



BUAP

Facultad de Medicina
Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Especialidades de Puebla
Centro Médico Nacional Gral. de Div. Manuel Ávila Camacho

“PREVALENCIA DE INFILTRACIÓN A NERVIÓ ÓPTICO EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN EL CMNMAC”

Tesis para obtener el Diploma de
Especialidad en “Oftalmología”

Presenta:

Diana Rosario Sánchez Ramírez

Directores:

Dr. Arturo Garcia Galicia

Dra. Lissete Garcia Salgado



Nº de registro: R-2023-2101-101

H. Puebla de Z. SEPTIEMBRE 2023



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité de Ética en Investigación **21018**,
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL DRAL. DR. MANUEL AVILA CAMACHO

Registro COFEPRIS **17 CI 21 114 055**
Registro CONBIOÉTICA **CONBIOÉTICA 21 CEI 002 2018073**

FECHA Lunes, 18 de septiembre de 2023

Maestro (a) Arturo García Galicia

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **PREVALENCIA DE INFILTRACIÓN A NERVIÓ ÓPTICO EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN EL CMNMAC** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional

Sin número de registro

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requeriré solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Maestra (a) Georgina Guadalupe Quiroz Bayardo
Presidente del Comité de Ética en Investigación No. 21018

Impresor

IMSS
SEGURIDAD Y SALUD MEXICANAS



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 2101.
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL GRAL. DIV. MANUEL AVILA CAMACHO

Registro COEPRIS 17 CE 21 114 055
Registro CONBIOÉTICA CONBIOÉTICA 21 CET 002 2018073

Fecha Martes, 19 de septiembre de 2023

Maestro (a) Arturo García Galicia

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarte, que el protocolo de investigación con título **PREVALENCIA DE INFILTRACIÓN A NERVIÓ ÓPTICO EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN EL CMNMAC** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A.P.R.O.B.A.D.O.**:

Número de Registro Institucional

R-2023-2101-101

De acuerdo a la normativa vigente, deberás presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requeriré solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Doctor (a) JOSE ALVARO PARRA SALAZAR
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 2101

Imprimir

IMSS

SEGURIDAD Y SALUD PARA TODOS



GOBIERNO DE
MÉXICO

DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS
UNIDAD DE ATENCIÓN MÉDICA
COORDINACIÓN DE UNIDADES MÉDICAS DE
ALTA ESPECIALIDAD



DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD

CENTRO MÉDICO NACIONAL
"GRAL. DE DIV. MANUEL ÁVILA CAMACHO"
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DE PUEBLA
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD

PUEBLA, PUE., A 26 de septiembre del 2023

AUTORIZACION DE IMPRESIÓN DE TESIS DE ESPECIALIDAD

LOS ASESORES: Dr. Arturo García Galicia, Dra. Lisette García Salgado

DE LA TESIS TITULADA: "PREVALENCIA DE INFILTRACIÓN A NERVIÓ ÓPTICO EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN EL CMNMAC"

REALIZADA POR EL MÉDICO RESIDENTE: Diana Rosario Sánchez Ramírez

DE LA ESPECIALIDAD: Oftalmología

HACEMOS CONSTAR QUE ESTE TRABAJO CIENTÍFICO HA SIDO REVISADO Y AUTORIZADO EN EL SIRELCIS CON **NÚMERO DE REGISTRO NACIONAL: R-2023-2101-101**

AUTORIZAMOS SU IMPRESIÓN

Dra. Lisette García Salgado
OPTALMÓLOGA
Ced. Esp. 1462701
Mat. 97227230

(NOMBRE, FIRMA Y FECHA)

Dr. Arturo García Galicia
JEFE DE DIVISION
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD
COORDINACIÓN DE UNIDADES MÉDICAS DE ALTA ESPECIALIDAD

(NOMBRE, FIRMA Y FECHA)

(NOMBRE, FIRMA Y FECHA)

(NOMBRE, FIRMA Y FECHA)

CARTA COMPROMISO

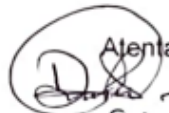
Puebla, Puebla, a 26 de septiembre de 2023.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
PRESENTE

El (la) suscrito (a) Diana Rosario Sánchez Ramírez, en mi calidad de estudiante y habiendo sido beneficiario de la especialización médica/maestría/doctorado en Oftalmología de fecha 01-marzo-2021 -28-febrero-24 manifiesto bajo protesta de decir verdad que soy autor del trabajo de Tesis titulado Prevalencia de infiltración a nervio óptico en pacientes con leucemia linfoblástica aguda en el CMNMAC

el cual ha sido asesorado por el (los) doctor (es) Arturo Garcia Galicia y Lissete Garcia Salgado en las instalaciones del Instituto Mexicano del Seguro Social. Por tanto, para fines de divulgación y publicación sobre la metodología, resultados y/o otra información desarrollada durante el proyecto, reconozco que deberé contar con la autorización escrita de todos los autores.

Asimismo, manifiesto que en caso de que el presente trabajo implique derechos de propiedad industrial e intelectual como resultado de su desarrollo, tomando en consideración que será producto de una investigación practicada en las instalaciones del Instituto y con pacientes, equipos, materiales y diversos instrumentos de su propiedad, se reconoce como legítimo propietario de dicha novedad al Instituto Mexicano del Seguro Social; en donde el suscrito participa en colaboración con mi (los) asesor (es), por lo que mi colaboración y derechos estará sujeta al porcentaje de autoría que corresponda a mi participación en relación con los demás autores en colaboración.

Atentamente


Diana Rosario Sánchez Ramírez

Nombre y firma

Dedicatorias

A mis padres que con su amor, ejemplo y apoyo me impulsaron a lograr este objetivo.

A mis hermanos por ser parte de mi alegría y motivación diaria.

A mi esposo por su amor, apoyo y motivación para cumplir mis metas.

Agradecimientos

A Dios por las bendiciones que me ha dado.

A mis maestros por las enseñanzas y la paciencia que me han brindado a lo largo de mi formación.

A mis asesores por su colaboración y guía.

Al IMSS y a sus pacientes por permitirme atenderlos y aprender de ellos.

A mis amigos y familia que siempre están en el momento indicado.

ÍNDICE

RESUMEN.....	9
1 INTRODUCCIÓN.....	12
1.1 ANTECEDENTES GENERALES.....	12
1.1.1 DEFINICIÓN DE LEUCEMIA.....	12
1.1.2 EPIDEMIOLOGÍA.....	12
1.1.3 FACTORES DE RIESGO	14
1.1.4 ETIOLOGÍA.....	14
1.1.5 DIAGNÓSTICO Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS	15
1.1.6 CLASIFICACIÓN.....	17
1.1.7 TRATAMIENTO	17
1.1.8 PRONÓSTICO	19
1.2 ANTECEDENTES ESPECÍFICOS	20
1.2.1 SIGNOS OCULARES.....	20
1.2.2 SINTOMAS OCULARES	24
1.2.3 INFILTRACIÓN DEL NERVIÓ ÓPTICO	24
2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	28
3 JUSTIFICACIÓN	28
4 MATERIAL Y MÉTODOS	28
4.1 TIPO DE ESTUDIO.....	28
4.2 PACIENTES.....	28
4.3 INSTRUMENTOS	29
4.4 PROCEDIMIENTOS.....	29
4.5 ANÁLISIS DE DATOS	30

4.6 ASPECTOS ÉTICOS	30
5 RESULTADOS.....	31
7. CONCLUSIONES	41
8. BIBLIOGRAFÍA.....	43
9. ANEXOS.....	45
9.1 HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS	45
9.2 SOLICITUD DE EXCEPCIÓN DE LA CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	47

RESUMEN

TITULO: “PREVALENCIA DE INFILTRACIÓN A NERVIÓ ÓPTICO EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN EL CMNMAC”

ANTECEDENTES: La leucemia es una alteración maligna de las células madre hematopoyéticas, cuya característica es la proliferación anómala de glóbulos blancos que resalta por infiltración de la médula ósea, sangre y otros tejidos por células neoplásicas del sistema hematopoyético. (1–5)

Las alteraciones oculares ocurren hasta en el 90% (10) de los pacientes afectados pudiendo verse afectada cualquier parte del ojo antes del diagnóstico sistémico o durante el curso de la enfermedad, siendo un rasgo revelador de la enfermedad o una recaída focal aislada. La infiltración leucémica del nervio óptico es infrecuente (el nervio óptico llega a estar afectado hasta en un 13-18% de los pacientes con leucemia y se infiltra en 1.4% de estos casos) (11,13) y se considera uno de los hallazgos clínicos más significativos de leucemia del sistema nervioso central. La enfermedad activa de la médula ósea por lo general está presente cuando está involucrado el nervio óptico; su afectación en forma aislada es muy rara y puede ser la primera manifestación de una recurrencia de la enfermedad, saber la prevalencia de infiltración a nervio óptico por LLA permitira hacer conciencia de lo relevante que es la valoración en pacientes con esta enfermedad, pues puede progresar rápidamente a una serie de complicaciones oftalmológicas, que incluyen oclusión de la arteria central de la retina, oclusión de la vena central de la retina, glaucoma neovascular y desprendimiento de retina. Si la infiltración es obvia, el tratamiento puede iniciarse de inmediato, lo que podría incluir radiación orbitaria y/o quimioterapia de inducción con el objetivo de preservar la visión y más aún mejorar el pronóstico vital.

JUSTIFICACIÓN: Son pocos los estudios que han evaluado la prevalencia de hallazgos oculares relacionados con la leucemia en el momento del diagnóstico o curso de la enfermedad, por otro lado, no hay datos en el servicio de oftalmología que destaquen la infiltración a nervio óptico secundaria a LLA en la comunidad del CMNMAC.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se llevaron a cabo un estudio retrolectivo, unicéntrico y homodémico. Se revisaron retrospectivamente los expedientes clínicos, obteniendo datos de pacientes con leucemia a los que se les realizó un examen oftalmológico, el cual fue solicitado por el servicio de hematología u oncología al momento del diagnóstico o durante el curso de la enfermedad entre enero de 2022 y julio 2023. Se analizaron datos demográficos, tipo de leucemia, hallazgos oculares, agudezas visuales iniciales o durante el seguimiento y duración

del intervalo de tiempo entre el diagnóstico de leucemia y el diagnóstico oftalmológico, destacando la prevalencia de infiltración leucémica a nervio óptico en pacientes con diagnóstico de LLA evaluados en el servicio de oftalmología de la Unidad Médica de Alta Especialidad del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional “General de División Manuel Ávila Camacho”, perteneciente al Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), ubicado en la calle 4 Norte número 2004, código postal 72000, colonia Centro, Puebla, Puebla, durante el periodo de enero 2022 a julio 2023.

Los criterios de inclusión fueron pacientes de cualquier género y cualquier edad con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda.

Se excluyeron pacientes con diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica, SIDA, antecedente de patología retiniana, alteraciones del segmento anterior que no permitieran adecuada visualización de fondo de ojo, procesos infecciosos activos (oculares o perioculares) y se eliminaron aquellos pacientes sin notas por parte del servicio de oftalmología o con un diagnóstico no concluyente.

Dentro de las variables que se incluyeron se encuentran, síntomas oftalmológicos, signos clínicos según el área ocular afectada (anexos, segmento anterior, segmento posterior, retina y nervio óptico), tipo de leucemia linfoblástica aguda (células B o T), presencia o no de infiltración a nervio óptico. Así como variables sociodemográficas de edad y sexo.

RESULTADOS:

En el periodo de enero 2022 a julio 2023, se solicitaron un total de 64 interconsultas al servicio de oftalmología por parte del servicio de hematología y oncología. El 64.06 % (n=41) en el año 2022 y el 34.32% (n=23) de enero a julio 2023.

Del total de las interconsultas, el 60% (n=39) de los pacientes diagnosticados de leucemia linfoblástica aguda (LLA), de los cuales, el 89.7% (n=35) categorizados como LLA de células B y el 10.25% (n=4) restante de células T. Una vez aplicados los criterios de exclusión y eliminación se obtuvo que el 90% (n=27) de los pacientes valorados contaban con diagnóstico de Leucemia linfoblástica aguda tipo B y el 10% (n=3) restante tipo T.

Del total de nuestros pacientes seleccionados para el análisis de este estudio, el 86.6% (n=26) fue negativo a infiltración leucémica a nervio óptico mientras que el 13.3% (n=4) restante sí mostró esta característica. Además el 33.3 % de nuestros pacientes presentó retinopatía leucémica.

CONCLUSIONES:

El objetivo de nuestro estudio fue determinar la prevalencia de infiltración a nervio óptico por leucemia linfoblástica aguda, se demostró mediante este estudio que los datos obtenidos son similares a los reportados en otros estudios, siendo la prevalencia de 13.3%.

Esto apoya la importancia de la evaluación oftalmológica en pacientes con diagnóstico de leucemia o en búsqueda de mencionado diagnóstico ya que esto nos orienta sobre la dirección que seguir en el tratamiento, seguimiento y nos da un contexto también sobre el pronóstico funcional y vital del paciente, pues como se comentó previamente al ser el ojo un sitio satuario, la presencia de infiltración a este nivel significa infiltración a nivel de sistema nervioso central.

1 INTRODUCCIÓN

El primer informe sobre leucemia se escribió en el año de 1827 y es atribuido Velpeau. Fue en el año de 1847 cuando Virchow acuñó y definió el término de leucemia como dos afecciones: una esplénica y otra linfática. Ehrlich destacó en cuanto a la forma para su distinción en 1891. La clasificación de leucemias en agudas y crónicas, así como en mieloides y linfoides se realizó en 1913, y en 1917 se determinó que en niños de entre uno y cinco años aumentó su prevalencia.(1)

Esta leucemia tiene múltiples manifestaciones durante su evolución, en el presente trabajo se analizarán las características clínicas y demográficas de los pacientes con LLA resaltando la prevalencia de infiltración leucémica a nervio óptico que es el tema que nos ocupa.

1.1 ANTECEDENTES GENERALES

1.1.1 DEFINICIÓN DE LEUCEMIA

La leucemia es una alteración maligna de las células madre hematopoyéticas, cuya característica es la proliferación anómala de glóbulos blancos que resalta por infiltración de la médula ósea, sangre y otros tejidos por células neoplásicas del sistema hematopoyético, esto mediante la mutación somática de la célula madre. Si nos enfocamos en la estirpe celular dañada serán linfocitos o mielocitos y según el tiempo de evolución se dividen en agudas y crónicas. (1–5)

En el presente trabajo nos enfocaremos en la leucemia linfoblástica aguda (LLA).

1.1.2 EPIDEMIOLOGÍA

Aún cuando en niños y adolescentes el cáncer es raro, desde 1975, la incidencia general de cáncer infantil se ha acrecentado incluyendo la LLA.

A pesar de que el cáncer sigue siendo la principal causa de muerte por enfermedad en Estados Unidos, la mortalidad por esta causa disminuyó más del 50% entre 1975 y 2020. Durante el mismo periodo de tiempo la tasa de supervivencia a 5 años aumentó del 60% a aproximadamente el 90% para menores de 15 años, y del 28 % a más del 75 % para la población de 15 a 19 años. Posterior al tratamiento, los pacientes que hayan sobrevivido, requieran seguimiento estricto por los efectos secundarios de la terapia que pueden persistir o presentarse meses o años después.(6)

Dentro de los tipos de cáncer más comunes diagnosticados en niños (7), la LLA representa alrededor del 25% en menores de 15 años. La tasa anual en Estados Unidos por LLA alcanza 40 casos por millón de habitantes de 0 a 14 años y alrededor de 21 casos por millón de personas de

15 a 19 años. Se ha registrado que hay cerca de 3100 casos en menores de 20 años diagnosticados con LLA cada año en Estados Unidos. (6)

Hay un despunte en la incidencia de la LLA entre los 1 y 4 años de edad (81 casos por 1 millón por año), con disminución de la tasa a 24 casos por 1 millón a los 10 años. Así, la incidencia de LLA en bebés y niños mayores de 10 años es 4 veces menor que la reportada entre los niños de 1 a 4 años. (6)

Se considera que la incidencia de la LLA es mayor en niños y adolescentes indios americanos o nativos de Alaska (65,9 casos por 1 millón) y niños y adolescentes hispanos (48 casos por 1 millón). La incidencia es notablemente más alta en niños blancos que niños negros, siendo dos veces menor de LLA entre 1 y 4 años de edad en niños negros que en niños blancos. (6)

Del grupo de todas las leucemias diagnosticadas en Estados Unidos, la LLA representa el 12%, y 60% de todos los casos se presenta en personas menores de 20 años. Hay dos repuntes de frecuencia por edad, uno entre los dos y cinco años y otro en la sexta década de vida. (1)

La LLA es considerada la cuarta parte de las neoplasias diagnosticadas en menores de 15 años y el 76% de todas las leucemias, siendo la más común diagnosticada en este grupo de edad. Si nos referimos a adultos mayores, la incidencia de LLA es de 1/100,000 habitantes al año, con una relación a favor de los varones en comparación con las mujeres (8,9), lo mismo que en personas de raza caucásica que en raza negra. En cuanto a áreas geográficas, se encontró mayor incidencia de LLA en la población del norte y occidente de Europa, norte de África y Oceanía. En el año 2000, se reportaron 1.926 casos nuevos en México, con tasa de 2/100,000 habitantes. De los cuales 53% fueron hombres, con dos picos de manifestación, el primero en edad escolar y el segundo mayores de 65 años de edad. La mayor morbilidad se presentó en: Distrito Federal (con 238 casos nuevos en el 2000), Chiapas y Jalisco. En también en el 2000 se notificaron 3,301 defunciones por leucemia, con tasa de 3/100,000 habitantes y cociente hombre-mujer de 4/3. Con mayor mortalidad en mayores de 65 años, en el Distrito Federal, Colima y Morelos. (1)

La leucemia del adulto tiene peor pronóstico con respecto a la leucemia infantil, el 95% de la cual es aguda. Aun cuando la terapia ha tenido significativos avances, la morbilidad y mortalidad en niños y en adultos por leucemia sigue siendo importante. Aproximadamente del 15 % al 20 % de los niños con LLA sufren una recaída de la enfermedad. (7)

1.1.3 FACTORES DE RIESGO

Leucemia linfoblástica:

- Ambientales: exposición a rayos X en útero, o a reacciones nucleares (Hiroshima y Nagasaki).
- Ocupacionales: tareas agrícolas, soldadura, industria maderera, pesticidas, plaguicidas, tintes de cabello y solventes. (1)
- Quimioterapia y radioterapia previas, campos electromagnéticos. (2)
- Fármacos: fenitoína,(1) drogas alquilantes (quimioterapias que pueden determinar segundas neoplasias) (2)
- Tabaquismo antes y durante el embarazo, alcohol en el embarazo. (1)
- Consumo de abundantes nitratos. (1)
- Agentes infecciosos, principalmente virales. (2), como el VEB se vincula con linfoma de Burkitt o LLA-L3. El virus linfotrópico humano tipo1, como causa de leucemia (linfoma de células T). (1)
- Niños con neurofibromatosis propensos a progresar a Sx. Mielodisplásicos y mieloproliferativos(2)

1.1.4 ETIOLOGÍA

El desarrollo de la LLA se ha designado como multifactorial: influyendo factores genéticos, hereditarios, ambientales.

El 5% se asocia con presentación de síndromes genéticos, entre ellos el Down, inmunodeficiencia hereditaria o adquirida, como deficiencia de inmunoglobulina A; agammaglobulinemia, y síndrome de Wiskott-Aldrich. (1)

Es poco común el factor herencia, sólo juega un papel reducido sobre el origen de este padecimiento. Se observó que es cuatro veces más alto el riesgo de padecer leucemia a temprana edad en gemelos, esto es, si un gemelo padece leucemia, hay 20% de posibilidades de que el otro la presente. Sí un gemelo la manifiesta los primeros 12 meses de vida, en el otro pasaran solo unos meses para que se presente. Estudios moleculares señalan que a través de la circulación placentaria puede haber metástasis intrauterina de un gemelo a otro. (1)

1.1.5 DIAGNÓSTICO Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El grado de insuficiencia medular, de infiltración fuera de la medula y de agudeza o cronicidad del cuadro, se vera reflejado en la clínica.

- La fiebre es una manifestación frecuente, cerca de la mitad de los pacientes la manifiesta(1,2,10), teniendo la tercera parte como causa un foco infeccioso. (1)
- Astenia y adinamia secundaria a anemia(1,2,11).
- Perdida de peso involuntaria. (10,11)
- Sangrado debido a infiltración medular o trombocitopenia por consumo en el 33 al 43%. Graves con plaquetas < a 20,000/L. Es infrecuente trombocitosis > de 400,000 plaq/L y sobre todo en hombres. Las coagulopatias se encuentran en 3 a 5% principalmente en leucemia linfoblástica aguda de células T, que se relacionan con sangrados.
- La infiltración leucémica del periostio, hueso o articulación es el desencadenante de dolor articular u óseo (25% de los pacientes lo refieren).
- Cefalea, vómito, alteraciones de las funciones mentales, oliguria y anuria son síntomas menos habituales.
- En piel y mucosas se presentan petequias y equimosis.(1,2)
- Los sitios extramedulares afectados con mayor frecuencia son el hígado(insuficiencia hepatica en 10-20% de los casos), bazo(1,10) y los ganglios linfáticos , siendo mayor el grado de organomegalia en niños que en adultos: en el 17% se encuentra hepatomegalia; en 44%, esplenomegalia, y en 15%, linfadenopatía.(1)
- La infiltración a nivel del timo ocasionara una masa mediastínica (1,2,11), presente en 7 a 10% de niños y 15% de adultos. Puede causar compresion de grandes vasos y la tráquea e incluso ocasionar síndrome de vena cava superior, o síndrome mediastínico superior (tos, disnea, ortopnea, disfagia, estridor, cianosis, edema facial, aumento de la tensión intracraneal y en ocasiones síncope). (1)
- Infiltración pulmonar, renal (insuficiencia renal aguda), cardiomegalia e insuficiencia cardiaca congestiva(1)
- Si hay leucemia a nivel testicular se manifestara como engrosamiento escrotal(1,2) o hidrocele secundario a obstrucción linfática, para su diagnostico se requiere de ultrasonografía.

- A nivel ocular, como infiltración leucémica de la órbita, retina, córnea, nervio óptico o conjuntiva.
- Nódulos subcutáneos (leucemia cutis).
- Engrosamiento de las glándulas salivales (síndrome de Mikulicz).
- Parálisis de los pares craneales.
- La leucoestasis del cuerpo cavernoso y las venas dorsales, o afección del nervio sacro se observa como priapismo.(1)

Diagnóstico se basa en datos clínicos, y resultados de la biometría hemática, química sanguínea, electrolitos séricos completos, pruebas de la función hepática, estudios de imagen, aspirado de médula ósea, inmunofenotipo, panel de anticuerpos y cariotipo.

- En el 10 a 16% de los casos ocurre leucocitosis, la neutropenia o leucopenia se encuentran en 20 a 40% con riesgo de infección alto. De las células circulantes el 92% son células blásticas leucémicas. La presencia de eosinofilia reactiva puede preceder por meses al diagnóstico de LLA. (1)
- Tanto los niveles de ácido úrico como de deshidrogenasa láctica (DHL) estarán elevados en gran parte de los pacientes y son un marcador determinante para el pronóstico de la enfermedad pues se relacionan con el grado de infiltración leucémica.(1)
- La infiltración leucémica a nivel óseo genera una proteína similar a la hormona paratiroidea lo que ocasiona hipercaliemia, aunque es rara su aparición. Hasta el 50% de los pacientes puede manifestar anormalidades óseas, como osteólisis y osteopenia.
- Radiografía de tórax, útil por crecimiento del timo, ganglios y masas mediastínicas, o derrame pleural.
- La ultrasonografía, para valorar organomegalias: hepatoesplenomegalia, que no se detecta en clínica, o edema testicular.
- La tomografía, principalmente para localizar ganglios retroperitoneales.
- La punción lumbar en todo paciente con leucemia linfoblástica, principalmente la de estirpe B. Se define la leucemia del sistema nervioso central por al menos cinco leucocitos por microlitro de LCR con células blásticas, mediante prueba centrifugada, o parálisis de pares craneales. Sin embargo hay estudios que informan que si se encuentra cualquier célula blástica en líquido cefalorraquídeo se indica tratamiento intratecal.(1)

- Para confirmar el diagnóstico ante sospecha de leucemia el método de elección por excelencia es el aspirado de médula ósea. (1,2)

1.1.6 CLASIFICACIÓN

Para categorizar el tipo de leucemia se requiere conocer el grado de madurez de los leucocitos, su morfología, sus características citoquímicas y el inmunofenotipo(10), de este modo según su línea celular, hay leucemias linfoides o mieloides y en si carecen de diferenciación alguna (blastos) se tienen las leucemias agudas que pueden llevar a la muerte inminente sin un tratamiento oportuno; si predominan elementos diferenciados (leucocitos maduros(12)) se tienen las leucemias crónicas cuya progresión suele ser más lenta aunque pueden transformarse en un tipo agresivo. (1,10)

La clasificación mundial actual es la de la FAB (Franco-Américo-Británica), que toma en cuenta los hallazgos morfológicos, citogenéticos e inmunohistoquímicos y tiene implicaciones terapéuticas y pronósticas. En niños la leucemia linfocítica aguda es la que predomina.(2)

En cuanto a lo que leucemias linfoblásticas agudas se refiere la FAB(1,2) la divide en tres subtipos:

- 1) LLA típica o LLA-L1: en 75% de estos son de células B y anomalías citogenéticas t(9:22), t(4:11) y t(1:19).
- 2) LLA atípica o LLA-L2: en 20%, pudiendo ser representada por células T y anomalías citogenéticas 14q11 o 7q34.
- 3) LLA similar al linfoma de Burkitt o LLA-L3: el 95% con células B y células parecidas al linfoma de Burkitt que tiene t(8:14), t(8:22), t(2:8).

Además a la estirpe mielocítica la clasifica desde M0 hasta M7.

Las leucemias linfoblásticas tienen dos variantes determinadas por la línea celular que predomina: la primera es la más frecuente y en 76% se debe a las células linfocíticas tipo B; la segunda se encuentra en 20% de todas las LLA y se debe a las células tipo T.(1)

1.1.7 TRATAMIENTO

Los avances en el tratamiento han permitido acrecentar la supervivencia, la aminopterina fue el primero en usarse, es un antimetabolito del ácido fólico que podía ocasionar un crecimiento más rápido de las células leucémicas con buen resultado e incluso remisión de la sintomatología, para entonces de hasta siete meses. La 6-mercaptopurina y alopurinol se introdujeron en la práctica

clínica en 1949; en ese año se sintetizaron antimetabolitos que intervienen con la síntesis de la purina y pirimidina. (1)

A inicios del decenio de 1950 algunos pacientes, sin saber el número específico, fueron curados con esta nueva estrategia. En ese periodo de tiempo también se iniciaba la comprensión genética del HLA (complejo de histocompatibilidad humano mayor) que llevaría al trasplante de médula ósea como tratamiento de las recaídas en niños con leucemia.(1)

Fue en el año de 1962 que se sugirió el “tratamiento total”, consistente en cuatro fases:

1. Inducción de la remisión. En la actualidad se usa vincristina, prednisona y L-asparginasa, principalmente en niños, o antracíclicos como la daunorrubicina o mitoxantrona para adultos, éstos no producen daño a la médula ósea normal y actúan rápidamente; aunque, para el tratamiento a largo plazo no son útiles. Se ha reportado que el grado de remisión hoy en día es de 70 a 90% si se tiene tratamiento adecuado y cuidado de soporte efectivo. El esquema mencionado por Kantarjian, que incluye vincristina, dexametasona, daunorrubicina y ciclofosfamida es la terapia de inducción con el índice de remisión más alto que es del 91%.

Se ha encontrado que si a este tratamiento de inducción se añade ciclofosfamida (y citarabina a dosis altas en el tratamiento postremisión) el grupo de pacientes con leucemia de células T puede beneficiarse.

2. Consolidación, también denominado postremisión o intensificación. Ha de iniciarse tan pronto como se pueda, después de la fase .

3. Tratamiento intratecal o meníngeo preventivo. Es componente importante para el de la LLA-B , conformado por la aplicación de dosis altas de metotrexato y citarabina por vía intratecal y sistémica, además de arabinósido-C y corticoesteroides. La recuperación puede ascender hasta el 50% de los casos con un tratameinto adecuado. Si no se brinda tratamiento intratecal la aparición de leucemia meníngea es probable, es por ello que más del 50% de los pacientes recaerá a nivel de sistema nervioso central.(1)

Es importante mencionar que en la infiltración a sistema nervioso central, testículo y a nivel ocular los niveles de quimioterapia administrada por vía sistémica no son suficientes para impedir la diseminación a ese nivel, pues se consideran organos santuarios. (2)

4. Mantenimiento o tratamiento prolongado. Su función es ayudar a prevenir la recaída, en esta fase de tratamiento los fármacos a utilizar son quimioterapéuticos y esteroides.(10)

Cuando la biología subyacente de la LLA es desfavorable, habría que tener en cuenta la posibilidad de trasplante alogénico de células madre.(10) la única manera de tratamiento que logra supervivencia significativa sin enfermedad es el trasplante alogénico. Hasta en un 50% de los casos con supervivencia a cinco años libre de enfermedad; si hablamos de recaída esta es variable dependiendo diferentes estudios, siendo del 40 a 60%. (1)

Las últimas décadas han sido de suma relevancia en el avance de la terapia de la leucemia, principalmente la Leucemia Linfoblástica Aguda, en la que alrededor del 70 % de niños con riesgo estándar logran la curación (2)

Es crucial prevenir y brindar tratamiento eficaz a las complicaciones metabólicas o infecciosas, además de la administración de derivados de productos sanguíneos, manejo sintomático, y psicológico para el paciente y la familia. (1)

1.1.8 PRONÓSTICO

Diversos factores intervienen en el pronóstico de la LLA, así a anemia grave es dato de buen pronóstico para la leucemia linfoblástica infantil, sin embargo, la enfermedad lleva a la muerte al paciente en mayoría de los casos esta (1)

Dentro de los factores que anuncian mal pronóstico podemos mencionar la recaída de la médula ósea, con o sin afección extramedular, remisión inicial parcial, inmunofenotipo de células T (se estima muy agresiva y suele manifestar CD2, CD5 y CD7, y cuando expresa CD4- y CD8), presencia de células blásticas circulantes y recaída con leucocitosis, así mismo la edad mayor a 60 años, leucocitos iniciales > 30,000/dL, citogenética con cromosoma Filadelfia, t (9:22), t (4:11), trisomía 8 e inducción de la remisión mayor de cuatro a seis semanas (1). Se presenta una alta mortalidad si existe recidiva tras una remisión completa, considerándose este evento como de mal pronóstico.(11)

El pronóstico es más desfavorable si la enfermedad se extendió a ojo (5) o al testículo. (13) Cuando está presente la infiltración de nervio óptico, la infiltración también se encuentra en SNC. (13) Durante el curso de la leucemia, la afectación ocular y orbitaria se considera frecuente; siendo la tercera en frecuencia de lesiones extramedulares en la leucemia aguda, antecedida por la afectación meníngea y testicular, descrita como dato de mal pronóstico(3). La alteración oftálmica se correlaciona con tasas de mayor mortalidad. (14,15) Se ha relacionado con consecuencias visuales y mortalidad drásticamente peores. Como se mencionó previamente, tanto el SNC como el ojo son regiones santuario en el momento de la quimioterapia inicial para la LLA y, por lo que,

también son sitios de recurrencia frecuente. Se considera una emergencia oftálmica la infiltración del nervio óptico pues significa una recaída del SNC y conduce a la ceguera. (16)

Las condiciones pronósticas más destacables en la determinación de la tasa de supervivencia después de una recaída es, el sitio de la recaída, el tiempo que duro la primera remisión completa (RC) y el fenotipo de la enfermedad. Se presentan recaídas en el 50-60% de los casos en la médula ósea; el 20% a nivel de sistema nervioso central (SNC), la recaída testicular aislada en aproximadamente el 5% y una mezcla de enfermedad medular y extramedular en el resto.(7)

1.2 ANTECEDENTES ESPECÍFICOS

1.2.1 SIGNOS OCULARES

Hasta en el 90% de los pacientes afectados presentan manifestaciones oculares (10) pudiendo verse afectada cualquier parte del ojo antes del diagnóstico sistémico o durante el curso de la enfermedad(10), siendo un dato revelador de la enfermedad o de una recaída focal aislada(14) y se ve con más frecuencia cada vez, por la mayor esperanza de vida debida al uso de agentes quimioterápicos cada vez más eficaces. Los signos oculares pueden ser secundarios tanto a la enfermedad, como a los efectos derivados del tratamiento. (11) Se informa que la afectación ocular aparece más a menudo en la leucemia mieloide que en la leucemia linfoide y más a menudo en adultos que en niños (5)

Las manifestaciones oftálmicas de la leucemia se pueden dividir en:

- Infiltración leucémica primaria o directa de células neoplásicas (7,10,14) incluyendo edema de disco óptico (la afectación del nervio optico llega a ser de hasta un 13-18% de los pacientes con leucemia (11,13) y se infiltra en 1.4% de estos casos(13)) con punción lumbar que indica afectación leucémica, exoftalmos y ptosis con imagen consistente.(14)
- Afectación secundaria o indirecto de células no viables o displásicas, o de quimioterapia, o tras cambios leucémicos sistémicos que produce a anomalías hematológicas (anemia, trombocitopenia e hiperviscosidad y/o a inmunosupresión que causa infecciones oportunistas.(4,5,10)) que se encuentra como hemorragia subconjuntival, equimosis periorbitaria, hemorragia retiniana (en punto, mancha, flama), hemorragia subhialoidea, alteraciones vasculares (venas dilatadas/tortuosas), desprendimiento de retina, (10) oclusiones vasculares e infecciones (4,5). Estas alteraciones son debido al síndrome de

hiperviscosidad, a un fallo de la médula ósea, o de efectos propios del tratamiento. (14)

- Existen signos oculares de etiopatogenia desconocida y con atribución primaria o secundaria no dilucidada. Dentro de estos se incluyen hemorragias de centro blanco (consistentes en células leucémicas, agregados de plaquetas-fibrina o émbolos sépticos), manchas de algodinosas (oclusión de arteriolas causadas por grupos de células), desprendimiento de retina seroso, desprendimiento epitelial pigmentario hemorrágico y pseudoagujero macular.(14)

Los datos clínicos se pueden agrupar por el sitio de afectación ocular:

- Retina: es el tejido ocular más afectado en la leucemia(17), denominadas "retinopatía leucémica", son secundarias a anemia, trombocitopenia e hiperviscosidad, en el área de la infiltración leucémica. Las manifestaciones más comunes son la dilatación venosa y tortuosidad. Las hemorragias retinianas generalmente se encuentran a nivel de polo posterior, aunque se pueden localizar en cualquier zona de la retina, estas pueden presentar un centro blanco consistente en células leucémicas, agregados de plaquetas y fibrina o émbolos sépticos.

El encontrar durante la exploración manchas algodinosas, deben orientar hacia leucemia, estas manchas son resultado de obstrucción arteriolar por grupos celulares. Un estudio encontró que en el momento del diagnóstico, el 24 % tenía hemorragias intrarretinianas, el 11 % tenía hemorragias retinianas de centro blanco y el 16 % tenía manchas algodinosas. Si hacemos referencia a la leucemia aguda, se encontrara mayor asociación con manifestaciones de anemia y trombocitopenia, mientras que si se habla de leucemia crónica, sera más común encontrar signos de hiperviscosidad. Esto puede verse como una oclusión de la vena central de la retina bilateral. La falta de perfusión periférica por leucocitosis extrema puede causar neovascularización incluida la neovascularización en abanicos de mar, principalmente en pacientes con leucemia mieloides crónica con leucocitos de más de 200 000/mm³. En cerca de la mitad de los pacientes con diagnóstico de leucemia crónica en etapa terminal se encontraran microaneurismas retinianos periféricos.

Los resultados de analisis específicos no pueden predecir de forma fiable los hallazgos oculares. En un estudio prospectivo se examinó a 74 pacientes con leucemia aguda (43% con manifestaciones oculares). Los pacientes con LLA que presentaban hemorragias retinianas o manchas algodinosas mostraron niveles de hemoglobina bastante más bajos y los pacientes

con LMA con hemorragias de centro blanco tenían recuentos de leucocitos notablemente más altos, lo que hace pensar en una relación entre la anemia y las hemorragias retinianas y las manchas algodonosas, en tanto que la cuenta elevada de leucocitos están relacionados con hemorragias de centro blanco (10). El hallazgo de leucocitos elevados de manera crónica en un paciente con una neuropatía óptica debe alarmar al oftalmólogo para que descarte un trastorno mieloproliferativo como la causalidad (12). Otro estudio de 117 pacientes con leucemia aguda informo datos semejantes: la trombocitopenia y un hematocrito más bajo se asocio a hemorragias en pacientes con LLA. En cuanto a pacientes con LMA, la anemia se asocio a hemorragias de centro blanco. (10)

- Segmento anterior: la afectación leucémica en esta región en particular se considera rara, puede representar recaídas. Se hace mención de alteraciones venosas en forma de coma de la conjuntiva, muy posiblemente por hiperviscosidad. Los tumores conjuntivales son infrecuentes, cuando se diagnóstican son una masa subconjuntival en la LMA o la LLA(10). Si nos ocupamos del iris, hay que buscar cambio en el color del iris, y u pseudohipopión. Si hay infiltración a nivel de la red trabecular, es factible que la presión intraocular aumente de forma aguda. Las recidivas extramedulares leucémicas deben diferenciarse de una uveítis por hipopion. En pacientes pediátricos se ha informado que el hipema espontáneo como signo de presentación.
- Vítreo: la infiltración de células leucémicas, pueden ingresar al vítreo mediante la neovascularización de la papila óptica y la hemorragia vítrea, esto a pesar que la membrana limitante interna cumple un papel como una barrera para la infiltración de células leucémicas.(10)
- Coroides: a no ser que haya cambios en la retina o en el EPR (epitelio pigmentario de la retina) las manifestaciones suelen ser leves. Se debe considerar a la leucemia como diagnóstico diferencial en los desprendimientos serosos, a nivel histológico, se ha observado que los pacientes con desprendimientos de retina exudativos presentan un infiltrado celular difuso de la coroides. Es infrecuente la presencia de edema macular. Asimismo la presencia de masas coroideas pueden ser secundarias a infiltrados coroideos. Gass y Agarwal describieron la presentación de un caso con leucemia mielomonocítica con un desprendimiento de retina seroso y una discreta masa coroidea subyacente. (10)

- Nervio óptico: acontece con más frecuencia en niños leucemia aguda que en leucemia crónica en comparación con adultos y LLA en comparación con LMA. La infiltración a este nivel puede significar afectación leucémica del SNC. El nervio óptico se encontrara inflamado, ya sea por aumento de la presión intracraneal, invasión de leucemias retrolaminares o por infiltración directa de la cabeza del nervio óptico. La infiltración de la cabeza del nervio óptico en ocasiones puede diferenciarse del papiledema por la infiltración perivascular retiniana. Existe mayor posibilidad de que se conserve la visión en la invasión directa de la cabeza del nervio óptico que en la afectación retrolaminar del nervio óptico.(10)

1.2.1.1 INFECCIONES OPORTUNISTAS Y EFECTOS SECUNDARIOS OCULARES DE LA TERAPIA

Tanto la enfermedad como la quimioterapia pueden contribuir al compromiso inmunológico facilitando el desarrollo de infecciones oportunistas; se ven implicados hongos (*Candida* (lesión de color blanco profundo de presentación focal en la retina que puede expandirse al vítreo y presentarse como una bola de algodón o de nieve) y *Aspergillus*), bacterias, virus (ocasionan retinitis necrosante y desprendimiento de retina [citomegalovirus (CMV), varicela zoster (VZV), herpes simple (HSV) y paperas, este último como causa de uveítis granulomatosa), protozoos y parasitarias (es frecuente la toxoplasmosis).

Gran número de alteraciones oftalmológicas son consecuencia de las diversas quimioterapias y terapias para tratar las leucemias. El busulfán puede provocar ~~catatas~~ cataratas subcapsulares posteriores. La vincristina puede motivar a atrofia óptica, hipoestesia corneal, ceguera cortical transitoria y nistagmo. La dexametasona puede propiciar un ~~amnto~~ aumento de la presión intraocular además de catarata subcapsular posterior. Hasta en el 15% de los pacientes hay alteraciones visuales por el uso de fludarabina. La cornea se puede afectar por el uso de citarabina que también produce conjuntivitis hemorrágica. Las antraciclinas pueden provocar decoloración de las lágrimas y conjuntivitis. El imatinib, causa edema periorbitario, visión borrosa y hemorragia conjuntival.

La enfermedad de injerto contra huésped por trasplante de células madre hematopoyéticas puede provocar queratoconjuntivitis sicca, conjuntivitis, uveítis, cataratas, ~~ulceración~~ ulceración corneal y retinopatía isquémica. (10)

1.2.2 SÍNTOMAS OCULARES

Aun cuando la afectación oftalmológica puede no dar síntomas, (14) en la leucemia del SNC se incluyen visión borrosa, diplopía, parálisis de los músculos extraoculares debido a la afectación de los nervios craneales y edema del disco óptico, que puede presentarse principalmente como consecuencia de la infiltración directa de la cabeza del nervio óptico por células leucémicas, o debido a la elevación de la presión intracraneal.(4)

La manifestación ocular específica más frecuente de la leucemia son las hemorragias retinianas (en llama o redondas y, normalmente, tienen un componente blanco que puede significar el acumulo de células leucémicas o agregados de plaquetas y fibrina), quizá debidas a recuentos bajos de plaquetas. Pueden tener lugar hemorragias prerretinianas, retinianas o subretinianas, por lo común en el polo posterior. La mayoría de las hemorragias prerretinianas no son sintomáticas a menos que afecten la zona macular o se rompan ocasionando hemorragia vítrea. Estas hemorragias desaparecen por completo al lograr la remisión. Otro hallazgo retiniano es el revestimiento perivascular retiniano, que también puede ser secundario al acumulo de células leucémicas.(5)

1.2.3 INFILTRACIÓN DEL NERVIO ÓPTICO

La infiltración leucémica del nervio óptico es considerado una de las manifestaciones clínicas más significativas de leucemia del SNC. Cuando hay involucro del nervio óptico, generalmente la enfermedad de la médula ósea se encuentra activa; su afectación en manera aislada es bastante rara y puede representar la primera manifestación de una recurrencia de la enfermedad.(13)

Las manifestaciones de infiltración leucémica del nervio óptico incluyen visión borrosa, fotofobia y dolor ocular, llevando a oclusión de la arteria central de la retina y la vena central de la retina si el tratamiento no es adecuado.(7)

La agudeza visual mejor corregida (AVMD) puede estar deteriorada por el edema infiltrativo, más aún si se asocia a hemorragias, líquido subretinal y edema macular. Además puede haber afectación del campo visual y un defecto pupilar aferente relativo (DPAR) salvo que la infiltración sea bilateral y simétrica.(18)

El 85 % de los casos tendrá disminución de la visión, el 15 % con dolor ocular y el 5 % con visión de flotadores. Cuando se diagnóstica recaída, la AVMD, por lo general se encuentra entre no percepción luminosa a unidad de visión y la mitad de los ojos tiene visión peor o igual a movimiento de manos. Se han reportado otros síntomas como cefalea y visión borrosa. El DPAR

se encuentra alrededor del 42,1 % de los casos, y en el 87,5 % de estos se relacionan con AVMC igual o menor que movimiento de manos. (18)

En el disco óptico puede encontrarse un edema generalizado de aspecto hiperémico o pálido, o una lesión blanco-crema elevada que protruye a cavidad vítrea. También puede haber líquido subretinal., infiltrados vítreos y/o retinianos y hemorragias retinales. El estudio de publicaciones recientes mostró que el edema del disco óptico, las hemorragias retinales y la presencia de una masa blanco-crema en el disco óptico se encuentran en el 68,4 %, el 42,1 % y el 36,8 % de los casos, respectivamente.(18)

En suma al cuadro infiltrativo, se ha reportado la presencia de oclusión combinada de arteria y vena retiniana, parálisis completa del III par craneal y parálisis facial periférica.

Se ha encontrado que un recuento plaquetario < de 20,000/mm condiciona una situación desfavorable como factor predisponente en la infiltración al sistema nervioso central.(8) El SNC y los testículos son los sitios que con mayor frecuencia presentan infiltración en LLA en niños. Se conocen al menos tres procesos por los que el nervio óptico y la retina pueden estar afectados en pacientes con leucemia. El papiledema puede ser consecuencia del aumento de la presión intracraneal, infiltración directa de células leucémicas a la retina o ocupación de células neoplásicas en el nervio óptico sin afectación de la retina. (19)

Se sabe que la afectación ocular en la leucemia ocurre con mayor regularidad en pacientes con recaída hematológica, lo que hace pensar que la infiltración del nervio óptico está muy estrechamente relacionada con el tiempo (y puede significar diseminación) de la enfermedad sistémica que de la meníngea. Algunos autores han reportado que la oftalmopatía leucémica se asocia con leucemia del SNC previa o concomitante en la mayoría de los casos. Sólo unos pocos informes de recaídas oculares solitarias son los que se han reportado. (19)

A pesar que la leucemia meníngea en ocasiones se trata solo con quimioterapia intratecal y sistémica, tal planteamiento para la terapia de la enfermedad ocular es ilógico puesto que el espacio subaracnoideo acaba justo frente al globo ocular. (19) La porción del nervio óptico intraocular no es alcanzada por agentes quimioterapéuticos.(2) Por consiguiente, se ha demostrado que el uso conjunto de radioterapia y fármacos citotóxicos intratecales aunado a quimioterapia sistémica es exitoso. (19)

1.2.2.1 FRECUENCIA DE INFILTRACIÓN A NERVIIO ÒPTICO

Se considera a la infiltración leucémica o linfomatosa del nervio óptico como una emergencia neurooncológica, cuyo tratamiento por lo general conlleva al inicio urgente de una terapia con corticosteroides y quimioterapia y/o radiación. La participación del nervio óptico en neoplasias malignas hematológicas no es despreciable, con estudios de autopsia que reportan infiltración del nervio óptico en 18% y 16% de las leucemias agudas y crónicas, respectivamente. En cambio, la infiltración leucémica o linfomatosa comprende alrededor del 5% de los tumores secundarios del nervio óptico.(20)

Los resultados de una revisión apuntan a que la neuropatía óptica infiltrante aislada ocurre más comúnmente con la LLA y el LNH de células B, sin descartar su presentación en la LMA, la LMC, la LLC, el LNH de células T, el linfoma de Hodgkin y el linfoma histiocítico. Si se hace referencia a los casos pediátricos, la LLA es, por mucho, la causa más frecuente de infiltración aislada (75 % de los casos) y los pocos casos restantes están asociados con el LNH de células B(20)

La afectación de los nervios craneales puede influir en síntomas oculares como visión borrosa y diplopía. La leucemia del SNC también puede presentarse como un papiledema asintomático. La alteración del nervio óptico puede ser una extensión de la leucemia del SNC: por infiltración directa de la cabeza del nervio, en donde la presión intracraneal puede ser normal; o por tumefacción pasiva por invasión leucémica retrolaminar; o por tumefacción pasiva a consecuencia del aumento de presión intracraneal. Se debe realzar que la infiltración directa masiva de la cabeza del nervio óptico por células leucémicas puede ocasionar a un cuadro clínico semejante al del papiledema. En el aspecto clínico, el papiledema y la infiltración directa de la cabeza del nervio óptico en ocasiones pueden distinguirse por la infiltración perivascular retiniana típica que se ve en este último. La visión puede no afectarse, a pesar de la invasión leucémica directa de la cabeza del nervio óptico, siendo más frecuente que se vea afectada si hay involucro de la porción retrolaminar del nervio óptico. Aun cuando la presencia de células leucemicas en líquido cefalorraquídeo permite al médico determinar la presencia de enfermedad en SNC, esto no significa necesariamente la presencia de invasión directa del nervio óptico. Ellis y Little reportaron un paciente con LMC, tratado con metotrexato intratecal, encontrando infiltrados leucémicos distales a la terminación de las vainas aracnoideas (2-3 mm posteriores al disco). Esto

muestra que la porción intraocular del nervio óptico está fuera del alcance de la quimioterapia intratecal y debe irradiarse localmente cuando esté involucrada.(4)

2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La posibilidad de que el ojo sea un sitio de afectación y debut en la LLA hace importante una consulta oftalmológica, resatando que las anomalías en el globo ocular pueden influir en el diagnóstico diferencial y cambiar el orden de las intervenciones posteriores, saber la prevalencia de infiltración a nervio óptico por LLA permitiera hacer conciencia de lo relevante que es la valoración en pacientes con esta enfermedad, pues puede progresar rápidamente a una serie de complicaciones oftalmológicas, que incluyen oclusión de la arteria central de la retina, oclusión de la vena central de la retina, glaucoma neovascular y desprendimiento de retina. Si la infiltración es obvia, el tratamiento puede iniciarse de inmediato, lo que podría incluir radiación orbitaria y/o quimioterapia de inducción con el objetivo de preservar la visión y más aún mejorar el pronóstico vital.

Por lo anteriormente expuesto, se puede general la interrogante de ¿Cuál es la prevalencia de infiltración leucémica del nervio óptico en pacientes con LLA atendidos en el servicio de oftalmología del CMNMAC?

3 JUSTIFICACIÓN

Son pocos los estudios que han evaluado la prevalencia de hallazgos oculares relacionados con la leucemia en el momento del diagnóstico o curso de la enfermedad, por otro lado, no hay datos en el servicio de oftalmología que destaquen la infiltración a nervio óptico secundaria a LLA en la comunidad del CMNMAC.

4 MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 TIPO DE ESTUDIO

Se llevo a cabo un estudio retrolectivo, unicéntrico y homodémico.

4.2 PACIENTES

Pacientes con leucemia a los que se les realizó un examen oftalmológico, el cual fue solicitado por el servicio de hematología u oncología al momento del diagnóstico o durante el curso de la enfermedad entre enero de 2022 y julio 2023. Evaluados en el servicio de oftalmología de la Unidad Médica de Alta Especialidad del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional “General de División Manuel Ávila Camacho”, perteneciente al

Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), ubicado en la calle 4 Norte número 2004, código postal 72000, colonia Centro, Puebla, Puebla, durante el periodo de enero 2022 a julio 2023.

Los criterios de inclusión fueron pacientes de cualquier genero y cualquier edad con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda.

Se excluyeron pacientes con diabetes mellitus, hipertensión arterial sistéica, SIDA, antecedente de patología retiniana, alteraciones del segmento anterior que no permitieran adecuada visualización de fondo de ojo, procesos infecciosos activos (oculares o perioculares) y se eliminaron aquellos pacientes sin notas por parte del servicio de oftalmología o con un diagnóstico no concluyente.

Dentro de las variables que se incluyeron se encuentran, síntomas oftalmologicos, signos clínicos según el area ocular afectada (anexos, segmento anterior, segmento posterior, retina y nervio optico), tipo de leucemia linfoblastica aguda (células B o T), presencia o no de infiltracion a nervio optico. Asi como variables sociodemograficas de edad y sexo.

4.3 INSTRUMENTOS

Los datos recabados de los expedientes clínicos de los pacientes se registraron en una hoja de recolección de datos la cual incluía, ficha de identificación del paciente, edad, sexo, agudeza visual, sintomatología oftalmológica, signos oftalmologicos, diagnostico hematologico, diagnostico oftalmológico, fecha de diagnostico de LLA y fecha de interconsulta odtalmológica.

4.4 PROCEDIMIENTOS

Se revisaron retrospectivamente los expedientes clínicos, obteniendo datos de pacientes con leucemia a los que se les realizó un examen oftalmológico, el cual fue solicitado por el servicio de hematología u oncología al momento del diagnóstico o durante el curso de la enfermedad entre enero de 2022 y julio 2023. Se analizaron datos demográficos, tipo de leucemia, hallazgos oculares, agudezas visuales iniciales o durante el seguimiento y duración del intervalo de tiempo entre el diagnóstico de leucemia y el diagnóstico oftalmológico, destacando la prevaecía de infiltración leucémica a nervio óptico en pacientes con diagnóstico de LLA evaluados en el servicio de oftalmología de la Unidad Médica de Alta Especialidad del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional “General de División Manuel Ávila Camacho”, perteneciente al Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), ubicado en la calle 4 Norte número 2004, código postal 72000, colonia Centro, Puebla, Puebla,

durante el periodo de enero 2022 a julio 2023.

4.5 ANÁLISIS DE DATOS

Se realizó estadística descriptiva con el programa SPSS de las variables cualitativas y cuantitativas, así como los gráficos correspondientes en excel.

4.6 ASPECTOS ÉTICOS

Grado de riesgo de la investigación: investigación sin riesgo para la salud.

Al tratarse de un estudio descriptivo, retrolectivo el presente trabajo no representa riesgo para la salud. Por esto, no será necesaria la obtención de consentimiento informado, como establece la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, Título Segundo, Capítulo I, Artículo 17, Categoría II. La base de datos que concentrará la información personal de los pacientes, así como su información de contacto, existirá en una única copia resguardada por el investigador principal y será manejada con estricta confidencialidad. De la misma forma, ningún producto de la investigación expondrá la identidad de los individuos partícipes y estos solo serán utilizados para fines académicos y de investigación, en concordancia con lo establecido por la Ley General de Protección de Datos Personales en Posesión de Sujetos Obligados.

5 RESULTADOS

Total De Interconsultas De Hematología Y Oncología A Oftalmología (Enero 2022-Julio 2023)	
Pacientes En 2022	41
Pacientes En 2023	23
Pacientes Con LLA B	35
Pacientes Con LLA T	4
Pacientes Con LMA	10
Pacientes Linfoma Hodking	1
Pacientes Con Linfoma Linfoblástico Agudo T	1
Pacientes Con Linfoma Malt De Celulas B	1
Pacientes Con Anemia Aplásica	3
Pacientes Con Sx. Mielodisplásico	1
Pacientes Con Mieloma	1
Pacientes Con Trombocitopenia Inmune Primaria.	1
No Concluyente	6

En el periodo de enero 2022 a julio 2023, se solicitaron un total de 64 interconsultas al servicio de oftalmología por parte del servicio de hematología y oncología. El 64.06 % (n=41) en el año 2022 y el 34.32% (n=23) de enero a julio 2023.

Del total de las interconsulta, el 60% (n=39) de los pacientes diagnosticados de leucemia linfoblástica aguda (LLA), de los cuales, el 89.7% (n=35) categorizados como LLA de células B y el 10.25% (n=4) restante de células T.

Otros diagnósticos fueron LMA en el 15.62% (n=10), linfoma 4.68% (n=3), anemia aplásica 4.68%(3), síndrome mielodisplásico 1.56%(n=1), mieloma múltiple 1.56% (n=1), trombocitopenia inmune primaria 1.56 % (1) y el 9.37% (n=6) aun en estudio para determinar diagnóstico.

En el grupo correspondiente a pacientes con diagnóstico de LLA (n=39), 9 tenían criterios de exclusión, el 5.12 % (n=2) por diabetes mellitus concomitante, 2.56% (n=1) por hipertensión arterial sistémica, 2.56% (n=1) por infección ocular activa (aspergilosis orbitaria, probablemente

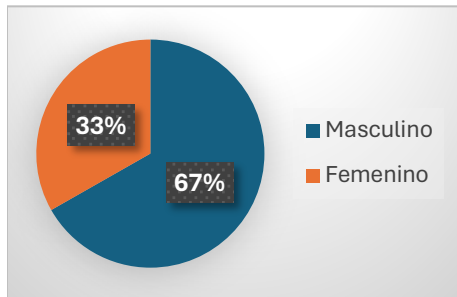
secundaria a inmunocompromiso por enfermedad de base) y el 12.82 5(n=5) restantes por no contar con nota oftalmológica en el expediente. Siendo entonces 30 pacientes el total a analizar para determinar la prevalencia de infiltración leucemica a nervio óptico que es lo que a este estudio compete.

Diagnóstico hematológico

	(n)	%
LLA B	27	90.0
LLA T	3	10.0
Total	30	100.0

El 90% (n=27) de los pacientes valorados contaban con diagnóstico de Leucemia linfoblástica aguda tipo B y el 10% (n=3) restante tipo T.

Sexo



	(n)	%
Masculino	20	66.7
Femenino	10	33.3
Total	30	100.0

Dentro de los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión el 66.7% (n= 20) fueron hombres y el 33.3% (n= 10) fueron mujeres.

Edad

En años	(n)	%
3.00	1	3.3
4.00	1	3.3
5.00	5	16.7
6.00	1	3.3
7.00	2	6.7
8.00	1	3.3
10.00	2	6.7
11.00	2	6.7
12.00	3	10.0
13.00	3	10.0
14.00	2	6.7
15.00	1	3.3
18.00	1	3.3
21.00	1	3.3
23.00	1	3.3
25.00	1	3.3
29.00	1	3.3
47.00	1	3.3
Total	30	100.0

Edad

Media	12.7667
Mediana	11.5000
Moda	5.00
Mínima	3.00
Maxima	47.00

En cuanto al rango de edad, la edad mínima de presentación fue de 3 años y la edad máxima de 47 años, con una moda de 5 años 16.7% (n=5), media de 12.7 años y mediana de 11.5 años

AVOD

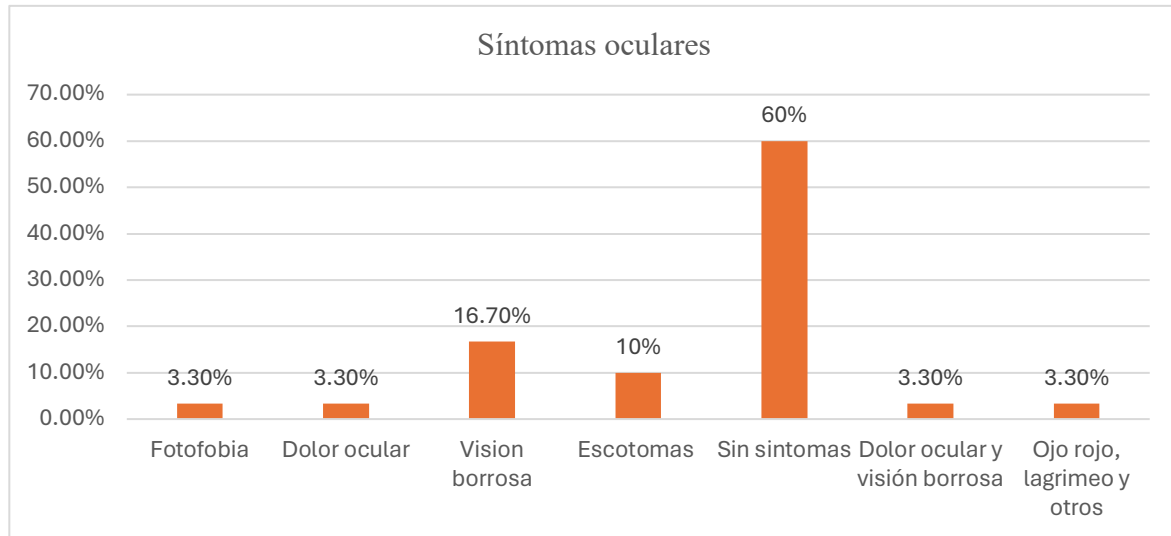
	(n)	%
Mejor De 20/40	22	73.3
Deficiencia Visual Leve (20/40 A 20/60)	4	13.3
Deficiencia Visual Moderada (20/60 A 20/200)	1	3.3
Ceguera (20/400)	3	10.0
Total	30	100.0

AVOI

	(n)	%
Mejor De 20/40	22	73.3
Deficiencia Visual Leve (20/40 A 20/60)	5	16.7
Deficiencia Visual Grave (20/200 A 20/400)	1	3.3
Ceguera (20/400)	2	6.7
Total	30	100.0

La mejor agudeza visual mejor corregida fue de 20/20 y la peor menor a 20/400; de esta última, considerada como ceguera, el 3.3% (n=1) por retinopatía leucocitaria + infiltración a nervio óptico + desprendimiento seroso de retina + glaucoma secundario, el 3.3 % (n=1) por hemorragia vítrea e infiltración orbitaria, el 3.3 %(n=1) por Infiltración A Nervio Óptico + Infiltración Leucémica Orbitaria+ Desprendimiento Seroso de Retina+ Ojo Ciego Doloroso, y el 3.3%(n=1) por retinopatía leucocitaria con hemorragias subhialoideas secundarias a trombocitopenia.

Síntomas



Con respecto a la sintomatología, el 60% (n= 18) de los pacientes se reporto asintomático, siendo la vision borrosa el más frecuente con un 16.7% (n= 5), escotomas en 10% (n=3), dolor ocular 3.3% (n=1), ojo rojo mas lagrimeo 3.3% (n=1) y asociacion de dolor ocular y visión borrosa en 3.3% (n=1)

Haciendo alusión a los signos oftalmológicos, se agruparon según la región ocular afectada en anexos, segmento anterior, hallazgos vasculares retinianos, hallazgos de polo posterior y presencia o no de infiltración leucemica a nervio óptico.

Anexos

	(n)	%
Proptosis	1	3.3
Hiperemia conjuntiva	1	3.3
Sin hallazgos	28	93.3
Total	30	100.0

El 93.3% (n=28) de nuestros pacientes se encontraba sin signos en anexos oculares, del 6.6% restante, la mitad (n=1) tenia hiperemia conjuntival y el otro 3.3%(n=1) proptosis.

Segmento anterior

	(n)	%
Sin alteración	29	96.7
Opacidad de córnea y cristalino	1	3.3
Total	30	100.0

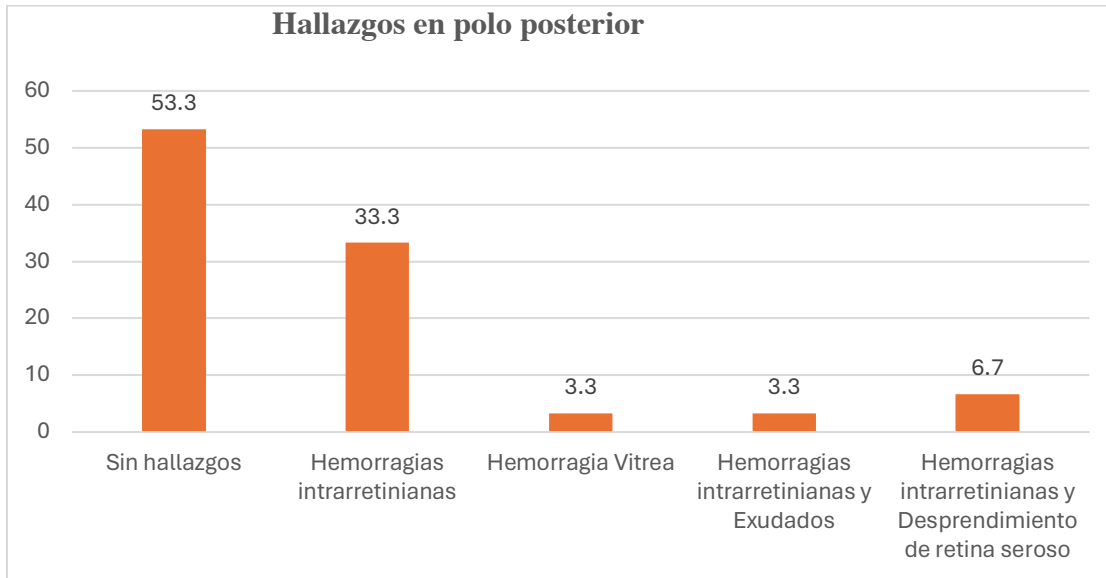
La afección en segmento anterior en los pacientes estudiados de presente solo en el 3.3% (n=1) de los casos, el 96.7%(n=29) restante se encontro sin alteraciones.

Hallazgos vasculares retinianos

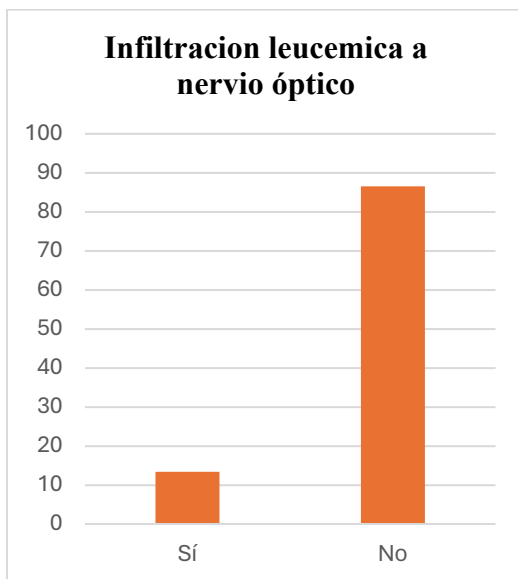
	(n)	Porcentaje
Sin hallazgos	24	80.0
Vasos tortuosos	4	13.3
Envainamiento vascular	1	3.3
No valorable	1	3.3
Total	30	100.0

El 80% (n=24) de nuestros pacientes no presentaron manifestaciones vasculares retinianas, el 13.3% (n=4) presento vasos tortuosos, el 3.3%(n=1) envainamiento vascular y un 3,3%(n=1) era no valorable por presentar hemorragía vítrea secundaria a trombocitopenia.

Hallazgos en polo posterior



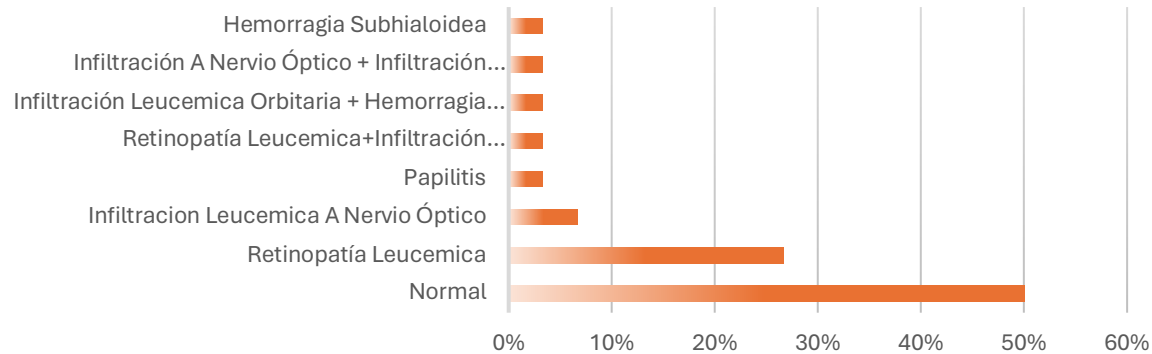
El 53.3% (n=16) de los pacientes no mostraron manifestaciones en polo posterior, el 33.3% (n=10) presentó hemorragias retinianas, 3.3% (n=1) hemorragia vítrea, 3.3% (n=1) hemorragias intrarretinianas y exudados, 6.7% (n=2) hemorragias intrarretinianas y desprendimiento seroso de retina.



	(n)	%
Sí	4	13.3
No	26	86.6
Total	30	100.0

La infiltración a nervio óptico en nuestro estudio fue del 13.3% (n=4), el resto de los pacientes (86.6%) fue negativo a esta característica.

DIAGNÓSTICOS OFTALMOLÓGICOS



	Normal	Retinopatía Leucemica	Infiltración Leucemica A Nervio Óptico	Papilitis	Retinopatía Leucemica + Infiltración Leucemica A Nervio Óptico + Infiltración A Glandula Lagrimal + Desprendimiento Seroso...	Infiltración Leucemica Orbitaria + Hemorragia Vítrea	Infiltración A Nervio Óptico + Infiltración Leucemica Orbitaria + Desprendimiento Seroso de Retina + Ojo Ciego Doloroso	Hemorragia Subhialoidea
Serie1	50%	26.70%	6.70%	3.30%	3.30%	3.30%	3.30%	3.30%

En la búsqueda de la prevalencia de infiltración leucémica a nervio óptico se encontraron otros diagnósticos oftalmológicos. El 50% (n=15) de nuestros pacientes sin patología oftalmológica demostrable clínicamente, 26.7 % (n=8) con retinopatía leucémica, el 6.7%(n=2) con solo infiltración leucémica a nervio óptico, el 3.3% (n=1) con infiltración leucémica a nervio óptico y retina así como con infiltración a glándula lagrimal y glaucoma secundario, el 3.3% (n=1) con infiltración leucémica orbitaria y hemorragia vítrea, el 3.3% (n=1) con infiltración a nervio óptico e infiltración leucémica orbitaria, el 3.3% (n=1) con hemorragia subhialoidea, y el 3.3% (n=1) con papilitis.

6. DISCUSIÓN

La leucemia linfoblástica aguda es una patología maligna, cuya frecuencia ha ido en aumento, esta se puede desarrollar a cualquier edad. El PDQ Pediatric Treatment Editorial Board. Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment (PDQ®): Health Professional Version. 2002 reporta un despunte en la incidencia de LLA entre los 1 y 4 años de edad con una incidencia de LLA en bebés y niños mayores de 10 años 4 veces menor en relación a esta. En nuestro estudio el rango de edad de presentación fue de 3 a los 47 años de edad con mayor frecuencia de los 5 a los 14 años, con una disminución de casos después de esta edad, siendo más frecuente a los 5 años de edad.

Ortega S. M A y cols. (1) reportaron que en Estados Unidos, la LLA representa el 12% de las leucemias, y 60% de todos los casos se presenta en personas menores de 20 años, con dos repuntes de frecuencia por edad, uno entre los dos y cinco años y otro en la sexta década de vida. En el análisis que realizamos, el 83.3 % (n=25) de los casos se presentó en menores de 20 años, y el repunte que encontramos fue a los 5 años igual, sin embargo, no tuvimos pacientes de la sexta década de la vida con los cuales comparar.

Se reportaron 1.926 casos nuevos en México, con tasa de 2/100,000 habitantes. De los cuales 53% fueron hombres (1) de nuestro total de pacientes el 66.7% (n=20) fueron hombres lo que se inclina con los datos referenciados en otras fuentes donde se menciona una relación a favor de los varones en comparación con las mujeres (8,9) .

El 5% de los pacientes con LLA se asocia con presentación de síndromes genéticos, entre ellos el Down, (1) en el presente estudio se asocio trisomía 21 en 6.7% (n=2).

Las leucemias linfoblásticas tienen dos variantes determinadas por la línea celular que predomina: la más frecuente (en 76%) se debe a las células linfocíticas tipo B; la segunda se encuentra en 20% de todas las LLA y se debe a las células tipo T.(1) En nuestro también hubo predominio por LLA de células B, el 90% (27) de los casos la presentaban y el resto fue LLA de células T.

Talcott KE, Garg RJ, Garg SJ mencionan que hasta en el 90% de los pacientes afectados presentan manifestaciones oculares pudiendo verse afectada cualquier parte del ojo antes del diagnóstico sistémico o durante el curso de la enfermedad(10), en nuestro estudio, solo el 40% reporto sintomatología, predominando la visión borrosa, presente en el 16.7% (n=5) de los casos seguido de escotoma en el 10% (n=3) de los casos. En lo que respecta a signos clínicos se encontraron en el 50% (n=15) de los pacientes evaluados.

Se debe considerar a la leucemia como diagnóstico diferencial en los desprendimientos serosos (10) en nuestro estudio 6.6% (n=2) de los pacientes lo presentaron.

Sin embargo, los resultados de análisis específicos no pueden predecir de forma fiable los hallazgos oculares. En un estudio prospectivo se examinó a 74 pacientes con leucemia aguda 43% con manifestaciones oculares (10), cifra que se asimila más con nuestros resultados.

Afectación indirecta que produce a anomalías hematológicas (4,5,10) se encuentra como hemorragia subconjuntival, equimosis periorbitaria, hemorragia retiniana (en punto, mancha, flama), hemorragia subhialoidea, alteraciones vasculares (venas dilatadas/tortuosas), desprendimiento de retina, (10) oclusiones vasculares e infecciones (4,5). Estos signos clínicos fueron encontrados en nuestros pacientes, el 13.3% con vasos tortuosos, 3.3% envainamiento vascular, 3.3% hemorragia subhialoidea, hemorragias retinianas 43.3% (n=13).

La Retina: es el tejido ocular más afectado en la leucemia(17), denominado "retinopatía leucémica", en nuestro estudio se presentó como principal afectación, manifestándose en el 33.3% (n=10)

Un estudio encontró que en el momento del diagnóstico, el 24 % tenía hemorragias intrarretinianas, el 11 % tenía hemorragias retinianas de centro blanco y el 16 % tenía manchas algodinosas.(5) Las hemorragias retinianas son la manifestación más prevalente, 88,8% de todos los hallazgos oculares en el estudio de Mirashi et al..(5) aunque en nuestro estudio la presencia de hemorragias retinianas fue el signo de mayor presentación, el porcentaje no es consistente con nuestro estudio donde las hemorragias intrarretinianas se encontraron en el 43.3% (n=13) de los casos.

En su mayoría de las hemorragias prerretinianas no son sintomáticas a menos que afecten la zona macular o se rompan ocasionando hemorragia vítrea.(5). En nuestro análisis solo el 3.3% (n=1) de los casos presentó hemorragia vítrea, y presentó visión menor a 20/400. (4).

Las manifestaciones de infiltración leucémica del nervio óptico incluyen visión borrosa, fotofobia y dolor ocular, llevando a oclusión de la arteria central de la retina y la vena central de la retina si el tratamiento no es adecuado.(7) La agudeza visual mejor corregida (AVMD) puede estar deteriorada, en nuestro análisis, el 13.3%(n=4) de los pacientes presentó visión menor a 20/400, las principales causas son el edema infiltrativo, más aun si se asocia a hemorragias, líquido subretinal y edema macular. Nosotros obtuvimos como diagnósticos asociados a la disminución de la AVMC 3.3% (1) por retinopatía leucocitaria + infiltración a nervio óptico +

desprendimiento seroso de retina + glaucoma secundario, el 3.3 % (1) por hemorragia vítrea e infiltración orbitaria, el 3.3 % (1) por Infiltración A Nervio Óptico + Infiltración Leucémica Orbitaria+ Desprendimiento Seroso de Retina+ Ojo Ciego Doloroso, y el 3.3% por retinopatía leucocitaria con hemorragias subhialoideas secundarias a trombocitopenia.(18)

El 85 % de los casos tendra disminución de la visión, el 15 % con dolor ocular y el 5 % con visión de flotadores (18). Datos no consistentes con los nuestros, donde la alteración visual fue de tan solo 13.3%(n=4), el dolor ocular de 3.3% (n=1) como síntoma único y 3.3 (=1)% asociado a visión borrosa.

El estudio de publicaciones recientes mostró que el edema del disco óptico, las hemorragias retinales y la presencia de una masa blanco-crema en el disco óptico se encuentran en el 68,4 %, el 42,1 % y el 36,8 % de los casos, respectivamente.(18) nosotros encontramos edema de disco en el 13.3%(n=4) de los pacientes, hemorragias intrarretinales en el 43.3 % (n=13).

La afectación del nervio óptico llega a ser de hasta un 13-18% de los pacientes con leucemia (11,13) en nuestro estudio se reporta un 13.3 % (n=4) de infiltración leucémica a nervio óptico

El cálculo de la prevalencia se realizó tomando en consideración el número total de personas con leucemia, divididas entre el número total de la población estudiada (n=30 pacientes), encontramos 4 de ellos con infiltración leucémica de nervio óptico por lo que la prevalencia es de 13.3%

7. CONCLUSIONES

El objetivo de nuestro estudio fue determinar la prevalencia de infiltración a nervio óptico por leucemia linfoblástica aguda, se demostró mediante este estudio que los datos obtenidos son similares a los reportados en otros estudios, siendo la prevalencia de 13.3%.

Esto apoya la importancia de la evaluación oftalmológica en pacientes con diagnóstico de leucemia o en búsqueda de mencionado diagnóstico ya que esto nos orienta sobre la dirección que seguir en el tratamiento, seguimiento y nos da un contexto también sobre el pronóstico funcional y vital del paciente, pues como se comento previamente al ser el ojo u sitio satuario, la presencia de infiltración a este nivel significa infiltración a nivel de sistema nervioso central y nos conduce a un tratamiento más agresivo.

En nuestro medio el resultado obtenido fue semejante al reportado en otros estudios, lo que nos pone en contexto de la evolución ocular secundaria a leucemia, en futuros estudios se podría

profundizar en el tema haciendo una relacion entre el tiempo de presentación de la infiltración y el inicio de la patología o diagnóstico de leucemia, así como correlacionar la recaída de los pacientes con sintomatología ocular y los resultados laboratoriales, podria ser relevante destacar si posterior a las quimioterapias los pacientes presentaron cambios hacia la mejoría o, al contrario, secundario a efectos propios de la quimioterapia.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Ortega S. M A, Osnaya O. M, L, Rosas B. J V, Alfredo Ortega Sánchez José Ibarra M. Leucemia linfoblástica aguda [Internet]. *Medicina Interna de México Volumen 23*, Núm. 1, enero-febrero; 2007. Available from: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx
2. Fernández M. Serrano J. Jiménez S. Valoración Oftalmológica de los Pacientes Pediátricos con diagnóstico de Leucemia. *MEDUNAB* . 1999;2:149–54.
3. Mirshahi R, Ghassemi F, Koochakzadeh L, Faranoush M, Ghomi Z, Mehrvar A, et al. Ocular manifestations of newly diagnosed acute leukemia patients. *J Curr Ophthalmol*. 2022 Jan 1;34(1):100–5.
4. Sharma T, Grewal J, Gupta S, Murray PI. Ophthalmic manifestations of acute leukaemias: The ophthalmologist's role. Vol. 18, *Eye*. Nature Publishing Group; 2004. p. 663–72.
5. Bitirgen G, Belviranlı S, Caliskan U, Tokgoz H, Ozkagnici A, Zengin N. Ophthalmic manifestations in recently diagnosed childhood leukemia. *Eur J Ophthalmol*. 2015 Jul 3;26(1):88–91.
6. PDQ Pediatric Treatment Editorial Board. Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment (PDQ®): Health Professional Version. 2002.
7. Dini G, Capolsini I, Cerri C, Massei MS, Mastrodicasa E, Perruccio K, et al. Acute lymphoblastic leukemia relapse presenting with optic nerve infiltration. *SAGE Open Med Case Rep*. 2023 Jan 1;11.
8. De Medicina A. Associated Factors to Relapse in Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia Treated at the Hospital Escuela. *Archivos de Medicina* [Internet]. 2020;16:2–4. Available from: www.archivosdemedicina.com
9. Atienza AL. Leucemias. Leucemia linfoblástica aguda. 2016.
10. Ophthalmic manifestations of leukemia. Vol. 27, *Current Opinion in Ophthalmology*. Lippincott Williams and Wilkins; 2016. p. 545–51.
11. Mateo J ARNECJ. BILATERAL OPTIC NERVE INFILTRATION IN ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA IN REMISSION. España Zaragoza; 2007.
12. Wirth MG, Bergamin O, Goede JS, Landau K, Barben GW. The value of white blood cell count in patients with swollen discs. In: *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*. 2004. p. 360–3.
13. Arias-Cabello B., Ordaz-Favila JC., Juárez-Echenique JC. Infiltración de ambos nervios ópticos en leucemia linfoblástica aguda. Informe de un caso. México; 2012.

14. Sayadi J, Gouider D, Allouche Y, Choura R, Cherni I, Sayadi M, et al. Ophthalmic Manifestations of Newly Diagnosed Acute Leukemia Patients in a Tunisian Cohort. *Clinical Ophthalmology*. 2022;16:3425–35.
15. Ohkoshi K, Tsiaras WG. Prognostic importance of ophthalmic manifestations in childhood leukaemia. *British Journal of Ophthalmology*. 1992;76(11):651–5.
16. Puvanachandra N, Goddard K, Lyons CJ. Dramatic visual recovery after prompt radiotherapy and chemotherapy for leukaemic infiltration of the optic nerve in a child. Vol. 24, *Eye*. Nature Publishing Group; 2010. p. 927–8.
17. Reddy SC, Jackson N, Menon BS. Ocular involvement in leukemia - A study of 288 cases. *Ophthalmologica*. 2003;217(6):441–5.
18. Márquez F. A CGL, RMC. Optic nerve infiltration as an initial form of relapse of acute lymphoblastic leukemia. *Revista Cubana de Oftalmología*. 2023;36(1).
19. Dua T, Chandra J, Arora M, Saxena YK, Jain R, Narayan S. Isolated ocular relapse in acute lymphoblastic leukemia. *The Indian Journal of Pediatrics*. 1999 May;66(3):470–2.
20. Myers KA, Nikolic A, Romanchuk K, Weis E, Brundler MA, Lafay-Cousin L, et al. Optic neuropathy in the context of leukemia or lymphoma: Diagnostic approach to a neuro-oncologic emergency. *Neurooncol Pract*. 2017 Mar 1;4(1):60–6.

9. ANEXOS

9.1 HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS				
FICHA DE IDENTIFICACIÓN				
NOMBRE:		EDAD		GENERO
NSS:		AGREGADO		
ANTECEDENTES PERSONALES PATOLÓGICOS Y CUADRO CLÍNICO				
AGUDEZA VISUAL		FECHA DE DIAGNÓSTICO		SIGNOS
OD				OD/OI
OI				LESIONES PARPADOS
SINTOMAS			PROPTOSIS	
	OD	OI	HIPEREMIA CONJUNTIVA	
OJO ROJO			MEMBRANAS EN CONJUNTIVA	
LAGRIMEO			INFILTRADOS EN CONJUNTIVA	
FOTOFOBIA			TRANSPARENCIA DE LA CORNEA	
DOLOR OCULAR			ULCERAS O INFILTRADOS CORNEALES	
BAJA A/V			PRECIPITADOS RETROQUERÁTICOS	
OTROS			TYNDALL	
FONDO DE OJO			HIPOPION	
	OD	OI	HETEROCROMÍA IRIDIANA	
PATRON VASCULAR NORMAL			NÓDULOS EN IRIS	
OCLUSIÓN VENA CENTRAL DE LA RETINA			REACCIÓN PUPILAR	
OCLUSIÓN ARTERIA CENTRAL DE RETINA			PIO	
VASOS TORTUOSOS			OTROS	

HEMORRAGIAS			COMENTARIOS
MANCHAS BLANCO ALGODONOSAS			
MICROANEURISMAS			
ENVAINAMIENTO VASCULAR			
EXUDADOS EN RETINA			
DESPRENDIMIENTO COROIDEO			
DESPRENDIMIENTO DE RETINA			
INFILTRACIÓN DE NERVIÓ ÓPTICO			
	EDEMA		
	HIPEREMIA		
	PALIDEZ		
	HEMORRAGIAS		
	PERDIDA DE BORDES		
	LESIÓN BLANCA-CREMA		
	ELEVACIÓN/PROTRUCIÓN VÍTREA		
	EXCAVACIÓN		

9.2 SOLICITUD DE EXCEPCIÓN DE LA CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Para dar cumplimiento a las disposiciones legales nacionales en materia de investigación en salud, solicito al Comité de Ética en Investigación del Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional “Gral. de Div. Manuel Ávila Camacho” que apruebe la excepción de la carta de consentimiento informado debido a que el protocolo de investigación PREVALENCIA DE INFILTRACIÓN A NERVIO ÓPTICO EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN EL CMNMAC, es una propuesta de investigación sin riesgo que implica la recolección de los siguientes datos ya contenidos en los expedientes clínicos:

- | | | |
|---|---------------------------------|-------------|
| a) Edad | g) Analítica | Sanguínea |
| b) Género | (Hemoglobina, | Leucocitos, |
| c) Comorbilidad | Plaquetas) | |
| d) Cuadro Clínico y tiempo de evolución | h) Diagnóstico Hematooncológico | |
| e) Agudeza Visual (AV) | i) Tratamiento | |
| f) Fondo de Ojo (FO) | j) Nivel Socioeconómico | |

MANIFIESTO DE CONFIDENCIALIDAD Y PROTECCIÓN DE DATOS

En apego a las disposiciones legales de protección de datos personales, me comprometo a recopilar solo la información que sea necesaria para la investigación y esté contenida en el expediente clínico y/o base de datos disponible, así como codificarla para imposibilitar la identificación del paciente, resguardarla, mantener la confidencialidad de esta y no hacer mal uso o compartirla con personas ajenas a este protocolo.

La información recabada será utilizada exclusivamente para la realización del protocolo PREVALENCIA DE INFILTRACIÓN A NERVIO ÓPTICO EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN EL CMNMAC cuyo propósito será la obtención de tesis por parte del investigador asociado.

Estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento se procederá acorde a las sanciones que procedan de conformidad con lo dispuesto en las disposiciones legales en materia de investigación en salud vigentes y aplicables.

Atentamente

Nombre: Dr. Arturo García Galicia

Categoría contractual: Médico No Familiar

Investigador Responsable