



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

“CARÁCTERÍSTICAS CLÍNICAS-BIOQUÍMICAS, INCIDENCIA Y SUPERVIVENCIA EN PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA Y RECAÍDA A SISTEMA NERVIOSO CENTRAL, DE ENERO DE 2000 A DICIEMBRE DE 2014 EN EL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA”

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

Dra. Beatriz Cortés Herrera

TUTOR: **Dr. Rogelio A. Paredes Aguilera**
ASESOR METODOLÓGICO: **Dra. Norma C. López Santiago**



CIUDAD DE MÉXICO 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



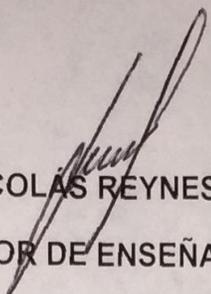
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

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.

CARÁCTERÍSTICAS CLÍNICAS-BIOQUÍMICAS, INCIDENCIA Y SUPERVIVENCIA EN
PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA Y RECAÍDA A SISTEMA
NERVIOSO CENTRAL, DE ENERO DE 2000 A DICIEMBRE DE 2014 EN EL SERVICIO
DE HEMATOLOGÍA DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA”



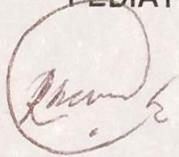
DR. JOSÉ NICOLÁS REYNES MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DR. ROGELIO A. PAREDES AGUILERA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE LA ESPECIALIDAD DE HEMATOLOGÍA
PEDIÁTRICA



DR. ROGELIO A. PAREDES AGUILERA
TUTOR DE TESIS



DRA. NORMA C. LÓPEZ SANTIAGO
ASESOR METODOLÓGICO

INDICE

Marco teórico.....	4
Planteamiento del problema.....	19
Justificación.....	20
Pregunta de investigación e hipótesis.....	21
Objetivo general.....	22
Objetivo específicos.....	22
Población.....	23
Criterios de selección.....	24
Diseño del estudio.....	25
Método.....	30
Cronograma de actividades.....	33
Consideraciones éticas.....	34
Resultados.....	36
Discusión.....	46
Bibliografía.....	54

MARCO TEÓRICO

Las leucemias son un grupo heterogéneo de enfermedades que se distinguen por infiltración de la médula ósea, sangre y otros tejidos, de células neoplásicas del sistema hematopoyético, debido a una transformación maligna de las células progenitoras linfoides y mieloides, por mutaciones somáticas.

De acuerdo a los reportes del Centro Nacional para la Salud de la Infancia y la Adolescencia (CeNSIA), a partir de 2010 la incidencia de cáncer en la infancia ha incrementado, para 2012 hasta 156.9 casos/millón, convirtiéndose en la segunda causa de muerte en este grupo de edad. En este mismo periodo se registraron 78.1/millón/año casos de leucemia, con una prevalencia anual de 49.8%, con un franco predominio de la Leucemia Aguda Linfoblástica (LAL) en todos los grupos de edad, aún sobre la Leucemia Aguda Mieloblástica (LAM) y Leucemia Crónica (LC)¹.

En México en el año 2010 se informaron 1926 casos nuevos con una tasa de 2/100,000 niños. Las entidades federativas con mayor incidencia de Leucemias Agudas (LA) fueron: Distrito Federal, Chiapas y Jalisco.² Para el año 2015, el número de egresos hospitalarios fue de 13,558, menores de 15 años de edad, con una tasa de 13.4 por 100,000 habitantes.³

Se ha notificado un aumento en la tasa de incidencia de Leucemia Aguda, particularmente con la LAL, en relación con la LAM. Datos recientes del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) informan una tasa de incidencia de 34 casos por millón de niños menores de 15 años. En la Ciudad de México el 97.5% de los casos de LAL se atienden en 6 centros hospitalarios entre los cuales se encuentran el Instituto Nacional de Pediatría, Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”, Centro Médico Nacional Siglo XXI (IMSS), Centro Médico Nacional La Raza (IMSS), Centro Médico Nacional 20 de Noviembre del ISSTTE, Hospital Infantil de México Dr. Federico Gómez.³ El INEGI, informó en el 2013, una tasa de morbilidad más alta por tumores malignos en menores de 20 años, la mayor incidencia fue el cáncer de órganos hematopoyéticos con respecto al resto de tumores malignos. Las mujeres tuvieron menor morbilidad con respecto a los hombres, el grupo quinquenal más afectado fue entre los 5 a 9 años en ambos sexos (tabla1)⁴. El mismo registro informó una tasa de mortalidad del 2.5 por cada 100,000 habitantes menores de 20 años, una tasa menor a la reportada en el 2010 (2.65/100,000), mayor en hombres con respecto a mujeres. (Tabla 2)⁴. En el 2015 se informó que la LAL ocupó el séptimo lugar en mortalidad en niños de uno a cuatro años con una tasa de 3.2/100 000 habitantes, y en niños de 5 a 14 años fue la segunda causa de muerte con una tasa de 2.7/100 000 habitantes.

Tumores malignos	Grupo de edad			
	0 a 4	5 a 9	10 a 14	15 a 19
Hombres				
Órganos hematopoyéticos	51.56	75.33	56.28	36.15
Tejido linfático y afines	4.44	10.03	10.11	9.34
Encéfalo y otras partes de sistema nervioso central	4.84	8.71	6.35	3.54
Hueso y de los cartílagos articulares	1.36	4.44	8.54	8.22
Células germinales (testículos)	2.38	0.40	0.87	12.09
Vías urinarias	3.73	1.45	0.42	0.41
Mujeres				
Órganos hematopoyéticos	45.89	71.76	47.95	24.44
Tejido linfático y afines	1.68	4.52	6.02	5.35
Encéfalo y otras partes de Sistema Nervioso Central	4.01	6.83	4.90	1.51
Hueso y de los cartílagos articulares	0.94	2.26	8.20	4.98
Células germinales (ovario)	0.41	0.91	1.93	4.43
Vías urinarias	3.75	2.91	0.72	0.20

Tabla 14: Tasa de morbilidad en población de 0 a 19 años, por principales tumores malignos, según grupo quinquenal de edad para cada sexo 2013

Principales tumores malignos	Total	Hombres	Mujeres
Órganos hematopoyéticos	2.57	2.87	2.26
Encéfalo y otras partes del sistema nervioso central	0.66	0.75	0.57
Huesos y de los cartílagos articulares	0.35	0.35	0.36
Tejido linfático y afines	0.31	0.40	0.22
Tumores de ovarios/testículos	0.17	0.23	0.11
Aparato digestivo	0.17	0.22	0.12

Tabla 24: Tasa de mortalidad de los principales tumores malignos en menores de 20 años según sexo. 2013

En el servicio de Hematología del Instituto Nacional de Pediatría durante el año 2016, se diagnosticaron 51 casos de Leucemia Aguda, de las cuales 74.5% son de estirpe linfoblástica precursor de células B, 3.9% de células T, el 21.6% correspondió a leucemia mieloide aguda, y para este periodo no se diagnosticaron leucemias crónicas.

La palabra leucemia (Leukämie) significa “sangre blanca”, (del griego leuco, “blanca”, y emia “sangre”) o *Weisses Blut*, término que fue propuesto por Rudolf Virchow en 1846. Sin embargo la primera descripción de la enfermedad fue en 1827, por el célebre médico francés Alfred Armand Louis Marie Velpeau. Los primeros tratamientos de esta patología fueron sintomáticos y paliativos, seguidos de la quinina, benceno, la solución de arsénico 1% (solución de Fowler), transfusiones sanguíneas. Desde 1896 con el descubrimiento de los rayos Roentgen, se reportó respuesta de la leucemia por lo que se utilizó como tratamiento para esta entidad. Louis S. Goodman y Alfred Gilman, en 1943, basados en los reportes de mielosupresión, en la segunda Guerra Mundial, utilizaron extractos de mostaza nitrogenada, para el tratamiento de leucemia, con remisiones parciales y toxicidad considerable⁶. En 1948 Farber⁷ patólogo pediatra, contribuyó al tratamiento de leucemia, considerándose el padre de la quimioterapia moderna, ya que dedujo que los antagonistas del ácido fólico mantenían un efecto antileucémico, introdujo el ácido amino pteroilglutámico, llamada aminopterina, observándose un efecto marcado contra las células leucémicas en médula ósea y sangre periférica, así como una reducción en el tamaño de bazo, hígado y nódulos linfáticos considerándose remisión de la enfermedad. Posteriormente fue sustituida por metotrexate, la prednisona y la hormona adrenocorticotrópica (ACTH), con lo cual consiguió mayor remisión⁷. Fue hasta 1950 Eliot et al⁸, introdujo un antimetabolito de la purina, la 6-mercaptopurina, que aunado al metotrexate y prednisona, ayudó a prolongar la remisión de los pacientes con leucemia. La primera leucemia curada fue

reportada en 1930 por Gloor, la cual fue tratada con óxido de arsénico, mesotorium, irradiación y transfusión de sangre.

En 1962 los investigadores de St Jude Children's Hospital definieron varios obstáculos específicos para la cura de la leucemia, dentro de estos, la presencia de recaída hematológica y extramedular sobre todo a sistema nervioso central (SNC), que se atribuyó a una inadecuada difusión del metotrexate y mercaptopurina a través de la barrera hematoencefálica, con la consiguiente proliferación de la células leucémicas en leptomeninges. Debido a esta observación se incluyó en el tratamiento de estos pacientes la profilaxis con bajas dosis de radiación craneoespinal para la prevención de recaída a SNC, con complicaciones a corto y largo plazo, a cambio de una supervivencia mayor en comparación a aquellos que no recibieron este tratamiento profiláctico. En 1967 se intensificó la quimioterapia con altas dosis de radiación craneoespinal en combinación con metotrexate intratecal, teniendo una superioridad de curación en comparación con el esquema previo. Fue hasta 1970 cuando se describió que el metotrexate por sí solo fallaba en la prevención de recaída a SNC, por lo que Sullivan⁶, demostró que la administración repetida de terapia intratecal con triple droga (hidrocortisona, citarabina y metotrexate) durante la inducción a la remisión y terapia de continuación, era equivalente a la radiación craneoespinal. Por este motivo y por las secuelas asociadas, la radiación ha sido desplazada en muchos de los pacientes con resultados similares pero menor toxicidad.

Existen diferentes protocolos de tratamiento (Children's Oncology Group (COG), Grupo Berlin-Frankfort- Münster en Europa (BFM), St. Jude Children's Research Hospital, Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium, entre otros), todos ellos incluyen el tratamiento profiláctico a SNC con terapia intratecal (triple droga) sola o en combinación con radioterapia profiláctica, de manera global se encuentran las siguientes fases de tratamiento⁹:

- **Inducción a la remisión:** El objetivo es remisión y restablecimiento de la hematopoyesis normal en aproximadamente 4 a 6 semanas. Las drogas utilizadas en el 98% de los pacientes son glucocorticoides, vincristina, L-asparaginasa y antracíclicos. El COG utiliza 3 fármacos para los pacientes de bajo riesgo y 4 fármacos para el resto de los pacientes, mientras que el resto de los protocolos utilizan los 4 fármacos^{10,11,12,13}. El 90% de los niños alcanzarán la remisión completa (RC) en las primeras 4 semanas, el 3 al 5% de los que no alcanza la RC, mueren sobre todo por procesos infecciosos en esta etapa y el 5% persistirán con la enfermedad¹⁴ y será necesario utilizar esquemas de segunda línea para lograr la remisión.
- **Consolidación e intensificación:** Consta en la erradicación completa de blastos residuales en pacientes que morfológicamente se encuentran en remisión, la intensidad de la quimioterapia se basará en la asignación del riesgo de cada paciente. El esquema del BFM, consta de 3 fases¹⁰

- **Consolidación inicial:** Es la etapa inmediatamente después de la inducción, consta de ciclofosfamida, mercaptopurina y dosis bajas de citarabina.
- **Fase intermedia de mantenimiento:** Incluye dosis altas de metotrexate.
- **Fase de reinducción:** Utiliza las mismas drogas que la consolidación inicial.
- **Terapia intratecal:** Disminuye la incidencia de recaídas a SNC, se aplica mediante una punción lumbar y la administración intratecal de tres drogas, (metotrexate, citarabina e hidrocortisona). Esta terapia se administra desde la inducción a la remisión hasta la fase del mantenimiento.
- **Terapia de mantenimiento:** Los objetivos es la estabilización de la remisión para suprimir la aparición de clonas con resistencia a drogas y reducción continua de las pocas células leucémicas residuales, se utilizan dosis de 6-mercaptopurina y metotrexate. Esta fase del tratamiento se administra desde la conclusión de la consolidación hasta el fin del tratamiento. Algunos protocolos difieren en esta etapa, por ejemplo el COG¹⁵, administra fases de reinducción intercalados con el mantenimiento y consolidación inicial, en pacientes de alto riesgo, truncando o eliminando algunas fases de tratamiento para pacientes de riesgo habitual.

Hoy en día la intensificación del tratamiento se administra en base a la clasificación de riesgo, de acuerdo a diferentes características clínicas y

bioquímicas, basándose principalmente en la clasificación del Instituto Nacional de Cáncer (NCI)³⁸ de Estados Unidos de Norteamérica:

- **Riesgo estándar:** Leucocitos menor 10 000, edad entre 1 y 10 años.
- **Riesgo alto:** Leucocitos mayor 50 000, edad <1 año o >10 años.

Se han asociado otros factores de riesgo a esta clasificación como inmunofenotipo, citogenética, morfología, respuesta temprana a tratamiento, enfermedad mínima residual (EMR). En los años 80, se describió la clasificación basada en la morfología, características inmunológicas y citogenéticas de la célula leucémica (MIC)²¹ para la diferenciación y pronóstico de las diferentes LA, actualmente esta clasificación es utilizada en el Servicio de Hematología, para la clasificación de los pacientes con LAL y se ha agregado en años recientes la respuesta a esteroides y la enfermedad residual mínima al término del tratamiento de inducción con lo que se confirma o cambia el riesgo asignado a un paciente en la evaluación inicial.

A pesar del tratamiento intensivo de acuerdo al riesgo y el tratamiento profiláctico dirigido al SNC, alrededor del 20% de los niños menores de 15 años de edad, presentaran enfermedad recidivante (recaída) ¹⁶. Las cuales se clasifican según el sitio afectado en: medula ósea (hematológica) o extramedular (SNC, testículos u otros sitios) y por el tiempo de aparición en muy temprana <18 meses de RC, temprana 18-36 meses de RC y tardía >36 meses de RC.

Los principales sitios extramedulares afectados por las recaídas de LAL son SNC y testículos, los cuales son denominados sitios santuario, debido a que son sitios anatómicos en los que los fármacos utilizados para el tratamiento de LAL no logran concentraciones adecuadas que logren los efectos terapéuticos deseados. El SNC es el sitio extramedular más afectado, aproximadamente el 3% de los casos de LAL, tienen compromiso a este nivel al momento del diagnóstico y el 2% a nivel testicular. Al menos el 30 a 40% de los pacientes presentarán recaída a SNC, con disminución importante de la supervivencia.

La enfermedad a SNC se clasifica de la siguiente manera:

- **SNC 1:** Líquido cefalorraquídeo (LCR) negativo para blastos, independientemente del número de glóbulos blancos.
- **SNC 2:** LCR con menos de 5 glóbulos blancos con blastos positivos
- **SNC 3:** LCR con más de 5 glóbulos blancos con blastos positivos.

La importancia de esta clasificación radica en las medidas terapéuticas que deben tomarse: El SNC 1 no requiere más que la profilaxis habitual de cada protocolo; el SNC 2 requiere un tratamiento profiláctico más intensivo, particularmente en las etapas tempranas del tratamiento; mientras que el SNC 3 además de la quimioterapia intratecal intensiva, deberá de considerarse la radioterapia craneal o craneoespinal como una medida terapéutica.

Existen ciertos factores de riesgo al momento del diagnóstico para la presencia de recaídas a SNC, entre los que se encuentran: Inmunofenotipo de células T, alteraciones citogenéticas t(9;22), t(4;11) y t(1;19), hiperleucocitosis >50,000, leucemia a nivel de SNC al diagnóstico y punción lumbar traumática (PLT)¹⁷. En un estudio multicéntrico, se encontró una incidencia de 23.9% de recaída a SNC en pacientes con leucocitos >50,000 en comparación con aquellos con menor cifra (6.2%) (p=0.0008). Las otras variables como inmunofenotipo T, edad, PLT +/-, o el intervalo de entre el diagnóstico y la primera punción lumbar¹⁸, actualmente tienen menor impacto en el riesgo de recaída a SNC debido a la utilización de tratamientos más intensivos adecuados a la estirpe, al riesgo alto atribuido a la edad y el considerar la clasificación SNC 2. El COG reportó un 8% de los casos presentaron recaída a SNC con PLT+, con una incidencia acumulada (IA) de 0.08 vs 0.05 con SNC1 p<0.05¹⁹. El BFM reportó para SNC1 una IA de 0.04, SNC2 0.10, SNC3 0.22, PLT+ 0.08; la PLT- fue similar a los pacientes con SNC1 para recaída para SNC¹⁸ Ambos estudios concluyeron que los pacientes SNC2, SNC3 y PLT+, fueron clasificados como de riesgo alto según la clasificación NCI (Instituto Nacional de Cáncer), al momento del diagnóstico con características clínicas desfavorables como inmunofenotipo T, pobre respuesta a tratamiento citorreductor, carga tumoral alta, edad mayor a 10 años (p=0.0001).^{18,19}

En la actualidad la PLT ha sido considerada en múltiples estudios como factor de riesgo para recaída a SNC, con una incidencia del 9-38% de los casos. Existen ciertas características clínicas y/o bioquímicas que incrementan el riesgo de PLT,

entre los cuales se encuentran edad (<1 año o >10años), raza, trombocitopenia (<100 000), obesidad e hiperleucocitosis.^{31,32}

Las alteraciones citogenéticas juegan un papel importante en recaídas de los pacientes con LAL, la mejor estudiada ha sido t(1;19)/TCF3-PBX1, la cual interfiere con la diferenciación hematopoyética por alteración en la expresión del gen PBX1 homeobox 1 y el factor de transcripción TCF3. Se ha asociado con carga tumoral alta inicial, en raza no blanca y ausencia de hiperdiploidía. Se detecta en el 5.6% de los pacientes LAL precursor de células B, presentando una IA de 12.4% para cualquier recaída ($p<0.06$), con una incidencia 9% para recaída a SNC en pacientes con t(1;19) vs 1% para cualquier otro paciente ($p=0.0002$).²⁰ Otras alteraciones descritas como factor de riesgo para recaída a SNC son cromosoma Philadelphia t(9;22) y rearrreglos del gen MLL sobre todo t(4;11).

A pesar de tener modernos regímenes quimioterapéuticos como la intensificación sistémica de acuerdo a la clasificación MIC²¹ y terapia profiláctica dirigida al SNC (terapia intratecal con triple droga o radiación craneal, actualmente reservada a ciertos pacientes), las recaídas continúan presentándose, y el tratamiento de la enfermedad recurrente, sigue siendo problemático, debido a las complicaciones a corto y largo plazo³³. Hoy en día el tratamiento profiláctico a SNC es un componente indispensable en el éxito del tratamiento de LAL. Históricamente la radiación craneal o craneoespinal fue un componente estándar de tratamiento profiláctico, para todos los pacientes, sin embargo por las

complicaciones a largo plazo, primero fue limitada a cerebro, y posteriormente disminución de la dosis hasta que finalmente fue reemplazada por la terapia intratecal asociada a quimioterapia sistémica. En los pacientes con recaída a SNC,²² existen 3 componentes de tratamiento dirigido:

- **Quimioterapia intratecal:** Con triple droga: metotrexate, hidrocortisona y citarabina. El metotrexate tiene un efecto sistémico que previene la recaída a MO.
- **Quimioterapia sistémica dirigida al SNC:** dexametasona, dosis altas de metotrexate y L-asparaginasa que ocasiona disminución de asparagina en el LCR.
- **Radiación craneal o craneoespinal.**

Con el tratamiento dirigido a la infiltración del SNC, se consigue una remisión completa >85% de los casos, sin embargo la supervivencia global (SG) de estos pacientes, se ve afectada por las complicaciones relacionadas al tratamiento clasificándose en agudas y tardías. Dentro de las primeras se encuentran: mielosupresión secundaria a quimioterapia, neutropenia el 68.5% de los casos²³ de las cuales 12.9% son febriles, seguidos de anemia y trombocitopenia, requiriendo de soporte transfusional. La mielosupresión con neutropenia y fiebre son la principal causa de muerte de los pacientes con leucemia y particularmente en aquellos con recaída. Dentro de las complicaciones tardías se encuentran las neurológicas, leucoencefalopatía 22% y crisis convulsivas 5% sobre todo con

dosis altas de metotrexate y dosis repetida de terapia intratecal²⁴, las cuales pueden ser transitorias y se deben a polimorfismo de los genes relacionados a la neurogénesis, contribuyendo a la susceptibilidad de neurotoxicidad por metotrexate. Otros efectos tardíos se encuentran las segundas neoplasias con una incidencia acumulada de 10.3% a 30 años y dentro de las principales neoplasias se encontró a los tumores cerebrales (meningiomas de bajo grado) y neoplasias mieloides con una incidencia acumulada a 30 años de 4.91% y 2.19% respectivamente.²⁵ Otras complicaciones se encuentran alteraciones neurocognitivas, neuroendocrinas y conductuales.²⁶

Actualmente el pronóstico de los pacientes con LAL, ha mejorado considerablemente, debido a una mejor clasificación MIC, al momento del diagnóstico para establecer riesgo, así como un tratamiento intensivo sistémico asociado al dirigido a SNC. La SG a 5 años en 1975 era de 60%, incrementando al 90% en el 2010, en pacientes menores de 15 años de edad, y de 28 a 80% en el mismo periodo en pacientes adolescentes en Estados Unidos²⁷.

La supervivencia en este grupo de pacientes será modificada por la enfermedad recidivante, observándose una SG a 10 años del 37% para recaídas en general¹⁶. Algunos estudios demostraron diferentes supervivencias de acuerdo al tipo de recaída y tiempo de aparición, mostrando un peor pronóstico para recaídas mixtas en comparación con recaídas aisladas, el BMF mostró una supervivencia libre de evento (SLE) y SG a 10 años 18 y 20% respectivamente

para recaída temprana a médula ósea (MO), con SLE y SG a 10 años 44 y 52% para recaída tardía a MO, presentando un pronóstico desfavorable para la recaída temprana ($p < 0.001$). Para recaídas extramedulares aisladas una SLE y SG de 35 y 42% respectivamente.¹⁶ Mientras que el COG presentó una SG a 5 años para recaída a SNC fue de 58.7+-3.2%, 24.1+-2.1% para recaídas aisladas (extramedular y/o MO), y 39.4+-5% para recaídas mixtas, observándose una mejor supervivencia en recaída aislada en SNC, así mismo se valoró que en recaída temprana mostro una mayor SG aquellos pacientes con recaída a SNC, que en comparación con el resto de recaídas (43.5% vs 11.5 para MO aislada y 11.6% para recaídas mixtas $p < 0.0001$), mientras que para recaídas tardías para SNC 78.2+-8.8% y MO 43.5% a 5 años²⁸.

Existes dos estudios en donde la supervivencia de los niños con recaída aislada a SNC con tratamiento intensivo más radioterapia craneoespinal, la SLE a 4 años fue de 71% vs 70.1%, en aquellos pacientes con recaída tardía presentó una mejor sobrevida con respecto a los de recaída temprana en ambos estudios (83.3% vs 46.2% y 77.7% vs 51.6% respectivamente)^{29, 30}.

Hasta el momento no se cuenta con datos estadísticos sobre la incidencia y supervivencia de los pacientes con LAL y recaída a SNC en la población mexicana, tampoco las características que están presentes al momento del diagnóstico ni cómo influyen estos factores de riesgo para la incidencia de recaída a SNC, como ya se ha comentado, tiene una doble importancia, en primer lugar

por ser el sitio de recaída extramedular más frecuentemente observado, y por otra parte, debido a que con el tratamiento adecuado, también es el tipo de recaída que mejor pronóstico tiene debido a la posibilidad de obtener una buena tasa de supervivencia a largo plazo. El Instituto Nacional de Pediatría es un centro de referencia a nivel nacional, para diversas enfermedades, incluyendo leucemia, por lo que se analizará a una parte de la población pediátrica mexicana con diagnóstico de LAL, analizando las características clínicas y bioquímicas al momento del diagnóstico y la incidencia de recaídas a SNC y supervivencia de dicha población posterior a la recaída. Dando pie a que se haga posteriormente una investigación multicéntrica de este problema de salud, debido a que pueden existir otros factores o características de la población que influyan sobre el desenlace de los pacientes y que se comporten de diferente manera en comparación al resto de la población mundial, ya que muchos de los estudios realizados no incluye a la población mexicana.

En una segunda etapa se buscará realizar estudios de seguimiento de los pacientes quienes recibieron radiación craneal o craneoespinal, mediante estudios de imagen como Resonancia Magnética y herramientas neuropsicológicas, para determinar el grado de las complicaciones neurológicas para realizar una intervención temprana para el mejoramiento en la calidad de vida de los pacientes con diagnóstico de LAL y recaída a SNC.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las recaídas hematológicas o extramedulares en pacientes con leucemia, son uno de los retos a vencer en el tratamiento de niños con LAL. La identificación de características clínicas y de laboratorio, en general, ha permitido diseñar tratamientos de intensidad reducida en el paciente sin factores de riesgo, o de mayor intensidad en aquel que cursa con una enfermedad avanzada, o estirpe específicos para las leucemias T o B que tienen mayor capacidad proliferativa y por lo tanto mayor riesgo de desarrollar clonas resistentes o infiltrar a diferentes órganos. A pesar de que en el momento actual podemos clasificar el riesgo de los pacientes con LAL de acuerdo a la clasificación MIC e incluso características moleculares, hasta el momento no hemos identificado en nuestra población alguna(s) característica(s) que en particular nos permitan sospechar que un paciente se encuentra en mayor riesgo de recaída a SNC y mejorar la supervivencia en este grupo de pacientes. Tradicionalmente se ha mencionado la edad, carga tumoral, inmunofenotipo de células T, Ph positivo, etc. como factores de riesgo, sin embargo, no sabemos si en nuestra población estos factores son los que impactan para que en algún momento de su evolución presenten recaída a SNC.

JUSTIFICACIÓN

La Leucemia Aguda Linfoblástica es la principal neoplasia en menores de 15 años, representando el 77% de todas las leucemias en este grupo de edad, al momento actual la supervivencia ha mejorado reportándose alrededor de 80% de supervivencia a más de 5 años en EUA y Alemania. Pese a las mejoras en las estrategias de tratamiento, sigue existiendo un grupo de pacientes en quienes reaparece la enfermedad como una recaída. El principal sitio de recaída es a médula ósea, seguida de recaídas a SNC que con mucha frecuencia anteceden a la recaída hematológica. El identificar características clínicas al momento del diagnóstico, propias de la célula leucémica o eventos ocurridos durante la evolución de los pacientes con LAL, permitirá diseñar estrategias de tratamiento encaminadas a disminuir este evento y mejorar la supervivencia libre de enfermedad de los pacientes con LAL atendida en el Servicio de Hematología del INP.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son las características clínicas y de laboratorio al momento del diagnóstico, en los pacientes con Leucemia Aguda Linfoblástica que presentan recaída a Sistema Nervioso Central, y cuántos de estos pacientes logran una supervivencia prolongada?

HIPOTESIS

Los pacientes con LAL que presentan recaída a SNC tendrán mayor carga tumoral al diagnóstico, así como otras características de mal pronóstico: >10 años, punción lumbar traumática, citogenética de riesgo etc., pero lograrán una alta tasa de remisión y supervivencia a largo plazo.

La incidencia de RSNC será $\leq 10\%$ de los pacientes con LAL.

OBJETIVO GENERAL

Determinar la incidencia, supervivencia y características clínicas y de laboratorio al momento del diagnóstico en los pacientes con Leucemia Aguda Linfoblástica con recaída a Sistema Nervioso Central, tratados en el Servicio de Hematología del Instituto Nacional de Pediatría, de enero del 2000 a diciembre del 2014.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Identificar características de riesgo al momento del diagnóstico en los pacientes con LAL y recaída a SNC.

- Describir el momento de la recaída: temprana o tardía y la respuesta al tratamiento de inducción a la remisión durante la recaída

- Estimar la incidencia de recaída a SNC en pacientes con LAL tratados en el Servicio de Hematología durante enero del 2000 a diciembre del 2014, con seguimiento hasta enero del 2017.

- Estimar la supervivencia global a 5 años de seguimiento de los pacientes con LAL después de la recaída a SNC.

- Evaluar la evolución de los pacientes posterior a la recaída a SNC, hasta el 31 de enero del 2017.

- Estimar la supervivencia global a 5 años por el momento de la recaída (temprana o tardía)

POBLACIÓN

POBLACIÓN OBJETIVO

Todos los pacientes de 0 a 18 años de edad, con diagnóstico de Leucemia Aguda Linfoblástica y presencia de recaída aislada a Sistema Nervioso Central, tratados en un hospital de tercer nivel de la Ciudad de México.

POBLACIÓN ELEGIBLE

Todos los pacientes de 0 a 18 años de edad, con el diagnóstico de Leucemia Aguda Linfoblástica con presencia de recaída aislada a Sistema Nervioso Central tratados en el servicio de Hematología del Instituto Nacional de Pediatría durante el periodo comprendido de enero del 2000 a diciembre del 2014.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes pediátricos de 0 a 18 años de edad con diagnóstico de Leucemia Aguda Linfoblástica de células B o T de novo, tratados en el Servicio de Hematología del Instituto Nacional de Pediatría de enero del 2000 a diciembre del 2014.
- Cualquier sexo
- Expedientes clínicos completos y disponibles
- -Expedientes con descripción completa de las características clínicas y bioquímicas al momento del diagnóstico.
- Presencia de recaída a Sistema Nervioso Central, mediante la determinación de blastos positivos en LCR por citocentrifugación catalogados como SNC2 y SNC3 o manifestaciones neurológicas (parálisis de nervios craneales).
- Pacientes tratados con el protocolo del Servicio de Hematología del Instituto Nacional de Pediatría.
- Presencia de recaída mixta con involucró del Sistema Nervioso Central (MO en M3 >30% de blastos).

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Pacientes tratados en otra institución de salud previo a su ingreso al INP

- Expedientes incompletos, abandono de tratamiento, traslado a otra unidad hospitalaria.
- Pacientes con Leucemia Aguda de células dendríticas o células NK.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:

- Pacientes que hayan abandonado el seguimiento durante el tratamiento y reingresen con recaída a SNC.

DISEÑO DEL ESTUDIO:

Se trata de un estudio de cohorte histórica, observacional, longitudinal, retrospectivo, prolectivo, homodémico, concurrente, analítico y unicéntrico.

DEFINICIÓN DE VARIABLES Y UNIDADES DE MEDIDA

Nombre	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala	Medición
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento de un ser vivo	Tiempo transcurrido desde el nacimiento del paciente hasta la fecha del diagnóstico de	Cuantitativa	Continua	Años

		LAL			
Genero	Es la condición orgánica que distingue al hombre y mujer	Se explora físicamente la condición orgánica que distingue a hombre y mujer	Cualitativa	Nominal	Femenino Masculino
Carga tumoral	Es el número de células, tamaño del tumor o la cantidad de cáncer en el cuerpo	Es el número de leucocitos en sangre periférica al momento del diagnóstico de LAL.	Cuantitativa	Continua	Mil/mm ³
Inmunofenotipo	Es una técnica utilizada para estudiar las proteínas expresadas en la célula.	Técnica que se utiliza para clasificar a las LAL, dependiendo la expresión de CD.	Cualitativa	Nominal Dicotomica	LAL de células B LAL de células T
RT-PCR	Reacción de cadena de la polimerasa con transcriptasa reversa, se	Técnica que se utiliza para detectar alteraciones cromosómicas en pacientes	Cualitativa	Nominal Policotómicas	t(1;19) t(4;11) t(9;22) t(12;21)

	utiliza para amplificación de ADN con posterior detección de copias de ARN	con LAL, confiriéndole un riesgo			
Punción lumbar	Es el procedimiento médico, que consiste en la obtención de una muestra de LCR mediante la inserción de una aguja entre dos vértebras de la zona lumbar.	Es el procedimiento por el cual se obtiene LCR al momento del diagnóstico de LAL	Cualitativa	Ordinal	SNC1: blastos negativos SNC2: blastos negativos con GB<5/mcl SNC3: blastos positivos con GB>5/mcl
Punción lumbar traumática	Misma definición	Misma definición con presencia de >10 eritrocitos(mcl	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Positivo Negativo
Recaída	Es el retorno de una enfermedad o	Es el retorno de células blásticas a	Cualitativa	Nominal Policotómica	MO >30% de blastos SNC:

	de los síntomas y signos de la enfermedad después de un periodo de mejoría	nivel de médula ósea después de la remisión completa continua o aparición de células blásticas en sitios extramedulares como SNC.			SNC2 y SNC3 Alteraciones neurológicas como parálisis de pares craneales, diplopía o disminución de la agudeza visual.
Remisión completa continua	Es la desaparición de todos los signos del cáncer en respuesta al tratamiento	Es la presencia de <5% de blastos en médula ósea o LCR en SNC1	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Blastos <5% de MO LCR SNC1
Tiempo de Recaída	Es el tiempo desde la RCC hasta la aparición de signos y síntomas de la enfermedad.	Es el tiempo que pasa desde la RCC hasta la presencia de recaída	Cualitativa	Ordinal	Muy temprana <18 meses Temprana 18-36 meses Tardía >36

					meses
Supervivencia global	Periodo que transcurre desde la administración del tratamiento hasta el último control o fallecimiento del paciente.	Periodo que transcurre desde el diagnóstico de la recaída hasta el fallecimiento del paciente relacionado a tratamiento o enfermedad de base	Cuantitativa	Continua	Años
Grupo de riesgo	Describen a las personas que tienen características importantes que se parecen, basándose con la probabilidad de curación o recaída	Son grupos definidos por NCI para los pacientes en edad pediátrica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Riesgo estándar Riesgo alto.
Supervivencia libre de evento	Es el tiempo que se mide	Es el tiempo que se mide	Cuantitativa	Continua	Años

	después del diagnóstico hasta la aparición de un evento relacionado con el tratamiento o enfermedad de base	desde la segunda remisión al desarrollo de segunda neoplasia o aparición de recaídas			
--	---	--	--	--	--

MÉTODO

Se revisarán los expedientes clínicos del Archivo Clínico del Instituto Nacional de Pediatría así como los expedientes clínicos electrónicos del sistema Medsys, de los niños de 0 a 18 años de edad, diagnosticados con LAL de precursores de células B o LAL de células T, durante el periodo comprendido del 1o. de enero del 2000 al 31 de diciembre del 2014. El registro de los datos obtenidos en la revisión de los expedientes, se realizará en una base de Excel, diseñada con las siguientes rubros: número de registro, edad, género, fecha del diagnóstico, leucocitos al diagnóstico, blastos en sangre periférica, resultados de inmunofenotipo, RT-PCR, grupos de riesgo de acuerdo a la clasificación MIC y NCI (riesgo estándar y riesgo alto), respuesta a la citorreducción (Día 0 blastos en sangre periférica <1000, MO <30% de blastos), resultado de LCR de la primera

punción lumbar (SNC1 negativo a blastos, SNC2 blastos positivos con GB<5, SNC3 blastos positivos con GB>5 y PLT positiva con >10 eritrocitos en el estudio de citocentrifugación realizado en el laboratorio de Hematología del Instituto Nacional de Pediatría), número de dosis de terapia intratecal (triple droga) durante la inducción a la remisión, consolidación y mantenimiento, eventos adversos y duración en cada una de las etapas del tratamiento para LAL, fecha de recaída a SNC o mixta con involucró a SNC (SNC3 y MO >20% de blastos), mes de la recaída (a partir de la remisión completa continua), tratamiento recibido dirigido a SNC y sistémico, fecha de fallecimiento relacionado al tratamiento o enfermedad de base, duración de la segunda remisión, fecha de segunda recaída, segunda neoplasia, recaída refractaria, estado actual de los pacientes a la fecha del 31 de enero del 2017. Dichos datos se obtendrán de la hoja inicial de riesgo y hojas de seguimiento llenadas por el médico tratante durante la consulta externa (realizadas por el servicio de Hematología).

Se describirá el protocolo de tratamiento recibido por los pacientes, con descripción de las drogas, tiempo y dosis de administración, así como la administración de terapias intratecales y fármacos utilizados, en aquellos pacientes con involucró a SNC al momento del diagnóstico, el tratamiento dirigido y la dosis de radiación cráneo espinal recibida.

Una vez obtenidos los datos previamente descritos, se realizará la clasificación de los pacientes con recaída a SNC y recaída mixta con involucró a

SNC, así como las características clínicas y bioquímicas que presentaron al momento del diagnóstico (edad, carga tumoral, inmunofenotipo, RT-PCR, respuesta a la citorreducción, resultado de primera punción lumbar), se determinará el tiempo en meses desde la remisión completa continua hasta el momento de la recaída, la cual se clasificará como muy temprana (<18 meses), temprana (18-36 meses) y tardía (>36 meses). Se estimará el tiempo en que sucede la segunda remisión completa continua al segundo evento de recaída, así mismo el tiempo que sucede del diagnóstico de la recaída al fallecimiento del paciente o muerte durante la reinducción a la remisión, la cual esté relacionada a tratamiento o enfermedad de base. Dichos pacientes se seguirán hasta enero del 2017.

Análisis estadístico: Se realizará la estimación de tasa de incidencia de las recaídas a SNC de manera aislada y mixta con involucró a SNC de los pacientes con LAL. Se calculará el riesgo relativo e incidencia acumulativa para leucocitosis >50,000, inmunofenotipo T, SNC2, SNC3 y PLT+, traslocaciones para los pacientes con recaída a SNC y recaídas mixtas con involucró al SNC, con un intervalo de confianza del 95%, mediante el programa de análisis estadístico SPSS. Se realizará análisis bivariado y multivariado de los factores de riesgo al momento del diagnóstico para evaluar su impacto en la recaída a SNC de la población estudiada. Se estimará por medio del método de Kaplan-Meier la supervivencia global a 5 años, determinada desde la fecha del diagnóstico de recaída hasta el evento de muerte que estará relacionado con el tratamiento o

enfermedad de base, la supervivencia libre de evento a 5 años, determinada por la fecha de la segunda remisión completa continua a la segunda recaída o segundas neoplasias. Todos los pacientes quienes permanezcan libres de evento o curados después del 31 de enero del 2017, serán observaciones censuradas.

Debido a que se sabe que durante el periodo del presente estudio, algunos de los estudios de citogenética y RT-PCR pueden no existir para todos los pacientes incluidos, por lo que se revisará la existencia de estos resultados en el laboratorio de citogenética y biología molecular del INP. En caso de que $\geq 20\%$ de los pacientes carezcan de estos resultados se considerarán dos grupos: pacientes con citogenética y/o RT-PCR y pacientes sin estos estudios, realizando el mismo análisis del resto de las variables en ambos grupos.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

La revisión de expedientes se realizará del 1° al 30 de abril, en el archivo clínico del INP y los archivos del propio Servicio de Hematología, durante los días de lunes a viernes de las 9:00hrs a las 14:00hrs, revisándose por día 20 expedientes (10 defunciones y 10 activos), por la Dra. Norma López Santiago, Dr. Julio Ropero Gutiérrez y la Dra. Beatriz Cortés Herrera, todos los datos obtenidos se plasmarán en la base de Excel.

A partir del 2 de mayo se iniciará la clasificación de los pacientes con recaída a SNC, así como el inicio del análisis estadístico de los datos en conjunto con la Dra. Norma López Santiago, por medio del programa estadístico SSPS.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

De acuerdo a lo establecido por el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud: Título segundo: De los aspectos éticos de la investigación en seres humano. Capítulo I, Disposiciones comunes, el artículo 17 dice: “Se considera como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio. Para efectos de esta investigación, se clasifica en:

Investigación sin riesgo: Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta”; El artículo 23 señala la obligatoriedad o no de obtener el consentimiento informado, dice: “En caso de investigaciones con riesgo mínimo, la Comisión de Ética, por razones justificadas, podrá autorizar que el consentimiento informado se obtenga sin formularse escrito, y tratándose de investigaciones sin riesgo, podrá dispensar al investigador la obtención del consentimiento informado” y el artículo 21, “para

que el consentimiento informado se considere existente, el sujeto de investigación o, en su caso, su representantes legal deberá recibir una explicación clara y completa, de tal forma que pueda comprenderla, por lo menos, sobre los siguientes aspectos; particularmente nos interesa la fracción VIII nos obliga a reservar la posibilidad de identificación del paciente: “VIII. La seguridad de que no se identificará al sujeto y que se mantendrá la confidencialidad de la información relacionada con su privacidad”

Para el caso particular de nuestro estudio, se identificará a los pacientes con el número de registro del archivo clínico del Instituto Nacional de Pediatría, el que a su vez ingresaremos a la base de datos con un número progresivo. La información obtenida será analizada en el grupo total de pacientes a estudiar y no se mencionará ningún dato que pueda identificar a algún paciente en particular, manteniendo así su privacidad

RESULTADOS

Del 1 de enero de 2000 al 31 de diciembre del 2014, se incluyeron 550 expedientes, de los cuales 83 (15.0%) fueron excluidos por información incompleta, 12 (2.1%) eliminados por tratamiento previo fuera de la institución. El resto 455 (82.7% de la población estudiada), fueron tratados con los esquemas de quimioterapia utilizados en el instituto de acuerdo a la clasificación de riesgo MIC (morfología, citogenética e inmunofenotipo) como riesgo habitual 178 (39.1%), alto riesgo 254 (55.82%) y de células T 23 (5.05%), al momento del diagnóstico.

Todos los pacientes con LAL de células B, recibieron prednisona a 60mg/m²/día como citorreducción temprana (día -7 al 0), con valoración de respuesta al día 0, considerándose buena respuesta con blastos en sangre periférica menor de 1000, seguido de inducción a la remisión con Vincristina 2mg/m²/dosis (los días 0, 7, 14, 21, 28), Daunorrubicina 30mg/m²/dosis (los días 0 y 14), L-asparaginasa 10,000UI/m²/dosis (los días 5, 8, 12, 15, 19, 22), Prednisona a 60mg/m²/día o Dexametasona 8mg/m²/día en caso de pacientes de alto riesgo por 28 días, con descenso gradual al día 21 de inducción a la remisión. Recibiendo tratamiento profiláctico a sistema nervioso central con aplicación de terapia intratecal (días -7, 0, 14 y 28) con doble droga con dosis de acuerdo a edad; <1 año metotrexate 6mg/hidro cortisona 12 mg, 1-2 años metotrexate 8 mg/hidro cortisona 16 mg, 2-3 años metotrexate 10mg/hidro cortisona 20 mg, >3 años metotrexate 12mg/hidro cortisona 24 mg, en caso de presentar infiltración a

este nivel se administraron 2 terapias intratecales por semana, hasta completar 6 dosis, con doble droga y dosis de acuerdo a edad.

Para pacientes de riesgo habitual recibieron consolidación a base de 3 ciclos de metotrexate, mientras que para el grupo de alto riesgo fueron 4 ciclos, a 2g/m²/dosis en infusión de 24 horas, Vincristina 2mg/m²/dosis, terapia intratecal con triple droga (hidrocortisona/metotrexate 15mg y Citarabina 30mg), más rescates de ácido folínico (15mg/m²/dosis) 10 dosis total. Siendo alternados con Etopósido 150mg/m²/dosis 4 dosis, Citarabina 300mg/m²/dosis por 4 dosis, entre el primer y segundo ciclo, CAP/VAP (Ciclofosfamida 1000mg/m²/dosis, Citarabina 80mg/m²/dosis por 4 dosis, 6-mercaptopurina 50mg/m²/dosis por 7 días/ Vincristina 2mg/m²/dosis, Citarabina 80mg/m²/dosis por 4 dosis, 6-Mercaptopurina 50mg/m²/dosis por 7 días) entre segundo y tercer ciclo y posteriormente entre tercer ciclo y TAAP (6-mercaptopurina 50mg/m²/día por 5 días, Citarabina 120mg/m²/día por 5 días, Daunorrubicina 30mg/m²/dosis por 1 día, Prednisona 60mg/m²/día por 5 días) o cuarto ciclo, según riesgo habitual o riesgo alto respectivamente.

La fase de mantenimiento para ambos grupos, recibieron 6-mercaptopurina 50mg/m²/día más metotrexate 20mg/m²/semanal por 3 meses consecutivos, alternados con pseudoreinducción con 4 drogas por 28 días (Vincristina, Daunorrubicina, L-asparaginasa, Prednisona o Dexametasona), seguido de Etopósido/Citarabina, CAP/VAP, TAAP, a partir del tercer mantenimiento solo se

administró alternado con pseudoreinducción hasta cumplir 30 meses de remisión completa continua. Con tratamiento profiláctico a SNC con aplicación de terapia intratecal con triple droga, administrada de la siguiente manera 1 mensual por 6 dosis, 1 cada 2 meses por 6 dosis y finalmente 1 cada 3 meses hasta cumplir los 3 meses de remisión. Aquellos pacientes con infiltración a sistema nervioso central al momento del diagnóstico o recaída se administró radioterapia craneoespinal (24Gy a cráneo y 18Gy a médula espinal) en 12 sesiones, al concluir fase de consolidación, con administración simultánea de terapia intratecal 2 veces por semana con triple droga y terapia sistémica, día 0 radioterapia, día 7 prednisona 60mg/m²/día, día 14 Vincristina 2mg/m²/dosis más prednisona, día 21 Vincristina, Daunorrubicina 30mg/m²/dosis y reducción de prednisona).

Para los pacientes con LAL de células T, recibieron citorreducción temprana, inducción a la remisión y profilaxis a sistema nervioso central, similar a los pacientes con LAL de células B, en cuanto la fase de consolidación recibieron 1 ciclo de Ciclofosfamida a 1800mg/m²/dividido de 6 dosis, Vincristina 2mg/m²/dosis y Daunorrubicina 30mg/m²/dosis, con terapia intratecal con triple droga, seguido de 3 ciclos de Metotrexate a una dosis de 4g/m²/dosis, Vincristina 2mg/m²/dosis, terapia intratecal y rescates de ácido fólico, alternados con Etopósido/Citarabina, CAP/VAP, concluyendo la fase con 2 ciclos de Citarabina 2g/m²/dosis por 4 dosis más L-asparaginasa y terapia intratecal con triple droga. Durante la fase de mantenimiento recibieron VAMP cada 3 semanas por 4 dosis (Vincristina 2mg/m²/dosis, Daunorrubicina 30mg/m²/dosis, 6-mercaptopurina 50-

75mg/m²/día por 14 dosis, prednisona 60mg/m²/día por 5 días, L-asparaginasa 25,000 UI/m²/semana por 12 dosis), seguida de 2do ciclo de Ciclofosfamida, 4 y 5to de Metotrexate, 3ro y 4to ciclo de Citarabina, mismas dosis que la fase de consolidación así como dosis profiláctica a SNC, posterior al 4to ciclo de Citarabina se continuo con la administración de VAMP alternado con pseudorreinducción con 4 drogas, hasta cumplir 24 meses de la remisión completa continua, la profilaxis y tratamiento dirigido a SNC fue similar a los pacientes con LAL de células B.

Todos pacientes fueron clasificados de acuerdo si presentaron o no recaída aislada a SNC o mixta con involucró a médula ósea o testicular, las principales características de estos pacientes de muestran en la tabla 3:

Tabla³ Características clínicas y bioquímicas al momento del diagnóstico de LAL en pacientes con recaída aislada o mixta a SNC

<i>Características clínicas y bioquímicas</i>	<i>Todos los pacientes</i>	<i>Recaída aislada a SNC</i>	<i>Recaída mixta de SNC más MO</i>
TOTAL	455 (100%)	40 (9%)	10 (2%)
Sexo			
Femenino	200 (44%)	28 (70%)	5 (50%)
Masculino	255 (56%)	12 (30%)	5 (50%)
Edad			
< 1 año	11 (2.4%)	1 (2.5%)	2 (20%)
1 – 10 años	318 (69.9%)	30 (75%)	7 (70%)
>10 años	126 (27.7%)	9 (22.5%)	1 (10%)
Leucocitos			
< 50,000mm ³	361 (79.3%)	29 (72.5%)	9 (90%)
>50,000mm ³	94(20.7%)	11 (27.5%)	1 (10%)
Plaquetas			
<20,000mm ³	145 (31.6%)	15 (37.5%)	3 (30%)
>20,000mm ³	310 (68.1%)	25 (62.5%)	7 (70%)
Inmunofenotipo			
Células B	423 (93%)	34 (85%)	10 (100%)
Células T	23(5.1%)	6 (15%)	
No reportado	9 (2%)		

RT-PCR			
Positiva	54 (11.9%)		2 (20%)
Negativa	192 (42.2%)	26 (65%)	8 (80%)
No reportada	209 (45.5%)	14 (35%)	
Cariotipo			
Anormal	69(15.2%)	4(10%)	1(10%)
Normal	40 (8.8%)	4 (10%)	1 (10%)
No reportado	346 (76%)	32 (80%)	8 (80%)
Riesgo MIC			
Riesgo Habitual	178(39.1%)	20 (50%)	5 (50%)
Riesgo Alto	277(60.9%)	20 (50%)	5 (50%)
Respuesta citoreducción a			
Buena	317 (69.7%)	27 (67.5%)	8 (80%)
Mala	54 (11.9%)	5 (12.5%)	1(10%)
No reportada	84 (18.5%)	8 (20%)	1(10%)
Duración de inducción			
<30 días	78 (17.1%)	12 (30%)	
>30 días	360 (79.1%)	28 (70%)	10 (100%)
No reportada	17 (3.7%)		
LCR inicial			
SNC1	431 (94.7%)	35 (87.5%)	10 (100%)
SNC2	6 (1.3%)		
SNC3	9 (2%)	1 (2.5%)	
PL traumática	8 (1.8%)	4 (10%)	
Tipo de recaída			
Muy temprana		16 (40%)	5 (50%)
Temprana		12 (30%)	4 (40%)
Tardía		12 (30%)	1 (10%)

Abreviaturas: MIC (clasificación morfológica, inmunológica y citogenética), LCR líquido cefalorraquídeo, SNC sistema nervioso central, SNC 1 negativo a blastos, SNC2 blastos positivos con glóbulos blancos menor de 5, SNC3 blastos positivos más de 5 glóbulos blancos, PL punción lumbar.

De los pacientes con diagnóstico de Leucemia Aguda Linfoblástica durante el periodo comprendido se obtuvo una incidencia del 11% (50 casos) de recaída a sistema nervioso central, del cual 9% fue de manera aislada (35 casos solo a SNC y 5 con afección de nervio óptico), el 2% mixta junto con médula ósea, no se observó recaída a otro nivel extramedular (testículos). El 42% de las recaídas fueron muy tempranas (7.6+-4.4meses), 32% tempranas (31.7+-5.05 meses) y 26% tardías (55.6+-28.8%).

La media de edad fue 6.3+-4.1 años, con predominio del sexo femenino (66%), al momento del diagnóstico se encontraron las siguientes características

bioquímicas, hemoglobina 7.4+-3.3g/dL (IC95%), leucocitos 55,221+-97,752mm³ (IC95%), plaquetas 73,808.5+-71,782.1mm³ (IC95%), el 88% de los casos (44 pacientes) tuvieron inmunofenotipo precursores de células B, el 12% fue de células T. De acuerdo a la clasificación MIC se clasificaron el 50% de los casos en riesgo habitual y el otro 50% en riesgo alto.

Debido a que hubo más de 20% de los pacientes, sin reporte de estudios moleculares (RT-PCR y cariotipo) se analizaron en dos grupos aquellos con reporte y sin reporte, al momento de la realización del análisis multivariado. Al momento del diagnóstico los pacientes con recaída presentaron RT-PCR positiva en 2 casos (4%), las anomalías estructurales fueron t(1;19)(q23;p13) TCF3-PBX1 y t(9;22)(q34;q11) ABL-BCR, mientras que el estudio citogenético 10 tuvieron material, de los cuales 5 fueron normales, 2 con alteraciones estructurales (delección 10q y delección 11q) y 3 alteraciones numéricas (hipodiploidía 40-45 cromosomas).

En cuanto al estado del LCR al momento de la primera punción lumbar, se presentó SNC1 45 (90%), SNC3 1 (2%) y punción lumbar traumática 4 (8% de los casos), aplicándose terapia intratecal durante la inducción a la remisión, consolidación y mantenimiento 3.8+-1.0, 4.53+-2.17, 7.26+-5.7 (IC 95%) respectivamente. Así mismo se evaluó la respuesta a la citorreducción temprana basada en la cantidad de blastos en sangre periférica, como buena respuesta (<1000 blastos) 35 (70%), mala respuesta 6 (12%) y no reportada 9 (18%), mientras que la duración de la inducción a la remisión y consolidación fue de 38.4+-8.4 días (IC95%) y 191.21+-92.6 días (IC95%) respectivamente.

Tabla 4 Características clínicas bioquímicas de los pacientes con recaída a sistema nervioso central.

<i>Característica</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Media (IC95%)</i>	<i>P<0.05</i>
-----------------------	-------------------	----------------------	------------------

Edad		6.3+-4.13 años	0.672**
Sexo			
Femenino	33 (66%)		0.290***
Masculino	17 (34%)		
Hemoglobina		7.47+-3.31 g/dl	0.126**
Leucocitos		55221.28+-97752mm ³	0.016*
Plaquetas		73808.5+-71782.1mm ³	0.050*
Inmunofenotipo			0.162***
Células B	44 (88%)		
Células T	6 (12%)		
Clasificación MIC			0.12***
Riesgo habitual	25 (50%)		
Riesgo alto	25(50%)		
Respuesta a citorreducción temprana			1***
Buena	35 (70%)		
Mala	6 (12%)		
LCR en primera punción			0.313***
SNC1	45 (90%)		
SNC3	1 (2%)		
PL traumática	4 (8%)		
RT-PCR			0.121***
Positiva	2 (4%)		
Negativa	34 (68%)		
Cariotipo			0.56***
Anormal	5 (10%)		
Normal	5 (10%)		
Duración de IR		38.14+-8.4 días	0.014**
Duración de consolidación		191.2+-92.66 días	0.088*
TIT en IR		3.83+-1.00	0.164*
TIT en consolidación		4.53+-2.17	0.016*
TIT en mantenimiento		7.29+-5.76	0.002*

*Análisis multivariado para variables continuas paramétricas U de Mann-Whitney, **Variables no continuas No paramétricas Prueba T student, ***X² de Pearson para variables cualitativas.

En la evaluación de los pacientes con LAL, se observa que aquellos que presentaron recaída a SNC (aislada o mixta) cuentan con características clínicas y bioquímicas menos favorables como leucocitos mayores de 50,000, cuenta plaquetaria menor de 80,000, al momento del diagnóstico ($p < 0.016$ y 0.050) respectivamente, mientras que una duración mayor de las inducción a la remisión,

menor cantidad de terapias intratecales aplicadas en las fase de consolidación y mantenimiento están asociadas a recaídas a sistema nervioso central (p 0.014, 0.016 y 0.002 respectivamente). No se encontró diferencia estadística entre la edad, sexo, clasificación de riesgo, inmunofenotipo, estudios moleculares y estatus de LCR de la primera punción lumbar con el riesgo de recaída a sistema nervioso central.

La supervivencia global de esta cohorte a 3 y 5 años fue constante de 62.5% \pm 7.2%, con una media de tiempo de 41.56 \pm 3.7 meses (IC95%). Mientras que la supervivencia libre de enfermedad 69.3 \pm 7.2% vs 60.4% \pm 8.6%, a 3 y 5 años respectivamente, con una media de tiempo de 43.14 \pm 3.8 meses (IC95%). (fig. 1)

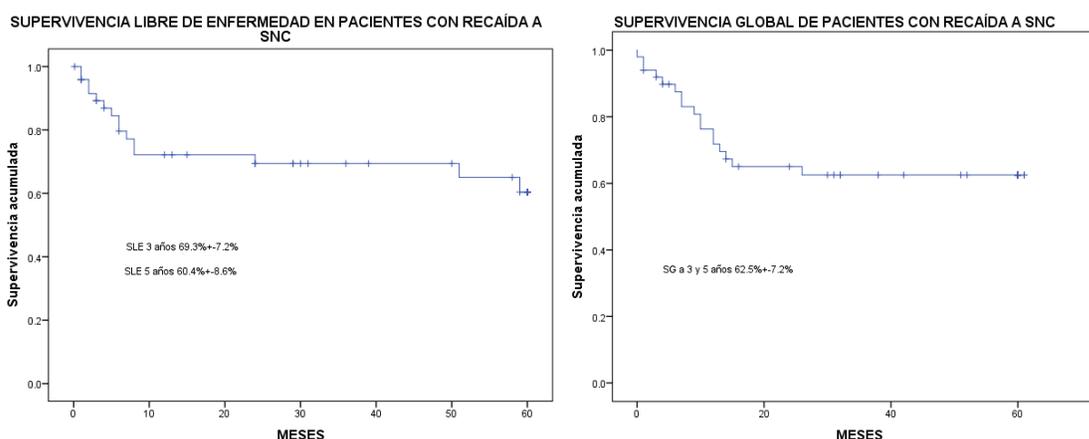


Figura 1: Distribución de supervivencia libre de evento y supervivencia global de pacientes con recaída a sistema nervioso central.

Se estimó la SLE y SG a 5 años de acuerdo al tipo y sitio de recaída, encontrándose una SLE 13.4 \pm 11.7%, 85.9 \pm 9.3% y 90 \pm 9.5% (p0.000), para recaída muy temprana, temprana y tardía respectivamente, con una SG de 30.4 \pm 10.3%, 85.1 \pm 9.7% y 91.7 \pm 8.0% (p0.000) respectivamente (fig. 2) en cuanto el sitio de recaída (aislada o mixta), se reajusto la SG y SLE a 3 años debido a que el ultimo paciente observado fue a 36 meses del diagnóstico de la recaída, se encontró una supervivencia SG a 3 años de 68.4 \pm 7.5%, para recaída aislada y

50+-15.8 a 3 años, para recaída mixta, mientras que la SLE 71.1%+-7.4% vs 60+-15.5% (p=0.513), sin encontrar significancia estadística, entre el sitio de recaída y la supervivencia de estos pacientes (fig. 3).

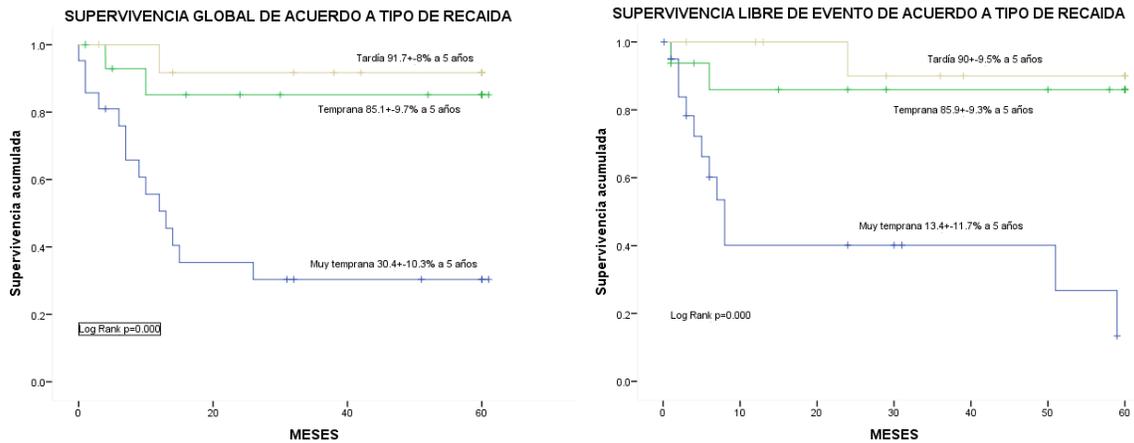


Fig. 2 Curva de supervivencia libre de evento y supervivencia global a 5 años según el tipo de recaída, muy temprana, temprana y tardía (p 0.000 vs p 0.000). Log Rank (Mantel –Cox).

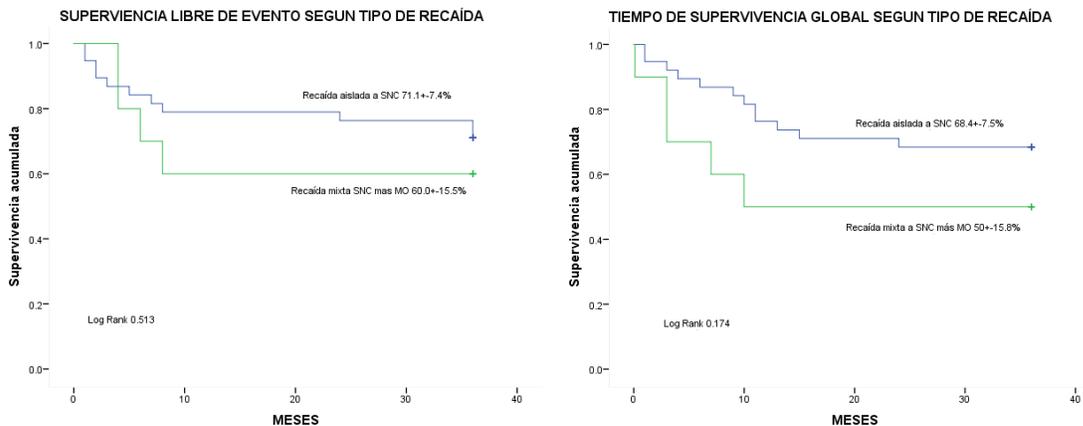


Fig. 3 Curva de supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global a 5 años, de acuerdo al sitio de recaída. (p 0.504 vs p 0.0137). Log Rank (Mantel-Cox).

Posteriormente se evaluó la recaída a SNC y mixta de acuerdo al tiempo de presentación, encontrándose una SLE a 5 años para recaída aislada a SNC 43.8+-12.4%, 90.9+-8.7% y 90.9+-6.5% para recaída muy temprana, temprana y tardía respectivamente, mientras que para recaída mixta fue de 40+-21.9% y 75+-21.6% muy temprana y temprana respectivamente (p=0.743) fig. 4. Con una SG a 5 años de 37.5+-12.1%, 90.9+-8% y 90.9+-8.7% para recaída aislada a SNC muy

temprana, temprana y tardía, respectivamente, mientras que para recaída mixta fue de 20.0+-17.9% y 75.0+-20.5% muy temprana y temprana, respectivamente (p=0.137) fig. 5.

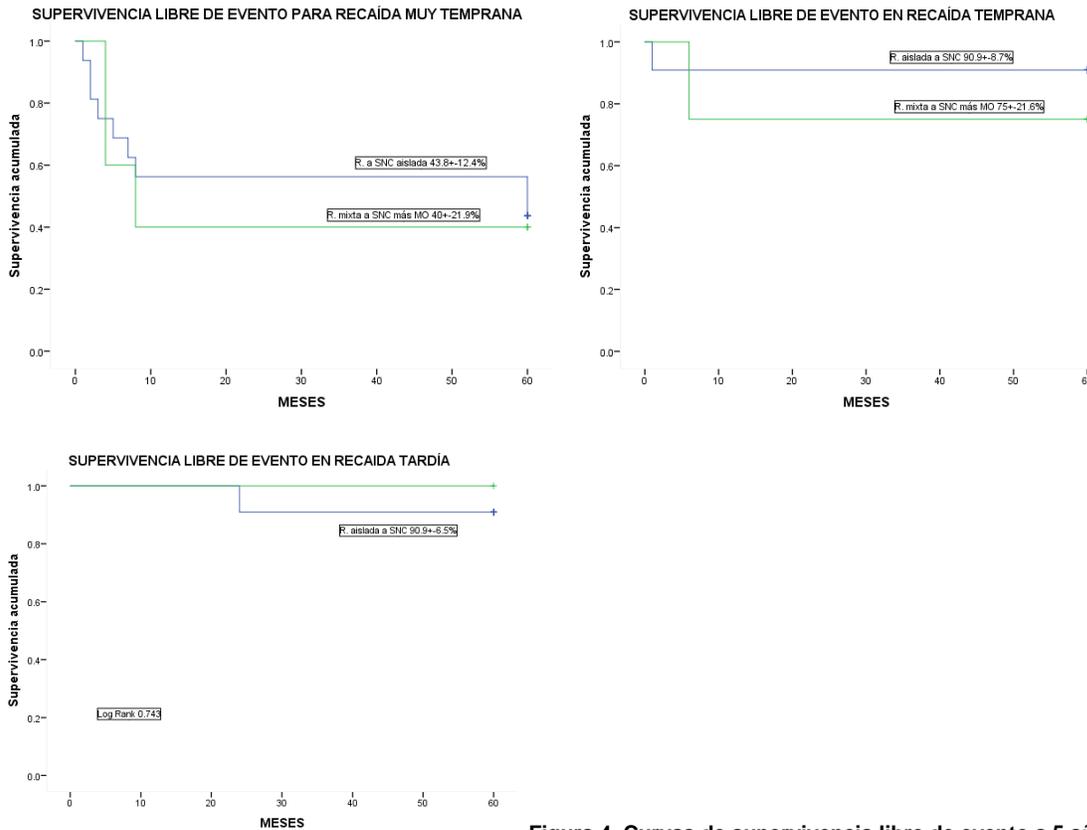
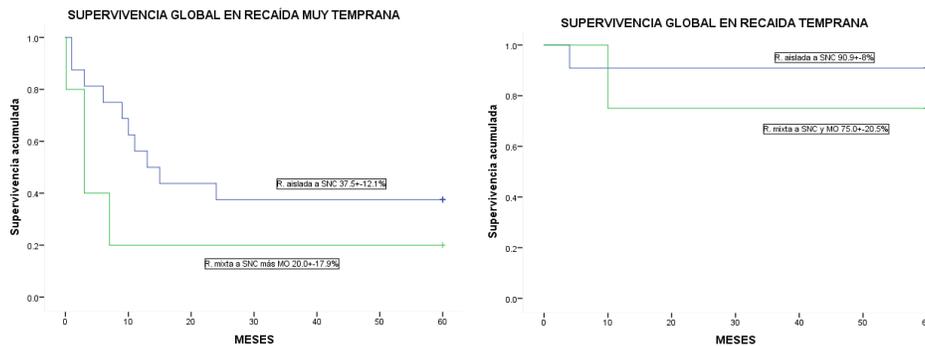


Figura 4. Curvas de supervivencia libre de evento a 5 años de acuerdo a tipo de recaída con respecto al sitio de recaída (p=0.743) Log Rank por Mantel-Cox.



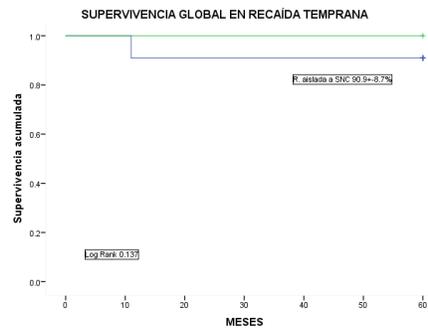


Figura 5. Curvas de supervivencia global a 5 años por tipo de recaída con respecto al sitio de recaída. ($p=0.137$) Log Rank por Mantel-Cox.

DISCUSIÓN

A pesar de una mejora al tratamiento dirigido al SNC e incremento de la intensidad de las dosis como terapia primaria para los pacientes de reciente diagnóstico con LAL, la recaída extramedular o hematológica en estos pacientes, sigue aconteciendo en un gran número de estos pacientes. La finalidad del estudio fue analizar la incidencia y supervivencia de los pacientes con LAL y recaída a SNC de manera aislada o mixta (médula ósea), tratados en una institución de tercer nivel de la Ciudad de México, debido a que no se cuenta con estadísticas en nuestro país sobre estos pacientes. No es sorprendente, que la supervivencia de estos pacientes es menor, sobre todo cuando hay nuevamente involucró a médula ósea y antes de los 18 meses de la remisión completa continua. Así como los pacientes de alto riesgo presentan una mayor mortalidad que su contraparte pacientes con riesgo habitual, a pesar del mismo tiempo de presentación de la recaída, esto debido a factores predictores como edad <1 año >10 años, inmunofenotipo T, leucocitosis al momento del diagnóstico, citogenética, respuesta a tratamiento inicial, estatus del LCR en primera punción lumbar que incrementan el riesgo de muerte o segunda recaída después de la primera.

En este estudio se encontró una incidencia de recaída a sistema nervioso central de 11% (50 casos), de los cuales el 9% fue de manera aislada y 2% mixta

involucrando a médula ósea, el doble de la reportada en literatura entre el 3 a 5% de los casos diagnosticados con LAL, rechazando la hipótesis del estudio (<10% de los casos con recaída a sistema nervioso central), dentro las características clínicas y bioquímicas observadas en nuestra población infantil mexicana que presento recaída a sistema nervioso central aislada o mixta fueron: sexo femenino 66% (p=0.290), edad 1-10 años 74% (p=0.670), leucocitocitosis con una media 55221mm^3 (p=0.016), cuenta plaquetaria media de 73808.5mm^3 (p=0.50), inmunofenotipo de precursores de células B 88% (p=0.162), la mitad de los casos fueron de alto riesgo de acuerdo a la clasificación MIC (p=0.12), de las cuales con significancia estadística para recaída a sistema nervioso central se encontró hiperleucocitosis por arriba de $50,000\text{mm}^3$ y cuenta plaquetaria menor a $70,000\text{mm}^3$, las cuales están descritos en otros estudios multicéntricos sobre todo en COG y BFM^{18,19}.

Otros de los factores de riesgo de mayor impacto descrito para recaída hasta un 23.5%, es el estatus de LCR al momento de la primera punción lumbar, la mayoría de los pacientes tuvo SNC1, 1 caso con SNC3 y 4 casos punción lumbar traumática (p=0.313), sin tener asociación estadísticamente significativa para recaída a SNC. En la actualidad la punción traumática asociado a trombocitopenia, ha tenido impacto como factor de riesgo para la presencia de recaída a sistema nervioso central, incrementando la incidencia de recaída hasta un 38%, se habla de un 8% de casos de recaída a SNC con PLT+¹⁹. En el caso de nuestra población el 8 % de los casos presentaron PL traumática al momento del diagnóstico, sin tener relación en nuestra población, con la recaída a sistema nervioso central.

Dentro de las alteraciones citogenéticas que juegan un papel importante en recaídas de los pacientes con LAL, la mejor estudiada ha sido t(1;19)/TCF3-PBX1, con una incidencia 9% en pacientes con recaída a SNC²⁰. Otras alteraciones descritas como factor de riesgo para recaída a SNC son cromosoma Philadelphia t(9;22) y rearrreglos del gen MLL sobre todo t(4;11), sobre todo en lactantes. En general se reportaron 244 RT-PCR, de las cuales 54 fueron positivas (11.9%), 192 negativas, el resto a pesar de la búsqueda directa a laboratorio no fueron reportadas (209, 45.5%), dándose como valores perdidos, dentro de los casos con recaída a sistema nervioso central (aislada o mixta), se encontraron 2 resultados positivos siendo la t(1;19) y t(9;22), el 68% de los resultados, fueron negativas, al momento de la realización del análisis y debido a la pérdida de más del 20% de los datos para RT-PCR, se agruparon en dos grupos aquellos con RT-PCR reportado y los que no, sin encontrar relación estadísticamente significativa, para recaída a SNC ($p=0.121$), posiblemente sea debido a la falta de reportes de resultados. La misma situación se encontró en los resultados de cariotipo, reportándose el 23.9%, de estos el 15.2% fue positivo y el 8.8% negativo, dentro del grupo de pacientes con recaída se presentó el 10% de cariotipos positivos, la alteración más frecuente fue hipodiploidía, seguido de deleciones del cromosoma 10 y 11, sin encontrar relación con recaída en nuestra población mexicana ($p=0.56$).

Otro de los pilares fundamentales para la clasificación de riesgo al momento del diagnóstico en estos pacientes es la respuesta a tratamiento inicial

así como el tratamiento posterior, principalmente el tratamiento profiláctico a SNC y sistémico e intensificación del mismo de acuerdo al riesgo. En esta cohorte 178 (39.1%) fueron pacientes de riesgo habitual vs 277(60.9%) se clasificaron en alto riesgo, dentro del grupo de pacientes con recaída, la proporción fue 50% para cada clasificación ($p=0.12$). La respuesta a la citorreducción temprana fue buena en el 70% (35) de los casos en pacientes con recaída a SNC, la duración de la inducción a la remisión en el 76% de los casos (38) fue mayor a 30 días con una media de 38.14 ± 8.4 días, debido a la presencia de proceso infeccioso (fiebre y neutropenia) en el 69% hasta una duración de 7 a 10 días aproximadamente, seguido de leucopenia menor a $10,000\text{mm}^3$ (12% de los casos), entre otras causas, mientras que la trombocitopenia menor a $50,000\text{mm}^3$, fue causa de retraso en la aplicación de TIT profiláctica en esta fase de tratamiento, recibiendo en promedio 3.83 ± 1 terapia intratecal durante la fase de inducción a la remisión ($p=1, 0.014, 0.164$ respectivamente), teniendo impacto la duración de la inducción a la remisión sobre los pacientes para la presencia de recaída a sistema nervioso central durante la evolución de la enfermedad. Otros parámetros que se tomaron en cuenta fue la duración de la fase de consolidación 191.2 ± 92.6 días, TIT durante esta fase fue de 4.53 ± 2.17 y TIT durante el mantenimiento fue de 7.29 ± 5.76 . ($p=0.088, 0.016, 0.002$), al momento de realizar regresión de Cox se obtuvo solo como factor protector para recaída a sistema nervioso central, la mayor aplicación de TIT en la fase de mantenimiento del 0.72 en los pacientes con LAL (IC 0.64-0.84 $p=0.02$). Por lo que hoy en día el tratamiento profiláctico a SNC es un componente indispensable en el éxito del tratamiento de LAL y prevención de

recaída a sistema nervioso central. Históricamente la radiación craneal o craneoespinal fue un componente estándar de tratamiento profiláctico, para todos los pacientes, sin embargo por las complicaciones a largo plazo, primero fue limitada a cerebro, y posteriormente disminución de la dosis hasta que finalmente fue reemplazada por la terapia intratecal asociada a quimioterapia sistémica. En los pacientes con recaída dentro de esta cohorte recibieron radiación craneoespinal a una dosis de 24Gy a cráneo y 18 Gy en neuroeje, por 12 sesiones diarias, más aplicación de TIT 2 veces por semana con triple droga, el 62% recibió el esquema previamente mencionado, entre el 6to al 9no mes de remisión completa continua, dentro de las principales complicaciones tempranas fue mielosupresión asociado a procesos infecciones, incluso el 10% de los pacientes fallecieron debido a choque séptico, dentro de las complicaciones tardías se presento 2 casos de mielitis transversa a los 7 meses posteriores a la aplicación de la radioterapia y un caso de síndrome cerebeloso a un año de la aplicación.

En general, nuestro estudio demostró que las características clínicas y bioquímicas al momento del diagnóstico asociadas o factores predictores de recaída a SNC aislada o mixta en la población infantil mexicana, fue leucocitos mayor a $50,000\text{mm}^3$, trombocitopenia menor de $70,000\text{mm}^3$, la duración de la inducción a la remisión mayor a 30 días, el número de TIT administradas tanto en la fase de consolidación como en mantenimiento, incluso esta última se relacionó como factor protector para evitar la recaída a SNC, sin embargo la mayor parte de los pacientes presentaron características de riesgo bajo para recaída, como es

bien descrito las características de mayor impacto en la actualidad son las moleculares (RT-PCR, FISH, cariotipo) así como la respuesta a tratamiento (respuesta a citorreducción temprana y EMR (enfermedad mínima residual) al final de la inducción y consolidación), que en nuestro caso el reporte molecular no se obtuvo en todos los casos, que posiblemente fue un factor que interfirió al momento del análisis y por lo tanto no fue estadísticamente significativo para los pacientes con recaída, mientras que la EMR no se realizaba en nuestra institución, implementándose hasta el 2017.

Los pacientes con recaída de esta cohorte consiguieron una remisión completa del 85% de los casos, sin embargo la supervivencia global (SG) de estos pacientes, se vio afectada por las complicaciones relacionadas al tratamiento sobre todo agudas. Reportándose un SG a 3 y 5 años de 62.5% \pm 7.2%, similar durante el seguimiento a 5 años, debido a que no se presentó ninguna defunción posterior a los 3 años del diagnóstico de recaída. Mientras que la supervivencia libre de enfermedad 69.3% vs 60.4%, a 3 y 5 años respectivamente. Dicha supervivencia fue menor a la reportada en otras naciones, del 90% a 5 años en pacientes menores de 15 años de edad, mientras que la SLE fue de 80% en pacientes adolescentes en Estados Unidos²⁷.

En comparación al tipo de recaída y sitio de recaída la SG y SLE, fue menor en aquellos con recaída mixta con involucró a médula ósea y recaída muy temprana y temprana. Encontrándose una SLE 13.4%, 85.9% y 90% ($p < 0.000$), para recaída muy temprana, temprana y tardía respectivamente, con una SG de 30.4%, 85.1% y 91.7% ($p < 0.000$) con una mejor supervivencia en aquellos que presentaron recaída después de los 18 meses de RCC. En cuanto el sitio de recaída (aislada o mixta), se reajusto la SG y SLE a 3 años debido a que el ultimo paciente observado fue a 36 meses del diagnóstico de la recaída, se encontró una

supervivencia SG a 3 años de 68.4%, para recaída aislada y 50% a 3 años, para recaída mixta, mucho mayor que la reportada en COG en su estudio multicéntrico que fue de 58.7+3.2% para recaída aislada vs 39.4+5% para recaída mixta, sin embargo cabe mencionar que fue un seguimiento de 5 años²⁸, mientras que la SLE 71.1% vs 60% (p=0.513), sin encontrar significancia estadística, entre el sitio de recaída y la supervivencia de estos pacientes, observándose mejor supervivencia en recaídas aislada a SNC.

Así mismo se evaluó el tipo de recaída en cuestión al sitio de la misma, teniendo peor SG y SLE, la recaída mixta muy temprana 5 años 40+21.9% vs recaída mixta 43.8+12.5% (p=0.743). Con una SG a 5 años de 20.0+17.9% vs 37.5+12.1% (p=0.137). El COG reportó una SG a 5 años similar a la de nuestra población de 11.6% para recaídas mixtas y 43.5% para recaídas aisladas, mientras que para recaídas tardías para SNC 78.2+8.8% y mixtas 43.5% a 5 años²⁸.

Actualmente el pronóstico de los pacientes con LAL, ha mejorado considerablemente, debido a una mejor clasificación MIC al momento del diagnóstico para establecer riesgo, nuevas técnicas de biología molecular, así como un tratamiento intensivo sistémico asociado al dirigido a SNC, de intensificación de acuerdo al riesgo, sin embargo sigue siendo un reto para el hematólogo pediatra el tratamiento de los pacientes, con mayor número de complicaciones asociadas a este y las cuales son decisivas para la supervivencia de estos pacientes, sobre todo a aquellos que tienen enfermedad recidivante (recaída), debido a que estos pacientes muestran una mayor toxicidad por quimioterapéuticos y su intensificación con la finalidad de controlar la enfermedad.

En nuestra población mexicana, no se cuenta con datos estadísticos sobre la incidencia y supervivencia de los pacientes con LAL y recaída a SNC así como las características que están presentes al momento del diagnóstico ni su influencia para el riesgo de recaída a SNC, como ya se ha comentado, tiene una doble importancia, en primer lugar por ser el sitio de recaída extramedular más frecuentemente observado, y por otra parte, debido a que con el tratamiento adecuado, tiene mejor pronóstico para obtener una buena tasa de supervivencia a largo plazo. El Instituto Nacional de Pediatría es un centro de referencia a nivel nacional, para padecimientos hematooncológicos, en comparación a otros centros a nivel nacional. Motivo por el cual se realizó el presente estudio como preámbulo a una investigación multicéntrica de este problema de salud, que afecta a nuestra población menor de 18 años, con la finalidad de identificar otros factores o características de la población que influyan sobre el desenlace de los pacientes y que se comporten de diferente manera en comparación al resto de la población mundial, ya que muchos de los estudios realizados no incluye a la población mexicana.

Así mismo dar pie al seguimiento de los pacientes quienes recibieron radiación craneal o craneoespinal, mediante estudios de imagen como Resonancia Magnética y herramientas neuropsicológicas, para determinar el grado de las complicaciones crónicas principalmente neurológicas para realizar una intervención temprana para el mejoramiento en la calidad de vida de los pacientes con diagnóstico de LAL y recaída a SNC.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rivera R, Shalkow J, Velasco L, et al. Descriptive epidemiology in Mexican children with cáncer under an open national public health insurance program. *BMC Cancer* 2014;14:790-97.
2. Mejia-Aranguré JM, Fajardo-Gutiérrez A, et al. Incidencia de leucemias en la ciudad de México. *Sal Pub de Mex* 2000;42(5):431-37.
3. Cáncer en la Infancia y Adolescencia. CeNSIA. <https://www.gob.mx/salud>
4. Estadísticas a propósito del Día Mundial contra el cáncer. Datos nacionales. <https://www.inegi.org.mx>
5. Ortiz Hidalgo C. Notas sobre la historia de la Leucemia. *Patología* 2013;51:58-9.
6. Pinkel D. Historical perspective. En Pui CH, *Childhood Leukemias*. 2ª ed. Cambridge University Press; 1999. p. 3-18.
7. Farber S, Diamond RD, Mercer A, et al. Temporary remissions in acute leukemia in children produced by folic acid antagonist, 4-amino-pteroylglutamic acid (aminopterin). *N Engl J Med* 1948;238:787-93.

8. Elion GB, Hitchings HB, Vanderwerff H. Antagonists of nucleic acid derivatives VI Purines. *J Biol Chem* 1951;192: 505-18.
9. Stanulla M, Schrappe M. Treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Seminars in Hematology* 2009;46(1):52-63.
10. Möricke A, Zimmermann M, Reiter A, et al. Long-term results of five consecutive trials in childhood acute lymphoblastic leukemia performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 2000. *Leukemia* 2010;24(2):265-84.
11. Pui CH, Pei D, Sandlund JT, et al. Long-term results of St Jude Total Therapy Studies 11, 12, 13A, 13B, and 14 for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2010;24(2):371-82.
12. Silverman LB, Stevenson KE, O'Brien JE, et al. Long-term results of Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium protocols for children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia (1985-2000). *Leukemia* 2010;24(2):320-34.
13. Hunger SP, Loh ML, Whitlock JA, et al. Children's Oncology Group's 2013 blueprint for research: acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60(6):957-63.

14. Prucker C, Attarbaschi A, Peters C, et al. Induction death and treatment-related mortality in first remission of children with acute lymphoblastic leukemia: a population-based analysis of the Austrian Berlin-Frankfurt-Münster study group. *Leukemia* 2009;23(7):1264-9.
15. Seibel NL, Steinherz PG, Sather HN, et al. Early postinduction intensification therapy improves survival for children and adolescents with high-risk acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Oncology Group. *Blood* 2008;111(5):2548-55.
16. Graf EH, Stackelberg A, Hartmann R, et al. Long-Term Outcome in children With Relapsed ALL by Risk-Stratified Salvage Therapy: Results of Trial Acute Lymphoblastic Leukemia-Relapse Study of the Berlin-Frankfurt-Münster Group 87. *J Clin Oncol* 2005;23(1):7942-50.
17. Silva C., Murao M., Borato M., et al. Incidence and risk factors for central nervous system relapse in children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2012; 34(6):436-41.
18. Burger B, Zimmermann M, Mann G, et al. Diagnostic Cerebrospinal Fluid Examination in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia: Significance of low Leukocyte Counts With Blasts or Traumatic Lumbar Puncture. *J Clin Oncol* 2003;21:184-88.

19. Maraeska D, Loo W, Kamps W, et al. Prognostic Significance of Blasts in the Cerebrospinal Fluid Without Pleiocytosis or a Traumatic Lumbar Puncture in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia: Experience of the Dutch Childhood Oncology Group. *J Clin Oncol* 2006;24(15):2332-36.
20. Jeha S, Pei R, Raimondi S, et al. Increased Risk for CNS Relapse in Pre-B Cell Leukemia with the t(1:19)/TCF3-PBX1. *Leukemia* 2009;23(8):1406-09.
21. First MIC Cooperative Study Group: morphologic, immunologic and cytogenetic (MIC) working classification of acute lymphoblastic leukemias. *Cancer Genet Cytogenet* 1986;23:189-197.
22. Richards S, Pui CH, Gayon P, et al. Systematic review and meta-analysis of randomized trials of central nervous system directed therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60(2):185-95.
23. Rueda E, Montero LP, Alfonso L. Protocolo POG 9061 en la recaída aislada a SNC en pacientes con diagnóstico de leukemia linfocítica aguda. *Salud UIS* 2010;42:7-17.
24. Bhojwani D, Sabin ND, Yang JJ, et al. Methotrexate-induced neurotoxicity and leukoencephalopathy in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2014;32(9):949-59.

25. Hijiya N, Hudson MM, Lensing S, et al. Cumulative incidence of secondary neoplasms as a first event after childhood acute lymphoblastic leukemia. *JAMA* 2007;297(11):1207-15.
26. Waber DP, Turek J, Catania L, et al. Neuropsychological outcomes from a randomized trial of triple intrathecal chemotherapy compared with 18 Gy cranial radiation as CNS treatment in acute lymphoblastic leukemia: findings from Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium Protocol 95-01. *J Clin Oncol* 2007;25(31):4914-21.
27. Howlader N, Noone AM, Krapcho M. SEER Cancer Statistics Review (CSR) 1975-2013. Bethesda, Md: National Cancer Institute, 2015. AVAILABLE ONLINE.
28. Nguyen K, Devidas M, Cheng S, et al. Factors influencing survival after relapse from acute lymphoblastic leukemia: a Children's Oncology Group study. *Leukemia* 2008;22:2141-50
29. Ritchey A, Pollock B, Lauer S, et al. Improved Survival of children with Isolated CNS Relapse of Acute Lymphoblastic Leukemia: A Pediatric Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1999;17:3745-52.

30. Barredo JC, Devidas M, Lauer SJ, et al. Isolated CNS relapse of acute lymphoblastic leukemia treated with intensive systemic chemotherapy and delayed CNS radiation: a pediatric oncology group study. *J Clin Oncol* 2006 24(19):3142-9.
31. Shaikh F, Voicu L, Tole S, To T, Doria AS, Sung L, et al. The risk of traumatic lumbar punctures in children with acute lymphoblastic leukaemia. *Eur J Cancer* 2014;50:1482-9.
32. Totadri S, Trehan A, Srinivasan R, et al. Do traumatic lumbar punctures lead to greater relapses in acute lymphoblastic leukemia? *Indian J Cancer* 2015;52(3):300-3.
33. Ceppi F, Duval M, Leclerc J, et al. Improvement of the Outcome of Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia in Children Using a Risk-Based Treatment Strategy. *Plos One* 2016;11(9):e0160310.
34. Pui CH, Carroll WL, Meshinchi S, Arceci RJ. Biology, risk stratification, and therapy of pediatric acute leukemias: an update. *J Clin Oncol* 2011;29(5):551–65.
35. Bhojwani D, Pui CH. Relapsed childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet Oncol* 2013;14(6):e205–17.

36. Goto H. Childhood relapsed acute lymphoblastic leukemia: Biology and recent treatment progress. *Pediatr International* 2015;57(6):1059-66.
37. Vora A, Andreano A, Pui CH, et al. Influence of Cranial Radiotherapy on Outcome in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia Treated With Contemporary Therapy. *J Clin Oncol* 2016;34(9): 919-26.
38. Smith M, Arthur D, Camitta B, et al.: Uniform approach to risk classification and treatment assignment for children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 1996;14(1):18-24.