

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**



**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

***HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA***

**“RECAÍDAS TEMPRANAS Y TARDÍAS DE LEUCEMIA  
AGUDA LINFOBLASTICA EN UN PERIODO  
COMPRENDIDO DE ENERO DE 1986 A DICIEMBRE DEL  
2005”**

**TESIS**

**QUE PARA OBTENER SU TITULO DE ESPECIALIDAD EN  
PEDIATRÍA PRESENTA:**

**DR. RAMON ANTONIO VALDEZ VALDEZ**

HERMOSILLO, SONORA, OCTUBRE DEL 2006



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.

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS POSGRADO**

**HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA**

***“RECAÍDAS TEMPRANAS Y TARDÍAS DE LEUCEMIA  
AGUDA LINFOBLASTICA EN UN PERIODO  
COMPRENDIDO DE ENERO DE 1986 A DICIEMBRE  
DEL 2005”***



**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALIDAD EN  
PEDIATRÍA PRESENTA:  
DR. RAMON ANTONIO VALDEZ VALDEZ**

**DR. RICARDO FRANCO HERNÁNDEZ**  
JEFE DE DIVISIÓN DE ENSEÑANZA E  
INVESTIGACIÓN HIES  
SONORA

**DR. DR. FILIBERTO PÉREZ DUARTE**  
DIRECTOR DEL HOSPITAL  
INFANTIL DEL ESTADO DE

**DR. RAMIRO GARCÍA ÁLVAREZ**  
PROFESOR TITULAR CURSO  
UNIVERSITARIO DE PEDIATRÍA

**DR. HOMERO RENDÓN GARCÍA**  
ASESOR DE TESIS

**DR. GILBERTO COVARRUBIAS ESPINOZA**  
ASESOR DE TESIS

## **AGRADECIMIENTOS**

**A MIS PADRES:** Por enseñarme que con esfuerzo y dedicación los sueños pueden convertirse en realidad, Por su gran apoyo incondicional, Con todo mi cariño para las personas que más quiero en mi vida.

**A mi hermana Vania y Omar:** Gracias por su gran apoyo y confianza que siempre me han brindado.

**A MI SOBRINA:** Por formar parte de lo más grande que tengo en la vida.

**A TODOS LOS NIÑOS DE ONCOLOGÍA:** Por su gran enseñanza de vida.

**A los doctores Gilberto Covarrubias Espinoza y Homero Rendón García** agradeciendo su gran apoyo y enseñanza así como llegar a ser mi ejemplo a seguir.

# INDICE

	No. pagina
Resumen.....	1
Introducción.....	2
Marco teórico.....	6
Objetivos.....	23
Justificación.....	24
Material y métodos.....	25
Resultados.....	27
Discusión.....	43
Conclusiones.....	47
Bibliografía.....	48

## RESUMEN

**Introducción:** La leucemia linfoblástica aguda (LAL) es una neoplasia hematológica caracterizada por la proliferación incontrolada de células mutadas linfoides biológicamente inmaduras. Ocupa el primer lugar de incidencia de cáncer en la edad pediátrica, constituye un 85% de las leucemias. El 40% de estos niños se encuentra entre los 2 y 5 años de edad, (3,15), con una sobrevida de 78% en niños clasificados como riesgo bajo y 68% en niños de riesgo alto.

**Material y métodos:** Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo, observacional y transversal de los pacientes atendidos en el Hospital Infantil del Estado de Sonora en un periodo comprendido de enero de 1986 a diciembre del 2005. Que presentaron recaídas de LLA. De acuerdo al tiempo en que presentaron la recaída se dividieron en recaídas tempranas (durante el tratamiento) y recaídas tardías (después de haber suspendido el tratamiento).

Se revisaron expedientes clínicos con diagnóstico de recaída, estudios de laboratorio, aspirado de medula ósea, LCR, biopsia testicular, duración del tratamiento y la respuesta al tratamiento empleado en la recaída.

**Resultados:** se revisaron los expedientes de pacientes con recaídas tempranas y tardías de los cuales 12 correspondieron a recaídas tardías de los cuales 8 fueron del sexo masculino y 4 femeninos y 24 a recaídas tempranas 15 masculinos y 9 femeninos, en ambos se encontró predominantemente la morfología FAB 1,

El tiempo para recaer tardía fue menor de 6 meses en 6 pacientes(50%) de nuestros pacientes, entre 6 y 12 meses en 3 pacientes(25%), entre 18 y 24 meses en 1(8.33%) y mayor de 24 meses. Es decir que el 75% de los pacientes que presentan una recaída lo hacen durante el primer año de la suspensión del tratamiento a ojo. Con una sobrevida del 58% y el paciente con mayor sobrevida libre de enfermedad fue de 12 años.

Los pacientes con recaídas tempranas presentaron una sobrevida de solamente al 4%. De acuerdo a los factores pronósticos se clasificaron 17(70.8%) de Alto Riesgo y 7(29.2%) de Riesgo Bajo.

**Conclusiones:** los pacientes con recaída tardía presentan una mejor sobrevida de un 58% de los casos y que los factores pronósticos estudiados se encuentran muy relacionados con la presencia o no de cualquier tipo de recaída. Y los pacientes con recaída tardía presentan una mortalidad muy alta, motivo por lo cual es necesario la intensificación de quimioterapia en pacientes de alto riesgo y terapias menos agresivas en los de bajo riesgo otra alternativa en pacientes con recaídas tempranas es la utilización del trasplante de Medula ósea en pacientes con recaída temprana en este estudio se beneficiarían hasta en un 30% de acuerdo a la literatura en las recaídas tardías su uso está aun discutido ya que presentan aproximadamente la misma sobrevida.

## INTRODUCCIÓN

La leucemia linfoblástica aguda (LAL) es una neoplasia hematológica caracterizada por la proliferación incontrolada de células mutadas linfoides biológicamente inmaduras. Ocupa el primer lugar de incidencia de cáncer en la edad pediátrica, constituye un 85% de las leucemias. El 40% de estos niños se encuentra entre los 2 y 5 años de edad, (3,15), con una sobrevida de 78% en niños clasificados como riesgo bajo y 68% en niños de riesgo alto. (1). En contraste con una sobrevida en adultos solamente de un 30-40%.(16)

La evidencia de la heterogeneidad de las LLA en relación a sus características clínicas, inmunológicas y de respuesta a un mismo tratamiento se puso ya de manifiesto hace cerca de 40 años al observarse una mejor respuesta en los niños respecto a los adultos y en los que inicialmente presentaban un número de leucocitos menos elevado.(6).

Es probable que con los recursos diagnósticos actuales para identificar mejor a los pacientes con mayor riesgo de presentar recidivas y la aplicación de tratamientos diferenciados en función del riesgo y cada vez más específicos se alcance la curación hasta un 90 % de los pacientes diagnosticados en nuestros días.(6).

Por otro lado, en el paciente con francas manifestaciones clínicas se podrá observar en su habitus exterior palidez de tegumentos hasta en un 80% de los casos, adenopatías sistémicas hasta un 70% , así como compromiso visceral (hepatoesplenomegalia) en tres cuartas partes de los niños , la fiebre es una

manifestación que se documenta en un 50% de los niños con LAL, aun cuando no se encuentra un patrón definido,, la mitad de los casos corresponderá a un proceso infeccioso asociado, mientras que el resto será resultado del proceso mórbido. La insuficiencia plaquetaria manifestada por equimosis, petequias y sangrado de las mucosas se puede documentar en un 30% de los casos, el pediatra podrá confirmar que estos niños tendrán pérdida de peso. (3)

Actualmente existen múltiples estrategias de tratamiento en diferentes grupos de pacientes basados en el riesgo relativo de la recaída por ello se identifican factores pronósticos (4)

Los factores que pese a los avances mantienen su valor pronóstico en la actualidad son los siguientes:

**Edad.** La edad entre 1 y 9 años confiere el mejor pronóstico seguida por la edad inferior a un año y mayor de 10 años, confiere un pronóstico más desfavorable.

**Número inicial de leucocitos.** Se considera como criterio de mayor riesgo. Los valores por encima de  $50 \times 10^9/l$  en unos estudios y de  $100 \times 10^9/l$  en otros, si bien es una variable continua.

**Características citogenéticas.** Son factores de alto riesgo la hipodiploidía (< 45 cromosomas), la t(4;11) con re ordenamiento del gen *MLL*, especialmente en menores de un año, la t(9;22) con gen de fusión *BCR/ABL*, también llamado cromosoma Philadelphia.

En la leucemia linfoblástica aguda (LLA), el Philadelphia, está presente en el 2 al 4% de los casos pediátricos, y se conoce como un factor pronóstico desfavorable.

Por el contrario, son indicativas de pronóstico favorable las hiperdiploidías de 50 o más cromosomas, en particular si incluyen trisomías 4, 10 y 7, y la t (12; 21) con gen de fusión *TEL-AML1*. Con los tratamiento adaptados al riesgo el pronóstico de las LLA de fenotipo T se aproxima a los de las LLA de precursores B y lo mismo puede decirse en cuanto al sexo masculino respecto al femenino.(6,8)

### **La calidad y rapidez de la respuesta al tratamiento inicial**

La respuesta precoz al tratamiento de inducción es uno de los factores pronósticos más importantes en niños afectados de leucemia linfoblástica aguda (LLA). que puede evaluarse de varias formas: una muy utilizada es la persistencia en número igual o superior a 1.000/ $\mu$ l de blastos circulantes después de 7 días de tratamiento con Prednisona y la administración de una inyección de metotrexato intratecal; los pacientes con mala respuesta tienen una probabilidad de supervivencia inferior al 40%. Otro criterio es el de la persistencia de blastos en médula ósea el día 15 de tratamiento; una persistencia de 10 % o más blastos es indicativa de alto riesgo (6,10)

Los diferentes tratamientos mejoran la sobrevida de los pacientes según el riesgo que en que hayan sido clasificados en el momento del diagnóstico. Con una sobrevida del 78% en niños clasificados como de bajo riesgo y en niños

clasificados como de alto riesgo una supervivencia de 68%(1). Ha mejorado notablemente gracias a las terapias adaptadas al riesgo (7).Una vez concluido el tratamiento los pacientes con LLA presentan recaídas los cuales suele ocurrir hasta en un 20% de los casos.

Se ha valorado si las características clínicas y hematológicas al inicio de la enfermedad tienen alguna influencia en la aparición de las recaídas tardías, pero en general se considera que estas pierden su valor predictivo después de los 3 años de la remisión completa (2).

Una vez concluido su tratamiento, los pacientes con LLA pueden presentar recaídas lo que suele ocurrir hasta en un 20% de los casos. Las recaídas se han catalogado como tempranas o precoces cuando ocurren en los primeros 30 meses del inicio de tratamiento y tardías cuando aparecen después de haber suspendido el tratamiento.

Resulta indispensable reconocer las futuras recaídas antes de que acontezcan y diseñar protocolos de tratamiento dirigidos a evitar que ésta ocurra;(2,9).

Se ha valorado si las características clínicas y hematológicas al inicio de la enfermedad tienen alguna influencia en la aparición de recaídas tardías, pero en general se considera que estas pierden su valor predictivo después de 3 años de remisión completa. (2),

## MARCO TEÓRICO

Consideramos que es importante enfatizar que la segunda causa de mortalidad infantil en el ámbito nacional es el cáncer infantil entre los 4 y 14 años de edad, (13)

La leucemia linfoblástica aguda (LAL) Es la neoplasia mas común en niños. Constituye el 25% de todos los canceres en la edad pediátrica y aproximadamente el 75% de todos los casos de leucemia en la infancia, siendo su mayor incidencia en niños de 3 y 5 años de edad, predomina ligeramente en el sexo masculino;(11,12,13).

A pesar de los avances tan importantes que se han obtenido en los últimos decenios con la LAL, Se acepta que la LAL constituye un grupo heterogéneo de neoplasias malignas en las cuales, desde el punto de vista biológico, no hay teoría definitiva en cuanto a su causa, y se subraya un mecanismo de origen multifactorial. Desde el conocimiento de la leucemia, se han implicado múltiples factores etiológicos adquiridos más que hereditarios que incluyen factores genéticos, demográficos, infecciosos y químicos.

Genéticas: se sugirió por primera vez en 1896 por harstenstein quien había observado la leucemia en vacas y en sus madres que originaba una especulación. (20)

La evidencia de probables factores genéticos de base se reporto en 1937 en tres familias con múltiples familiares con leucemia. (19). Así como la descripción de leucemia entre gemelos monocigotos al ser marcados molecularmente, sugiere

la posibilidad de diseminación intrauterina de feto a feto a través de la circulación sanguínea y no de carácter hereditario. Es por esto que se considera un factor de riesgo hasta en un 20% para desarrollar leucemia cuando los gemelos son idénticos, durante los primeros cinco años de vida. Además se ha observado que los niños con el síndrome de Down tienen una incidencia entre 10 y 20 veces más de incrementado el riesgo de leucemia. Otros síndromes asociados son el síndrome de Bloom, neurofibromatosis, síndrome de Shwachman y ataxia telangiectasia (20,5).

Algunos agentes leucemógenos participan de manera independiente en la génesis de la LAL, como por ejemplo la radiación ionizante es capaz de incrementar el riesgo de desarrollar leucemias, observado en sobrevivientes de bombas atómicas y estudios radiográficos de exposición prenatal, diagnósticos con un riesgo relativo de 1.5 a 1.7 para LAL(20) así mismo se ha relacionado la radiación no ionizante con potencial leucemógenos, a campos electromagnéticos de baja intensidad producidas por fuentes de poder doméstica, ya que esta pudiera ocasionar efectos biológicos adversos, sin embargo, esto no ha sido constante(20), mientras que otros son más selectivos para otras causas de leucemia, como es la participación del virus de Epstein-Barr para la leucemia de células B.

La idea de que las infecciones comunes en la población infantil puedan contribuir al origen de la LAL ha estado presente en la literatura médica desde hace mucho tiempo. Greaves propone que el aumento de incidencia de este tipo de leucemias quizá se deba a situaciones geográficas muy específicas y

que la movilidad de la población mundial y su mezcla racial predisponen a trastornos infecciosos... esta situación acontece en personas que previamente no estaban expuestas a enfermedades infecciosas. De tal manera que estos episodios infecciosos regulan el sistema inmunitario en desarrollo, afectando la expansión, la supresión y la eliminación de ciertos subtipos de células T, de acuerdo a la evolución. Por lo tanto, con el estilo de vida en países en desarrollo y con la consecuente poca exposición a tales infecciones se comprometería el poder de adaptación del sistema inmunitario. Este estrés proliferativo inmunitario consecutivo a una maduración anormal del sistema inmunitario favorecería las mutaciones que causan la aparición de leucemia. (14). Considerándose que en México al igual que en el resto del mundo, con inclusión de las leucemias agudas, las LLA son las enfermedades malignas mas comunes en la edad pediátrica, la teoría infecciosa se debilita (14).

Otra situación importante es la deficiencia de ácido fólico o su variación polimórfica, la cual se ha asociado a aparición de LAL y en un gran porcentaje de alto riesgo. Además en Inglaterra se presentó un incremento de cinco veces más LAL en hijos de madre con anemia durante el embarazo (14).

Hay varios medicamentos y agentes dietéticos que quizá favorezcan la inhibición de la topoisomerasa II durante la gestación. Dentro de los mas frecuentes esta la ingestión de biflavonoides en exceso, los cuales in vitro pueden generar la fusión del gen MLL. A tal grado que países industrializados emitieron una alerta epidemiológica en las cuales las mujeres en gestación no deben ingerir complementos dietéticos que contengan dichas sustancias. Además los

medicamentos asociados a inhibición de la topoisomerasa II son insecticidas y la ingestión de dipirona, quinolonas, podofilina y derivados del benceno (13). Otros de los factores asociados son el uso de cigarrillos y alcohol durante el embarazo, uso de marihuana (20).

Por otro lado la exposición como factor causante de leucemias secundarias, la exposición a agentes alquilantes y epipodofilotoxinas (etoposido y teniposido) han sido considerados con poder leucemogénico en pacientes tratados de leucemia (20).

## **Fisiopatología**

La LAL constituye un grupo muy heterogéneo de padecimientos que se consideran aparecen como consecuencia de la transformación maligna de la célula progenitora normal, la cual tiene la habilidad de proliferar de manera logarítmica e infinita. Los fenómenos que propician este proceso de transformación maligna son complejos y multifactoriales. Durante el desarrollo normal de la estirpe de células linfoides, los precursores de los linfocitos se encuentran en un gran riesgo de sufrir mutación espontánea.

A veces hay variaciones en la clona de las células en diferentes especímenes, lo cual sugiere la presencia de dos líneas celulares (bifenotípicas), las células leucémicas por lo menos presentan un rearrreglo génico de una inmunoglobulina idéntica, teniendo consecuentemente la implicación de un origen clonal común. Al alterarse las mutaciones de los genes normales como los protooncogenes, aquellos pueden inducir un fenómeno leucémico. Estas mutaciones o pérdida

de genes quizá favorezcan la formación de LAL. Las translocaciones cromosómicas son una variedad de episodios genéticos que parecen ser leucemógenos (14)

Otra hipótesis que quizá se encuentre en la producción de LAL se refiere a episodios mutacionales que previenen la apoptosis. Hay ciertas proteínas que se han identificado y que previenen este fenómeno de muerte celular programada. La BCL-2 es una proteína que además de prevenir la apoptosis inmortaliza las células. Se ha detectado que el BCL-2 inhibe el crecimiento de las células linfoides y condiciona alto índice de enfermedades malignas linfoides. De tal manera que en los individuos con LAL, sobre todo en alto riesgo, se presenta una correlación entre su alta expresión y su baja respuesta a la quimioterapia. (4)

Actualmente existen múltiples estrategias de tratamiento en diferentes grupos de pacientes basados en el riesgo relativo de la recaída por ello se identifican factores pronósticos (4).

Los factores que pese a los avances mantienen su valor pronóstico en la actualidad son los siguientes:

## **Factores pronósticos de la leucemia aguda linfoblástica (14)**

### **Factor asociado**

- 1. Conteo de leucocitos**
- 2. Edad**
- 3. Tiempo de citorreducción**
- 4. Citogenética**
- 5. Inmunofenotipo**
- 6. Expresión de antígenos mieloides**
- 7. Infiltración a SNC**
- 8. Citomorfología de los linfoblastos en medula ósea**
- 9. Organomegalia**
- 10. Adenopatías mediastinales.**
- 11. Estado nutricional.**
- 12. Raza**
- 13. Inmunoglobulinas séricas**

**Edad.** La edad entre 1 y 9 años confiere el mejor pronóstico seguida por la edad inferior a un año y mayor de 10 años, confiere un pronóstico más desfavorable.

**Número inicial de leucocitos.** Se considera como criterio de mayor riesgo. Los valores por encima de  $50 \times 10^9/l$  en unos estudios y de  $100 \times 10^9/l$  en otros, si bien es una variable continua.

**Características citogenéticas.** Son factores de alto riesgo la hipodiploidía (< 45 cromosomas), la t(4;11) con re ordenamiento del gen *MLL*, especialmente en menores de un año, la t(9;22) con gen de fusión *BCR/ABL*, también llamado cromosoma Philadelphia.

En la leucemia linfoblástica aguda (LLA), el Philadelphia, está presente en el 2 al 4% de los casos pediátricos, y se conoce como un factor pronóstico desfavorable. Por el contrario, son indicativas de pronóstico favorable las hiperdiploidías de 50 o más cromosomas, en particular si incluyen trisomías 4, 10 y 7, y la t (12; 21) con gen de fusión *TEL-AML1*. Con los tratamiento adaptados al riesgo el pronóstico de las LLA de fenotipo T se aproxima a los de las LAL de precursores B y lo mismo puede decirse en cuanto al sexo masculino respecto al femenino.(6,8)

### **La calidad y rapidez de la respuesta al tratamiento inicial**

La respuesta precoz al tratamiento de inducción es uno de los factores pronósticos más importantes en niños afectados de leucemia linfoblástica aguda (LAL). que puede evaluarse de varias formas: una muy utilizada es la persistencia en número igual o superior a  $1.000/_l$  de blastos circulantes

después de 7 días de tratamiento con Prednisona y la administración de una inyección de metotrexato intratecal; los pacientes con mala respuesta tienen una probabilidad de supervivencia inferior al 40%. Otro criterio es el de la persistencia de blastos en médula ósea el día 15 de tratamiento; una persistencia de 10 % o más blastos es indicativa de alto riesgo (6,10).

## Características de pacientes con LAL de acuerdo a Inmunofenotipo (7)

Fenotipo	Expresión Antigénica	Frecuencia%	Pronostico
Pre-B Temprana	CD 19, CD 22	50-60%	Bueno, sin incluir pacientes con t (9-22)
	CD79a, CD10		Y t (4; 11)
Pre-B	CD19, CD22, CD79a, CD10	20-25%	Bueno, sin incluir pacientes con t (9-22) Y t (4; 11)
Pre-B Transicional	CD19-CD22	3-5%	Bueno sin incluir
	CD79a, CD10		pacientes con t (9-22) Y t (9-22 y 4-11)
Células B	CD19-CD22	2-3%	Moderado
	CD79a, CD10		
Células T	CD3, CD7, CD5	13-15%	Malo

Tabla 1

Otras situaciones sobre todo en la literatura sajona lo ha constituido la raza. Algunos grupos cooperativos, Han llegado a la conclusión que un factor desfavorable lo constituye la raza negra y que los describen como aquellos de origen hispano. Por supuesto dentro de este grupo están los niños mexicanos inmigrantes y los niños México-Americanos. Estos autores han concluido que el problema precisamente en variaciones de la respuesta a la quimioterapia. (7).

Otra situación que se ha considerado como desfavorable es el estado nutricional de los niños con LAL. A pesar de estos reportes tanto en la experiencia de grupos cooperativos. Se considera que todavía no se ha demostrado en estudios prospectivos, bien controlados, este hallazgo como un factor pronóstico definitivo. (7).

Desde el punto de vista clínico y de pronóstico desfavorable lo constituye la presencia de visceromegalias, sobretodo cuando el hígado y bazo sobrepasan la cicatriz umbilical, así como adenopatías generalizadas.

Un factor definitivamente desfavorable lo constituye la infiltración al SNC, antes de la incorporación de profilaxis al SNC la recaída al sistema nervioso central era el mayor impedimento para la cura. Sin embargo con el tratamiento moderno solamente el 5-10% de los niños la presentan. la cual puede presentarse en forma asintomática, además comúnmente asociarse con masa mediastinal, síndrome de la vena cava superior e Inmunofenotipo T. la infiltración testicular al diagnóstico no guarda una relación pronóstica(7,17)

Los niveles séricos bajos de IgG, IgA, IgM al diagnóstico se han correlacionado con una supervivencia libre de enfermedad corta. Sin embargo al parecer la correlación de un pronóstico pobre se correlaciona más con niveles bajos de IgM.

La respuesta al tratamiento de inducción es uno de los factores pronósticos más importantes. Un porcentaje aún importante de estos niños recaerá posteriormente. (10)

Esto quiere decir que algunas células leucémicas han sido resistentes al tratamiento administrado, persisten en pequeñas cantidades en la médula ósea y no son identificables a microscopía óptica. A estas células se las llama enfermedad mínima residual (EMR) o leucemia mínima residual. (10).

Hay varios métodos para reconocer la EMR en función de las anomalías moleculares, cromosómicas, reordenamientos genéticos o características inmunológicas. Las translocaciones cromosómicas se identifican habitualmente sólo en una pequeña proporción de pacientes; por lo tanto, son poco útiles para estudio de EMR. El estudio de reordenamientos de los genes que codifican la síntesis de inmunoglobulinas o los receptores de las células T por técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) ha sido muy utilizada, tiene una elevada sensibilidad, detectando una célula entre  $10^4$ - $10^5$ , pero es demasiado laboriosa. La citometría de flujo ofrece una detección de la leucemia mínima residual fácilmente aplicable a la práctica clínica por su rapidez y fácil metodología. Se basa en estudios multiparamétricos con el uso de tres o cuatro

fluorocromos a la vez que permiten la detección en el momento del diagnóstico de diferentes “inmunofenotipos leucémicos” (IL); esto es, infidelidades de línea, asincronismos madurativos, marcadores ectópicos o fenotipos infrecuentes en la población linfocitaria normal. Con esta aproximación se pueden detectar marcadores “diana” de EMR en el 90 % de los enfermos. La detección precoz de la EMR identifica a los pacientes en riesgo de recaída que pueden beneficiarse de una intensificación precoz del tratamiento y, por otro lado, puede evitar efectos secundarios en niños de bajo riesgo que no necesitan tratamientos tan agresivos.(10).

Existen un gran numero de factores pronósticos conocidos pero se consideran los mas importantes la presencia de hiperleucocitosis y el cromosoma Philadelphia. (18)

Además existe la presencia de recaídas cuya proporción durante los dos a tres primeros años corresponde a un 20% durante la etapa del tratamiento en los niños de riesgo bajo y un 40-50% en los niños de riesgo alto.

Algunos autores han reportado que alrededor del 21% pueden presentar recaídas tardías, es decir después de la suspensión del tratamiento, siendo más frecuentes en el sexo masculino (12). La leucemia puede reemerger en cualquier sitio, el principal sitio de recaída la MO. El sistema nervioso central es el segundo sitio más común de recaídas, pero actualmente con la aplicación quimioprofilaxis al SNC su frecuencia ha disminuido hasta menos del 10% del total de las recaídas (19)

## **Pautas para el manejo de las LAL**

Recaída es definida como la reaparición de células leucémicas en algún sitio del cuerpo. Las recaídas mas comúnmente ocurren durante el tratamiento o dentro de los 2 primeros años de cumplir el tratamiento, sin embargo algunas recaídas pueden encontrarse hasta 10 años posteriores a cumplir el tratamiento.(19)

## **TRATAMIENTO**

El tratamiento consta de 3 fases:

1. Inducción ala remisión o citorreduccion rápida
2. Profilaxis ala SNC.
3. Fase de continuación o mantenimiento.

## **TRATAMIENTO DE INDUCCION**

Los esquemas de inducción son bastante similares y se usan de tres a cuatro fármacos quimioterapéuticos; vincristina, L-asparginasa, Prednisona y en algunos esquemas doxorubicina, mas del 90% de los casos entran en remisión con el esquema de inducción convencional. Una remisión completa se define como la presencia de menos del 5% de blastos anormales en medula osea, hemograma completo normal y ninguna evidencia de leucemia extramedular. Pretende obtener en un plazo de cuatro a cinco semanas, una situación de remisión completa. A ellos puede añadirse ciclofosfamida al final de este

periodo. Además algunos protocolos incluyen una o dos dosis de quimioterapia intratecal (4)

## **QUIMIOTERAPIA INTRATECAL**

Desde 1970, el tratamiento convencional ha venido siendo la combinación de irradiación holocraneal y 5 y 6 dosis intratecales con metotrexato administrados inmediatamente después de alcanzar la remisión. Mediante este tratamiento se logro disminuir la tasa de recaídas al SNC de 40 a 50% a menos del 10%. No obstante se incrementan las secuelas neurológicas, neurotóxicas y las funciones intelectuales atribuibles a efectos auditivos de ambos tratamientos, además la potencialidad oncogénica de la irradiación craneal. Se ha comprobado que la administración de cuando menos 10 dosis de metotrexate (MTX), combinado con **arabinosido de citosina (ara c) e hidrocortisona**, tiene un efecto similar al del tratamiento con irradiación craneal al menos en pacientes bajo riesgo. La tendencia es de no utilizar irradiación craneal al menos que el paciente sea de alto riesgo.

## **QUIMIOTERAPIA DE CONTINUACION O MANTENIMIENTO**

Esta última tiene por objeto eliminar las células leucémicas residuales en fase G0 que vayan entrando al ciclo celular. A ellas se añade, al menos en los grupos de alto riesgo, un tratamiento de consolidación precoz. Es común en todos los grupos de riesgo y consiste generalmente en la administración de mercaptopurina en dosis diarias y metotrexate en dosis semanales durante un periodo de 18 a 24 meses

## **DURACIÓN DEL TRATAMIENTO**

Con los protocolos actuales de tratamiento inicial intensiva, parece ser necesario prolongar la quimioterapia de mantenimiento más allá de 2 años. La duración del tratamiento oscila según los distintos planes entre 2 y 3 años. Aproximadamente el 10% de los pacientes recaen durante el año siguiente a la suspensión del tratamiento y el 3-5% en el curso del 2do año. Posteriormente la tasa anual de recidivas es inferior al 2% transcurridos los cuatro años de suspensión de la quimioterapia la presentación de recidivas es excepcional, los varones recaen en mayor proporción que las mujeres; esto obedece a las recaídas testiculares.

## **TRASPLANTE ALOGENICO DE MEDULA OSEA**

El trasplante alogénico de medula ósea es usualmente indicado en pacientes que no presentan una respuesta adecuada al tratamiento de inducción inicial o aquellos que tienen una segunda remisión posterior a presentar recaída hematológica. Sin embargo en niños que presentan una recaída posterior a recibir tratamiento antimetabolitos (mas de 36 meses después de la inducción), el trasplante puede ser diferido hasta la siguiente recaída, esto es debido a que los pacientes presentan las mismas posibilidades de sobrevida con el uso de quimioterapia (16,22).

## **Comportamiento biológico de la recaída. (21)**

Mecanismo drogo resistente:

Se ha visto que la resistencia a esteroides es la diferencia mas dramática que puede encontrarse en pacientes con recaídas in vitro. Se han detectado genes que median este evento.

Resistencia a las metotrexate

Elevadas concentraciones de poliglutamato están implicadas en la resistencia de las células T a la quimioterapia. La muestra de la recaída se ha demostrado que son 3 veces más resistentes al metotrexate. El defecto del transporte del metotrexate del 13 al 70% de las recaídas la presenta, además se ha comprobado que disminuye en su transporte de folatos

1. Mecanismo celular de drogo resistencia
2. Incremento de la concentración de glutatión S- transferasa
3. Anormalidades del ciclo celular.
4. Incremento de la glicoproteína P.

5. Defectos en la proteína P53.- los defectos de dicha proteína son extremadamente raros en niños en especial en LAL, dichas mutaciones son detectadas en un 3% de los casos diagnosticados.

## LEUCEMIAS AGUDAS LINFOBLASTICAS

### CUADRO CLINICO

Signos y síntomas		Exploración física	
Fiebre	18(62%)	Hepatomegalia	17(59%)
Astenia, adinamia y fatiga	10(35%)	Adenopatías	14(48%)
Hemorragias	10(35%)	Esplenomegalia	13(45%)
Adenopatías	7(25%)	Palidez	6(20%)
Dolor abdominal	5(17%)	Tumor testicular	6(20%)
Artralgias y dolor óseo	5(17%)	Equimosis	5(17%)
Cefalea	3(10%)	Parálisis facial	3(10%)
Dolor torácico	2(7%)	Dolor óseo	2(7%)

Vomito	2(7%)	
Diarrea	1(3.5%)	

## **OBJETIVOS**

### **GENERALES**

- Conocer la incidencia de las recaídas tempranas y tardías en pacientes con leucemia aguda linfoblástica y los resultados del tratamiento.

### **PARTICULARES**

- Conocer el cuadro clínico de la recaída.
- Conocer el sitio anatómico más frecuente de recaídas de LLA.
- Conocer el tiempo de aparición de la recaída tardía.
- Conocer la efectividad del tratamiento empleado en las recaídas.
- Conocer la supervivencia de los pacientes con recaída

## **JUSTIFICACIÓN**

- En el Hospital Infantil del Estado de Sonora, se cuenta con el servicio de Hematooncología pediátrica desde 1986. Con una sobrevida global de 68%.
- Es necesaria la evaluación del tratamiento de las recaídas para mejorar sus resultados.

## **MATERIAL Y METODOS**

- Se realizo un estudio retrospectivo, descriptivo, observacional y transversal de los pacientes atendidos en el Hospital Infantil del Estado de Sonora en un periodo comprendido de enero de 1986 a diciembre del 2005. Que presentaron recaídas de LLA. De acuerdo al tiempo en que presentaron la recaída se dividieron en recaídas tempranas (durante el tratamiento) y recaídas tardías (después de haber suspendido el tratamiento).
- Se revisaran expedientes clínicos con diagnostico de recaída, estudios de laboratorio, aspirado de medula ósea, LCR, biopsia testicular, duración del tratamiento y la respuesta al tratamiento empleado en la recaída.

### **Las variables a utilizar son**

- Diagnostico de leucemia aguda linfoblastica
- Edad del diagnostico
- Sexo.
- Factores pronósticos de riesgo.
- Sintomatología de la recaída.
- Tipos y localización de la recaída
- Protocolos de recaída empleados

- Sobrevida.

### **Criterios de inclusión**

- Pacientes con diagnóstico de Leucemia aguda linfoblástica en recaída.
- Tratamiento completo en el Hospital Infantil del Estado de Sonora.
- Recaída temprana o tardía.

### **Criterios de exclusión**

- Atención fuera del Hospital Infantil del Estado de Sonora.
- Defunción antes de la recaída temprana o tardía
- Expediente incompleto
- Otras leucemias.

## RESULTADOS

### LEUCEMIA AGUDA LINFOBLASTICA

#### RECAÍDAS TARDÍAS, SEXO

Sexo	Numero de pacientes	Porcentaje
Masculino	8	66%
Femenino	4	44%
Total	12	100%

CUADRO 1

Fuente archivo clínico del Hies

### LEUCEMIA AGUDA LINFOBLASTICA

#### RECAÍDAS TARDÍAS

#### FACTORES PRONÓSTICOS

Riesgo	Numero de pacientes	Porcentaje
Alto riesgo	4	44%
Bajo riesgo	8	66%
Total	12	100%

CUADRO 2

Fuente archivo clínico del Hies

## LEUCEMIA AGUDA LINFOBLASTICA

### RECAÍDAS TARDÍAS

#### MORFOLOGÍA FAB

Clasificación de la FAB	Numero de pacientes	Porcentaje
L1	10	83.3%
L2	2	16.6%
L3	0	0%
Total	12	100%

**CUADRO 3**

*Fuente archivo clínico del Hies*

## LEUCEMIA AGUDA LINFOBLASTICA

### SITIO DE RECAÍDAS TARDÍAS

Sitio de Recaídas	Numero de casos	Porcentaje
Médula ósea	4	33.33%
Sistema nervioso central	0	0%
testículo	3	25%
Globos oculares	1	8.33%
Médula ósea y sistema nervioso central	3	25%
Testículo y Médula ósea	1	8.33%
<b>TOTAL</b>	<b>12</b>	<b>100%</b>

**CUADRO 4**

*Fuente archivo clínico del Hies*

## LEUCEMIA AGUDA LINFOBLASTICA

### RECAÍDAS TARDÍAS

#### TIEMPO EN RECAER DESPUÉS DE LA SUSPENSIÓN DEL TRATAMIENTO

N=12

EDAD	Numero de casos	Porcentaje
Menor 6meses	6	50%
6-12 meses	3	25%
12-18 meses	0	0%
18-24 meses	1	8.33%
>24 meses	2	16.66%
TOTAL	12	100%

*CUADRO 5*

*Fuente archivo clínico del*

*Hies*

## LEUCEMIA AGUDA LINFOBLASTICA

### RECAÍDAS TARDÍAS

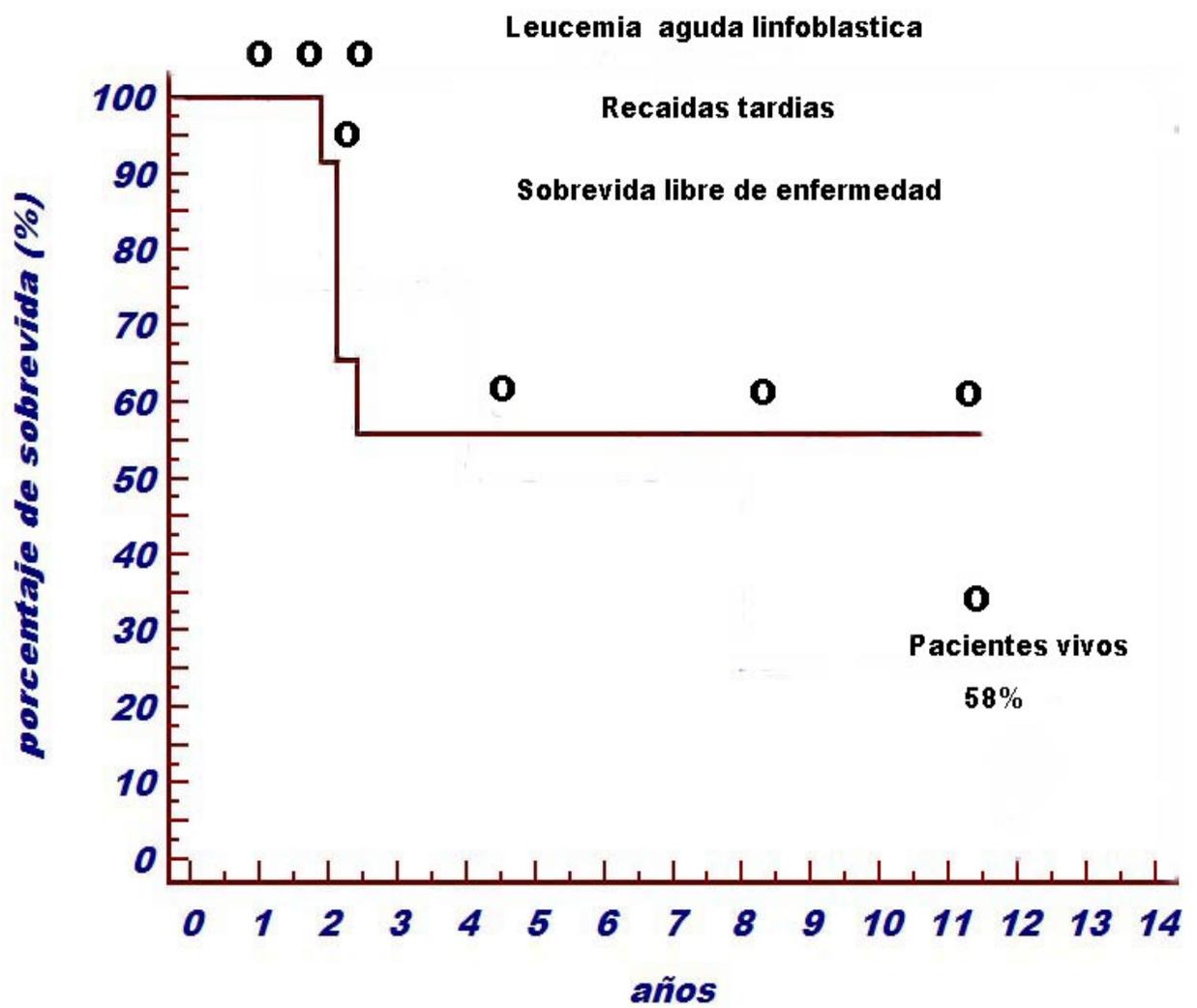
### SOBREVIDA GLOBAL

	NUMERO DE CASOS	PORCENTAJE
<b><u>MUERTOS</u></b>	5	42%
Actividad tumoral	5	
Tiempo de sobrevida meses	22.4m	
<b><u>VIVOS</u></b>	7	58%
Sin tratamiento	4	
En RCC	3	
<b><u>Sobrevida libre de enfermedad</u></b>		
Sin tratamiento	78meses	
Con tratamiento	16 meses	
<b>TOTAL PACIENTES</b>	12	

**CUADRO 6**

**Fuente archivo clínico del**

**Hies**



**GRAFICA**

$$S(t_i) = \frac{r_i - m_i}{r_i} \cdot S(t_{i-1})$$

1

## LEUCEMIA AGUDA LINFOBLASTICA

### RELACIÓN DE SOBREVIVENCIA CON EL SITIO DE LA RECAÍDA

#### Recaídas tardías

<i>Sitio de la recaída</i>	<i>Numero pacientes</i>	<i>pacientes vivos</i>	<i>pacientes muertos</i>
<i>Testículo</i>	<i>3</i>	<i>2</i>	<i>1</i>
<i>Ojo</i>	<i>1</i>	<i>1</i>	<i>0</i>
<i>Testículo, médula ósea</i>	<i>1</i>	<i>1</i>	<i>0</i>
<i>Médula ósea</i>	<i>4</i>	<i>3</i>	<i>1</i>
<i>Sistema nervioso central y médula ósea</i>	<i>3</i>	<i>0</i>	<i>3</i>
<i>TOTAL</i>	<i>12</i>	<i>7</i>	<i>5</i>
		<i>X=58</i>	<i>X=48</i>

**CUADRO 7**

*Fuente archivo clínico del Hies*

## LEUCEMIA AGUDA LINFOBLASTICA (RECAÍDAS TEMPRANAS)

### SEXO

<i>Sexo</i>	<i>Numero de pacientes</i>	<i>Porcentaje</i>
<i>Masculino</i>	<i>15</i>	<i>62.5%</i>
<i>Femenino</i>	<i>9</i>	<i>37.5%</i>
<i>Total</i>	<i>24</i>	<i>100%</i>

**CUADRO 8**

*Fuente archivo clínico del Hies*

## LEUCEMIA AGUDA LINFOBLASTICA

### RECAÍDAS TEMPRANAS

#### Factores de riesgo

<i>Riesgo</i>	<i>Numero de pacientes</i>	<i>Porcentaje</i>
<i>Alto riesgo</i>	<i>17</i>	<i>70.8%</i>
<i>Bajo riesgo</i>	<i>7</i>	<i>29.2%</i>
<i>Total</i>	<i>24</i>	<i>100%</i>

**CUADRO 9**

*Fuente archivo clínico del Hies*

## LEUCEMIA AGUDA LINFOBLASTICA

### RECAÍDAS TEMPRANAS

#### Tipo morfológico (FAB)

Clasificación de la FAB	Numero de pacientes	Porcentaje
L1	15	62.5%
L2	9	37.5%
L3	0	0%
Total	24	100%

CUADRO 10

Fuente archivo clínico del

Hies

## LEUCEMIA AGUDA LINFOBLASTICA

### RECAÍDAS TEMPRANAS

#### TIEMPO EN RECAER DESPUÉS DE LA REMISIÓN COMPLETA

Médula ósea	Sistema nervioso central	Testículo	Médula ósea y Snc
X=13.06 meses	X=17.8 meses		X=9.4meses
	Promedio general	X=12.5meses	
	13.2meses		

Cuadro 11

Fuente archivo clínico del Hies

**LEUCEMIA AGUDA LINFOBLASTICA**

**RECAÍDAS TEMPRANAS**

**TIEMPO EN RECAER DESPUÉS DE LA REMISIÓN COMPLETA**

**N=24**

<b>TIEMPO</b>	<b>Numero de casos de recaída temprana</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Menor 12 meses</b>	<b>15</b>	<b>62.5%</b>
<b>12-24 meses</b>	<b>4</b>	<b>16.6%</b>
<b>&gt;24 meses</b>	<b>5</b>	<b>20.8%</b>
<b>TOTAL</b>	<b>24</b>	<b>100%</b>

**X= 13.2 MESES**

**CUADRO12**

**Fuente archivo clínico del Hies**

## LEUCEMIA AGUDA LINFOBLASTICA

### RECAÍDAS TEMPRANAS

N=24 PACIENTES

	NUMERO DE CASOS	PORCENTAJE
<u>MUERTOS</u>	23	96%
<i>Actividad tumoral*</i>	5	
<i>Septicemia</i>	18	
<i>Tiempo de sobrevida meses</i>	X=21.8	
<u>VIVOS</u>	1	4%
<i>Sin tratamiento</i>	1	
<i>En RCC</i>	1	
<i>SLE**</i>	14 años	
<b>TOTAL PACIENTES</b>	<b>24</b>	<b>100%</b>

- 2da y 3ra recaída.

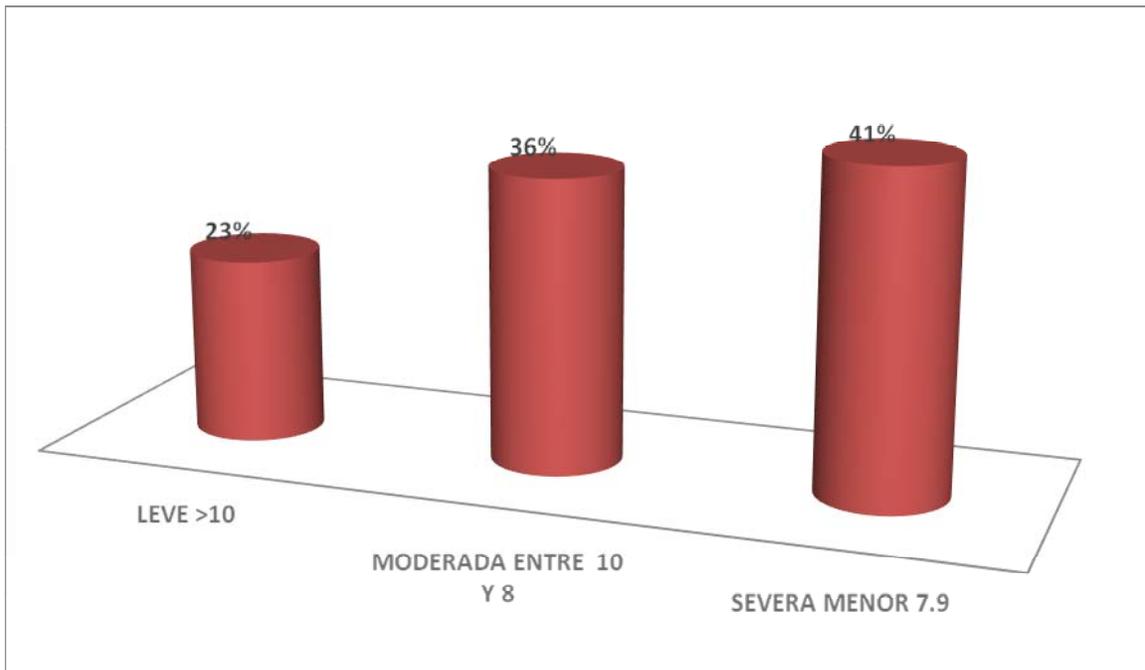
\*\* 2da recaída a Mo y testículo

**CUADRO 13**

*Fuente archivo clínico del Hies*

**LEUCEMIA AGUDA LINFOBLASTICA**

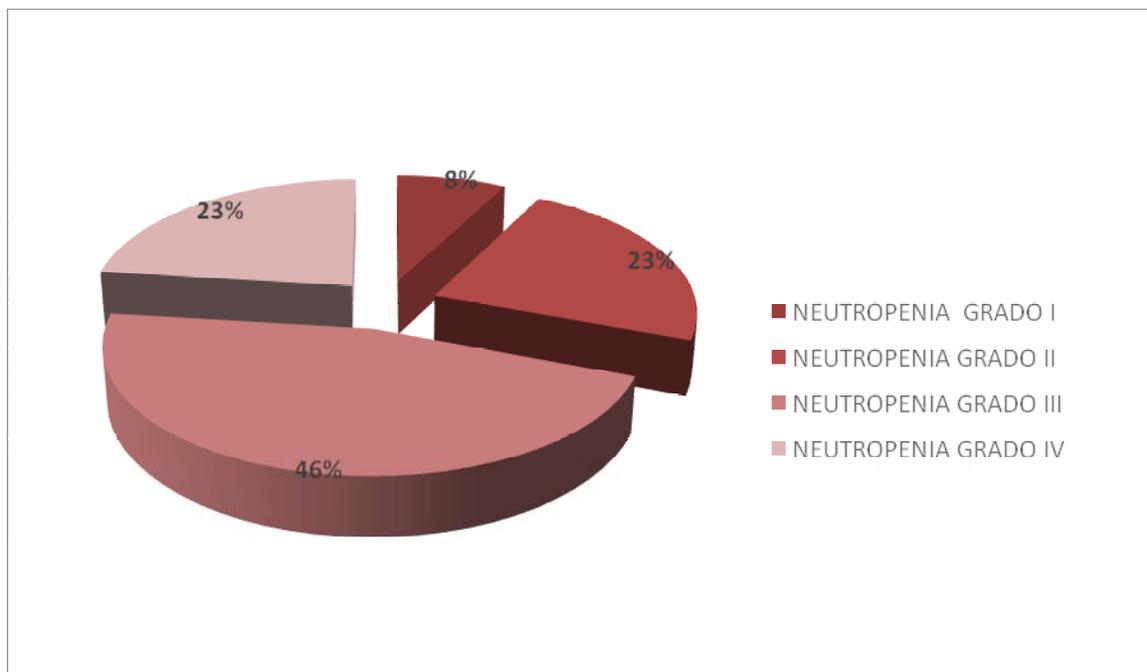
*Análisis de hemoglobina, Al diagnóstico*



Fuente archivo clínico del Hies

## LEUCEMIA AGUDA LINFOBLASTICA

### ANÁLISIS DE NEUTROFILOS AL DIAGNOSTICO



Fuente archivo clínico del Hies

## **RESULTADOS.**

Se revisaron 36 expedientes con diagnóstico de Leucemia Aguda Linfoblástica en el Hospital Infantil del Estado de Sonora en un periodo comprendido de enero de 1986 a diciembre del 2005. Que presentaron algún tipo de recaída, la muestra consistió en 24 pacientes con recaídas tempranas y 12 con recaídas tardías.

Los pacientes con recaídas tardías fueron 12 correspondiendo a 8 casos del sexo masculino (66%) y 4 (44%) al sexo femenino, Cuadro 1.

De acuerdo a los factores pronósticos se clasificaron 8(66%) de bajo riesgo, y 4 (66%) pacientes de alto riesgo, de los cuales solo era un paciente por hiperleucocitosis y el resto por edad, Cuadro 2. De acuerdo a la clasificación de la FAB fueron 10 (83%) pacientes con morfología L1 y 2 con morfología L2, no se observó ningún paciente de tipo L3 Cuadro 3.

Los sitios de recaída fueron 4(33.33%) pacientes a medula ósea, 3(25%) a testículo, 3(25%) con recaídas simultáneas a medula ósea y sistema nervioso

central, otro paciente con recaída a testículo y medula y uno con recaída exclusivamente a ojo, Cuadro 4.

El tiempo para recaer fue menor de 6 meses en 6 pacientes(50%) de nuestros pacientes , entre 6 y 12 meses en 3 pacientes(25%), entre 18 y 24 meses en 1uno (8.33%) y mayor de 24 meses . Es decir que el 75% de los pacientes que presentan una recaída lo hacen durante el primer año de la suspensión del tratamiento Cuadro 5.

La sobrevida en el grupo de pacientes con recaídas tardías, cinco (42%) pacientes fallecieron, todos con datos de actividad tumoral y se asoció con un proceso séptico en la etapa final, el tiempo de sobrevida que tubo este grupo de niños desde el momento de la recaída al momento del fallecimiento fue en promedio de 22.4 meses, siete (58%) niños se encuentran vivos en remisión completa, 4 de ellos fuera de tratamiento después de la primera recaída con un promedio de sobrevida libre de enfermedad de 78 meses, y tres pacientes aún en tratamiento, con un promedio de sobrevida libre de enfermedad de 16 meses Cuadro 6.

En el cuadro 7 se observa el sitio de la recaída con el pronostico y así observamos que los pacientes que recayeron a médula ósea y sistema nervioso central todos fallecieron, de cuatro que recayeron exclusivamente a médula ósea tres se encuentran vivos en remisión completa, y sólo uno falleció, los que recayeron a sitios extramedulares como son a ojos se encuentra viva en

remisión completa,, igualmente los que recayeron a testículos de cuatro , tres se encuentran vivos en remisión completa, falleciendo sólo uno.

Los pacientes con recaídas tempranas fueron 24 pacientes con un predominio del sexo masculino 15 casos (62.5%), y sexo femenino 9(37.5%). (Cuadro 8). De acuerdo a los factores pronósticos se clasificaron 17(70.8%) de Alto Riesgo y 7(29.2%) de Riesgo Bajo. (Cuadro 9). De acuerdo con la clasificación de la FAB fueron 15(62.5%) pacientes con morfología L1, 9 L2 (37.5%) no se encontró ningún paciente con morfología L3. (Cuadro 10). Asimismo se estudio el tiempo en recaer después de la remisión completa de acuerdo al sitio, con un promedio se sobrevida en pacientes con recaída a MO de 13.06 meses, 17.8 meses en SNC, 12.5 meses a nivel testicular y mixta (MO Y SNC) fue de 9.4 meses (cuadro 11).

Además un dato muy importante es que el 15 (62.5%) de los pacientes recayeron antes del año posterior a la remisión completa, 4(16.6%) entre 12 y 24 meses y mas de 24 meses solamente fueron 5 pacientes (20.8%) con una sobrevida libre de enfermedad de 13.2 meses (cuadro 12).

De los 24 pacientes con recaída temprana 23 fallecieron, 5 de ellos (21.7%) fallecieron por actividad tumoral, Septicemia en 18 de ellos (78.2%), con un promedio de sobrevida de 21.8 meses. Del presente estudio solamente 1 paciente(4%) se encuentra vivo en remisión completa continua con una sobrevida libre de enfermedad de 14 años, a pesar de haber presentado una

segunda neoplasia 10 años después del tratamiento de la leucemia (CA epidermoide de piel)( cuadro 13).

## **DISCUSIÓN**

La leucemia linfoblástica aguda (LAL) Ocupa el primer lugar de incidencia de cáncer en la edad pediátrica, constituye un 85% de las leucemias. El 40% de estos niños se encuentra entre los 2 y 5 años de edad, (3,15), con una sobrevida de 78% en niños clasificados como riesgo bajo y 68% en niños de riesgo alto. (1). En contraste con una sobrevida en adultos solamente de un 30-40%.(16) Siendo la presencia de recaídas durante los 2 a 3 primeros años (fase del tratamiento) del 20% en niños de riesgo bajo y en un 40-50% en los niños de riesgo alto; aproximadamente en 10 al 20% de los pacientes que se les llega a suspender el tratamiento recaen en el primer año de la suspensión,(12) La recaída a médula ósea ocurrió más frecuentemente en hombres que en mujeres, esto se ha demostrado en diversos estudios.(12)

Es probable que con los recursos diagnósticos actuales para identificar mejor a los pacientes con mayor riesgo de presentar recidivas y la aplicación de tratamientos diferenciados en función del riesgo y cada vez más específicos se alcance la curación hasta un 90 % de los pacientes diagnosticados en nuestros días.(6).

La evolución clínica de la recaída tardía a sido favorable en 7 casos (58%), ya que se han mantenido en su segunda remisión completa con una sobrevida que va desde los 16 meses hasta 78 meses, con una media de 47 meses, solo 4 pacientes eran de riesgo alto y 8 de riesgo Bajo,

En 3 pacientes la recaída testicular se observó en los primeros 6 meses de retirado el tratamiento, sugiriendo que los infiltrados leucémicos en los testículos podían haber estado presentes al momento de suspender el tratamiento. (Cuadro 7).

En las últimas publicaciones se ha observado una mejoría en los resultados del niño con LAL y puede ser atribuido en gran parte al desarrollo de nuevos protocolos con múltiples drogas más efectivas y bien diseñadas, igualmente los factores pronósticos son importantes para el pronóstico de cada paciente.

La respuesta al tratamiento de inducción es uno de los factores pronósticos más importantes. Un porcentaje de estos pacientes recaerá posteriormente. (10)

Esto quiere decir que algunas células leucémicas han sido resistentes al tratamiento administrado, persisten en pequeñas cantidades en la médula ósea y no son identificables a microscopia óptica. A estas células se las llama

enfermedad mínima residual (EMR) o leucemia mínima residual. (10). La cual se debe realizar una vez conseguida la remisión hematológica, por medio de citometría de flujo ofrece una detección de la leucemia mínima residual fácilmente aplicable a la práctica clínica por su rapidez y fácil metodología, de encontrarse positiva nos esta hablando de pacientes de alto riesgo para una recaída temprana. Además existe la presencia de recaídas cuya proporción durante los dos a tres primeros años corresponde a un 20% durante la etapa del tratamiento en los niños de riesgo bajo y un 40-50% en los niños de riesgo alto.

Nuestros resultados observamos como esta escrito en la literatura el sexo masculino tiene mayores posibilidades de recaer, igualmente como se ha venido mencionando el 70% de los pacientes con recaídas tempranas correspondieron a pacientes con factores de alto riesgo(14). Con respecto al tipo morfológico no observamos diferencias ya que el mayor porcentaje de recaída fue la morfología L1 (62%), y una tercera parte fue del tipo L2. Probablemente sucedió esto ya que los pacientes estudiados no se les habían realizado Inmunofenotipo, Examen con mucho valor para decidir el manejo y pronostico de cada paciente. Nuestras recaídas tempranas en promedio fueron a los 13 meses del diagnostico correspondiendo a lo que se encuentra escrito en la literatura. Observamos que la gran mayoría (62%) de los pacientes recayó dentro del primer año del diagnostico, y posteriormente disminuyo notablemente la incidencia de la recaída y después de los 2 años solamente tuvimos un 20% de recaídas, se corrobora lo que esta escrito en la literatura, que después de 2 años de mantenerse en remisión completa un paciente de alto riesgo se pierden los

factores de mal pronostico y tienen la misma posibilidad de recaer que un niño de bajo riesgo (2).

La sobrevida en el grupo de pacientes con recaídas tempranas fue muy pobre ya que el 96% de nuestros pacientes fallecieron en un promedio de 21.8%.

La gran mayoría de los pacientes se prolongo la mielodepresión, con una recuperación medular de aproximadamente 3 a 4 semanas, dando la oportunidad de procesos sépticos, 18 de los 23 niños fallecieron por esta causa. Solo 5 pacientes fallecieron con datos de actividad tumoral o leucémica, en ellos se observo 2 o 3 recaídas posteriores con intervalos de 3 a 6 meses.

En este grupo de pacientes tenemos un 1 paciente (4%) que su primera recaída fue a SNC, 24 meses después de la recaída, presenta nueva recaída a medula ósea y testículo, teniendo en la actualidad 14 años de sobrevida libre de enfermedad.

Cabe mencionar que este paciente presento una segunda neoplasia: CARCINOMA EPIDERMÓIDE DE PIEL, para lo cual solo requirió tratamiento quirúrgico.

Nuestros resultados muestran lo escrito en la literatura donde los pacientes con LAL que recaen durante el tratamiento tiene un pronostico muy pobre y esto se acentúa en forma importante cuando presentan la recaída mas cercana al diagnostico.

La recaída tardía es decir aquellos que recaen después de haber suspendido la quimioterapia tienen un mejor pronóstico y esto lo observamos en nuestros resultados donde el 58% de los pacientes se encuentran libres de enfermedad, con un promedio de vigilancia de 47 meses.

## CONCLUSIONES

- *La relación de sexo mayor en el sexo femenino*
- *La morfología FAB 1 fue el que se presento mas frecuentemente.*
- *La presentación clínica fue con síntomas sistémicos en 97% de los casos seguido por hemorragias en 35%.*
- *Infiltraciones al tejido reticuloendotelial fueron las más frecuentes.*
- *Las manifestaciones hematológicas, no floridas de recaída se detectaron en un 41% por aspirado de medula osea de rutina lo que JUSTIFICA su uso.*
- *La RECAIDA TEMPRANA fue la mas frecuente presentada.*
- *El trasplante de Medula osea se recomienda en pacientes con recaída temprana, en este estudio se beneficiarían hasta en un 30% de acuerdo a la literatura.*

## **BIBLIOGRAFÍA**

- 1.- Rendón-García H; Covarrubias Espinoza G. Leucemia linfoblástica aguda. Resultado de Tratamiento con el protocolo HIES 06. Bol Clin Hosp Infant Edo Son 2003; 20:24-29.
- 2.- Vergara Domínguez B; Cedre Hernández T; Martínez Cadena L; López García C; González Sevaine F. y cols . Supervivencia y calidad de vida de pacientes Con leucemia linfocítica aguda. Resultados del Hospital Pediátrico José Luis Miranda (1969-2003) Rev. Cubana Pediatr 2005; 77:3-4.
- 3.- Rivera Luna Roberto; Manifestaciones clínicas mas comunes al Diagnostico de leucemia aguda linfoblastica (LAL). Bol Med Hosp Infant Mex 1999; 56:1
- 4.- Castro L.G, Leucemia aguda linfoblastica en adolescentes; Cuadro Clínico y resultados de tratamiento, Experiencia en el Hospital Infantil del Estado de Sonora, Tesis de postgrado 1998:1-52.
- 5.- Galán Gómez Enrique; Neurofibromatosis tipo 1. [Consultado 23/06/2006]. Disponible en: [www.aeped.es/protocolos/genetica/10-nf1.pdf](http://www.aeped.es/protocolos/genetica/10-nf1.pdf)
- 6.- Ortega Aramburu J; En torno a los factores pronósticos en la leucemia Linfoblastica aguda del niño.An Pediatr (Barc). 2006; 65(3):195-7.
- 7.- Rivera Luna Roberto. La importancia del los factores pronósticos en Leucemia aguda linfoblastica (LAL) de la población pediátrica en un país en Vías de desarrollo. Rev. Inst Nal Cancerol (Mex) 2000; 46(4).

- 8.- López Almaraz R; Montesdeoca Melian y Rodríguez J.L; Papel de la genética molecular en el cáncer Infantil. An Pediatr (Barc) 2003; 59(4):334-4
9. – Pérez Martínez A; Ojembarrena Alonso; Ramírez Orellana M; Garcia Castro J; González V;Contra Gómez T; Madero López L; Veinte años de experiencia en el tratamiento de La leucemia linfoblástica aguda. An Pediatr (Barc). 2006; 65(3):198-204
- 10.- Bastida Vila P; Palacio García C; Solsona Riera M; Ortega Aramburu J.J; Sánchez de Toledo Codina J; Leucemia mínima residual: nuevo concepto de Remisión completa. An Pediatr (Barc) 2005; 63(5):390-5
- 11.-Quintero de Charry M; Resultados del tratamiento de leucemia Linfoblástica aguda en niños. Colombia Med 1999; 30: 148-156.
- 12.- Covarrubias Espinoza Gilberto; Verdugo Verdugo E; Recaídas tardías después de la Suspensión de quimioterapia en niños con Leucemia aguda linfoblástica en El hospital infantil del estado de sonora. Bol Clin Infant Edo Son 1999; 16:8- 11.
- 13.- Rivera Luna R; Cárdenas Cardos R; Leal Leal C; castellanos Toledo A; Olaya Vargas A; y Cols. Estadísticas de salud en niños y adolescentes. Bol Med Hosp Infant Mex 2004; 16: 1-2.
- 14 Rivera luna R; Leucemia aguda linfoblástica de alto riesgo (Hematooncología pediátrica) capitulo 14, págs. 215-231.
- 15.-Covarrubias Espinoza Gilberto. Cuando sospechar cáncer en el niño. Bol

Clin Edo Son 1997; 14:1-4

16. - Chin-Hon Pui; Evans W.E. Acute lymphoblastic leukemia. The New England Journal of Medicine 2003; 339:605-615

17. - Ritchie Kim; Pollock B. H; Lauer S.J; Andejeski Y. Buchanan G. R. Improved survival of children with isolated CNS Relapses of Acute lymphoblastic leukemia: A Pediatric Oncology Group Study. Journal of clinical Oncology, 1999; 17(12): 3745-3752.

18 Friedman Alison; Weinstein H.J. The role of prognostic features in the treatment of childhood Acute lymphoblastic leukemia. The Oncologist 2000; 5:321-328.

19. - Ching-Hou Pui. Childhood leukemia's. Cambridge University Press. St. Jude Children's Research hospital Memphis, Tennessee. 1999, pag 300-303.

20.-Rendon García Homeros; Leucemia linfoblastica aguda. Resultado De tratamiento, protocolo Hies 06, Tesis de postgrado 2002:1-36.

21.- ASCO; the Biology of Relapsed Acute Lymphoblastic leukemia, Educational Book, 2005: 902-907.

22. - Barret John ; Horowitz M.M; Pollock B.H; Zhang M.J; Bortin M.M y cols. Bone marrow transplants from HLA-identical siblings as compared with Chemotherapy for children with Acute Lymphoblastic leukemia in a second remission. The New England journal of Medicine. 1994, vol 331, No 19; 1253-1258.