

## Supervivencia y factores asociados a infiltración del Sistema Nervioso Central por Leucemia Linfoblástica Aguda, en SOLCA-Cuenca, período 2012 - 2016

**Guerrero-Quiroz Enmanuel**

<https://orcid.org/0000-0002-7976-1771>  
Instituto del Cáncer SOLCA, Área de oncohematología, Cuenca, Ecuador  
Núcleo Milenio de Sociomedicina, Temuco, Chile

**Bastidas-Sánchez Andrea**

<https://orcid.org/0000-0002-6134-6449>  
Instituto del Cáncer SOLCA, Departamento de Patología, Área de Citometría de flujo, Cuenca, Ecuador

**Mejía-Buri Julia**

<https://orcid.org/0000-0001-8151-3198>  
Instituto del Cáncer SOLCA, Departamento de Patología, Área de Citometría de flujo, Cuenca, Ecuador

**Martínez-Reyes Fray**

<https://orcid.org/0000-0002-4331-1058>  
Instituto del Cáncer SOLCA, Departamento de estadística, Área de registro de tumores, Cuenca, Ecuador

**Correspondencia:**

Enmanuel Isidoro Guerrero Quiroz  
enmanuelgq@hotmail.com

Recibido: 19 de marzo 2024

Aceptado: 1 de abril 2024

**Resumen:**

**Introducción:** La infiltración leucémica del sistema nervioso central es un factor negativo en la supervivencia de pacientes con leucemia linfoblástica aguda.

**Objetivo:** Identificar factores de riesgo asociados con infiltración por leucemia linfoblástica aguda al sistema nervioso central al diagnóstico y determinar la supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global, en niños con y sin infiltración al sistema nervioso central,

**Material y métodos:** Cohorte retrospectiva, pacientes entre 1 y 18 años, diagnosticados de LLA, mayo 2012 enero 2016, SOLCA-Cuenca, Ecuador. Variables dependientes: infiltración leucémica, supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global. Variables independientes: edad, glóbulos blancos, plaquetas, deshidrogenasa láctica, día primera intratecal, inmunofenotipo, cromosoma Philadelphia, uso de anestesia general en el procedimiento y glóbulos rojos en líquido cefalorraquídeo

**Resultados:** 68 pacientes, 23 (33,8%) presentaron al diagnóstico infiltración leucémica al Sistema Nervioso Central. El análisis bivariado reveló que  $GB > 10\ 000/\mu L$ , plaquetas  $< 41\ 500/\mu L$  y DHL  $\geq 610 U/L$  tuvieron 3,05; 4,67 y 4,5 respectivamente mayor riesgo de infiltración ( $p < 0,05$ ). La supervivencia libre de enfermedad entre infiltrados y no infiltrados fue 52,6% (error típico (ET): 0,13) y 68,4% (ET: 0,08) respectivamente ( $p > 0,05$ ). La SG fue 60,9% (ET: 0,1) en los infiltrados y 72,5% (ET: 0,06) en los no infiltrados ( $p > 0,05$ ).

**Conclusiones:** Los factores de riesgo asociados a infiltración por Leucemia Linfoblástica Aguda al Sistema Nervioso Central fueron  $GB > 10\ 000/\mu L$ , plaquetas  $< 41\ 500/\mu L$  y deshidrogenasa láctica  $\geq 610 U/L$ . La supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global fue menor en los pacientes infiltrados que en no infiltrados.

**Palabras clave:** infiltración leucémica; leucemia-linfoma linfoblástico de células precursoras; sistema nervioso central.

### Survival and factors associated with infiltration of the Central Nervous System by Acute Lymphoblastic Leukemia, in SOLCA-Cuenca, period 2012 - 2016

**Abstract**

**Introduction:** Leukemic infiltration of the central nervous system is a negative factor in the survival of patients with acute lymphoblastic leukemia.

**Objective:** To identify risk factors associated with acute lymphoblastic leukemia infiltration to the central nervous system at diagnosis and determine disease-free survival and overall survival, in children with and without infiltration to the central nervous system.

**Materials and methods:** Retrospective cohort, patients between 1 and 18 years old, diagnosed with ALL, May 2012 January 2016, SOLCA-Cuenca, Ecuador. Dependent variables: leukemic infiltration, disease-free survival and overall survival. Independent variables: age, white blood cells, platelets, lactic dehydrogenase, day of first intrathecal, immunophenotype, Philadelphia chromosome, use of general anesthesia in the procedure and red blood cells in cerebrospinal fluid

**Results:** 68 patients, 23 (33.8%) presented leukemic infiltration to the Central Nervous System at diagnosis. The bivariate analysis revealed that  $WBC > 10,000/\mu L$ , platelets  $< 41,500/\mu L$ , and DHL  $\geq 610 U/L$  had 3.05; 4.67 and 4.5 respectively higher risk of infiltration ( $p < 0.05$ ). Disease-free survival between infiltrates and non-infiltrates was 52.6% (standard error (SE): 0.13) and 68.4% (SE: 0.08) respectively ( $p > 0.05$ ). OS was 60.9% (ET: 0.1) in infiltrates and 72.5% (ET: 0.06) in non-infiltrates ( $p > 0.05$ ).

**Conclusions:** The risk factors associated with infiltration by Acute Lymphoblastic Leukemia into the Central Nervous System were  $WBC > 10,000/\mu L$ , platelets  $< 41,500/\mu L$ , and lactic dehydrogenase  $\geq 610 U/L$ . Disease-free survival and overall survival were lower in infiltrated patients than in non-infiltrated patients.

**Keywords:** leukemic infiltration; precursor cell lymphoblastic leukemia-lymphoma; Central Nervous System.

**Cómo citar este artículo:** Guerrero-Quiroz E, Bastidas-Sánchez A, Mejía-Buri J, Martínez-Reyes F. Supervivencia y factores asociados a infiltración del Sistema Nervioso Central por Leucemia Linfoblástica Aguda, en SOLCA-Cuenca, período 2012 - 2016. Rev Fac Cien Med [Internet]. 2024 [citado]; 49(2): 9-18. Disponible en: DOI: 10.29166/rfcmq.v49i2.6646



Este artículo está bajo una licencia de Creative Commons de tipo Reconocimiento - No Comercial - Sin obras derivadas 4.0 International License

## Introducción

La Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) es el cáncer más frecuente de la infancia<sup>1</sup>. Es causada por un bloqueo en la maduración de un precursor hematopoyético a nivel de la médula ósea<sup>2</sup>. La afectación o infiltración leucémica al Sistema Nervioso Central (SNC) se define por la presencia de células neoplásicas (blastos) en el líquido cefalorraquídeo (LCR)<sup>3</sup>. Existen factores que aumentan el riesgo de infiltración leucémica al momento del diagnóstico, o que están presentes antes del inicio de la terapia, como son: edad menor de 1 año, raza negra, glóbulos blancos (GB) elevados, plaquetas menores a 100 000/ $\mu$ L cuando se realiza la primera intratecal (IT), niveles elevados de deshidrogenasa láctica (DHL), día de la fase de inducción en que se realiza la primera IT, inmunofenotipo T, presencia de cromosoma Philadelphia o translocación (9;22), ausencia de anestesia general durante los procedimientos de IT, punción lumbar traumática (PLT > 10 glóbulos rojos (GR)/ $\mu$ L), punción lumbar hemorrágica (> 500 GR/ $\mu$ L) y la carencia de un área de procedimientos<sup>4,5</sup>. La mayoría de estos factores no tienen definidos puntos de corte a partir de los cuales el riesgo se incrementa. Los pacientes que tienen infiltración leucémica al SNC, tienen menos probabilidades de curación y de supervivencia con respecto a los que no tienen esta condición (68,2  $\pm$  9,9% vs 78,2  $\pm$  1,6% respectivamente)<sup>6,7</sup>.

La incidencia de infiltración leucémica al SNC dependerá del tiempo en que tarde en ser examinado el LCR desde su obtención y de la técnica que se emplee en su análisis. Cuando se analiza con citología convencional (citomorfología) la incidencia es de 5 a 10% y si se lo hace con citometría de flujo es 45%<sup>8</sup>. La citomorfología requiere un mínimo de 5% de células malignas en el LCR, posee baja sensibilidad (50%) y presenta una tasa de falsos negativos de entre 20 y 60%<sup>9,10</sup>. La citometría de flujo del LCR, es la técnica más sensible y específica debido a que puede detectar células tumorales, incluso cuando éstas se encuentran en pequeñas cantidades (1 blasto de entre 10 000 células normales)<sup>10</sup>.

La infiltración leucémica al SNC, se clasifica, dependiendo de la cantidad de leucocitos por microlitro y la presencia o ausencia de blastos, en tres categorías: SNC1 (no blastos), SNC 2 (LCR

< 5 GB/ $\mu$ L y blastos o PLT) y SNC 3 (LCR  $\geq$  5 GB/ $\mu$ L y blastos o parálisis de un par craneal)<sup>11</sup>.

Las modalidades terapéuticas dependerán del estado del SNC. En general, el número de IT varía entre 15 a 26 y los fármacos utilizados para la profilaxis y tratamiento del SNC son: metotrexate, hidrocortisona, citarabina y dexametasona<sup>9</sup>. Algunos protocolos, entre ellos el BFM (Berlin-Frankfurt-Münster), pueden administrar radioterapia al SNC en contraste con otros que no lo incorporan (Protocolo Total XV)<sup>12,13</sup>.

En el Instituto de la Sociedad de Lucha Contra el Cáncer (SOLCA), de la ciudad de Cuenca, no se realizan estudios citomorfológicos; los pacientes son clasificados en positivos o negativos para infiltración leucémica, dependiendo de los resultados obtenidos del análisis del LCR, a través de la técnica de citometría de flujo, realizado dentro de la primera hora de su obtención. Igual criterio se emplea para clasificar la presencia o ausencia de GR en el LCR. Los pacientes negativos para infiltración reciben 18 IT y los positivos para infiltración leucémica o GR reciben 24 IT. En ningún caso se utiliza radioterapia.

Con estos antecedentes, las preguntas de investigación que se plantearon fueron: ¿Cuáles son los factores de riesgo asociados a la infiltración por LLA del SNC? y ¿Cuál es la supervivencia entre pacientes infiltrados y no infiltrados al SNC, de SOLCA-Cuenca, ¿en el período 2012-2016?

## Material y métodos

Se trató de una cohorte retrospectiva. El universo incluyó a todos los pacientes de 1 a 18 años, diagnosticados de LLA en el Instituto SOLCA-Cuenca, en el periodo de mayo del 2012 a enero del 2016. Se excluyeron aquellos que no tenían información completa. Las variables independientes fueron: edad, GB > 10 000/ $\mu$ L, plaquetas < 41 500/ $\mu$ L, DHL  $\geq$  610 U/L, día de la terapia en que se realizó la primera IT, inmunofenotipo T, cromosoma Philadelphia, uso de anestesia general y GR en LCR. Las variables dependientes estuvieron conformadas por: infiltración leucémica, supervivencia libre de enfermedad (SLE) y supervivencia global (SG).

La probabilidad de presentar infiltración leucémica en relación con las otras variables se evaluó

con Odds Ratio (OR), usando intervalo de confianza (IC) del 95%; para la significancia estadística de la asociación se trabajó con chi cuadrado ( $\chi^2$ ) o Fisher cuando la frecuencia en la celda era menor a 5; regresión logística (RL) fue aplicado en el análisis multivariado. La normalidad de la distribución de las variables cuantitativas se valoró con la prueba de Kolmogorov-Smirnov (KS); curvas ROC (Receiver Operating Characteristic), se graficaron en cada uno de los posibles puntos. Seguimiento: La media y mediana de seguimiento fue 65,8; 44,2 y 61,3 meses respectivamente (rango 171 meses).

## Resultados

Se atendieron 71 pacientes, tres de los cuales fueron excluidos por tener información incompleta. Se analizaron 68 pacientes, con una edad promedio de 7,8 años ( $\pm$  4,5; mediana: 6,8; mínimo 1,5 y máximo 17 años), de estos 41 fueron niños (60,3%) y 27 niñas (39,7%).

Posterior a ello se observó que 45 pacientes fueron negativos para infiltración; de estos, uno presen-

tó recaída medular. En cuanto a los 23 pacientes positivos para infiltración, cuatro presentaron recaída; dos tuvieron recaída mixta (médula y SNC) y uno en médula ósea y uno en piel. Al 79,4% de pacientes, se les realizó la primera IT, dentro de los primeros dos días de iniciado el tratamiento. El inmunofenotipo B y la ausencia de cromosoma Philadelphia fueron los más frecuentes (95,6% y 91,2% respectivamente). El uso de anestesia general, para la ejecución del procedimiento de IT, fue ligeramente menor (48,5%). La presencia de GR en el LCR se hizo evidente en cinco casos, tres de los cuales fueron positivos para blastos; dos de estos pacientes recayeron (uno tuvo recaída mixta y el otro una recaída medular), como se observa en la tabla 1.

En los análisis de asociación, los puntos de corte, se establecieron de la siguiente manera. La prueba KS para distribución de la edad en meses fue 0,11 ( $p$ : 0,01), por lo que se tomó a la mediana (81,5 meses o 6,8 años), para establecer el grupo de mayor edad. En el caso de los GB, únicamente para este cálculo, se eliminó un valor extremo (650 200 GB/ $\mu$ L) y la prueba KS fue 0,26 ( $p$ : 0,01).

**Tabla 1.** Infiltración al SNC y factores de riesgo en 68 niños con LLA

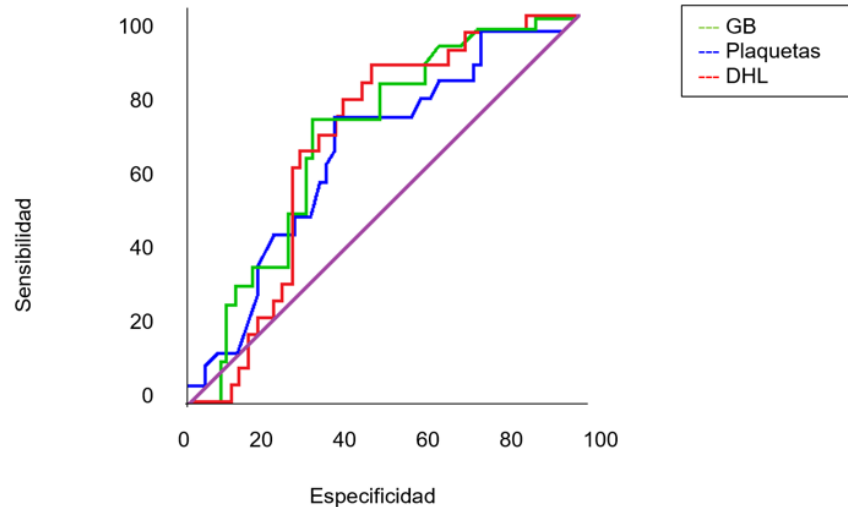
Variable	n	%
Infiltración SNC		
Positivo	23	33,8
Negativo	45	66,2
Día de la primera IT		
1-2	54	79,4
3-7	12	17,7
>8	2	2,9
Inmunofenotipo		
T	3	4,4
B	65	95,6
Cromosoma Philadelphia		
Positivo	6	8,8
Negativo	62	91,2
Uso de anestesia		
Si	33	48,5
No	35	51,5
GR en LCR		
Positivo	5	7,4
Negativo	63	92,6

SNC: Sistema nervioso central; IT: intratecal; GR: Glóbulos rojos; LCR: líquido cefalorraquídeo.

En la curva ROC (Figura 1), se escogió como punto de corte 10 000 GB/ $\mu$ L (sensibilidad 0,77 y 0,72) considerando además el hecho de que, a partir de ese valor, los GB están elevados<sup>14</sup>. El análisis de la variable plaquetas tampoco favoreció la normalidad (KS: 0,21; p: 0,01). En la curva ROC, el valor más cercano al vértice, tuvo una sensibilidad de 73,9 al que le correspondieron múltiples valores. Igual que con los GB, se tomó el más inferior (41 500/ $\mu$ L), que además era simi-

lar a la mediana (41 900/ $\mu$ L). Para la DHL, el procedimiento fue parecido (KS: 0,30; p: 0,01), por lo que se tomó el punto de corte más bajo, es decir  $\geq 610$  U/L (sensibilidad: 78,3).

El análisis bivariado determinó que el recuento inicial de GB  $> 10\ 000/\mu$ L, plaquetas  $< 41\ 500/\mu$ L y la DHL  $\geq 610$  U/L se asociaron significativamente con un riesgo mayor de infiltración al SNC.



**Figura 1.** Curva ROC de Glóbulos blancos (GB), plaquetas y Deshidrogenasa láctica (DHL)

Para el análisis multivariado, se ingresó las variables dicotomizadas consideradas factores de riesgo para infiltración. La independencia de errores fue evaluada con la prueba Durbin-Watson (2,26). Con respecto a multicolinealidad, ninguno de los factores de varianza inflada (FIV) estuvieron por encima de uno; el valor menor fue para plaquetas (FIV: 1,15) y el mayor correspondió a GB (FIV: 1,49). El análisis estableció una probabilidad 0,66 de presentar infiltración como valor referencial para probar el modelo.

La puntuación de eficiencia estadística de ROA, indicó que hay una mejora significativa en la predicción de la probabilidad de ocurrencia de infiltración al SNC ( $\chi^2$ : 15,22; GL 7;  $p < 0,05$ ). El R cuadrado de Nagelkerke, mostró que el modelo propuesto, explicaba el 0,27 en la variable dependiente; la prueba de Hosmer y Lomeshow estipuló que esta proporción, no fue estadísticamente significativa ( $\chi^2$ : 5,95;  $p > 0,65$ ). Además, la RL deter-

minó que hubo 0,75 de acierto en la predicción de la variable dependiente, cuando se conocían las categorías de las variables independientes, mejorando en un 0,08 en relación al valor inicial (0,66).

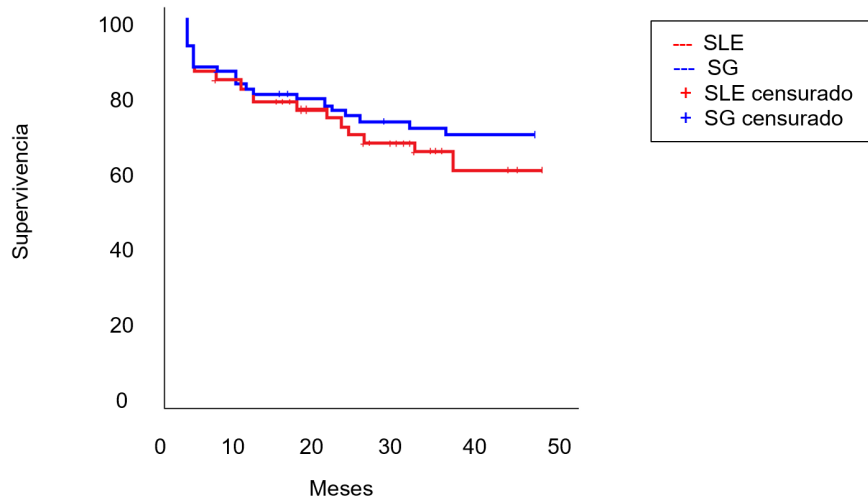
A medida que se ajustaba el modelo, con todas las variables que se consideraron factores de riesgo, las que tuvieron una predicción significativa fueron plaquetas  $< 41\ 500/\mu$ L (OR: 4,20; IC: 1,32–13,31; p: 0,01) y DHL  $\geq 610$  U/L (OR: 4,02; IC: 1,21–13,37; p: 0,02).

A los 48 meses de seguimiento, la SLE fue 62% (ET: 0,07) y la SG 68,4% (ET: 0,67) (Figura 2). Cuando se comparó la SLE entre infiltrados y no infiltrados (Figura 3), la SLE fue 52,6% (ET: 0,13) y 68,4% (ET: 0,08) respectivamente (Log Rank: 0,56; p: 0,45). La SG (Figura 4), otorgó un valor de 60,9% (ET: 0,1) en los infiltrados y 72,5% (ET: 0,06) en los no infiltrados (Log Rank: 0,76; p: 0,38).

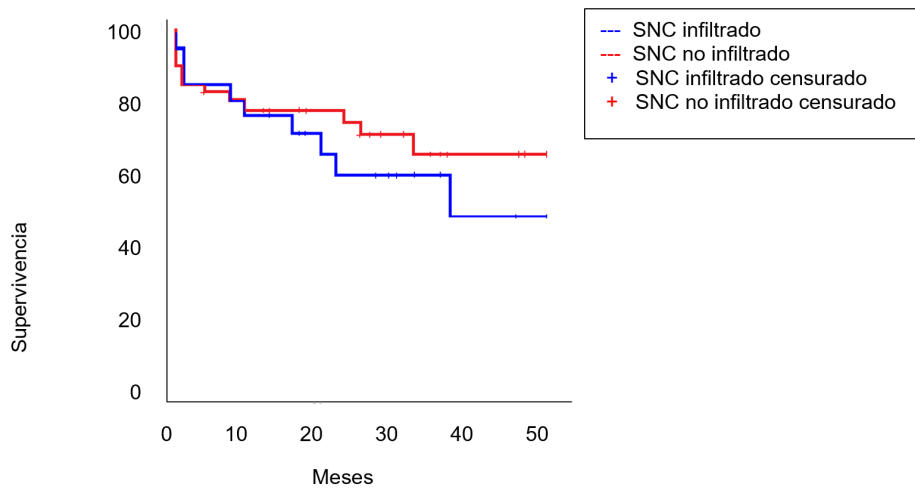
**Tabla 2.** Factores de riesgo asociados a infiltración al SNC en pacientes con LLA

<b>Variables</b>	<b>OR</b>	<b>IC</b>	<b>x<sup>2</sup></b>	<b>RM</b>
<b>Análisis bivariado</b>				
Edad ≥6,8 años	0,9	0,4-2,6	0,0	
GB>10 000/μL**	3,1	1,0-9,2	4,0	
Plaquetas <41 500/μL**	4,7	1,5-14,1	7,9	
DHL ≥610U/L**	4,5	1,4-14,2	7,1	
IT primeros 2 días	0,9	0,3-3,1	0,0	
Inmunofenotipo T*	4,2	0,4-48,9	1,5	
Cromosoma Philadelphia*	0,9	0,2-5,8	0,0	
IT sin anestesia*	0,9	0,4-2,6	0,0	
GR en LCR*	3,2	0,5-20,9	1,6	
<b>Análisis multivariado</b>				
Edad ≥6.8 años	0,6	0,1-2,5		15,9
GB>10 000/μL	1,2	0,3-4,7		
Plaquetas <41.500/μL**	4,3	1,2-15,5		
DHL ≥610U/L**	4,3	1,1-16,8		
IT primeros 2 días	0,7	0,1-3,5		
Inmunofenotipo T	1,1	0,1-16,0		
Cromosoma Philadelphia	2,8	0,3-28,1		
IT sin anestesia	0,9	0,3-3,0		
GR en LCR	2,9	0,2-35,2		
GB>10 000/μL	1,5	0,4-5,4		14,3
Plaquetas <41 500/μL**	3,9	1,2-12,7		
DHL ≥610U/L	3,5	0,9-12,5		
GB>10 000/μL**	3,2	1,1-9,7		4,7
Cromosoma Philadelphia	1,1	0,2-6,7		
Plaquetas <41 500/μL**	4,4	1,4-13,5		8,9
GR en LCR	2,2	0,3-15,9		

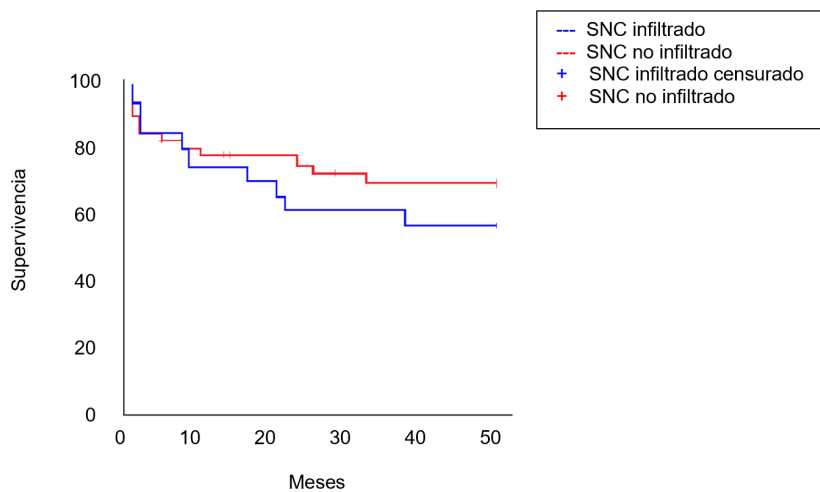
OR: Odds Ratio; IC: intervalo de confianza; x<sup>2</sup>: chi cuadrado; RM: resultado del modelo; GB: Glóbulos blancos; DHL: deshidrogenasa láctica; IT: intratecal; GR: Glóbulos rojos; LCR: líquido céfalo raquídeo. \*Se utilizó estadístico exacto de Fisher por tener una frecuencia <5. \*\*p<0,05.



**Figura 2.** Supervivencia libre de enfermedad (SLE) y Supervivencia global (SG) de 68 niños con LLA



**Figura 3.** Supervivencia libre de enfermedad (SLE) de 68 niños con y sin infiltración al Sistema Nervioso Central (SNC)



**Figura 4.** Supervivencia global (SG) de 68 niños con y sin infiltración al Sistema Nervioso Central (SNC)

## Discusión

Con la realización de este estudio se identificaron factores asociados con la infiltración leucémica del SNC en pacientes pediátricos con LLA, al momento de su diagnóstico. Si bien, algunos de estos factores, están ampliamente descritos en estudios de países desarrollados<sup>15,16</sup>, la evidencia que reporte esta problemática es escasa, en países andinos con recursos limitados.

El LCR de los pacientes fue analizado mediante citometría de flujo y dentro de la primera hora de su obtención. La frecuencia de infiltración fue menor al descrito en otros estudios, que analizaron el LCR con esta misma técnica<sup>17</sup>. Este resultado podría deberse, a que los factores considerados asociados se distribuyen de manera diferente a otras cohortes y que los procedimientos de IT ejecutados en los pacientes de este estudio fueron realizados por dos expertos, que habían ejecutado más de 200 IT cada uno (menos de 200 IT se considera factor de riesgo para infiltración)<sup>18</sup>.

En los menores de un año y en los mayores de edad el riesgo de infiltración aumenta, aunque para este último, no se define un punto de corte<sup>19</sup>. Quienes tuvieron una edad igual o mayor a la mediana o cuando se estratificó en mayores de 10 años, los resultados mostraron un mayor riesgo de infiltración, sin embargo, no se estableció significancia estadística.

Aquellos pacientes con GB > 50 000/μL tienen más riesgo de presentar infiltración al SNC<sup>20,21</sup>. El análisis con este valor, agrupó a 17 individuos, los cuales no presentaron asociación. Entonces, tomamos el valor de leucocitos (GB > 10 000/μL) que coincidía con el punto de corte en la curva ROC, y los resultados mostraron asociación significativa. No obstante, esta condición se perdió, cuando se incluyeron todas las variables, pero cuando se ajustó con plaquetas < 41 500/μL y DHL ≥ 610 U/L el resultado fue significativo (p < 0,05). Cabría considerar que el conteo elevado de GB actúa en conjunto con las variables que muestran una mayor significancia.

Los pacientes con plaquetas < 100 000/μL (51 casos) tienen más riesgo de PLT ó de GR en LCR y por lo tanto de infiltración, cuando se

efectúa su primera IT con este nivel de plaquetas<sup>22</sup>. En este estudio, no se halló asociación, por lo que se tomó el valor más inferior en la curva ROC (que coincidía con la mediana) y se obtuvo un valor de p < 0,05. El análisis multivariado confirmó la capacidad predictiva de esta variable, la misma que se incrementó a medida que se eliminaban variables que no mostraban significancia estadística.

La DHL es un indicador inespecífico de actividad tumoral<sup>23</sup>. Cuando se exploró el nivel de esta enzima (basado en los resultados de la curva ROC) y su asociación con la infiltración al SNC, se observó que existía asociación. Esta condición, se mantuvo en todos los análisis.

Cuando la primera IT se lleva a cabo, dentro del primero o segundo día de iniciado el tratamiento sistémico, la frecuencia de infiltración aumenta<sup>21,24</sup>. Al 79,4% de los pacientes, se les realizó este procedimiento, dentro de los primeros dos días y al resto en un período posterior, debido a que las condiciones clínicas contraindicaron el procedimiento. Cuando la IT, es realizada en el día 8 de inducción, la frecuencia de infiltración disminuye (2,9%)<sup>22,25</sup>. De los casos estudiados, dos fueron realizados en esta fecha y ambos fueron negativos para infiltración. Sin embargo, el análisis bivariado y multivariado no mostró significancia estadística.

El inmunofenotipo T, el cromosoma Philadelphia, la falta de anestesia general en el procedimiento de IT y la presencia de GR en el LCR, son factores con más riesgo de infiltración<sup>19</sup>. Dado la poca frecuencia de los casos no favoreció la asociación y en el análisis multivariado el peso de estas variables fue aún menor.

La infiltración al SNC es un factor de riesgo relacionado con una menor supervivencia<sup>26</sup>. La presencia de blastos en el LCR, representa una enfermedad avanzada, agresiva, asociada a translocaciones de mal pronóstico, GB elevados, inmunofenotipo T y mala respuesta al tratamiento<sup>27</sup>. En esta cohorte, la SG y SLE en pacientes con infiltración leucémica al momento del diagnóstico, fue notoriamente menor, aunque este valor no haya sido significativo posiblemente por el número de sujetos estudiados.

## Conclusión

Los factores de riesgo que mostraron asociación con infiltración por Leucemia Linfoblástica Aguda al Sistema Nervioso Central fueron el recuento inicial de GB > 10 000/μL, plaquetas < 41 500/μL y DHL ≥ 610 U/L. La supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global fue menor en los pacientes positivos, que aquellos negativos para infiltración leucémica al SNC.

El estudio presentó ciertas limitaciones que se relacionaron con el tamaño de la muestra, lo cual impidió en algunos casos, el cruce entre variables y los sesgos principalmente fueron de memoria e información, que son característicos de este tipo de diseño. Además, al no disponer de datos de la citomorfología del LCR, no se pudo comparar y establecer asociaciones con la citometría de flujo, como técnicas diagnósticas en la infiltración leucémica del SNC.

## Aprobación y consentimiento informado

Este estudio se realizó cumpliendo todas las normas éticas dadas por la Asociación Médica Mun-

dial y la Declaración de Helsinki. Contó con la autorización del Comité de Bioética del Instituto del Cáncer SOLCA-Cuenca.

## Contribución de autoría

Recopilación de datos, metodología, redacción, revisión y edición validación, diseño del manuscrito: Enmanuel Guerrero, Andrea Bastidas, Ximena Mejía, Fray Martínez.

## Conflicto de intereses

Los autores declaramos no tener conflictos de interés.

## Agradecimiento

Nuestro agradecimiento al personal que labora en el Instituto del cáncer SOLCA núcleo de Cuenca y a ANID - MILENIO - NCS2021\_013.

## Financiamiento

Este artículo fue financiado por sus autores.

## Referencias

1. Bispo JAB, Pinheiro PS, Kobetz EK. Epidemiology and etiology of leukemia and lymphoma. Cold Spring Harb Perspect Med [Internet]. 2020[Cited May 6, 2024];10(6):a034819. Available from: <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a034819>
2. Kato M. Pediatric acute lymphoblastic leukemia. 1.a ed. Singapore: Springer [Internet]. 2020 [Cited May6, 2024]. Available from: <https://doi.org/10.1007/978-981-15-0548-5>
3. Girard S, Fenneteau O, Mestrallet F, Troussard X, Lesesve JF. Recommandations pour l'analyse du liquide céphalorachidien au cours des leucémies aiguës. Annales de Biologie Clinique [Internet]. 2017[Cited May6, 2024];75(5):503-512. Available from: <https://doi.org/10.1684/abc.2017.1250>
4. Vadillo E, Dorantes-Acosta E, Pelayo R, Schnoor M. T cell acute lymphoblastic leukemia (T-ALL): New insights into the cellular origins and infiltration mechanisms common and unique among hematologic malignancies. Blood Rev [Internet]. 2018[Cited May6, 2024];32(1):36-51. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.blre.2017.08.006>
5. Jin M, An Q, Xu S. Central nervous system disease in childhood acute lymphoblastic leukemia. Minerva Pediatr [Internet]. 2019[Cited May6, 2024];71(5):470-474. Available from: <https://doi.org/10.23736/S0026-4946.16.04445-5>
6. Asco Knowledge Conquers Cancer. Leukemia - acute lymphocytic - ALL: Statistics. [Internet]. 2023 [Cited Oct13, 2023]. Available from: <https://www.cancer.net/cancer-types/leukemia-acute-lymphocytic-all/statistics>
7. Bonaventure A, Harewood R, Stiller CA, Gatta G, Clavel J, Stefan DC, et al. Worldwide comparison of survival from childhood leukaemia for 1995-2009, by subtype, age, and sex (CONCORD-2): a population-based study of individual data for 89 828 children from 198 registries in 53 countries. Lancet Haematol [Internet]. 2017[Cited Oct13, 2023];4(5):e202-e217. Available from: [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(17\)30052-2](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(17)30052-2)



8. Thastrup M, Marquart HV, Levinsen M, Grell K, Abrahamsson J, Albertsen BK, et al. Flow cytometric detection of leukemic blasts in cerebrospinal fluid predicts risk of relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia: a Nordic Society of Pediatric Hematology and Oncology study. *Leukemia* [Internet]. 2020[Cited May 6, 2024];34(2):336-346. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41375-019-0570-1>
9. Del Principe MI, Maurillo L, Buccisano F, Sconocchia G, Cefalo M, De Santis G, et al. Central nervous system involvement in adult acute lymphoblastic leukemia: diagnostic tools, prophylaxis, and therapy. *Mediterr J Hematol Infect Dis. Leukemia* [Internet]. 2014[Cited May 6, 2024];6(1): e2014075. Available from: <https://doi.org/10.4084/MJHID.2014.075>.
10. Deak D, Gorcea-Andronic N, Sas V, Teodorescu P, Constantinescu C, Iluta S, et al. A narrative review of central nervous system involvement in acute leukemias. *Ann Transl Med* [Internet]. 2021[Cited May 6, 2024];9(1):68. Available from: <https://doi.org/10.21037/atm-20-3140>
11. Thastrup M, Duguid A, Mirian C, Schmiegelow K, Halsey C. Central nervous system involvement in childhood acute lymphoblastic leukemia: challenges and solutions. *Leukemia* [Internet]. 2022[Cited May 6, 2024];36(12):2751-2768. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41375-022-01714-x>
12. Sary J, Zimmermann M, Campbell M, Castillo L, Dibar E, Donska S, et al. Intensive chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia: Results of the randomized intercontinental trial ALL IC-BFM 2002. *J Clin Oncol* [Internet]. 2014[Cited May 6, 2024];32(3):174-84. Available from: <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.48.6522>
13. Pui CH, Campana D, Pei D, Bowman WP, Sandlund JT, Kaste SC, et al. Treating childhood acute lymphoblastic leukemia without cranial irradiation. *N Engl J Med* [Internet]. 2009[Cited May 6, 2024];360(26):2730-41. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0900386>
14. Maidstone and Tunbridge Wells NHS Trust, Haematology and transfusion. Haematology reference ranges [Internet]. 2020 [Cited Oct13, 2023]. Available from: <https://www.mtw.nhs.uk/gps/pathology/haematology-and-transfusion/>
15. Lazarus HM, Richards SM, Chopra R, Litzow MR, Burnett AK, Wiernik PH, et al. Central nervous system involvement in adult acute lymphoblastic leukemia at diagnosis: results from the international ALL trial MRC UKALL XII/ECOG E2993. *Blood* [Internet]. 2006[Cited Oct13, 2023];108(2):465-72. Available from: <https://doi.org/10.1182/blood-2005-11-4666>
16. Pritchard-Jones K, Pieters R, Reaman GH, Hjorth L, Downie P, Calaminus G, et al. Sustaining innovation and improvement in the treatment of childhood cancer: lessons from high-income countries. *Lancet Oncol* [Internet]. 2013[Cited Oct13, 2023];14(3):e95-e103. Available from: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70010-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70010-X)
17. Pui CH, Thiel E. Central nervous system disease in hematologic malignancies: historical perspective and practical applications. *Semin Oncol* [Internet]. 2009[Cited Oct13, 2023];36(4 Suppl 2):S2-S16. Available from: <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2009.05.002>
18. Howard SC, Gajjar AJ, Cheng C, Kritchevsky SB, Somes GW, Harrison PL, et al. Risk factors for traumatic and bloody lumbar puncture in children with acute lymphoblastic leukemia. *JAMA* [Internet]. 2002[Cited Oct13, 2023];288(16):2001-7. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.288.16.2001>
19. Lustosa DW, de Almeida FV, Cavalcante FH, de Oliveira MV. Acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents: prognostic factors and analysis of survival. *Rev Bras Hematol Hemoter* [Internet]. 2015[Cited Oct13, 2023];37(4):223-9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bjhh.2015.03.009>
20. Pui CH, Evans WE. Treatment of acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med.* [Internet]. 2006[Cited Oct13, 2023];354(2):166-78. Available from: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra052603>
21. Pui CH, Pei D, Campana D, Bowman WP, Sandlund JT, Kaste SC, et al. Improved prognosis for older adolescents with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* [Internet]. 2011[Cited Oct13, 2023];29(4):386-91. Available from: <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.32.0325>
22. Arshad U, Jabbar N, Mansoor N, Haider M, Butt Z, Nadeem K. Central nervous system involvement in childhood acute lymphoblastic leukemia: An analysis of day-one versus day-eight lumbar punctures in remission induction therapy. *Cureus* [Internet]. 2021[Cited Oct13, 2023];13(1):e12464. Available from: <https://doi.org/10.7759/cureus.12464>
23. Kornberg A, Polliack A. Serum lactic dehydrogenase (LDH) levels in acute leukemia: marked elevations in lymphoblastic leukemia. *Blood* [Internet]. 1980[Cited Oct13, 2023];56(3):351-5. Available

from: <https://doi.org/10.1182/blood.V56.3.351.351>

24. Kong SG, Seo JH, Jun SE, Lee BK, Lim YT. Childhood acute lymphoblastic leukemia with hyperleukocytosis at presentation. *Blood Res* [Internet]. 2014[Cited Oct13, 2023];49(1):29-35. Available from: <https://doi.org/10.5045/br.2014.49.1.29>
25. Hasegawa D, Manabe A, Ohara A, Kikuchi A, Koh K, Kiyokawa N, et al. The utility of performing the initial lumbar puncture on day 8 in remission induction therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia: TCCSG L99-15 study. *Pediatr Blood Cancer* [Internet]. 2012 [Cited Oct13, 2023];58(1):23-30. Available from: <https://doi.org/10.1002/pbc.22965>
26. Brown AL, de Smith AJ, Gant VU, Yang W, Scheurer ME, Walsh KM, et al. Inherited genetic susceptibility to acute lymphoblastic leukemia in Down syndrome. *Blood* [Internet]. 2019[Cited Oct13, 2023];134(15):1227-37. Available from: <https://doi.org/10.1182/blood.2018890764>
27. Conter V, Bartram CR, Valsecchi MG, Schrauder A, Panzer-Grümayer R, Möricke A, et al. Molecular response to treatment redefines all prognostic factors in children and adolescents with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: results in 3184 patients of the AIEOP-BFM ALL 2000 study. *Blood* [Internet]. 2010[Cited Oct13, 2023];115(16):3206-14. Available from: <https://doi.org/10.1182/blood-2009-10-248146>