

11237



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO
FEDERICO GÓMEZ



ANÁLISIS DE PACIENTES DIAGNOSTICADOS CON
LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA DE ENERO
DE 1999 A DICIEMBRE DE 2002 EN EL HOSPITAL
INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ ANTES
Y DESPUÉS DE LA RECAÍDA

YRP

SUBDIRECCION DE
ENSEÑANZA

2004

TESIS

QUE PRESENTA

DRA. JUAREZ CABALLERO GLENDA LISSETTE

PARA OBTENER EL GRADO

EN PEDIATRÍA MÉDICA

Sergio Gallegos Castorena

ASESOR: DR. SERGIO GALLEGOS CASTORENA
DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA



MÉXICO, D. F.

FEBRERO 2004 *4*

RECEPCIÓN
DIVISIÓN DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Hijo mío, si recibieres mis palabras, y mis mandamientos guardares dentro de ti, Haciendo estar atento tu oído a la sabiduría; Si inclinares tu corazón a la prudencia, Si clamares a la inteligencia, Y a la prudencia dieres tu voz; Si como a la plata la buscares, Y la escudriñares como a tesoros, Entonces entenderás el temor de Jehová, Y hallarás el conocimiento de Dios.

Porque Jehová da la sabiduría, Y de su boca viene el conocimiento y la inteligencia.

El provee de sana sabiduría a los rectos; Es escudo a los que caminan rectamente.

Es el que guarda las veredas del juicio, Y preserva el camino de sus santos. Entonces entenderás justicia, juicio y equidad, y todo buen camino.

Cuando la sabiduría entrare en tu corazón, Y la ciencia fuere grata a tu alma, La discreción te guardará; Te preservará la inteligencia.

Proverbios 2: 1-11

Porque mejor es la sabiduría que las piedras preciosas; Y todo cuanto se puede desear, no es de compararse con ella.

Yo, la sabiduría, habito con la cordura, Y hallo la ciencia de los consejos.

El temor de Jehová es aborrecer el mal; La soberbia y la arrogancia, el mal camino, Y la boca perversa, aborrezco.

Conmigo está el consejo y el buen juicio; Yo soy la inteligencia; mío es el poder.

Proverbios 8: 11-14

Gracias a Dios quien me ha dado la fuerza para llegar hasta este momento. Gracias a Él por los padres que me ha dado, quiénes en todo momento me han acompañado, guiado y animado. Gracias a Él por mi hermana quien se encarga de alegrarme y ayudarme. Y finalmente gracias a Él por un angelito llamado Jonathan quien mientras estuvo con nosotros, a través de su gran amor nos inspiró a siempre seguir adelante.

Este trabajo es para ellos porque sin ellos simplemente no existiría.

ÍNDICE GENERAL

1. INTRODUCCION.....	5
2. MARCO TEORICO	8
3. ANTECEDENTES	8
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	13
5. JUSTIFICACION.....	13
6. OBJETIVOS.....	14
6.1. OBJETIVO GENERAL.....	14
6.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS.....	14
7. DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES.....	14
7.1. DATOS GENERALES	15
7.2. DESCRIPTIVOS	15
7.3 ANTECEDENTES DE LOS PADRES.....	15
7.4 OTROS ANTECEDENTES.....	15
7.5. ANÁLISIS DE LABORATORIO.....	16
7.6. RAZONES DE RIESGO.....	17
7.7 TRATAMIENTO	17
7.8. REMISIÓN.....	18
7.9. RECAÍDA	18
7.10. TRATAMIENTO RECAÍDA	18
7. 11. ESTADO ACTUAL/ÚLTIMO	18
7.12 METODOLOGÍA.....	19
8. RESULTADOS DEL ANALISIS EXPLORATORIO.....	19
8.1. ANALISIS DE RECAIDA	22
9. RESULTADOS DEL ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA	35
9.1. ANALISIS DE SUPERVIVENCIA PARA RECAIDA	35
9.2. MODELO PARA VARIABLE RESPUESTA DE MUERTE.....	39
10. DISCUSION.....	47
11. CONCLUSIONES.....	52
12. BIBLIOGRAFÍA	55

1. INTRODUCCIÓN

La leucemia se define como una proliferación anormal y descontrolada de una o más células del linaje hematopoyético. Los diferentes tipos de leucemia se clasifican de acuerdo con la duración de la enfermedad, el número de leucocitos presentes en sangre periférica y el tipo de células leucocitarias. En la población pediátrica presentan una incidencia de 30.9 casos/10⁶ niños al año siendo así la enfermedad maligna más común en la infancia^(1,2).

Históricamente se encuentra entre las primeras enfermedades que lograron ser curadas, con una quimioterapia intensiva el 95% de los niños lograrán una remisión completa y 70% son sobrevivientes a largo plazo; este avance se puede asociar a un incremento en los métodos diagnósticos, el desarrollo de una terapia mas efectiva y avances en los cuidados de soporte. A pesar de esto aun hay un número significativo de niños con recaída de leucemia con un porcentaje que oscila del 10 a 30%.

Las diferencias encontradas hasta el momento en la tasa de supervivencia y de respuesta se basan básicamente en la presentación clínica y morfológica , así como diferencias en tipo citogenético y tipo inmunológico.

El examen morfológico con una tinción de Wright-Giemsa de un aspirado de médula ósea es la piedra angular del diagnóstico de leucemia así como de la clasificación de la misma⁽³⁾.

En 1976 un grupo cooperativo internacional Franco-Americano-Británico diseñó un sistema de clasificación basado en las características morfológicas y las propiedades citoquímicas de los blastos en la médula ósea. De acuerdo con dichos criterios las leucemias linfoblásticas se clasifican en L1, L2 y L3; la mayoría de los casos de leucemia linfoblástica aguda (LLA) pertenecen al subgrupo L1⁽⁴⁾.

El desarrollo de las técnicas a mediados de los 70's condujo a la producción de gran cantidad de anticuerpos monoclonales actualmente utilizados para la clasificación de inmunofenotipo en las leucemias; así se tiene que se clasifican en linaje T (CD3+, CD7+ mas CD 5+ o CD 2+ o ambos) o linaje B(CD 19+, CD 22+). Desde inicio de los ochenta se sabe que los blastos pueden coexpresar antígenos asociados con más de un linaje⁽³⁾.

El análisis cromosomal actualmente permite el diagnóstico de cariotipo en 90% de los casos, lo cual es útil para identificar los pacientes con muy bajo o muy alto riesgo de falla; así la leucemia se puede clasificar de acuerdo al número cromosomal modal (ploidia). Se conoce una distribución bimodal con un pico mayor en los 46 cromosomas un pico menor en 55 cromosomas y un nadir en 50 cromosomas. Se conocen seis grupos: hipodiploidia (menos 45 cromosomas), diploidia (46 cromosomas), pseudodiploidia (46 cromosomas con anomalías estructurales o numéricas), hiperdiploidia (con 47 a 50 cromosomas), hiperdiploidia (con más de 50 cromosomas) y triploidia/tetraploidia (con más de 65 cromosomas)^(3,4).

Los rearrreglos específicos estructurales de los cromosomas de los blastos, especialmente las translocaciones que involucran intercambio de DNA en forma recíproca, aparentan ser los cambios clínicos y biológicos más importantes en la leucemia. El análisis molecular de arreglos cromosomales específicos ha identificado algunos genes cuyos productos proteicos son importantes en la transformación maligna y proliferación.

Algunos casos de leucemia tienen aberraciones moleculares genéticas clínicamente relevantes que no se pueden identificar a nivel de cariotipo (rearrreglos TAL 1). Además las anomalías citogenéticas idénticas (p. ej. t(1;19) pueden diferir a nivel molecular y corresponder a diferentes pronósticos y diferentes respuestas al tratamiento⁽³⁾.

La clave del tratamiento se basa en la estadificación en grupo de alto, intermedio y bajo riesgo con consiguiente ajuste terapéutico. Karon en 1973 demostró como un pequeño desequilibrio en el pronóstico entre dos grupos puede resultar en una gran diferencia en el resultado, con este reporte se inicia la utilización de variables pronósticas, con el objetivo primario de lograr que el resultado de los pacientes fuera secundario al tratamiento y no a otras variables. Así la identificación de rasgos que de manera más precisa puedan predecir la respuesta del paciente a la terapéutica es muy importante. Esta información indica cuando es posible la reducción de las dosis manteniendo en control la enfermedad o bien cuando es necesario aumentar la intensidad con fin de mejorar el resultado.

Hasta el momento un gran número de variables han surgido como indicadores pronósticos, desapareciendo poco tiempo después una vez que se mejora el tratamiento. La mayoría de los factores se refieren a características de los blastos, sin embargo algunos son factores del huésped tales como edad, raza, sexo y función renal y hepática. Los dos factores predictivos más importantes hasta el momento han sido la edad al momento del diagnóstico y la cuenta de leucocitos, especialmente al ser considerados en conjunto⁽³⁾.

Entre los subtipos inmunológicos, los casos de pre-B temprano por lo general presentan características favorables predictivas de un buen resultado (p. ej. edad entre 1 a 9 años y cuenta baja de leucocitos). Cuentas leucocitarias más altas o bien características citogenéticas desfavorables explican parcialmente el pobre pronóstico de los casos de B o T. Reportes recientes sugieren que CD 34 positivo confiere un pronóstico más favorable entre los casos de pre B y CD 10 positivo en los casos de células B⁽⁴⁾.

Muchas anomalías cromosomales influyen el tratamiento de las LLA. Las hiperdiploidias con más de 50 cromosomas se asocian a características iniciales favorables.

Diversas anomalías estructurales tienen una significancia pronóstica. Tanto el cromosoma Philadelphia t(9;22) y la t(4;11) confieren un mal pronóstico, algunos investigadores sugieren la utilización de trasplante de médula ósea al lograr la remisión en cualquiera de estas alteraciones. Aunque hay translocaciones como la dic (9;12) que se asocian con un pronóstico inusualmente favorable⁽³⁾.

Entre los últimos factores establecidos ha sido la respuesta al tratamiento inicial con esteroide, así se ha establecido un nexo entre el pronóstico y la respuesta temprana al

tratamiento inicial así como la persistencia de blastos de 7 a 15 días posterior al inicio del tratamiento se denomina resistencia a esteroides y confiere un mal pronóstico⁽⁵⁾.

El tratamiento de leucemia linfoblástica aguda es prolongado oscilando de 2 a 2.5 años y cuenta con cuatro elementos: inducción de remisión, intensificación, consolidación, presencia de afectación a nivel de sistema nervioso central (SNC) manifiesta y continuación de remisión^(3,4).

El tratamiento de inducción incluye la administración de glucocorticoide (dexametasona o prednisona), vincristina y l-asparaginasa. Se ha observado que la sustitución de dexametasona por prednisona puede reducir la incidencia de recaída a SNC. Con el tratamiento actual se logra una remisión del 98 a 99%; sin embargo aproximadamente 1 de cada 5 niños sufrirá una recaída. El sitio más común de recaída es la médula ósea, con una incidencia de recaída a SNC y testículo del 5%. El tratamiento y pronóstico de dicha recaída depende del sitio de recaída así como del tiempo previo a la presentación de la misma^(3,4).

Los protocolos mencionan la administración de dosis incrementadas de agentes utilizados previamente o bien de fármacos no utilizados con mínima resistencia cruzada. Esta modalidad denominada como consolidación o intensificación ha sido ampliamente utilizada en pacientes de alto riesgo. Entre las drogas más utilizadas se encuentran metotrexate y 6 mercaptopurina^(3,4).

Actualmente se reserva la radiación de cráneo a aquellos pacientes con presencia de blastos en líquido cefalorraquídeo o con características indicativas de alto riesgo de recaída a SNC (hiperleucocitosis, LLA tipo T con cuenta alta de leucocitos y presencia de cromosoma Philadelphia)^(3,4).

En aquellos pacientes en los cuales se ha documentado una remisión completa de 2 años y medio a 3 se decide la suspensión de ciclo de quimioterapia^(3,4).

Existen diversos protocolos utilizados para el tratamiento de recaída entre los que destacan: terapia de inducción de 35 días con daunorrubicina, vincristina y prednisona seguido de tenipósido, citosina, arabinósido y l-asparaginasa, con metotrexate, hidrocortisona y ara-c intratecal, con mantenimiento de dos años, se logra un buen porcentaje de reinducción y remisión. Existe otro protocolo con utilización de cuatro drogas de inducción a la remisión con prednisona, vincristina, l-asparaginasa y daunorrubicina seguida por consolidación con ciclofosfamida, citarabina, 6-mercaptopurina y metotrexate intratecal con un rango de remisión de 92%. Además se puede lograr inducción con idaurubicina, vincristina, daunorrubicina, asparaginasa con triple esquema de quimioterapia intratecal. La terapia de consolidación y reconsolidación se logra con altas dosis de citarabina, etopósido y asparaginasa. La terapia de mantenimiento con ciclos de altas / bajas dosis de citarabina seguida por etopósido y asparaginasa y pulsos de vincristina, dexametasona con una inducción a la remisión del 95%^(3,4).

2. MARCO TEORICO

La remisión completa se define como la restauración de la hematopoyesis normal con una fracción de células blásticas menor del 5% en el examen de microscopia de luz en médula ósea. Así se ha observado que la respuesta inicial a la inducción a la remisión es uno de los factores pronósticos más importantes; los pacientes que responden lentamente tienen un alto riesgo de recaída mientras que aquellos que no logran remisión completa a las 4 a 6 semanas tienen un pronóstico particularmente malo.

La duración de la remisión inicial es una de las variables más importantes en determinar el resultado de la terapéutica así se define como:

- Recaída muy temprana se define como la que ocurre durante los primeros 6 meses de iniciado el tratamiento.
- Recaída temprana se define como aquella que se presenta de los 6 meses de iniciado el tratamiento hasta los 6 meses de finalizado el mismo.
- Recaída tardía se define como aquella que se presenta después de los 6 meses de finalizado el tratamiento.

El sitio o sitios involucrados en la recaída también presentan importancia así se define como recaída aislada a médula ósea como la presencia de más de 25% de blastos en la médula ósea sin evidencia de leucemia en sitios extramedulares principalmente sistema nervioso central o testículo.

Recaída aislada extramedular se define como manifestaciones clínicas de leucemia y menos del 5% de infiltración a médula ósea.

3. ANTECEDENTES

Dos tercios de las leucemias diagnosticadas son en niños menores de 15 años de edad. La LLA de precursor B es la leucemia más común y tiene un pico de incidencia de los 2 a los 10 años ⁽²⁾.

Existen una gran variedad de alteraciones cromosómicas. La literatura reporta que los pacientes con un número mayor de cromosomas representan un cuarto de los pacientes con LLA los cuales tienen una buena respuesta al tratamiento. Se encuentran con mayor predominancia en leucemia pre B y se asocian con factores pronósticos positivos, incluyendo la expresión de CD10, cuentas leucocitarias bajas, bajos niveles de deshidrogenasa láctica y edad entre 2 a 10 años ⁽⁵⁾.

La pseudodiploidia es el subgrupo citogenético más grande en la LLA que se asocia con niveles de deshidrogenasa láctica elevada y cuenta de leucocitos elevada. Actualmente el

pronóstico de estos pacientes previamente muy pobre ha mejorado importantemente debido a modificaciones en quimioterapia⁽⁵⁾.

La hipodiploidia afecta del 3 a 9% de los pacientes, se asocia importantemente con translocaciones cromosomales⁽⁵⁾.

La hiperdiploidia se presenta en 15% de los niños y se relaciona con un pronóstico intermedio⁽⁵⁾.

La casi triploidia o tetraploidia se presentan en 1% de los casos de LLA. Las casi tetraploidia se asocian con inmunofenotipo T (47%) y ocurren en niños con mayor edad al diagnóstico, se piensa se asocian con un pobre pronóstico⁽⁵⁾.

En cuanto a inmunofenotipo se ha observado que aproximadamente 15% de los casos se clasifican como LLA de células T. Los rasgos que se asocian con este tipo son: género masculino, mayor edad, elevada cuenta de leucocitos, presencia de masa mediastinal, cariotipo anormal, marcado de superficie CD 3, falta de expresión de CD 10 e infiltración a sistema nervioso central. Los niños con leucemia tipo T tienen un peor pronóstico que aquéllos con LLA pre B⁽⁶⁾.

La leucemia tipo B representan 2% de los casos de leucemia infantil⁽⁶⁾.

Los lactantes son un grupo de edad que siempre se ha asociado con un mal pronóstico. A mediados de los 70's el tiempo libre de enfermedad a 5 años en niños mayores se calculaba del 50%, sin embargo los lactantes continuaban teniendo un pobre pronóstico. La leucemia en lactantes representa el 5% de los casos de leucemia en niños y se caracteriza por una cuenta de leucocitos muy alta, enfermedad extramedular, inmunofenotipos inmaduros y translocaciones que involucran el gen MLL en el cromosoma 11q23. Borkhart y col reportan un 61% de frecuencia del arreglo 11q23/MLL en leucemias en lactantes^(7,8).

Se han detectado hasta el momento anomalías cromosomales en 80 a 90% de los casos de LLA. Las alteraciones genéticas más comunes son: el gen de fusión TEL/AML 1 creado por la translocación cromosomal t(12;21). El gen TEL/AML 1 se detecta en 30% de los casos. Las otras alteraciones genéticas son: hiperploidias en 25% de los casos, translocación t(4;11) denominado gen de fusión MLL-AF4 en 5% de los casos y el otro 40% representan alteraciones diversas. La translocación t(9;22) resulta en la expresión de la proteína de fusión BCR/ ABL y se detecta en 2 a 6% de los casos. Este subgrupo denominado cromosoma Philadelphia el cual se considera como un marcador molecular asociada con un riesgo particularmente alto de recaída en tratamiento⁽⁹⁾.

Las características asociadas con esta translocación son una mayor edad al momento de presentación, una cuenta de leucocitos mayor, una morfología FAB 2 y una alta incidencia de infiltración a SNC⁽⁹⁾.

Hay rearrreglos que dependiendo de la edad confieren cierto tipo de riesgo así el rearrreglo genético 11q23/MLL se encuentra presente en hasta 75% de los casos de leucemia del lactante. La t(4;11) con fusión MLL-AF4 es por mucho el subtipo más prevalente de

rearreglo 11q23/MLL. Hasta el momento C H Pui ha reportado que en los niños menores de 1 año este rearreglo confiere un pobre pronóstico; mientras que en los pacientes mayores las translocaciones (4;11) y (9;11) confieren peor pronóstico que los rearreglos 11q23. Además se observó que la cuenta de leucocitos tiene un impacto marginal pronóstico en infantes con translocación (4;11) ^(7,8).

La sensibilidad a los glucocorticoides es un factor pronóstico mayor. En los protocolos Berlín –Frankfurt-Munster (BFM) la cuenta de blastos después de 7 días de monoterapia con prednisona (incluyendo una dosis intratecal de metotrexate) se demostró como un factor pronóstico fuerte e independiente. Los subgrupos con un pobre pronóstico como los lactantes, los pacientes con células T y pacientes con cromosoma Philadelphia muestran una pobre respuesta a la prednisona ⁽¹⁰⁾.

La recaída de leucemia se ha reportado en un 30%. El resultado de la misma es inaceptable para los pacientes, especialmente con recaída a médula ósea. Buchan y col en el Pediatric Oncology Group reportan solo 22 sobrevivientes del 25% que presentaron segunda recaída a médula ósea durante los seis meses posteriores al inicio del tratamiento ⁽¹¹⁾.

Gaynon y col. reportaron en un estudio realizado en 1997 donde se estudiaron 1144 recaídas en pacientes de 1983 a 1989 un 59% de recaída a médula ósea, 20% recaída a sistema nervioso central, 10% a testículo y 11% con recaída combinada; sólo 1.9% de las recaídas fueron a otro sitio ajeno a médula ósea, sistema nervioso central o testículo siendo los sitios más comunes: nódulos linfáticos y/o mediastino, ojo y hueso ⁽¹¹⁾.

De las características clínicas una cuenta inicial de leucocitos menor de 50 000 fue el factor pronóstico más importante de supervivencia a largo plazo después de presentar recaída ⁽¹¹⁾.

El segundo factor más importante fue el tiempo transcurrido previo a la recaída. El tiempo promedio para presentar recaída aislada a médula ósea fue de 26 meses con una supervivencia a 6 años de 20% ⁽¹¹⁾.

Los pacientes con una recaída a médula ósea menor de 18 meses tuvieron un riesgo relativo de muerte 4.5 veces mayor que los pacientes con recaída a médula ósea después de 3 años del diagnóstico. El tiempo promedio para recaída combinada fue de 33 meses. Menos del 10% de los pacientes con recaída aislada o combinada dentro de los 3 años posteriores al diagnóstico sobrevivieron 6 años ⁽¹¹⁾.

El tiempo de recaída promedio a sistema nervioso central fue de 19 meses. La supervivencia a 6 años fue de 48%. El período de riesgo de recaída a sistema nervioso central parece ser más limitado que el necesario para recaída a médula ósea o a testículo. Los pacientes con recaída en los primeros 18 meses después del diagnóstico tuvieron un riesgo relativo de muerte 2.8 mayor que el resto de los pacientes. Los pacientes que recibieron radiación a sistema nervioso central presintomática tuvieron 1.3 veces mayor riesgo de muerte que los que no la recibieron ⁽¹¹⁾.

El tiempo de recaída a testículo fue mayor a 36 meses posteriores al diagnóstico con una supervivencia a 6 años del 70%. Los pacientes con recaída en los primeros 18 meses del

diagnóstico tuvieron un riesgo relativo de muerte 3.4 veces mayor que los que presentan recaída después de 3 años con una supervivencia a 6 años del 81%.

Sólo 33% de los pacientes con recaída testicular mueren durante los primeros 6 años de la recaída mientras que 50% de los pacientes con recaída aislada a médula ósea mueren⁽¹¹⁾.

Se observó que en cada sitio, a mayor tiempo transcurrido previo a la recaída hay una mejoría en la supervivencia después de recaída.

En cuanto al tratamiento éste va a variar en relación con sitio de recaída y protocolo utilizado.

Finklestein y col reportaron que la supervivencia a los 5 años posterior a recaída testicular fue de 47% con una evento libre de enfermedad del 43%, el esquema de tratamiento fue el protocolo BFM modificado o el New York modificado más radiación local. Se describen que los sitios de nueva recaída fueron médula ósea en 28 de 55 pacientes, sistema nervioso central en 4 de 55 pacientes y testículo en 1 de 55 pacientes⁽¹²⁾.

Culbert y col. describen el protocolo 7834 que consisten en administración de radioterapia al sitio local de recaída, inducción a la remisión con vincristina, doxorubicina y prednisona (VAP), terapia de continuación con triple terapia intratecal y régimen de 6 tioguanina y citarabina alternando con vincristina, prednisona, ciclofosfamida y citarabina. 32 de los 39 niños con involucro de médula ósea lograron remisión completa, 19 de 20 niños con recaída testicular lograron remisión completa y 34 de 36 niños con involucro de sistema nervioso central lograron remisión completa⁽¹³⁾.

Malke y colaboradores reportaron una modificación del protocolo BFM modificado en el cual los pacientes recibieron dosis intermedias de metrotexate, con dosis de mantenimiento de tioguanina y metrotexate intravenoso dos veces por semana. El rango de remisión fue de 86% en niños con recaída a médula ósea después de 6 meses de iniciado el tratamiento. En el caso de recaída extramedular aislada se observó un 93% de remisión con un tiempo libre de evento (SLE) a los 4 años fue de 0.28 ± 0.13 ⁽¹⁴⁾.

Giona F y col reportaron en el estudio de ALL R-87 un estudio de 73 niños con recaída a los 30 meses después de lograr la remisión completa, se utiliza un esquema de inducción a la remisión con dosis intermedias de citarabina mas idaurubicina mas prednisona después una terapia de consolidación mas trasplante de médula ósea, se observa que 35 de los 73 niños lograron una remisión completa (75.3%), 15 de 73 (20.6%) no respondieron y 3 de 73 murieron durante la inducción. El porcentaje de respuesta fue significativamente mayor cuando la duración de la remisión completa fue mayor o igual a 12 meses y para los que tenían leucocitos menores de 20 000. El análisis demostró que una edad menor a 10 años e inmunofenotipo B influía favorablemente en el tiempo estimado libre de enfermedad⁽¹⁵⁾.

Belasco J y col reportan otro esquema de terapia de inducción con 35 días de daunorubicina, vincristina y prednisona seguido por tenipósido, citosina, arabinósido, ara C y I asparaginasa con utilización de metrotexate intratecal, hidrocortisona y ara C se logra una remisión completa en 23 de 27 pacientes con un SLE de 0.4.

Joan B y col reportaron en el año 2000 un esquema de quimioterapia con inducción a la consolidación con vincristina, prednisona, daunorrubicina, VP 16, aracitosina, arabinósido y l asparaginasa con reinducción con vincristina, prednisona, daunorrubicina (dosis acumulada de 345 mgmg2) después continuar con ciclofosfamida, VP 16, ara C y asparaginasa con utilización de quimioterapia intratecal con metotrexate mas hidrocortisona más ara C; además de utilización de 1800 cGy de irradiación craneoespinal hipo fracciona. Se logra una remisión en 21 de 23 pacientes con un SLE de 10 años del 50% en pacientes con recaída menor de 26 meses, con un SLE de 100% en pacientes con recaída posterior a dicho período⁽¹⁶⁾.

Gunter Henzo y col en un reporte del ALL REZ BFM del 85 reportan un esquema de quimioterapia formada por inducción con prednisona, vincristina, citabarina y l asparaginasa con reinducción con prednisona, mercaptopurina, vincristina, metotrexate intravenoso, metotrexate intratecal, citabarina, tenipósido y l asparaginasa, con una segunda reinducción con dexametasona, tioguanina, vincristina, metotrexate intravenoso, metotrexate intratecal, ifosfamida, daunorrubicina. Además se utiliza radioterapia a sistema nervioso central con 24 cGy en pacientes no radiados previamente. En el caso de ser recaída testicular unilateral se realizaba remoción quirúrgica si el testículo contralateral estaba libre se iniciaba con radioterapia a 18 Gy si se encontraba involucrado se administraban 24 Gy. El tratamiento de mantenimiento se aplicaba con tioguanina oral y metotrexate dos veces a la semana. Con una duración total de 2 años si había recaída a médula ósea y de un año si el sitio de recaída era extramedular. Al final del primer año se administró triple terapia intratecal. El 71 sufrieron recaída nuevamente y 63 murieron. El SLE fue de 0.31 +_ 4 a los 6 años. La probabilidad de permanecer en remisión hematológica a los 5 años es mayor del 50% en pacientes con recaída tardía a médula ósea; el mayor número de recaídas a sistema nervioso central ocurren de los 18 a los 24 meses después de lograr la remisión completa. Los factores pronósticos fueron tiempo y sitio de la primer recaída así como fenotipo T⁽¹⁷⁾.

Por otro lado Ann. M Lochev y col describieron una serie de 21 pacientes con recaída aislada o combinada a médula ósea se administró protocolo CHP 540: con inducción (vincristina, idaurubicina, l-aspar y dexametasona), consolidación (citabarina, etopósido, l aspar, metotrexate, dexametasona, vincristina), un segundo esquema de mantenimiento (citabarina en 3 hrs de infusión, etopósido, l aspar, metotrexate intravenosa, dexametasona, vincristina intravenosa); se logra una remisión de 95% con un SLE de 75% con media de 49 meses. Recibieron además terapia intratecal con radiación craneal para recaída a sistema nervioso central y médula ósea con 1800 cGy al eje craneal y 600 cGy a la médula. Los factores determinantes más importantes del resultado fueron la duración de la remisión inicial y el sitio de recaída. El mejor pronóstico es para los pacientes con recaída extramedular después de 36 meses de lograda la remisión completa. Hay un 20% de sobrevida en recaída hematológica y 48 % de sobrevida con recaída a sistema nervioso central⁽¹⁸⁾.

La evolución clonal del diagnóstico a la recaída ocurre frecuentemente, ésta se presenta mayormente en pacientes que presentaron una clona anormal al momento del diagnóstico, o bien fueron tratados intensivamente o bien tuvieron un largo período de remisión. Se ha

observado que el tiempo promedio de supervivencia posterior a la recaída es mayor en aquellos que no presentaron una anomalía clonal ya sea al momento del diagnóstico o bien en la recaída⁽⁴⁾

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuáles son los factores pronósticos, el tiempo y el sitio de recaída de los pacientes diagnosticados con recaída de leucemia linfoblástica aguda documentada de 1999 a 2002 en Hospital Infantil de México?

¿Cuál ha sido la terapéutica empleada y el resultado de la misma en el tratamiento de recaída de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda de 1999 a 2002 en el Hospital Infantil de México?

5. JUSTIFICACION

La leucemia linfoblástica aguda es la enfermedad maligna más frecuente en la infancia.

Hasta el momento existen muy pocos reportes en nuestro país que mencionen las características de la población oncológica mexicana así como el comportamiento de variables ya descritas en la literatura mundial en dicha población. Asimismo es muy importante determinar el verdadero valor pronóstico de las mismas en la población de un país subdesarrollado como el nuestro.

Las tasas de curación han presentado un aumento sustancial sin embargo persiste el problema de la recaída presentándose en uno de cada cinco casos según reportes de la literatura; es importante mencionar que hay ciertos tipos de recaída con un funesto pronóstico razón por la cual es importante conocer el porcentaje de recaídas, los sitios de recaída, el tratamiento utilizado así como los resultados obtenidos hasta el momento en el Hospital Infantil de México, el cual es uno de los centros de referencia oncológico más importante del país; con dicha información se podrá orientar la terapéutica hasta ahora empleada en el tratamiento de las recaídas de leucemia en la población infantil mexicana con fin de mejorar el pronóstico de vida de dichos pacientes.

6. OBJETIVOS

6.1. OBJETIVO GENERAL

Analizar las características de los pacientes que fueron diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda en Hospital Infantil de México en el periodo comprendido de 1999 a 2002.

6.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS

- a. Descripción de características generales de los pacientes diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda en periodo comprendido de 1999 a 2002 en Hospital Infantil de México.
- b. Análisis de los factores pronósticos de riesgo para presentar recaída en pacientes con leucemia linfoblástica aguda en Hospital Infantil de México.
- c. Estimación de los tiempos de supervivencia a recaída en un periodo de tres años en pacientes con leucemia linfoblástica aguda .
- d. Análisis de la frecuencia, sitios de recaída y tiempos de recaída en pacientes diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda en Hospital Infantil de México.
- e. Análisis de la significancia estadística de la terapéutica empleada en el Hospital Infantil de México para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda.
- f. Análisis de los factores pronósticos de riesgo para muerte en pacientes con recaída de leucemia linfoblástica aguda en Hospital Infantil de México.
- g. Estimación de los tiempos de supervivencia a muerte en un periodo de dos años en pacientes con leucemia linfoblástica aguda.
- h. Análisis de la efectividad de los protocolos utilizados en el tratamiento de recaídas en pacientes del Hospital Infantil de México.

7. DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES

Las variables que se analizarán en el presente trabajo se pueden clasificar según:

7.1. DATOS GENERALES

REGISTRO. Es una variable cuantitativa que representa el número de expediente del paciente. Se ocupa como variable de control e identificación.

APELLIDO PATERNO, MATERNO y NOMBRE(S). Son variables cualitativas nominales.

7.2. DESCRIPTIVOS

EDAD. Es una variable cuantitativa de razón y representa el número de años cumplidos del paciente.

GÉNERO. Es una variable cualitativa nominal categorizada como masculino- femenino.

PESO. Es una variable cuantitativa de razón medida en kilogramos.

TALLA. Es una variable cuantitativa de razón cuya unidad de medida son los centímetros.

GESTA. Es una variable cuantitativa de razón que representa el número de hijo en la familia.

7.3 ANTECEDENTES DE LOS PADRES

EDAD MADRE y EDAD PADRE. Variables cuantitativas de razón con el número de años cumplidos de los padres a la fecha del diagnóstico de LLA.

ANTECEDENTES DE MADRE- PADRE. Variables cualitativas nominales donde se recaba información sobre el historial médico de los padres del paciente a la fecha de diagnóstico. Se introducen tabaquismo, alcoholismo y toxicomanías positivas.

ANTECEDENTE DE ABORTOS. Es una variable cualitativa nominal sobre la presencia de abortos previos de la madre del paciente.

7.4 OTROS ANTECEDENTES

ANTECEDENTE PERINATALES DEL PACIENTE. Variable cualitativa nominal donde se representan información perinatal del paciente como ser producto pretérmino o embarazo gemelar.

ANTECEDENTE DE LEUCEMIA EN LOS FAMILIARES. Es una variable cualitativa nominal sobre antecedentes heredofamiliares en relación a padecimientos hasta segundo grado.

ANTECEDENTE DE EXPOSICIÓN. Variable cualitativa nominal representando la exposición del paciente o de sus familiares directos a fumigantes, contacto industrial de cualquier tipo, aves de corral o trabajo en campo.

7.5. ANÁLISIS DE LABORATORIO

Estas variables son cuantitativas de razón y miden niveles de los pacientes, a continuación se enlistan:

Hemoglobina
Hematocrito
Plaquetas
Leucocitos
Eosinófilos
Monocitos
Basófilos
Blastos
DHL
Ácido Úrico
Urea
Creatinina
Albúmina

También se recabó información sobre anticuerpos monoclonales, que son:

CD2
CD3
CD4
CD5
CD7
CD8
CD10
CD11
CD13
CD15
CD19
CD20
CD22
CD33
CD34
CD38
CD45
cIg
SIg
Kappa

Lambda
HLAdr

7.6. RAZONES DE RIESGO

Dentro de las variables para determinar el riesgo del paciente están:

RIESGO EDAD. En esta variable se incluye información sobre la edad del paciente, resaltando si es menor de 1 año, de 1 año a 10 años o mayor de 10 años.

RIESGO LEUCOCITOS. En esta variable se clasifica según la cuenta de leucocitos en sangre, si se encuentra en el intervalo 50 000 a 100 000 se considera leucocitosis y si tiene una cuenta mayor a 100 000 se considera hiperleucocitosis.

RIESGO CROMOSOMA PHILADELPHIA. En esta variable se resalta el hecho de presentar cromosoma Philadelphia o no.

RIESGO TRANSLOCACIÓN. En esta variable se menciona la presencia de alteración genética.

RIESGO INMUNOFENOTIPO. En esta variable se conserva la información sobre el inmunofenotipo de las células del paciente, puede ser PRE B, B, T, o BIFENOTÍPICA.

RIESGO INFILTRACIÓN. En esta variable se describe el lugar de infiltración de la leucemia, en caso de presentar alguna puede haber infiltración a: sistema nervioso central, mediastino, testículo, hueso, piel y cualquier combinación de los anteriores.

RIESGO DIPLOIDIAS. En esta variable se describe si presenta alguna alteración cromosómica.

7.7 TRATAMIENTO

PROTOCOLO XIII. Se indica si recibió el tratamiento conocido como PROTOCOLO XIII o no y las semanas que recibió del mismo.

QUIMIOTERAPIA INTRATECAL. Se describe si el paciente recibió quimioterapia intratecal de forma mensual o bimensual.

RADIOTERAPIA. Se expresa si se administró radioterapia o no.

TRANSPLANTE DE MÉDULA ÓSEA. Se indica si el paciente fue sometido a trasplante de médula ósea o no.

RETRASO QUIMIOTERAPIA. Se representa si el paciente tuvo retrasos mayores a un mes en la administración de la quimioterapia en cualquier momento del tratamiento.

7.8. REMISIÓN

DÍAS REMISIÓN. Es una variable cuantitativa de razón que indica el tiempo, en días, en el que el paciente alcanzó la remisión a partir de la fecha de diagnóstico de LLA.

7.9. RECAÍDA

DÍAS RECAÍDA. Es una variable cuantitativa de razón que representa el número de días que pasaron a partir de la fecha de remisión hasta la fecha de recaída, cuando ésta ocurrió.

SITIO DE RECAIDA. Sitio en el cual se localiza la recaída presentándose en : médula ósea, sistema nervioso central, testículo u otro sitio.

7.10. TRATAMIENTO RECAÍDA

PROTOCOLO XIII RECAÍDA. Indica si el paciente recibió PROTOCOLO XIII después de alcanzar la remisión en la recaída.

SEMANAS RECAÍDA. Describe el número de semanas que se le administraron al paciente de Protocolo XIII en la recaída.

RADIOTERAPIA. Indica si se le administró radioterapia al paciente después de haber presentado recaída.

7. 11. ESTADO ACTUAL/ÚLTIMO

ESTADO. Indica el estado del paciente en su última consulta registrada, éste puede ser:

Vivo sin actividad tumoral

Vivo con actividad tumoral

Abandono sin actividad tumoral

Abandono con actividad tumoral

Muerto sin actividad tumoral

Muerto con actividad tumoral

7.12 METODOLOGÍA

En el Análisis Exploratorio se realizó un análisis descriptivo de todas las variables de la base de datos. Se describen medidas de tendencia central y dispersión como la media y la desviación estándar, así como, medidas de l mínimo y máximo.

El Análisis de Supervivencia se enfoca en estudiar los “tiempos de fallo” en un grupo o grupos de individuos. Lo que distingue el análisis de supervivencia de otros campos, es la posibilidad de que algunos individuos no sean observados por el total de tiempo de fallo, es decir, la presencia de datos censurados.

El estimador Kaplan-Meier de la curva de supervivencia es uno de los estimadores más populares en el análisis de supervivencia. El modelo de Riesgo Proporcionales de Cox ha sido el más ampliamente usado en el análisis de supervivencia en presencia de covariables explicativas.

Ambos estimadores arriba mencionados fueron utilizados para el presente trabajo.

Además, se utilizó la prueba de Cociente de Verosimilitudes para la significancia de las covariables para las distintas variables respuesta.

8. RESULTADOS DEL ANALISIS EXPLORATORIO

Se obtuvieron los siguientes resultados después de realizar un análisis exploratorio de datos.

En la muestra, los 194 pacientes tienen en promedio 6.6 años de edad con una desviación estándar de 3.9; el paciente de menor edad tiene 40 días de vida y la edad máxima es de 16 años, como se muestra en la figura 8.1.

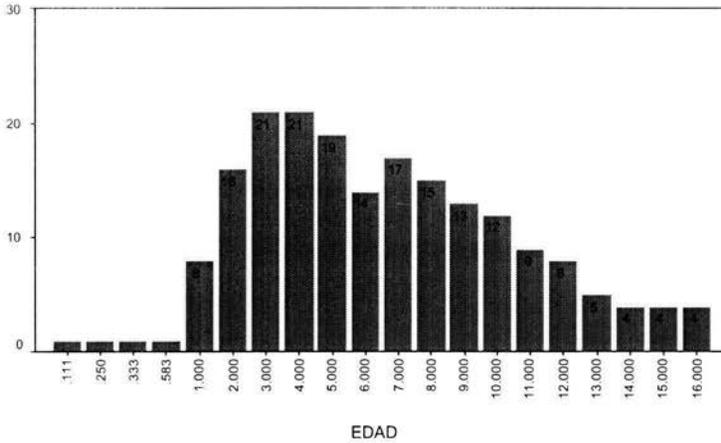


Fig.8.1. Histograma de la variable EDAD

En lo que se refiere a la variable género, se cuenta con 130 hombres y 64 mujeres.

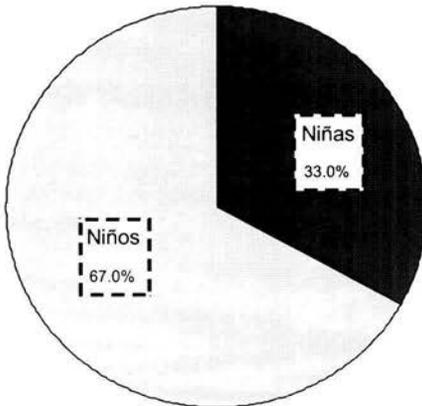


Fig 8.2. Distribución de la muestra por GÉNERO

De los varones, la media de edad es de 6.8 años con una desviación de 4.14 ; en lo que se refiere a las niñas, la media es de 6.15 años y una desviación de 3.3.

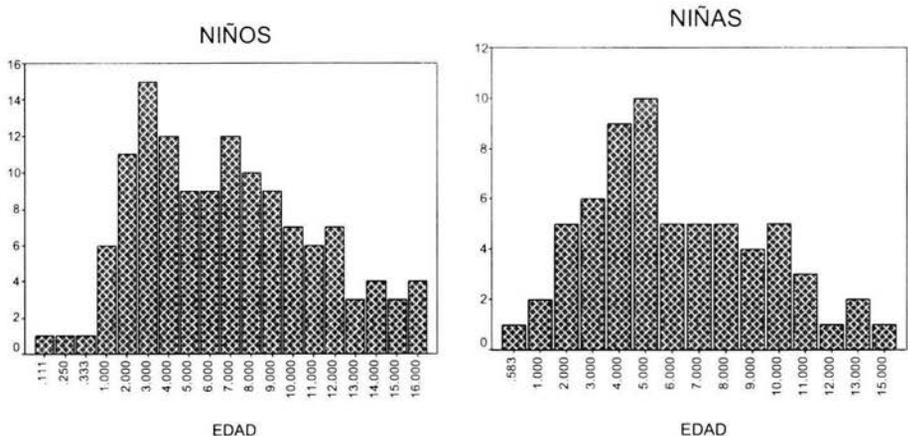


Fig 8.3. Distribución de la EDAD según GÉNERO

En lo que se refiere a la variable sobre el número de gesta del paciente, se observa que el 37% son el primer hijo y el 11% corresponde al 5° hijo o mayor. Esto se observa más claramente en la siguiente gráfica,

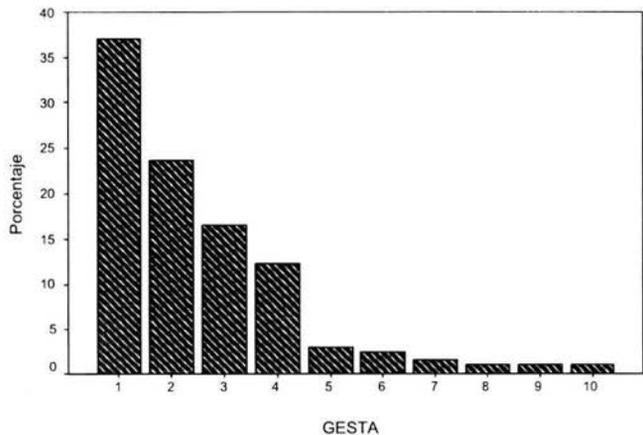


Fig 8.4 Distribución según el Número de Gesta.

Cabe resaltar que sobre las enfermedades de los padres, se tiene que en el caso de la madre sólo el 2.6% tienen problemas de alcoholismo o tabaquismo. En el caso del padre, se encontró que el 22.8% tiene como enfermedad el alcoholismo, tabaquismo o ambas y el 1.6% es fármaco dependiente.

En el análisis de los antecedentes 3.3% de los paciente ha estado expuesto a fumigantes, el 7.1% ha tenido algún tipo de contacto industrial y el 4.9% ha convivido con animales de corral o actividades de campo.

Asimismo, el 4.3% presenta algún antecedente de abortos previos de la madre, ya sean naturales o provocados. El 7.6% tiene algún familiar con historial médico de leucemia en segundo grado y el 4.3% tiene diagnóstico de otra enfermedad o presenta alguna condición especial como ser producto pretérmino o embarazo gemelar.

En lo concerniente a los factores de riesgo, se encontró que el 24.5% presenta riesgo por edad menor a 2 años o mayor a 10; el 27.7% presenta alteración en el número de leucocitos en sangre (mayor a 50 000). El 22.8% de los pacientes tiene cromosoma Philadelphia, y el 13.6% tiene alguna otra translocación.

En relación a morfología de las leucemias, se observó un predominio de L1 del 78% seguida por L2 en 28.87% y L3 en 0.52%

MORFOLOGÍA		
	Número	%
L1	137	70.62
L2	56	28.87
L3	1	0.52

Fig 8.5. Morfología de leucemias al diagnóstico.

Analizando el inmunofenotipo el 5.6% tiene células B, el 24% tiene células T y el 6% es bifenotípica y el resto son inmunofenotipo pre B (75%).

El 9.8% presenta infiltración al momento del diagnóstico (SNC, piel, testículo o hueso).

El 63% de los pacientes recibió Protocolo XIII, lo cual implica que este mismo número se le consideró como de alto riesgo.

8.1. DESCRIPCIÓN DE RECAIDAS

Hablando de las recaídas se tiene que el 22.2 %, es decir 43 de los 194 pacientes, tuvo recaída.

De los 43 pacientes que recayeron, 30 (69.8%) presentaron recaída a médula ósea, 8 (18.6%) a sistema nervioso central, 1 (2.3%) a testículo, 3 (1.5%) a médula ósea y sistema nervioso central, y 1 (2.3) a médula ósea, testículo y piel.

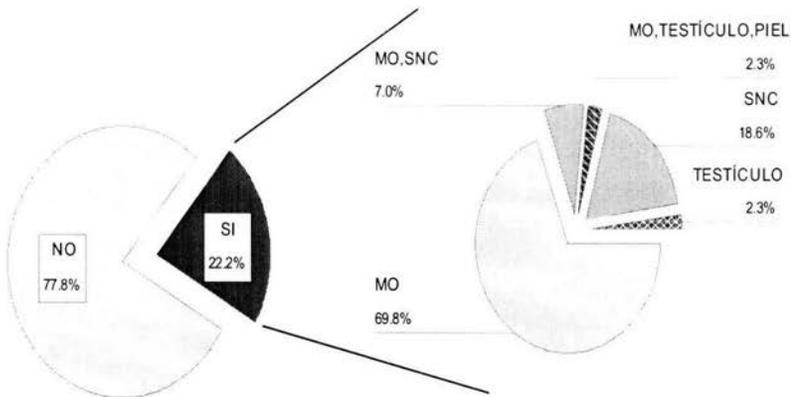


Fig 8.6. Porcentaje de recaídas y de los sitios de recaída

En lo que se refiere al género de los pacientes que presentaron recaída, se encontró que el 23% son niñas y el 77% niños, como se muestra en la siguiente gráfica.

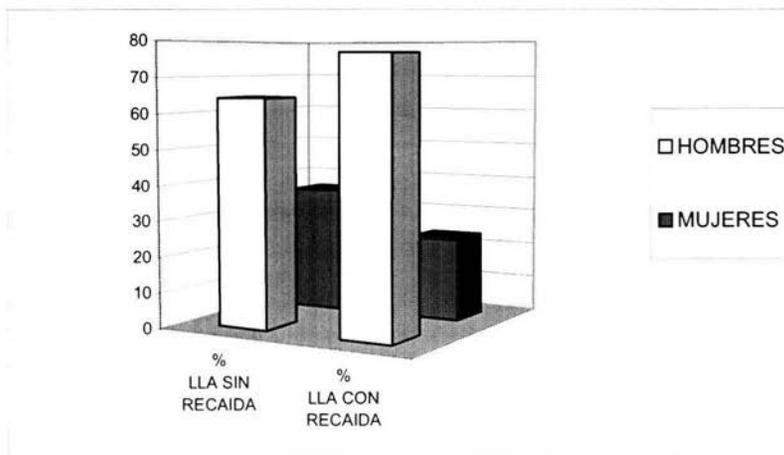


Fig. 8.7. Distribución del género para pacientes que presentaron recaída

Haciendo referencia a las edades de los pacientes que presentaron recaída, se tiene que el porcentaje en los extremos es mayor que para los que no recayeron, como se muestra en la fig 8.8.

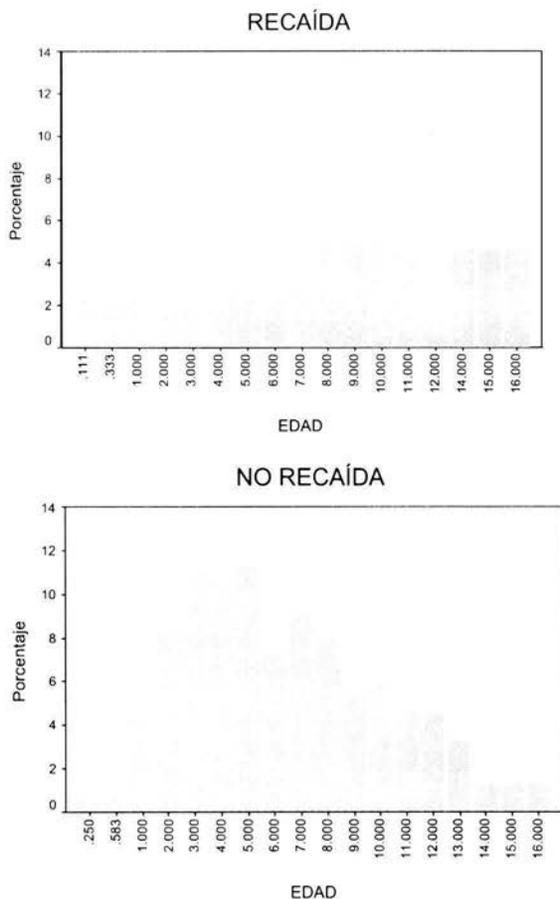


Fig. 8.8. Distribución de la edad para pacientes que tuvieron recaída para los que no recayeron.

En relación al inmunofenotipo se observó que cuando se comparan los porcentajes en relación con el total de recaídas (43 casos) se observa que la bifenotípica corresponde al 7% de recaídas (3 casos de 43), el inmunofenotipo pre B 73% (31 de 43 casos), inmunofenotipo B 4.3%(2 de 43 casos) y el inmunofenotipo T 16% (7 de 43 casos).

Al analizar el porcentaje de recaída dentro de cada inmunofenotipo se obtiene que las bifenotípicas recayeron un 27% (3 casos de un total de 11), el tipo T recaer un 29% (7 casos de 17), el tipo B recaer 19% (2 de 9 casos) y el tipo pre B recaer 20% (20 de 79 casos). Así

se observa que el tipo T es el que mas recae, seguido por la bifenotípica, siendo el tipo B el que presenta menor porcentaje de recaídas. Fig 8.9.



Fig 8.9. Distribución de inmunofenotipo en pacientes sin y con recaída.

En relación a morfología de las leucemias para el total de recaídas las L1 representan el 69.7% de las mismas, mientras que las L2 representa el 30.23%, no se observaron recaídas en el grupo L3.

Al analizar la morfología por grupo se observó que el porcentaje de recaída es mayor en el grupo de L2 (23% que representa 30 casos de 137) comparado con el de L1 (21% que representa 13 casos de 56). Fig 8.10.

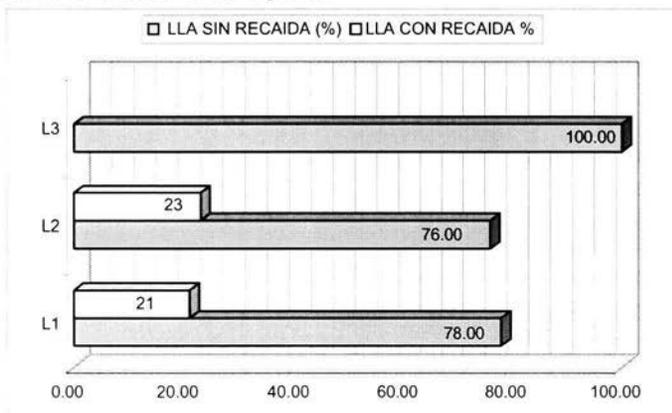


Fig 8.10. Distribución de morfología en pacientes que no tuvieron recaída comparados con los que si tuvieron recaída.

En el análisis de las translocaciones se observó que 58.14% de los casos no presentaron alguna translocación, el 34.88% de las recaídas presentaron translocación 9;22 y el 6.98% presentaron t 12;21.

Al estudiar los grupos de translocaciones se observó que la t(9;22) presentó un 31.25% de recaída (15 de 33 casos), la translocación t12;21 presentó un porcentaje de 30% (3 casos de 10) y 20.33% de los pacientes sin translocación presentó recaída (25 casos de 123). Las translocaciones 4;11 y 1;19 no presentaron recaídas. Fig 8.11.

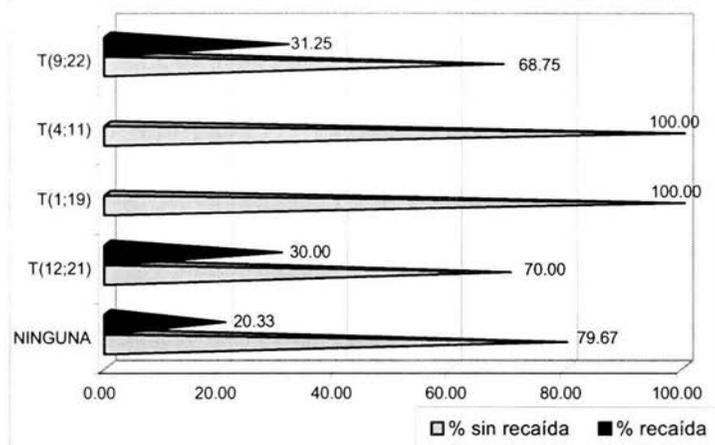


Fig 8. 11. Distribución de translocaciones en pacientes que no presentaron y que sí presentaron recaída.

En relación con los valores de laboratorio la hemoglobina al momento del diagnóstico en relación con los pacientes que no recaen fue menor (7.18 ± 2.69) comparada con la que presentan los pacientes que recaen (7.66 ± 2.70).

Los niveles de plaquetas fueron mayores en los pacientes que recayeron (98950 ± 118453 vs. 70495.65 ± 91226.51).

En cuanto a la cuenta de leucocitos los pacientes con recaída presentaron niveles más altos de los mismos (121293 ± 188230 vs. 54206.94 ± 90112.05).

El porcentaje de blastos detectados en el aspirado de médula ósea al momento del diagnóstico en los pacientes sin recaída fue de 89.42 ± 14.52 comparado con los pacientes con recaída que presentaron 89.63 ± 12.50 .

Los niveles reportados de ácido úrico en los pacientes sin recaída fueron de 5.76 ± 3.29 comparados con los niveles de pacientes con recaída de 6.22 ± 3.91 .

En relación a las pruebas de funcionamiento renal se observó que los pacientes sin recaída presentaron niveles de urea de 30.14 ± 13.95 comparado con los pacientes con recaída que

presentaron 29.10 ± 15.06 . Los valores de creatinina en pacientes sin recaída fueron de 0.9 ± 0.9 vs. los pacientes con recaída de 0.98 ± 0.99 .

Las pruebas de función hepática demostraron en cuanto a los niveles de albúmina los pacientes que no recayeron un promedio de 3.22 ± 0.54 comparados con los que recayeron con 3.20 ± 0.64 . Los niveles de deshidrogenasa láctica se mostraron de 773.22 ± 848.81 en los pacientes sin recaída comparados con 800.48 ± 742.55

En cuanto a los anticuerpos monoclonales se observó que los que más se relacionaron con pacientes con recaída fueron: CD 5 (29.4%), CD 11 (33%), CD15 (33%), CD 34 (30%) kappa (33%), lambda (33%). Los que menos se presentaron en los pacientes con recaída fueron: CD 2 (10.7%), CD 4 (12.5%), CD 10 (14.6%), CD 33 (15.8%), CD 13 (18.5%), sigma (7.7%). Fig 8.14.

		% SIN RECAIDA	% CON RECAIDA
CD2	PRESENTE	75.90	24.10
	AUSENTE	89.29	10.71
CD3	PRESENTE	77.98	22.02
	AUSENTE	76.92	23.08
CD4	PRESENTE	77.42	22.58
	AUSENTE	87.50	12.50
CD5	PRESENTE	79.38	20.63
	AUSENTE	70.59	29.41
CD7	PRESENTE	78.57	21.43
	AUSENTE	75.00	25.00
CD8	PRESENTE	77.60	22.40
	AUSENTE	100.00	-
CD10	PRESENTE	71.43	28.57
	AUSENTE	85.39	14.61
CD11	PRESENTE	78.01	21.99
	AUSENTE	66.67	33.33
CD13	PRESENTE	77.25	22.75
	AUSENTE	81.48	18.52
CD15	PRESENTE	78.19	21.81
	AUSENTE	66.67	33.33
CD19	PRESENTE	74.03	25.97
	AUSENTE	80.34	19.66
CD20	PRESENTE	77.70	22.30
	AUSENTE	78.18	21.82
CD22	PRESENTE	76.47	23.53
	AUSENTE	81.03	18.97
CD33	PRESENTE	77.14	22.86
	AUSENTE	84.21	15.79
CD34	PRESENTE	79.27	20.73

	AUSENTE	70.00	30.00
CD38	PRESENTE	78.03	21.97
	AUSENTE	76.19	23.81
CD45	PRESENTE	77.78	22.22
	AUSENTE	78.57	21.43
CIG	PRESENTE	77.66	22.34
	AUSENTE	83.33	16.67
SIG	PRESENTE	76.80	23.20
	AUSENTE	92.31	7.69
KAPPA	PRESENTE	78.19	21.81
	AUSENTE	66.67	33.33
LAMBDA	PRESENTE	78.38	-
	AUSENTE	66.67	33.33
HLA	PRESENTE	78.33	21.67
	AUSENTE	77.03	22.97

Tabla 8. 14. Descripción de monoclonales en pacientes con y sin recaída.

Al realizarse un análisis de la relación que existía entre la edad y el sexo en pacientes con y sin recaída se observó que los pacientes de sexo femenino menores de 1 año presentaron 1 recaída de 3 casos (33%), de 1 a 9 años presentaron 8 recaídas de 54 casos(15%), en mayores de 10 años se presentaron 7 casos con 1 recaída (14%), con un porcentaje total de recaída del 16%.

En los pacientes de sexo masculino menores de 1 año se observaron 2 recaídas de 9 casos (22%), de 1 a 9 años se presentaron 23 recaídas de 94 casos (24%) y en mayores de 10 años se presentaron 8 recaídas de un total de 27 casos (30%), con un porcentaje total de recaída de 25%. Fig 8.15.

RELACION EDAD Y EDAD					
			SIN RECAIDA	CON RECAIDA	TOTAL
FEMENINO	MENOS 1 AÑO	NUMERO	2	1	3
		%	67	33	100
	1 A 9 AÑOS	NUMERO	46	8	54
		%	85	15	100
	MAS 10 AÑOS	NUMERO	6	1	7
		%	86	14	100
	TOTAL	NUMERO	54	10	64
		%	84	16	100
MASCULINO	MENOS 1 AÑO	NUMERO	7	2	9
		%	78	22	100
	1 A 9 AÑOS	NUMERO	71	23	94
		%	76	24	100
	MAS 10 AÑOS	NUMERO	19	8	27
		%			

		%	70	30	100
		NUMERO	97	33	130
	Total	%	75	25	100

Tabla 8.15. Relación edad y sexo en pacientes con y sin recaída.

En los pacientes menores de 1 año solamente se presenta inmunofenotipo pre B; en los pacientes de 1 a 9 años se observa un mayor porcentaje de recaída en el inmunofenotipo T (32%) comparado con inmunofenotipo B(29%), bifenotípica en 22% e inmunofenotipo pre B 18%.

En el grupo de pacientes mayores 10 años se observa recaída únicamente en pacientes de inmunofenotipo pre B en 31% y bifenotípica en 50%(1 de 2 casos). Fig 8.16.

RELACION INMUNOFENOTIPO/EDAD/RECAIDA					
			SIN RECAIDA	CON RECAIDA	Total
MENOR 1 AÑO	PRE B	NUMERO	9	3	12
		%	75	25	100
1 A 9 AÑOS	B	NUMERO	5	2	7
		%	71	29	100
	BIFENOTÍPICA	NUMERO	7	2	9
		%	78	22	100
	PRE B	NUMERO	90	20	110
		%	82	18	100
T	NUMERO	15	7	22	
	%	68	32	100	
MAS 10 AÑOS	B	NUMERO	4		4
		%	100		100
	BIFENOTÍPICA	NUMERO	1	1	2
		%	50	50	100
	PRE B	NUMERO	18	8	26
		%	69	31	100
T	NUMERO	2		2	
	%	100		100	

Fig 8. 16. Relación inmunofenotipo y edad en pacientes con y sin recaída.

Al analizar la relación que existía entre el inmunofenotipo, el número de ploidia y el sexo de los pacientes dentro de cada grupo de edad se observó que en los pacientes menores de 1 año se observó presencia únicamente de inmunofenotipo B con 9 casos sin recaída (2 sexo femenino y 7 sexo masculino); de los 3 pacientes con recaída, 1 caso es de sexo femenino y 2 casos sexo masculino.

Al obtener los porcentajes en cuanto a mismo grupo el sexo femenino presenta un porcentaje mayor de recaída (33% representado por 1 caso de 3) comparado con el sexo masculino con un 22% (2 casos de 9 casos en total). Fig 8.17.

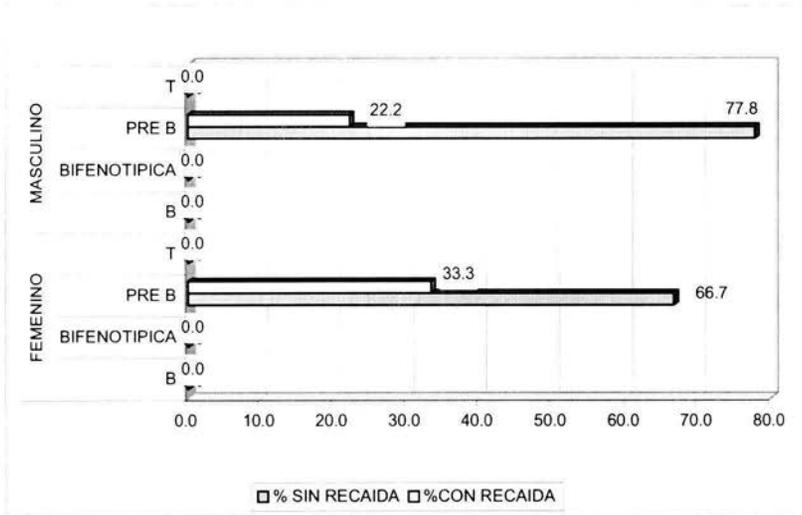


Fig 8. 17. Gráfica de relación inmunofenotipo/ sexo y recaída en menores de 1 año.

En los pacientes de 1 a 9 años se observó un mayor número de leucemias pre B de las cuales se observaron 110 casos de los cuales recayeron 20 casos (19.09%).

Al analizar dichos casos en cuanto al número de ploidia se observó que 5 de 31 casos (13.89%) sin información en cuanto a ésta presentaron recaída en el sexo femenino, mientras que en el sexo masculino se observaron 14 de 53 casos (20.90%) con recaída.

En el grupo de diploidia el único caso documentado perteneció al sexo masculino con recaída.

De las hiperdiploidias un caso se presentó en el sexo femenino sin documentarse recaída y cuatro casos se documentaron en el sexo masculino con un 25% de recaída (1 de 4 casos).

Del rubro de triploidias se presentó un caso en el sexo masculino sin documentarse recaída.

Las leucemias tipo T representaron 22 casos en total con un porcentaje de recaída de 31.82% (7 de 22 casos) en los cuales no se carece de información en relación a la ploidia. En el sexo femenino se presentaron 2 casos de 8 con recaída (20%) y en el sexo masculino se presentaron 5 recaídas de un total de 12 (41.67%).

Las leucemias bifenotípicas representaron 9 casos (4 en el sexo femenino y 5 en el sexo masculino) de los cuales recayeron 2 (22%) las cuales se presentaron en el sexo masculino (40%).

Finalmente del tipo B se observaron 7 casos de los cuales recayeron 2 (28.57%) sin recabarse información de la ploidia con 1 caso en sexo masculino (25%) y 1 caso en sexo femenino (33%). Fig 8.18.

			SIN RECAIDA	% SIN RECAIDA	CON RECAIDA	% CON RECAIDA
B	SIN DATOS	FEMENINO	2	66.67	1	33.33
		MASCULINO	3	75.	1	25
	DIPLOIDIA	FEMENINO	0	0	0	0
		MASCULINO	0	0	0	0
	HIPERDIPLOIDIA	FEMENINO	0	0	0	0
		MASCULINO	0	0	0	0
	TRIPLOIDIA	FEMENINO	0	0	0	0
		MASCULINO	0	0	0	0
	TOTAL		5	71.43	2	28.57
	BIFENOTIPICA	SIN DATOS	FEMENINO	4	100	0
MASCULINO			3	60	2	40
DIPLOIDIA		FEMENINO	0	0	0	0
		MASCULINO	0	0	0	0
HIPERDIPLOIDIA		FEMENINO	0	0	0	0
		MASCULINO	0	0	0	0
TRIPLOIDIA		FEMENINO	0	0	0	0
		MASCULINO	0	0	0	0
TOTAL			7	77.78	2	22.22
PRE B		SIN DATOS	FEMENINO	31	86.11	5
	MASCULINO		53	79.10	14	20.90
	DIPLOIDIA	FEMENINO	0	0	0	0
		MASCULINO	0	0	1	100
	HIPERDIPLOIDIA	FEMENINO	1	100	0	0
		MASCULINO	3	75	1	25
	TRIPLOIDIA	FEMENINO	0	0	0	0
		MASCULINO	1	100	0	0
	TOTAL		89	80.91	21	19.09

T	SIN DATOS	FEMENINO	8	80	2	20
		MASCULINO	7	58.33	5	41.67
	DIPLOIDIA	FEMENINO	0	0.00	0	0.00
		MASCULINO	0	0.00	0	0.00
	HIPERDIPLOIDIA	FEMENINO	0	0.00	0	0.00
		MASCULINO	0	0.00	0	0.00
	TRIPLOIDIA	FEMENINO	0	0.00	0	0.00
		MASCULINO	0	0.00	0	0.00
	TOTAL		15	68.18	7	31.82

Fig 8.18. Tabla que relaciona inmunofenotipo/ ploidia/ sexo en el grupo de 1 a 9 años.

En cuanto a los niños mayores de 10 años se observaron en el caso del inmunofenotipo B 4 casos de recaída en los cuales en 3 casos del sexo masculino no se contaba con datos sobre la ploidia sin presentarse recaída en dicho caso.

La diploidia se observó solamente en un caso en un paciente masculino sin recaída.

En la bifenotípica se observaron 2 casos en los cuales no se documentó que alteración de ploidia presentaban, ambos casos en el sexo masculino con un porcentaje de recaída del 50% (1 caso de 2).

En el inmunofenotipo pre B se observó que no fue posible documentar alteración de la ploidia en 17 casos de los cuales 6 se presentaron en el sexo femenino con 16.67% de recaída (1 de 6 casos). En el sexo masculino se observó 32% (7 de 19 casos).

En el inmunofenotipo T se documentó únicamente dos casos con alteración de la ploidia desconocida, una perteneciente al sexo masculino y otra al sexo masculino, sin presentar recaída. Fig 8.19.

			SIN RECAIDA	% SIN RECAIDA	CON RECAIDA	% CON RECAIDA
B	SIN DATOS	FEMENINO	0	0	0	0
		MASCULINO	3	100	0	0
		TOTAL	3	100	0	0
	DIPLOIDIA	FEMENINO	0	0	0	0
		MASCULINO	1	100	0	0
		TOTAL	1	100	0	0
	PSEUDODIPLOIDIA	FEMENINO	0	0	0	0
		MASCULINO	0	0	0	0

		TOTAL	0	0	0	0
BIFENOTIPICA	SIN DATOS	FEMENINO	0	0	0	0
		MASCULINO	1	50	1	50
		TOTAL	1	50	1	50
	DIPLOIDIA	FEMENINO	0	0	0	0
		MASCULINO	0	0	0	0
		TOTAL	0	0	0	0
	PSEUDODIPLOIDIA	FEMENINO	0	0	0	0
		MASCULINO	0	0	0	0
		TOTAL	0	0	0	0
PRE B	SIN DATOS	FEMENINO	5	83.33	1	16.67
		MASCULINO	12	63.16	7	36.84
		TOTAL	17	68	8	32
	DIPLOIDIA	FEMENINO	0	0	0	0
		MASCULINO	0	0	0	0
		TOTAL	0	0	0	0
	PSEUDODIPLOIDIA	FEMENINO	0	0	0	0
		MASCULINO	1	100	0	0
		TOTAL	1	100	0	0
T	SIN DATOS	FEMENINO	1	100	0	0
		MASCULINO	1	100	0	0
		TOTAL	2	100	0	0
	DIPLOIDIA	FEMENINO	0	0	0	0
		MASCULINO	0	0	0	0
		TOTAL	0	0	0	0
	PSEUDODIPLOIDIA	FEMENINO	0	0	0	0
		MASCULINO	0	0	0	0
		TOTAL	0	0	0	0

Fig 8. 19. Tabla relación inmunofenotipo / ploidia / sexo en pacientes mayores de 10 años.

En cuanto al tiempo de recaída se observó que los pacientes que recayeron durante los primeros seis meses de iniciado el tratamiento (recaída muy temprana) representaron el 32.6%, la recaída temprana (de seis meses de iniciado el tratamiento a seis meses de finalizado el mismo) fue de 55.9% mientras que los pacientes que presentaron recaída tardía (después seis meses finalizado el tratamiento) fue de 11.6%. Fig 8.20.

CLASIFICACIÓN DEL TIEMPO DE RECAÍDA

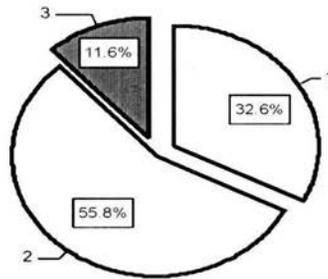


Fig 8. 20. Tiempo de recaída.

Relativo al tratamiento se observó que 49% de los pacientes que recibieron protocolo XIII no presentaron recaída; mientras que solo el 15% de los pacientes que si recibieron protocolo XIII presentaron recaída; de los pacientes que no recibieron protocolo XIII el 20% sufrieron recaída. De los pacientes que recayeron el 56% recibieron dosis de metotexate a 2grm2do, el resto recibieron dosis a 5 grm2do. Los pacientes que recaen el 23% no recibió radioterapia y el 20% de los pacientes que recaen recibieron radioterapia.

Se observa que del total de 43 pacientes que presentan recaída 14 pacientes (32.56%) se encuentran vivos al momento de recopilar los datos con un promedio de días de supervivencia de 576.14 (0 a 1057días); mientras que de los 29 pacientes que fallecen (67.22%) tienen un promedio de 171 días de supervivencia (43 a 1756 días).

Estado	Número	%	Promedio de días	Mínimo	Máximo
VIVOS	14	32.56	576.14	0	1057
MUERTOS	29	67.44	171.86	43	1756

Fig 8.21. Tabla de estado de pacientes después de recaída.

9. RESULTADOS DEL ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA

9.1. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA PARA RECAÍDA

Por medio de un análisis del modelo de Cox se observaron las variables relacionadas con recaída al considerarse de manera individual.

Considerando un nivel de confianza del 90% para considerar la significancia de una variable para la variable respuesta, se observa que la variable género es no significativa pues el valor p que presenta es mayor a 0.1; lo mismo sucede con la variable edad en las dos formas en que se presentan los rangos y con la variable de infiltración al SNC. Fig 9.1.1

APORTACIONES MARGINALES DE COVARIABLES CATEGÓRICAS					
Covariable		Riesgo Relativo (Coeficiente)	Exp(coeficiente)	Exp(-coeficiente)	Valor P
GÉNERO	Hombres	0.00	1.00	1.55	0.23
	Mujeres	-0.44	0.65	1.00	
EDAD	1-10	0.00	1.00	1.00	0.67
	<=1,>10	0.14	1.15	0.87	
RIESGO POR LEUCOCITOSIS	Normal, Leucocitosis	0.00	1.00	1.00	0.002
	Hiperleucocitosis	0.99	2.69	0.37	
TRANSLOCACIÓN (9;22)	No	0.00	1.00	1.00	0.0018
	Sí	0.77	2.15	0.46	
INFILTRACIÓN HUESO	No	0.00	1.00	1.00	0.039
	Sí	1.50	4.48	0.22	
INFILTRACIÓN SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (SNC)	No	0.00	1.00	1.00	0.47
	Sí	0.38	1.46	0.68	
INFILTRACIÓN PIEL	No	0.00	1.00	1.00	0.039
	Sí	1.50	4.48	0.22	
RETRASOS EN QT MAYORES A 1 MES	No	0.00	1.00	1.00	0.00047
	Sí	1.16	3.19	0.31	

Fig. 9. 1.1. Modelo de Cox para variables individuales para recaída.

El resto de las variables presentadas en la tabla anterior son significativas para la variable respuesta.

En el caso de la variable riesgo por leucocitosis se observa que hay un riesgo 2.69 veces mayor de presentar recaída cuando un paciente presenta hiperleucocitosis a cuando no es así.

Sobre la variable de translocación (9; 22) se observa que es significativa y que al presentar la translocación se tiene 2.15 veces más riesgo de presentar recaída que en el caso contrario.

Al analizar la variable infiltración a hueso se tiene que es significativa y el presentar la infiltración conlleva un riesgo 4.48 veces mayor a cuando no se encuentra infiltrado. Este es el mismo caso que se presenta al haber infiltración en piel.

Se encontró que cuando hay retrasos mayores a un mes en la impartición de la quimioterapia por cualquier causa, el riesgo de recaída es 3.19 veces mayor a que si se evita ese retraso.

APORTACIONES MARGINALES DE COVARIABLES NUMÉRICAS				
Covariable	Riesgo Relativo (Coeficiente)	Exp(coeficiente)	Exp(-coeficiente)	Valor P
GESTA	0.199	1.22	0.82	0.0023
LEUCOCITOS	2.77E-06	1.00	1.00	0.00043
CD19	-0.00643	0.994	1.01	0.1
KAPPA	0.166	1.18	0.847	0.0063
DOSIS DE METOTREXATE	-0.388	0.678	1.47	0.0014
SEMANAS DE PROTOCOLO XIII	-0.0161	0.984	1.02	0.00017

Fig 9. 1. 2. Tabla de modelo de Cox para variables individuales para recaída.

Para la variable gesta se tiene que por cada número de gesta que aumente, el riesgo aumenta en 1.22 veces.

La covariable leucocitos es significativa y aumenta el riesgo de recaída en 1.

Para el monoclonal CD19 se encontró que por el aumento de 1% en este codificador, el riesgo de recaída disminuye en 1.01 veces.

Para el monoclonal KAPPA se tiene que por cada punto porcentual que aumente, habrá un riesgo 1.18 veces mayor de recaída.

En lo que se refiere a la dosis de metotrexate se tiene que al aumentar en 1 la dosis, el riesgo de recaída disminuye 1.47 veces.

Sobre las semanas que se suministró protocolo XIII, se encontró que por cada semana adicional de terapia, se disminuye el riesgo de recaída 1.02 veces.

Se realizó la estimación de la curva de Kaplan-Meier para estimar la supervivencia de los pacientes bajo el método de Efron.

Supervivencia a Recaída a 3 años				
Covariable		S.L.E. ⁽¹⁾ (%)	D.E. (%)	I.C. (95%)
GÉNERO	Hombres	73.5	4.26	(65.6 , 82.3)
	Mujeres	81.9	5.28	(72.2 , 93)
EDAD	1-10	76.9	3.89	(69.6 , 84.9)
	<=1,>10	73.8	6.70	(61.8 , 88.2)
RIESGO POR LEUCOCITOSIS	Normal	79.6	3.74	(72.6 , 87.3)
	Hiperleucocitosis	56.3	8.78	(41.4 , 76.4)
TRANSLOCACIÓN (9;22)	No	80.3	3.64	(73.5 , 87.8)
	Si	62.3	7.86	(48.7 , 79.8)
INFILTRACIÓN HUESO	No	76.9	3.48	(70.4 , 84.1)
	Si	30.9	25.82	(5.9 , 1)
INFILTRACIÓN SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (SNC)	No	76.7	3.57	(70.1 , 84.1)
	Si	67.9	13.28	(46.3 , 99.6)
INFILTRACIÓN PIEL	No	76.9	3.48	(70.4 , 84.1)
	Si	30.88	25.82	(5.9 , 1)
RETRASOS EN QT MAYORES A 1 MES	No	80.5	3.44	(74 , 87.5)
	Si	49.9	10.04	(33.7 , 74)

⁽¹⁾ S.L.E.= Supervivencia Libre de Evento

Fig. 9. 1.3. Tabla de Supervivencia libre de evento para variables estadísticamente significativas individualmente

Se encontró que las mujeres tienen una supervivencia del 81.9% (D.E.=5.28%) y en cambio el 73.5% (D.E.= 4.26%) de los hombres se estima sobrevivirán a 3 años.

En el caso de la edad se tiene que con la codificación para edad de riesgo menores de 1 año y mayores de 10 tienen una supervivencia estimada de 73.8% (D.E.= 6.7%) y las edades entre 1 y 9 años sobreviven 76.9% (D.E.=3.89%).

Para el riesgo por leucocitosis se encontró que los pacientes que presentan hiperleucocitosis tienen una supervivencia a 3 años del 56.1% (D.E. =8.78%) y el resto de los pacientes tienen una supervivencia de 80.7% (D.E.= 3.48%).

Cuando se presenta translocación (9;22) se estima una supervivencia de 62.3% (D.E.= 7.86%) y cuando no es así sobrevivirá el 80.3% de los pacientes por 3 años.

Si se presenta infiltración a hueso y a piel la supervivencia estimada es de 30.9% (D.E.= 25.82%) y, en cambio, cuando no hay infiltración sobrevivirán el 76.9% (D.E. = 3.48%) de los pacientes.

Los pacientes que no tuvieron retraso en la quimioterapia superiores a 1 mes tienen una supervivencia del 80.5% (D.E.= 3.44%) mientras que los pacientes con retraso superior, sobrevivirán el 49.9% (D.E.=10.04%).

En la tabla siguiente se muestran las tasas de supervivencia en los pacientes con LLA según las covariables numéricas analizadas.

Supervivencia a Recaída a 3 años				
Covariable	Valor	S.L.E. ⁽¹⁾ (%)	D.E. (%)	I.C. (95%)
GESTA	1	82.6	3.51	(76 , 89.9)
	2	79.2	3.45	(72.8 , 86.3)
	9	39.3	15.16	(18.43 , 83.7)
	10	32	17.26	(11.11 , 92.1)
LEUCOCITOS	25000	79.1	3.40	(72.7 , 86)
	50000	77.8	3.45	(71.3 , 84.8)
	100000	74.9	3.66	(68.1 , 82.4)
	250000	64.5	5.61	(54.4 , 76.5)
CD19	0	70.5	5.29	(60.8 , 81.6)
	70	80	3.96	(72.6 , 88.2)
	87	81.9	4.43	(73.6 , 91)
KAPPA	0	76.7	3.48	(70.2 , 83.8)
	2	69.1	5.00	(59.9 , 79.6)
	5	54.4	10.87	(36.73 , 80.5)
	17	1.1187	5.16	(0.00013 , 1)
DOSIS DE METOTREXATE	2	71.4	4.05	(63.9 , 79.8)
	3	79.6	3.51	(73 , 86.7)
	5	90	3.59	(83.3 , 97.3)
SEMANAS DE PROTOCOLO XIII	36	76.2	3.72	(69.2 , 83.8)
	66	84.5	3.55	(77.9 , 91.8)
	91	89.4	3.37	(83 , 96.2)

⁽¹⁾ S.L.E.= Supervivencia Libre de Evento

Tabla 9.1.4. Tabla de supervivencia libre de evento para variables numéricas estadísticamente significativas individualmente para recaída.

Usando la técnica de riesgos proporcionales de Cox, se determinó un modelo en el cual fue posible calcular la importancia de todas las variables recopiladas en los expedientes para presentar recaída.

Covariable	Riesgo Relativo (Coeficiente)	Exp(coeficiente)	Exp(-coeficiente)	Desv. Estándar (coeficiente)	I.C. (95%)	Valor P
RIESGO POR HIPERLEUCOCITOSIS	0.6689	1.952	0.5123	0.36037	(0.9633 , 3.956)	0.0630
CD38	0.0164	1.016	0.9838	0.00664	(1.0033 , 1.01)	0.0140
KAPPA	0.1647	1.179	0.8482	0.06074	(1.0467 , 1.328)	0.0067
BLASTOS AL DIAGNÓSTICO	-0.0119	0.988	1.012	0.00417	(0.9801 , 0.996)	0.0044
DOSIS DE METOTREXATE	-0.2507	0.778	1.2849	0.11172	(0.6252 , 0.969)	0.0250
SEMANAS DE PROTOCOLO XIII	-0.0251	0.975	1.0255	0.00506	(0.9655 , 0.985)	0.00000066
RETRASOS EN QT MAYORES A 1 MES	1.1459	3.145	0.3179	0.3673	(1.5311 , 6.461)	0.0018
Cociente de Verosimilitudes = 85.5						
Valor P = 1.30E-14						
Grados de Libertad = 9						

Fig 9.1.5. Tabla de modelo de supervivencia por modelo de Cox para variables consideradas en conjunto.

Se analiza una covariable a la vez, considerando que las restantes 8 covariables del modelo permanecen constantes.

Cuando se presenta riesgo por hiperleucocitosis, se tiene 1.952 veces más riesgo de recaída cuando se presentan leucocitos mayores a 100,000.

Cuando se presenta el monoclonal CD38 se tiene un riesgo 1.016 veces mayor de recaída.

En el caso del marcador KAPPA, se tiene un riesgo 1.179 veces mayor de recaer.

Para la covariable del porcentaje de blastos al diagnóstico, al tener un coeficiente negativo, se tiene que por cada punto porcentual menos de blastos se tiene un riesgo menor 1.012 veces.

Para la dosis de metotrexate se tiene que por cada miligramo más que se de en el tratamiento, se tiene un riesgo 1.2849 menor.

Respecto al número de semanas de Protocolo XIII, se tiene un riesgo 1.025 veces menor cuando se aumenta el número de semanas administradas de terapia. En el caso de cuando se presentan retrasos en la quimioterapia por más de un mes, se tiene un riesgo 3.145 veces mayor al presentar recaída.

9.3. ANÁLISIS DE RIESGO DE MUERTE

Al analizarse de manera aislada se observó que las variables que tienen importancia para explicar de manera aislada la muerte de pacientes posterior a recaída fueron:

APORTACIONES MARGINALES DE COVARIABLES CATEGÓRICAS						
Covariable		Riesgo Relativo (Coeficiente)	Exp(coeficiente)	Exp(-coeficiente)	I.C. (95%)	Valor P
CONTACTO CON FUMIGANTES	Nb	0.00	1.00	1.00		
	Si	1.30	3.67	0.27	(1.06, 12.7)	0.04
KAPPA	Negativo	0.00	1.00	1.00		
	Positivo	1.85	6.35	0.16	(1.38, 29.1)	0.017
PROTOCOLO XIII	Nb	0.00	1.00	1.00		
	Si	-1.06	0.35	2.89	(0.102, 1.18)	0.089
RECAÍDA A MÉDULA ÓSEA	Nb	0.00	1.00	1.00		
	Si	1.41	4.09	0.24	(1.22, 13.8)	0.023
RECAÍDA A SISTEMA NERVIOSO CENTRAL	Nb	0.00	1.00	1.00		
	Si	-1.29	0.28	3.64	(.0934, .809)	0.019
PRESENTÓ MONOCLONALES EN LA RECAÍDA	Nb	0.00	1.00	1.00		
	Si	-0.95	0.39	2.59	(.147, 1.02)	0.054
RADIOTERAPIA EN LA RECAÍDA	Nb	0.00	1.00	1.00		
	Si	-2.50	0.08	12.10	(0.0234, 0.291)	0.0001
PROTOCOLO XIII EN LA RECAÍDA	Nb	0.00	1.00	1.00		
	Si	-2.31	0.10	10.10	(0.0359, 0.274)	8.30E-06

Fig 9.2.1. Tabla de aportaciones individuales para muerte.

Si la recaída se presenta a Médula Ósea, el riesgo de muerte aumenta 4.1 veces. En cambio, si la recaída es a Sistema Nervioso Central, el riesgo disminuye 3.64 veces.

Si se contó con resultados de Monoclonales en la recaída, el riesgo disminuye 2.6 veces.

Si se suministró radioterapia en la recaída, el riesgo de muerte disminuirá 12.1 veces que si no es así.

Si se administra Protocolo XIII el riesgo de muerte disminuye 10.1 veces.

Para las variables numéricas se tuvieron los siguientes resultados:

APORTACIONES MARGINALES DE COVARIABLES NUMÉRICAS					
Covariable	Riesgo Relativo (Coeficiente)	Exp(coeficiente)	Exp(-coeficiente)	I.C. (95%)	Valor P
LEUCOCITOS	1.84E-06	1.00	1.00	(1, 1)	0.081
CREATININA	-0.79	0.46	2.19	(0.183, 1.13)	0.09
CD3	-3.95E-02	0.96	1.04	(0.92, 1)	0.076
CD20	0.0246	1.02	0.976	(1.01, 1.04)	0.0044
KAPPA	0.229	1.26	0.795	(1.07, 1.48)	0.0056
DOSIS DE METOTREXATE EN LA RECAÍDA	-0.479	0.62	1.61	(0.494, 0.777)	0.000033
SEMANAS DE PROTOCOLO XIII DURANTE LA RECAÍDA	-0.0583	0.943	1.06	(0.909, 0.979)	0.002

Fig 9.2.2. Tabla de aportaciones numéricas para muerte

Cuando el número de leucocitos aumenta en uno, el riesgo de muerte aumenta 1 vez.

Al aumentar el marcador CD3, el riesgo de muerte disminuye 1.04 veces.

Si se incrementa el monoclonal CD20, el riesgo aumenta 1.02 veces.

Si se presenta un incremento en el monoclonal Kappa, el riesgo aumenta 1.26 veces.

A mayor dosis de metotrexate, el riesgo disminuye 1.61 veces.

Usando el análisis de Riesgos Proporcionales de Cox se encontró que las variables que intervienen en el riesgo de muerte de manera conjunta son las que se exponen a continuación:

Covariable	Valor	S.L.E. ⁽¹⁾ (%)	D.E. (%)	I.C. (95%)
LEUCOCITOS	20,000	32.9	9.02	(19.21 , 56.3)
	121,000	26.2	7.76	(14.66 , 46.8)
	295,800	15.74	8.33	(5.57 , 44.4)
CD3	0	19.7	7.58	(9.3 , 41.9)
	20	47.9	15.9	(25 , 91.8)
	41	72.6	20.623	(41.6 , 100)
	52	81.2	18.971	(51.4 , 100)
CD20	0	34.5	8.9	(20.77 , 57.2)
	12	23.9	7.55	(12.86 , 44.4)
	30	10.75	6.52	(3.28 , 35.3)
	53	1.968	3.248	(0.078 , 50)
KAPPA	0	28.2	8	(16.21 , 49.2)
	3	8.08	6.55	(1.65 , 39.6)
	10	3.64E-04	3.83E-03	(3.92E-13, 100)
	17	8.29E-26	7.28E-24	(1.59E-100 , 100)
DÍAS PARA ALCANZAR REMISIÓN EN LA RECAÍDA	0	5.2	4.95	(0.825 , 33.3)
	22	21.38	7.97	(10.29 , 44.4)
	45	45.7	12.193	(27.05 , 77.1)
	76	73	13.805	(50.4 , 100)
DOSIS DE METOTREXATE EN LA RECAÍDA	0	48.1	11.09	(30.6 , 75.6)
	2	71.4	4.049	(63.9 , 79.8)
	3	79.6	3.508	(73 , 86.7)
	5	90	3.588	(83.3 , 97.3)
SEMANAS DE PROTOCOLO XIII DURANTE LA RECAÍDA	0	0.87	1.4	(0.037 , 20.5)
	19	20.9	13.9	(5.66 , 77)
	51	78.5	17.8	(50.4 , 100)
	99	98.5	2.631	(93.51 , 100)

Fig 9.2.3. Modelo de Cox para variables individuales para muerte.

Con el resto de las cuatro variables constantes, se tiene que cuando aumenta en uno los leucocitos, el riesgo de muerte aumenta 1 vez. En el caso del monoclonal CD3, se dice que por cada punto porcentual que aumente, el riesgo disminuye 1.07 veces.

En el caso del número de semanas que se administraron Protocolo XIII después de presentarse la recaída confiere que por cada semana adicional, el riesgo disminuye 1.1 veces. Para la dosis de metotrexate que se suministra en la recaída da una disminución del riesgo de 2.6 veces.

Analizando cada una de las covariables de la base de datos para encontrar las variables significativas, se tuvieron los siguientes resultados:

Cuando el paciente tiene contacto con fumigantes, se presenta un riesgo 3.67 veces mayor de muerte que cuando no fue así.

Cuando el monoclonal kappa es positivo, se tiene un riesgo 6.35 veces mayor de muerte a cuando es negativo.

En el caso de que se haya suministrado protocolo XIII, el riesgo de muerte disminuye 2.89 veces.

Cuando se incrementa en una semana, el número de semanas de Protocolo XIII durante la recaída, el riesgo disminuye 1.06 veces.

A continuación se presentan los resultados para la Supervivencia estimada a 2 años bajo el método de Cox, con estimación de la curva de Supervivencia por el método de Kaplan-Meier.

Supervivencia a Muerte a 2 años				
Covariable		S.L.E. ⁽¹⁾ (%)	D.E. (%)	I.C. (95%)
GÉNERO	Hombres	28.6	8.83	(15.61 , 52.4)
	Mujeres	23.7	12.88	(8.2 , 68.8)
EDAD	<=1	18.21	18.53	(2.48 , 100)
	1-10	31.2	9.32	(17.39 , 56)
	>10	19	12.65	(5.13 , 70.1)
CONTACTO CON FUMIGANTES	No	29.2	8.25	(16.81 , 50.8)
	Si	1.095	3.13	(0.0041 , 100)
KAPPA	Negativo	80.3	3.64	(73.5 , 87.8)
	Positivo	62.3	7.86	(48.7 , 79.8)
PROTOCOLO XIII	No	2.84	6.28	(0.038 , 100)
	Si	29.2	8.25	(16.81 , 50.8)
RECAÍDA A MÉDULA ÓSEA	No	63.8	16.65	(38.3 , 100)
	Si	15.87	7.33	(6.41 , 39.3)
RECAÍDA A SISTEMA NERVIOSO CENTRAL	No	14.84	7.26	(5.69 , 38.7)
	Si	59.2	15.66	(35.2 , 99.4)
PRESENTÓ MONOCLONALES EN LA RECAÍDA	No	18.9	7.46	(8.73 , 41)
	Si	52.5	15.58	(29.4 , 94)
RADIOTERAPIA EN LA RECAÍDA	No	0.83	1.90	(0.0093 , 74.4)
	Si	67.4	13.51	(45.5 , 99.8)
PROTOCOLO XIII EN LA RECAÍDA	No	1.58	2.02	(0.13 , 19.4)
	Si	66.3	12.45	(45.9 , 95.8)

Fig 9.2.4. Supervivencia libre de evento para muerte se obtiene a 2 años

En el caso de la variable género, los hombres tienen una supervivencia estimada de 28.6% (D.E.= 8.83%) y, en cambio, las mujeres tienen una supervivencia de 23.7% (D.E.= 12.88%).

Para la variable edad, se encontró que la supervivencia de los menores de 1 año es de 18.21% (D.E.= 18.53%), la de los paciente entre 1 y 10 años es de 31.2% (D.E. = 9.32%) y la de mayores a 10 años es de 19% (D.E. =12.65%).

En el caso de los pacientes que tengan contacto con fumigantes, la supervivencia estimada es de 1.1%, mientras que los que no tengan contacto, es de 29.2%.

La supervivencia estimada para el caso de monoclonal Kappa positivo es de 62.3% (D.E.=7.86%) y del 80.3% (D.E.= 3.64) para cuando es negativo.

Cuando se administra Protocolo XIII, la supervivencia es del 29.2% (D.E.= 8.25%) y cuando no es así, la supervivencia es del 2.84% (D.E.= 6.28%).

En el caso de que la recaída sea a Médula Ósea, la supervivencia es del 15.87% (D.E.= 7.33), y cuando no se recaee a este sitio, es del 63.8% (D.E.= 16.65%).

Si la recaída es a Sistema Nervioso Central, la supervivencia es del 59.2% (D.E.= 15.66) mientras que si no es así, es del 14.84% (D.E. 7.26%).

Cuando se tienen los resultados de los monoclonales en la recaída se tiene un riesgo de supervivencia de 52.5% (D.E.= 15.58%) mientras que en el caso contrario, la supervivencia es del 18.9% (D.E.= 7.46%).

Si se da radioterapia en la recaída, se tiene una supervivencia del 67.4% (D.E.= 13.51), pero si no se da radioterapia la supervivencia es del 0.83% (D.E.= 1.9).

Cuando se administra terapia de Protocolo XIII en la recaída, la supervivencia es del 66.3% (D.E.= 12.45%), mientras que cuando no se les da esta terapia, la supervivencia es del 1.58% (D.E.= 2.02%).

Para las variables numéricas se tienen los siguientes resultados sobre la supervivencia estimada a 2 años:

Supervivencia a Muerte a 2 años				
Covariable	Valor	S.L.E. ⁽¹⁾ (%)	D.E. (%)	I.C. (95%)
LEUCOCITOS	20,000	32.9	9.02	(19.21 , 56.3)
	121,000	26.2	7.76	(14.66 , 46.8)
	295,800	15.74	8.33	(5.57 , 44.4)
CD3	0	19.7	7.58	(9.3 , 41.9)
	20	47.9	15.9	(25 , 91.8)
	41	72.6	20.623	(41.6 , 100)
	52	81.2	18.971	(51.4 , 100)
CD20	0	34.5	8.9	(20.77 , 57.2)
	12	23.9	7.55	(12.86 , 44.4)
	30	10.75	6.52	(3.28 , 35.3)
	53	1.968	3.248	(0.078 , 50)
KAPPA	0	28.2	8	(16.21 , 49.2)
	3	8.08	6.55	(1.65 , 39.6)
	10	3.64E-04	3.83E-03	(3.92E-13, 100)
	17	8.29E-26	7.28E-24	(1.59E-100, 100)
DÍAS PARA ALCANZAR REMISIÓN EN LA RECAÍDA	0	5.2	4.95	(0.825 , 33.3)
	22	21.38	7.97	(10.29 , 44.4)
	45	45.7	12.193	(27.05 , 77.1)
	76	73	13.805	(50.4 , 100)
DOSIS DE METOTREXATE EN LA RECAÍDA	0	48.1	11.09	(30.6 , 75.6)
	2	71.4	4.049	(63.9 , 79.8)
	3	79.6	3.508	(73 , 86.7)
	5	90	3.588	(83.3 , 97.3)
SEMANAS DE PROTOCOLO XIII DURANTE LA RECAÍDA	0	0.87	1.4	(0.037 , 20.5)
	19	20.9	13.9	(5.66 , 77)
	51	78.5	17.8	(50.4 , 100)
	99	98.5	2.631	(93.51 , 100)

⁽¹⁾ S.L.E.= Supervivencia Libre de Evento

Fig 2.5. Tabla de supervivencia libre de evento de variables numéricas para muerte.

Para el caso de la variable leucocitos, se tiene una supervivencia estimada de 32.9% (D.E.= 9.02%) cuando se tiene una cuenta de 20,000 leucocitos; en cambio, cuando se tienen 295,800 leucocitos, la supervivencia estimada es del 15.74% (D.E.= 8.33%).

Para el monoclonal CD3, se tiene que cuando no se presentó, la supervivencia es del 19.7% (D.E.= 7.58%) y cuando tiene un valor de 52, la supervivencia es del 81.2% (D.E.= 18.97%).

En el caso del marcador CD20, cuando no se presenta la supervivencia es del 34.5% (D.E.= 8.9%) y cuando tiene un valor de 53, la supervivencia es del 1.97% (D.E.= 3.25%).

Sobre el monoclonal Kappa se tiene que cuando no está presente la supervivencia estimada es del 28.2% (D.E.= 8%) y cuando tiene una valor de 17, la supervivencia estimada es del 8.29E-26% (D.E.= 7.28E-24).

Para el número de días para alcanzar la remisión en la recaída, la supervivencia para 0 días es de 5.2% (D.E.= 4.95%) y con 76 días, la supervivencia es del 73% (D.E.= 13.8%).

Para la dosis de Metotrexate en la recaída, se tiene que cuando se administran 2 mgs la supervivencia es de 71.4% (D.E.= 4.05%) y cuando se administran 5 mgs la supervivencia es del 90% (D.E.= 3.59%).

Para el número de semanas de Protocolo XIII en la recaída la supervivencia estimada para 19 semanas es del 20.9% (D.E.= 13.9%) y para 99 semanas es de 98.5% (D.E.= 2.63).

10. DISCUSION

La edad de los niños con leucemia en el Hospital Infantil de México presentó una distribución con un pico de incidencia a los 6 años de edad con disminución en los extremos de la vida; dicha información coincide con la distribución observada en países desarrollados donde hay un pico de distribución en la edad preescolar, lo cual hasta el momento no se había documentado en países en vías de desarrollo como el nuestro donde la literatura documentaba hasta el momento una ausencia de dicho pico de edad ⁽¹⁷⁾.

En el análisis de Cox ni en Kaplan Meier demostró tener una importancia estadísticamente significativa para recaída o muerte sin embargo si se observó que los pacientes en los extremos, es decir menores de 1 año y mayores de 10 años recaen más que el grupo de 1 a 9 años. Aunque en el tiempo libre de enfermedad se observó que los pacientes en grupos de edad considerados como de alto riesgo (menores de 1 año o mayores 10 años) tuvieron un valor de 73.8% comparado con los de riesgo habitual con un valor de 76.9% para el caso de recaída.

Asimismo se observó que en caso de recaída el evento libre de muerte a 2 años es de 18.21% en menores de 1 año vs. 31.2% en el grupo de 1 a 9 años y 19% en el de mayores de 10 años.

Llama importantemente la atención el hecho de que hay un mayor predominio de sexo masculino (67%) en comparación con el femenino (33%) así como el hecho de que el tiempo libre de enfermedad es menor en sexo masculino (71.9% vs. 83.5 %) aunque ni en el análisis de supervivencia por variables independientes ni por variables en conjunto demostró tener importancia estadísticamente significativa en la presencia de recaída o muerte. En cuanto al evento libre de muerte posterior a recaída para un período de 2 años se observó en el hombre un 28.6% vs. 23.7% en las mujeres.

En la mezcla de estas dos variables para recaída se observó que los pacientes de sexo femenino menores de 1 año presentan un 33% de recaída comparado con los de sexo masculino 22%, en los de 1 a 9 años presentan un 15% de recaída en el sexo femenino comparado con 24% en el sexo masculino y finalmente en los igual o mayor de 10 años se observó un 14% de recaída en sexo femenino comparado con un 30% en los de sexo masculino.

Se observó que un 33% de los pacientes era gesta 1 con una disminución en el número de gesta lo cual se relaciona con la literatura mundial en la cual se reporta una mayor incidencia entre las primeras gestas con una disminución progresiva ⁽¹⁷⁾.

Sin embargo en análisis de Cox se observó que a mayor número de gesta mayor riesgo para recaída. Se puede interpretar que tienen mejor pronóstico las primeras gestas a pesar de ser los de mayor incidencia.

Con relación a los antecedentes de los padres se observó que el 22% de los varones reportaban alcoholismo, tabaquismo o ambas; mientras que las madres reportaron solo 2.6%. El 7.1% presentaban contacto industrial, 3.3% estuvieron expuestos a fumigantes y 4.9% con actividades del campo. En el análisis para riesgo para muerte se observa un aumento de 3.67 puntos en caso de haber estado expuesto a fumigantes. Hasta el momento se han sugerido como probables hipótesis de la importancia de factores ambientales: radiación con gas radón, campos electromagnéticos, exposición materna a factores leucogénicos y exposición postnatal a infecciones⁽²⁾.

Relativo a los factores heredofamiliares se observó que en 7.6% presentaban un antecedente de familiar hasta segundo grado con leucemia. Se ha documentado hasta el momento la posibilidad de una trasmisión de mutaciones de los padres como probable factor en el desarrollo de leucemia⁽²⁾.

En cuanto al inmunofenotipo se observó que un 5.4% pertenecían a tipo B, el 12% a T, 6.6% a bifenotípica y 76.6% a pre B. En estadísticas publicadas por el Hospital de St Judes se observó una incidencia de inmunofenotipo pre B más pre B temprano de 82%, células B en 2% y células T en 15%⁽⁵⁾.

El 9.8% presenta con infiltración a algún órgano al momento del diagnóstico. En el análisis de variables individuales se observó que la infiltración a hueso y piel presenta un mayor riesgo de recaída, con la consiguiente alteración del tiempo libre de enfermedad que disminuye de 76.9% a 30.9%. Sin embargo no demostró ser concluyente. Llama la atención que otros sitios de infiltración no parecen ser concluyentes para recaída o muerte.

En cuanto a la morfología se observa una distribución similar en cuanto a presencia de L1 a la ya reportada en el Hospital de St Judes (80%5) con una ligera discrepancia en cuanto L2 de 17 vs. 28.7 y finalmente con presencia de 0.52% de L3 en nuestra población contra 3% en Hospital de St Judes⁽⁴⁾.

Se han reportado hasta 50% de translocaciones en leucemia linfoblástica aguda comparado con el 42 % que se observó en estudio⁽⁶⁾. El 22.8% de los pacientes presentan cromosoma Philadelphia lo cual es muy alto comparado con el 3 a 5% reportado en la literatura⁽⁴⁾ y el 13.6% presentan alguna otra translocación (t 1:19, t 4:11, t8:14, t11:13).

Hablando de las recaídas se tiene que el 22.2% lo que representa 43 de los 194 pacientes tuvo recaída lo cual es menor a lo reportado por la literatura mundial de 30%⁽¹¹⁾.

De los 43 pacientes que recayeron 69.8% presentaron recaída a médula ósea comparado con el 48.4% de la literatura; el 18.6% presenta recaída a SNC comparado con 16.3% de la literatura, a testículo 2.3% comparado con 8.3% de la literatura y finalmente recaídas mixtas de SNC mas médula ósea en 1.5% en Hospital Infantil de México comparado con 4.4% de la literatura y a médula ósea, testículo y piel en 2.3% comparado con 0.3%⁽¹¹⁾.

En cuanto a los valores de laboratorio se observó que los niveles de hemoglobina y plaquetas no fueron significativamente diferentes ni en el análisis de factores de riesgo ni

en factores de muerte; sin embargo se observó un promedio menor en los pacientes que no recaen comparado con los que si recaen.

La cuenta de leucocitos en promedio fue mayor en los pacientes con recaída que en aquellos que no recayeron. Este valor demostró ser concluyente arriba de los 100 000 leucocitos con un riesgo de recaída de 2.69 con un evento libre de recaída a tres años de 56.1% comparando con el 80.7% de los que no la presentan. Sin embargo no parece ser un factor de riesgo para muerte aunque al realizarse los valores de tiempo libre de muerte a los 2 años se observa que el grupo de menores de 1 año hay una supervivencia de 64. % en caso de presentar leucocitosis y de 7.69% de presentar hiperleucocitosis. En el grupo de 1 a 9 años en tiempo libre de muerte en este grupo por hiperleucocitosis fue de 21.7% comparado con 35.1% en caso de no tenerla. Finalmente en el grupo de mayores de 10 años el evento libre de muerte es de 61.1% comparado con 5.73% en caso de presentar hiperleucocitosis.

El valor promedio de los blastos no fue diferente entre los pacientes con o sin recaída. Aunque si se observó que al disminuir el valor de blastos disminuye el riesgo de recaída.

El promedio de ácido úrico al momento del diagnóstico fue mayor en los pacientes con recaída.

Las pruebas de función renal no mostraron variaciones entre ambos grupos.

En las pruebas de función hepática se observó que los niveles promedio de DHL aunque no demostró ser concluyentes para recaída o para muerte.

En cuanto a los niveles de monoclonales se observó un predominio de CD 5, CD11, CD 15, kappa y lambda en pacientes con recaída y CD2, CD4, CD10 en pacientes sin recaída. En análisis para recaída se observó que el CD19 se asociaba con menor riesgo de recaída con un evento libre de recaída de 70% comparado con 80% en caso de no encontrarse presente.

Mientras tanto el monoclonal kappa representa un riesgo para recaída con un valor para evento libre de recaída de 76.7% en caso de no contar con el contra 54.4% en caso de presentarlo. Asimismo se observó como un riesgo para muerte en 1.26 puntos porcentuales alterando el valor de evento libre de muerte de 62. % a 80.3% en caso de sí encontrarse presente. Lo cual se podría asociarse con el hecho de ser un marcador de inmadurez.

Se observó que el marcador de célula T CD3 disminuye el riesgo de recaída en 1.03 en caso de encontrarse presente.

Por otro lado el marcador CD20 también se asocio a un aumento en riesgo de muerte con un aumento de 1.02.

En cuanto a los tiempos de recaída se observó 32.6% de recaída muy temprana, 55.8% de recaídas tempranas y 11.6% de recaída tardía.

Al relacionar el tiempo de recaída con el sitio de recaída se observó que en caso de recaída a médula ósea con recaída muy temprana hay un evento libre de muerte de 0.06%, en caso de recaída a sistema nervioso central con recaída muy temprana hay un evento libre de muerte de 33.1%, en caso de recaída muy temprana a testículo hay un evento libre de enfermedad de 0.04% y en caso de recaída muy temprana a piel se observó un evento libre de muerte de 1.07%.

En caso de recaída temprana en caso de ser a médula ósea se observa un 17.17% de evento libre de enfermedad, en caso de ser a SNC se observa un evento libre de muerte de 76.6%, en caso de ser a testículo se observó un evento libre de muerte de 15.34% y en caso de ser a piel se observa un evento libre de muerte de 0.04%.

En caso de recaída tardía en caso de ser a médula ósea se observa un evento libre de muerte de 46.8%, en caso de ser a SNC se observa un evento libre de muerte de 89.1%, en caso de ser a testículo se observó 44.5% de evento libre de muerte y en caso de ser a piel se observa un evento libre de muerte de 3.52%.

Se observó que los pacientes menores de un año presentaron únicamente presencia de pre B con 36% de recaída presentándose comparativamente más en mujeres que en hombres. Esto es comparable a lo expuesto por la literatura mundial donde se reporta este comportamiento ⁽⁷⁾.

A pesar de no ser un monoclonal concluyente en recaída se observó que en este grupo de edad el evento libre de recaída a 3 años en pacientes con CD10+ es de 81.2% comparado con 68% en caso de CD10-. Asimismo en el caso de un evento libre de muerte a 2 años se observó un 17.6% en caso de CD10- comparado con 31.1% en caso de CD10+. Esta información ya había sido reportada previamente observándose un evento libre de recaída de 25% en caso de CD10- comparado con 50 a 55% en caso de CD10+ ⁽⁷⁾.

En el grupo de pacientes de 1 a 9 años se observó un predominio de leucemias pre B sin embargo dicho grupo presenta el menor porcentaje de recaída con un 18% se documenta una recaída del sexo masculino con diploidia, 1 de sexo masculino con hiperdiploidia; en este grupo se documentan 7 casos de translocaciones 9;22 con un evento libre de recaída de 11.26% comparado con un 37% en caso de presentar translocación alguna. El valor de evento libre de muerte a dos años en este grupo es de 2.46% comparado con 8.14% de no presentar dicha translocación.

Los casos de mayor recaída se dieron en el grupo de células T sin presentar aparentemente alguna alteración de ploidia, con presencia de 5 casos de translocación 9;22 con un valor de evento libre de recaída a tres años de 65% comparado con 38.8%, las recaídas se presentan únicamente en el sexo masculino. El valor de evento libre de muerte a dos años es de 0.07% comparado con 0.7% de no presentar dicha alteración. Llama la atención que en este grupo la presencia de translocación 12;21 presenta una mejor sobrevida (3.6%) que el grupo que no presenta translocación alguna.

El siguiente porcentaje de recaída en orden descendente fue de las leucemias tipo B (29%) donde tampoco se logra documentar presencia de ploidia, sin presencia de translocaciones; donde las recaídas se presenta una en paciente femenino y otra en paciente masculino.

La leucemia bifenotípica es la siguiente con un porcentaje de recaída de 22% aunque dicho porcentaje no es significativo por contarse únicamente con dos casos en los cuales no se documento translocación ni información sobre ploidia alguna; ambos casos se presentan en pacientes de género masculino.

Finalmente en el grupo de mayores de 10 años se observa recaída únicamente en los pacientes de tipo pre B en 31% no pudiéndose documentar ploidia alguna se presenta 1 caso en sexo femenino y 7 casos en sexo masculino. Se presentan 4 casos sin translocación con un evento libre de recaída de 18.5%, así como un evento libre de muerte a dos años de 7.75%; 1 caso con translocación 12;21 con un evento libre de recaída a tres años de 1.37%, un tiempo libre de muerte a dos años de 0.98%; 1 caso de translocación 8;14 con un evento libre de recaída de 99.9%, con un tiempo libre de muerte a dos años de 99.8% y 2 casos de translocación 9;22 con un evento libre de recaída de 8.24% y un evento libre de muerte a dos años de 0.35%.

Relativo al tratamiento se observó que de los pacientes que recibieron protocolo XIII recayeron 15% y de los que no recibieron recayeron 20%. Al analizar el número de semanas de protocolo XIII se observó que a mayor número de semanas había una disminución del riesgo de recaída en 1.02 veces.

En el análisis para la muerte se observó que por recibir protocolo XIII se disminuye el riesgo de muerte en 2.89 con un evento libre de muerte a dos años de 29.8% de haber recibido protocolo a 2.89% de no haber recibido.

El haber presentado protocolo XIII posterior a la recaída disminuye el riesgo de muerte en 10.2 veces con un evento libre de muerte a dos años de 66.3% en caso de haberlo recibido comparado con 1.58% en caso de no haber recibido. En este caso es importante mencionar que para el análisis se incluyeron pacientes a quienes se les administro tratamiento paliativo razón que por si sola explicaría dicha variación.

De los pacientes que recayeron 56% recibieron metrotexate a dosis de 2 gr y 44% a dosis de 5 gr. Esta variable demostró ser significativa para muerte con un evento libre de muerte a dos años para 2 gr de 71.4% comparado con 90% de los pacientes que recibieron a 5 gr.

En cuanto a la administración de radioterapia se demostró que 20% de los que recayeron recibieron dicha medida terapéutica (en todos los casos se documento infiltración a SNC). Sin embargo 23% pacientes de los que recayeron no recibieron radioterapia. Esta variable demostró ser significativa para muerte disminuyendo el riesgo de muerte con un evento libre de muerte a dos años de 67.4% con radioterapia comparado con 0.83% pacientes sin radioterapia una vez documentada la recaída a SNC con 15 cGy a neuroeje y 2cGy a cráneo. En el caso en el que se documento recaída a testículo se administraron 18 cGy.

Se observó que de documentarse un retraso en la administración de quimioterapia mayor de 1 mes se aumenta el riesgo de recaída con un evento libre de recaída a tres años de 80.5% sin retraso y de 49% con retraso.

Otro factor que se analizó fue el contar con monoclonales al momento de recaída dicha variable demostró que al no contarse con los mismos aumentaba el riesgo de muerte con un evento libre de muerte de 52.5% cuando se contaba con monoclonales comparado con 49% cuando no se contaba con ellos.

Finalmente se observa que para el momento de la recolección se observa que de los 43 pacientes con recaída 32.5% se encontraban vivos con un promedio de días de supervivencia de 576 días; mientras que 67% de los pacientes habían fallecido con un tiempo de supervivencia de 171 días.

11. CONCLUSIONES

Se observó que la población en estudio presenta una transición epidemiológica con mezcla de características documentadas en países en vías de desarrollo con países de primer mundo, el ejemplo más típico es el pico de incidencia durante edad preescolar documentado hasta el momento en países primer mundistas.

En relación con los factores ambientales relacionados en la oncogénesis es necesario realizar más estudios con el fin de delimitar si dichos factores se encuentran presentes en la población mexicana; llama importantemente la atención el hecho de que la exposición a fumigantes haya sido estadísticamente significativa para muerte.

A pesar de que la edad no demostró en el análisis estadístico ser representativa ni para recaída ni para muerte en el análisis por grupo de edad, sí se observa una mayor recaída en los grupos descritos como de alto riesgo; esta modificación probablemente se asocie al hecho de que una vez estadificada la población como de alto riesgo este se disminuye al tomar medidas terapéuticas apropiadas.

En cuanto a la cuenta de leucocitos constantemente descrita como factor de riesgo en este estudio la cifra estadísticamente significativa fue arriba de 100 000 siendo un factor de riesgo tanto para recaída como para muerte, por consiguiente afectando los tiempos de supervivencia en ambos análisis.

En cuanto a la población menor de 1 año nuestra población si se comporta de acuerdo con lo descrito con la literatura mundial donde los índices de mortalidad siguen siendo los mas altos comparando con el resto de los otros grupos por diversos factores.

En la población de 1 a 9 años llama la atención la presencia de mayor incidencia de recaídas asociadas con inmunofenotipo T con translocación 9; 22 viéndose afectación tanto en los tiempos para recaída como en los tiempos de muerte.

En el grupo de población de mayores de 10 años de edad llama la atención que las recaídas no se asocian con inmunofenotipo T como lo ya descrito en la literatura sino con un inmunofenotipo pre B donde se observa un mayor número de translocación siendo la de peor pronóstico la 9; 22.

En cuanto a la administración de protocolo XIII como terapéutica en el Hospital Infantil de México sí tiene un impacto tanto en la disminución de riesgo de recaída como en riesgo de muerte.

Con relación a los sitios de recaída vemos que el comportamiento es diferente con un mayor porcentaje de recaída a médula ósea en comparación con la literatura mundial aunque hay que mencionar que el porcentaje de recaída fue menor al reportado en la literatura.

Lamentablemente, no fue posible comparar los tiempos de supervivencia de nuestra población con los de la literatura debido al tiempo de estudio observándose que la mayoría de los estudios foráneos utilizan tiempos de estudio de 10 años. Lo que sí se puede observar es que los porcentajes de supervivencia están muy por debajo de lo descrito por la literatura mundial en los pacientes con recaída.

Es importante mencionar que no fue posible determinar el mejor tratamiento pues en realidad no se administraron dos tipos de tratamientos, sino que la diferencia se da en la administración del Protocolo XIII o no.

La administración de radioterapia demuestra tener un impacto en la terapéutica puesto que el recibirla disminuye el riesgo de muerte.

Finalmente un factor muy importante en nuestro medio es el hecho de presentarse un retraso mayor de un mes en la administración de quimioterapia lo cual demostró ser un factor de riesgo tanto para recaída como para muerte. Asimismo llama la atención que el hecho de carecer de información en relación con los monoclonales representa un mayor riesgo para muerte.

El realizar este tipo de estudios nos permite conocer más confiablemente la población mexicana con la consiguiente ventaja de poder dirigir mejor la terapéutica, la cual representa la más importante herramienta en la lucha contra la leucemia linfoblástica aguda evitándose un déficit o un exceso en el tratamiento con las consiguientes secuelas.

Debido a la transición epidemiológica que actualmente presenta México es muy posible esperar un aumento mayor en la frecuencia de dicho padecimiento en la población pediátrica mexicana razón por la cual el aumento en la información puede representar un fuerte impacto en medidas de salud pública; puesto que hasta el momento las teorías mas aceptadas mundialmente hablan de un origen tanto genético como ambiental.

Ante todo es importante concientizarnos que es necesario contar con la mayor y mejor infraestructura con el fin de poder hacerle frente a esta enfermedad que si bien es curable en un 73%; en los pacientes que presentan recaída tiene muy bajos índices de supervivencia.

12. BIBLIOGRAFÍA

1. Crans HN, Sakamoto KM. Transcription factors and translocations in lymphoid and myeloid leukemia. *Leukemia*; 2001; 313-331.
2. Greaves Mel. A natural history for pediatric acute leukemia. *Blood*. 1993; 82 (4); 1043-1051.
3. Pui Ching-Hon. Biology and Clinical Significance of Cytogenetic Abnormalities in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. 1990; 76; 1449-1462.
4. Pui Ching-Hon. Childhood leukemias. *The New England Journal of Medicine*. 1995; 1618-1629.
5. Pui Ching-Hon, Crist M. William. Biology and treatment of acute lymphoblastic leukemia. *The Journal of Pediatrics*; 1994;124 (4), 491-503.
6. Pui Ching-Hon, Behm B Frederic et al. Clinical and biological relevance of immunologic marker studies in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood*; 1993; 82 (2), 343-346
7. Biondi Andrea, Cimino Giuseppe et al. Biological and therapeutic aspects of infant leukemia. *Blood*; 2000; 96 (1), 24-33.
8. Pui Ching-Hon, Chessels JM. Clinical heterogeneity in childhood acute lymphoblastic leukemia with 11q23 rearrangements. *Leukemia*;2003; 17; 700-706.
9. Velders MP, Horst ter. Prospects for immunotherapy of acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*; 2001; 15; 701-706.
10. Tissing WJE, Meijerink JPP. Molecular determinants of glucocorticoid sensitivity and resistance in acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*; 2003; 17; 17-25.
11. Gaynon S. Paul et al. Survival after relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 1998; 82 (3); 1387-95.
12. Finklestein JZ, Miller DR et al. Treatment of overt isolated testicular relapse in children on therapy for acute lymphoblastic leukemia. A report from the Childrens Cancer Group. *Cancer*. 1994; 73 (1) ; 219-223.
13. Culbert SJ, Shuster J et al. Remission induction and consolidation therapy in children with their first relapse of acute lymphoblastic leukemia. A Pediatric Oncology Group. *Cancer*.1991; 1(67); 37-42.

14. Sauerbrey A, Zintl F et al. Results and experiences with a modified BFM protocol for treatment of recurrences in children with acute lymphoblastic leukemia in East German areas. *Kin Padiatr.* 1993; 205 (4); 281-7.
15. Giona F, Testi AM et al. ALL R-87. Protocol in the treatment of children with acute lymphoblastic leukaemia in early bone marrow relapse. *Kin Padiatr.* 1992; 201 (2); 192-8.
16. Belasco JB, Luery N et al. Multiagent chemotherapy in relapsed acute lymphoblastic leukemia in children. *Cancer.* 1994; 73 (2); 123-126.
17. Hrusak, Trka J. Acute lymphoblastic leukemia incidence during socioeconomic transition: selective increase in children from 1 to 4 years. *Leukemia*, 2002; 16; 707-725.
18. Joan B, Joel W. Woldwein et al. Hypofractionated moderate dose radiation, intrathecal chemotherapy and repetitive reinduction, reconsolidation systemic therapy for central nervous system relapse of acute lymphoblastic leukemia in children. *Medical and Pediatric Oncology*; 2000; 34; 125-1 31.
19. Gunter Henze, Rudgler Fengler et al. Six. Year experience with a comprehensive approach to the treatment of recurrent childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL-REZ BFM 85) A relapse study of the BFM group. *Blood.* 1991; 78 (5); 1166- 72.
20. Leaheay M, Bunnin J.et al. Novel multiagent chemotherapy for bone marrow relapse of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Medical Pediatric Oncology.* 2000; 34(3); 313-318.