

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD DEL NIÑO
“DR. RODOLFO NIETO PADRÓN”
INSTITUCIÓN DE ASISTENCIA, ENSEÑANZA
E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD EN EL ESTADO**



**TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE:**

**MÉDICO ESPECIALISTA
EN
PEDIATRÍA MÉDICA**

**TÍTULO:
FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A RECAÍDA EN
PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA
EN EL HOSPITAL DEL NIÑO, PERIODO 2011-2015**

**ALUMNO:
MIGUEL ANGEL AGUILAR HERNÁNDEZ**

**DIRECTOR (ES):
PERLA CITLALLI SIMÓN GONZÁLEZ
DR. MANUEL EDUARDO BORBOLLA SALA**



Villahermosa, Tabasco. Agosto de 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.



**HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD DEL NIÑO
“DR. RODOLFO NIETO PADRÓN”
INSTITUCIÓN DE ASISTENCIA, ENSEÑANZA
E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD EN EL ESTADO
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA**

**TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE:**

**MÉDICO ESPECIALISTA
EN
PEDIATRÍA MÉDICA**

**TÍTULO:
FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A RECAÍDA EN
PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA
EN EL HOSPITAL DEL NIÑO, PERIODO 2011-2015**

**ALUMNO:
MIGUEL ANGEL AGUILAR HERNÁNDEZ**

**DIRECTOR (ES):
PERLA CITLALLI SIMÓN GONZÁLEZ
DR. MANUEL EDUARDO BORBOLLA SALA**

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional. NOMBRE: MIGUEL ANGEL AGUILAR HERNÁNDEZ

FECHA: AGOSTO DE 2016



Villahermosa, Tabasco. Agosto de 2016

DEDICATORIA

A MI ESPOSA E HIJA

Por ser la causa de tanta dicha en mi vida y los principales motivo para ser mejor cada día.

AGRADECIMIENTOS

Dra. Citlalli por ser la adscrita con la que siempre se puede contar y recibir una sonrisa, y motivación para continuar. Gracias por estos tres años de apoyo.

Dr. Borbolla por la paciencia, orientación y dedicación no solo en la tesis sino en cada proyecto que emprendemos como residentes.

INDICE

I	RESUMEN	5
II	ANTECEDENTES	6
III	MARCO TEORICO	8
IV	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	16
V	JUSTIFICACION	17
VI	OBJETIVOS	18
	a. Objetivo general	18
	b. Objetivos específicos	19
VII	HIPOTESIS	19
VIII	MATERIALES Y METODOS	20
	a. Diseño del estudio.	20
	b. Unidad de observación.	20
	c. Universo de Trabajo.	20
	d. Calculo de la muestra y sistema de muestreo.	20
	e. Definición de variables y operacionalización de las variables.	20
	f. Estrategia de trabajo clínico	23
	g. Criterios de inclusión.	23
	h. Criterios de exclusión	23
	i. Criterios de eliminación	23
	j. Métodos de recolección y base de datos	24
	k. Análisis estadístico	24
	l. Consideraciones éticas	24
IX	RESULTADOS	25
X	DISCUSIÓN	31
XI	CONCLUSIONES	33
XII	REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	35
XIII	ORGANIZACIÓN	36
XIV	EXTENSION	36
XV	CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	37
	ANEXOS	38

I. RESUMEN

Introducción: Las leucemias son procesos neoplásicos del tejido hematopoyético de origen clonal, que se caracterizan por la ausencia de la regulación fisiológica con anomalías de la proliferación de los leucocitos y mecanismos de apoptosis. La recaída continúa siendo la causa más común de fracaso del tratamiento, que ocurre aproximadamente en el 15- 20% de los pacientes, lo que representa una incidencia tan elevada de casos que la convierte como patología independiente en el cuarto cáncer más común en los niños.

Objetivo: Determinar los factores de riesgo de recaída en pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda en el Hospital del Niño, Dr. Rodolfo Nieto Padrón.

Metodología: Se trató de un estudio observacional, retrospectivo, longitudinal, analítico. De 85 pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda que estuvieron ingresados durante el periodo de 2011 al 2015, de estos pacientes se observó quien presentaron recaída ya sea a sistema nervioso, medula ósea, testículo o combinada, y los factores asociados a dicha recaída. De la información obtenida en los cuestionarios se vaciaron al sistema SPSS y se procedió a las elaboraciones gráficas, tablas, y uso de las pruebas de hipótesis y la razón de momios.

Resultados: Se incluyeron en el estudio 85 pacientes, masculino 49 (57%) pacientes y 36 (43%) femeninos. El total de recaídas fue de 35 (41%) pacientes. En los estudios de laboratorio con leucocitos al diagnóstico en citometría hemática se encontró leucocitos mayores de 50,000 en 25 pacientes (29%). En 5 pacientes que tuvieron abandono al tratamiento previo a su recaída, los signos clínicos más frecuentes fueron las adenopatías cervicales en 23 pacientes y hepatomegalia en 52 pacientes.

Se observó en base a razón de momios corregida factores de riesgo para recaídas a la punción traumática (OR 3.72 IC₉₅ 1.093-12.68), leucocitosis mayor de 50,000 al momento del diagnóstico (OR 3.35 IC₉₅ 1.029-10.96, y abandono de tratamiento el 100%.

Conclusión: En el presente estudio se encontró que la frecuencia de recaída de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda fue de 41%. Así mismo, se encontró relación significativa con la recaída de pacientes en factores de riesgo como: la leucocitosis mayor de 50,000 células por mm³ en biometría hemática de ingreso, punción lumbar traumática y abandono del tratamiento.

Palabras Clave: Leucemia linfoblástica aguda, factores de riesgo, recaída.

II. ANTECEDENTES

La leucemia representa un 25-30% de las neoplasias en menores de 14 años, siendo el cáncer más frecuente en la infancia. Más de un 95% de las leucemias infantiles son agudas, y entre éstas predomina la leucemia linfoblástica aguda (LLA). La tasa de incidencia de leucemia infantil en España es de 4 casos/105 en < 14 años.¹

En México, con base en el Censo de Población Nacional de 2005, que reveló una población de 103 millones de habitantes, de los cuales 42% eran niños menores de 15 años de edad, se calculó una incidencia de LLA entre 1,000 y 1,200 casos nuevos por año.²

En la actualidad se dispone de pocos datos acerca de las características citogenéticas de la leucemia linfoblástica aguda en pacientes de nuestro país fuera de la Ciudad de México. Esto se debe, principalmente, a la falta de recursos, pues hace apenas una década sólo se realizaba estos estudios en tres instituciones mexicanas.³

Se calcula que este padecimiento se presenta en alrededor del 25% de todos los pacientes con cáncer en Estados Unidos de América (EUA). En las últimas décadas, la LLA se ha transformado: de ser un padecimiento mortal a lograrse una supervivencia de 80% o más. Se ha considerado que estos avances en la supervivencia se deben, en gran medida, a que el tratamiento que se otorga se basa tanto en las características propias de los pacientes al momento del diagnóstico, como en el tipo de las células leucémicas, es decir, su inmunofenotipo y la presencia de mutaciones Genéticas.⁴

Las diferencias geográficas son notables en esta enfermedad; mientras que, en los países menos desarrollados, como Norte de África y Oriente Medio, predominan los linfomas y las LLA de estirpe T, en los países industrializados la LLA de estirpe B es, con diferencia, la más frecuente de las hemopatías malignas. Este hecho se ha relacionado con la mayor facilidad para la exposición a determinados agentes medioambientales “leucemogenos” en los países industrializados. En los países con poblaciones heterogéneas, se ha observado una mayor incidencia de LLA en la raza blanca.⁵

III. MARCO TEORICO

Las leucemias son procesos neoplásicos del tejido hematopoyético de origen clonal, que se caracterizan por la ausencia de la regulación fisiológica con anomalías de la proliferación de los leucocitos y mecanismos de apoptosis. Se originan en la médula ósea y su evolución, sin tratamiento, es uniformemente fatal. En las leucemias agudas la población celular predominante está formada por células inmaduras (blastos).⁶

Se han realizado múltiples clasificaciones morfológicas de las LLA. Solo una, la realizada por el grupo de trabajo Francés-Americano-Británico (FAB), tiene una aceptación universal, aunque en la actualidad se utiliza poco.

La aparición de los anticuerpos monoclonales y las mejoras en las técnicas de citometría de flujo y de reacción en cadena de la polimerasa han permitido clasificar las LLA en distintos tipos según el estadio madurativo de sus linfoblastos. Esta clasificación es la más utilizada en la actualidad y tiene implicaciones pronósticas y terapéuticas.

Los avances de las técnicas y conocimientos de la biología molecular de los últimos años han permitido identificar casi el 100% de las anomalías citogenéticas de las células leucémicas. Estas pueden afectar al número total de cromosomas o a su estructura. Se ha comprobado que la hiperdiploidía (aumento del número de cromosomas >51) en los linfoblastos es un factor de buen pronóstico.

En la actualidad, sabemos que esto, probablemente, es debido a que las células leucémicas hiperdiploides tienen una mayor predisposición a la apoptosis, porque son

capaces de acumular mayor concentración de metabolitos activos del metotrexato (poliglutamatos) y por ello son más sensibles a este fármaco. De todas las anomalías cromosómicas estructurales, las translocaciones son las más frecuentes.⁵

La presentación clínica de los pacientes con LLA refleja la infiltración de la medula ósea por parte de los blastos y la extensión extramedular de la enfermedad.

Los síntomas más frecuentes al diagnóstico son aquellos relacionados con la insuficiencia medular: anemia (palidez, astenia), trombocitopenia (equimosis, petequias) y neutropenia (fiebre). Raras veces las LLA se presentan con pancitopenia severa. En este caso, siempre deberemos realizar el diagnóstico diferencial con la aplasia de medula ósea. El 65% de los pacientes con LLA presentan algún grado de hepato-esplenomegalia, que suele ser asintomática. La duración de los síntomas en pacientes con LLA puede ser de días e incluso, meses. La anorexia es frecuente, pero no la pérdida de peso significativa. A veces, como consecuencia de la infiltración de la MO, estos pacientes presentan dolores en huesos largos e, incluso, artralgias que pueden confundirnos con enfermedades reumatológicas (hasta el 25% de los pacientes que debutan con LLA presentan dolores osteoarticulares). La presentación clínica de las LLA de estirpe T (un 15% del total de LLA) posee unos rasgos característicos. Los pacientes son, generalmente, de mayor edad y presentan recuentos leucocitarios mayores al diagnóstico. No es raro que estos niños debuten con una masa mediastínica y tienen una incidencia mayor de afectación del SNC al diagnóstico.

Ante un niño con sospecha de leucemia, debemos realizar una buena anamnesis en busca de signos y síntomas compatibles con el fracaso hematopoyético o la infiltración

extramedular. La exploración debe ser exhaustiva y minuciosa. Se debe explorar la presencia de equimosis, petequias, adenopatías, palidez cutánea, se deben palpar hígado y bazo, realizar una buena exploración neurológica y, en los varones, debemos palpar siempre los testículos.

En la mayoría de los pacientes que se diagnostican de LLA, lo primero que se realiza y que confirma las sospechas es un hemograma. En él nos encontramos con una leucocitosis a expensas de linfoblastos en un 50% de los casos aproximadamente, anemia en el 80% y trombocitopenia (con menos de $100 \times 10^9/L$ plaquetas) en el 75% de los casos.

En la extensión de la sangre periférica al microscopio, se suelen observar los linfoblastos (aunque no siempre aparecen). El diagnóstico definitivo de una leucemia aguda siempre se debe realizar mediante el análisis morfológico, molecular y citogenético del aspirado de la MO. Nunca deberemos iniciar un tratamiento sin haber obtenido una muestra de MO. La presencia de al menos un 25% de blastos en la MO confirmara el diagnóstico. El subtipo de LLA se definirá con los estudios morfológicos, de biología molecular y citogenéticos de dicho aspirado. Se realizara examen del líquido cefalorraquídeo siempre en toda leucemia al diagnóstico, para descartar la afectación inicial del SNC. Una radiografía de tórax inicial nos permitirá conocer la existencia de una masa mediastínica. Otros estudios que se realizan al diagnóstico son: ecografía abdominal, estudio cardiológico (previo al tratamiento que incluye fármacos cardiotóxicos), bioquímica sanguínea (incluyendo LDH, ácido úrico, calcio, fosforo, transaminasas, etc.), estudio de coagulación, serologías (hepatitis viral, VIH, herpes, CMV, etc.) e inmunoglobulinas. Si el paciente presenta fiebre, se deben

obtener cultivos de sangre, orina y de cualquier lesión sospechosa e iniciar el tratamiento antibiótico adecuado.

El diagnóstico diferencial de las LLA debe incluir enfermedades no neoplásicas, como: la artritis crónica juvenil, la mononucleosis infecciosa (presencia de linfocitos activados), la purpura trombocitopénica idiopática (presencia de trombocitopenia aislada de origen autoinmune), anemia aplásica (se debe realizar biopsia de MO), linfocitosis secundaria a una infección aguda viral, síndrome hipereosinofílico, etc. Otros tumores de la edad pediátrica pueden confundirnos en nuestro diagnóstico, es el caso del neuroblastoma, retinoblastoma o del rhabdomyosarcoma, que, por sus localizaciones, podrían sugerir infiltración leucémica en esas localizaciones.⁵

La estratificación pronóstica es un elemento indispensable para la elección del tratamiento más adecuado de los niños con LLA. Se realiza con base en el riesgo de recaída asignado al momento del diagnóstico y tomando en cuenta variables como la edad, la cuenta inicial de leucocitos, el inmunofenotipo, alteraciones genéticas específicas y la respuesta inicial al tratamiento de quimioterapia. La finalidad del tratamiento basado en una estratificación pronóstica es evitar las recaídas y aumentar la supervivencia libre de eventos al reducir la intensidad de la quimioterapia en los pacientes con LLA clasificados como de riesgo estándar e incrementando la intensidad de la quimioterapia para los pacientes clasificados como de alto riesgo.⁷

La leucemia linfoblástica aguda-T se asocia con mal pronóstico; sin embargo, en años recientes el tratamiento poliquimioterápico intensivo adaptado al grupo de riesgo ha mejorado las tasas de curación hasta 70% en niños.⁸

Dentro de los factores pronósticos se encuentran la edad, los pacientes menores de un año y mayores de 10 años son considerados factores de riesgo, los pacientes de sexo femenino tienen un mejor pronóstico que los pacientes de sexo masculino.

Los pacientes que presentan un recuento total de glóbulos blancos alto se clasifican como casos de alto riesgo, un recuento de 50,000 células/mm³ es un punto de cohorte entre un mejor y peor pronóstico.

El tratamiento en LLA se estructura en tres etapas descritas a continuación:

- Etapa de Inducción a la remisión: es la terapia inicial en el tratamiento de LLA y se incluyen en esta, aquellos pacientes con nuevo diagnóstico que no presenten signos de infiltración de células blásticas en sistema nervioso central o enfermedad extramedular. Posterior a la fase de inducción a la remisión la quimioterapia puede llegar a reducir el número total de células leucémicas hasta en un 99%; por lo que al terminar la mayoría de pacientes no presentan un recuento detectable de células blásticas. La respuesta al tratamiento en los días 7 y 14 así como al día 28 de tratamiento es determinante en el pronóstico de los pacientes.

Los resultados evidencian que los pacientes clasificados en alto riesgo requieren intervención con quimioterapia intensificada antes de la inducción a la remisión y posterior a la fase de consolidación. La combinación dual de vincristina y un glucocorticoide (Siendo la prednisona y prednisolona los más usados para este propósito) induce la remisión de aproximadamente el 85% de los casos de LLA

pediátrica y en adición con L-asparaginasa este radio de remisión puede incrementarse hasta el 95% de los casos.

La terapia combinada de Vincristina, L-asparaginasa y un glucocorticoide con un cuarto fármaco, principalmente daunorrubicina, ha sido probado en estudios aleatorizados considerando que reduce los tiempos prolongados de esta fase de la terapia, sin embargo, puede asociarse con efectos secundarios a corto y largo plazo. La falla terapéutica de esta fase es un evento relativamente raro ya que ocurre en menos del 5% de los casos de LLA tratados. Una terapia de inducción fallida ocurre cuando los pacientes muestran signos de leucemia residual al finalizar la terapia de inducción en el aspirado de medula ósea; al día 28 o 36 dependiendo del protocolo instaurado. De igual manera, muy raramente los pacientes pueden demostrar aplasia severa de medula ósea para lo cual no se han definido los criterios específicos de clasificación en términos de celularidad pero se han definido dos subtipos de presentación de medula ósea M1 y M2.

- Etapa de terapia post-remisión o consolidación: es subsecuente a la etapa de inducción e indispensable para prevenir recaídas en los primeros dos meses posteriores. Los estudios reportados, evidencian que sin la administración de este tipo de terapia son altas las probabilidades de que las células leucémicas persistentes desencadenen mecanismos de resistencia farmacológica favoreciendo recaídas severas.

- Etapa de mantenimiento o continuación: constituye el periodo de administración inmediata que se suministra posterior a la fase de inducción a la remisión, y hace parte

de todos los protocolos de manejo de LLA especialmente para pacientes de alto riesgo. El uso de metrotexate es el tipo de quimioterapia más común en los protocolos de manejo, este factor es importante en la quimioterapia de mantenimiento.⁹

La infiltración en el SNC es un hallazgo frecuente en las neoplasias hematológicas, con una incidencia superior al 25% en leucemias y linfomas. En la evaluación inicial de los pacientes con LLA, el LCR debe ser examinado cuidadosamente y, dependiendo del grado de observación y la experiencia del observador, se pueden identificar blastos hasta en un tercio de los pacientes al momento del diagnóstico, de los cuales la mayoría carece de síntomas neurológicos.¹⁰

Hay dos formas principales en las que un paciente con leucemia aguda puede presentar infiltración del sistema nervioso central: leptomeníngea y parenquimatosa. La primera detectable mediante análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) o también mediante imagen de resonancia magnética (IRM).

Hasta nuestros días y a pesar de sus limitaciones, el análisis citopatológico del LCR es considerado el estándar de oro para establecer el diagnóstico de leucemia aguda linfocítica con infiltración leptomeníngea.

El análisis citológico del LCR tiene varias limitaciones en términos de la técnica *per se*: volumen pequeño, escasas células, la necesidad de procesarla con rapidez, la necesidad de utilizar una citocentrífuga y el requerimiento de personal especializado para la tinción y la interpretación. Se han informado sensibilidad de 73%, especificidad de 55%, VPP 60% y valor predictivo negativo (VPN) de 66.

Otro aspecto relevante en el procesamiento del LCR para corroborar el diagnóstico de infiltración leptomeníngea es la necesidad de descartar punciones lumbares traumáticas o hemorrágicas. Algunos pacientes presentan cantidades elevadas de blastos en la sangre en el momento en que se realiza una punción lumbar traumática, en cuyo caso la contaminación del LCR con blastos procedentes de la sangre podría dar un resultado falso positivo en esta prueba. Para estos fines los líquidos traumáticos no deberían ser considerados para el diagnóstico o deberían de ser interpretados con precaución, o bien, repetirlos en un periodo considerable. Las punciones lumbares (PL) traumáticas son más frecuentes si el procedimiento se realiza en un periodo menor de 15 días previo a otra PL; así como si se realiza con una cuenta plaquetaria inferior a $50 \times 10^9/L$. Se define PL traumática cuando se identifican ≥ 10 eritrocitos/microlitro y hemorrágica con ≥ 500 eritrocitos/microlitro.

Por un lado, el análisis citopatológico es la única herramienta actual que permite observar la morfología celular así como detectar PL traumáticas.¹¹

En México, tanto el cáncer como la obesidad infantil son un problema de salud pública; el diagnóstico de LLA se establece tardíamente y la magnitud de la enfermedad obliga a estratificar en riesgo alto y muy alto, lo cual agrava el pronóstico a corto, mediano y largo plazo.¹²

La recaída continúa siendo la causa más común de fracaso del tratamiento, que ocurre aproximadamente en el 15% - 20% de los pacientes, lo que representa una incidencia tan elevada de casos que la convierte como patología independiente en el cuarto

cáncer más común en los niños.¹³ La recaída puede ser mieloide, al sistema nervioso central, algún otro órgano extra mieloide o mixta.¹⁴

Los tratamientos de recaída con quimioterapia intensa y trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) no superan globalmente el 50% de sobrevida. Por lo tanto, la mayoría de los niños que recaen siguen muriendo a pesar de los enfoques de quimio-radioterapia agresivos, incluyendo el TCPH, y se necesitan nuevos regímenes de rescate surgidos de la investigación básica de nuevas drogas y la experimentación clínica dentro de grupos cooperativos que permitan homogenizar, validar y mejorar los resultados.¹³

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

El tratamiento de leucemia toma en cuenta la clasificación de grupos según su riesgo en dos grupos, riesgo estándar y riesgo alto, según el grupo de riesgo se diferencian las fases de manejo.

En el Hospital del niño no se cuenta con un estudio que permita conocer los factores de riesgo más frecuentes relacionados a recaídas, y que permitiera definir grupos de riesgo propios y orientar mejor el tratamiento.

V. JUSTIFICACIÓN

La leucemia aguda es el tipo de cáncer más frecuente en menores de 15 años, en la unidad representa alrededor del 50% de todas las neoplasias.

La mortalidad por leucemia muestra un importante problema de salud pública en entidades con las más altas tasas de mortalidad como: Tabasco (quien tiene la tasa más alta de defunciones por leucemia, según reporta el Perfil epidemiológico de los tumores en México)

En los niños, son más comunes las formas agudas y, de estas, las linfoblásticas agudas constituyen más de 80%.

Las complicaciones de la leucemia además de las infecciosas, entre otras son las recaídas que ocurren en médula ósea, SNC, testículos. Suceden entre un 25 a 35% de los casos y pueden ocurrir durante o después de concluida la quimioterapia y dependen de las características del paciente y de la leucemia.

El pronóstico es diferente para cada uno de los pacientes. Se considera que están en riesgo promedio de recaídas, los niños de 2 a 10 años de edad, con leucemia de tipo L1 y con menos de 50 000 leucocitos en sangre periférica al tiempo del diagnóstico. Los que no reúnen estos requisitos tienen un riesgo alto de recaída. En la actualidad, el tratamiento se diseña en base a dicho riesgo siendo distinto entre los pacientes de riesgo habitual y los de alto riesgo.

En la unidad no se han realizado estudios sobre los factores de riesgo asociados a recaída en pacientes con leucemia linfoblástica aguda, siendo importante identificar los factores predictivos de dicha recaída para así disminuir la morbimortalidad y al mismo tiempo mejorar la calidad de vida, diseñando tratamientos ajustados al riesgo.

El presente estudio recabara información sobre los pacientes que hayan presentado recaída a SNC, medula ósea o testículos, y se buscaran las variables que se asocien a dichos pacientes.

En nuestra unidad al ser un centro de referencia en la región cuenta con suficiente universo de trabajo de pacientes con leucemia linfoblástica aguda y de ellos un número importante han presentado recaída durante el periodo de estudio.

Solo se requerirá de la revisión de expedientes, computadora con la base de datos empleada para el proceso de información, por lo que será factible la realización del estudio.

VI. OBJETIVOS

a. Objetivo General

- Determinar los factores de riesgo de recaída en pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda en el Hospital del Niño, Dr. Rodolfo Nieto Padrón.

b. Objetivos Específicos

- Determinar la frecuencia de recaída en pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda en el Hospital del Niño, Dr. Rodolfo Nieto Padrón.
- Identificar cuál de los siguientes factores relacionados con mayor probabilidad de recaída pueden ser modificables en tratamientos posteriores.
- Identificar si los factores de riesgo, características clínica y de laboratorio se relacionan con las recaídas en la población con LLA.

VII. HIPOTESIS

H₀₃. Los factores como edad, tipo de leucemia o morfología, así como parámetros de laboratorio al diagnóstico no tienen relación con las recaídas de pacientes con leucemia linfoblástica aguda.

H₁₃. Los factores como edad, tipo de leucemia o morfología, así como parámetros de laboratorio al diagnóstico están relacionados con las recaídas de pacientes con leucemia linfoblástica aguda

VIII. MATERIALES Y MÉTODOS.

a. Diseño del estudio

Observacional, Retrospectivo, Longitudinal, Comparativo.

b. Unidad de observación

Pacientes con leucemia linfoblástica aguda y recaída

c. Universo de trabajo

Los pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda, quienes hayan tenido ingreso hospitalario durante el periodo comprendido de enero 2011 a diciembre de 2015 en total 115.

d. Calculo de muestra y sistema de muestreo

Del universo de pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda, del 2011 a diciembre de 2015, se calculó la muestra con una confiabilidad de 95% y una posibilidad de error del 5%, con una heterogeneidad de la muestra del 50% se encontró una muestra de 89 pacientes. El muestreo consistió en ir incluyendo a los pacientes y sus expedientes en la medida de su localización.

e. Operacionalización De Variables

Dependientes:

- Recaída a medula ósea
- Recaída a sistema nervioso central.
- Recaída a testículos.

Independientes:

- Retardo en la inducción.
- Punción lumbar traumática.
- Leucocitosis.
- Inmunofenotipo.
- Desnutrición.

Variable	Recaída a medula ósea
Definición conceptual	Reaparición de los signos clínicos y/o de laboratorio relacionados con leucemia linfoblástica después de haber logrado remisión completa, confirmada por la presencia de por lo menos 25% de blastos en el aspirado de médula ósea.
Definición operacional	Reaparición de blastos de por lo menos 25%, en el aspirado de medula ósea.
Indicador	Porcentaje de blastos
Escala de medición	Cuantitativa
Fuente	Expediente clínico

Variable	Recaída a sistema nervioso central
Definición conceptual	Datos clínicos, de laboratorio o de gabinete asociados a actividad tumoral en SNC después de un periodo de remisión.
Definición operacional	Presencia de blastos en el líquido cefalorraquídeo de la punción lumbar
Indicador	Presencia de blastos
Escala de medición	Cualitativa
Fuente	Expediente clínico

Variable	Recaída testicular
Definición conceptual	Alteración testicular después de presentarse remisión, ya sea por imagen o clínica.
Definición operacional	Alteración testicular por clínica o por imagen
Indicador	Alteración testicular por clínica o imagen
Escala de medición	Cualitativa
Fuente	Expediente clínico

Variable	Retardo en la inducción
-----------------	--------------------------------

Definición conceptual	El paciente no recibe tratamiento de inducción a la remisión de forma oportuna
Definición operacional	Tratamiento de inducción a remisión posterior a la semana de diagnóstico.
Indicador	Fecha de inicio de tratamiento respecto a la fecha de diagnóstico superior a 1 semana.
Escala de medición	Cualitativa
Fuente	Expediente clínico

Variable	Punción lumbar traumática
Definición conceptual	Procedimiento donde se obtiene líquido cefalorraquídeo con fines de diagnóstico, pero se encuentra con presencia de eritrocitos
Definición operacional	Presencia de eritrocitos en el líquido cefalorraquídeo
Indicador	No , Si
Escala de medición	Cualitativa
Fuente	Expediente clínico

Variable	Leucocitosis
Definición conceptual	Aumento en el número de células de glóbulos blancos de la sangre (leucocitos)
Definición operacional	Número de leucocitos en biometría hemática al momento del diagnóstico.
Indicador	Número de leucocitos en biometría hemática /mm ³
Escala de medición	Cuantitativa
Fuente	Expediente clínico

Variable	Inmunofenotipo
Definición conceptual	La caracterización de las células, según los marcadores inmunológicamente activos que hay en su superficie.
Definición operacional	El inmunofenotipo reportado en el expediente ya sea en reporte de estudio o en nota médica.
Indicador	Pre B, B, T
Escala de medición	Cualitativa
Fuente	Expediente clínico

Variable	Desnutrición
Definición conceptual	Estado patológico de distintos grados de seriedad y distintas manifestaciones clínicas, causada por déficit de ingesta o absorción de nutrientes.
Definición operacional	10-24%= leve 25-40%= moderada 41% y más= severa
Indicador	Normal, leve, moderada, severa
Escala de medición	Cualitativa
Fuente	Expediente clínico

f. Estrategia de trabajo clínico.

Se tomarán en cuenta los expedientes de pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda que hayan ingresado al hospital del niño durante el periodo de 2011 a 2015, de los cuales se obtendrán las variables establecidas en el estudio y se determinará la relación que tuvieron con la presencia de recaída.

g. Criterios de *inclusión*.

- Pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda que hayan estado hospitalizados durante el periodo de estudio.
- Pacientes de 0 a 17 años 11 meses
- De cualquier género.

h. Criterios de exclusión.

- Pacientes que hayan presentado recaída en tiempo fuera del periodo de estudio.
- Pacientes que hayan recibido tratamiento en otra unidad.

i. Criterios de eliminación.

- Pacientes que su expediente no cuente con información suficiente para obtener los datos requeridos.

j. Métodos de recolección y base de datos.

Se utilizó un cuestionario específico donde se obtuvieron los factores relacionados con pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda ingresados en el periodo de 2011 al 2015, los datos necesarios fueron almacenados en una base de datos del programa Access

k. Análisis estadístico.

De la base de datos construida para la obtención de la información se exportaron los datos al sistema SPSS y se procedió a realizar tablas, y uso de las pruebas de hipótesis y de la razón de momios para el análisis de las variables, posteriormente se realizaron las gráficas correspondientes, se analizaron e interpretaron los resultados de las mismas.

l. Consideraciones éticas:

La presente investigación se basa en la revisión retrospectiva de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda, mediante sus expedientes, sin intervención directa del investigador con los pacientes, motivo por el que no se realizó consentimiento informado específico y fue suficiente el consentimiento que los padres o tutores firmaron al ingresar a su paciente al hospital, respetando la confidencialidad sin tener repercusión en la salud de dichos paciente.

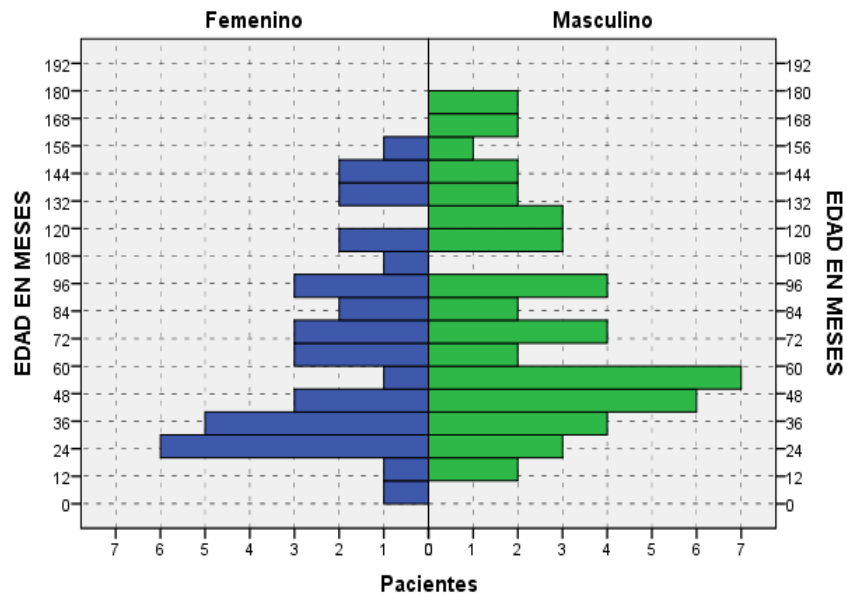
En el presente trabajo se respetan las normas éticas y de seguridad del paciente como se encuentra dispuesto en La ley general de salud 2013, Las normas de bioética internacional de investigación biomédica y la declaración de Helsinki 2013

IX. RESULTADOS:

Durante el periodo de estudio tuvieron ingreso hospitalario 115 pacientes, de los cuales se incluyeron en el estudio 85 pacientes que contaron con criterios de inclusión, excluyéndose 30 pacientes por no contar con los criterios de inclusión.

Del total de pacientes, se encontró género masculino 49 pacientes, 36 pacientes del género femenino, el total de recaídas fue de 35 pacientes, 11 a sistema nervioso central, 17 a medula ósea y 7 combinada, los grupos de edad se dividieron en menores de 1 año, de 1 a 9 años y de 10 años a 18 años, encontrando mayor cantidad de pacientes en el grupo de 1 a 9 años (fig. 1) , el inmunofenotipo más frecuente fue el pre B con 61 pacientes, en segundo lugar el T con 11 pacientes, y en tercer lugar B con 7 pacientes, en cuanto a la morfología FAB hubo mayor número de pacientes con morfología L1: 49 pacientes, L2: 35 pacientes, L3 1 paciente, de acuerdo al estado nutricional, se encontraron con peso normal 42 pacientes, en desnutrición 27 de los cuales, grado leve 19, grado moderado 7 y severo 1, con sobrepeso y obesidad 16 pacientes. En los estudios de laboratorio con leucocitos al diagnóstico en biometría hemática menor de 50,000, se encontró la mayoría con 60 pacientes, y con leucocitos mayor de 50,000 25 pacientes, se encontró 5 pacientes que tuvieron abandono al tratamiento previo a su recaída, en cuanto al tiempo de inicio de síntomas y el momento del diagnóstico hubo un promedio de 32 días, de la fecha de diagnóstico al inicio de tratamiento hubo un promedio de 3 días, los signos clínicos más frecuentes fueron las adenopatías cervicales en 23 pacientes y hepatomegalia en 52 pacientes.

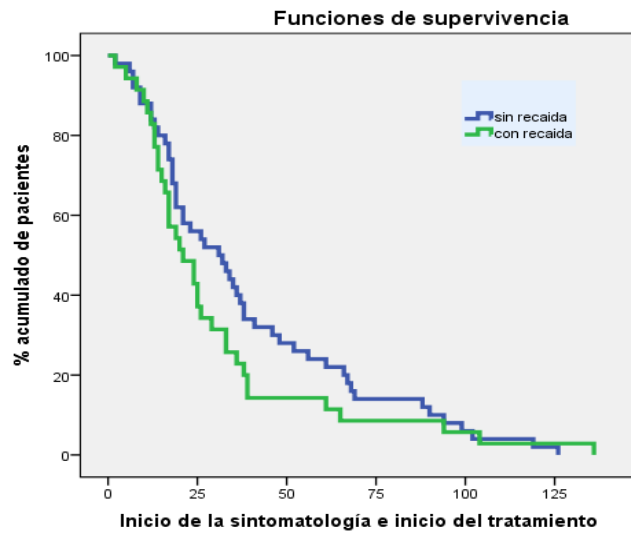
Figura 1. Edad y sexo de los pacientes con Leucemia linfoblástica aguda



Fuente: 85 pacientes con LLA del HRAEN RNP 2011-2015

Se observó que entre el inicio de la sintomatología y el inicio del tratamiento hubo un promedio de 35 días encontrándose como mínimo 5 días y máximo 136, como muestra la función de supervivencia (fig. 2) no se encontró diferencia estadística significativa entre los que presentaron recaída y los que no presentaron.

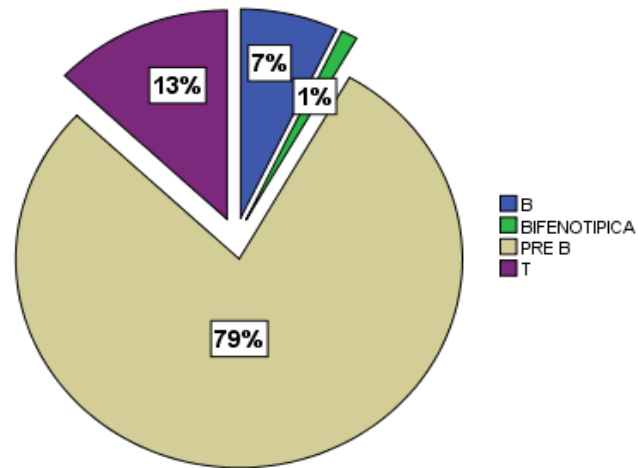
Figura 2. Relación entre el periodo de inicio de la sintomatología e inicio del tratamiento con la recaída del paciente con LLA



Fuente: 85 pacientes con LLA del HRAEN RNP 2011-2015

Se aprecia en la figura 3, el inmunofenotipo más frecuente pre B con 67 pacientes de los cuales recayeron 30 pacientes, seguido por el T 11 pacientes con 2 recaídas, B con 7 pacientes y 3 recaídas.

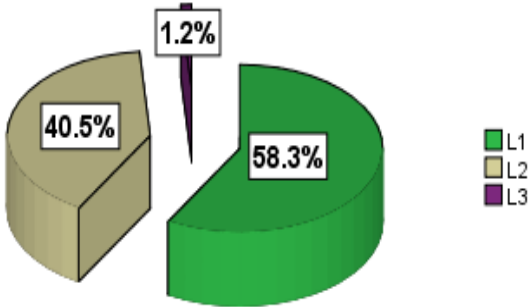
Figura 3. Inmunofenotipos de los pacientes con LLA



Fuente: 85 pacientes con LLA del HRAEN RNP 2011-2015

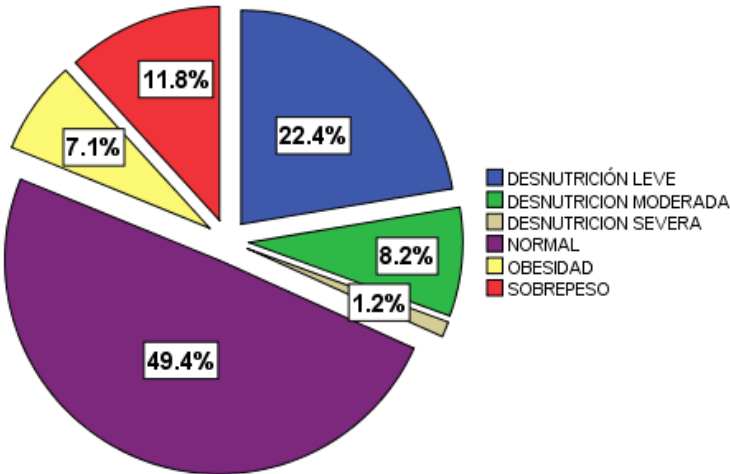
El tipo morfológico de FAB encontrado con mayor frecuencia fue L1 con 49 pacientes, L2 con 35 pacientes, y L3 solo se encontró 1 paciente. (Figura 4).

Figura 4. Morfología FAB de los pacientes con LLA



Fuente: 85 pacientes con LLA del HRAEN RNP 2011-2015

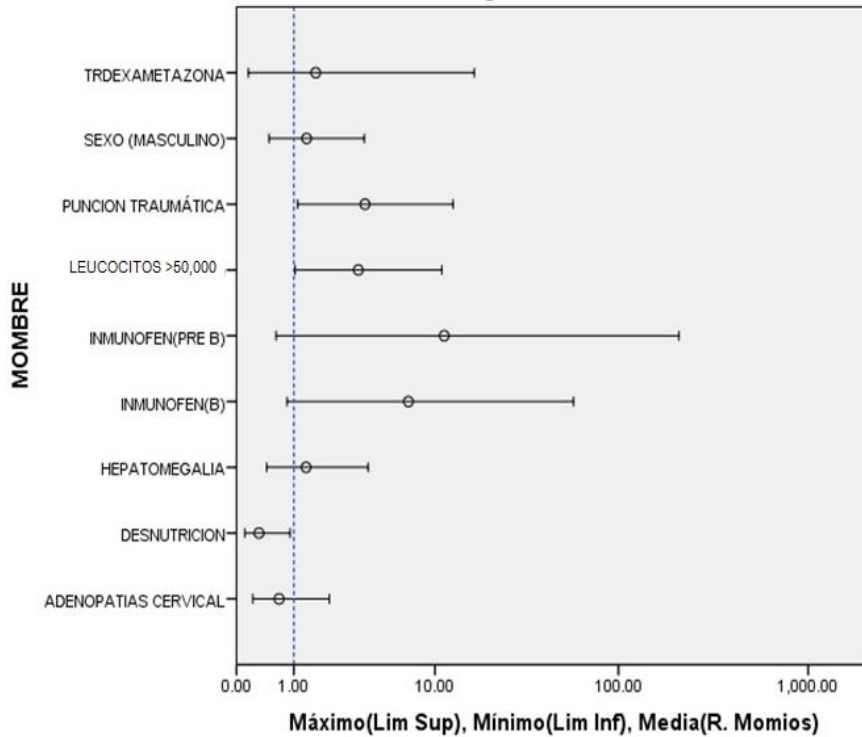
Figura 5. Estado nutricional de los pacientes con LLA



Fuente: 85 pacientes con LLA del HRAEN RNP 2011-2015

El estado nutricional, más frecuente fue el normal, con 42 pacientes recayendo 15, desnutrición leve 19 pacientes recayendo 10, desnutrición moderada 7 pacientes recayendo 5, y severa 1 paciente el cual recayó, sobrepeso 10 pacientes recayendo 1 y con obesidad 6 pacientes recayendo 1. Para fines de obtener la asociación a recaída se agrupó en normal pacientes sin desnutrición agrupando igual a los de sobrepeso y obesidad y en desnutridos agrupando a los 3 grupos. (Figura 5)

Figura 6. Factores asociados a recaídas en pacientes con leucemia linfoblástica aguda



Fuente: 85 pacientes con LLA del HRAEN RNP 2011-2015

Se observa en la figura 6, los factores asociados encontrados representados por el círculo = razón de momios, por encima de la línea de 1.00, así como los factores que por la clara relación con las recaídas se pueden considerar como factor de riesgo entre estas últimas punción lumbar traumática, leucocitosis mayor de 50,000, y el abandono de tratamiento, aunque no se incluyó en la figura por motivos no entrar en los rangos de la gráfica ya que dio una razón de momios muy elevada.

Tabla 1. Análisis bivariado en pacientes con leucemia linfoblástica aguda y recaída			
VARIABLE	Exp(B)	I.C. 95% para EXP(B)	
	OR (RAZON DE MOMIOS) CORREGIDO	Inferior	Superior
SEXO (MASCULINO)	1.333	.482	3.683
TRDEXAMETAZONA	1.605	.154	16.687
INMUNOFEN(PRE B)	11.305	.612	208.846
INMUNOFEN(T)	.000	0.000	
INMUNOFEN(B)	6.983	.844	57.775
DESNUTRICION	.311	.106	.912
LEUCOSITOS >50,000	3.359	1.029	10.960
PUNCION TRAUMÁTICA	3.724	1.093	12.685
ADENOPATIAS CERVICAL	.673	.219	2.074
HEPATOMEGALIA	1.317	.443	3.914

En la Tabla 1, se muestran las variables con la razón de momios corregida, encontrándose con significancia estadística los mayores de 1.0 al igual que en la gráfica anterior y como factor de riesgo los valores inferiores del índice de confianza que estuvieron mayor a 1.0, encontrando leucocitosis mayor de 50000 y la punción traumática.

X. DISCUSION.

La leucemia representa un 25-30% de las neoplasias en menores de 14 años, siendo el cáncer más frecuente en la infancia.¹

El Hospital Regional de Alta Especialidad del niño Dr. Rodolfo Nieto padrón es centro de referencia de todo el estado así como de municipios vecinos del estado de Chiapas, en este grupo de población con Leucemia se ha encontrado predominio del género masculino y se ha asociado igual a recaída en leucemia como ocurre en la mayoría de la literatura médica⁹, en cuanto a grupos de edad no se encontró diferencia significativa en cuanto al riesgo de recaídas a diferencia de otros estudios donde se cuenta como factor de riesgo menor de 1 año y el grupo de mayor de 10.⁵ En otros estudio las leucemias de células tipo B tienen mejor pronóstico, en comparación con las de tipo T⁴, lo cual contrasta con el resultado de este estudio donde se asocia a recaída el inmunofenotipo pre B y B y concuerda con un estudio que reporta que actualmente el riesgo de recaída o de muerte, de leucemias tipo T, en países desarrollados es similar al de los pacientes con un inmunofenotipo pre-B.⁷ En cuanto a la morfología FAB predomino L1 y no se asoció la morfología con el riesgo de recaídas, concordando ambos resultados con la demás literatura.⁹ El estado nutricional no se encontró asociado a recaída lo que constrasta con otro estudio del estado de México donde se encontró la desnutrición y obesidad asociados a mayor recaída¹². Se encontró hepatomegalia en 61% de pacientes al momento del diagnóstico concordando con 1 a 2 terceras reportado en la literatura,¹ dicha presencia de hepatomegalia se encontró asociada a recaídas, lo que coincide con literatura que considera su ausencia como bajo riesgo.⁴

Finalmente el análisis estadístico de este estudio reportó como factores de riesgo con razón de momios corregida e índice de confianza de límite inferior mayor a 1 a los siguientes 3 factores, la leucocitosis mayor de 50000 en citometría hemática al diagnóstico que se encontró como factor de riesgo asociado a recaída en nuestro estudio con razón de momios corregido de 3.359 y con índice de confianza inferior por encima de 1, concuerda con la literatura existente que lo toma como factor de riesgo⁹, el abandono a tratamiento se dio en 5 pacientes recayendo el 100% lo que dio como resultado razón de momios corregido e índice de confianza mayor a 1, considerándose factor de riesgo y coincidiendo con la literatura que reporta como factor de mal pronóstico y que tiene repercusión importante en las tasas de curación,⁴ la punción traumática igual se reportó como factor de riesgo para recaídas con factor de momios corregido de 3.7 e índice de confianza inferior superior a 1, esto concuerda con un estudio que reporta datos estadísticos similares con significancia estadística.⁷

XI. CONCLUSION

En el presente estudio se encontró que la frecuencia de recaída de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda fue de 41%. Así mismo, se encontró relación significativa con la recaída de pacientes en factores de riesgo como: la leucocitosis mayor de 50,000 células por mm^3 en biometría hemática de ingreso, punción lumbar traumática y abandono del tratamiento.

Del estudio anterior se desprenden posibles recomendaciones como: tomando en cuenta los tres factores de riesgo, se puede modificar la punción lumbar con las medidas mencionadas en la literatura que son tener una adecuada sedación al momento de la punción, que esta sea realizada por una persona con experiencia y que el paciente tenga una cifra adecuada de plaquetas. En caso necesario realizar transfusión de concentrados plaquetarios al fin de disminuir el riesgo de punciones traumáticas.

En cuanto al abandono de tratamiento se deberá concientizar a los familiares de los pacientes a fin de disminuir al máximo el riesgo de abandono. Con lo que se esperaría disminuir el número de recaídas en pacientes con leucemia.

XII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. García Bernal M, Badell Serra I, Leucemia en la infancia, signos de alerta, *An Pediatr Contin.* 2012;10(1):1-7
2. Flores López G, Méndez Hernández P, Cuacenetl-Jiménez J. J, Rojas Lima E, Nava Cruz C. B, Mauricio García J. F, Cruz Angulo M. C, Riesgos ambientales y alimentarios en niños y adolescentes con diagnóstico de leucemia en Tlaxcala, *Revista Salud Quintana Roo* 2015; 8(31): 10-14
3. Villasis Keever M. A, Arias Gómez J, Escamilla Núñez A, Bonilla Rojas J, Meta-analisis sobre los factores pronósticos relacionados con la mortalidad en niños con leucemia linfoblástica aguda, *Bol Med Hosp Infant Mex* 2012; 16 (6): 453-462
4. Verduzco Rodríguez L, Verduzco Aguirre H. C, López Ariza B, Leucemia linfoblástica aguda hiperdiploide en niños, *Rev Hematol Mex* 2012;13(4):172-176
5. Lassaletta Atienza A, Leucemias. leucemia linfoblástica aguda, *Pediatr Integral* 2012; XVI(6): 453-462
6. González Gilart G, Salmon Gainza S.L, Querol Betancourt N, Jiménez Portuondo N, Sell Lluveras M, Características clínico epidemiológicas de las leucemias en el niño, *Medisan* 2011; 15(12):1714-1719.
7. Núñez Enríquez J.C, Mejía Aranguré J.M, Biología molecular y leucemia: E2A-PBX1 y recaída al sistema nervioso central, *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2015; 53 supl 3: S236-239
8. Mamani J, Quispe T, Torres G, Peñaloza R, Amaru A, Cuevas H, Amaru R, Baja incidencia de LLA-T: una característica de la población boliviana, *Rev Hematol Mex* 2015; 16 : 288-293
9. Layton Tovar C, Factores de pronóstico en leucemia linfoblástica aguda pediátrica: posibles marcadores moleculares, *Medicina e Investigación* 2015;3(1):85-91
10. Palomo Collí M. A, Zapata Tarres M. M, Juárez Villegas L. E, López Martínez B, Ortega Riosvelasco F, Inmunofenotipo en el líquido cefalorraquídeo de niños con leucemia linfoblástica aguda, *Gaceta Mexicana de oncología* 2015;14(1):13-20
11. Crespo Solís E, Diagnóstico de leucemia aguda en sistema nervioso central, *Rev. Hematol Mex* 2013;14 (Supl. 1):S48-S51
12. López Facundo N. A, Tejocote Romero I, Rodríguez Castillejos C, Jaimes García Y, Impacto de la obesidad en el pronóstico de supervivencia y recaída

en niños con leucemia aguda linfoblástica del estado de México, Gaceta Mexicana de Oncología 2015; 14(5):242-249

13. Makiya M, Tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda pediátrica recaída, Hematología 2013; 17 (Número Extraordinario): 82-88
14. Alvarado Ibarra M, Tapia Enríquez A. L, López Hernández M, Álvarez Vera J, Ortiz Zepeda M, Ramos León E, Eficacia y seguridad de dos esquemas de quimioterapia de rescate administrados a pacientes con recaída de leucemia linfoblástica aguda, Rev Hematol Mex 2015; 16 : 271-280

XIII. ORGANIZACIÓN

RECURSOS HUMANOS

- a) Responsable del estudio:
Miguel Angel Aguilar Hernández
Medico residente de tercer año de pediatría.

- b) Directores de la tesis:
Dr. Perla Citlally Simon Gonzalez.
Pediatra oncologa, adscrita al Hospital Regional de Alta Especialidad del Niño Dr. Rodolfo Nieto Padrón.

- c) Dr. Manuel Eduardo Borbolla Sala

RECURSOS MATERIALES

- a) Físicos
 - I. Expedientes clínicos
 - II. Base de datos
 - III. Computadora
 - IV. Internet

- b) Financiero
Ninguno

XIV. EXTENSION

Se autoriza a la Biblioteca de la UNAM la publicación parcial o total del presente trabajo recepcional de tesis, ya sea por medios escritos o electrónicos.

XV. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES DE FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A RECAIDA EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA EN EL HOSPITAL DEL NIÑO, PERIODO 2011-2015										
ACTIVIDADES	22/11/15	22/12/15	22/01/16	22/02/16	22/03/16	22/04/16	22/05/16	22/06/16	22/07/16	22/08/16
DISEÑO DEL PROTOCOLO										
ACEPTACION DEL PROTOCOLO										
CAPTACION DE DATOS										
ANALISIS DE DATOS										
DISCUSION										
CONCLUSIONES										
PROYECTO DE TESIS										
ACEPTACION DE TESIS										

ANEXOS.

FORMATO DE RECOLECCION DE DATOS.

BASE RECAIDA LEUCEMIA		
EXPEDIENTE	<input type="text"/>	ESTADO NUTRICIONAL <input type="text"/>
NOMBRE	<input type="text"/>	HEMOGLOBINA <input type="text"/>
EDAD EN MESES	<input type="text"/>	LEUCOCITOS <input type="text"/>
SEXO	<input type="text"/>	BLASTOS <input type="text"/>
PESO	<input type="text"/>	PLAQUETAS <input type="text"/>
TALLA	<input type="text"/>	HEMOGLOBINA2 <input type="text"/>
FECHA INICIO SINTOMA	<input type="text"/>	LEUCOCITOS2 <input type="text"/>
FECHA DIAGNOSTIC	<input type="text"/>	BLASTOS <input type="text"/>
FECHA INICIO TRATAMIENTO	<input type="text"/>	PLAQUETAS2 <input type="text"/>
TR PREDNISON# <input type="checkbox"/>		BLASTOS EN MEDULA OSEA <input type="text"/>
TR DEXAMETAZON# <input type="checkbox"/>		COMPLICACIONES <input type="text"/>
PROTOCOLO TRATAMIENTO	<input type="text"/>	PUNCION TRAUMÁTICA <input type="checkbox"/>
INMUNOFENOTIPO	<input type="text"/>	REACCIONES SECUNDARIA# <input type="checkbox"/>
MORFOLOGIA#	<input type="text"/>	
		INFILTRACIÓN A SNC <input type="checkbox"/>
		INFILTRACION A TESTICULO <input type="checkbox"/>
		INFILTRACIÓN A MEDULA OSEA# <input type="checkbox"/>
		ABANDONO# <input type="checkbox"/>
		ADENOPATIAS CERVICA# <input type="checkbox"/>
		ADENOP SUPRACLAVICULAR# <input type="checkbox"/>
		ADENOP AXILARE# <input type="checkbox"/>
		ADENOP INGUINALE# <input type="checkbox"/>
		HEPATOMEGALIA# <input type="checkbox"/>
		MASA MEDIASTINAL# <input type="checkbox"/>