. Mauricio René Benítez López

Para Optar Al Título de Especialista en:

Medicina Pediátrica.

Asesor de Tema y Metodológico:

Dr. Roberto Franklin Vásquez

San Salvador, El Salvador, 12 de Diciembre del 2011.

INDICE

Índice	i.
Glosario	ii.
Resumen	iii-iv.
I. Introducción	1-2
II. Objetivos	3
III. Marco Teórico	4-
9	
IV. Planteamiento del Problema. Pregunta de Investigación	10-
11	
V. Diseño Metodológico. Material y método	12-
19	
VI. Resultados	20-
23	
VII. Discusión	24-
25	
VIII. Conclusiones	26-
27	
IX. Recomendaciones	28
X. Bibliografía	29

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

LLA: Leucemia Linfocítica Aguda

PRES: Posterior reversible encephalopathy síndrome.

Sd: Síndrome.

AHOPCA: Asociación de Hemato-Oncología Pediátrica de Centro América.

AIEOP: Asociación Italiana di Ematologia ed Oncología.

POG: Pediatric Oncology Group.

HNNBB: Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom.

ST: Sobrevida total.

SLF: Sobrevida libre de eventos.

GLATHEM: Grupo Latinoamericano de Hemopatías Malignas

BMF: Protocolo Berlín-Frankfurt-Münster.

MTX: Metotrexate.

RS: Riesgo Estándar.

RI: Riesgo intermedio.

RA: Riesgo alto.

FLAIR: fluid-attenuated inversion recovery.

LCR: Liquido cefalorraquideo.

RESUMEN

Las Leucemias en edad pediátrica son una patología neoplásica mas frecuente en la que se ha observado un incremento en su incidencia, lo que ha llevado a la creación de protocolos de manejo con el propósito de aumentar la sobrevida de estos pacientes como ser el de la Asociación de Hemato-Oncología Pediátrica de Centroamérica (AHOPCA), en que incluye fármacos quimioterapéuticos como el Metotrexate el cual puede presentar complicaciones neurológicas como el Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible(PRES, siglas en ingles).

El Síndrome de encefalopatía posterior reversible es un trastorno caracterizado por manifestaciones neurológicas potencialmente reversibles, asociadas a cambios en las neuroimágenes, las características clínico-radiológicas de este trastorno usualmente revierten con la suspensión de los factores precipitantes; sin embargo el diagnóstico tardío puede llevar a un desenlace fatal. “Síndrome de encefalopatía posterior reversible secundario al uso de metotrexate intratecal como parte del protocolo de manejo en la Leucemia Linfoblástica aguda en el servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom, durante el periodo comprendido de noviembre del año 2008 hasta

diciembre del 2010". Es el título del presente estudio el cual es realizado por el Doctor Mauricio René Benítez López.

El Objetivo General fue Determinar la Incidencia y describir la presentación clínica del Síndrome de encefalopatía posterior reversible en los pacientes que recibieron Quimioterapia intratecal con metotrexate como parte del protocolo en el tratamiento de la Leucemia Linfoblástica Aguda.

Se realizo un estudio bajo la Aprobación del Comité de Ética en Investigación de La universidad de El Salvador, de tipo descriptivo, transversal, Observacional y Retrospectivo, siendo la muestra de 168 pacientes con diagnostico de Leucemia Linfoblástica aguda quienes se encontraban en el protocolo de tratamiento AHOPCA LLA 2008.

En el que se encontraron siete pacientes que desarrollaron PRES, que corresponde al 4.3%, de los cuales el 57.1% eran de 6 a 10 años de edad, y 71.4% se presento en el sexo femenino; las manifestaciones clínicas que predominaron fueron de afectación neurológica como ser la disminución del estado de conciencia, convulsiones, cefalea, confusión déficit motor entre otras, y la recuperación fue del 100%.

I. INTRODUCCION

La Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) es el diagnóstico de cáncer más frecuente entre los niños y representa el 23% de los diagnósticos de cáncer en niños menores de 15 años. Ha habido un aumento gradual en la incidencia de LLA en los últimos 25 años. La etiología de la LLA se desconoce en casi todos los casos, aunque se ha relacionado con factores genéticos (Sd. Down, Sd. de Fanconi, Sd de Turner, entre otros) y los factores ambientales (la radiación pre y posnatal, fármacos, exposición al benceno, y edad avanzada de la madre).

Con protocolos de tratamiento se ha mejorado la sobrevivida de los pacientes con LLA, y el utilizado en el servicio de Oncología Pediátrica del Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom es el AHOPCA LLA 2008 dentro del cual se incluye el uso de metotrexate intratecal. Esta estrategia de tratamiento se inicio en noviembre del año 2008 y hasta Diciembre del 2010, ha sido utilizado en 168 pacientes con diagnostico de Leucemia Linfoblástica Aguda, en este servicio, entre las edades de 0 a 17 años.

Dentro de los efectos adversos en la utilización de este protocolo se encuentra el Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible, del cual se investigo de su incidencia en nuestro Hospital, dentro de un periodo de dos años.

El PRES comenzó a ser descrito en pacientes Pediátricos con problemas hematológicos por diferentes grupos en el mundo. En nuestro centro que es el único que brinda atención a pacientes con LLA determinar la frecuencia de esta resulta importante especialmente porque no hay hasta el momento estudios previos en El Salvador. La Revista Journal Pediatric Hematology Oncology 2009; 31:505-508, reportaba un estudio acerca de PRES en niños con enfermedades hemato-oncologicas(8 pacientes con PRES: 4 pacientes con leucemia linfocítica aguda, 1 con anemia aplásica, y 3 con tumores sólidos neuroblastoma, Sarcoma de Ewing, y osteosarcoma). Todos los pacientes que

presentaron convulsiones y aquellos con hallazgos radiológicos posteriormente tuvieron resolución completa de su cuadro y hallazgos radiológicos. De esta revisión y de otras realizadas por diferentes grupos se pueden considerar la quimioterapia (especialmente la terapia intratecal) como un factor asociadas a PRES.

Por lo tanto, una revisión de pacientes que recibieron quimioterapia en el servicio de oncología pediátrica entre noviembre del 2008 a diciembre del 2010 mediante la revisión retrospectiva de expedientes proporcionados por la base de datos del servicio de oncología Pediátrica, nos permitió describir la frecuencia en que de esta se presenta en este grupo de pacientes en nuestro hospital.

En este contexto es de importancia, dado el gran número de pacientes a los que les suministra quimioterapia intratecal con metotrexate en el servicio de oncología, determinar la incidencia del PRES y algunas variables clínicas asociadas a su presentación será de mucho interés dado al poco conocimiento del mismo fuera del ámbito oncológico.

II. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Determinar la Incidencia y describir la presentación clínica del Síndrome de encefalopatía posterior reversible en los pacientes que reciben Quimioterapia intratecal con metotrexate como parte del protocolo en el tratamiento de la Leucemia Linfoblástica Aguda.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Verificar en qué grupo de edad, sexo y brazo del protocolo de tratamiento se presentaron con mayor frecuencia el PRES.
2. Identificar las manifestaciones clínicas de los pacientes que desarrollaron PRES secundario a quimioterapia intratecal con metotrexate.
3. Detallar los hallazgos radiológicos en los pacientes que desarrollaron PRES.
4. Describir el pronóstico de los pacientes que presentaron PRES.

III. MARCO TEORICO

La leucemia aguda es la primera causa de cáncer en niños menores de 15 años en el mundo, siendo la LLA la malignidad pediátrica más común, presentándose en el 75% a 80% de todos los niños recientemente diagnosticados con leucemia. En los países desarrollados se ha alcanzado más de un 80% de curación, con una quimioterapia intensiva y con una muerte tóxica temprana inferior al 3%; mientras que en los países en vías de desarrollo son las infecciones y el abandono del tratamiento los eventos reportados más frecuentes en la falla terapéutica.

El presente estudio se realizó en pacientes que se encuentran dentro del protocolo de tratamiento para la leucemia Linfoblástica Aguda de la Asociación de Hemato-Oncología Pediátrica de Centro América 2008 (LLA AHOPCA-2008) y contempla el uso de metotrexato intratecal para el tratamiento de la enfermedad del Sistema Nervioso Central. Este protocolo tiene como objetivo aumentar la supervivencia total (ST) y la supervivencia libre de eventos (SLE), así como también disminuir el abandono en los pacientes con Leucemia Linfoblástica aguda (LLA) recién diagnosticados y sin terapia previa en edades comprendidas desde el nacimiento hasta los 17 años en los países miembros de AHOPCA Guatemala, El Salvador, Honduras, Nicaragua, Costa Rica, Panamá y República Dominicana.

El presente Protocolo es el resultado de una propuesta sobre una estrategia regional de tratamiento en contexto diferente al de los países industrializados (HIC: High Income Countries) y está basado en dos grandes componentes: por una parte constituye la mejor opción de manejo clínico basado en la evidencia, por otra parte también se basa en la experiencia del tratamiento de la LLA adquirida por los diferentes países de la AHOPCA.

Considerando que entre estos países existe una diversidad respecto a los medios Diagnósticos, recursos humanos y financieros así como la situación logística en relación al abordaje en la prevención y al tratamiento de las

infecciones relacionados con el tratamiento oncológico y al problema del abandono del tratamiento. El Salvador inicio el tratamiento de estos pacientes en 1993 con la asesoría del St Jude Children s Research Hospital (SJCRH) de Memphis TN, EEUU. Posteriormente, en 1999, se integro Guatemala y Honduras a este grupo de trabajo. Por otra parte en Nicaragua desde el año 2005 con la asesoría de la Clínica Pediátrica Universitaria y por el Ospedale San Gerardo de Monza, Italia, los pacientes son tratados con una modificación del protocolo Berlín- Frankfurt-Munster (BFM). Costa Rica desde 1979 formo parte del Grupo Latinoamericano de Hemopatías Malignas (GLATHEM), utilizando de 1982 a 1996, el protocolo BFM y posteriormente desde 1996 con el protocolo DFW- II (Dallas Fort Worth) del Pediatric Oncology Group (POG). Los proyectos antes mencionados han representado para los pacientes Pediátricos con LLA en Centroamérica una significativa reducción de la muerte temprana, un incremento en la ST y en la SLE, así como una reducción en el abandono del tratamiento.

Este Protocolo está basado en la información y resultados de los protocolos ALLIC-BFM 2002 y LLA-2000 de la asociación Italiana di Ematologia ed Oncología Pediátrica(AIEOP), y de las recomendaciones obtenidas de los miembros fundadores del international BFM Group, también toma en cuenta la información basada en la evidencia, criterios de simplicidad, fácil aplicabilidad y costos bajos.

En este protocolo se ha asignado niveles de riesgo de recaída basada en una detallada valoración de los factores que han demostrado estar asociados a dicho riesgo. Esta evaluación ha permitido orientar regímenes de tratamiento al riesgo, de manera que sean tratados más agresivamente solamente los pacientes de más alto riesgo, reservando la terapia menos tóxica para los pacientes con riesgos menores de recaída. Los diferentes aspectos clínicos y variables biológicas pueden perder su efecto pronóstico adverso cuando se

hacen modificaciones adecuadas al tratamiento; en consecuencia el tratamiento vendría a constituir el factor pronóstico más importante en LLA.

Tendremos en este protocolo tres grupos de riesgo. Los aspectos más comúnmente usados para clasificar el riesgo de recaída son la edad, la cuenta de leucocitos al diagnóstico, el genotipo de la célula leucémica y la respuesta temprana a la terapia de inducción. Los pacientes han sido clasificados como Riesgo estándar (RS), Riesgo Intermedio (RI) y Riesgo Alto (RA).

El riesgo será modificado de acuerdo a:

1. El valor pronóstico de la respuesta a prednisona del día 8 en la Pre-Fase
2. A la valoración del aspirado de la médula ósea el día 15 del tratamiento de inducción.

Considerando como indicador de incremento de grado de riesgo el hallazgo de blastos igual o superior al 25% (M3) en una médula ósea con una celularidad buena; de esta manera pasará de RS ó RI al RA.

El estudio de la clasificación de las leucemias a través de la citometría de flujo, citogenética y biología molecular, ha permitido el mejor conocimiento de las mismas y un mejor abordaje terapéutico. La medición durante la fase de inducción, de la MRD, que es la determinación del aclaramiento de células leucémicas en la médula ósea por citometría de flujo, es uno de los métodos más sensibles, con capacidad de detectar la presencia de 1 célula leucémica en 104 células; pudiendo así clasificarse los pacientes con mayor exactitud constituyendo subgrupos de mejor pronóstico entre los pacientes con LLA, permitiendo de esta manera identificar cuáles pacientes se encuentran en remisión submicroscópica y así continuar dentro del mismo grupo de riesgo recibiendo una quimioterapia menos intensiva y menos tóxica o variarlo a un grupo de riesgo más alto si la MRD es positiva y poder dar una quimioterapia más intensiva.

Por más de 50 años el metotrexate (MTX) ha sido uno de los pilares en la terapia de LLA, constituyéndose en uno de los agentes más activos en el

tratamiento de la LLA pediátrica. La incorporación de metotrexate intratecal a los protocolos de tratamiento para la leucemia linfoblástica aguda ha aumentado el índice de supervivencia en niños, pero también se asocia a diversos grados de neurotoxicidad¹.

La neurotoxicidad del Metotrexate se puede clasificar como inmediata (presentándose dentro de las primeras horas después de la administración), aguda/subaguda (ocurriendo dentro de varias semanas), y crónica (cuando aparece varios meses o años después de la terapia). La neurotoxicidad inmediata puede presentarse como meningitis aséptica o movimientos como síndrome, mientras que el tipo agudo/subagudo puede ser asintomático o presentar convulsiones y déficits neurológicos focales repentinos. La toxicidad crónica es caracterizada por una mineralización microangiopática, la cual causa convulsiones con un daño cognoscitivo y se asocian a calcificaciones subcorticales cerebrales ¹.

Diversas explicaciones para la neurotoxicidad del metotrexate se han propuesto, por ejemplo el desmielinización, toxicidad del endotelio, y afectación en la síntesis de neurotransmisores ¹.

Una consecuencia de la toxicidad metotrexate puede ser el síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES).

PRES fue descrito por primera vez por **Hinchey** en **1996** denominado en un inicio como síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible ^{2,5}. Es un síndrome clínico-radiológico reversible que se caracteriza clínicamente por dolores de cabeza, alteración del estado mental, convulsiones y pérdida de visión, y radiológicamente por anomalías cerebrales posteriores simétricas reversibles de la sustancia blanca que se observan en la Tomografía Computarizada y en la Resonancia Magnética cerebrales ^{2,3,6}. La secuencia del desarrollo de los síntomas es variable de unos casos a otros. Se produce un enlentecimiento en las funciones mentales; los pacientes alternan periodos de

Confusión, letargia y somnolencia con otros de inquietud motora y agitación. Ocasionalmente pueden llegar a desarrollarse estupor franco y coma. La sintomatología visual puede presentarse como ceguera cortical, hemianopsia homónima y visión borrosa. La cefalea, náuseas, vómitos y crisis epilépticas están presentes en la mayoría de los pacientes. Las crisis en la mayoría de los pacientes son la primera manifestación del síndrome.

Aunque la patogenia sigue siendo confusa, varias condiciones, incluyendo la hipertensión arterial ⁴, eclampsia- pre eclampsia, rechazo a implantes de médula ósea u órganos, falla en la función renal, anestesia general, uso de inmunosupresores y Quimioterapia (Metotrexate), pueden ser asociados a la presentación de PRES ⁶. Los mecanismos fisiopatológicos sugeridos son vasoespasmo cerebral con isquemia resultante dentro del área afectada y un daño en la autorregulación cerebro vascular con la extravasación de líquido al intersticial. Los resultados radiográficos y clínicos son típicamente reversibles en el plazo de 2 semanas después corrección del acontecimiento que la precipito ².

El Hallazgo inicial en la Tomografía Computarizada de Cerebro se demuestra baja densidad focal en ambos lóbulos occipitales sin ninguna evidencia de la metástasis; La Resonancia Magnética del Cerebro es el método complementario de mayor valor en el diagnóstico; En las secuencias T1 aparece como una señal hipointensa, mientras que en T2, FLAIR (*fluid-attenuated inversión recovery*), densidad protónica hiperintensa. Puesto que las lesiones de este síndrome están típicamente en localizaciones subcorticales y corticales próximas a la superficie del cerebro, su detección en las secuencias T2 no es fácil, sobre todo en los casos leves debido a la señal del líquido cefalorraquídeo adyacente, también hiperintenso en T2. Por ello las secuencias FLAIR, que suprimen la señal del LCR adyacente permite distinguir mejor las lesiones de este síndrome y por lo tanto valorar el grado de severidad de la

enfermedad. Las lesiones en la RM frecuentemente son bilaterales siendo las áreas más frecuentemente afectadas los lóbulos occipitales, parietales posteriores, Temporales, pero también el tronco del encéfalo, ganglios basales y cerebelo. El edema observado se ha demostrado puede ser vasogénico y se cree puede ser debido al aumento vasoconstricción asociado en la presión hidrostática en la circulación posterior del cerebro ^{1,2}.

Este síndrome debe de ser tratado con rapidez para evitar un daño cerebral permanente, mediante el control de la tensión arterial, retirada o reducción de los fármacos aparentemente involucrados y antiepilépticos para controlar las crisis.

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Como tratamiento de la LLA en el servicio de oncología del HNNBB se utiliza el protocolo AHOPCA LLA 2008, dentro del cual se incluye el uso de metotrexate intratecal, que por sus propiedades farmacológicas puede presentar como efecto adversos el Síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES) que es una rara complicación caracterizado por trastornos neurológicos que pueden provocar convulsiones generalizadas entre otras. En este contexto es de importancia, dado el gran número de pacientes a los que se les suministra quimioterapia intratecal en el servicio de oncología, determinar la incidencia del PRES y las variables clínicas asociadas a su presentación, es de mucho interés dado al poco conocimiento del mismo fuera del ámbito oncológico.

Expresión	Descripción
Paciente(s) o Población	Estudio Retrospectivo de pacientes con diagnóstico de LLA que recibieron quimioterapia intratecal con metotrexate como parte del protocolo AHOPCA LLA 2008.
Intervención o factor(es) o evento(s) de interés	Frecuencia de reacciones adversas e incidencia del Síndrome de encefalopatía posterior reversible en el uso de metotrexate intratecal.
Comparación en mismos términos del factor	No se realizara comparación.
Resultado medible de lo que se espera obtener	Prevalencia de reacciones adversas y tasa de incidencia del Síndrome de encefalopatía posterior reversible.

Pregunta de Investigación Estructurada

¿Cuáles son las reacciones adversas y la incidencia del síndrome de encefalopatía posterior reversible en el uso de metotrexate intratecal como parte del tratamiento en el manejo de la leucemia linfoblástica aguda en los pacientes del Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom, en el periodo de Noviembre del 2008 a diciembre del 2010?

V. DISEÑO METODOLOGICO

Diseño de estudio:

Siguiendo los consiguientes criterios se realizo un estudio de tipo **descriptivo** ya que se pretendía determinar las diferentes manifestaciones clínicas del Síndrome de Encefalopatía posterior Reversible, **transversal** pues toda la información se recopilo en un solo momento y lo más simultáneamente posible. **Observacional** ya que no se realizo ninguna acción ni interacción con el paciente; **Retrospectivo** ya que se analizaron expedientes de pacientes que recibieron quimioterapia intratecal con metotrexate como parte del protocolo AHOPCA LLA 2008.

Universo y Población de estudio:

Todo paciente con diagnostico de Leucemia Linfoblastica Aguda en la edad pediátrica.

Población accesible: se tomo como muestra un total de 168 pacientes con diagnostico definitivo de Leucemia Linfoblastica Aguda entre las edades de 0 a 17 años a partir del mes de noviembre del 2008, que se incorporaron al protocolo AHOPCA 2008.

Criterios de Inclusión en el estudio:

- 1) Todos los pacientes recién diagnosticados con LLA-B no madura y T mediante morfología e inmunofenotipo.
- 2) Edades al momento del diagnóstico menor de 17 años
- 3) No tratamiento previo

Criterios para considerar a un paciente fuera del Estudio:

- 1) Abandono del Tratamiento durante la inducción.
- 2) Rechazo al tratamiento.
- 3) Condiciones medicas que no permitan aplicación de quimioterapia intratecal (pacientes con defectos del tubo neural).

Población Elegible: fueron elegibles 163 pacientes y excluidos 5(1 alta exigida, 3 expedientes que no fueron encontrados y 1 que se fue a iniciar tratamiento a otro país).

Muestreo: No probabilístico por conveniencia.

Procedencia de las unidades de estudio: Las unidades de estudio fueron identificadas en la base de datos (abierta) del departamento de Oncología Pediátrica del Hospital Nacional de niños Benjamín Bloom, y los datos obtenidos en los expedientes clínicos de dichos pacientes.

Operativizacion de Variables

Objetivo 1: Grupo de edad, sexo y brazo de tratamiento en que se presenta con mayor frecuencia el PRES.

Definición operativa de la variable	Clasificación	Escala de Medición	Valores de variable
Edad: Tiempo cronológico del paciente.	Intervalo	Intervalo	Menor de 1 año. ≥1 año y < de 6 años ≥ 6años y < de 10 años ≥ 10 años.
Sexo: Genero del paciente.	Nominal	Nominal	Masculino Femenino
Definición operativa de la variable, Perfil de Tratamiento.	Clasificación	Escala de Medición	Valores de variable
Riesgo Bajo	Ordinal	Ordinal	
Riesgo Intermedio	Ordinal	Ordinal	
Riesgo Alto	Ordinal	Ordinal	

Objetivo 2: Manifestaciones clínicas en los pacientes que desarrollan PRES secundario a quimioterapia intratecal con metotrexate.

Definición operativa de la variable	Clasificación	Escala de Medición	Valores de variable
Cefalea: Dolor o molestia localizado en cualquier parte de la cabeza.	Nominal	Nominal	Si No
Alteraciones visuales: Todo lo que puede provocar anomalías en la función visual.	Nominal	Nominal	Si No
Convulsión: síntoma transitorio caracterizado por actividad neuronal en el cerebro que conlleva a hallazgos físicos peculiares como la contracción y la distensión repetida y temblorosa de uno o varios músculos de forma brusca y generalmente violenta.	Nominal	Nominal	Si No
Hipertensión Arterial: elevación de la tensión arterial por encima de los valores normales para la edad.	Numérica	Numérica	Si No

Náuseas: Sensación que indica la proximidad del vómito y esfuerzos que acompañan a la necesidad de vomitar	Nominal	Nominal	Si No
Vómitos: expulsión violenta y espasmódica del contenido del estómago a través de la boca.	Nominal	Nominal	Si No
Confusión: disminución de la actividad de consciencia.	Nominal	Nominal	Si No
Agitación: Estado de hiperexcitación de la conducta.	Nominal	Nominal	Si No
Mareo: malestar que se manifiesta como pérdida del equilibrio y puede llegar a la pérdida momentánea de la consciencia.	Nominal	Nominal	Si No
Somnolencia: es la exageración de la actitud para el sueño.	Nominal	Nominal	Si No
Estupor: Disminución del estado de conciencia que puede reaccionar a estímulos.	Nominal	Nominal	Si No
Déficit motor: condiciones que limitan primordialmente las habilidades físicas de una persona. Estos impedimentos son muchas veces visibles ya sea por los movimientos torpes que realiza el niño.	Nominal	Nominal	Si No

Nistagmos: Espasmo clónico de los músculos motores del globo ocular, que produce movimientos involuntarios de éste en varios sentidos: horizontal, vertical, oscilatorio, rotatorio o mixto.			
Coma: es un estado severo de pérdida de consciencia.			

Objetivo 3: Hallazgos Radiológicos en pacientes que desarrollan PRES.

Definición operativa de la variable	Clasificación	Escala de Medición	Valores de variable
Tomografía Cerebral	Nominal	Nominal	Con Hallazgos radiológicos. Sin Hallazgos Radiológicos
Resonancia Magnética Cerebral	Nominal	Nominal	Con Hallazgos Radiológicos. Sin Hallazgos Radiológicos. No se realizo TAC.

Objetivo 4: pronóstico de los pacientes que presentaron PRES.

Definición operativa de la variable	Clasificación	Escala de Medición	Valores de variable
Resolución del Síndrome: reversibilidad a su estado de salud inicial antes del uso de metotrexate	Nominal	Nominal	Si No
No resolución del Síndrome: no reversibilidad a su estado de salud inicial antes del uso de metotrexate.	Nominal	Nominal	Si No

Procedimiento para recolección y almacenamiento de datos:

La recolección de datos se hizo a través de los expedientes clínicos de los pacientes con diagnóstico de LLA en el Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom. Datos que fueron almacenados en un instrumento de recolección elaborado para este estudio.

Procesamiento y Análisis de Datos:

Los datos obtenidos en el instrumento de recolección fueron introducidos en una base de datos del software de difusión pública EPI-INFO v3.4.3, utilizándose estadísticas básicas de dicho software como ser frecuencias.

Consideraciones éticas

El presente protocolo fue sometido a evaluación por el comité de ética en investigación clínica del Hospital (CEIC-HNNBB).

Se confirió aprobación expedita dado que se trata primordialmente de una investigación con diseño retrospectivo sin ninguna intervención, considerándose como un estudio de riesgo menor.

Tuvieron acceso a la información los investigadores utilizando la base de datos de pacientes ya existente en el Departamento de Oncología Pediátrica. Se espera que en el futuro se tenga en consideración el síndrome de encefalopatía posterior reversible para un manejo adecuado y así mejorar el pronóstico a posteriori.

No fue necesario un consentimiento escrito o verbal ya que el presente estudio fue observacional retrospectivo de los casos donde no hubo ninguna intervención por parte de los investigadores.

VI. RESULTADOS.

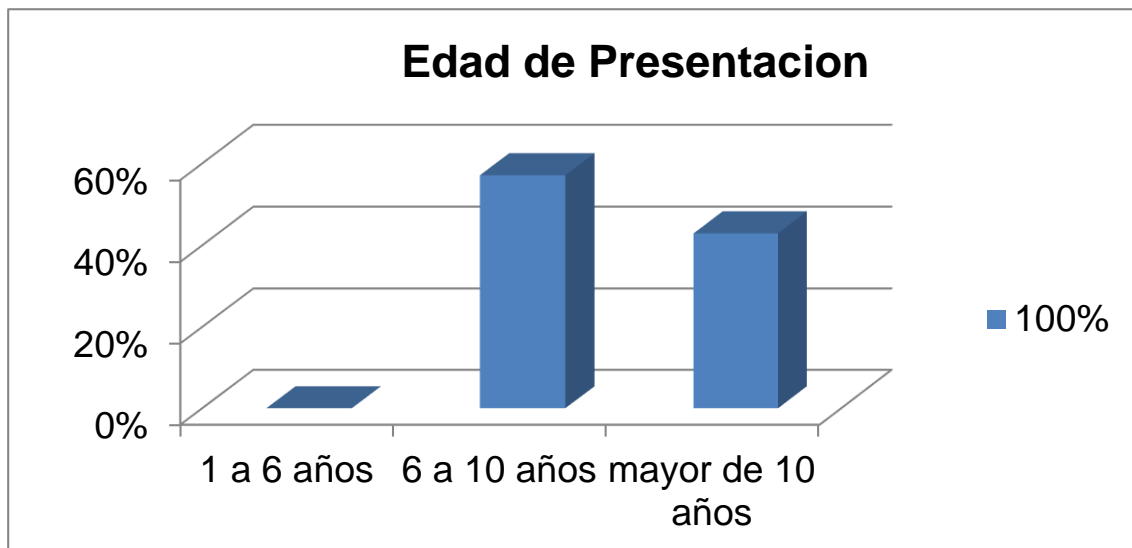
Se tomo una muestra de 163 expedientes clínicos de pacientes entre las edades de 0 a 17 años con diagnóstico de leucemia Linfoblástica Aguda en el Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom en el Periodo de Noviembre de 2008 a Diciembre de 2010 que se encuentran en Protocolo AHOPCA LLA 2008 que cumplieron criterios de inclusión.

Fueron excluidos un total de 5 pacientes de los cuales 1 paciente con alta exigida, 3 expedientes que no fueron encontrados y 1 que se fue a iniciar tratamiento a otro país.

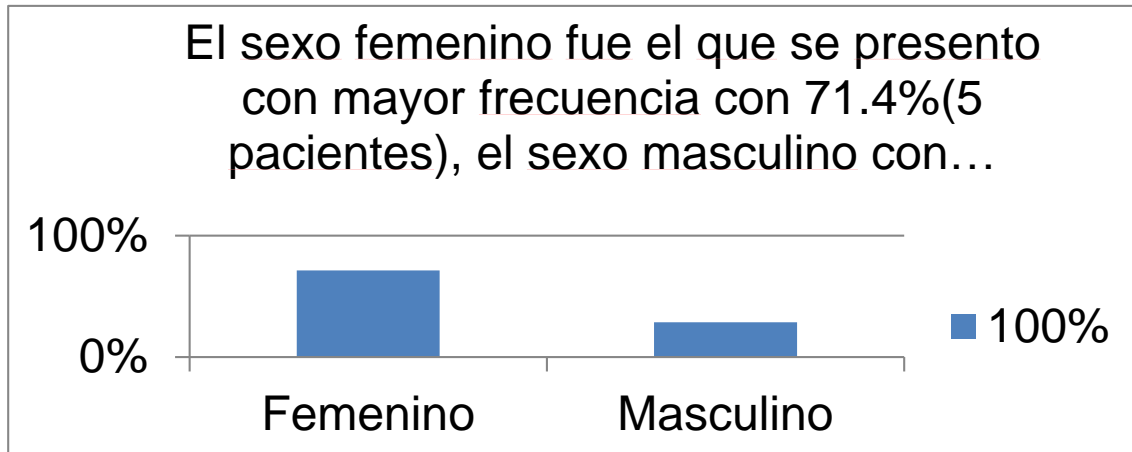
De los resultados obtenidos, 7 pacientes presentaron el Síndrome de encefalopatía posterior reversible en los 168 pacientes con diagnóstico de LLA a diciembre del 2010, con una incidencia del 4.16%.

Se verifica que el grupo etéreo en que se presentó con más frecuencia el síndrome de encefalopatía posterior reversible fue entre los 6 a 10 años con un 57.1%(4 pacientes) seguido de pacientes mayores de 10 años con un 42.9%(3pacientes).

Frecuencia de Edad en presentación del PRES.

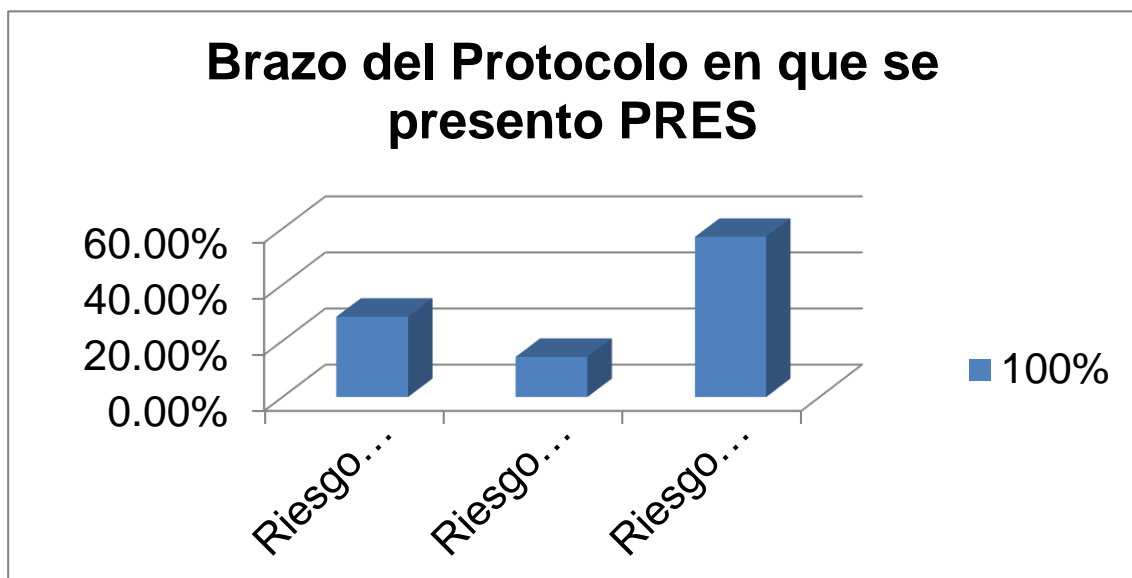


En cuanto al sexo más afectado con PRES fue el femenino con un 71.42%.

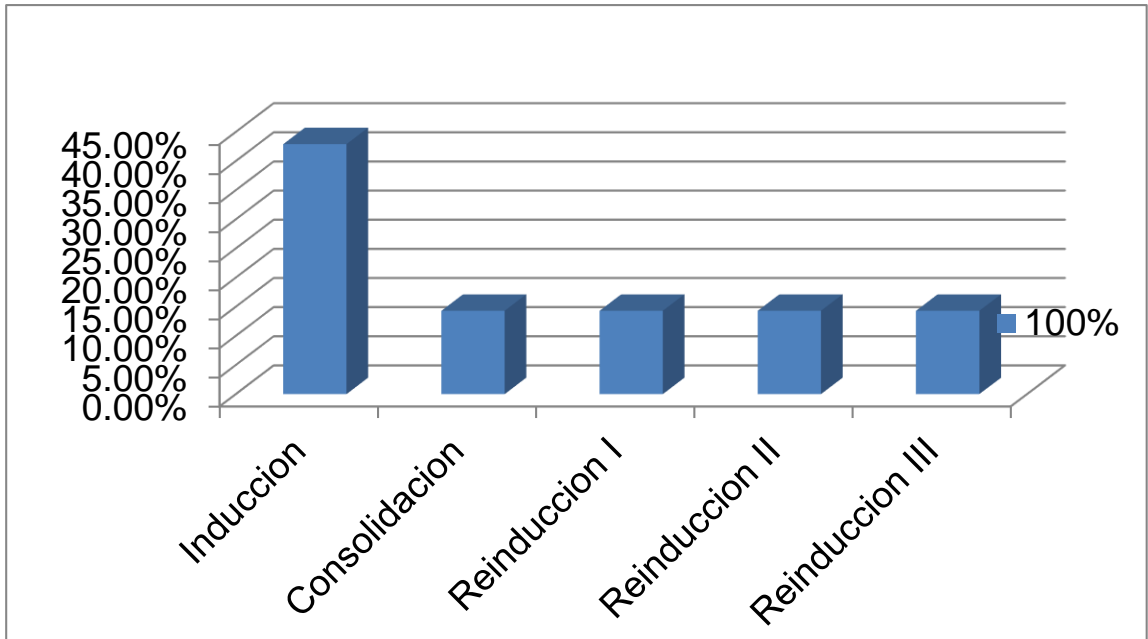


De los pacientes que desarrollaron PRES lo hicieron en el protocolo de Riesgo Alto en un 57.1%, en Riesgo intermedio en un 14.3% y en el Riesgo Estándar en un 28.6%.

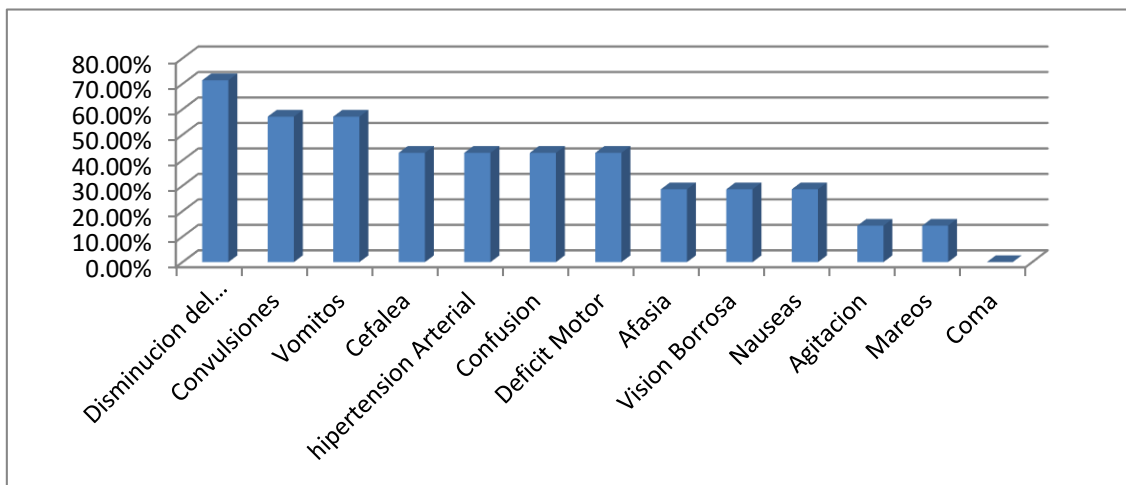
Respecto a la fase del Protocolo en que se Presento el PRES el 42.9% lo hizo en la Fase de Inducción, un 42.9% en Fase de Reinducción y un 14.3% en la Fase de Consolidación.



Fase en que se Presento PRES



Las manifestaciones clínicas que se identificaron en orden de frecuencia fueron Disminución del estado de conciencia(71.4%), convulsiones(57.1%), vómitos(57.1%), cefalea(42.9%), hipertensión arterial(42.9%), confusión(42.9%), déficit motor(42.9%), afasia(28.6%), visión borrosa o perdida de la visión(28.6%), náuseas(28.6%), agitación(14.3%), mareos(14.3%) y coma(0%).



Respecto a los Hallazgos radiológicos en el 57% que corresponde a 4 de los 7 de los pacientes a quien se les realizo Tomografía Computarizada de cerebro reporto Lesiones hipodensas que comprometen la sustancia gris y blanca a nivel occipital y temporal.

Solo en un 28.57% del los pacientes que presentaron encefalopatía posterior reversible se le realizo Resonancia Magnética la cuales reportaban en FLAIR- Aumento importante de la señal a nivel de la sustancia blanca profunda y subcortical en la interfase parietooccipital en ambos hemisferios.

En el 100% de los pacientes que presentaron PRES, presentaron resolución completo del cuadro sin ninguna secuela posterior. En un promedio de resolución en 4 días.

VII. DISCUSION.

En el contexto del Protocolo de Tratamiento para la Leucemia Linfoblástica Aguda de la Asociación de Hemato-Oncología Pediátrica de Centro América 2008 (LLA AHOPCA-2008), se encuentra el uso de Metotrexate intratecal el cual, como ya descrito en la literatura científica, puede asociarse a PRESS.

Los datos arrojados de los grupos con mayor experiencia en el uso de tratamiento intratecal con Metotrexate confirman que el porcentaje de pacientes que presentaran esta evento no supera a más del 5% de casos de todos los pacientes sometidos a este tipo de terapia y que con ella se pueden evitar las recaídas al sistema nervioso central de manera decisivo (40% previo al uso de intratecal) a menos del 3% en los protocolos modernos de tratamiento.

En el presente estudio se puede constatar que en el protocolo LLA-AHOPCA 2008 aproximadamente un 15% de fallecidos en el periodo de noviembre del 2008 a diciembre del 2010 la mayoría en fases tempranas de tratamiento (inducción), en aquellos pacientes diagnosticados con LLA y a los que se les inicio dicho protocolo. Así mismo se observo un reducido porcentaje de abandono del tratamiento en los pacientes sometidos a este protocolo con apenas un 0.7% (1 paciente que ya había superado la fase de inducción).

Dentro de este estudio, se ha podido evidenciar una incidencia del 4.16% (4/1000) de neurotoxicidad el cual se manifiesta como el síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES)¹. Y que es consistente con lo reportada ya por otros grupos en el mundo de menos del 5%.

Se observo una mayor frecuencia de PRES en pacientes con LLA de linaje de células B en un 71.4% y de células T en un 28.6% lo cual se explica en el contexto de la alta frecuencia de las leucemias de B (90%) de todas las leucemias infantiles.

Dicho síndrome se presentó en un promedio de 6 días posterior al uso de metotrexate intratecal, sin tener referencia en días de la presentación del PRES en la literatura.

Como se menciona en la literatura, es un síndrome clínico-radiológico reversible que se caracteriza clínicamente por dolores de cabeza, alteración del estado mental, convulsiones y pérdida de visión, y radiológicamente por anomalías cerebrales posteriores simétricas reversibles de la sustancia blanca que se observan en la Tomografía Computarizada y en la Resonancia Magnética cerebrales ^{2,3,6}. En el presente estudio no se observó deterioro neurológico que llevase a coma en ninguno de los pacientes con PRESS.

Al igual que en los estudios de grupos internacionales en los que se observó la resolución tanto clínica como radiológicamente en un plazo corto después del evento ², se evidenció en el presente estudio una resolución clínica del 100% en las primeras 96 horas posteriores al evento.

Con respecto a hallazgos radiológicos, teniéndose más acceso a una Tomografía cerebral computarizada, dado la disponibilidad institucional, en la mayoría de casos en los que hubo reporte sugestivo por Tomografía Computarizada de PRESS faltó el seguimiento adecuado con imágenes.

Los hallazgos descritos coinciden en un gran porcentaje los hallazgos radiológicos descritos en la literatura, observándose una baja densidad focal los cuales suelen ser bilaterales localizados a nivel occipital y parietal ^{1,2}.

VIII. CONCLUSIONES

1. Se determinó que el síndrome de encefalopatía posterior reversible se presentó en un 4.16% de los pacientes que se encontraban cumpliendo el protocolo de Tratamiento para la Leucemia Linfoblástica Aguda de la Asociación de Hemato-Oncología Pediátrica de Centro América 2008 (LLA AHOPCA-2008), el cual corresponde a 7 pacientes de los 168 con diagnóstico de LLA hasta diciembre del 2010.
2. Las manifestaciones clínicas que se identificaron con mayor frecuencia fueron disminución del estado de conciencia (14.2%), convulsiones (11.4%), vómitos (11.4%), cefalea (8.6%), hipertensión arterial (8.6%), confusión (8.6%), déficit motor (8.6%), afasia (5.7%), visión borrosa o pérdida de la visión (5.7%), náuseas (5.7%), nistagmus (5.7%), agitación (2.9%), mareos (2.9%) y coma (0%).
3. El grupo etario en que se presentó más frecuentemente el Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible fue entre los 6 a 10 años con un 57.1% seguido de pacientes mayores de 10 años con un 42.9%.
4. El sexo que presentó más frecuentemente el Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible fue el femenino con un 71.42%.
5. El brazo de protocolo donde se presentó con mayor frecuencia el PRES fue en el protocolo de Riesgo Alto con un 57.1%.
6. En comparación a lo que la literatura refiere, los hallazgos radiológicos en el 57% de los pacientes a quien se les realizó Tomografía Computarizada de cerebro reportó lesiones hipodensas que comprometen la sustancia gris y

blanca a nivel occipital y temporal, siendo lo que determina el diagnóstico de PRES.

7. Todos los Pacientes que desarrollaron PRES presentaron resolución completa del cuadro.

IX. RECOMENDACIONES

- 1.** Se debe de tener en cuenta las posibles complicaciones neurológicas en el cumplimiento de protocolos de tratamiento en los pacientes con LLA, para así dar un manejo más oportuno y evitar las posibles secuelas neurológicas que pudiesen presentarse.
- 2.** Las complicaciones neurológicas en el tratamiento de LLA, en este caso el Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible debe de ser manejado de forma integral junto con otras especialidades como ser Neurología Pediátrica, Radiología, para poder brindar el seguimiento adecuado posterior al evento.
- 3.** Se debe de brindar Retroalimentación continuas entre departamentos de Radiología y Oncología para tener en cuenta estas y otras complicaciones secundarias a terapias anticancerosas.
- 4.** Es necesario la adquisición de estudios de Resonancia Magnética cerebral para un mejor diagnóstico del Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible.
- 5.** La realización de estudios Electroencefalograficos es importante en pacientes que han Presentado el Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible, para así determinar la necesidad del uso de terapia anticonvulsivante posterior.

X. BIBLIOGRAFIA

1. Dicuonzo F MD, Salvati A MD, Palma M MD, Lefons V MD, Lasalandra G MD, De Leonardis F MD, et al. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome Associated With Methotrexate Neurotoxicity: Conventional Magnetic Resonance and Diffusion-Weighted Imaging Findings. *Journal of Child Neurology* 2009 August; 24(8):1013-1018.
2. Kwon Eun J MD, Won Kim S MD, Ki Kim K MD, Suk Seo H MD, Yeun Kim D MD. A Case of Gemcitabine and Cisplatin Associated Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome. *Cancer Res Treat.* 2009; 41(1):53-55.
3. D Angelo Paolo MD, Farruggia Piero MD, Lo Bello Antonio MD, Tirizzino A MD, Tropa Serena MD, Caselli Desiree MD, et al. Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome. *J Pediatr Hematol Oncol* 2006 March; Vol 28:177-181.
4. Morris B MD, Laningham F MD, Sandlund J MD, Khan R MD. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome in Children With Cancer. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 48:152-159.
5. Chul Won S MD, Yeon Kwon S MD, Woo Han J MD, Yeol Choi S MD, Joo Lyu C MD, PhD. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome in Childhood With Hematologic/Oncologic Diseases. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009 July; 31(7):505-508.
6. Aboian M BA, Junna M MD, Kreck K MD, Wirrell E MD. Mesial Temporal Sclerosis after Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome. *Pediatr Neurol* 2009; 41:226-228.

XI. ANEXOS

ANEXO 1. Cronograma

Semanas	Marzo				Abril				Mayo				Junio				Julio				Agosto				Septiembre				Octubre				Noviembre				
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	
Definición del Tema de Investigación y Asesor	◆	◆																																			
Elaboración del Marco Teórico junto con Asesor y su evaluación			◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆																									
Revisión del Diseño Preparación y entrega de Protocolo								◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆																				
Cumplimiento de Observaciones de Protocolo y evaluación																																					
Aprobación Protocolo por CEIC-HNNBB**																																					
Meses / 2011	Febrero				Marzo				Abril				Mayo				Junio				Julio				Agosto				Septiembre				Octubre				
Semanas	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	
Aprobación Protocolo por CEIC-HNNBB**	◆	◆																																			
Curso de EPI-INFO 2002 Editar vista y evaluación del Cuestionario	◆	◆	◆	◆																																	
Recolección de datos y transferencia a la base de datos				◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆																											
Análisis de resultados y Discusión												◆	◆	◆	◆	◆																					
Entrega de Informe Final Preliminar																																					
Cumplimiento de Observaciones de Informe y evaluación																																					
Edición para Publicar en Revista																																					
Exposición ante Jurado Evaluación																																					
Entrega de copias del Informe Final y Edición de Revista																																					

ANEXO 2.

Síndrome Encefalopatía posterior reversible secundario al uso de Metotrexate intratecal en el manejo de Leucemia Linfocítica Aguda en el servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom, en el periodo comprendido de enero del 2009 a diciembre del 2010.

INSTRUMENTO DE RECOLECCION DE DATOS: CUESTIONARIO.

1. DATOS GENERALES

REGISTRO_____.

Edad Del Paciente: Menor de 1 año.

≥1 año y < de 6 años

≥ 6años y < de 10 años

≥ 10 años.

Sexo M_____F_____

Fecha de diagnostico: _____.

Linaje de Leucemia: _____.

Inicio del Protocolo: _____.

Brazo de Protocolo: Riesgo Bajo: _____.

Riesgo Intermedio: _____.

Riesgo Alto: _____.

Fecha de Presentación del PRES: _____.

Fecha de Última quimioterapia: Intrartecal: _____ L-asparginasa: _____

Etapas de Protocolo en que se presenta PRES: _____.

Manifestaciones Clínicas:

Manifestación Clínica	Si	No	Manifestación Clínica	Si	No
Cefalea			Agitación		
Visión Borrosa o Pérdida de la visión			Afasia		
Convulsión			Nistagmus		
Hipertensión Arterial			Déficit Motor		
Náuseas			Disminución del estado de conciencia		
Vómitos			Confusión		
Mareos			Coma		

Estudio Radiológico utilizado: TAC Cerebral: _____.

RM Cerebral: _____.

Hallazgo Radiológico: TAC Cerebral: _____.

RM Cerebral: _____.

Pronóstico: Resolución de Cuadro: _____.

No resolución del Cuadro: _____.

Muerte: _____.

ANEXO 3



COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA (CEIC) HOSPITAL NACIONAL DE NIÑOS BENJAMIN BLOOM

San Salvador, El Salvador, C.A.

Grupo de Revisores Institucionales (IRB) # IRB00004097 - FWA00006645
Inscripción CNEIC-CSSP-MSPAS N° 003-09

San Salvador, miércoles 03 de noviembre de 2010

Dr. Mauricio René Benítez López
Residente de Segundo Año
Especialidad Medicina Pediátrica en 2010

Estimado Dr. Benítez López:

COD: PIIN010-10. "Síndrome de encefalopatía posterior reversible secundario al uso de metotrexate intratecal como parte del protocolo de manejo en Leucemia Linfocítica Aguda en el Servicio de Oncología del "Hospital Nacional de Niños Benjamin Bloom", durante el periodo de noviembre de 2008 a diciembre de 2010".

Por este medio se certifica que en respuesta a solicitud recibida el 12 de octubre de 2010 a su petición para revisión expedita de protocolo de investigación referida, que:

Luego de la evaluación técnica por la Coordinación de Investigación y de la valoración respectiva de los aspectos éticos por el Comité de Ética, y realizando el procedimiento aplicable a la disposición de proteger los derechos y bienestar de participantes, el uso de métodos apropiados para minimizar riesgo y documentar beneficios potenciales de la investigación propuesta.

El Grupo de Revisores Institucionales (IRB) acuerda el día 26 de octubre de 2010 que:

Este estudio es aprobado para realizarse en el Hospital Nacional de la Niños Benjamin Bloom, San Salvador, El Salvador para el periodo comprendido del 27/10/2010 al 31/07/2011 para desarrollarse en Servicio de Oncología acorde a lo que está descrito dentro del protocolo, ajustándose a las pautas internacionalmente reconocidos para investigaciones en humanos, de una manera que atienda a los principios éticos. Si el estudio no es finalizado dentro del período estipulado, deberá solicitar extensión del mismo a este Comité, por lo menos un mes antes del periodo señalado.

Se confiere aprobación expedita dado que se trata primordialmente de una investigación con diseño retrospectivo sin ninguna intervención, considerándole como estudio con riesgo menor del mínimo. RECOMENDAMOS QUE SE MANTENGA SUPERVISIÓN Y ASESORIA DE LA COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN FASES RESTANTES DEL PROCESO Y EN LA PRESENTEACION DE RESULTADOS FINALES.

Cualquier modificación de las condiciones originales del protocolo debe ser informado por escrito para conocimiento y aprobación del Grupo de Revisores Institucionales (IRB), así mismo cualquier efecto adverso o lesión que se diera en los participantes en el transcurso de la investigación.

Deberá notificar la finalización de la investigación, así como proporcionar una copia del informe final.

Atentamente,

Dr. Sergio Roberto Parada Bridge
Presidente del Comité de Ética en
Investigación Clínica

CC. / Archivo

03 NOV. 2010



Nombre, fecha y firma de quien recibe certificación:

/ / F. _____

ANEXO 4.

AHOPCA-LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA. Asignación de riesgo (Enero 2008)

