



**BUAP**



Facultad de Medicina

UMAЕ Hospital de Especialidades  
Centro Médico Nacional  
Gral. de Div. Manuel Ávila Camacho

“Caracterización de la infiltración leucémica en el sistema nervioso central por resonancia magnética en pacientes pediátricos”

Tesis para obtener el Diploma de Especialidad  
en Radiología e Imagen

Presenta:  
Dr. Isaac Briones Pérez.

Director:  
Dr. Eduardo Morales Piñón

Codirectores:  
Dra. Irma Beatríz González  
Merino,  
Dr. José Manuel Miguel Morales Rugerío.

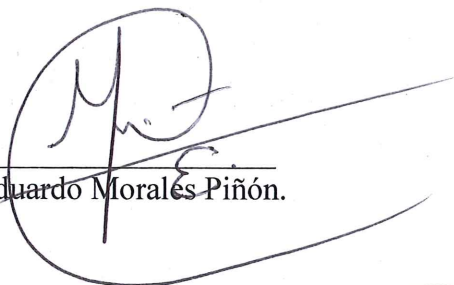
H. Puebla de Zaragoza, Pue. Marzo de 2018

## AUTORIZACIÓN DE LA TESIS

Los Doctores Eduardo Morales Piñón, Irma Beatriz González Merino y José Manuel Miguel Morales Rugerio, directores de la tesis titulada: Caracterización de la infiltración leucémica en el sistema nervioso central por resonancia magnética en pacientes pediátricos, del Doctor Isaac Briones Pérez, hacemos constar que hemos revisado el contenido científico y la estructura metodológica, por lo que autorizamos su impresión.

ATENTAMENTE  
Puebla Pue. a 20 de Octubre del 2017.

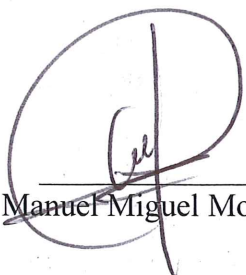
### DIRECTORES DE LA TESIS



Dr. Eduardo Morales Piñón.



Dra. Irma Beatriz González Merino.



Dr. José Manuel Miguel Morales Rugerio.

## AGRADECIMIENTO Y DEDICATORIA

---

A **mi hermano Israel**, que con su recuerdo me acompaña, me abriga y me da la fuerza necesaria para no desistir.

Para **Anny**; quien me da sentido y fuerza para subir día a día un peldaño más hasta la meta.

A mis padres **Eva e Isaac** por haber creído en mí, por darme fuerza y ser mi respaldo incondicional ante la vida.

A **mi hermana Deusdedith** que siempre me alentó a dar un paso adelante.

Y a mis **maestros** por compartir su experiencia y enseñanzas.

## RESUMEN

### “CARACTERIZACIÓN DE LA INFILTRACIÓN LEUCÉMICA EN EL SISTEMA NERVIOSO POR RESONANCIA MAGNÉTICA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS”

Briones Pérez Isaac<sup>1</sup>, Morales Piñón Eduardo<sup>2</sup>, González Merino Irma Beatríz<sup>3</sup>, Morales Rugerío José Manuel Miguel<sup>4</sup>.

<sup>1</sup>Residente tercer año Radiología e Imagen, Hospital de especialidades Centro Médico Nacional “Gral. Div. Manuel Ávila Camacho”, IMSS-Puebla. Departamento de Radiología e Imagen

<sup>2</sup>Medico Radiólogo, Hospital de especialidades Centro Médico Nacional “Gral. Div. Manuel Ávila Camacho”, IMSS-Puebla.

<sup>3</sup>Medico Pediatra, Hospital de especialidades Centro Médico Nacional “Gral. Div. Manuel Ávila Camacho”, IMSS-Puebla.

<sup>4</sup>Medico Radiólogo. Hospital de especialidades Centro Médico Nacional “Gral. Div. Manuel Ávila Camacho”, IMSS-Puebla.

\*Correspondencia: [kbriones08@hotmail.com](mailto:kbriones08@hotmail.com)

**PALABRAS CLAVE:** leucemia, infiltración leucémica, sistema nervioso central, resonancia magnética.

**INTRODUCCIÓN:** Leucemias representan la forma más común de cáncer infantil. Morfológicamente dos tipos: Aguda Linfoblástica (LAL) y Aguda Mieloblástica (LAM) según las células blastocísticas.

**OBJETIVO:** Caracterizar la infiltración leucémica en el sistema nervioso central por resonancia magnética en pacientes pediátricos.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Estudio descriptivo, observacional, transversal, prospectivo, ambielectivo, unicéntrico y homodémico. Se realizó durante el periodo abril-diciembre 2017, en el CMN Gral. de Div. “MAC” en servicios de imagenología y pediatría, en pacientes de 0 a 15 años, diagnosticados con leucemia de primera vez con líquido cefalorraquídeo positivo para infiltración; debuten o presenten recaída neurológica.

Estadística descriptiva para variables cualitativas y medidas de tendencia central para cuantitativas.

**RESULTADOS:** 25 pacientes promedio  $6.6 \pm 2.55$  años. Predominio (64%) masculinos y 36% femeninos. Manifestaciones por infiltración a SNC: realce leptomeníngeo (8%) alteraciones de intensidad de señal, aspecto giriforme, T1: isointensas, T2: isointensas, FLAIR: iso/hiperintensas, T1+Gad: hiperintensas; neoformaciones parenquimatosas (32%) lesiones intraaxiales, irregulares, lobuladas, heterogéneas, T1: iso/hiperintensas, T2: hiperintensas, FLAIR: hiperintensas, T1+Gad: hiperintensas heterogéneas; afección músculos extraoculares (24%) lesiones solidas, ovoideas, circunscritas, intensidad partes blandas, homogéneas, T1: isointensas, T2: isointensas, FLAIR :iso o hiperintensas, T1+Gad: hiperintensas homogéneas; mielitis del nervio óptico (28%) alteración intensidad y/o grosor nervio óptico, T1: isointensas, T2: hiperintensas, FLAIR: hiperintensas, T1+Gad: hiperintensas homogéneas; alteraciones revestimiento vascular del ojo (8%) morfología contorno ocular con o sin engrosamiento anormal, T1: hipointensas, T2: isointensas, FLAIR: isointensas heterogeneas, T1+Gad: hiperintensas.

**CONCLUSIONES:** IRM por sus características físicas permite la caracterización apropiada de la infiltración leucémica al SNC determinando el sitio específico de afectación.

# ÍNDICE

<b>1.ANTECEDENTES</b> .....	7
1.1Generales .....	7
1.1.1 Leucemia .....	7
1.1.2 Complicaciones de la leucemia aguda .....	12
1.1.3 Manifestaciones neurológicas de la enfermedad hematológica primaria.....	16
1.1.4 Efectos secundarios de medidas terapéuticas .....	18
1.1.5 Resonancia magnética .....	24
1.1.6 Medios de contraste .....	29
1.2 Específicos.....	41
<b>2.JUSTIFICACIÓN</b> .....	47
<b>3.PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b> .....	48
<b>4.PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN</b> .....	49
<b>5.OBJETIVOS</b> .....	50
<b>5.1</b> General.....	50
<b>5.2</b> Específicos .....	51
<b>6.MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....	52
<b>6.1</b> Diseño del proyecto .....	52
<b>6.1.1</b> Tipo de estudio .....	52
<b>6.1.2</b> Características del estudio .....	52
<b>6.2</b> Ubicación espacio y tiempo.....	52
<b>6.3</b> Universo de trabajo.....	52
<b>6.3.1</b> Población fuente .....	52
<b>6.3.2</b> Población elegible .....	52
<b>6.4</b> Criterios de selección.....	53
<b>6.4.1</b> Inclusión .....	53
<b>6.4.2</b> Exclusión .....	53
<b>6.4.3</b> Eliminación .....	53
<b>6.5</b> Estrategia de muestreo .....	53
<b>6.5.1</b> Tamaño de la muestra .....	53
<b>6.5.2</b> Tipo de muestra .....	53
<b>6.6</b> Variables y escala de medición.....	54
<b>6.6.1</b> Tablas de variables .....	54
<b>6.6.1.1</b> De población .....	54

<b>6.6.1.2</b> Del estudio .....	55
<b>6.6.1.3</b> Confusoras .....	56
<b>6.6.2</b> Definición conceptual y operacional .....	57
<b>6.7</b> Recolección de la información .....	63
<b>6.8</b> Técnicas y procedimientos .....	63
<b>6.9</b> Análisis estadístico .....	63
<b>6.10</b> Logística .....	64
<b>6.10.1</b> Recursos .....	64
<b>6.10.1.1</b> Humanos .....	64
<b>6.10.1.2</b> Materiales .....	64
<b>6.10.1.3</b> Financieros .....	64
<b>6.11</b> Consideraciones éticas y de bioseguridad .....	65
<b>7.RESULTADOS</b> .....	66
<b>8.DISCUSIÓN</b> .....	80
<b>9.CONCLUSIONES</b> .....	89
<b>10.PERSPECTIVAS</b> .....	90
<b>11.ANEXOS</b> .....	91
<b>11.1</b> Conograma de actividades .....	91
<b>11.2</b> Diagrama de flujo .....	92
<b>11.3</b> Carta de consentimiento informado .....	93
<b>11.4</b> Hoja de recolección de datos .....	95
<b>12.BIBLIOGRAFÍA</b> .....	96
<b>13.REGISTRO NACIONAL</b> .....	100

## **1. ANTECEDENTES**

### **1.1 ANTECEDENTES GENERALES**

#### **1.1.1 LEUCEMIA**

Las leucemias representan un grupo heterogéneo de patologías hematológicas resultantes de una proliferación neoplásica hematopoyética en una etapa de maduración celular indiferenciada o parcialmente diferenciada. Aquellos pacientes con Leucemia Aguda (LA) tienen un riesgo incrementado para el desarrollo de complicaciones a nivel del sistema nervioso central (SNC) o en cuello.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) determinó criterios para clasificar a la LA, de acuerdo a las características clínicas, morfológicas, inmunofenotípicas y genéticas (1).

Desde el punto de vista morfológico de acuerdo a la estirpe celular afectada han sido divididas en: Leucemia Aguda Linfoblástica (LAL) y Leucemia Aguda Mieloblástica (LAM) en el linaje de las células blásticas (1,2).

#### **INCIDENCIA**

La incidencia global de la leucemia es de aproximadamente 4 de cada 100,000 casos nuevos por año, de los cuales el 70% corresponde a los casos de Leucemia Aguda Mieloblástica, que se presenta con mayor frecuencia en adultos (1). Se ha llegado a demostrar un incremento de LAM, particularmente en niños pequeños, asociado al consumo de alcohol por parte de la madre durante el embarazo.

La Leucemia Aguda Linfoblástica es predominantemente una enfermedad de la edad pediátrica, con una incidencia de hasta el 75% en menores de 6 años (1-4). El pico de incidencia ocurre entre las edades de 3 y 4 años, con un ligero predominio de los niños sobre las niñas, el riesgo es significativamente más alto en niños cuyos padres tienen mayor edad (madres mayores de 35 años y padres mayores de 40 años).

Actualmente el cáncer en la infancia representa entre el 0.5 y 5.7% del total de las neoplasias reportadas, con predominio de las no epiteliales (leucemias, linfomas y sarcomas), con mayor incidencia entre los cinco y los nueve años de edad. Mejía-Aranguré JM et al, realizaron una investigación, en donde se incluyeron a 6 hospitales de la Ciudad de México, con una población de 4,595 casos, divididos en 13 tipos de cáncer, como se muestra en el cuadro I (3-5).

Cuadro 1. Frecuencia por tipo de cáncer en niños atendidos en hospitales de la Ciudad de México

<b>Tipo de cáncer en la niños en hospitales de la Ciudad de México.</b>					
Tipos de cáncer	Masculino	Femenino	M/F	Total	%
Leucemia linfoblástica aguda	751	616	1.2	1367	29.7
Tumores del Sistema Nervioso Central	276	225	1.2	501	10.9
Enfermedad de Hodgkin	394	99	4.0	493	10.7
Retinoblastoma	213	192	1.1	405	8.8
Linfoma no Hodgkin	220	123	1.8	343	7.5
Tumores óseos	163	133	1.2	296	6.4
Tumor de Wilms	128	142	0.9	270	5.9
Leucemia mioloblástica aguda	142	117	1.2	259	5.6
Tumores de células germinales	121	110	1.1	231	5.0
Rabdomiosarcoma	125	80	1.6	205	4.5
Tumor del sistema nervioso simpático	69	57	1.2	126	2.7
Tumores hepáticos	39	25	1.6	64	1.4
Carcinomas	18	17	1.1	35	0.8
<b>Total</b>	<b>2659</b>	<b>1936</b>	<b>1.4</b>	<b>4595</b>	

Fuente: Mejía-Aranguré JM, Flores-Aguilar H, Juárez-Muñoz I, Vázquez-Langle J, Games-Eternod J, Pérez-Saldívar ML. Edad de aparición de los diferentes tumores malignos en la infancia. Rev Med IMSS. 2005; 4 (1):25-37.

En el siguiente cuadro se observa la distribución de los tipos de leucemia, en pacientes menores de 20 años de edad; que según el CENAVE, se clasifican de acuerdo a la incidencia de afectación de acuerdo a los grupos de pacientes entre 10 a 14 años de edad, de 5 a 9 años y los menos afectados, los menores de un año: (Cuadro II).

Cuadro 2. Tipo de Leucemias.

Tipos de leucemia	Grupos de edad					Total
	<1	1-4	5-9	10-14	15-19	
<b>Ia Linfoide</b>		7	127	356	72	562
<b>Ib No Linfocítica aguda</b>			15	31	9	55
<b>Ic Mieloide crónica</b>			2	6		8
<b>Id Otras específicas</b>			14	37	8	59
<b>Ie Inespecíficas</b>			3	4		7
<b>Subtotal</b>	0	7	161	434	89	691
<b>Resto</b>	2	49	497	792	257	1612
<b>Total</b>	3	89	1096	1907	455	3569

Fuente: [www.salud.gob.mx](http://www.salud.gob.mx) . Abril 2016

El 57.3% de los pacientes alcanza la remisión a base de un tratamiento estricto y continuo, el 28% presenta defunción, el 7.5% son abandonados por sus familiares por padecer leucemia, el 2.7% de los pacientes son refractarios a cualquier tratamiento, el 1.3% se enviaron a centros especializados para paliar la sintomatología y solo el 0.1% presentó una segunda neoplasia (3,4).

## ETIOLOGÍA

Al igual que la leucemia, los síndromes mielodisplásicos (SMD) presentan una etiología multifactorial probablemente relacionada con infecciones virales, exposición a radiaciones ionizantes, quimioterapia citotóxica y/o benceno.

El riesgo de LAL es significativamente más alto en niños cuyos padres tienen mayor edad. El rol del factor infeccioso también ha sido estudiando dando origen a la hipótesis de “infección retrasada” que sugiere que la LAL es causada por una falta de exposición a infecciones en edad temprana y una falla de la modulación del sistema inmunológico. Más tarde una respuesta inmunológica anormal ocurre hacia una o más infecciones virales o bacterianas comunes la cual desencadena los eventos que conducen a la proliferación neoplásica y desarrollo de LAL (6).

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Las manifestaciones clínicas se relacionan con la infiltración de los blastos a la medula ósea, al sistema linfático y/o sitios extramedulares, como el sistema nervioso central. Estas manifestaciones dependen no solo de la naturaleza del clon leucémico sino del crecimiento que ha tenido hasta el momento en que los síntomas son reconocidos, se hace el diagnóstico o se inicia el tratamiento.

El diagnóstico definitivo de leucemia se basa en la demostración de una blastosis medular que iguale o supere el 25% de la totalidad celular; del estudio morfológico óptico, citoquímico, inmunológico y citogenética detallada que es fundamental para etiquetar el tipo de leucemia aguda (1,6).

La clasificación Franco-Americo-Británica (FAB) propuesta en 1976, es una clasificación citomorfológica de los blastos en medula ósea que se correlaciona en términos generales con ciertos parámetros clínicos. El empleo de técnicas histoquímicas permite asignar los casos con 3% o más de *células blásticas peroxidasa positivo* a la *categoría mieloblástica* y las *peroxidasa negativo* a la *categoría linfoblástica*.

SUBTIPO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
L1	17	50.0
L2	11	32.4
L3	2	5.9
M1	2	5.9
M3	1	2.9
M4	1	2.9
TOTAL	34	100.0

CUADRO 3. Subtipo de leucemia linfoblástica y mieloblástica. Fuente: Marcela del P. Vargas-Vallejo<sup>(1)</sup>, Daniela Covarubias-Zapata<sup>(2)</sup>, Luis Gomez-Valencia<sup>(3)</sup>, Manuel E. Borbolla-Sala<sup>(4)</sup>, Leova Pacheco-Gil<sup>(5)</sup>. Alteraciones Citogenéticas en niños con leucemia aguda linfoblástica en Tabasco. Salud en Tabasco Vol.17 1 y 2, Enero-Abril, Mayo-Agosto 2011, pp.22-29.

El análisis morfológico encierra las características citadas en el cuadro 1. Describiéndose tres subtipos: L1, L2 y L3 para la LAL. Mientras que para la LAM los subtipos son: M0, M1, M2, M3, M4, M5, M6 y M7 (2,5). La clasificación inmunológica se basa en la tipificación mediante la identificación del linaje celular específico, a través de anticuerpo monoclonales, así como el estadio de diferenciación.

De acuerdo a la clasificación según los inmunofenotipos se consideran los siguientes tipos:

- ❖ Pre B temprana (60.4%).
- ❖ Pre B transicional.
- ❖ Pre B común.
- ❖ Pre B nulo.
- ❖ Pre B tardío (2,7).

Para facilitar la comprensión de la nomenclatura citogenética es necesario recordar que la mayoría de los cromosomas humanos tienen dos brazos, uno largo (q) y otro corto (p).

Las alteraciones que pueden encontrarse pueden ser de dos clases: primarias, cuando están ligadas específicamente a cada tipo de tumor, y secundarias, cuando se añaden a las anteriores.

Dos son también los tipos de alteraciones: numéricas y estructurales. La valoración de una clona normal exige analizar e interpretar un número suficiente de metafases. Los cromosomas y sus alteraciones se identifican de acuerdo con las recomendaciones del Sistema Internacional para la Nomenclatura de la Citogenética Humana (ISNC, 1995).

Dentro de estas, las más importantes sobre todo desde el punto de vista de tratamiento lo constituyen las de la estirpe B (19) como t (8;22), t (8;14), t (2;8). O bien translocaciones que se han documentado en leucemias pre B como la t (1;19) y t (9;22) y las de estirpe t (19) como t (11;14), t(10;14), t(7;14), t(8;14), t(7;9) o la t(1;7). La translocación t (12;21) al parecer ofrece buen pronóstico en las leucemias de estirpe B temprana (7).

#### COMPLICACIONES DE LA LEUCEMIA AGUDA.

Aproximadamente del 25 al 50% de los pacientes que padecen leucemia aguda sufrirán complicaciones a nivel del Sistema Nervioso Central (SNC) en algún punto del curso de la enfermedad.

Las complicaciones cráneo-cerebrales de la leucemia aguda pueden ser categorizadas en aquellas que están directa o indirectamente relacionadas con la enfermedad leucémica aguda y en un tercer grupo en donde se incluyen aquellas que pueden ser atribuidas a la terapia antileucémica relacionada con la neurotoxicidad de las drogas quimioterapéuticas, la terapia de radiación, trasplante de medula ósea y la inmunosupresión. Aunque existen ciertas complicaciones relacionadas con múltiples causas adyacentes (8).

En aquellos pacientes con cuadro leucémico agudo aunado a signos y síntomas neurológicos progresivos, se deben considerar los diagnósticos diferenciales entre los que se incluyen:

- Diseminación directa de las células leucémicas a la región cráneo-cerebral.
- Complicaciones cerebro-vasculares.
- Infecciones.
- Complicaciones relacionadas con el tratamiento.

### **1.1.2 COMPLICACIONES DIRECTAS: INFILTRACIÓN LEUCÉMICA AL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.**

La infiltración leucémica en el SNC se define como la presencia de más de 5 leucocitos por microlitro en Líquido Cefalorraquídeo (LCR) y la presencia de blastos posterior a la centrifugación del LCR o la presencia clínica de alguna alteración en los pares craneales (5,7). La incidencia en infiltración al SNC en niños con LAL se encuentra en menos del 5% al momento del diagnóstico.

Según el estudio citológico de LCR la LAL puede ser clasificada en cuatro grupos; considerando que la pleocitosis se define como la presencia de células en el LCR en un número superior al normal. Tomando en cuenta que es un signo presente en las meningitis y en variados procesos infecciosos del SNC y que puede ser ligera con presencia de 10 a 30 células por milímetro cúbico, entre 30 y 100 pleocitosis moderada y más de 100 pleocitosis intensa; como se muestra en el cuadro III (6,8).

Cuadro 4. Estudio citológico de líquido cefalorraquídeo.

<b>Grupos</b>	<b>Líquido cefalorraquídeo</b>
SNC 1	Sin evidencia de leucemia meníngea.
SNC 2	Blastos en LCR sin pleocitosis (leucocitos menores a 5/microlitro).
SNC 3	Blastos en LCR con pleocitosis o parálisis de pares craneales.
SNC 4	Paciente con punción lumbar traumática (mayor de 10 eritrocitos/ml), siendo estos clasificados como: <ul style="list-style-type: none"><li>• Punción lumbar traumática + (blastos en LCR)</li><li>• Punción lumbar negativa – (sin evidencia de blastos)</li></ul>

Fuente. Porto L, Kieslich M, Schwabe D, Zanella FE, Lanfermann H. Central nervous system imaging in childhood leukaemia. *European Journal of Cancer* 2004; 40: 2082–2090.

El tratamiento profiláctico al sistema nervioso central ha disminuido la incidencia de recaídas hasta en un 5-10%, mientras que sin el tratamiento adecuado 70-80% de los niños en remisión completa recaen tanto a sistema nervioso central, médula ósea (MO) o ambos.

Los factores de mal pronóstico predictivos para infiltración a SNC al diagnóstico y en recaída han sido bien establecidos para la LAL, encontrando los siguientes:

- Respuesta inicial al tratamiento: se ha observado que el tiempo de remisión completa (RC) al diagnóstico mayor de 4 semanas es un factor de mal pronóstico, incluso ha sido reportado que la presencia de enfermedad mínima residual en médula ósea al día 7 al 14 también se asocia a peor pronóstico (5).
- Anormalidades citogenéticas: presencia de cromosoma Philadelphia (Ph), t (4;11), t(1;14), t (1;19), t (10;14), anormalidades estructurales tales como: 9p, 6q y 12p, constituyen factores de mal pronóstico. Por lo que se ha identificado que los pacientes que presentaban el cromosoma Ph negativo tenían una RC del 93% con un mejor pronóstico.
- Cuenta inicial de leucocitos al diagnóstico: reportada de manera arbitraria como mayor de 30,000 para linaje B y mayor de 100,000 para linaje T.
- Edad: se ha observado que a mayor edad (>60 años) peor pronóstico (6,8).

- Presencia de blastos y leucocitos: la presencia de blastos en LCR y una cuenta de leucocitos mayor a 5/microlitro es un factor de mal pronóstico para recaída a SNC siendo necesario el tratamiento adicional directo de quimioterapia intratecal.
- Inmunofenotipo linaje B y linaje T: son factores predictivos en el diagnóstico y recurrencia de la infiltración al SNC.
- Pacientes con LAL linaje T: cuenta mayor de 100,000 leucocitos tienen mayor riesgo de presentar infiltración a SNC al diagnóstico y tienen mayor riesgo de recaídas.
- Deshidrogenasa láctica elevada (DHL): se ha relacionado con riesgo de recaída a nivel de SNC, cuando el nivel es mayor a 1,000 (5,7,8).
- Sexo: siendo de peor pronóstico el sexo masculino, posiblemente por el impacto que tiene la infiltración testicular que es otro de los reservorios de infiltración extramedular de LAL, que si bien es poco frecuente, ésta entidad se presenta en pacientes menores de 20 años con un cuadro clínico de un tumor testicular con dolor, sensación de pesadez y/o aumento de volumen escrotal que puede ser uni o bilateral. Con diagnóstico imagenológico por ultrasonido con presencia de compromiso focal (múltiples nódulos) o difuso con ecogenicidad aumentada o disminuida, siendo mas frecuente el compromiso difuso (9).

Las diversas entidades patológicas que pueden afectar al SNC en los pacientes con enfermedades oncohematológicas pueden ser agrupadas para simplificar su abordaje. (Cuadro 5) (10).

---

Cuadro 5: Manifestaciones por afección al SNC en enfermedades oncohematológicas

---

Manifestación por enfermedad primaria

- Hemorragia.
- Involucro SNC.
  - Infiltración meníngea.
  - Infiltración parenquimatosa.
  - Infiltración a medula ósea.
  - Infiltración orbitaria.
  - Infiltración espinal.
- Efectos terapéuticos adversos
  - Efectos secundarios de radioterapia.
    - Afección de la sustancia blanca.
    - Microangiopatía mineralizante.
    - Pérdida de volumen parenquimatoso.
    - Lesiones quísticas radio inducidas.
    - Neoplasias secundarias.
  - Efectos secundarios por quimioterapia y trasplante de medula ósea
    - Hemorragia.
    - Trombosis venosa.
    - Afección de la sustancia blanca.
    - Encefalopatía reversible.
  - Efectos secundarios por inmunodepresión
    - Infecciones oportunistas.

---

Fuente. Kellie SJ, Chaku J, Lockwood LR, Regan PO, Waters KD, et al. Bitar R, et al. Late magnetic resonance imaging features of leukoencephalopathy in children with central nervous system tumours following high-dose methotrexate and neuraxis radiation therapy. *European Journal of Cancer* 2005; 45: 1588–1596.

### **1.1.3 MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS DE LA ENFERMEDAD HEMATOLÓGICA PRIMARIA.**

La leucocitosis, trombocitopenia, sepsis o coagulopatía secundarias a linfoma o leucemia son la causa de los procesos hemorrágicos (diátesis hemorrágica) o trombóticos a nivel del parénquima cerebral; la hemorragia es más común en leucemia aguda, usualmente con una resolución fatal.

La asociación de CID y leucemia promielocítica aguda son causa de hasta el 60% de los casos con resolución fatal por hemorragia cerebral masiva. Aquellos pacientes con leucocitosis fulminante (crisis blástica) particularmente con cuenta de leucocitos por encima de  $300,000/\text{mm}^3$ , la hemorragia masiva y/o daño vascular es secundario a la formación de trombos de células blásticas o leucostasis en pequeñas arteriolas. El riesgo de hemorragia espontanea intracraneal mayor es mínimo en trombocitopenia sino hasta disminuir la cuenta plaquetaria por debajo de  $10,000/\text{mm}^3$ , riesgo que puede verse incrementado en tanto haya asociación con medicación como prednisona o L-asparaginasa.

El infarto cerebral, es mucho menos común principalmente relacionado con trombosis senovenosa, que se da principalmente por leucostasis, hipercoagulabilidad, uso de agentes quimioterapéuticos (L asparaginasa con prednisona) e incluso radiación (11).

El involucro de órganos no hematopoyéticos u óseos es una presentación infrecuente en pacientes pediátricos con leucemia o linfoma. Sin embargo, los sitios “dorados” (SNC, testículos y riñones) se ven afectados hasta en un 50% de los niños que experimentan recaída posterior al tratamiento, incluso una vez que ha sido reportada la remisión en medula ósea; incluso a pesar el empleo profiláctico de metotrexate.

Las células leucémicas o linfomatosas pueden afectar la médula ósea diploica, duramadre, leptomeninges o incluso dichas estructuras simultáneamente. Éste involucro puede ser difuso o muy localizado presentándose en estudios de TAC o RM con la administración de medio de contraste como un realce meníngeo anormal.

El examen citológico del LCR o la confirmación histológica son métodos necesarios para el diagnóstico, puesto que multiples condiciones por ejemplo infecciones o meningitis química pueden tener presentación similar a los implantes neoplásicos.

Los *sarcomas granulocíticos o cloromas* son masas compuestas de células primitivas precursoras de células granulocíticas, en donde se incluye mieloblastos, promielocitos y mielocitos. Principalmente se presentan en pacientes con leucemia mielocítica y incluso pueden estar asociados con otros desordenes mieloproliferativos tales como mielofibrosis con metaplasia mieloide. Los pacientes pediátricos presentan mayor incidencia comparada con los adultos, por lo que dichas neoplasias pueden presentarse como lesiones debutantes al diagnóstico o desarrollarse con el curso de la enfermedad (12).

Las *neoformaciones parenquimatosa leucémicas* son una presentación que usualmente se manifiestan en TAC hiperatenuantes, se continúan con una superficie menígea y presentan un importante realce tras las aplicación de medio de contraste. Las masas leucemias pueden así también afectar estructuras de la cabeza y cuello, particularmente los tejido blandos orbitarios presentándose como masas ya sea intra o extraconales (12).

Algunas otras *manifestaciones oftálmológicas* en pacientes tanto con linfoma o leucemia se deben a afección de los músculos extraoculares, el nervio óptico o incluso el revestimiento intraocular. Así entonces, la presencia de realce en un nervio óptico que además se encuentre con alteraciones de su grosor o elongado en pacientes pediátricos con antecedente leucémico es altamente sugestivo de infiltración leucémica incluso ante la ausencia de previo involucro al sistema nervioso central.

Así mismo el *involucro espinal* es frecuente ante leucemia o linfoma, ya sea como manifestación inicial o recaída sea con infiltración a médula ósea o meninges. Las imágenes de RM en niños con afección de médula ósea se muestran como lesiones de baja intensidad de señal en secuencias potenciadas en T1, particularmente en la zona de transición de donde la médula ósea roja se torna amarilla (12).

#### 1.1.4 EFECTOS SECUNDARIOS DE MEDIDAS TERAPÉUTICAS

La *terapia con radiación* puede ocasionar alteraciones de la sustancia blanca, secundario a las reacciones neurotóxicas, que puede ser divididas en agudas (1-6 semanas después del tratamiento), lesión retardada temprana (3 semanas o varios meses después de la radiación), y lesión retardada tardía (meses o años después del tratamiento).

En la etapa aguda hay un incremento en la permeabilidad capilar y vasodilatación llevando al edema vasogénico, en el periodo retardado temprano se presenta edema vasogénico y desmielinización, mientras que el periodo retardo tardío incluye necrosis de la sustancia blanca, desmielinización, astrocitosis y vasculopatía.

Mediante tomografía axial computarizada o resonancia magnética, se observan áreas de edema de la sustancia blanca periventricular, resultando en vasculopatía e infarto, apareciendo de manera local o diseminada. Otros de los procesos severos que se pueden presentar es la *leucoencefalopatía necrotizante difusa*, la cual se ha visto que es resultado de la quimioterapia y radioterapia combinada, con subsecuente deterioro radiológico (Valoradas con administración de medio de contraste) y clínico (12, 13).

La *mineralización microangiopática* es producto de la terapia con radiación, produciendo hialinización y crisis fibrinoide de pequeñas arterias y arteriolas con proliferación y depósito de calcio. Las calcificaciones distróficas en los ganglios basales y en la sustancia blanca subcortical son comunmente encontradas en estos niños con infiltración de leucemia o linfoma. Hoy en día estas lesiones pueden ser observadas en estudios de resonancia magnética con incremento en la intensidad de señal en el putamen en T1 y con baja intensidad en T2. Estas lesiones pueden aparecer en 2 o más años después de la radiación encefálica, siendo más comunes éstas en tratamientos combinados.

*Pérdida de volumen cerebral* se presenta en los paciente pediátricos, posterior de recibir profilaxis con radiación o quimioterapia intratecal, que se correlaciona con déficit cognitivo en estos pacientes. Mediante estudios de neuroimagen se puede observar alargamiento de los ventrículos, secundaria a hidrocefalia, sin embargo, cuando el alargamiento ventricular no remite, es probable que la radiación craneal sea responsable del 80% de los problemas de aprendizaje, en los pacientes sobrevivientes.

La radiación induce *malformaciones vasculares ocultas*, por infiltración leucémica o neoplasias del SNC primarias, desarrollando lesiones hemorrágicas en la sustancia blanca, valoradas mediante RM, con intensidad de señal heterogénea, similares a los angiomas cavernosos. Clínicamente el paciente refiere cefalea, convulsiones o signos de focalización, los niños pueden requerir posterior tratamiento quirúrgico.

Las *neoplasias secundarias* son relativamente raras, pero principalmente están relacionadas con la terapia a base de radiación, con una prevalencia de 3 a 12%. En orden de frecuencia los tumores intracraneales secundarios corresponden a meningiomas en el 70%, el 20% a gliomas y el 10% a sarcomas. Con periodos de latencia variable desde desde el inicio de tratamiento y las manifestaciones. Los niños con tratamiento por radiación antes de los 5 años de edad, aquellos con predisposición genética a ciertos tumores (retinoblastoma bilateral, NFM tipo I) o aquellos que sobrevivieron ante un trasplante de médula ósea tienen mayor riesgo y desafortunadamente estos tumores son más agresivos y refractarios a múltiples terapias (13). Cabe mencionar que los meningiomas secundarios característicamente se presentan en paciente jóvenes, con mayor prevalencia en el género masculino y son una variante biológicamente mas agresiva en comparación con los meningiomas primarios (13).

#### QUIMIOTERAPIA Y TRASPLANTES DE MÉDULA ÓSEA.

*Hemorragia.*- Ésta puede presentarse en paciente con afecciones hematológicas o incluso durante el tratamiento quimioterapéutico o por trasplante de médula ósea.

El efecto de algunos agentes quimioterapéuticos como la L-asparaginasa pueden agravar una trombocitopenia subyacente o la deficiencia en la producción o deficiencia de factores de coagulación que condicionarían la rápida instauración de diátesis hemorrágica. Los pacientes con leucemia pueden incluso desarrollar coagulación intravascular diseminada con la consecuente hipofibrinogenemia que condicionaría un patrón de múltiples micro hemorragias de la sustancia blanca subcortical. Las hemorragias subdural o subaracnoidea extraaxiales son aún menos comunes que las de presentación intraaxial.

Todos los pacientes en tratamiento oncológico y en especial ante leucemia cuentan con un riesgo elevado de sufrir un infarto cerebral hemorrágico incluso cuando el mecanismo patogénico se debe comúnmente a trombosis de los senos venosos (12).

*Trombosis venosa de los senos duros.*- De manera reciente las oclusiones de los senos venosos se reportan de manera mas frecuente en pacientes pediátricos oncologicos, particularmente con leucemia.

Los factores relacionados a dicha afección incluyen infiltración al SNC, leucostasis, y el empleo de agentes quimioterapéuticos del tipo L-asparaginasa y vincristina. Hasta el 2% de los pacientes tratados con L-asparaginasa pueden desarrollar infartos hemorrágicos o isquémicos, usualmente secundarios a la oclusión de los senos venosos.

La *deficiencia transitoria de proteína S* ha sido considerada como el mecanismo causal de tal afección. El diagnóstico requiere un alto índice de sospecha, y el radiólogo debe buscar signos sutiles en tomografía axial computarizada tales como infartos de los senos venosos, alta atenuación de los mismos en secuencias sin contraste, y anormalmente baja atenuación central al seno venoso (“signo del delta vacío”) en escaneos post contraste. Imágenes de resonancia magnética con técnicas “flow-sensitive gradiente-echo” o venografía por RM pueden fácilmente demostrar la ausencia del vacío de señal por flujo vascular en los senos duros afectados (6,11).

*Afección de la sustancia blanca.*- los agentes quimioterapéuticos, particularmente el metotrexate, cisplatino , arabinoside, carmustine, y tiotepa, ocasionalmente son agente responsable de las alteraciones de la sustancia blanca.

Dichas anormalidades que pueden pasar desapercibidas o ser sintomáticas, transitorias o permanentes están caracterizadas por un difuso y simétrico involucro de la sustancia blanca central y periventricular, usualmente con la preservación de las fibras subcorticales (6). El tratamiento exclusivo con altas dosis de quimioterapia en paciente con leucemia, usualmente consistente en ambos regímenes de metrotexate tanto intravenoso como intratecal pueden causar efectos neurotóxicos benignos agudos o subagudos o raramente efectos más severos de encefalopatía con déficits neurológicos permanentes (6,11).

Alteraciones mas significativas del desarrollo intelectual después de la irradiación del cráneo que después de la terapia de metrotexate intratecal han sido reportadas en niños con LAL, sin embargo las secuelas neurológicas pueden ser vistas en ambos grupos (6, 11).

*Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible.* Dicho término hace alusión a las complicaciones neurológicas agudas reversibles en pacientes pediátricos bajo tratamiento por desordenes mieloproliferativos que ocurre durante la medicación inmunosupresora en especial secundario a ciclosporina. El síndrome clínico fue inicialmente descrito como cambios neurológicos agudos en el desarrollo repentino o crónico de hipertensión arterial que supera la capacidad autorreguladora de la vasculatura cerebral (6, 11).

La relativa falta de inervación simpática en la circulación posterior puede acuñarse a la mayor incidencia de los cambios cerebrales posteriores. Las manifestaciones neurológicas incluyen cefalea, náuseas, vómito, convulsiones, cambios visuales, confusión y coma.

Las imágenes por TAC y RM muestran edema de la sustancia blanca subcortical predominantemente en los segmentos posteriores de los lobulos temporal, parietal y occipital; incluso en los casos mas severos pueden verse afectados los ganglios basales, hemisferios cerebelosos o tallo cerebral. Característicamente las áreas afectadas usualmente presentan incremento o difusión facilitada en las secuencias de difusión en imágenes por RM debido a la ausencia de edema citotóxico. El control precoz de los niveles de tensión arterial y suspensión de la medicación inmunosupresora usualmente resulta en la recuperación neurológica con resolución de las anormalidades neurológicas. Sin embargo, sin tratamiento adecuado, la hipertensión arterial puede ocasionar deterioro progresivo con infarto o hemorragia y posiblemente déficit neurológico irreversible.

En estos casos, la presencia de edema citotóxico aunado a vasoespasmos cerebral y/o isquemia pueden generar la disminución de movilidad hídrica en secuencias de difusión de RM (6, 11).

*Radiculopatía lumbosacra anterior.*- puede ser producida por la administración intratecal de metrotexate, atribuida a los efectos tóxicos propios en la médula espinal. Clínicamente caracterizada por debilidad flácida progresiva de las extremidades inferiores sin presencia de déficit sensitivo. Estos pacientes muestran realce importante en las raíces nerviosas lumbosacras anteriores en RM tras la aplicación de gadolinio. La hipótesis sugiere que los hallazgos pueden estar relacionados ya sea secundarios a la susceptibilidad de las raíces nerviosas anteriores a los efectos tóxicos del metrotexate o a su concentración alrededor de las raíces, sin embargo una situación autoinmune no puede ser excluida. La conducción nerviosa y las alteraciones en la electromiografía usualmente se relacionan con el realce que presentan las raíces en las secuencias de RM. El desenlace clínico puede ir desde la recuperación total, recuperación parcial o incluso en los casos más graves, puede persistir la paraplegia.

Finalmente el estudio por RM puede ser útil también para la discriminación entre radiculopatía tóxica anterior contra una potencial hemorragia epidural o hematoma subdural que pueden ser, ésta, consecuencia a punción lumbar secundaria a trombocitopenia. (6).

#### COMPLICACIONES INFECCIOSAS.

Estas complicaciones son las más significativas causas de morbi-mortalidad en los pacientes pediátricos oncológicos. Esto debido a la inmunosupresión secundaria tanto al problema oncológico de base (linfoma/leucemia) o a la propia terapia antineoplásica, el riesgo de infección es directamente proporcional al grado y duración de la granulocitopenia.

Los patógenos de la familia *fungi* representan el agente causal de mayor frecuencia que típicamente afectan pacientes con recuentos absolutos de granulocitos menores a  $100/\text{mm}^3$  por un periodo mayor a dos semanas. Así mismo los factores asociados para la infección fúngica diseminada son: la hospitalización prolongada, la administración de antibioticoterapia de amplio espectro, quimio o radio terapia que inducen daño mucoso, así como la administración de fármacos esteroideos. *Candida* y *Aspergillus* son los organismos con mayor frecuencia identificados.

*Aspergillus* alcanza el sistema nervioso central por diseminación hematogena, mas comúnmente proveniente de los pulmones, provocando vasculopatía infecciosa que conlleva a infarto agudo o hemorragia, extendiéndose por contigüidad provocando cerebritis infecciosa o formación de abscesos. En pacientes neutropénicos la sinusitis fúngica (aspergillosis o mucormycosis) que puede manifestarse como rinorrea simple o dolor facial leve que puede rápidamente progresar a un síndrome rinocerebral por invasión al SNC a través de la lámina cribosa. Tres son los patrones que han sido descritos en paciente neutropénicos con invasión cerebral por *aspergillosis*: (a) zonas hipodensas corticales-subcorticales en escaneos por TAC o áreas de hipointensidad de señal en imágenes de RM potenciadas en T2; (b) múltiples lesiones con realce en anillo, y (c) realce dural adyacente a la enfermedad sinusal.

La *candidiasis* presenta un patrón en imagen caracterizado por numerosos microabscesos con realce en anillo menores a 3mm de diámetro en la interfaz de la sustancia gris-blanca, núcleos basales y cerebelo. La predilección de *Candida* por estructuras vasculares puede causar vasculitis, hemorragia intraparenquimatosa, aneurismas micóticos y trombosis de vasos pequeños con infarto secundario (6).

## 1.1.5 RESONANCIA MAGNÉTICA

### FISICA DE LA RESONANCIA

La resonancia magnética cerebral es un estudio que se ha establecido como herramienta para identificar las alteraciones de las enfermedades con manifestaciones anatómicas, ya sea en tejidos blandos u óseos, aunque en estos últimos con mínima especificidad en comparación con estudios de tomografía. Este estudio (RM) emplea los átomos, así como sus cargas, ya sean protones o neutrones que se encuentran en su núcleo, y constituidos también por una corteza en la que se encuentran los electrones. Los átomos con número impar de electrones poseen un excedente de cargas positivas en el núcleo (protones) los cuales se encuentran girando constantemente sobre su propio eje (precesión) a manera de peonza, movimiento denominado *spin*, ya sea en formar paralela o antiparalela al campo magnético, cuanto más intenso es este campo, mayor será la frecuencia de precesión ( $\omega$ ) (14). En imagenología por resonancia magnética de uso clínico el núcleo del Hidrógeno ( $^1\text{H}$ ) es el más utilizado debido a su abundancia en el organismo humano; sin embargo otros átomos como por ejemplo el flúor ( $^{19}\text{F}$ ) también pueden ser utilizados. La frecuencia a la que la precesión ocurre puede ser definida por la ecuación de Larmor, en la que la frecuencia precesional es resultado de la multiplicación de fuerza del campo magnético externo (cuantificado en Tesla o T) por el radio de giro magnético (cuantificado en MHz por Tesla), que es constante para todo átomo en un campo magnético determinado (14).

No es sino hasta que el núcleo de  $^1\text{H}$  es expuesto al campo de magnetización que sus ejes están alineados de manera aleatoria; alineándose posteriormente en el eje de dicho campo o en oposición a éste. El efecto acumulativo de estos momentos de magnetización en el núcleo generan un vector neto de magnetización. Así entonces cuando un pulso de radiofrecuencia (RF) se aplica, la excitación por RF causa que este vector neto de magnetización se invierta hacia un ángulo específico produciendo dos vectores de magnetización en los planos longitudinal y transversal. Conforme la magnetización transversal precesiona en una bobina receptora induce una corriente en ésta, de acuerdo con la ley de inducción de Faraday; entonces dicha corriente es convertida en la imagen por resonancia magnética (11).

No cualquier pulso logra perturbar el vector de magnetización longitudinal; solamente un pulso de radiofrecuencia con la misma frecuencia de precesión (ecuación de Larmour) puede hacerlo entrar en resonancia e interactuar (14).

Cuando la energía de la onda de radiofrecuencia cesa, el vector neto de magnetización se alinea nuevamente al campo magnético externo en el proceso de recuperación T1, durante el cual, la magnetización longitudinal se incrementa en magnitud o en otras palabras se recupera. Durante el mismo tiempo la magnetización transversa disminuye (decae) en el mecanismo conocido como descenso T2. Es así que los diferentes tejidos tienen diferentes valores de T1 o T2. La grasa tiene un T1 corto (recuperación rápida) al igual que T2 (descenso rápido) en comparación con el agua con un T1 y T2 relativamente prolongados (11). En resumen, el pulso de RF hace que disminuya la magnetización longitudinal y se establezca una nueva magnetización transversal, que puede ser medida y que aporta la información sobre el contraste magnético de los tejidos (14).

Un pulso de RF que inclina la magnetización generando un nuevo vector de magnetización transversal que se ubica a 90° con respecto al vector de magnetización longitudinal inicial se denomina “pulso de 90°”. Son posibles otros pulsos de radiofrecuencia denominados según el ángulo que lo originan; sin embargo, los pulsos más usados en la generación de secuencias RM son de 90 y 180 grados (14).

### TIEMPO DE REPETICIÓN Y TIEMPO DE ECO

En la imagen por resonancia magnética las diferencias entre T1 y T2 y la densidad protónica (es decir el número de átomos de  $^1\text{H}$ ) son los responsables de las diferencias en el contraste de las imágenes. Dos parámetros clave - tiempo de repetición (TR) y tiempo de eco (TE)- son la clave para crear dicho contraste (14,15).

TR es el tiempo (usualmente medido en milisegundos) entre la aplicación de un pulso excitatorio de RF y el inicio del siguiente pulso. TE (también medido en milisegundos) representa el tiempo entre la aplicación de un pulso de RF y el pico de eco detectado (12). Ambos parámetros afectan el contraste en las imágenes de RM ya que ellos aportan un nivel variable de sensibilidad a los diferentes tiempos de relajación entre los distintos tejidos (14,15).

Con tiempos de repetición cortos, la diferenciación del tiempo de relajación entre la grasa y el agua pueden ser detectados ( la magnetización longitudinal se recupera de manera más rápida en la grasa que en el agua): ante TR prolongados, no puede ser detectada dicha diferencia. Luego entonces, el TR se relaciona con el T1 y afecta el contraste en imágenes potenciadas en T1. Con TE cortos, las diferencias en el decaimiento en la señal de T2 en la grasa y en el agua no pueden ser detectadas; por el contrario si pueden ser identificados ante TE prolongados (14).

Cuando el TR es prolongado y TE corto, las diferencias en la recuperación y decaimiento de la magnetización entre la grasa y el agua no pueden ser distinguibles; por lo tanto el contraste observado en las imágenes de RM resultantes predominantemente es consecuencia de la diferencia de densidad de protones en ambos tipos de tejido. Así entonces los tejidos con mayor cantidad de protones presentan una intensidad de señal mayor, y aquellos con menor cantidad de protones una intensidad de señal menor (14,15).

#### SECUENCIAS DE RESONANCIA MAGNÉTICA

Varios parámetros técnicos con los que se planean las secuencias pueden modificarse para lograr un contraste diferente entre los tejidos, es decir, información acerca del T1 o T2 que presentan. Los que con mayor frecuencia son manipulados son: TR, TE y el ángulo de deflexión de la magnetización.

Existen dos secuencias básicas a partir de las cuales se han modificado ciertos parámetros para generar la multiplicidad de secuencias actuales. Éstas son las secuencias denominadas *spin echo* y secuencia gradiente de *echo*. Lo relevante es entender que cualquiera que sea empleada, las imágenes que se obtienen están igualmente potenciadas en T1 y T2 o en densidad de protones (14,15).

### SECUENCIA *SPIN ECHO*.

Es la que con mayor frecuencia se emplea, también conocida como eco de *spin*. Caracterizada por la aplicación inicial de un pulso de RF de 90°, seguido de uno de 180°; luego del doble de tiempo entre estos dos pulsos se recibe una señal o eco proveniente del tejido estimulado. Se aplican de manera sucesiva varias secuencias de pulsos de 90 y 180°, cada una de las cuales produce un eco que conformará la onda de RF que provee la información molecular (13-15).

### SECUENCIAS *SPIN ECHO* POTENCIADAS EN T1.

Como ya se mencionó las imágenes potenciadas en T1 se obtienen usando TR y TE cortos. Al emplear TE cortos, la información es obtenida antes de la relajación transversal; es por esto que las diferencias en el componente de la magnetización longitudinal entre los tejidos aparece con las diferencias en la intensidad de señal. Debido a esto, estructuras con TR muy cortos, como la grasa, aparecen con alta intensidad de señal con respecto a aquellas con TR más prolongados, como el agua, por lo que las estructuras ricas en agua, como el LCR, se ven de muy baja intensidad de señal.

Así mismo la sustancia blanca del cerebro, por ser rica en grasa, se ve con mayor señal en relación con la sustancia gris, que tiene una baja señal por su alto contenido de agua (13-15).

### SECUENCIAS *SPIN ECHO* POTENCIADAS EN T2.

Empleando un TR largo, los tiempos de relajación longitudinal entre los tejidos serán aproximadamente iguales. Usando TE largos, las diferencias en el tiempo de relajación transversal entre los tejidos aparecen como las diferencias en el contraste en las imágenes. Por lo tanto, usando TR y TE largos, se elimina el efecto T1 y se obtienen imágenes potenciadas en T2. Esta secuencia deja ver la grasa como una señal de baja intensidad y, el líquido, como una señal de alta intensidad, lo que otorga utilidad en la identificación de lesiones patológicas que suelen caracterizarse por un aumento en el contenido de agua. Se produce también inversión en la intensidad de señal de la sustancia blanca, que se observa de menor intensidad de señal con respecto a la sustancia gris (14,15).

### SECUENCIAS *SPIN ECHO* POTENCIADAS EN DENSIDAD DE PROTONES.

Cuando se combinan un TR largo y un TE corto, las diferencias en el componente de la magnetización longitudinal entre dos tejidos corresponde a la diferencia en la densidad de protones en el núcleo de las moléculas de  $^1\text{H}$  para cada tejido y se obtienen imágenes potenciadas en densidad de protones. Las estructuras líquidas producen una señal intermedia y hay una pobre diferenciación entre sustancia blanca y sustancia gris (14,15).

### SECUENCIA DE INVERSIÓN RECUPERACIÓN.

Es una variante de la secuencia *spin echo*, similar a ésta, a la que se añade un pulso inicial de  $180^\circ$  antes de la secuencia *spin echo*. A este pulso inicial de  $180^\circ$  se le conoce como pulso de inversión e implica un parámetro adicional conocido como tiempo de inversión (TI), usado para invertir o anular selectivamente la señal de algún tejido.

Si el TI es corto se obtiene un imagen en la cual se cancela la señal del tejido graso; a ésta secuencia se le denomina STIR (Short TI Inversion Recovery). No suele hacerse de rutina, si no cuando interesa evaluar estructuras con alto contenido graso, como la órbita.

Sin embargo se usa un TI prolongado, se elimina o atenúa la señal de estructuras con alto contenido de agua, con el LCR. Al prolongar la secuencia (por el uso de TI prolongado), se obtiene una imagen cuya información predominante es sobre el T2 de los tejidos. Esta secuencia, que es realmente una secuencia potenciada en T2, se conoce como FLAIR (Fluid Attenuated Inversion Recovery). Proporciona una imagen similar a la potenciada en densidad de protones, con LCR oscuro pero con pobre contraste entre la sustancia blanca y la sustancia gris; sin embargo, las alteraciones patológicas se observan hiperintensas con una densidad mayor a la densidad de protones. Esta secuencia elimina la señal del LCR, pero no la señal proveniente de lesiones patológicas que suelen presentar aumento en su contenido de agua o edema, por lo que es útil en su identificación y ha reemplazado a la densidad de protones, haciéndose parte del protocolo de rutina (14,15).

## SECUENCIA GRADIENTE DE *ECHO*.

Se trata de una forma de adquirir señales o ecos sin la aplicación de pulsos de  $180^\circ$  después del pulso inicial de  $90^\circ$ ; en cambio se invierte sucesivamente la polaridad del campo magnético externo al que está siendo expuesto el tejido. A este proceso se le conoce como adquisición de ecos por inversión de gradientes. Es una técnica en la cual se inicia con un pulso similar al usado en la secuencia *spin echo*, pero de menor duración, esto hace que la orientación de los campos magnéticos de los átomos en precesión sea modificada en un ángulo menor de  $90^\circ$ . En esta secuencia el parámetro que se debe tener en cuenta es el ángulo de deflexión de la magnetización, ya que es más importante que el TR y TE para determinar el tipo de información que se pretende tener. En general, los ángulos mayores de  $45^\circ$  proporcionan información potenciada en T1 y los pequeños (menores de  $30^\circ$ ) tienen muy bajo impacto T1. Esto significa que con ángulos tan pequeños no se obtiene información potenciada en T2, sino que simplemente tiene muy poca influencia de T1, por lo que la información que se obtiene es potenciada en T2\* o *susceptibilidad magnética*, secuencia sensible a las heterogeneidades del campo magnético causada por múltiples factores, entre ellos, los productos de degradación de la hemoglobina. Por esto, su utilidad se basa en la detección de hemorragias y en la evaluación de la transformación hemorrágica de las lesiones.

Los parámetros de TR y TE en esta secuencia, son mucho más cortos que los usados en la secuencia *spin echo*; como los ángulos de deflexión son también más pequeños, la secuencia gradiente de *echo* es mucho más rápida que la secuencia *spin echo*, cuestión que la hace óptima para estudios con medio de contraste o con respiración sostenida (14,15).

### 1.1.6 MEDIOS DE CONTRASTE

La valoración del realce que presentan ciertas estructuras anatómicas ante la administración de un medio de contraste (sustancia paramagnética –gadolinio- en el caso de resonancia magnética) ha sido empleado en imagenología cerebral multiplanar desde épocas tempranas de la TC y RM. Inicialmente tanto medios de contraste ionizados urográficos como angiográficos fueron empleados como material de contraste en dichos estudios de TC (16).

Desde entonces dichos agentes han sido reemplazados por agentes hipo o iso-osmolares con menor índice de efectos adversos y mayor margen de seguridad para el paciente (16).

Entre 1988 y 2004 cinco agentes paramagnéticos a base de gadolinio han sido aprobados por la FDA (U.S. Food and Drug Administration) para inyección intravascular para estudios de RM contrastada. Existen en la actualidad múltiples herramientas para analizar los estudios de TAC o RM y así lograr discernimiento entre diagnósticos diferenciales. Contemporáneamente la imagenología incluye no solo la adquisición de imágenes anatómicas estáticas, sino también imágenes con dinamismo, fisiológicas e incluso imágenes con base en la química del organismo, que facilitan la exclusión de diagnósticos diferenciales (16).

En el caso de RM, el medio de contraste se trata de sustancias paramagnéticas que alteran los campos magnéticos locales, acortando o acelerando los tiempos de relajación, por lo que su principal efecto es un refuerzo de la relajación de los protones, acortando el T1 y el T2 de los tejidos en los que transcurren. Producen un aumento de señal normal de todo el parénquima cerebral; sin embargo, en aquellos sitios donde la barrera hematoencefálica se ha alterado por la presencia de una lesión produce un realce patológico.

En neuroimagen como se ha mencionado, la sustancia paramagnética empleada es el gadolinio y para su aplicación se prefieren las imágenes potenciadas en T1, en las que se ven de alta intensidad de señal las lesiones patológicas que se realzan tras su administración (14).

#### MECANISMOS DEL MATERIAL DE CONTRASTE (SUSTANCIA PARAMAGNÉTICA).

El realce secundario a la administración de un medio de contraste en el sistema nervioso central (SNC) se basa en la combinación de dos procesos: *realce intravascular* (vascular) y *realce intersticial* (extravascular).

El *realce intravascular* puede reflejar neovascularidad, vasodilatación o hiperemia, o también tránsito disminuido o shunt A-V. El cerebro, la médula espinal y los nervios cuentan con una membrana capilar selectiva que los protege de las proteínas y células inflamatorias provenientes del plasma: la barrera hematoencefálica.

Dicha barrera es en esencia el resultado primario de la especialización de células endoteliales, sin embargo requieren una relación estrecha con los axones de los astrocitos perivasculares en el encéfalo y médula espinal. Los capilares neurales cuentan con una membrana basal continua, uniones intercelulares, complejos de unión y un complejo de vesículas pinocíticas. La barrera hematoencefálica semipermeable bloquea el paso de complejos lipofóbicos y crea un entorno de líquido intersticial único para el tejido neural. Por el contrario, los complejos lipofílicos (ocatanol/fracción de las partículas de agua) tanto como algunos complejos químicos son activamente transportados y cruzan con facilidad dicha barrera. Ciertas células con marcadores proteínicos de superficie específicos pueden atravesar sin impedancia ésta barrera, el resto serán excluidas.

Una vez que un bolo de sustancia paramagnética (medio de contraste) ha sido inyectado en una vena periférica, su concentración plasmática aumenta marcadamente, generando un gradiente en la membrana endotelial capilar, dado que en el líquido extravascular no esta presente dicho compuesto. En las regiones donde la permeabilidad capilar no presenta impedancia, el medio de contraste se fugará a través de la pared capilar para acumularse en el espacio intersticial perivascular. En el cerebro, médula espinal y nervios craneales y espinales proximales, la integridad de la barrera hematoencefálica evitará la fuga de material de contraste. Por tanto el realce intersticial representará una alteración en la permeabilidad de esta barrera hematoencefálica, de igual modo el realce intravascular es directamente proporcional al incremento de flujo o volumen sanguíneo. En estudios de TAC el realce intravascular e intersticial pueden observarse simultáneamente. Cuando las imágenes tomográficas dinámicas son obtenidas rápidamente, como en angiotomografía, el mayor realce es intravascular.

Cuando las imágenes con obtenidas con tiempo de retraso de 10 a 15 minutos después de la infusión, el realce observado es intersticial. En el caso de RM son múltiples las características que alteran el patrón de realce tras la administración del medio paramagnético. La mayoría de las secuencias se ven afectadas por el “fenómeno de vacío de flujo” donde el rápido flujo vascular presenta una baja intensidad de señal.

Como resultado, las lesiones como los shunts vasculares, por ejemplo en el caso de malformación de la vena de Galeno o malformaciones arterio-venosas se observarán oscuras en imágenes por RM. Así mismo, el realce intersticial en RM requiere tanto de protones de agua como de gadolinio. Luego entonces si un órgano esta “dehidratado” (sin líquido o sin líquido libre), no se observara realce tras la administración de gadolinio en secuencias potenciadas en T1. Por ejemplo en el cráneo y meninges usualmente se muestran hiperdensos la hoz del cerebro y el tentorio en imanes contrastadas de TAC, sin embargo no es así rutinariamente en imágenes de RM, en donde se muestran hipointensos.

Normalmente la dura madre, que es un tejido conectivo extraaxial no neuronal, que no cuenta con barrera hematoencefalica presenta suficiente permeabilidad a las moléculas hídricas para mostrar realce en las secuencias T1 contrastadas de RM (16).

#### REALCE EXTRAAXIAL

Este tipo de realce puede ser clasificado en el SNC tanto como paquimeningeo o leptomeningeo. Las paquimeninges (meninges gruesas) estas representadas por la duramadre; compuesta por dos membranas fusionadas derivadas de las meninges embriogénicas primitivas: el periostio de la tabla interna de la calota y una placa meningeal. El realce paquimeningeo puede excluir su contacto óseo, o puede involucrar las reflexiones durales de la hoz del cerebro, el tentorio cerebeloso, la hoz del cerebelo o los senos cavernosos. Las leptomeninges (meninges delgadas) son las piamadre y aracnoides. El realce leptomeningeo puede ocurrir en la superficie de la masa encefálica o en el espacio subaracnoideo. Y debido a la estrecha unión de la aracnoides con la superficie interna de la dura, el patrón de realce paquimeningeo puede también describirse como *realce aracnoideo-dural*. En comparación, el realce en la superficie encefálica es referido como *realce pio-aracnoideo*.

Este tipo de realce puede ser descrito como aquel que sigue y llena los espacios subaracnoideos de los surcos y cisternas. Este patrón es usualmente referido como realce leptomeningeo con morfología “giriforme” o de apariencia “serpiginosa” (16).

### REALCE PAQUIMENINGEO O *ARACNOIDEO-DURAL*.

En los vasos de la duramadre no prolifera la barrera hematoencefalica. Por tanto los complejos endógenos como exógenos, tales como albumina sérica, fibrinógeno y hemosiderina pueden intra o extravasarse de manera natural a través de la duramadre. El realce dural normal se valora adecuadamente en TAC contrastada en las reflexiones de ésta en la hoz del cerebro, tentorio y hoz del cerebelo. De cualquier manera, éste realce no es diferenciable de la cortical de la tabla interna puesto que su apariencia es “blanco sobre blanco” (hiperdenso sobre hiperdenso en el caso de TAC). En imágenes de RM potenciadas en T1, éstas estructuras se observan uniformemente hipointensas. Ante la administración de contraste paramagnético con gadolinio, la dura madre normalmente se presentará como una estructura delgada, lineal con realce discontinuo.

El realce paquimeningeo extraaxial puede presentarse de una gran variedad de procesos benignos como malignos, dentro de los que se incluyen: cambios postquirúrgicos, hipertensión intracraneal, neoplasias como meningiomas, patología metastásica (primario en mama o cáncer de prostata), linfoma secundario en el SNC, enfermedad granulomatosa (17). El realce meníngeo postoperatorio sucede en la mayoría de los pacientes y puede ser tanto aracnoideo-dural como pio-aracnoideo. Aunque dicho realce ha sido reportado como complicación de punción lumbar traumática, dicha observación es rara, incluso menor al 5% (17)

*Hipertensión intracraneal.*- es una causa benigna de realce paquimeningeo que puede ser local o difuso y puede ser visualizado en imágenes por RM de pacientes con evento quirúrgico reciente o ante la pérdida idiopática de la presión de líquido cefalorraquídeo (LCR).

Ante la caída de la presión de LCR debe activarse el mecanismo de intercambio de fluidos que incremente la capacitancia venosa en el espacio subaracnoideo. La hipotensión intracraneal prolongada puede generar vasocongestión y edema cerebral intersticial en la duramadre, incluso son hallazgos similares a los observados en la manifestación de la cola dural de los meningiomas. Dicha hipotensión puede llegar a ser causada por una fractura de cráneo con pérdida de LCR.

Aunque de manera más frecuente puede ser secundario a una punción lumbar no complicada, sin embargo en la mayoría de los casos la etiología es idiopática. El estudio por RM es relativamente específico y sensible para la detección de hipotensión intracraneal espontánea o benigna. Los hallazgos típicos y manifestaciones imagenológicas incluyen: cefalea ortostática (ante el cambio de postura) y empeora ante la bipedestación; imagenológicamente: realce lineal engrosado de las paquimeninges, sin reforzamiento de los surcos y superficie cerebral, realce supra o infratentorial, alargamiento de la glándula pineal, descenso cerebral (herniación de las amígdalas cerebelosas inferiores, desplazamiento caudal del tercer ventrículo debajo de la línea incisural), incluso efusión subdural o incluso hemorragia en algunos pacientes.

Realce pio-aracnoideo (leptomeningeo).- no es una manifestación típica de la hipotensión intracraneal benigna, pero puede llegar a ser valorado en pacientes post operados (16).

*Neoplasias extraaxiales* pueden llegar a producir realce paquimeningeo. La neoplasia dural primaria más comúnmente implicada es el meningioma, un tumor benigno de células meningoendoteliales. Éstos tumores son de lento crecimiento, bien localizados, y según la OMS son grado I: lesiones usualmente resecables lo que conlleva a la cura. Típicamente se manifiestan en paciente entre la 4<sup>ta</sup> y la 6<sup>ta</sup> décadas de la vida, y con mayor frecuencia en mujeres. Se originan a partir de la membrana aracnoidea, estrechamente unida a la capa interna de la dura madre. A pesar de la gran sensibilidad en el diagnóstico a través de TAC, a imagen por RM contrastada demostró un nuevo hallazgo importante (no observado en TAC) “*cola dural*”. Descrita como una región curvilínea de realce dural adyacente al borde hemisférico del tumor. Teóricamente casuado por un proceso reactivo, en el que se incluía tanto un proceso vasocongestivo como acumulación de edema intersticial, los cuales generan engrosamiento de la dura madre (16).

La *afectación metastásica* con involucro de la dura madre con mayor frecuencia es secundario a cáncer de mama en mujeres, y prostático en hombres. El linfoma secundario del SNC es usualmente extraaxial y puede ser epidural, dural, subdural, subaracnoideo o una combinación de éstos.

Las enfermedades granulomatosas en las que se incluyen sarcoidosis, TB, granulomatosis de Wegener, gomas luéticas (sifilíticas), nódulos reumatoideos, y enfermedad fúngica pueden por si solas producir masas cerebrales o realce paquimeningeo. Estos procesos granulomatosos usualmente afectan meninges basales mas que afectar la convexidad de los hemisferios cerebrales (16).

#### REALCE LEPTOMENINGEO O *PIO-ARACNOIDEO*

Este tipo de realce como ya se menciono, se extiende hasta los espacios subaracnoideos, es decir los surcos y cisternas .

El realce leptomeningeo usualmente se ve realcionado con meningitis, ya sea bacteriana, viral o fúngica.

El mecanismo principal se debe a la perdida de la barrera hematoencefálica sin presencia de angiogénesis. Las glicoproteínas producidas por los agentes bacterianos genera la ruptura de dicha barrera lo que permite al material contraste extravasarse hacia el LCR.

Los agentes bacterianos y virales exponen un realce típico linear y delgado. El espacio subaracnoideo se ve infiltrado por células inflamatorias, y la permeabilidad de las meninges se ve incrementada debido a las mismas glicoproteínas. La meningitis fúngica puede bien produce realce engrosado o incluso nodular del espacio subaracnoideo (16).

Algunas neoplasias pueden diseminarse hacia el espacio subaracnoideo y producir realce de la superficie cortical encefálica y espacios subaracnoideos, a lo que se le denomina “meningitis carcinomatosa”. Tanto tumores primarios (meduloblastoma, ependimoma, glioblastoma y oligodendroglioma) asi como los tumores secundarios (linfoma, Mets por cáncer de mama) pueden diseminarse hacia el espacio subaracnoideo.

Una enfermedad neoplásica subaracnoidea puede producir realce con engrosamiento, incluso de morfología nodular, similar al patrón por infección fungíca. La presentación clínica puede ser útil para proveer pistas que orienten hacia el discernimiento entre diagnósticos diferenciales. La punción lumbar puede revelar pleocitosis, y los cultivos de LCR pueden demostrar el organismo etiológico.

Es importante mencionar que algunos casos de meningitis viral pueden ser reportados con “cultivo negativo” o “esteril” las encefalitis virales (tanto como la sarcoidosis) pueden producir realce al rededor de los nervios craneales además de la superficie cerebral, lo cual no es un patrón de normalidad. Los tumores primario de los nervios como schwannoma pueden presentar realce en el espacio subaracnoideo sin embargo es facilmente diferenciable puesto se presenta una masa o crecimiento dependiente del nervio (16).

#### REALCE INTRAAXIAL

#### REALCE GIRIFORME

El realce superficial del parénquima cerebral se presenta debido a alguno proceso tanto vascular como inflamatorio, pero es extremadamente raro en neoplasias.

En la etiología vascular del realce serpinginoso (giriforme) se incluyen vasodilatación post reperfusión ante isquemia, la fase de vasodilatación en la cefalea tipo migraña, síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES [posterior reversible encephalopathy syndrome]) y vasodilatación por convulsiones. El realce serpinginoso producido por falla en la barrera hematoencefálica con mayor frecuencia esta presente la reperfusión aguda de un infarto cerebral, infarto cerebral subagudo, PRES, meningitis y encefalitis. Las principales diferencias entre las causas vascular o inflamatoria del realce giriforme se basa en la correlación con la historia clínica y la región que presenta realce. Un inicio abrupto es orientativo de etiología vascular, mientras que un curso mas indolente asociado a cefalea no específica o letargia seria sugestivo de un proceso inflamatorio o crónico. El proceso vascular mas comunmente afecta el territorio de la ACA (arteria cerebral anterior) hasta en el 60% de los casos. Por el contrario las lesiones PRES usualmente se localizan en el territorio de la ACP (arteria cerebral posterior).

La encefalitis viral por herpes virus produce alteraciones de la sustancia gris superficial, con cambios en la intensidad de señal y pérdida de la barrera hematoencefálica lo que provoca realce giriforme; que usualmente comienza a nivel del lóbulo temporal medio (uncus) así como el giro del cíngulo de los lobulos frontal y parietales (16).

#### REALCE NODULAR CORTICAL Y SUBCORTICAL

Este tipo de realce es típico de diseminación hematógica de neoplasias metastásicas o procesos tromboticos. Dichas lesiones típicamente aparecen como lesiones pequeñas (<2cm), bien circunscritas en la unión de la sustancia gris superficial y blanca profunda.

#### REALCE PROFUNDO Y PERIVENTRICULAR

Las lesiones corticomedulares, es decir en la unión de la sustancia gris cortical con la sustancia blanca medular; son secundarias a diseminación hematógica. Así las lesiones de mayor profundidad usualmente son de diferente etiología, en donde pueden verse afectados la sustancia blanca, los núcleos basales o incluso ambos.

Tanto las alteraciones metabólicas y toxinas que dañan la sustancia gris profunda, como enfermedades con afectación de la mielina o la mayoría de las leucoencefalopatías, las cuales se tornan destructivas en algún punto de su evolución, pueden producir alteraciones incrementando la intensidad de señal del agua en estudios de RM, así como disminución de la densidad en estudios de TAC (16).

#### LESIONES PROFUNDAS CON REALCE ANULAR

Schwartz reportó que hasta el 40% de éstas lesiones fueron gliomas, 30% metástasis, 8% abscesos y 6% enfermedades desmielinizantes. Hasta el 45% de las metástasis reportadas así como 77% de los gliomas fueron lesiones solitarias; por el contrario los abscesos y las lesiones de esclerosis múltiple fueron múltiples en el 75 % y 85% de los pacientes respectivamente.

## CEREBRITIS Y ABSCESOS

Las infecciones piógenas del SNC usualmente se generan por embolos sépticos de diseminación hematógica. Aunque menos frecuente, también pueden deberse a infecciones por contigüidad en los senos paranasales (esfenoidales, etmoidales, frontales o de las celdillas mastoideas). Después de un proceso inflamatorio inicial desorganizado o cerebritis, la respuesta inmune incluirá la neovascularización angiogénica y deposición de colágeno (una capsula de tejido de granulación) y la consiguiente formación de un absceso. Posteriormente una placa de astrogliosis rodeará el tejido de granulación. Por tanto el realce anular en un absceso es reflejo del tejido de granulación en su pared que presenta una vascularidad incrementada así como una permeabilidad capilar anormal.

El colágeno en sus paredes fortifica la limitación y confinamiento el tejido cerebral infectado y el pus. En estudios iniciales de TAC o RM la cerebritis puede aparecer con una lesión con realce anular. En la cerebritis sin una capsula de colágeno, las imágenes obtenidas de 20-40 minutos post contraste pueden mostrar “fenómeno de llenado” del centro del anillo; lo que no sucede en un absceso bien formado y finalmente es sugerente de cerebritis.

Morfológicamente la pared del tejido reactivo anular es delgado (2-7mm), uniformemente convexo y con superficies interna y externa lisas. Por RM este anillo se presenta típicamente hipointenso en secuencias potenciadas en T2, y teóricamente secundario a la variedad de productos de los que puede estar compuesto como: colágeno denso, productos de degradación de la hemoglobina (hemosiderina) o radicales no paramagnéticos (átomos de oxígeno producidos por leucocitos adheridos a las bacterias) (16).

## REACCIONES ADVERSAS A LOS MEDIOS DE CONTRASTE BASADOS EN GADOLONIO ( $Gd^{64}$ ).

Los medios de contraste basados en Gadolinio (GBCM- Gadolinium-based contrast media) como ya se mencionó fueron aprobados para su empleo parenteral desde la década de los 80's.

Estos agentes pueden ser diferenciados en base a su composición química quelada, estabilidad, viscosidad, osmolalidad, y, en algunos casos la efectividad que presentan para ciertas aplicaciones específicas.

Los GBCM son extremadamente bien tolerados por la gran mayoría de los pacientes a los cuales se les aplica. Las reacciones adversas han sido reportadas con una muy baja frecuencia en comparación con las observadas tras la aplicación de medios de contraste iodados (17).

### REACCIONES ADVERSAS.

El rango de efectos adversos para los GBCM administrados a dosis clínicas (0.1-0.2 mmol/kg) presenta un índice de 0.07 a 2.4 %. La mayoría de las reacciones reportadas son moderadas, con bases fisiológicas, en las que se incluyen: hipotermia, sensación de alza térmica, o dolor en el sitio de inyección; náuseas con o sin vómito, cefalea, parestesias y mareo. Las reacciones anafilactoides son poco comunes con una variabilidad en frecuencia de 0.004% a 0.7%. Las manifestaciones de estas reacciones tipo alérgico a los GBCM son similares a aquellas secundarias a la aplicación de medios de contraste iodados.

Las complicaciones anafilactoides con compromiso vital pueden llegar a ocurrir pero son extremadamente raras (0.001% a 0.01%). En una compilación de 687,000 casos reportados en el "ACR Manual on Contrast Media.10.1, 2015" se encontraron solo cinco casos de reacciones severas. Así mismo se reporta en un estudio unicentrico que incluyó más de 100,000 aplicaciones de GCBM se demostró una frecuencia de reacciones tipo alérgico de 0.15% con 0.13% reacciones moderadas y 0.006% de reacciones severas (seis casos). Las reacciones fatales a los medios quelados de gadolinio son en extremo raras (17).

Los GBCM administrados a pacientes con daño renal agudo o nefropatía crónica severa pueden generar un síndrome de fibrosis nefrogénica sistémica (NSF), por sus siglas en inglés; sin embargo estos agentes no son considerados nefrotóxicos en dosis aprobadas para estudios imagenológicos por RM (17).

#### FACTORES DE RIESGO.

La frecuencia de efectos adversos ante los GBCM se ve multiplicada hasta ocho veces más en pacientes con una reacción secundaria previa. En algunas instituciones el riesgo de reacción anafiláctica es indicativo de profilaxis con corticosteroides previa a las exposiciones subsiguientes. Uno de los GBCM, gadopentate dimeglumina, ha sido etiquetado por la FDA bajo contraindicación en el caso de antecedente tipo alérgico a cualquier GBCM. En algunos reportes se ha sugerido que los GBCM que se han visto relacionados con el desarrollo de NSF no presentan como efecto adverso las reacciones tipo alérgicas y viceversa (17).

Aquellos pacientes con antecedentes de asma o atopia pueden presentar un mayor riesgo para reacciones anafilácticas a GBCM's en comparación con el resto de la población, sin embargo muy pocas instituciones cuentan con procedimientos especiales para este tipo de reacciones. Es importante recalcar que no existe reacción cruzada entre los GBCM y los medios de contraste yodados (17). No se cuenta con información veraz para determinar si ante la presencia de una reacción anafiláctica de moderada a severa en exploraciones subsiguientes el cambiar GBCM evitara la aparición de dichas reacciones (17).

## 1.2 ANTECEDENTES ESPECÍFICOS

*Elida Vázquez y cols* en su estudio de 49 pacientes dividido en tres grupos; con manifestaciones por efectos secundarios a la quimioterapia y trasplante de medula ósea, con efectos adversos de los métodos terapéuticos y con manifestaciones primaria de la enfermedad; en éste último incluyó 11 pacientes y en orden de frecuencia descendente menciona que los hallazgos por infiltración leucémica fueron: infiltración orbitaria (3 pacientes), infiltración a medula espinal (2 pacientes), infiltración a medula ósea (2 pacientes), infiltración meníngea (2 pacientes), hemorragia retiniana (1 paciente), infiltración parenquimatosa (1 paciente) (17).

Según Reinin Asato et al en su estudio “Anormalidades de la sustancia blanca a través de imágenes de resonancia magnética, en niños con LLA y Linfoma durante el tratamiento profiláctico del SNC con metrotexate intratecal”, el pronóstico de supervivencia de los pacientes pediátricos con LLA se ve favorecido con un rango de 5 años libre de enfermedad hasta en un 60% debido al intenso régimen quimioterapuetico de profilaxis al SNC, sin embargo es bien conocido que dentro de las complicaciones a largo plazo, se ven reflejadas en las habilidades cognitivas. Dichas complicaciones intelectuales son condicionadas por la leucoencefalopatía inducida por la terapia de radiación así como por la administración intratecal (IT) de Metrotexate (MTX) así como con la combinación de bajas dosis de MTX intratecal asociado a terapia sistémica (18).

En dicho estudio se valoraron 16 pacientes pediátricos con LLA y 4 con linfoma con realización previa e inmediatamente posterior a la administración de MTX intravenosa (IV) o IT. Con resonador de 1.5 Tesla (T) General Electric (GE) con secuencias postenciadas en T1 y T2 en planos transversos con pulsos de spin-eco. Procediendo a la aplicación de medio de contraste siempre y cuando se tuvieran hallazgos patológicos en secuencias potenciadas en T2 como zonas de aumento en la intensidad de señal o áreas con aumento de volumen.

Dichas anomalías de incremento de intensidad de señal (HIA por sus siglas en inglés abnormally high-intensity) fueron evaluadas basándose en el sistema de estadificación con un grado de HIA desde – hasta ++++ conforme el incremento del tamaño de la lesión se presentaba. Negativo (-) sin evidencia de cambios en la sustancia blanca. (+) Pequeña área de HIA en la sustancia blanca, (++) zona de HIA localizada, (+++) zona HIA abarcando la mitad del centro semioval y (++++) significativa porción cerebral de sustancia blanca profunda ocupada por zona HIA (18).

Según sus resultados zonas de HIA se encontraron en la sustancia blanca profunda en 8 de los 20 niños (40%), incluidos 2 de los 4 paciente con Linfoma maligno y 6 de los 16 pacientes con LLA. En 6 de los 8 pacientes las anomalías observadas fueron básicamente reversibles.

Dicha leucoencefalopatía es inducida por la terapia intratecal de MTX principalmente que conduce a la inestabilidad y degradación de la estructura terciaria de la mielina pudiendo determinar que las zonas de HIA primeramente observadas entre las semanas 5 y 29 se relacionan con la introducción de la terapia de MTX (IT o IV) o de desde los 1 hasta los 31 días de la última administración de MTX (IT o IV). Con una dosis acumulativa de MTX al momento de la realización del estudio de RM que era de 30-194 mg/m<sup>2</sup> para la vía IT y de 0-16 g/m<sup>2</sup> para la vía IV (18).

En el estudio “Voxel based analysis of T2 hyperintensities in white matter during treatment of childhood leukemia”, Wilburn E. Reddick et al con una muestra de 197 pacientes consecutivos (85 femeninos / 112 masculinos; edades de 1.0-18.9 años) bajo protocolo de tratamiento de LLA; mediante la adquisición de imágenes axiales potenciadas en T2 con resonador de 1.5 Tesla, una vez que se completó la terapia de inducción y posterior a finalizar los 4 ciclos de altas dosis de metotrexato intravenosos como terapia de consolidación (3.9±0.8 meses). Teniendo como resultado alteraciones en la intensidad de señal las cuales fueron descritas como áreas simétricas en tamaño, forma y comportamiento de la señal en donde específicamente se vieron involucradas los tractos anterior, superior y posterior de la corona radiada y el fascículo longitudinal superior de la sustancia blanca. Sitios vulnerables de alteración que a posterior podrían significar consistentemente las deficiencias cognitivas subsecuentes (19).

Lo anterior basado en que la terapia con metrotexate intravenoso (MTX-IV) a altas dosis se relacionó con la menor incidencia de infiltración hematológica, testicular o al SNC sin embargo el efecto tóxico es directamente proporcional a la dosis recibida. Por tanto la leucoencefalopatía (LE) manifestada como zonas de aumento de la intensidad de señal en secuencias potenciadas en T2 en por mucho la principal manifestación imagenológica (19).

Algunos otros estudios han establecido prevalencia, extensión e intensidad de la LE en los paciente con LLA empleando medidas cuantitativas en RM (20,21). Estos estudios demostraron que el incremento en la intensidad de la terapia con más ciclos de altas dosis de metrotexate por vía intravenosa es directamente proporcional con la prevalencia, extensión e intensidad de la LE.

Si bien en la mayoría de los casos los cambios por LE fueron transitorios, no se tuvo conocimiento sobre los cambios en desarrollo y comportamiento y/o funciones cognitivas de los paciente sobrevivientes a la LLA. (18, 22, 23).

En el estudio de Esra Meltem Kayahan Ulu y cols se evaluaron retrospectivamente 15 paciente que contaban con IRM de cráneo o columna cervical de los cuales 6 fueron masculinos y 9 femeninos. Incluyendo a 10 pacientes con LAL y 5 casos de LAM. Divididos en dos grupos: grupo 1 con 12 pacientes con anomalías en el SNC identificadas imagenológicamente al inicio o durante el tratamiento o tras tres meses de haber cumplido con el tratamiento; grupo 2 con tres pacientes con anomalías en el SNC diagnosticada con métodos de imagen como efectos tardíos de la propia leucemia o secundaria a su tratamiento (24). En su grupo de estudio se mencionan rangos de edad de 0.9 a 22.3 años (24). En su estudio, multicentrico, Wilburn E. Reddick determinó la prevalencia de la enfermedad en el grupo de edad <5 años (19).

*Esra Meltem Kayahan Ulu y cols* muestran como resultado que de los cinco pacientes que se presentaron con manifestaciones por afectación del sistema nervioso central al momento del diagnóstico, 1 pacientes con cloroma orbitario y hematomas subdurales bilaterales en fase subaguda: 1 presento cloromas orbitarios bilaterales y cloromas espinal y temporal derecho; 1 presento hemorragias intraparenquimatosas multifocales así como desprendimiento y hemorragia retinianos; 1 presento hemorragia a nivel del puente y mesencéfalo y 1 presento infiltración a la duramadre asociado con extensión ósea a la calota. Así mismo reporta que de entre 10 pacientes los cuales ya habían recibido tratamiento antileucemico, 7 (3 con LAM, 4 con LAL) presentaron alteraciones tempranas detectadas mediante imagen por resonancia magnética en las que se incluyeron: síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (PRES, por sus siglas en inglés) (2 pacientes), cloroma en el ángulo pontocerebeloso izquierdo (1 paciente), hemorragia retiniana bilateral (1 paciente), infiltración leucémica al 3<sup>ro</sup>, 7<sup>mo</sup> y 8<sup>vo</sup> pares craneales, fibras de la cauda equina (1 paciente) y leucemia meníngea (2 pacientes).

Por tanto refieren que las complicaciones más frecuentes fueron: afectación meníngea con extensión a estructuras óseas (5 pacientes), seguidas de cloromas orbitarios (2 pacientes), PRES (2 pacientes), hemorragia retiniana bilateral (2 pacientes) y hemorragia intraparenquimatosas (2 pacientes) (24).

En cuanto a las manifestaciones directamente relacionadas con la enfermedad *Fred H. Laninham* y *cols* mencionan que conforme al tiempo de progresión de la enfermedad y directamente relacionado con la cronicidad de la terapia multidisciplinaria, que como principio tienen evitar recaídas de leucemia sistémica, se observa mayor asociación con afectación del sistema nervioso central, pudiendo incrementarse así también el índice de presentación de neoplasias secundarias dentro de las que se menciona la aparición de gliomas o incluso hemorragias (25).

En su estudio incluyeron pacientes con un promedio de edad de 6 años, mencionando una mayor incidencia de la enfermedad entre los 4 y 6 años; describieron que de 10 pacientes estudiados con LAL y anormalidades del sistema nervioso central 5 fueron masculinos con edades de 4.3, 6, 8.5, 12 y 7 años; 5 pacientes femeninos con edades de 22.3, 13, 1.4, 16 y 5.8 años lo que concuerda con nuestro estudio, de una mayor incidencia en el rango de edades de 4.5 a 7 años con mayor proporción en el género masculino de 3 pacientes por 1 del género femenino (25). Demostraron que tras haber evaluado a 116 pacientes sobrevivientes de cáncer, el riesgo de neoplasias en el SNC secundarias es significativamente más prevalente cuando han recibido irradiaciones terapéuticas o profilácticas por tumores cerebrales o leucemia; determinando también que el en el género masculino hay mayor prevalencia que en el femenino sin determinar tasas (25).

Tabla 1. Análisis de artículos de antecedentes específicos.

AUTOR	NÚMERO DE PACIENTES	GÉNERO		TIPO LEUCEMIA		TIPO DE ESTUDIO	HALLAZGOS IRM
		M	F	LLA	LMA		
ESRA MELTEM KAYAHAN ULU Y COLS	15	6	9	10	5	observacional prospectivo descriptivo	<p>1 px: cloroma orbitario y hematomas subdurales bilaterales en fase subaguda.</p> <p>1 px: cloromas orbitarios bilaterales y cloromas espinal y temporal derecho.</p> <p>1 px: hemorragias intraparenquimatosas multifocales más desprendimiento y hemorragia retinianos.</p> <p>1 px: hemorragia a nivel del puente y mesencéfalo</p> <p>1 px: infiltración a la duramadre asociado con extensión ósea a la calota.</p> <p>reporta que de entre 10 pacientes los cuales ya habían recibido tratamiento antileucemico, 7 (3 con lam, 4 con lal) presentaron alteraciones tempranas detectadas mediante ir: síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (pres, por sus siglas en inglés) (2 pacientes), cloroma en el ángulo pontocerebeloso izquierdo (1 paciente), hemorragia retiniana bilateral (1 paciente), infiltración leucémica al 3ro, 7mo y 8vo pares craneales, fibras de la cauda equina (1 paciente) y leucemia meníngea (2 pacientes).</p> <p>refieren que las complicaciones más frecuentes fueron: afectación meníngea con extensión a estructuras óseas (5 pacientes), seguidas de cloromas orbitarios (2 pacientes), pres (2 pacientes), hemorragia retiniana bilateral (2 pacientes) y hemorragia intraparenquimatosas (2 pacientes) (24).</p>
ELIDA VÁZQUEZ Y COLS	11	-	-	11	-	observacional retrospectivo	<p>3 px: infiltración orbitaria, 2 px: infiltración a medula espinal, 2 px: infiltración a medula ósea, 2 px: infiltración meníngea, 1 px: hemorragia retiniana, 1 px: infiltración parenquimatosas.</p>
FRED H. LANINHAM Y COLS	10	5	5	10	-	retrospectivo descriptivo	<p>afirman que conforme al tiempo de progresion de la enfermedad y directamente relacionado con la cronicidad de la terapia multimodal, que como principio tiene evitar recaídas de leucemia sistémica, se observa mayor asociación con afectación del sistema nervioso central, pudiendose incrementar así también la presentacion de neoplasias secundarias (gliomas, hemorragias)</p>
REININ ASATO Y COLS	16	-	-	16	-	retrospectivo descriptivo	
WILBURN E. REDDICK Y COLS	197	112	85	-	-	retrospectivo descriptivo	<p>ambos describen alteaciones de la intensidad de señal del parenquima cerebral, una vez que se completo la terapia de induccion o posterior a finalizar tratamiento de consolidacion con metrotexate, fuera por vía sistémica o intratecal; dichas alteraciones involucrando principalmente los tractos anterior, superior y posterior de la corona radiada y el fascículo longitudinal superior de la sustancia blanca. sitios vulnerables de alteración que a posterior podrían significar consistentemente las deficiencias cognitivas observadas.</p>

## **2. JUSTIFICACIÓN**

Emplear un método de imagen avanzado que brinda una alta resolución espacial y estructural como la resonancia magnética permitió caracterizar las manifestaciones por infiltración de clonas neoplásicas en el sistema nervioso central de pacientes con leucemia y así determinar si existió una relación de la manifestación primaria o recaída, la edad o género; con las manifestaciones imagenológicas.

Al representar la leucemia una de las enfermedades linfoproliferativas más frecuentes en menores de 15 años de edad, con una prevalencia de hasta el 35-40% de los desórdenes malignos en este sector poblacional y segunda causa de mortalidad en menores de 20 años, y basados en que las actuales modalidades terapéuticas mediante abordaje sistémico o intratecal favorecen el incremento en la supervivencia por tanto mayor incidencia de la recaída por infiltración leucémica en el sistema nervioso es fundamental contar con un estudio capaz de caracterizar y relacionar los hallazgos clinicopatológicos.

### **3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Los síntomas leucémicos dependen del sitio de infiltración blástica pero no solo de su estirpe si no también del crecimiento hasta que dichos síntomas son reconocidos ya se por afectación ósea, linfática o extramedular como el SNC. En éste (SNC), la infiltración puede manifestarse tanto por afectación directamente ralcionada con la presencia de blástos como por las medidas terapéuticas practicadas. Dentro de las manifestaciones directamente relacionadas podemos mencionar la diatésis hemorrágica con afectación del parénquima cerebral que nos puede conllevar a eventos hemorrágicos fulminantes o incluso trombos de células blásticas. Asi mismo afectación por infiltración meníngea; desarrollo de sacomas granulocíticos (cloromas), neoformaciones parenquimatosas leucémicas o afeccion oftalmológica.

El índice de atención que se proporciona a pacientes pediátricos en el Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional General de Div. “Manuel Ávila Camacho”, con diagnóstico de Leucemia Aguda y que debutan o se presentan con recaída con probable afectación neurológica, es alto y se observa en aumento; sin embargo no se cuenta con registros de la incidencia de las manifestación y su caracterización en cuanto a la infiltración al SNC por el método imagenológico de mayor sensibilidad y especificidad como lo es la resonancia magnética.

#### **4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuáles son las características de la infiltración leucémica al sistema nervioso central que pueden ser determinadas a través de resonancia magnética?

## **5. OBJETIVOS**

### **5.1 OBJETIVO GENERAL**

Caracterizar la infiltración leucémica en el sistema nervioso central determinada por resonancia magnética en pacientes pediátricos.

## **5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Determinar las características de la presencia de realce meningeo (leptomeníngeo o paquimeníngeo) secundario a infiltración leucémica al SNC por resonancia magnética en pacientes pediátricos.
2. Determinar las características de la presencia de sarcomas granulocítico o cloromas secundario a infiltración leucémica al SNC por resonancia magnética en pacientes pediátricos.
3. Determinar las características de la presencia de infarto cerebral secundario a infiltración leucémica al SNC por resonancia magnética en pacientes pediátricos.
4. Determinar las características de la presencia de neoformaciones parenquimatosas secundario a infiltración leucémica al SNC por resonancia magnética en pacientes pediátricos.
5. Determinar las características de la presencia de afección a los músculos extraoculares secundario a infiltración leucémica al SNC por resonancia magnética en pacientes pediátricos.
6. Determinar las características de la presencia de mielitis del nervio óptico secundario a infiltración leucémica al SNC por resonancia magnética en pacientes pediátricos.
7. Determinar las características de la presencia de alteración del revestimiento vascular del ojo secundario a infiltración leucémica al SNC por resonancia magnética en pacientes pediátricos.
8. Determinar las características de la presencia de involucro espinal secundario a infiltración leucémica al SNC por resonancia magnética en pacientes pediátricos.

## **6. MATERIAL Y MÉTODOS**

### 6.1 DISEÑO DEL PROYECTO

- 6.1.1 TIPO DE ESTUDIO.
  - Descriptivo
  
- 6.2.2 CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO
  - Por la participación del investigador: observacional.
  - Por la temporalidad del estudio : transversal.
  - Por la direccionalidad : prospectivo.
  - Por la información: ambilectivo.
  - Por las instituciones : unicéntrico.
  - Por el tipo de población: homodémico.

### 6.2 UBICACIÓN ESPACIO Y TIEMPO

- Departamento de radiología, sala de resonancia magnética del Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional, General de división “Manuel Ávila Camacho”. En el periodo abril-diciembre del 2017.
  
- 4° piso de pediatría del Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional, General de división “Manuel Ávila Camacho”. En el periodo abril-diciembre del 2017.

### 6.3 UNIVERSO DE TRABAJO

- 6.3.1 POBLACION FUENTE: pacientes con diagnostico de leucemia del servicio de pediatría del Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional, General de división “Manuel Ávila Camacho”
  
- 6.3.2 POBLACIÓN ELEGIBLE: Se seleccionarán a los pacientes pediátricos con diagnóstico de leucemia aguda, que sean candidatos a valoración por resonancia magnética y que además seas aptos para la palicacion de medio de contraste intravenosos paramagneticos, para identificar si existe infiltración a sistema nervioso central.

## 6.4 CRITERIOS DE SELECCIÓN

- 6.4.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN
  - Genero indistinto.
  - Edad: 0 a 15 años.
  - Paciente De de primera vez CON INFILTRACION SNC
  - Pacientes en tx con recaida SNC.
  - Pacientes de 1<sup>a</sup> vez o subsecuentes sin evidencia infiltración SNC demostrado por estudio citológico pero con alteraciones neurológicas
  - Paciente con niveles serico de Creatinina < 1.0 mg/dL
  
- 6.4.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN
  - Diagnostico citológico de LCR de meningitis infecciosa.
  - Pacientes que no acepten pertenecer al estudio.
  - Pacientes con daño neurológico pre existente o antecedente.
  - Pacientes con alteraciones congénitas vasculares cerebrales.
  - Pacientes con insuficiencia renal, asma y feocromocitoma.
  - Pacientes con prótesis valvulares, clips o implantes.
  - Paciente con antecedente de tumores gliales o no gliales.
  
- 6.4.3 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN
  - Defunción del paciente durante el procedimiento quirúrgico.
  - Hallazgos hemorrágicos como causa etiológica de las manifestaciones neurológicas.
  - Alérgicos al agente paramagnético (Gadolinio)

## 6.5 ESTRATEGIA DE MUESTREO

- 6.5.1 TAMAÑO DE LA MUESTRA: Conveniente al investigador para terminar periodo de residencia
- 6.5.2 TIPO DE MUESTREO: Determinístico

## 6.6 VARIABLES Y ESCALA DE MEDICIÓN

- 6.6.1 TABLAS DE VARIABLES

### 6.6.1.1 VARIABLES DE POBLACIÓN

<b>VARIABLES</b>	<b>TIPO</b>	<b>ESCALA</b>	<b>UNIDAD DE MEDICIÓN</b>	<b>EQUIPO</b>
Edad	Cuantitativa	Discreta	Años	xxxxx
Sexo	Cualitativo	Numérica binaria	Hombre Mujer	xxxxx

### 6.6.1.2 VARIABLES DEL ESTUDIO

<b>VARIABLES</b>	<b>TIPO</b>	<b>ESCALA</b>	<b>UNIDAD DE MEDICIÓN</b>	<b>DE EQUIPO</b>
Realce meningeo	Cualitativa	Dicotómica	Leptomeningeo (aracnoides-pi madre) Paquimeningeo (duramadre-aracnoides)	
Sarcomas granulocíticos o cloromas	Cualitativa	Dicotómica	SI NO	
Infarto cerebral	Cualitativa	Dicotómica	SI NO	
Neoformaciones parenquimatosas	Cualitativa	Dicotómica	SI NO	
Afección a los musculos extraoculares	Cualitativa	Dicotómica	SI NO	
Mielitis del nervio óptico	Cualitativa	Dicotómica	SI NO	
Alteración del revestimiento vascular del ojo	Cualitativa	Dicotómica	SI NO	
Involucro espinal	Cualitativa	Dicotómica	SI NO	

### 6.6.1.3 VARIABLES CONFUSORAS

<b>VARIABLES</b>	<b>TIPO</b>	<b>ESCALA</b>	<b>UNIDAD DE EQUIPO MEDICIÓN</b>
Radioterapia	Cualitativa	Dicotómica	SI NO
Quimioterapia IV/ IT	Cualitativa	Dicotómica	SI NO
Paciente de primera vez	Cualitativa	Dicotómica	SI NO
Paciente subsecuente	Cualitativo	Dicotómica	SI NO
Tratamiento	Cualitativa	Dicotómica	Intratecal Sistémico
Valores de creatinina	Cuantitativa	Numérica	>1.0 mg>7dL <1.0 mg/dL
Leucocitosis LCR	en Cuantitativa	Numérica	Leu/mcl
Pleocitosis LCR	en Cuantitativa	Numérica	Células/mm <sup>3</sup>
Leucemia	Cualitativa	Dicotómica	Linfoblástica Mieloblástica
Subtipo leucémico	Cualitativo	Politómica NOMINAL	L1/L2/L3 M0/M1/M2/ M3/M4/M5M6/M7

## 6.6.2 DEFINICIÓN CONCEPTUAL Y OPERACIONAL.

### EDAD

Definición conceptual: Tiempo medido en años que ha vivido una persona u otro ser vivo contando apartir de su nacimiento

Definición operacional: Número de años cumplidos, del paciente pediátrico.

### GÉNERO

Definición conceptual: Conjunto de seres que tienen uno o varios caracteres comunes.

Definición operacional: característica morfologías que permiten agrupan a los individuos en grupos femenino o masculino.

### PACIENTE DE PRIMERA VEZ

Definición conceptual: paciente que por primera vez recibe atención medica en algún servicio en espcífico.

Definición operacional: primera vez que el paciente recibe atención medica en un servicio diferente a los previos.

### PACIENTE SUBSECUENTE

Definición conceptual: paciente con historial conocido al que se le da seguimiento.

Definición operacional: paciente que por mas de una ocasión ha sido atendido o acue para continuar recibiendo tratamiento previo.

### VALORES SÉRICOS DE CREATININA

Definición conceptual: valores séricos de creatinina en muestra para estudio de química sanguínea..

Definición operacional: valor de creatinina en sangre que debe ser menor de 1.0 mg/dL

## TRATAMIENTO

Definición conceptual: conjunto de medios de cualquier clase (higienicos, farmacológicos, quirúrgicos o físicos) cuya finalidad es la curación o el alivio (paliacion) de las enfermedades o síntomas.

Definición operacional: medicamentos a los que el paciente es sometido con l propósito de contrarrestar las manifestaciones de la enfermedad que padece.

## LEUCOCITOSIS EN LCR

Definición conceptual: aumento de la cantidad normal de leucocitos presentes en una muestra de liquido cefalorraquídeo.

Definición operacional: aumento de células (globulos blancos) mayor a la catidad normal en una muestra de liquido cerebroespinal.

## PLEOCITOSIS EN LCR

Definición conceptual: estudio citológico que demuestra la presencia de mas de 200 leucocitos /microlitro de liquido cefalorrzquideo. Con diferente origen: por elevación de neutrófilos, linfocitos, eosinofilos o por células tumorales.

Definición operacional: cantidad de globulos blancos existentes en mas de 200 leucocitoc/microlitro en una muestra de liquido cefalorraquídeo obtenida por puncion lumbar.

## LEUCEMIA

Definición conceptual: neoplasia hematológica que genera clones neoplásicos de células formes sanguíneas principalmente linfocitos sin embargo otras precursores celulares pueden verse afectados en la line de células de la medula osea como los precursores mieloides, monociticos, eritroides y megacariociticos..segun la estirpe celular afectada pueden categorizarse como mieloides o linfoides y según su curso como agudas o crónicas.

Definición operacional: enfermedad de los órganos productores de la sangre que se caracteriza por la proliferación excesiva de globulos blancos en la sangre y en la medula osea. Puede ser aguda o crónica y linfoblastica o mielobastica.

## SUBTIPO LEUCÉMICO

Definición conceptual: según la estirpe y tipo celular afectado con el desarrollo neoplásico las leucemias pueden ser mieloides o linfoides y cada una con diferente categoría celular.

Definición operacional: tipo específico de célula con crecimiento anormal.

## INFILTRACIÓN AL SNC

Definición conceptual: infiltración de clones celulares neoplásicos a estructuras del sistema nervioso central por recaída ante tratamiento quimioterápico que no es capaz de atravesar la barrera hemato-encefálica.

Definición operacional: proceso en el que las estructuras del cráneo o médula se ven afectados por recaída o falta de respuesta al tratamiento con quimioterapia.

## REALCE MENÍNGEO

Definición conceptual: alteración en la intensidad de señal valorada en secuencias T2, FLAIR o T1+Gad de estructuras meníngeas.

Definición operacional: zonas de mayor brillantez observadas en los estudios de resonancia magnética en secuencias especiales.

## SARCOMAS GRANULOCÍTICOS O CLOROMAS

Definición conceptual: lesión generada por el acumulo de células neoplásicas observada con mayor frecuencia en paciente con leucemia derivada de la estirpe mielóide de los leucocitos que puede tener afectación dérmica o al sistema nervioso central y que manifiesta con zonas de cambios de coloración dérmica o masas ocupativas en cráneo.

Definición operacional: lesión por acumulación de células cancerígenas que en la piel genera manchas de color verdoso o tumoración en tejido encefálico.

## INFARTO CEREBRAL

Definición conceptual: lesión generada por la disminución abrupta de la irrigación en un territorio arterial específico y que genera zonas de necrosis o zonas de penumbra de acuerdo a la proximidad con la falta de irrigación. Puede ser de origen trombotico o ateroscleroso.

Definición operacional: zonas de sufrimiento o muerte celular por falta de flujo sanguíneo en un lugar específico irrigado por alguna arteria cerebral.

## NEOFORMACIONES PARENQUIMATOSAS

Definición conceptual: alteraciones de la intensidad de señal caracterizada por neoformaciones tumorales ocasionadas por infiltración de clonas neoplásicas en el parénquima cerebral.

Definición operacional: lesiones de aspecto tumoral, ocupantes de espacio por acumulación de células tumorales en alguna región del cerebral.

## AFECCION A LOS MUSCULOS EXTRAOCULARES

Definición conceptual: zonas de alteración de la intensidad de señal con hiperintensidad y cambios morfológicos de alguno de los músculos extraoculares

Definición operacional: lesiones presentes en alguno de los músculos que mueven al ojo.

## MIELITIS DEL NERVIO ÓPTICO

Definición conceptual: alteraciones de la intensidad de señal por lesiones generadas por infiltración de células neoplásicas en el nervio óptico y/o retina en el globo ocular.

Definición operacional: alteraciones de la intensidad de señal en la capa nerviosa del ojo o en el nervio óptico.

## ALTERACION DEL REVESTIMIENTO VASCULAR DEL OJO

Definición conceptual: lesiones generadas por infiltración de células neoplásicas en la capa vascular (coroides) del globo ocular.

Definición operacional: alteraciones de la intensidad de señal en la capa vascular del globo ocular

## INVOLUCRO ESPINAL

### (HIPOINTENSIDADES EN T1)

Definición conceptual: zonas con alteración de la intensidad de señal en imágenes potenciadas en T1 apareciándose hipointensas de localización en la medula espinal.

Definición operacional: zonas que se presenta en tonalidad oscura en una secuencia especial de resonancia magnética de localización en la medula espinal.

## LEUCOCITOS

Definición conceptual: Células de la sangre que se encargan de la defensa del organismo contra antígenos extraños.

Definición operacional: Se medirá al ingreso y posterior al estudio de resonancia magnética.

## LEUCEMIA

Definición conceptual: Enfermedad de los órganos productores de la sangre que se caracteriza por la proliferación excesiva de leucocitos o glóbulos blancos en la sangre y en la médula ósea.

Definición operacional: Se tomará biometría hemática, frotis de sangre periférica, aspiración de médula ósea, análisis citogenético, inmunotipificación para determinar la estirpe celular que ocasiona la enfermedad.

## SUBTIPO

Definición conceptual: Se basa en el grado de madurez de las células cancerosas al diagnóstico.

Definición operacional: Frotis de sangre periférica, aspiración de médula ósea, análisis citogenético e inmunotipificación.

## INFILTRACIÓN LEUCÉMICA AL SNC

Definición conceptual: Invasión de células malignas al cerebro y la médula espinal.

Definición operacional: Se medirá la cantidad de leucocitos ( $>5$  leu/ $\mu$ L) en el líquido cefalorraquídeo.

## RADIOTERAPIA

Definición conceptual: Tratamiento médico a base de rayos X, para cáncer.

Definición operacional: Se corroborará dosis y repeticiones en el expediente clínico.

## QUIMIOTERAPIA

Definición conceptual: Uso de fármacos para destruir las células cancerosas, mediante la afección al ciclo celular.

Definición operacional: Se corroborará dosis y repeticiones en el expediente clínico.

## HEMORRAGIA

Definición conceptual: Salida de sangre de las arterias, venas o capilares por lesión externa o interna.

Definición operacional: Se revisará al paciente y se identificará en el expediente clínico su posible etiología.

## DEFUNCIÓN

Definición conceptual: Muerte de un ser vivo.

Definición operacional: Ausencia de signos vitales.

## 6.7 RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

- Se recolectaron datos a través de datos plasmados en el expediente clínico y en base a los hallazgos valorados mediante la interpretación de estudio de imagen por resonancia magnética del departamento de radiología e imagen del HE CMN MAC IMSS San José.

## 6.8 TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS

- Se explicó a los familiares o tutores del paciente (que hayan cumplido con criterios de selección) sobre el estudio.
- Se entregó un consentimiento para participar en el estudio, si acepta participar firmará de enterado y un testigo.
- Se dió información sobre los métodos de contraste intravenosos con propiedades paramagnéticas y los efectos secundarios que pudieran generar.
- Se revisó el expediente clínico, se obtendrán datos de la historia clínica, laboratorios, estudios de gabinete, estirpe celular leucémica y medicación.
- Se realizó el estudio de resonancia magnética al paciente, bajo efecto de sedación: siempre y cuando por las características de edad menor y poca cooperación para permanecer con la mayor inmovilidad posible el tiempo necesario para la realización del estudio así sea requerido.
- Se hizo la interpretación de la resonancia magnética y sí se presentaron patrones.
- Se recolectarán los datos en la base de datos.
- Se dió un seguimiento continuo, por sí se presentó la defunción del paciente.

## 6.9 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

- Se utilizó estadística descriptiva para los datos generales de la población de estudio, se crearon tablas de contingencia (Valorando desviación estándar) y t de Student. Se determinará sí existe correlación entre las variables, con apoyo del software SPSS v.22.

## 6.10 LOGÍSTICA

- 6.10.1 RECURSOS
  - 6.10.1.1 HUMANOS
    - Investigador principal
    - Asesores metodológico y experto
  - 6.10.1.2 MATERIALES
    - Expedientes clínicos.
    - Material bibliográfico recopilado.
    - Hojas de recolección de datos.
    - Papelería, computadora, impresora, Office y Software SPSS v.22.
    - Insumos del área de resonancia magnética.
    - Equipo de resonancia magnética de 1.5 Teslas GE.
  - 6.10.1.3 FINANCIEROS
    - Recursos del investigador principal y asesores.
    - Recursos del Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional, General de división “Manuel Ávila Camacho”.

## 6.11 CONSIDERACIONES ÉTICAS Y DE BIOSEGURIDAD

Reglamento de la ley General de Salud: de acuerdo al reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación, para la salud, Títulos del primero al sexto y noveno 1987. Norma Técnica No. 313 para la presentación de proyectos e informes técnicos de investigación en las instituciones de Atención a la Salud. Reglamento federal: Título 45, sección 46 y que tiene consistencia con las buenas prácticas clínicas.

Declaración de Helsinki (Brasil 2013): los principios éticos en las investigaciones médicas en seres humanos. La participación de personas capaces de dar su consentimiento informado en la investigación médica debe ser voluntaria. Aunque puede ser apropiado consultar a familiares o líderes de la comunidad, ninguna persona capaz de dar su consentimiento informado debe ser incluida en un estudio, a menos que ella acepte libremente. En la investigación médica en seres humanos capaces de dar su consentimiento informado, cada participante potencial debe recibir información adecuada acerca de los objetivos, métodos, fuentes de financiamiento, posibles conflictos de intereses, afiliaciones institucionales del investigador, beneficios calculados, riesgos previsible e incomodidades derivadas del experimento, estipulaciones post estudio y todo otro aspecto pertinente de la investigación. El participante potencial debe ser informado del derecho de participar o no en la investigación y de retirar su consentimiento en cualquier momento, sin exponerse a represalias. Se debe prestar especial atención a las necesidades específicas de información de cada participante potencial, como también a los métodos utilizados para entregar la información.

Después de asegurarse de que el individuo ha comprendido la información, el médico u otra persona calificada apropiadamente debe pedir entonces, preferiblemente por escrito, el consentimiento informado y voluntario de la persona. Si el consentimiento no se puede otorgar por escrito, el proceso para lograrlo debe ser documentado y atestiguado formalmente. Para la investigación médica en que se utilice material o datos humanos identificables, como la investigación sobre material o datos contenidos en biobancos o depósitos similares, el médico debe pedir el consentimiento informado para la recolección, almacenamiento y reutilización.

La investigación sólo puede ser realizada después de ser considerada y aprobada por un comité de ética de investigación.

## **7. RESULTADOS**

### **7.1 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE LOS PACIENTES CON INFILTRACIÓN LEUCÉMICA AL SISTEMA NERVIOSOS CENTRAL.**

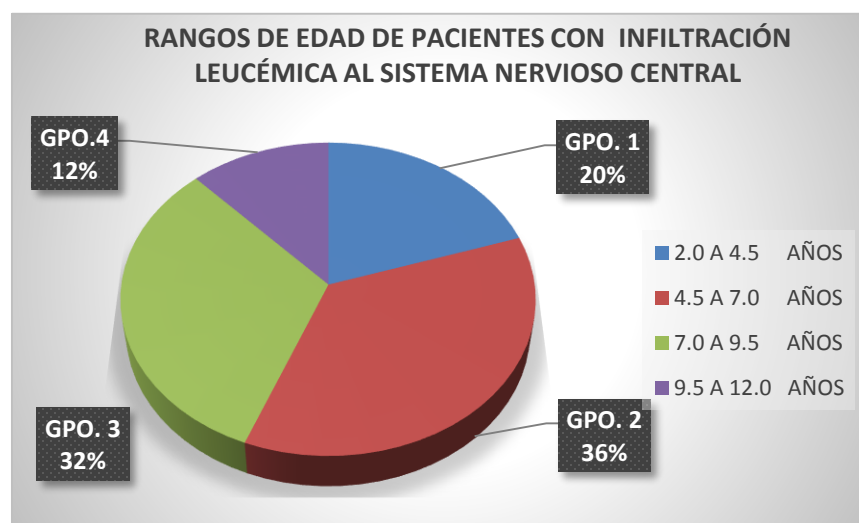
Las variables demográficas estudiadas en los pacientes con infiltración leucémica al sistema nervioso central fueron edad y género.

#### *7.1.1 Edad de los pacientes*

De los 25 pacientes estudiados el promedio de edad fue de 6.6 años  $\pm 2.55$ ; el rango de edad que predominó fue de 4.5 a 7 años (9 pacientes) (Cuadro 6. Gráfica 1).

NÚMERO DE PACIENTES	MEDIA	MEDIANA	MODA	VARIANZA	COEFICIENTE DE VARIACIÓN	DESVIACIÓN ESTANDAR
25	6.6	6	6	6.5	38.6289	2.5495

Cuadro 6. Edad de los pacientes con diagnóstico de infiltración leucémica al sistema nervioso central.



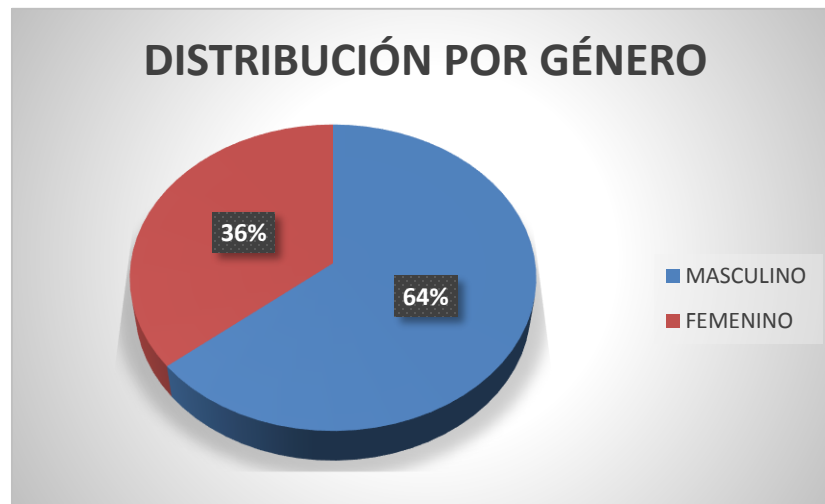
Gráfica 1. Distribución por grupo etario de los pacientes con infiltración leucémica al sistema nervioso central.

### 7.1.2 Género de los pacientes con infiltración leucémica al sistema nervioso central.

De los 25 pacientes del estudio, el género predominante con infiltración leucémica al sistema nervioso central fue el masculino (16 pacientes, 64%) (Cuadro 7. Gráfica 2).

GÉNERO	NÚMERO DE PACIENTES	PROPORCIÓN	PORCENTAJE	RAZON	TASAS	ERROR MUESTRAL	IC 95%
MASCULINO	16	0.64	64	1.78	178	9.6	5.5083 A 7.4917
FEMENINO	9	0.36	36	0.56	56	9.6	5.9603 A 7.5952

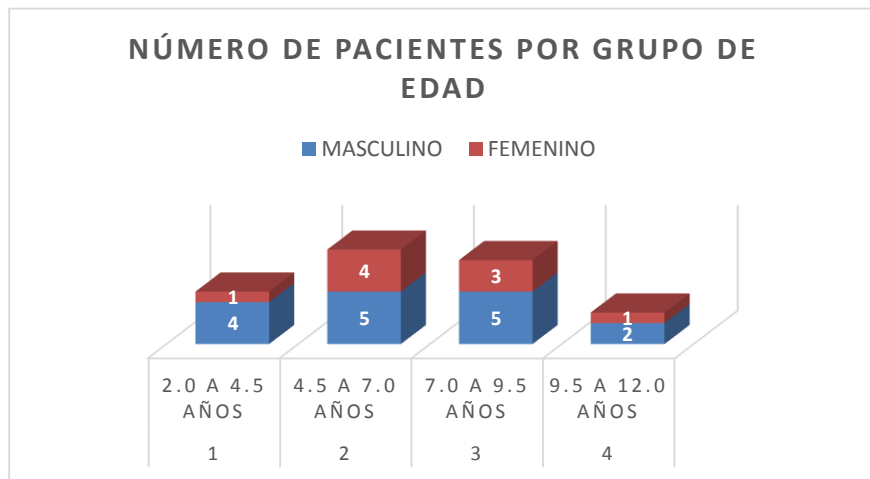
Cuadro 7. Género de los pacientes con infiltración leucémica al sistema nervioso central.



Gráfica 2. Distribución por género de los pacientes con infiltración leucémica a sistema nervioso central.

### 7.1.3 Distribución de pacientes por género y grupo de edad.

De los 25 pacientes estudiados, en el grupo 1 que comprende las edades de 2 a 4.5 años se encontraron un total de 5 pacientes (20%) de los cuales 4 fueron del género masculino (80%) y 1 del género femenino (20%); en el grupo 2 que comprende de los 4.5 a 7 años un total de 9 pacientes (36%) de los cuales 5 fueron del género masculino (56%) y 4 del género femenino (44%); en el grupo 3 comprendido de los 7 a 9.5 años un total de 8 pacientes (32%) de los cuales 5 fueron del género masculino (63%) y 3 del femenino (37%); en el grupo 4 de los 9.5 y 12 años un total de 3 pacientes (12%) de los cuales 2 fueron del género masculino (67%) y 1 del femenino (33%). Gráfica 3.



Gráfica 3. Distribución de pacientes por género y grupo de edad con infiltración leucémica al sistema nervioso central.

## 7.2 CARACTERIZACIÓN DE LA INFILTRACIÓN LEUCÉMICA AL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL POR RESONANCIA MAGNÉTICA.

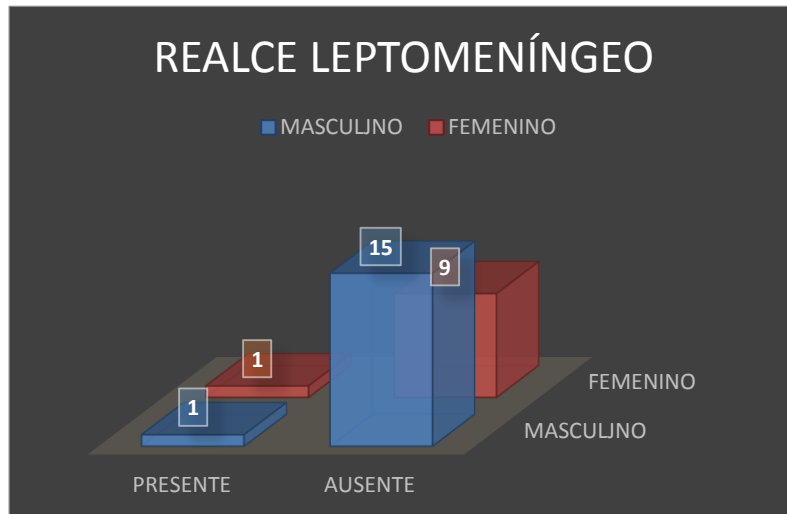
Las variables del estudio consideradas en los pacientes con infiltración leucémica al sistema nervioso central fueron la presencia o ausencia de alteraciones meníngeas (realce leptomeníngeo, realce paquimeníngeo), sarcomas granulocíticos o cloromas, neoformación parenquimatosas, afección de músculos extraoculares, mielitis del nervio óptico, alteraciones en el revestimiento vascular del ojo, involucro espinal o incluso infarto cerebral.

### 7.2.1 Realce leptomeníngeo

De los 25 pacientes estudiados se encontró que la manifestación neurológica por infiltración leucémica expresada como realce leptomeníngeo por captación de gadolinio de piamadre y aracnoides se presentó en dos pacientes (8%) de los cuales uno fue del género masculino (50%) y uno femenino (50%). Con un riesgo relativo de 1 % para los pacientes masculinos como femeninos para mostrar dichas manifestaciones. Las características imagenológicas de dicha manifestación incluyen las siguientes alteraciones en la intensidad de señal identificadas como alteraciones de aspecto giriforme siguiendo el contorno y morfología de las circunvoluciones cerebrales: T1 isointensidad de señal, T2 isointensidad de señal, FLAIR iso o hiperintensidad de señal, T1+Gad hiperintenso con o sin engrosamiento (Cuadro 8, Gráfica 4, Tabla 2).

REALCE LEPTOMENINGEO	PACIENTES	PROPORCION	PORCENTAJE	R/I	TASAS	ERROR MUESTRAL	IC
PRESENTE	2	0.08	8 %	0.09	0.09 X 10	5.43	2.63<8<18.63
AUSENTE	23	0.92	92 %	11.5	11.5 X 10	5.43	- 81.37<92<102.63

Cuadro 8. Estadística descriptiva del realce leptomeníngeo en pacientes con diagnóstico de infiltración leucémica al sistema nervioso central.



Gráfica 4. Muestra de realce leptomeníngeo analizado por género de los pacientes con diagnóstico de infiltración leucémica al sistema nervioso central.

	(+)	(-)
REALCE LEPTOMENÍNGEO		
MASCULINO	1	0
FEMENINO	1	0

RR= 1

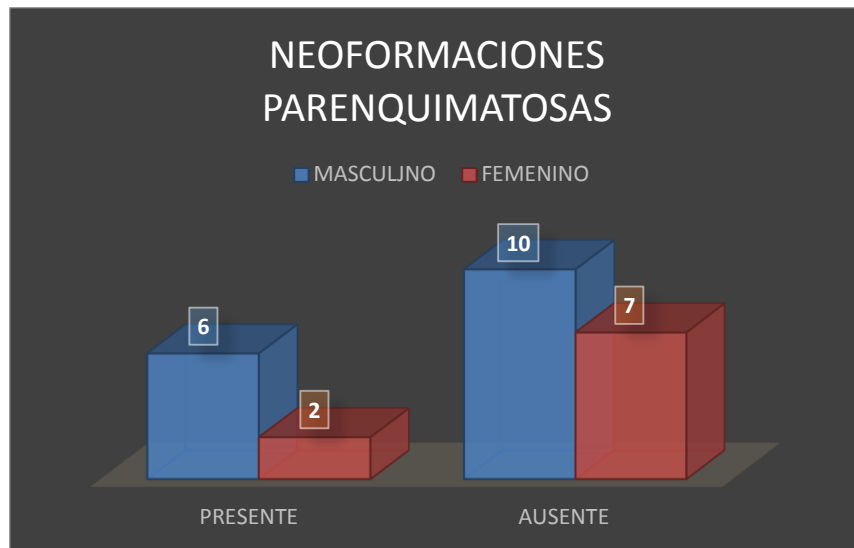
Tabla 2. Tabla de dos por dos para el cálculo del RR para manifestar realce leptomeníngeo.

### 7.2.2 Neoformaciones parenquimatosas.

De los 25 pacientes estudiados se encontró que la manifestación neurológica por infiltración leucémica como neoformaciones parenquimatosas se presentó en ocho pacientes (32%) de los cuales seis fueron del género masculino (75%) y dos femeninos (25%). Con un riesgo relativo de 1.68 % para los pacientes masculinos para mostrar dichas manifestaciones. Las características imagenológicas de dicha manifestación incluyen las siguientes alteraciones en la intensidad de señal identificadas como lesiones intraaxiales, de aspecto irregular, bordes lobulados, heterogéneas, que se acompaña de edema vasogenico y pueden o no acompañarse de hemorragia: T1 iso o hiperintensidad de señal heterogenea, T2 hiperintensidad de señal heterogenea, FLAIR hiperintensidad de señal heterogenea, T1+Gad mayor hiperintensidad de señal, heterogenea (Cuadro 9, Gráfica 5, Tabla 3).

NEOFORMACIONES PARENQUIMATOSAS	PACIENTES	PROPORCIÓN	PORCENTAJE	R/I	TASAS	ERROR MUESTRAL	IC
PRESENTE	8	0.32	32 %	0.47	0.47 X 10	9.33	- 13.71<32<50.29
AUSENTE	17	0.68	68 %	2.13	2.13 X 10	9.33	- 49.71<68<86.29

Cuadro 9. Estadística descriptiva de las neoformaciones parenquimatosas en pacientes con diagnóstico de infiltración leucémica al sistema nervioso central.



Gráfica 5. Muestra de neoformaciones parenquimatosas analizada por género de los pacientes con diagnóstico de infiltración leucémica al sistema nervioso central.

NEOFORMACIONES PARENQUIMATOSAS	(+)	(-)
MASCULINO	6	10
FEMENINO	2	7

RR= 1.68

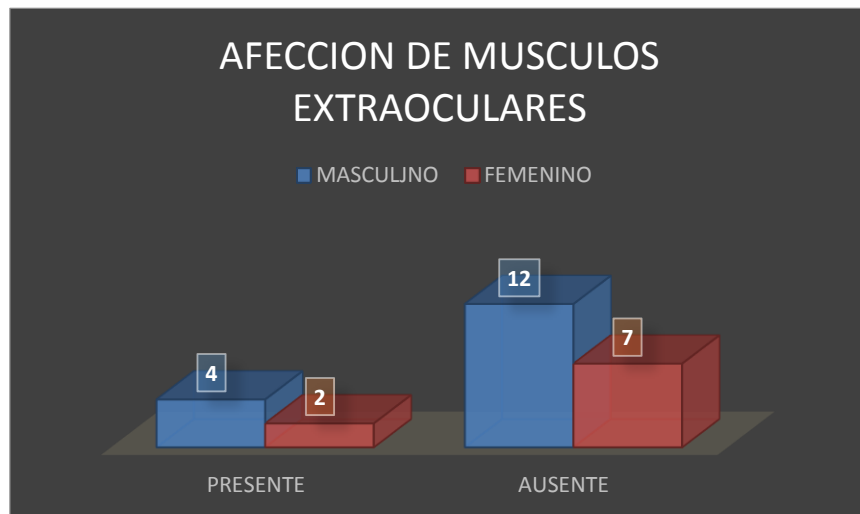
Tabla 3. Tabla de dos por dos para el cálculo del RR para manifestar neoformaciones parenquimatosas

### 7.2.3 Afección de músculos extraoculares.

De los 25 pacientes estudiados se encontró que la manifestación neurológica por infiltración leucemia como afección de músculos extraoculares se presentó en seis pacientes (24%) de los cuales cuatro fueron del género masculino (67%) y dos femeninos (33%). Con un riesgo relativo de 1.13 % para los pacientes masculinos para mostrar dichas manifestaciones. Las características imagenológicas de dicha manifestación incluyen las siguientes alteraciones en la intensidad de señal identificadas como lesiones de morfología ovoidea, bordes bien circunscritos, de aspecto sólido con engrosamiento de los músculos: T1 isointensidad de señal en relación a los músculos extraoculares, T2 isointensidad de señal en relación a los músculos extraoculares, FLAIR iso o hiperintensos a los músculos extraoculares, T1+Gad hiperintensos en relación a los musculos extraoculares (Cuadro 10, Gráfica 6, Tabla 4).

AFECCIÓN MÚSCULOS EXTRA OCULARES	PACIENTES	PROPORCIÓN	PORCENTAJE	R/I	TASA	ERROR MUESTRAL	IC
PRESENTE	6	0.24	24 %	0.3 2	0.32 X 10	8.54	- 7.26<24< 40.74
AUSENTE	19	0.776	76 %	3.1 7	3.17 X 10	8.54	- 59.26<76 <92.74

*Cuadro 10.* Estadística descriptiva de la afección de músculos extraoculares en paciente con diagnóstico de infiltración leucémica al sistema nervioso central.



*Gráfica 6.* Muestra de afección de músculos extraoculares analizada por genero de los pacientes con diagnóstico de infiltración leucémica al sistema nervioso central.

AFECCION MUSCULOS EXTRAOCULARES	(+)	(-)
	MASCULINO	4
FEMENINO	2	7

RR= 1.13

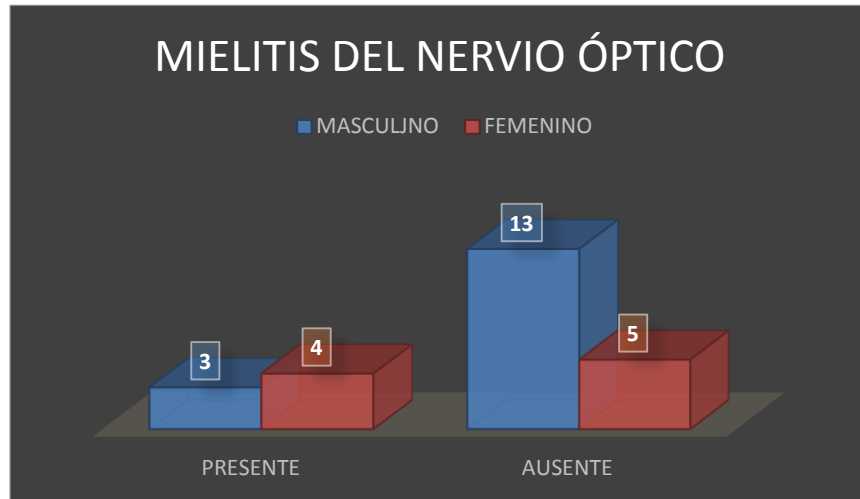
*Tabla 4.* Tabla de dos por dos para el cálculo del RR para manifestar afección de músculos extraoculares.

#### 7.2.4 Mielitis del nervio óptico

De los 25 pacientes estudiados se encontró que la manifestación neurológica por infiltración leucemia como mielitis del nervio óptico se presentó en siete pacientes (28%) de los cuales tres fueron del género masculino (43%) y cuatro femeninos (57%). Con un riesgo relativo de 2.37 % para los pacientes femeninos para mostrar dichas manifestaciones. Las características imagenológicas de dicha manifestación incluyen las siguientes alteraciones en la intensidad de señal identificadas como alteraciones en el grosor: adelgazamiento o engrosamiento del nervio óptico y de la intensidad de señal: T1 isointensidad de señal al nervio contralateral, T2 hiperintensidad de señal, FLAIR hiperintensidad de señal, T1+Gad hiperintensidad de señal (Cuadro 11, Gráfica 7, Tabla 5).

MIELITIS DEL NERVIO ÓPTICO	PACIENTES	PROPORCIÓN	PORCENTAJE	R/I	TASAS	ERROR MUESTRAL	IC
PRESENTE	7	0.28	28 %	0.39	0.09 X 10	8.98	- 10.40<28<45.60
AUSENTE	18	0.72	72 %	2.57	11.5 X 10	8.98	-54.50<72<89.6

Cuadro 11. Estadística descriptiva de la mielitis del nervio óptico en paciente con diagnóstico de infiltración leucémica al sistema nervioso central.



Gráfica 7. Muestra de mielitis del nervio óptico analizada por género de los pacientes con diagnóstico de infiltración leucémica al sistema nervioso central.

MIELITIS DEL NERVIÓ ÓPTICO	(+)	(-)
FEMENINO	4	5
MASCULINO	3	13

RR= 1.92

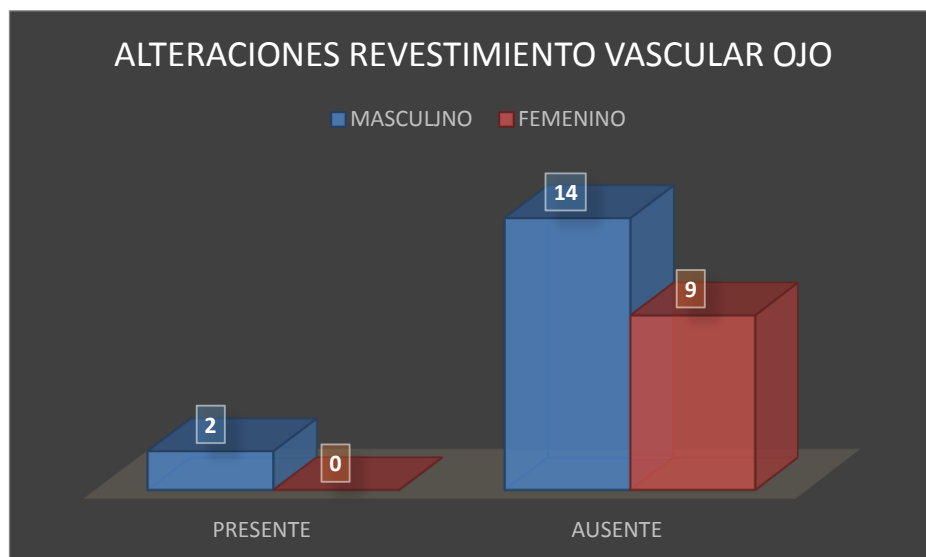
Tabla 5. Tabla de dos por dos para el cálculo del RR para manifestar mielitis del nervio óptico.

### 7.2.5 Alteraciones del revestimiento vascular del ojo.

De los 25 pacientes estudiados se encontró que la manifestación neurológica por infiltración leucemia como alteración de la capa vascular del ojo se presentó en dos pacientes (8%) los cuales fueron del género masculino (100%) y en ningún femenino. Con un riesgo relativo de 0.125 % para los pacientes masculinos para mostrar dichas manifestaciones. Las características imagenológicas de dicha manifestación incluyen las siguientes alteraciones en la intensidad de señal que sigue la morfología del contorno ocular con o sin engrosamiento anormal: T1 hipointensidad de señal, T2 isointensidad de señal, FLAIR isointensidad de señal, T1+Gad hiperintensidad de señal (Cuadro 12, Gráfica 8, Tabla 6)

ALTERACIONES REVESTIMIENTO VASCULAR DEL OJO	PACIENTES	PROPORCIÓN	PORCENTAJE	R/I	TASAS	ERROR MUESTRAL	IC
PRESENTE	2	0.08	8 %	0.09	0.09 X 10	5.43	2.63<8<18.63
AUSENTE	23	0.92	92 %	11.5	11.5 X 10	5.43	-81.37<92<102.63

Cuadro 12. Estadística descriptiva de las alteraciones del revestimiento vascular del ojo en paciente con diagnóstico de infiltración leucémica al sistema nervioso central.



Gráfica 8. Muestra de alteración de la capa vascular del ojo analizada por genero de los pacientes con diagnóstico de infiltración leucémica al sistema nervioso central.

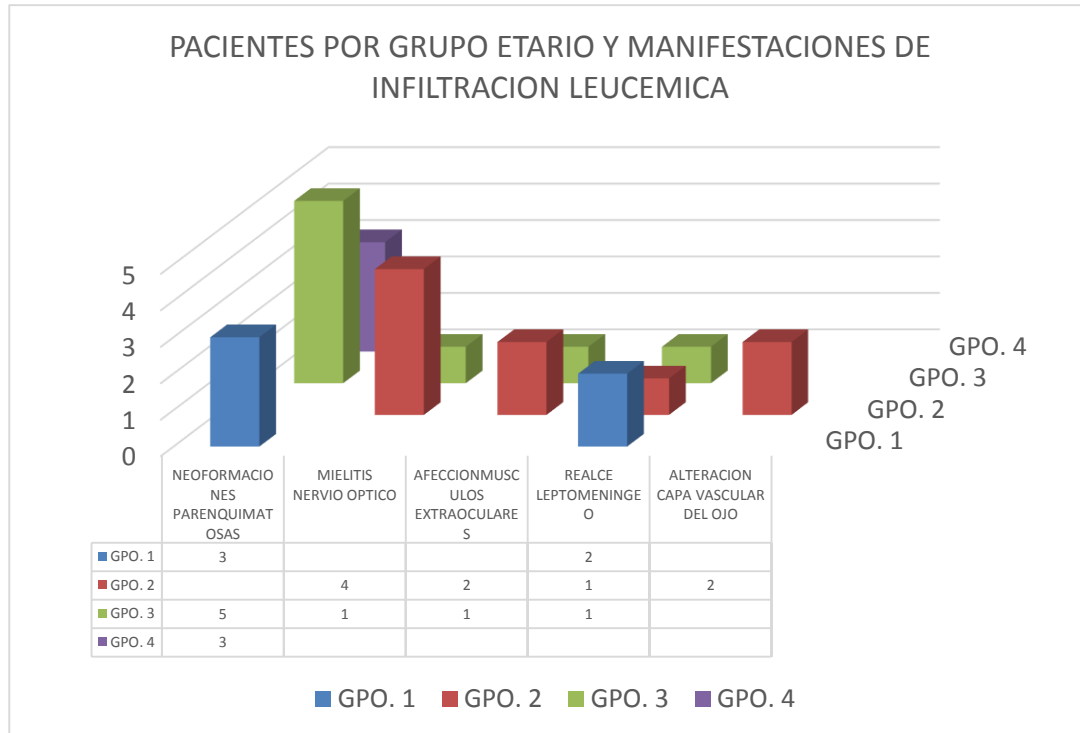
ALTERACIONES CAPA VASCULAR OJO	(+)	(-)
MASCULINO	2	14
FEMENINO	0	9

RR= 0.125

Tabla 6. Tabla de dos por dos para el cálculo del RR para manifestar alteración de la capa vascular del ojo.

**7.3 DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES POR GRUPO ETARIO Y MANIFESTACIÓN RADIOLÓGICA DE INFILTRACIÓN LEUCÉMICA AL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.**

De los 25 pacientes estudiados, en el grupo 1 con un total de 5 pacientes (20%) 3 presentaron neoformaciones parenquimatosas (60%) y 2 realce leptomeníngeo (40%); en el grupo 2 con un total de 9 pacientes (36%) 4 presentaron mielitis del nervio óptico (44%), 2 afección de músculos extraoculares (22%), 2 alteraciones de la capa vascular del ojo (22%) y 1 realce leptomeníngeo (12%); en el grupo 3 con un total de 8 pacientes (32%) 5 presentaron neoformaciones parenquimatosas (64%), 1 paciente presentó mielitis del nervio óptico (12%), afección de músculos extraoculares (12%) y realce leptomeníngeo (12%) en cada grupo respectivamente. Gráfica 9.



Gráfica 9. Distribución de pacientes por grupo de edad y manifestación radiológica de infiltración leucémica al sistema nervioso central.

## **8. DISCUSIÓN**

Al representar las leucemias la forma más común de cáncer en la infancia y a pesar de ser éstas un grupo heterogéneo de alteraciones hematológicas por proliferación neoplásica hematopoyética en una etapa de maduración celular indiferenciada o parcialmente diferenciada pueden verse afectados otros sitios “dorados” extramedulares como los riñones, los testículos o el SNC, éste último en el pasado presentaban una baja incidencia debido al desenlace fatal temprano propio del padecimiento. Más recientemente los avances en el diagnóstico temprano y métodos de tratamiento multidisciplinario han permitido prolongar la sobrevida de los pacientes, otorgando a éste padecimiento la mayor posibilidad de recaídas y así la infiltración al SNC, lo que explicaría el incremento en la incidencia de dichas manifestaciones (24).

En nuestra institución existe una alta incidencia de atención primaria a pacientes en etapas avanzadas de la enfermedad condicionado tal vez por diagnósticos tardíos o retraso en la referencia, lo que directamente se relaciona con el índice aumentado de hallazgos de manifestaciones por afectación neurológica. Por tanto se ha tornado una necesidad la caracterización imagenológica del involucro secundario del SNC, ya que durante la búsqueda no encontramos bibliografía actual o estudios descritos en población mexicana o de nuestra institución sobre la caracterización de la infiltración leucémica mediante estudios de resonancia magnética que describan los hallazgos imagenológicos de ésta; para así poder participar en el diagnóstico oportuno y veraz, e incluso para dar seguimiento y determinar complicaciones no solo primarias por el padecimiento si no también secundarias a las múltiples variedades de tratamiento como pudiéramos mencionar a la leucoencefalopatía o deterioro cognitivo tardío (11, 23).

En nuestro estudio la distribución de edades fue más o menos paramétrica ya que la DE se encontró en su valor máximo de distribución normal. Con grupo de edad predominante que fue de los 4.5 a los 7 años (Grupo 2), con un total de 9 pacientes de los cuales 5 fueron del género masculino (56%) y 4 del género femenino (44%).

El promedio de edad de mayor incidencia de leucemia y de las manifestaciones por infiltración al SNC puede ser explicado por el proceso de maduración del sistema inmunológico que se lleva a cabo gradualmente durante la infancia temprana, fase en la cual ha declinado la inmunidad pasiva otorgada por la madre por la transferencia de IgG transplacentaria y a través de la lactancia materna. Por lo tanto una vez que ésta es deficiente, el infante es más vulnerable a las infecciones virales, bacterianas o parasitarias. De las cuales múltiples infecciones crónicas asintomáticas, primordialmente virales, pueden provocar una respuesta inmune. Por ejemplo *citomegalovirus (CMV)*, *virus Epstein-Barr (EBV)* y *Mycobacterium tuberculosis (Mtb)*, entre una larga lista; que provocan respuestas severas de células T CD4 y CD8 en los humanos. La respuesta de las células T CD8 específicas pueden resultar en la expansión oligoclonal acelerada que puede llegar a alcanzar más de un 10% de las células circulantes (28). Éste desarrollo acelerado normalmente se ve controlado por procesos determinados de apoptosis celular a menos que se presenten anomalías citogenéticas que afecten el número de cromosomas o su estructura, como la hipodiploidia, condicionada por traslocaciones cromosómicas como son: t(1:19)(q23;p13) del fenotipo pre-B, t(9:22)(q34;p11) Cromosoma Filadelfia, t(4:11)(q21;p23) estirpe B, t(8:14)(q24;p32) fenotipo B, t(11:14)(q13;p11) fenotipo T, y dic (9:12)(9p11-p12;p12) fenotipo de estirpe B (30).

En el estudio de *Fred H. Laninham y cols* se incluyen pacientes un promedio de edad de 6 años, mencionando una mayor incidencia de la enfermedad entre los 4 y 6 años; describen que de 10 pacientes estudiados con LAL y anomalías del sistema nervioso central 5 fueron masculinos con edades de 4.3, 6, 8.5, 12 y 7 años; 5 pacientes femeninos con edades de 22.3, 13, 1.4, 16 y 5.8 años lo que concuerda con nuestro estudio, de una mayor incidencia en el rango de edades de 4.5 a 7 años con mayor proporción en el género masculino de 3 pacientes por 1 del género femenino (25). *Esra Meltem Kayahan Ulu y cols* en su grupo de estudio se mencionan rangos de edad de 0.9 a 22.3 años (24). En su estudio, multicéntrico, *Wilburn E. Reddick* determinó la prevalencia de la enfermedad en el grupo de edad <5 años (19).

En nuestra población en cuanto al género, de los 25 pacientes estudiados que cumplieron con los criterios de inclusión con diagnóstico de manifestaciones clínicas por infiltración al SNC asociado con estudio citopatológico de líquido cefalorraquídeo (LCR) positivo, encontramos que el predominio del 64% fueron del género masculino y 36% del femenino. Dicha incidencia de presentación de manifestaciones por infiltración al SCN al igual que la enfermedad *per se* puede observarse con mayor frecuencia en el género masculino probablemente relacionada de manera directa con el retardo en la maduración generalizada orgánica y muy probablemente funcional por ejemplo del sistema inmunológico, en relación con el género femenino en lo cual es probable que intervengan factores hormonales, estrogénicos protectores, sin embargo no se cuenta en la literatura con información fehaciente de tales factores.

En el estudio realizado por *Renin Asato D. Med.Sc y cols* un estudio de 16 pacientes con LAL y 4 con linfoma no se logra determinar el género predominante con alteraciones del sistema nervioso central (18). En otro estudio, multicentrico, *Wilburn E. Reddick y cols* incluyeron un grupo de 204 pacientes (117 masculinos y 87 femeninos) con leucoencefalopatía secundaria a tratamiento antileucémico.

En otro estudio de *Wilburn E. Reddick y cols* mencionan que en un periodo de 5 años (Junio 2000-Septiembre 2005) incluidos 197 pacientes consecutivos (85 femeninos/112 masculinos; edades entre 1 y 18.9 años) para valorar alteraciones de la intensidad de señal en secuencias T2 en la sustancia blanca profunda, sin determinar el género de mayor incidencia de dichas alteraciones (20).

En el estudio de *Esra Meltem Kayahan Ulu y cols* se evaluaron retrospectivamente 15 paciente que contaban con IRM de cráneo o columna cervical de los cuales 6 fueron masculinos y 9 femeninos. Incluyendo a 10 pacientes con LAL y 5 casos de LAM. Divididos en dos grupos: grupo 1 con 12 pacientes con anormalidades en el SNC identificadas imagenológicamente al inicio o durante el tratamiento o tras tres meses de haber cumplido con el tratamiento; grupo 2 con tres pacientes con anormalidades en el SNC diagnosticada con métodos de imagen como efectos tardíos de la propia leucemia o secundaria a su tratamiento (24).

Al igual que en nuestro estudio, en la mayoría de los estudios antes citados el predominio de género de todos los grupos de pacientes fueron del género masculino lo que se correlaciona en toda la literatura revisada que la leucemia es una patología con predominio en niños, sin embargo no existe información fehaciente que determine la causa específica de dicha incidencia.

En nuestro estudio se determinó que en cuanto a los hallazgos por imagen de la infiltración leucémica al SNC, de los 25 pacientes estudiados dichas manifestaciones por infiltración fueron: realce del leptomeníngeo, el cual se presentó en 2 pacientes (8%) tanto 1 del género masculino como 1 femenino con un RR de 1 par ambos géneros; denominando así a las alteraciones de la intensidad de señal identificadas de aspecto giriforme siguiendo el contorno y morfología de las circunvoluciones cerebrales; en T1 y T2 con isointensas al parénquima cerebral, en FLAIR iso o hiperintensas, T1 + Gad hiperintensas con o sin engrosamiento.

Dicha manifestación pudiera ser secundaria a un proceso congestivo y acumulativo de edema intersticial lo que puede generar o no un engrosamiento de la piamadre y aracnoides y que condicionado por la presencia de células blásticas inmaduras y que aunado a las características propias de las denominadas células troncales leucémicas (CTL) con sus alteraciones funcionales, de la proliferación, apoptosis, adhesión a los compartimentos del microambiente e incluso estrés oxidativo probablemente causen una solución de continuidad de la barrera hematoencefálica (BHE) y condicionar así que el medio de contraste se extravase hacia el espacio subaracnoideo de LCR y genera realce de aspecto giriforme (16, 30).

Otras manifestación representada por neoformaciones parenquimatosas con número de 8 (32%) con predominio en el género masculino, 6 pacientes (75%). Con un riesgo relativo (RR) de 1.68 de posibilidad de padecer la enfermedad. Demostrando también que éstos hallazgos fueron predominantes en el grupo etario que concierne de los 7 a los 9.5 años. Y la afectación de los músculos extraoculares, con un número total de 6 (24%) con predominio en el género masculino, 4 pacientes (67%). Con un riesgo relativo (RR) de 1.13 de posibilidad de padecer la enfermedad. Hallazgos más frecuentemente encontrados en el grupo etario que concierne de los 4.5 a los 7 años.

Las primeras denominadas como alteraciones en la intensidad de señal identificada como lesiones intraaxiales, irregulares de bordes lobulados, heterogéneas que se acompañan de edema vasogenico y pueden o no acompañarse de hemorragia, en T1 y T2 iso o hiperintensas, heterogéneas en relación con el parénquima cerebral, FLAIR con hiperintensidad de señal heterogenea, T1 + Gad mayor hiperintensidad de señal, heterogenea por aumento en la captación del medio de contraste. La afectación de músculos extraoculares denominadas como alteraciones en la intensidad de señal identificadas como lesiones ovoideas, bordes bien circunscritos, de aspecto solido, alterando el grosor de los musculos extraoculares, en T1 y T2 isointensos en relación con los músculos extraoculares, FLAIR iso o hiperintensos y en T1 + Gad hiperintensos por aumento de la captación del medio de contraste.

Hasta ahora es bien sabido que el comportamiento tumoral ésta gobernado por Células Troncales Tumorales o Leucémicas (CTL) que comparten similares características con las Células Troncales Hematopoyéticas (CTH) normales, las cuales en la mayoría se encuentran localizadas en la médula ósea, definidas como células inmaduras, no diferenciadas con una alta capacidad de autorreplicación y que pueden diferenciarse en uno o mas tipos de células especializadas con funciones específicas en el organismo; y de las cuales se ha demostrado su marcada presencia en los tumores solidos, que aunque han sido más estudiados en LMA; ambos linajes leucémicos Linfoide y Mieloide descienden de dichas CTL las cuales han sufrido alteración en algún compartimento muy primitivo de la hematopoyesis que condiciona abatimiento o incremento descontrolado celular que se expresa como leucemia. Éstas CTL tienen la capacidad de autorrenovación, división y de dar lugar a linajes de células heterogéneas fundamentalmente responsables del mantenimiento de la enfermedad y que además de las anormalidades fenotípicas presentan alteraciones funcionales como la proliferación, apoptosis, adhesión de a los componentes del microambiente, estrés oxidativo y regulación del ciclo celular. Que en conjunto se asocian con daños moleculares que generan un modelo de doble *hit* para el desarrollo de las leucemias: el primer *hit* asociado con el proceso de la diferenciación y el segundo *hit* con incremento de la proliferación y/o disminución de mecanismos de muerte celular.

Las ventajas de ésta proliferación otorgan a las células quedar provistas de receptores (*r*) para factores de crecimiento que envían constantemente señales mitogénicas; en el caso de LMA (*r*) para ligando de tirosina fetal 3 (ftl3) en un 17-34%, y (*r*) para factor de células troncales *c-kit* en 80%. Y en cuanto a la apoptosis hay pérdida de la función de moléculas proapoptóticas, entre las que se encuentran *Bad*, *Bax* y *Bak*, al tiempo que hay ganancia de función de proteínas antiapoptóticas como *Bcl-2*, *Bcl-xl* y *Mcl-1*, eventos que se asocian con desarrollo y mantenimiento tumoral (30,31). Cabe mencionar que a lo largo del desarrollo de los mamíferos se generan diversos tipos de células troncales. La primera de ellas es el *huevo fertilizado* o cigoto, que es una célula *totipotencial*, capaz de producir tanto el embrión como a las estructuras que no formarán parte de él (extraembrionarias), pero que son fundamentales para su desarrollo, como la placenta, el SV y el cordón umbilical. Conforme avanza el desarrollo, el embrión alcanza el estadio de blastocisto, en el que cada una de las células que forman parte de la masa celular interna es capaz de formar células de cualquier tejido del organismo, de ahí que se les considere células troncales *pluripotenciales*. Sin embargo dichas células troncales *embrionarias* (ESC) son incapaces de dar origen a las estructuras extraembrionarias. A partir de éstas ESC se producen diferentes células troncales somáticas, incluyendo aquellas que dan origen al SNC, nervios periféricos, la sangre, hígado, páncreas, músculos, huesos, piel, corazón, etcétera. Dichas células troncales son consideradas *multipotenciales* o progenitoras y posteriormente precursoras; ya que pueden generar diversos linajes celulares dentro de un mismo tejido. Las células troncales somáticas son las encargadas de mantener y regenerar a todos los tejidos durante la vida del individuo (31). Con lo anterior podríamos conjuntar la teoría que las lesiones sólidas descritas como hallazgo en nuestro estudio podrían ser consecuencia aunada de las alteraciones funcionales de las CTL sin descartar la probabilidad de que éstas conservan o retroceden hacia su propiedad de *multipotencialidad* que les otorga la capacidad, al romperse la barrera hematoencefálica de implantarse en tejido glial o muscular y favorecer el desarrollo de las lesiones sólidas de características morfológicas similares con dicho tejido infiltrado sitios en donde *per se* se alojan las CTL o progenitoras (CPs) (32), en donde destacan el tejido muscular, cardíaco, sistema nervioso, páncreas, pulmón, médula ósea, tejido mamario, cavidad bucal, piel e intestino (32).

Dentro de las manifestaciones por infiltración al SNC también encontramos mielitis óptica, con un total de 7 pacientes (28%) con predominio de 4 femeninos (57%). Con riesgo relativo (RR) de 1.92 de posibilidad de padecer la enfermedad; más frecuentes en el grupo etario que concierne de los 4.5 a los 7 años. Y finalmente alteraciones de la intensidad de señal de la capa vascular del ojo en total de 2 pacientes del género masculino (100%) con RR de 0.125 de posibilidad de padecer la enfermedad. Imagenologicamente descritas como alteraciones en la intensidad de señal identificadas por alteración del grosor por adelgazamiento o negrosamiento del nervio óptico aunado a alteraciones de señal, en T1 isointensas al nervio contralateral, en T2 y FLAIR con hiperintensidad de señal, y en T1 + Gad hiperintensidad de señal por captación del medio de contraste para el caso del nervio óptico. Y para el segundo caso (alteraciones de la intensidad de señal en la capa vascular del ojo) alteraciones de la intensidad que siguen la morfología del contorno ocular con o sin engrosamiento anormal, en imágenes potenciadas en T1 con hipointensidad de señal, en T2 y FLAIR con isointensidad de señal y en T1 +Gad hiperintensidad de señal por captación del medio de contraste.

Que podrían ser también una manifestación secundaria a un proceso congestivo y acumulativo de edema intersticial condicionado por la presencia de células blásticas inmaduras y que aunado a las características propias de las denominadas células troncales leucémicas (CTL) con sus alteraciones funcionales, de la proliferación, apoptosis, adhesión a los compartimentos del microambiente e incluso estrés oxidativo probablemente causen solución de continuidad de la barrera hematoencefálica (BHE) y alteración glial en el caso del nervio óptico y corioidea en el caso del globo ocular (16, 28).

*Elida Vázquez y cols* en su estudio de 49 pacientes dividido en tres grupos; con manifestaciones por efectos secundarios a la quimioterapia y trasplante de medula ósea, con efectos adversos de los métodos terapéuticos y con manifestaciones primaria de la enfermedad; en éste último incluidos 11 pacientes y en orden de frecuencia descendente menciona que los hallazgos por infiltración leucémica fueron: infiltración orbitaria (3 pacientes), infiltración a medula espinal (2 pacientes), infiltración a medula ósea (2 pacientes), infiltración meníngea (2 pacientes), hemorragia retiniana (1 paciente), infiltración parenquimatosa (1 paciente) (17).

*Esra Meltem Kayahan Ulu y cols* muestran como resultado que de los cinco pacientes que se presentaron con manifestaciones por afectación del sistema nervioso central al momento del diagnóstico, 1 pacientes con cloroma orbitario y hematomas subdurales bilaterales en fase subaguda: 1 presento cloromas orbitarios bilaterales y cloromas espinal y temporal derecho; 1 presento hemorragias intraparenquimatosas multifocales así como desprendimiento y hemorragia retinianas; 1 presento hemorragia a nivel del puente y mesencéfalo y 1 presento infiltración a la duramadre asociado con extensión ósea a la calota. Así mismo reporta que de entre 10 pacientes los cuales ya habían recibido tratamiento antileucémico, 7 (3 con LAM, 4 con LAL) presentaron alteraciones tempranas detectadas mediante imagen por resonancia magnética en las que se incluyeron: síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (PRES, por sus siglas en inglés) (2 pacientes), cloroma en el ángulo pontocerebeloso izquierdo (1 paciente), hemorragia retiniana bilateral (1 paciente), infiltración leucémica al 3<sup>ro</sup>, 7<sup>mo</sup> y 8<sup>vo</sup> pares craneales, fibras de la cauda equina (1 paciente) y leucemia meníngea (2 pacientes).

Por tanto refieren que las complicaciones más frecuentes fueron: afectación meníngea con extensión a estructuras óseas (5 pacientes), seguidas de cloromas orbitarios (2 pacientes), PRES (2 pacientes), hemorragia retiniana bilateral (2 pacientes) y hemorragia intraparenquimatosas (2 pacientes) (24).

En nuestro estudio la manifestación por infiltración más frecuente fueron las neoformaciones parenquimatosas, hecho directamente relacionado con la progresión de la enfermedad y cronicidad de terapia multidisciplinaria; este hecho coincide parcialmente con la literatura en donde se menciona que existe una relación directamente proporcional de dichas manifestaciones con la cronicidad de la enfermedad y de éste tipo de afección solo se menciona un paciente en el cual se diagnosticó de *novo* como manifestación primaria de la enfermedad (17); y en un paciente como la identificación de cloroma del ángulo pontocerebeloso izquierdo (24).

En cuanto a la manifestaciones expresadas como *mielitis del nervio óptico* no se cuenta con reportes descritos en la literatura de manera específica aunque se describe de manera indistinta infiltración orbitaria (24), sin embargo al igual que los *realces leptomenigeos*, de los cuales se mencionan en la literatura como leucemia meníngea (17, 24) pudiera tratarse de la

afectación de la capa meníngea de cobertura con la que cuenta dicho par craneal, por tanto pudiera mencionarse que hay correlación de nuestro estudio con la literatura.

En relación a las neoformaciones orbitarias en la literatura (17, 24) se menciona de manera específica que dichas lesiones tumorales corresponden con cloromas orbitarios, como lesiones solidas de localización extraconal, lo cual coincide con los hallazgos obtenido en nuestro estudio.

Finalmente en nuestro estudio demostramos que la afectación al sistema nervioso central puede expresarse como realce anormal por captación del medio de contraste de la capa vascular del ojo; en la literatura (17, 24) se hace mención de cambios hemorrágicos retinianos; característicamente diferente a nuestros hallazgos, ya que éstos muestran diferente comportamiento por imagen debido a los cambios acorde con la evolución de degradación del grupo férrico de la hemoglobina en donde la única fase que podría mostrar una combinación de intensidad de señal aumentada en todas las secuencias sería en fase subaguda tardía (8 a 14 días) y podría generar un falso positivo en la fase contrastada en la cual, al ser una secuencia potenciada en T1, la hiperintensidad de señal se mantiene sin tratarse de un realce por captación del medio de contraste por infiltración de células neoplásicas.

En cuanto a las manifestaciones directamente relacionadas con la enfermedad *Fred H. Laninham* y *cols* mencionan que conforme al tiempo de progresión de la enfermedad y directamente relacionado con la cronicidad de la terapia multidisciplinaria, que como principio tienen evitar recaídas de leucemia sistémica, se observa mayor asociación con afectación del sistema nervioso central, pudiendo incrementarse así también el índice de presentación de neoplasias secundarias dentro de las que se menciona la aparición de gliomas o incluso hemorragias (25).

Demostraron que tras haber evaluado a 116 pacientes sobrevivientes de cáncer, el riesgo de neoplasias en el SNC secundarias es significativamente más prevalente cuando han recibido irradiaciones terapéuticas o profilácticas por tumores cerebrales o leucemia; determinando también que en el género masculino hay mayor prevalencia que en el femenino sin determinar tasas (25).

## **9. CONCLUSIONES**

- La infiltración leucémica en el sistema nervioso central en pacientes pediátricos se caracterizó por resonancia magnética como distintas alteraciones en la intensidad de señal de las distintas estructuras cerebrales.
- El realce leptomeníngeo se observó en un porcentaje muy bajo del 8% en los pacientes pediátricos con infiltración leucémica al sistema nervioso central.
- Los sarcomas granulocítico o cloromas no se observaron en nuestro estudio de pacientes pediátricos con infiltración leucémica al sistema nervioso central.
- El infarto cerebral no se observó en nuestro estudio de pacientes pediátricos con infiltración leucémica al sistema nervioso central.
- Las neoformaciones parenquimatosas se observaron con alto porcentaje del 32% en los pacientes pediátricos con infiltración leucémica al sistema nervioso central.
- La afección de los músculos extraoculares se observó en mediano porcentaje del 24% en los pacientes pediátricos con infiltración leucémica al sistema nervioso central.
- La mielitis del nervio óptico se observó en mediano porcentaje del 28% en los pacientes pediátricos con infiltración leucémica al sistema nervioso central.
- La alteración del revestimiento vascular del ojo se observó en muy bajo porcentaje del 8% en los pacientes pediátricos con infiltración leucémica al sistema nervioso central.
- El involucro espinal no se observó en nuestro estudio de pacientes pediátricos con infiltración leucémica al sistema nervioso central.

## **10. PERSPECTIVA**

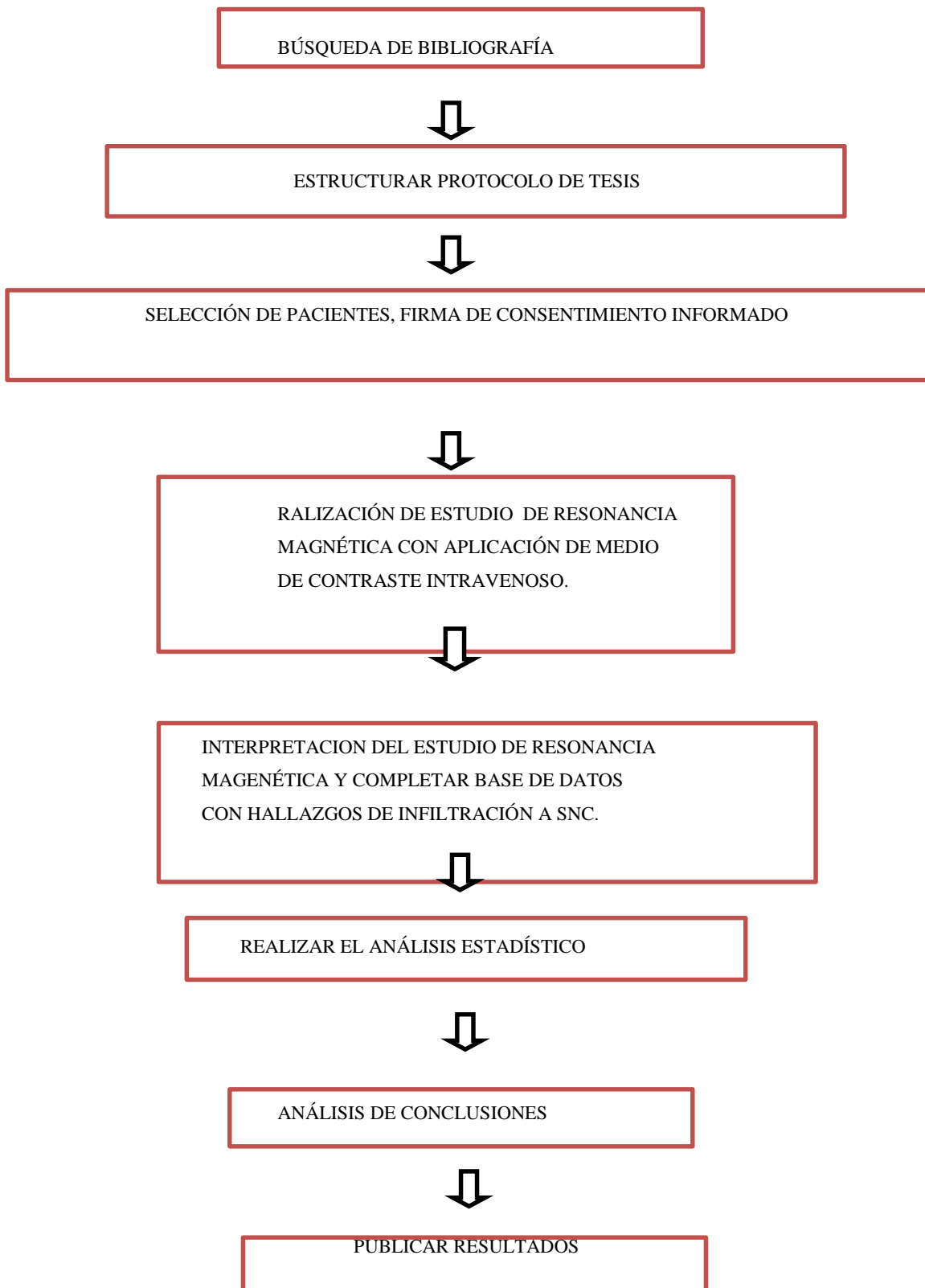
- Con el presente estudio, a pesar de contar con un número limitado de pacientes, se logró determinar en orden de frecuencia las manifestaciones morfológicas de la infiltración leucémica al sistema nervioso central, lo que deja la posibilidad abierta el campo de investigación para dar seguimiento a la evolución o resolución de dichas lesiones y/o de las complicaciones relacionadas con la cronicidad de la múltiple variedad de tratamiento y sus repercusiones incluso en el ámbito del desarrollo cognitivo a largo plazo.

## **11.ANEXOS**

### 11.1 CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

<b>ACTIVIDADES 2017</b>	<b>FEBRERO</b>	<b>MARZO, ABRIL.</b>	<b>MAYO, JUNIO, JULIO.</b>	<b>AGOSTO, SEPTIEMBRE, OCTUBRE</b>	<b>NOVIEMBRE, DICIEMBRE</b>
RECOPIACIÓN BIBLIOGRÁFICA	X				
AUTORIZACIÓN DEL PROTOCOLO	X	X			
CAPTURA DE LA INFORMACIÓN			X		
ANÁLISIS DE DATOS			X		
REDACCIÓN DEL DOCUMENTO			X	X	
ESCRITURA DE LA TESIS				X	X

## 11.2 DIAGRAMA DE FLUJO



## 11.3 CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**  
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**  
**UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN**  
**Y POLITICAS DE SALUD**  
**COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD**  
**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**  
**(NIÑOS Y PERSONAS CON DISCAPACIDAD)**

### CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

Nombre del estudio:	<b>“Caracterización por resonancia magnética de la infiltración leucémica en el sistema nervioso central en pacientes pediátricos”.</b>
Patrocinador externo (si aplica):	No aplica
Lugar y fecha:	Abril a diciembre de 2017, en el servicio de Radiología, Centro Médico Nacional Gral. de Div. “Manuel Ávila Camacho”.
Número de registro:	
Justificación y objetivo del estudio:	Identificar la características de la infiltración leucémica en el sistema nervioso central en pacientes pediátricos, empleando un método de imagen avanzado como la resonancia magnética y así lograr determinar si existe una relación de la manifestación primaria o recaída, la relación con la estirpe histológica, el tipo y tiempo de tratamiento, la edad o género; con la finalidad de instaurar tratamientos oportunos y precisos para disminuir la moratalidad y mejorar así la sobrevida libre de enfermedad de los pacientes.
Procedimientos:	Toma de resonancia magnética, con posterior seguimiento.
Posibles riesgos y molestias:	Alérgico a la sustancia paramagnética (rash, broncoespasmo y flebitis)
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	Identificar patrones en el tipo de infiltrado leucémico que indique mejor o peor pronóstico de los pacientes pediátricos.
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	En el momento que lo desee el paciente
Participación o retiro:	En el momento que lo desee el paciente
Privacidad y confidencialidad:	Absoluta

En caso de colección de material biológico (si aplica):

<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>

No autoriza que se tome la muestra.

Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.

Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.

Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica): En todo momento.

Beneficios al término del estudio:

Identificación de patrones de infiltración que apoyará a identificar en otros pacientes y darles un mayor tratamiento.

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:

Investigador responsable: Dr. Eduardo Morales Piñón

Colaboradores: Dra. Irma Beatriz González Merino, Dr. Manuel Morales Rugerio, Dr. Isaac Briones Pérez

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4º piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: [comision.etica@imss.gob.mx](mailto:comision.etica@imss.gob.mx)

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del sujeto

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 1

Testigo 2

\_\_\_\_\_  
Nombre, dirección, relación y firma

\_\_\_\_\_  
Nombre, dirección, relación y firma

Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio

**Clave: 2810-009-013**

11.4 HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

<b>INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL</b> <b>COORDINACIÓN DE UMAES</b> <b>UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD</b> <b>HOSPITAL DE ESPECIALIDADES</b> <b>CENTRO MÉDICO NACIONAL</b> <b>GRAL. DE DIV. MANUEL ÁVILA CAMACHO</b>					
NOMBRE:				NSS:	
SEXO	M		F		
EDAD		MESES		ANOS	
TIPO: LEUCEMIA	LLA <sub>1</sub>				
	LLA <sub>2</sub>				
	LLA <sub>3</sub>				
	LMA <sub>0</sub>				
	LMA <sub>1</sub>				
	LMA <sub>2</sub>				
	LMA <sub>3</sub>				
	LMA <sub>4</sub>				
	LMA <sub>5</sub>				
	LMA <sub>6</sub>				
	LMA <sub>7</sub>				
PRIMERA VEZ	SI		NO		
SUSECUENTE	TX IT		TX SISTEMICO		
QTx PREVIA	SI		TIMEPO	NO	
RESONANCIA MAGNÉTICA	REALCE LEPTOMENÍNGEO	SI		NO	
	REALCE PAQUIMENÍNGEO	SI		NO	
	SACOMAS GRANULOCÍTICOS O CLOROMAS	SI		NO	
	INFARTO CEREBRAL	SI		NO	
	NEOFOMRACIONES PARENQUIMATOSAS	SI		NO	
	AFECCIÓN DE MÚSCULOS EXTRAOCULARES	SI		NO	
	MIELITIS DEL NERVI ÓPTICO.	SI		NO	
	ALTERACIONES DEL REVESTIMIENTO VASCULAR DEL OJO	SI		NO	
	INVOLUCRO ESPINAL	SI		NO	

## **12. BIBLIOGRAFÍA**

1. Lupescu IG. Cranio-cerebral abnormalities in acute leukemia: current and particular CT and MRI aspects. European Society of Radiology; ECR 2012:49.
2. Vargas-Vallejo MP. Alteraciones citogenéticas en niños con leucemia aguda linfoblástica;Salud.Gob.Mx/revista 2011:Enero-Abril.
3. Vargas-Vallejo MP. Alteraciones citogenéticas en niños con leucemia aguda linfoblástica;Salud.Gob.Mx/revista 2011:Mayo-Agosto.
4. Perfil Epidemiológico del cancer en niños y adolescents en México. Secretaria de Salud México; www.salud.gob.mx 2016:Febrero.
5. Mejía-Aranguré JM, Flores-Aguilar H, Juárez-Muñoz I, Vázquez-Langle J, Games-Eternod J, Pérez-Saldívar ML. Edad de aparición de los diferentes tumores malignos en la infancia;Rev Med IMSS 2005;4:25-37.
6. Vazquez E. Neuroimaging in Pediatric Leukemia and Limphoma Differential Diagnosis;RadioGraphics RSNA 2002;22:1411-1428.
7. Mahamoud HH, Rivera GK ML, et al.Low Leucocyte counts with blasts cells in cerebrospinal fluid in children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia. New England Journal of Medicine 1993;329:314-319.
8. Porto L, Kieslich M, Schwabe D, Zanella FE, Lanfermann H. Central nervous system imaging in childhood leukaemia. European Journal of Cancer 2004;40: 2082–2090.
9. Riquelme V, García C. Estudios de imágenes en el diagnóstico precoz de leukemia en pediatría. Revista Chilena de Radiología 2012;18:24-29.
10. Cruz SLM, Herrera I, Capilla ME, Gutiérrez R, Garcia JM et al. Hallazgos en Imagen Mediante Técnicas Tradicionales y Avanzadas de las Neoplasias Hematológicas Cerebrales. Sociedad Española de Radiología 2014;1:1-41.
11. Kellie SJ, Chaku J, Lockwood LR, Regan PO, Waters KD, et al. Bitar R, et al. Late magnetic resonance imaging features of leukoencephalopathy in children with central nervous system tumours following high-dose methotrexate and neuraxis radiation therapy. European Journal of Cancer 2005;45:1588–1596.
12. Tadros S, Sarrazin J, MR pulse sequences: what every radiologist wants to know but is afraid to ask. Radiographics 2006;26:513-37.

13. Vázquez E, Lucaya J, Castellote A, Piqueras J, Sainz P, Olive T, et al. Neuroimaging in Pediatric Leukemia and Lymphoma: Differential Diagnosis. *RadioGraphics* 2002;22:1411-1428.
14. Oleaga L, Lafuente J. Aprendiendo los fundamentos de la resonancia magnética. *SERAM*;2007. 1-111.
15. Pooley RA. Fundamental physics of MR imaging. *Radiographics* 2005;25:1087-1089.
16. Smirniotopoulos JG, Murphy FM, Rushing EJ, Rees JH, Schroeder JW. From the archives of the AFIP: patterns of contrast enhancement in the brain and meninges. *Radiographics* 2007;27:525-551.
17. Beckett K. R., Moriarty A. K., Langer J. M. Safe use of contrast media: What the Radiologist need to know. *RadioGraphics* 2015; 35:1738-1750.
18. Asato R, *et al.* Nuclear magnetic resonance abnormalities of cerebral white matter in children with acute lymphoblastic leukemia and malignant lymphoma during and after central nervous system prophylactic treatment with intrathecal methotrexate. 15th International Cancer Congress; 1990 Aug 16-22; Hamburg, Germany: *Cancer* 1992;7:1997-2004.
19. Reddick WE, Fred H. Lanninham, John O. Glass and Ching-Hon Pui. Quantitative morphologic evaluation of magnetic resonance imaging during and after treatment of childhood leukemia. *Neurology* 2007, 49:889-904.
20. Reddick WE, Fred H. Lanninham, John O. Glass and Ching-Hon Pui. Voxel based analysis of T2 hyperintensities in white matter during treatment for childhood leukemia. *AJNR Am J Neuroradiol* 2009;30:1947-1954.
21. Reddick WE, Glass JO, Helton KJ, et al. Prevalence of leukoencephalopathy in children treated for acute lymphoblastic leukemia with high-dose methotrexate. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005;26:1263-69.
22. Reddick WE, Glass JO, Helton KJ, et al. A quantitative MRI assessment of leukoencephalopathy in children treated for acute lymphoblastic leukemia without irradiation. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005;26:2371-77.

23. Iuvone L, Mariotti P, Colosimo C, Guzzetta F, Ruggiero A, Riccardi R. Long-term cognitive outcome, brain computed tomography scan, and magnetic resonance imaging in children cured for acute lymphoblastic leukemia. *CANCER* 2002; 95:2562-70.
24. Esra Meltem Kayahan Ulu, Hüseyin Gürkan Töre, Ahmet Bayrak, Durmus Güngör, Mehmet Coskun. MRI of central nervous system abnormalities I childhood leukemia. *Neuroradiology* 2009; 15:86-92.
25. Fred H. Laningham, Larry E. Kun, Wilburn E. Reedick, Robert J. Ogg, E. Brannon Morris and Ching-Hon Pui. Childhood central nervous system leukemia: historical perspectives, current therapy, and acute neurological sequelae. *Neuroradiology* 2007 November; 49(11): 873-888.
26. Sharon R. Pine, Changhong Yin, Yousif H. Matloub, Hatem E. Sabaawy, Claudio Sandoval, Oya Levendoglu-Tugal. M. Fevzi Ozkaynak and Somasundaram Jayabose. Detection of Central Nervous System Leukemia in children with acute Lymphoblast Leukemia by real-Time Polymerase Chain Reaction. *Journal of Molecular Diagnostic* 2005 February; 124-132.
27. Mihaela Onciu. *Acute Lymphoblastic Leukemia*. Elsevier 2009; 23: 655-674.
28. Simon AK, Hollander GA, McMichael A. 2015 Evolution of the immune system in humans from infancy to old age. *Proc. R. Soc. B* 282: 20143085.
29. Lassaletta A, Madero L. *Oncología. Leucemias. An Pediatr Contin* 2004; 2(3): 137-145.
30. Avilés-Vazquez S, Moreno.Lorenzana DL, Chávez-González A. Células troncalesleucémicas: una mirada rápida. *Medigraphic* 2014 Mayo-Agosto; 9 (2); 44-50.
31. Mondragón-García I, Dirio-Maldonado R, Muñiz-Rivera-Cambas A, Corral-Navarro J, Mayani H. Las céluasl troncales de la sagre. *Medigraphic* 2014 Mayo-Agosto; 9 (2); 36-43.

32. Salmen S, Silva Gutierrez N, Bahsas Zaky R, Terán Angel G, Barboza L, Padrón K, Berrueta L, Olávez D, Solórzano E, Calderón A, Valencia Molina JC, Soto Parra M, Volcanes I, Paredes EA, Rondon M. Células progenitoras pluripotenciales: Características y compartimientos especializados de residencia. *Avances en Biomedicina* 2013 (2); 26-38.



**Dirección de Prestaciones Médicas**  
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud  
Coordinación de Investigación en Salud



### Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud **2101** con número de registro **14 CI 21 114 059** ante COFEPRIS

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL GRAL. DIV. MANUEL AVILA CAMACHO, PUEBLA

FECHA **08/03/2017**

**DR. EDUARDO MORALES PINON**

**P R E S E N T E**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

**CARACTERIZACIÓN DE LA INFILTRACIÓN LEUCÉMICA EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL POR RESONANCIA MAGNÉTICA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS**

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, 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 U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

<b>Núm. de Registro</b>
<b>R-2017-2101-22</b>

ATENTAMENTE

**DR.(A). EDUARDO RAMÓN MORALES HERNÁNDEZ**

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 2101

**IMSS**

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL