



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

---

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN  
SECRETARÍA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

TÍTULO DE TESIS

**DESCRIPCIÓN DE FACTORES PARA EL DESARROLLO DE RECAÍDAS EN  
LOS PACIENTES PEDIÁTRICOS CON DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIA  
LINFOBLÁSTICA AGUDA TRATADOS EN EL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA  
DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA ENTRE LOS AÑOS  
COMPENDIDOS DEL 2004 AL 2014.**

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:  
**HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA**

PRESENTA:

**DRA. CRISTINA JACKELINE GARCIA GARCIA**

TUTOR

**DR. ROGELIO ALEJANDRO PAREDES AGUILERA**

ASESOR METODOLÓGICO

**DRA. NORMA CANDELARIA LOPEZ SANTIAGO**



CIUDAD DE MÉXICO.

2020



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.



## INDICE:

1. INTRODUCCIÓN .....	4
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	10
3. JUSTIFICACIÓN .....	12
4. OBJETIVO GENERAL Y ESPECÍFICOS.....	13
5. MATERIALES Y MÉTODOS.....	13
• TIPO DE ESTUDIO .....	13
• UNIVERSO DE ESTUDIO .....	13
• MUESTRA DE ESTUDIO.....	13
• CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	14
• CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	14
• SELECCIÓN DE EXPEDIENTES.....	14
• DEFINICIÓN DE VARIABLES.....	15
6. METODOLOGÍA.....	21
7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	21
8. RESULTADOS.....	22
9. DISCUSIÓN.....	37
10. CONCLUSIONES.....	39
11. BIBLIOGRAFÍA.....	40
12. CRONOGRAMA DEL TRABAJO .....	43

## 1.- INTRODUCCIÓN

Los blastos leucémicos proliferan en la médula ósea y reemplazan a la celularidad normal de la misma, lo que provoca una disminución de las tres series hematopoyéticas en sangre periférica. La leucemia un trastorno heterogéneo con una variedad de subtipos morfológicos e inmunitarios. La clasificación morfológica se basa en la identificación de la línea celular de la célula leucémica y de la etapa de la diferenciación celular.

Su diagnóstico se basa en la identificación de linfoblastos en el microscopio y la determinación por inmunofenotipo del linaje y estado de maduración de las células usando de citometría de flujo, sumado el análisis cromosómico por citogenética convencional y el análisis molecular de múltiples alteraciones genéticas mediante el uso de reacción en cadena de polimerasa en tiempo real (RTPCR), hibridación fluorescente in situ (FISH) y citometría de flujo<sup>1</sup>.

La Leucemia Linfoblástica Aguda de la infancia constituye la malignidad más frecuente en los pacientes menores de 16 años y su incidencia en México es de 2 a 4 casos por 100,000 por año<sup>2</sup>. Representa el 30% de todos los cánceres diagnosticados en niños menores de 15 años.

Dentro de esta población, la leucemia linfocítica aguda (LLA) ocurre aproximadamente cinco veces más frecuentemente que la leucemia mieloide aguda (LMA) y representa aproximadamente el 78% de todos los diagnósticos de leucemia infantil. En Estados Unidos la incidencia es de aproximadamente 30 casos por millón de habitantes menores de 20 años con un pico de incidencia entre los 3 y 5 años<sup>3</sup>. Para el 2017 se estima aproximadamente 10,270 casos nuevos de cáncer entre los 0 y 14 años de edad, de los cuales el 29% corresponderán a leucemias y de éstas el 76% serán de estirpe linfoide con lo que se estiman 2263 nuevos casos de Leucemia Linfoblástica Aguda, convirtiéndolo en el cáncer más frecuente en pediatría en los Estados Unidos<sup>4</sup>. La incidencia varía de acuerdo a la raza y grupo étnico con 14.8 casos por millón en la raza negra, 35.6 casos por millón en blancos y 40.9 casos por millón en hispanos<sup>5</sup>.

Resulta interesante que la enfermedad tenga características variables de acuerdo con la región geográfica, raza, condiciones socioeconómicas y factores adicionales de la población que actúan como modificadores epigenéticos.

Entre los posibles factores de riesgo están incluidos los genéticos, infecciosos y ambientales. Solo un factor de riesgo ambiental se ha relacionado significativamente con LAL o LMA. Los factores de riesgo ambientales incluyen radiación ionizante, radiación no ionizante, hidrocarburos, pesticidas, consumo de alcohol, consumo de cigarrillos y uso de drogas ilícitas. Entre otros factores importantes se encuentran el historial reproductivo materno, dieta materna, ingesta prenatal de vitaminas, ocupación de los padres y las características del nacimiento, como el sobrepeso al nacer. Al menos del 5% de los casos se han asociado con

síndromes genéticos como el síndrome de Down, síndrome de Bloom, ataxia telangectasia y síndrome de Nijmegen<sup>6-7</sup>.

Como otros factores se ha encontrado una base infecciosa, principalmente viral, en un número creciente de cánceres humanos diferentes. En todos los casos, la neoplasia es una respuesta rara a la infección relevante, que suele estar presente en forma persistente y requiere cofactores específicos para que se desarrolle la malignidad. La leucemia infantil muestra características indicativas de una base infecciosa, aunque no se ha identificado ningún agente subyacente. Por otra parte existe una creciente prevalencia del deterioro inmunitario en las poblaciones humanas, como resultado del uso de fármacos inmunosupresores con trasplantes de órganos y la propagación de la infección por VIH<sup>8</sup>. La hipótesis de Kinlen sugiere que la LLA resulta de la exposición de individuos susceptibles, no inmunizados a nuevos patógenos como resultado de la mezcla poblacional y la hipótesis de Greaves corresponde a un modelo dos golpes, en donde el individuo adquiere una clona pre leucémica en el periodo prenatal y presenta posteriormente una exposición tardía a patógenos comunes<sup>9</sup>.

Hay poca información sobre el momento en que ocurren los eventos de mutación relevantes. Los estudios en gemelos mono cigotos con leucemia indican que las translocaciones cromosómicas características de la leucemia pediátrica a menudo surgen prenatalmente, probablemente como eventos de inicio. Esta noción conduce a la predicción de que las translocaciones de cromosomas, los genes de fusión funcional y los clones pre leucémicos deben estar presentes en la sangre de los recién nacidos sanos a una tasa significativamente mayor que el riesgo acumulado de la leucemia correspondiente. Los genes de fusión de leucemia comunes, TEL-AML1 o AML1-ETO, están presentes en la sangre del cordón umbilical a una frecuencia 100 veces mayor que el riesgo de la leucemia correspondiente, lo que indica una expansión clonal sustancial de una población progenitora<sup>10</sup>.

También se ha descrito la relación entre exposiciones ambientales y polimorfismos en genes que codifican para las enzimas que intervienen en el metabolismo de los xenobióticos como la Citocromo P450, NADPH Oxido Reductasa, Glutation S Transferasa, Metiltetrahidrofolato Reductasa, Timidilato Sintasa y Serina Hidroximetiltransferasa, sin embargo, no se han establecido asociaciones contundentes<sup>11</sup>.

La LAL es más frecuente que ocurra secundaria a múltiples alteraciones genéticas que incluyen aneuploidía (cambios en el número de cromosomas), reordenamientos cromosómicos que desregulan la expresión génica o dan como resultado la expresión de proteínas de fusión quiméricas, deleciones y ganancias de ADN y mutaciones de secuencia de ADN. Todos los genomas infantiles contienen solo 10 a 20 mutaciones no silentes en el momento del diagnóstico y aproximadamente el doble en el momento de la recaída<sup>12</sup>. Muchas mutaciones perturban el proceso celular, entre ellas se incluyen la regulación transcripcional de desarrollo y diferenciación linfóide; regulación del ciclo celular; la proteína supresora de tumores TP53 - retinoblastoma, factor de crecimiento receptor Ras, fosfatidilinositol 3-

quinasa, señalización JAK – STAT; el metabolismo de nucleósidos y la modificación epigenética, sobre todo estos dos últimos procesos son comunes en la recaída<sup>13</sup>.

La LAL puede ser de un precursor de células B o de un linaje de células T. En un 25 a 30% de los niños con LAL de células B, las células leucémicas tienen hiperdiploidía (>50 cromosomas). Este subtipo se asocia con un excelente pronóstico. Por el contrario la hipodiploidía (<44 cromosomas) ocurre en 2 a 3%, con un pronóstico negativo<sup>14</sup>. La baja hipodiploidía (30 a 39 cromosomas), se asocia a la presencia de mutaciones TP53. Siendo manifestación común del síndrome de Li-Fraumeni.

Las traslocaciones cromosómicas más frecuentes en LAL de precursores B representan cerca del 85% de las leucemias agudas, siendo las más frecuentes la t (12;21), t (1;19), t (9;22), re-arreglos del MLL (11q23) y t (8;14); mientras que en la LAL de precursores T corresponden al 15% de las nuevas leucemias agudas, muchas translocaciones se han descrito pero tienen significancia incierta.

Traslocaciones menos frecuentes en la LAL-B incluyen la t (6;14) (p22;q32) que da origen a IGH/ID4 y se asocia a la pérdida de los genes CDKN2A y PAX5, confiriéndole buen pronóstico, la t (1;14) (q21;q32)/BCL9-IGH, t (1;14) (q25.3;q32)/IGH-LH4X, t (5;14) (q23-q31;q32)/IGH-IL3 asociada a eosinofilia, t (14;19) (q22;p13.3)/IGH-EPOR, t (Y;14) (p11.3-q32)/IGH-CRLF2, t (8;14) (p11.2-q32)/IGH-CEBPD, Inv/t (14;14) (q11.2;q32)/IGH-CEBPE, t (14;19) (q32;q13.1)/IGH-CEBPA, t (14;19) (q32;q13.2)/IGH-CEBPG y t (14;20) (q32;q13.1)/IGH-CEBPB<sup>15</sup>.

Hay dos clases funcionales de traslocaciones. La primera clase reubica oncogenes en regiones reguladoras de genes transcritos activamente, causando la expresión desregulada de una proteína intacta. Los ejemplos incluyen translocaciones que traen C-MYC bajo el control de la cadena pesada de inmunoglobulina (IGH) o potenciadores del gen de la cadena ligera (IGK e IGL) en el linfoma de Burkitt y la leucemia, reordenamiento del factor 2 similar al receptor de citocinas (CRLF2) y el receptor de eritropoyetina (EPOR) genes para IGH e IGK en la LLA de células B y yuxtaposición de los factores de transcripción TLX1 y TLX3 a loci del receptor de células T (TCR) en la célula T de LAL<sup>16,17</sup>. La segunda clase principal de traslocaciones yuxtapone dos genes para codificar una proteína quimérica que tiene distintas funciones de las proteínas de la que se deriva<sup>18</sup>. Un ejemplo importante de esta es la fusión ETV6-RUNX1, que fusiona dos factores de transcripción hematopoyéticos; observándose en una cuarta parte de los niños con LAL. Otros ejemplos importantes incluyen TCF3-PBX1, la t (9; 22) (q34; q11.2) traslocación que resulta en la formación del cromosoma Filadelfia (Ph) y reordenamientos cromosómicos que involucran el cromosoma 11q23, leucemia de linaje mixto con el gen (MLL).

El cromosoma Ph codifica BCRABL, que es una tirosina quinasa activada. MLL (KMT2A) codifica una histona metiltransferasa que está involucrada en la regulación epigenética del desarrollo de células sanguíneas. Más de 70 traslocaciones diferentes apuntan a la MLL, creando proteínas de fusión que median auto-renovación aberrante de progenitores hematopoyéticos. Las traslocaciones de MLL son particularmente comunes en la LAL que se desarrolla antes del año de edad (75% de los casos)<sup>19</sup>.

Estudios genéticos y de secuenciación han identificado subtipos adicionales de LAL, como la desregulación de la transcripción del gen ERG y casos con amplificación intra cromosomal compleja del cromosoma 21<sup>20</sup>.

Los pacientes con LAL Ph like tienen un perfil de expresión génica de leucemia que es similar a la de pacientes con LAL Ph positivo, pero no tienen BCR-ABL1 y albergan una diversa gama de alteraciones genéticas que activan la señalización de tirosina quinasa. Entre las más comunes de estas alteraciones se encuentran las fusiones que implican quinasas de "clase ABL" (ABL1, ABL2, CSF1R y PDGFRB), que puede atacarse con inhibidores de ABL1 como imatinib, dasatinib y fusiones, mutaciones o supresiones que activan la señalización JAK – STAT (incluyendo reordenamientos de JAK2, CRLF2, EPOR, mutaciones de JAK1, JAK2, JAK3 y el receptor de interleucina-7). Con la excepción de la leucemia reordenada por MLL en pediatría, cada uno de estos subtipos típicamente tiene múltiples alteraciones genéticas adicionales<sup>21</sup>.

Por otra parte, el 50% de los blastos de linaje T expresan alguna translocación, pero éstas no predicen el desenlace. Un subgrupo incluye las traslocaciones en TCR como la t (10;14)(q24.3;q11.2) que se presenta en un 10% y lleva a la sobre expresión del protooncogén TLX1 (HOX11); en un 9% de los casos la t (11;14)(p13;q11.2), t (11;14)(p15;q11.2) y t (1;14)(p32;q11.2) que sobre expresan a LMO2, LMO1 y TAL1 respectivamente; y la inversión del cromosoma Inv (7;7)(p15;q34) que sobre expresa HOXA en un 5%. Un segundo subgrupo incluye rearrreglos en factores de transcripción que resultan en proteínas de fusión como; PCIALM-MLLT10 en un 8%, STIL-TAL1 en un 20%, TLX3-BCL11B en un 15%, NUP214-ABL1 < 5% y un tercer subgrupo de 5 a 10% presentan rearrreglos de MLL. En el linaje T la respuesta al tratamiento se mide a través de la enfermedad mínima residual (EMR), al final de inducción y al final de consolidación, el factor pronóstico estándar que permite clasificarlas en riesgo estándar es con un aspirado de médula Ósea (AMO) en M1 (-5% blastos) al final de la inducción con una EMR < 0.01%, SNC 1, sin presencia de enfermedad testicular ni antecedente de tratamiento esteroideo previo, intermedio AMO en M1 o M2 (5 – 25% blastos) al final de la inducción con EMR ≥ 0.01% (negativa), pero EMR al final de la consolidación < 0.01%, SNC 1 (no blastos), no enfermedad testicular ni tratamiento esteroideo previo y muy alto riesgo AMO en M3 (+25% blastos) al final de la inducción con EMR ≥ 0.01% y al final de la consolidación ≥ 0.01<sup>22</sup>.



Por otra parte en la LLA-B existen factores clínicos como la edad, carga tumoral al diagnóstico, sexo, raza, compromiso de SNC y respuesta al tratamiento; biológicos como el inmunofenotipo (Pro B, Pre B, Pre B tardía, B Madura) y genéticos que definen la estratificación del riesgo ya que los diversos estudios han mostrado que los pacientes con edad < 1 año o > 10 años, raza hispana o negra, carga tumoral > 50.000 al diagnóstico, infiltración a sistema nervioso central (SNC), sexo masculino, inmunofenotipo Pro B, compromiso de SNC, mala respuesta a la ventana esteroidea, EMR positiva al final de la inducción y de la consolidación, hipodiploidía, translocación t (9;22)(q34;q11), rearrreglos del MLL, MYC y delección de IKZF1 (7p12) se asocian a mal pronóstico<sup>23</sup>.

En cuanto a la supervivencia las tasas de LAL han mejorado dramáticamente a lo largo de los años con mejoras en la estandarización con los protocolos de quimioterapia y las tasas de curación son actualmente de 80 a 90% en los países desarrollados<sup>24,25</sup>. El tratamiento de la LLA de la infancia constituye un gran logro de la Hematología, el progreso en la tasa de curación ha sido espectacular a partir del decenio de 1960. Por lo que la Leucemia Linfoblástica Aguda ha cambiado de ser una enfermedad mortal a una con la mayor tasa de curación en Hemato – oncología<sup>26</sup>.

Estos tratamientos tardan de 2 a 3 años en completarse y han aumentado en intensidad las últimas décadas. La desventaja de este enfoque ha sido el aumento del número de terapias relacionadas con eventos adversos, incluyendo infecciones graves y toxicidad en los órganos. Incumplimiento en la terapia de mantenimiento se ha relacionado con una mayor tasa de recaídas<sup>27,28</sup>. La toxicidad de la quimioterapia puede provocar interrupciones y retrasos en la quimioterapia o provocar un cambio en la dosis de quimioterapia administrada. Aún con el considerable progreso en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda de la infancia, la recaída de la enfermedad es un problema persistente y difícil de resolver.

El tratamiento, consta de 3 fases, inducción a la remisión, consolidación y mantenimiento. La mayoría de las drogas utilizadas se desarrollaron antes de 1970, sin embargo, es su dosificación, combinación y esquema de administración nos ha permitido optimizar su uso. También se utiliza terapia intratecal (Metotrexate, Hidrocortisona, Citarabina) para prevenir infiltración a nivel de sistema nervioso central. Y el trasplante de células madre hematopoyéticas se reserva para pacientes de muy alto riesgo y tiene sus propias indicaciones.

Respecto a la radioterapia la organización europea para la investigación y tratamiento del Cáncer eliminó la radioterapia (RT) a todos los pacientes con LLA-T, incluso aquellos con infiltración a SNC y adoptó dosis altas de Metotrexate (5 gr/m2/dosis), así como triple terapia intratecal encontrando 5.3% de recaídas a SNC aisladas y 8.5% de recaídas mixtas (médula ósea más sistema nervioso central). Mientras St Jude encontró recaída a SNC en 6 de 76 pacientes (7.9%) con LAL-T usando triple terapia intratecal, con altas dosis de Metotrexate, L- Asparaginasa y Dexametasona sin RT craneoespinal, resultados similares al estudio predecesor donde se administró RT a los pacientes de alto riesgo, sin embargo en algunos

protocolos se preserva la radioterapia craneoespinal terapéutica diferida después de completar consolidación con Metotrexate para los pacientes con infiltración a SNC o profiláctica para los pacientes con enfermedad mínima residual positiva al final de la inducción o linaje T con cargas tumorales > mayores a 300.000 células/mm<sup>3</sup> <sup>29, 30, 31</sup>.

La inducción a la remisión, usualmente dura 4 a 6 semanas y logra restaurar la hematopoyesis en el 96 a 99% de los pacientes se lleva a cabo con la combinación de 3 o 4 drogas (Vincristina, L-Asparaginasa, glucocorticoide, antracíclico), y aunque ningún esquema ha resultado ser superior a otro, en algunas LAL de muy alto riesgo la adición de altas dosis de L-Asparaginasa o Ciclofosfamida han mostrado tener algún beneficio, así como la adición del Imatinib (inhibidor de Tirosina Cinasa) en niños con LLA Philadelphia positivo. Con respecto al uso esteroide, el uso de Dexametasona se ve favorecido por su mayor potencia y mayor penetración a SNC, sin embargo incrementa el riesgo de procesos infecciosos.

En el AEIOP-BFM 2000 que reemplazo la Prednisona a 60 mg/m<sup>2</sup>/día por Dexametasona a 10 mg/m<sup>2</sup>/día durante la inducción a la remisión se encontró una disminución de las recaídas de 17% a 7% y mejoría de la supervivencia libre de evento y sobrevida global con 87% vs 79% y 91% vs 82%, sin embargo con complicaciones asociada al tratamiento, por lo que la Dexametasona se reserva para los pacientes de alto riesgo y con mala respuesta a la ventana esteroidea. Los antracíclicos más utilizados son la Doxorrubicina y Daunorrubicina, sin superar 100 mg/m<sup>2</sup> durante la inducción a la remisión y preferiblemente 250 mg/m<sup>2</sup> durante todo el tratamiento por la presencia de cardiotoxicidad. La L-Asparaginasa (derivada de Escherichia coli, Erwinia chrysanthemi y Escherichia coli pegilada) ésta última con vida media de hasta 2 semanas, reservándose la derivada de Erwinia chrysanthemi para cuando hay anticuerpos inhibitorios.

El tratamiento de consolidación tiene como objetivo destruir las células leucémicas residuales, la droga utilizada es el Metotrexate, con dosis que van desde 1 – 8 gr/m<sup>2</sup>, sin embargo, son los poliglutamatos de Metotrexate los que tienen actividad anti leucémica, que puede verse afectada por mutaciones como la traslocación t(1;19)(q23;p13), su gen de fusión E2A-PBX1, polimorfismos en la proteína transportadora de aniones SLCO1B que llevan a una mayor eliminación de los poliglutamatos de Metotrexate; y por los rescates de Ácido Fólnico cuyo uso excesivo inhibe el efecto anti leucémico del Metotrexate y predispone a recaídas. La consolidación se asocia al uso de 6-Mercaptopurina, Vincristina, Ciclofosfamida, Etopósido, Antracíclicos y reinducciones similares a las usadas en la inducción a la remisión y la fase de mantenimiento con el uso de 6-Mercaptopurina y Metotrexate<sup>32</sup>.

## **Hipótesis en relación al tratamiento:**

Hipotesis de Goldie - Coldman, las células tumorales pueden sufrir mutación espontánea en estadios precoces o avanzados de la enfermedad volviéndose resistente aún a drogas a las cuales no han sido previamente expuestas.

Hipótesis de Norton – Simon, basada principalmente en consideraciones teóricas y modelos matemáticos y postula que en los tumores con crecimiento Gompertziano, la sensibilidad a la terapia en términos de velocidad de regresión disminuyen las dimensiones del tumor. Es mínima en tumores muy pequeños o muy voluminosos y es máxima en un punto de inflexión cuando el tumor tiene dimensión de aproximadamente el 37% de su tumor máximo. Según el modelo es necesario el tratamiento intensivo en el momento del diagnóstico y de nuevo cuando el tumor es muy pequeño. El postulado de que es posible prolongar el período de remisión completa y aumentar la probabilidad de extender la supervivencia libre de enfermedad mediante la administración de quimioterapia intensiva inmediatamente después de la remisión completa, es sólidamente apoyada por los resultados obtenidos en la LAL en niños por el grupo BFM.

La contribución fundamental del Grupo BFM fue introducir el concepto de reinducción – reconsolidación en un punto estratégico en el curso de la terapia, en un intento por reducir aún más la carga corporal de la población celular leucémica. Siendo así constituido el modelo BFM de la siguiente manera:

- Quimioterapia múltiple combinada durante el tratamiento de inducción y consolidación (Protocolo 1).
- Tratamiento de intensificación substituyendo la prednisona por dexametasona y daunorrubicina por doxorubicina.
- Purinetol por 6 TG ( Protocolo 2 )

## **2.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La Leucemia Linfoblástica Aguda es el cáncer más frecuente en pediatría, con una incidencia de aproximadamente 30 casos por millón de habitantes menores de 20 años y un pico de incidencia entre 3 y 5 años. En México representa de 2 a 4 casos por 100.000 casos por año. Con el progreso de la estratificación del riesgo, la quimioterapia, el trasplante de células madre hematopoyéticas y el tratamiento de apoyo, la supervivencia general actual de la leucemia linfoblástica aguda, como el tumor más común en los niños, ha sido superior al 80%, pero todavía hay aproximadamente un 20% de niños con recaída. Sobre todo en países altamente desarrollados en los que la supervivencia a 5 años llega a 90%, en contraste con menos de 70% en México.

Aún con el considerable progreso en el tratamiento la recaída de la enfermedad es un problema persistente y difícil aún de resolver. Un considerable número de recaídas sucede en niños a los que se les asignó un riesgo bajo o intermedio al momento del diagnóstico. La edad en el diagnóstico inicial, el recuento de leucocitos, la inmunofenotipificación, la citogenética, las características genéticas, la enfermedad mínima residual, las interrupciones de las quimioterapias y la respuesta terapéutica temprana son los principales factores de riesgo para evaluar la recaída de todos los pacientes pediátricos.

Una vez que se da lugar a la recaída otros factores participan en distinto grado para determinar la evolución clínica y respuesta al tratamiento como el sitio de recaída, tiempo de recaída, la respuesta a la reinducción a remisión de la primera recaída, los tratamientos con que cuenta la institución de atención, la respuesta del paciente al evento de recaída entre otras. Así mismo el uso de medicamentos y los cambios epigenéticos que traen consigo las nuevas condiciones ambientales presionan la aparición de nuevas mutaciones genéticas que modifican los resultado, inducen la resistencia o nueva susceptibilidades a los esquemas de quimioterapia utilizadas, pudiendo terminar en toxicidades medicamentosas no deseadas, situación que se ha observado en los pacientes en los últimos años al documentar mayor incidencia de recaídas tempranas, fallas terapéuticas y toxicidad a medicamentos.

Para esta institución es importante conocer los factores de riesgo que se asocian a la mala respuesta del tratamiento de esta patología, por lo que la forma en que este trabajo pretende ayudar a entender la recaída en la leucemia linfoblástica aguda en el Instituto Nacional de Pediatría es describir los principales factores detonantes para su desarrollo en pacientes que demandan atención en el servicio de Hematología Pediátrica, con la finalidad de analizar los datos obtenidos para comprender mejor este padecimiento y poder de esta manera elaborar estrategias que nos permitan mejorar su manejo, predecir su pronóstico y reducir toda recaída en el futuro.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.**

Con el presente estudio se plantea resolver la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuáles son los principales factores para el desarrollo de recaídas en los pacientes pediátricos de 0 a 15 años con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda tratados con el protocolo BFM modificado en el servicio de Hematología del Instituto Nacional de Pediatría entre los años comprendidos del 2004 al 2014?

### **3.- JUSTIFICACIÓN**

Explicar de forma concisa la importancia de la detección temprana de los factores de riesgos desencadenantes de recaída en Leucemia Aguda Linfoblástica en pediatría. Ya que la mayoría de las recaídas se presentan en el primer año del post cese de la quimioterapia y están constituidas fundamentalmente por recidivas a la médula ósea.

Con este estudio se pretende conocer la estadística de los pacientes con Leucemia Aguda Linfoblástica tratados en el servicio de Hematología entre los años comprendidos del 2004 al 2014, conocer el porcentaje de recaídas después de haber logrado la remisión completa continua, ya sea la recaída muy temprana, temprana, o tardía. Así como describir los principales sitios de recaída principalmente médula ósea, sistema nervioso central, testículos, útero, anexos, cámara anterior del ojo y hueso.

La recaída de la enfermedad es un problema persistente y difícil de resolver sobre todo si se toma en cuenta que la clasificación de riesgo al diagnóstico está lejos de ser suficientemente precisa como para resultar confiable, dado que un considerable número de recaídas sucede en niños a los que se les asignó un riesgo bajo o intermedio al momento del diagnóstico. La recaída es uno de los obstáculos más importantes para la curación de la enfermedad por lo que se requiere no solo una clasificación más precisa si no iniciar un tratamiento más agresivo que pudiera conferir un beneficio más considerable.

Al determinar los factores de riesgo desencadenantes llama la atención que el riesgo aumenta por los retrasos en la aplicación de quimioterapia, por lo que se debería llamar la atención a las autoridades encargadas y recursos financieros para el incremento en el número de camas hospitalarias que podrían favorecer este punto muy importante.

Se requiere una considerable inversión del tiempo del médico y de los recursos para intensificar la terapia, acompañados de esta misma mejoría en la infraestructura hospitalaria para el tratamiento de las complicaciones secundarias a una terapia de mayor intensidad. Justificando de esta manera la confianza depositada en nuestra institución.

#### **4.- OBJETIVO GENERAL Y ESPECÍFICOS**

##### **OBJETIVO GENERAL:**

- Describir cuáles son los principales factores para el desarrollo de recaídas en los pacientes pediátricos con Leucemia Linfoblástica Aguda tratados en el servicio de Hematología del Instituto Nacional de Pediatría entre los años comprendidos del 2004 al 2014.

##### **OBJETIVOS ESPECIFICOS:**

- Establecer la relación de la respuesta a la ventana esteroidea con el riesgo de recaída como factor pronóstico independiente, en los pacientes tratados en el servicio de Hematología del Instituto Nacional de Pediatría entre 2004 y 2014.
- Describir el porcentaje y número de recaídas en los pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda luego del Cese electivo de la quimioterapia tratados en el servicio de Hematología en el Instituto Nacional de Pediatría entre 2004 y 2014.
- Determinar si el riesgo de recaída aumenta por los retrasos de la aplicación de la quimioterapia en los niños con Leucemia Linfoblástica Aguda tratados en el servicio de Hematología del Instituto Nacional de Pediatría entre 2004 y 2014.
- Mencionar los factores que participan en distinto grado para determinar la evolución clínica y la respuesta al tratamiento, como el sitio de la recaída, el tiempo de recaída y la respuesta al evento de recaída en el servicio de Hematología en el Instituto Nacional de Pediatría entre 2004 y 2014.

#### **5.- MATERIALES Y MÉTODOS**

##### **• TIPO DE ESTUDIO.**

Observacional, descriptivo, longitudinal y retrolectivo.

##### **• UNIVERSO DE ESTUDIO.**

Pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda diagnosticados y tratados en el Servicio de Hematología entre 2004 y 2014. Registro encontrado en el sistema electrónico Medsys que se haya generado a partir de su valoración, de los pacientes pediátricos comprendidos en las edades de 0 a 15 años.

##### **• MUESTRA DEL ESTUDIO.**

Todos los registros que formen parte del universo del estudio y cumplan los criterios de inclusión del presente estudio en el período comprendido entre los años 2004 y 2014.

Pacientes que hayan presentado recaídas a Médula ósea o extramedulares en cualquier momento del seguimiento.

- **CRITERIOS DE INCLUSIÓN.**

- Pacientes con diagnóstico reciente de Leucemia Linfoblástica Aguda que a su ingreso no hubieran recibido ningún tratamiento anti leucemia, en el Instituto Nacional de Pediatría entre 2004 y 2014.
- Edad entre 0 y 15 años al momento de la solicitud de atención al servicio de Hematología del Instituto Nacional de Pediatría entre 2004 y 2014.
- Constancia en el registro de diagnóstico CIE – 10 de pacientes pediátricos con Leucemia Linfoblástica Aguda.

- **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.**

- Registros electrónicos incompletos que se encuentren incompletos al momento del estudio.
- Pacientes pediátricos entre 0 y 15 años con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda que hayan recibido quimioterapia previa.

- **SELECCIÓN DE EXPEDIENTES PARA LA INVESTIGACIÓN.**

Se obtuvo información de tablas de datos generados por el sistema electrónico Medsys en base a información recabada en la valoración inicial del servicio de Hematología en el Instituto Nacional de Pediatría.

Se depuró la base de datos con las siguientes palabras clave: leucemia, linfoblástica, recaída, LAL, LAM, niños, medio ambiente, factores, riesgo, recaída, estirpe, AMO, blastos, quimioterapia, esteroide, radioterapia, sistema nervioso central, infiltración, traslocación.

Las variables que se definieron para el presente estudio se mencionarán a continuación.

- **VARIABLES.**

<b>VARIABLE</b>	<b>DEFINICIÓN</b>	<b>TIPO DE VARIABLE</b>	<b>MEDICIÓN DE LA VARIABLE</b>
<b>Año de diagnóstico</b>	Año de diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda durante los años 2004 – 2014.	Cuantitativa	Año de diagnóstico durante los años 2004 – 2014
<b>Edad</b>	Dato generado automáticamente por medio del sistema electrónico Medsys basado en la fecha de nacimiento del paciente. Definido como el tiempo de vida desde el nacimiento hasta la fecha en que es atendido en el servicio de hematología.	Cualitativo Ordinal	1 = menores de un año 2 = 1 a 9 años 3 = mayores de 10 años
<b>Sexo</b>	Dato registrado por medio del recepcionista al sistema electrónico. Definido como la condición orgánica que diferencia un hombre de una mujer, estará acorde a los genitales externos del paciente.	Nominal	1 = Masculino 2 = Femenino



<b>Linaje</b>	Establecido por inmunofenotipo: LLA B CD79 ≥ 30% LAL T CE3 Y CD7 ≥ 30%	Cualitativa Nominal	1 = LAL B 2 = LAL T
<b>Clasificación del Riesgo</b>	<p><b>LLA B Riesgo Estándar</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 1 a 9 años de edad</li> <li>- SNC 1</li> <li>- Sin infiltración testicular o a ovario</li> <li>- Sin masa mediastinal</li> <li>- Carga tumoral mayor a 50000</li> <li>- Buena respuesta a la ventana esteroidea</li> <li>- No traslocación 9; 22</li> <li>- No rearrreglos de MLL</li> </ul> <p><b>LAL B Alto Riesgo</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Menor de 1 año</li> <li>-Mayor de 10 años</li> <li>-SNC 2 O 3</li> <li>- Infiltración testicular o a ovario</li> <li>-Carga tumoral ≥ 50000</li> <li>-Mala respuesta a la ventana esteroidea</li> <li>- Presencia de masa mediastinal</li> <li>- Con masa mediastinal Esteroidea</li> </ul>	Cualitativa Ordinal	<p>1 = LAL B Riesgo Estándar</p> <p>2 = LAL B Alto Riesgo</p> <p>3 = LAL T</p>

	<p>- Traslocación 9; 22</p> <p>- Rearreglos MLL</p> <p><b>LAL T</b></p>		
<b>Respuesta a la ventana esteroidea</b>	<p><b>Buena respuesta:</b> Blastos menor a 1000 en sangre periférica y menor de 25% en médula ósea al día 0 de la inducción a la remisión</p> <p><b>Mala respuesta:</b> Blastos mayor a 1000 en sangre periférica o más de 25% en médula ósea al día 0 de la inducción a la remisión.</p>	Nominal Cualitativa	<p>1 = Buena respuesta</p> <p>2 = Mala Respuesta</p>
<b>Carga Tumoral</b>	Leucocitos en la biometría hemática al diagnóstico de leucemia	Ordinal Cualitativa	<p>1 = 10000</p> <p>2 = - 50000</p> <p>3 = + 50000</p>
<b>Masa Mediastinal</b>	Presencia de opacidad radiopaca en radiografía de tórax	Nominal Cualitativa	<p>1 = Si</p> <p>2 = No</p>
<b>Infiltración a Sistema Nervioso central</b>	<p><b>SNC 1:</b> - 5 leucocitos en LCR y sin blastos.</p> <p><b>SNC 2:</b> 1 – 5 leucocitos en LCR y blastos positivos o</p>	Ordinal Cualitativa	<p>1 = SNC 1</p> <p>2 = SNC 2</p> <p>3 = SNC 3</p>

	punción traumática <b>SNC 3</b> : + 5 leucocitos en LCR Y blastos positivos.		
<b>Infiltración a testículo u ovario</b>	Infiltración por blastos en testículos y ovario, confirmado por ultrasonido o biopsia.	Nominal Cualitativa	1 = Si 2 = No
<b>Respuesta a la Inducción</b>	<b>Remisión a la inducción:</b> MO con menos de 5% de blastos al final. <b>Falla a la inducción:</b> MO con más de 5% de blastos.	Nominal Cuantitativa	1 = Remisión 2 = Falla
<b>Recaída a Médula Ósea</b>	Después de haber logrado la remisión completa presencia de más de 30% de blastos: <b>Muy temprana:</b> Primeros 18 meses de la remisión completa continua <b>Temprana:</b> 18 a 36 meses de remisión completa continua <b>Tardía:</b> + de 36 meses de remisión completa continua.	Nominal Cualitativa	1 = Sin recaída 2= Muy temprana 3= Temprana 4= Tardía
	Muy temprana:		

<b>Recaída a SNC</b>	Primeros 18 meses de remisión completa continua Temprana: 18 a 36 meses de remisión completa continua Tardía: + de 36 meses de la remisión completa continua.	Nominal Cualitativa	1 = Sin recaída 2= Muy temprana 3= Temprana 4= Tardía
<b>Recaída a testículo</b>	Muy temprana: Primeros 18 meses de remisión completa continua Temprana: 18 a 36 meses de remisión completa continua Tardía: + de 36 meses de la remisión completa continua.	Nominal Cualitativa	1 = Sin recaída 2= Muy temprana 3= Temprana 4= Tardía
<b>Cese electivo de la quimioterapia</b>	Después de 30 meses de remisión completa continua cese de la quimioterapia	Nominal Cualitativa	1 = Si 2 = No
<b>Traslado</b>	Traslado a otra institución por motivo de mayoría de edad o centro hospitalario mas cercano que cuente con hematólogo.	Nominal Cualitativa	1 = Si 2 = No

<b>Abandono de tratamiento</b>	Abandono de quimioterapia posterior a la recaída en el cese electivo de la quimioterapia.	Nominal Cualitativa	1 = Si 2 = No
<b>Pasa a Protocolo de células T</b>	Pasa paciente a protocolo de células T posterior a la recaída en el cese electivo de la quimioterapia.	Nominal Cualitativa	1 = Si 2 = No
<b>Pasa a Protocolo de TCPH</b>	Pasa paciente a protocolo de trasplante posterior a la recaída en el cese electivo de la quimioterapia	Nominal Cualitativa	1 = Si 2 = No
<b>Complicaciones quimioterapia</b>	Descripción de complicaciones posterior a la quimioterapia posterior a recaída en el cese electivo de la quimioterapia.	Cualitativa Ordinal	1 = pancreatitis x l asparaginasa 2 = alergia a l asparaginasa 3 = otras, mielitis transversa 4 = ninguna
<b>Hipodiploidia</b>	Conteo por cariotipo de menos de 44 cromosomas o por IDN valor inferior a 0.8	Nominal Cualitativa	1 = Si 2 = No
<b>Viraje a Leucemia aguda Mieloide</b>	En la recaída viraje de leucemia linfoblástica aguda a leucemia mieloide aguda	Nominal Cualitativa	1 = Si 2 = No
<b>Pasa a Cuidados Paliativos</b>	Se declara fuera de tratamiento hematológico	Nominal Cualitativa	1 = Si 2 = No
	Duración de la remisión en		Número de meses en remisión

<b>Duración de la remisión</b>	meses documentada por MO con -5% de blastos, biometría hemática sin blastos, testículos y ovarios sin infiltración y SNC 1.	Cuantitativa	
<b>Muerte de pacientes con recaída</b>	Muerte durante la recaída	Nominal Cualitativa	1 = Si 2 = No
<b>Lugar de recaída</b>	Sitios más frecuentes de recaída	Cualitativa Ordinal	1 : MO 2 : SNC 3: MO Y SNC 4: SNC Y testículo

## 6.- METODOLOGÍA

Utilizando las variables seleccionadas para el estudio se elaboró una base de datos en Excel con los expedientes de los pacientes pediátricos con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda tratados en el servicio de Hematología del Instituto Nacional de Pediatría del 2004 al 2014, posteriormente se exportó al programa SPSS versión 21, donde se calcularon las frecuencias absolutas y se expresaron en forma de proporciones. Dicho análisis se presenta en forma de tablas y gráficas.

## 7.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se identificaron los principales factores para desarrollar recaída en los pacientes pediátricos con Leucemia Linfoblástica Aguda tratados en el servicio de Hematología del Instituto Nacional de Pediatría del 2004 al 2014. Utilizando las variables seleccionadas para el estudio se elaboró una base de datos en Excel, posteriormente se exportó al programa SPSS versión 21, donde se calcularon las

frecuencias absolutas y se expresaron en forma de proporciones. El análisis de frecuencia fue plasmado gráficamente en sectores e histogramas.

## 8.- RESULTADOS

Los pacientes fueron tratados de acuerdo a esquemas de quimioterapia empleados en Instituto Nacional de Pediatría de acuerdo a clasificación de riesgo: Protocolo de leucemia aguda de riesgo habitual, protocolo de LAL precursor de células B de Riesgo Alto, protocolo de leucemia aguda linfoblástica de células T.

### CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS.

Se revisaron datos clínicos de 468 pacientes, 263 hombres (56.2%) y 205 mujeres (43.8%) (**Fig. 1**), 13 pacientes menores de 1 año (2.8%), 320 pacientes de 1 a 9 años (68.4%) y 135 pacientes mayores de 10 años (28.8%) (**Fig. 2 y 3**). El linaje más frecuente fue LAL B en 94.2%. En cuanto a la clasificación de riesgo, la mayoría de pacientes (63.68%) se encontró en la categoría correspondiente a LAL B de alto riesgo. 58 pacientes presentaron recaída en el post cese electivo de la quimioterapia, por lo que la incidencia total de la misma fue de 12.4% en este estudio (**Fig 4 y 5**).

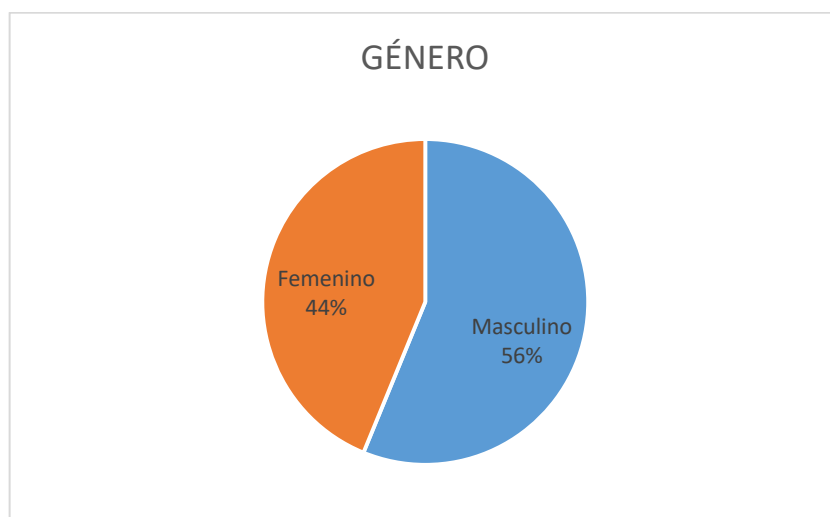
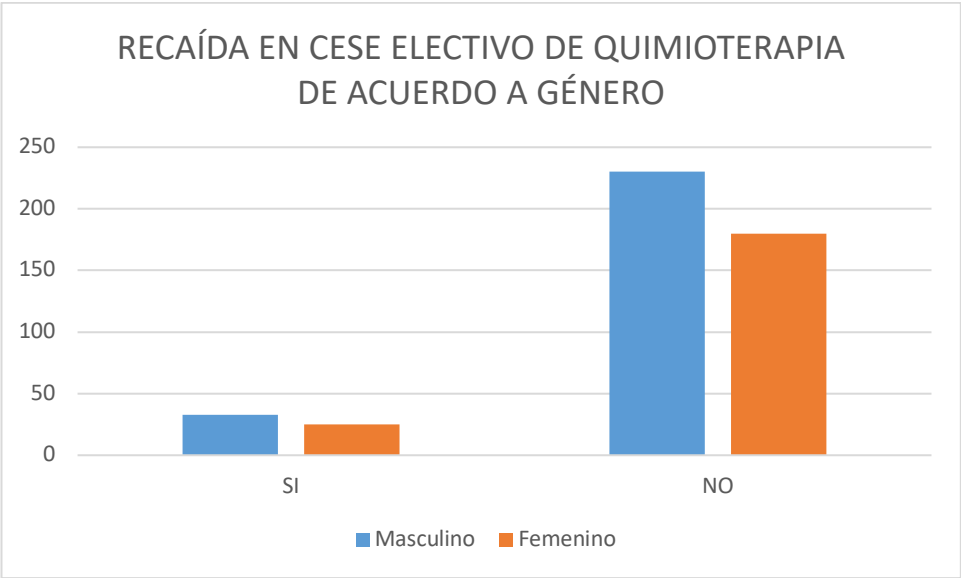
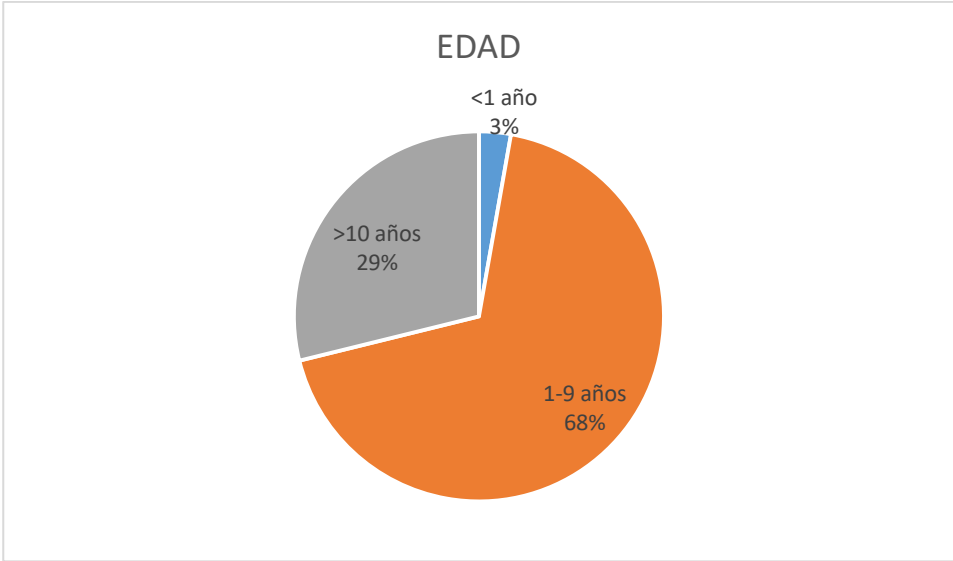


FIGURA 1. DATOS DE ACUERDO A GENERO

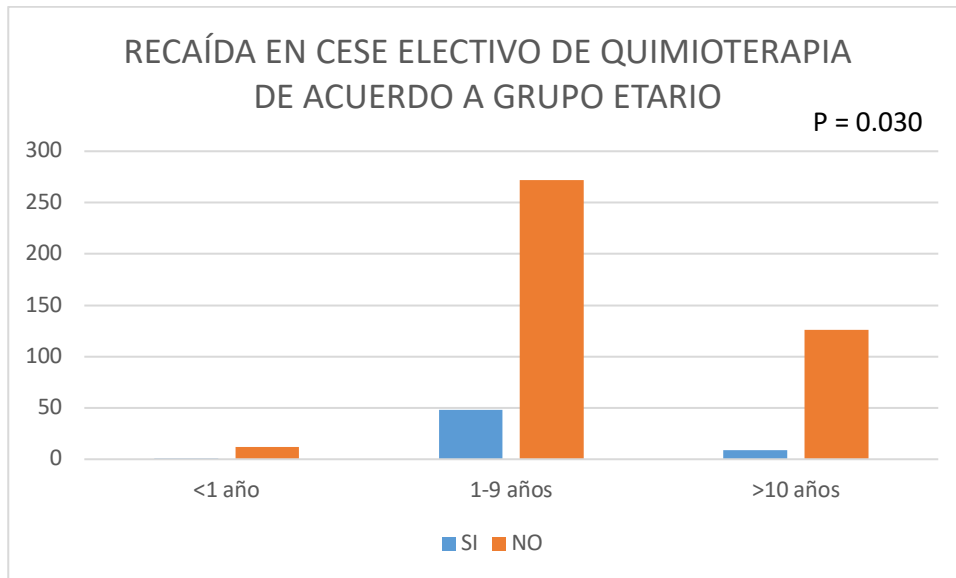


**FIGURA 2. CESE DE QUIMIOTERAPIA DE ACUERDO A GENERO**

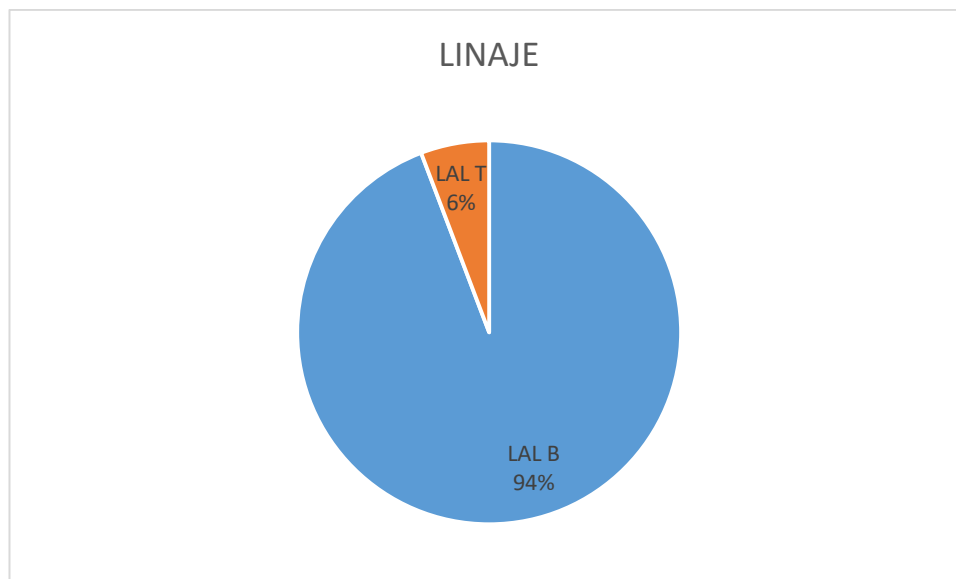


**FIGURA 3. DIAGNOSTICO DE ACUERDO A EDAD**

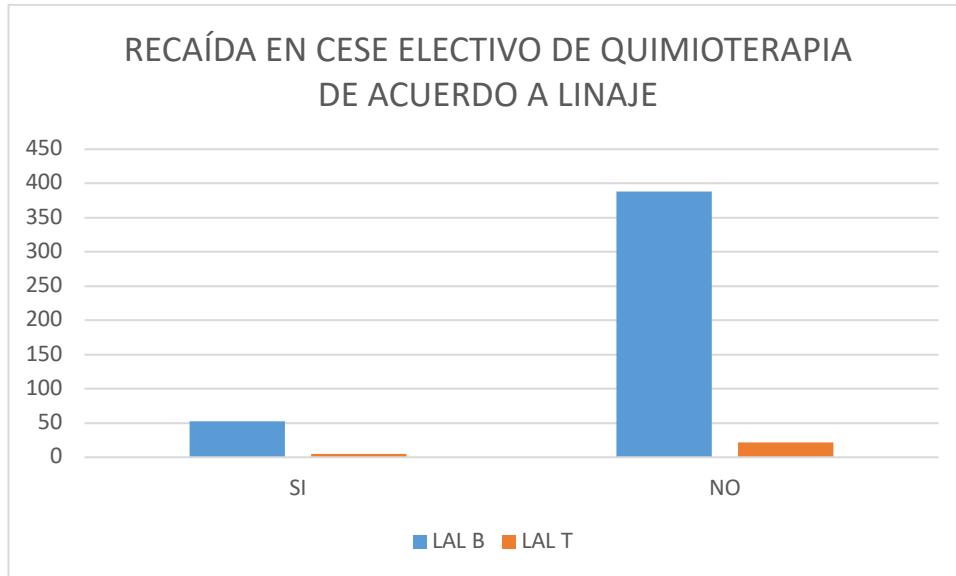




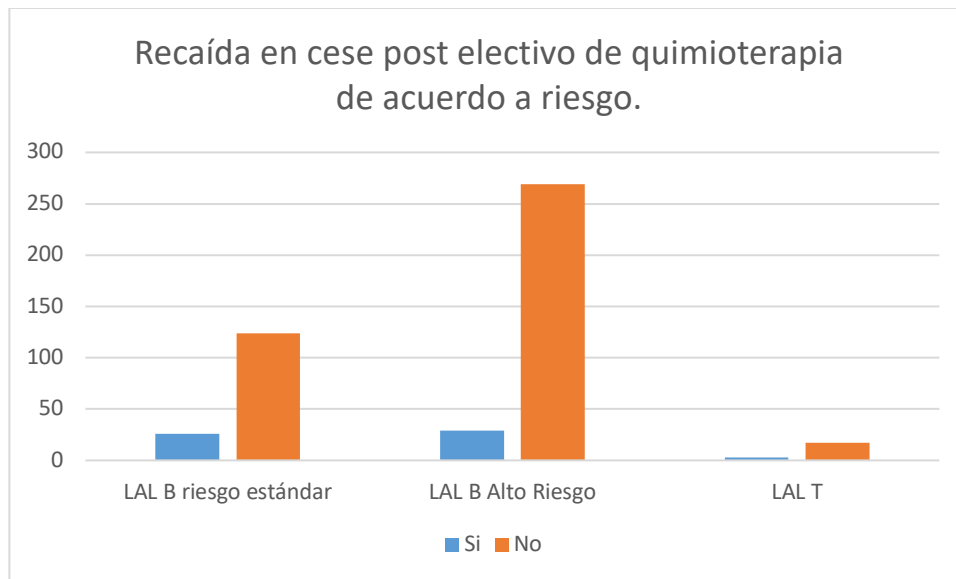
**FIGURA 4. RECAIDA DE ACUERDO A EDAD**



**FIGURA 5. DATOS DE ACUERDO A LINAJE**



**FIGURA 6. DATOS DE ACUERDO A GENERO**



**FIGURA 7. RECAIDA EN CESE POST ELECTIVO DE QUIMIOTERAPIA**

La carga tumoral más frecuente fue  $<10000$  en el 49.36% de los casos, seguida por 10000 a 49999. Sólo el 3.64% de los paciente tuvo presencia de masa mediastinal, sin asociarse de forma significativa a la recaída en el post cese electivo de la quimioterapia.

En cuanto a la infiltración, la más frecuente fue la infiltración a SNC que se presentó en el 92.5% de los pacientes, encontrándose asociación estadísticamente significativa con la recaída en el post cese electivo de quimioterapia, con un valor de P de 0.002. La infiltración testicular se documentó solo en 8 pacientes, correspondientes al 3.04% de los pacientes masculinos, sin ser estadísticamente significativo.

Todos los pacientes recibieron ventana esteroidea con prednisona  $60 \text{ mgm}^2/\text{día}$  y metotrexate en dosis de acuerdo a edad y a protocolo empleado. Se evaluó la respuesta a la misma mediante frotis de sangre periférica y aspirado de médula ósea, catalogándose como buena respuesta frotis de sangre periférica con menos de 1000 blastos y aspirado de médula ósea con menos de 25% de blastos. 47% de los pacientes tuvieron buena respuesta a la ventana esteroidea y el resto mala respuesta a la misma, sin encontrarse asociación estadísticamente significativa con la recaída en el post cese electivo de quimioterapia. El 48.72% de los pacientes no presentó ninguna alteración molecular. La alteración específica más frecuente fue la  $t(12;21\%)$  en el 4.73% de los pacientes.

La inducción a la remisión se llevó a cabo de acuerdo al protocolo empleado. Para el protocolo de riesgo habitual se empleó vincristina  $2\text{mg}/\text{m}^2\text{sc}$  (max 2mg) los días 0,7,14,21,28, prednisona  $60 \text{ mgm}^2$  los días 0 a 28 (iniciando descenso día +21), daunorrubicina  $30\text{mg}/\text{m}^2\text{sc}$  días 0 y 14, L-asparaginasa días 5, 8, 12, 15, 19 y 22, así como profilaxis a SNC intratecal con dosis de acuerdo a edad en días 0, 14 y 28.

Para el protocolo de LAL precursor de células B de riesgo alto y para el protocolo de leucemia aguda linfoblástica de células T, la inducción a la remisión consistió en vincristina 2mg/m<sup>2</sup>sc (max. 2mg) los días 0, 7, 14, 21 y 28; Dexametasona 8 mgm<sup>2</sup> (máximo 8 mg) los días 0 a 28 (iniciando descenso día +21), daunorrubicina 30mg/m<sup>2</sup>sc días 0 y 14, L-asparaginasa días 5, 8, 12, 15, 19 y 22, así como profilaxis a SNC intratecal con dosis de acuerdo a edad en días 0, 14 y 28.

De los 468 pacientes, 7.06% de los pacientes presentaron falla a la inducción, documentada por aspirado de médula ósea en M2 (5 a 25% de blastos ) o M3 ( más de 25% de blastos). Existió una asociación significativa entre la remisión y la recaída en el post cese electivo de quimioterapia, esto podría explicarse porque dentro de los pacientes que presentaron falla a la remisión se documentaron fallecimientos, por lo cual en estos pacientes no se documentó la recaída en el post cese electivo de quimioterapia.

En cuanto a las recaídas, el sitio más frecuente de la misma fue médula ósea, presentándose en el 27.85% de los pacientes, y teniendo una asociación estadísticamente significativa con la recaída en post cese electivo de quimioterapia (P< 0.001). La recaída a SNC (en 12.33% de los pacientes) y a testículo (1.14%) también se asociaron de forma estadísticamente significativa a la recaída en post cese electivo de quimioterapia (P <0.001 y 0.002 respectivamente).

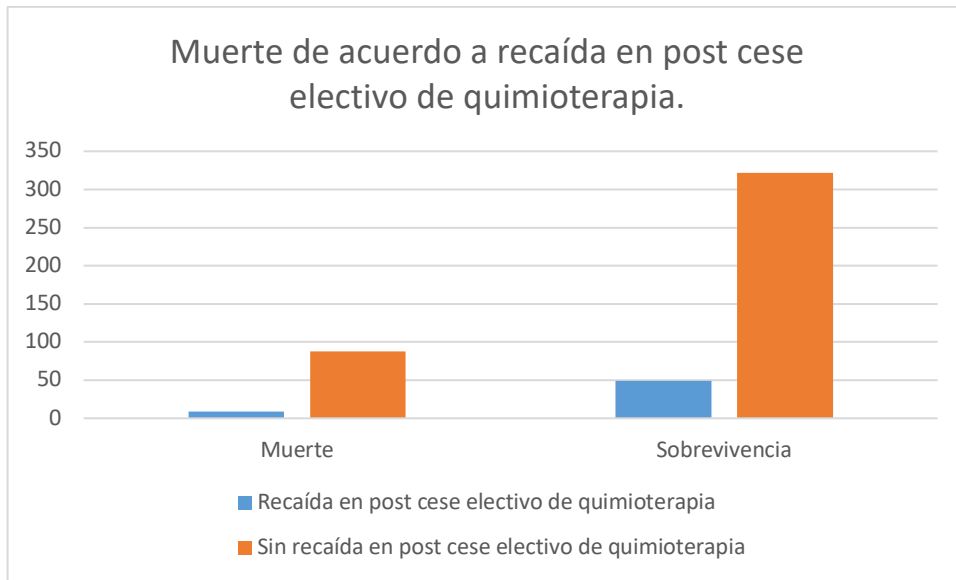
La hipodiploidia se encontró presente en el 8.97% de los pacientes sin asociarse a recaída. 20.3% de los pacientes fallecieron. No se encontró asociación estadísticamente significativa entre el la recaída en el cese electivo de quimioterapia y el desenlace fatal en nuestro grupo de estudio. **(Tabla 1.)**

**TABLA 1.- DATOS DEMOGRAFICOS**

CARACTERISTICAS		RECAIDA EN POST CESE ELECTIVO DE QUIMIOTERAPIA			p
		TOTAL	SI	NO	
		N (%)	N (%)	N (%)	
<b>TOTAL</b>		468 (100%)	58 (12.4%)	410 (87.6%)	
<b>SEXO</b>					0.909
	<b>MASCULINO</b>	263 (56.2 %)	33 (12.5%)	230 (87.5%)	
	<b>FEMENINO</b>	205 (43.8 %)	25 (12.2%)	180 (87.8%)	
<b>EDAD</b>					0.030*
	<b>&lt; 1 año</b>	13 (2.78 %)	1 (7.7%)	12 (92.3%)	
	<b>1 – 9 años</b>	320 (68.37%)	48 (15%)	272 (85%)	
	<b>&gt; 10 años</b>	135 (28.85%)	9 (6.7%)	126 (93.3%)	
<b>LINAJE</b>					0.347
	<b>LAL B</b>	441 (94.23%)	53 (12%)	388 (88%)	
	<b>LAL T</b>	27 (5.77%)	5 (18.5%)	22 (81.5)	
<b>RIESGO</b>					0.073
	<b>LAL B (RE)</b>	150 (32.5%)	26 (17.3%)	124 (82.7%)	
	<b>LAL B (RA)</b>	298 (63.6%)	29 (9.7%)	269 (90.3%)	
	<b>LAL T</b>	20 (4.27%)	3 (15%)	17 (85%)	
<b>CARGA TUMORAL</b>					0.259
	<b>&lt; 10000</b>	231 (49.3%)	32 (13.9%)	199 (86.1)	
	<b>1000 - 49999</b>	137 (29.2%)	19 (13.9%)	118 (86.1%)	
	<b>50000 - 99999</b>	49 (10.4%)	4 (8.2%)	45 (91.8%)	
	<b>&gt; 100000</b>	51 (10.9%)	3 (5.9%).	48 (94.1%)	
<b>MASA MEDIASTINAL</b>					0.363
	<b>SI</b>	17 (3.64%)	1 (5.9%)	16 (94.1%)	
	<b>NO</b>	451 (96.36%)	57 (12.6%)	394 (87.4%)	
<b>INFILTRACION A SNC</b>					0.002*
	<b>SI</b>	433 (92.5%)	58 (13.4%)	375 (86.6%)	
	<b>NO</b>	35 (7.5%)	0 (0%)	35 (100%)	
<b>INFILTRACION A TESTICULO</b>					0.102
	<b>SI</b>	10 (2.14%)	0 (0%)	10 (100%)	
	<b>NO</b>	458 (97.86%)	58 (12.7%)	400 (87.3%)	
<b>RESPUESTA A VENTANA ESTEROIDEA</b>					0.442
	<b>BUENA RESPUESTA</b>	220 (47%)	30 (13.6%)	190 (86.4%)	
	<b>MALA RESPUESTA</b>	248 (53%)	28 (11.3%)	220 (88.7%)	

**TABLA 1.- RECAIDA POST-CESE**

CARACTERISTICAS		TOTAL	RECAIDA EN POST CESE ELECTIVO DE QUIMIOTERAPIA		p
			SI	NO	
		N (%)	N (%)	N (%)	
RT-PCR	<b>NEGATIVA</b>	228 (48.72%)	31 (13.6%)	197 (86.4%)	0.283
	<b>t (9:22)</b>	11 (2.35%)	3 (27.3%)	8 (72.7%)	
	<b>t (12:21)</b>	20 (4.73%)	1 (5%)	19 (95%)	
	<b>t (1:19)</b>	15 (3.2%)	1 (6.7%)	14 (93.3%)	
	<b>MLL</b>	9 (1.9%)	0 (0%)	9 (100%)	
	<b>OTRAS</b>	183 (39.1%)	22 (12%)	161 (88%)	
RESPUESTA A INDUCCION	<b>REMISION</b>	435 (92.94%)	58 (13.3%)	377 (86.7%)	0.003*
	<b>FALLA</b>	33 (7.06%)	0 (0%)	33 (100%)	
RECAIDA A MEDULA OSEA	<b>CON RECAIDA A MO</b>	122 (27.85%)	35 (28.7%)	87 (71.3%)	< 0.001
	<b>SIN RECAIDA A MO</b>	316 (72.15%)	23 (7.3%)	293 (92.7%)	
RECAIDA A SNC	<b>CON RECAIDA A SNC</b>	54 (12.33%)	27 (50%)	27 (50%)	< 0.001
	<b>SIN RECAIDA A SNC</b>	384 (87.77%)	31 (8.1%)	353 (91.9%)	
RECAIDA A TESTICULO	<b>CON RECAIDA A TESTICULO</b>	5 (1.14%)	3 (60%)	2 (40%)	0.002 *
	<b>SIN RECAIDA A TESTICULO</b>	433 (98.86%)	55 (12.7%)	378 (87.3%)	
MES DE RECAIDA	<b>PRIMEROS 18 MESES</b>	354 (75.64%)	58 (16.4%)	296 (83.6%)	< 0.001
	<b>18 – 36 MESES</b>	87 (18.59%)	0 (0%)	87 (100%)	
	<b>DESPUES DE 36 MESES</b>	27 (5.77%)	0 (0%)	27 (100%)	
HIPODIPLOIDIA	<b>CON HIPODIPLOIDIA</b>	42 (8.97%)	7 (16.7%)	35 (83.3%)	0.378
	<b>SIN HIPODIPLOIDIA</b>	426 (91.03%)	51 (12%)	375 (88.0%)	
MUERTE	<b>SI</b>	97 (20.7%)	9 (7.4%)	88 (92.6%)	0.096
	<b>NO</b>	371 (79.3%)	49 (13.7%)	322 (86.3%)	

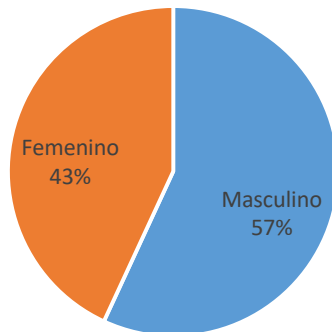


### **CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS PACIENTES QUE PRESENTARON RECAÍDA EN EL POST CESE ELECTIVO DE QUIMIOTERAPIA.**

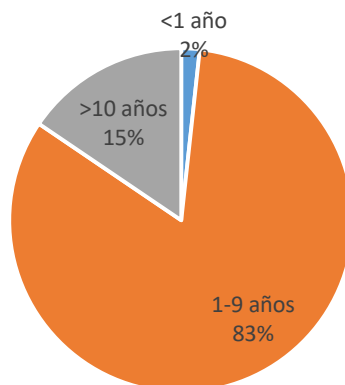
Un total de 58 pacientes presentó recaída en el post cese electivo de quimioterapia, por lo que la incidencia de esta fue de 12.4%. 33 correspondieron al género masculino (56.9%) y 25 pacientes al género femenino (43.1%). La mayoría de los pacientes se encontró en el grupo etario correspondiente a 1 a 9 años. **(Tabla 3)**

El linaje con mayor frecuencia fue el de LAL de células B en 91.4%. Hubo predominio de carga tumoral menor a 10 000, y la carga tumoral mayor a 50 000 se documentó en 7 pacientes (12.06%). Sólo en 1 paciente se documentó la presencia de masa mediastinal. **(Tabla 1 y 3)**

PACIENTES CON RECAÍDA EN CESE ELECTIVO DE QUIMIOTERAPIA. DISTRIBUCIÓN POR GÉNERO.



RECAÍDA EN CESE ELECTIVO DE QUIMIOTERAPIA. DISTRIBUCIÓN POR GRUPO ETARIO



En cuanto a la infiltración, la más frecuente fue a sistema nervioso central, la cual en el presente estudio se documentó en todos los pacientes que presentaron recaída en el post cese electivo de la quimioterapia. La respuesta a ventana esteroidea fue buena en 51.7% y mala en el resto de los pacientes.



35 pacientes presentaron recaída a médula ósea, 12 de forma temprana (20.7%) y 23 en forma tardía (39.7%). La recaída a sistema nervioso central se documentó en 27 pacientes, de ellos en 1 caso fue de manera muy temprana, 12 de forma temprana y 14 de forma tardía. 3 pacientes presentaron recaída a testículo, 1 de forma muy temprana y 2 de forma tardía. El 12.1% de los pacientes cursaba con hipodiploidía. 3 pacientes (5.2%) abandonaron tratamiento.

6 pacientes pasaron a protocolo de células T y 5 pacientes a protocolo de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. En un caso, hubo viraje a leucemia mieloide aguda. 4 pacientes pasaron a cuidados paliativos (6.9%). 9 pacientes fallecieron, con lo que la mortalidad en el grupo de pacientes con recaída en el post cese electivo de quimioterapia fue del 15.5%.

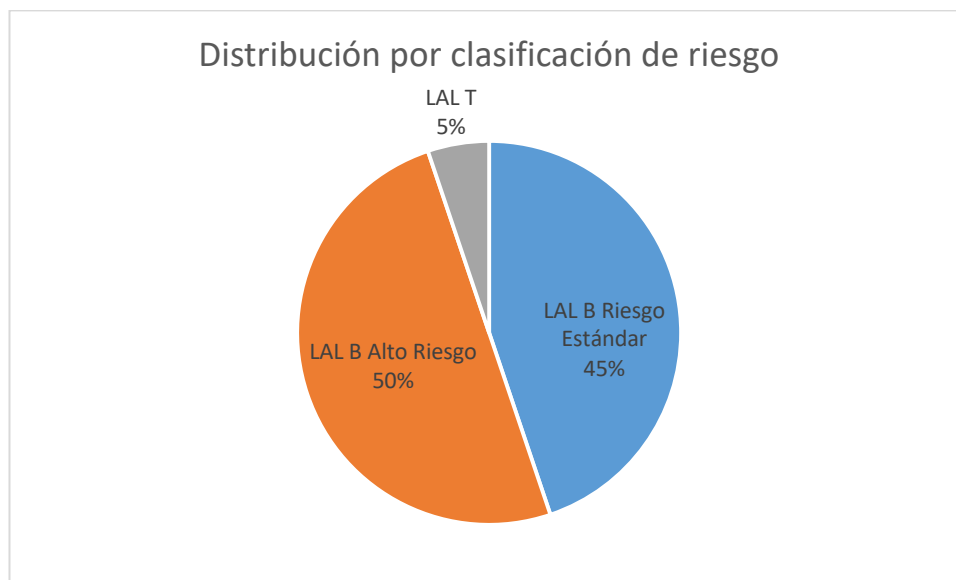
**TABLA 3. CARACTERISTICAS POST CESE ELECTIVO DE QUIMIOTERAPIA**

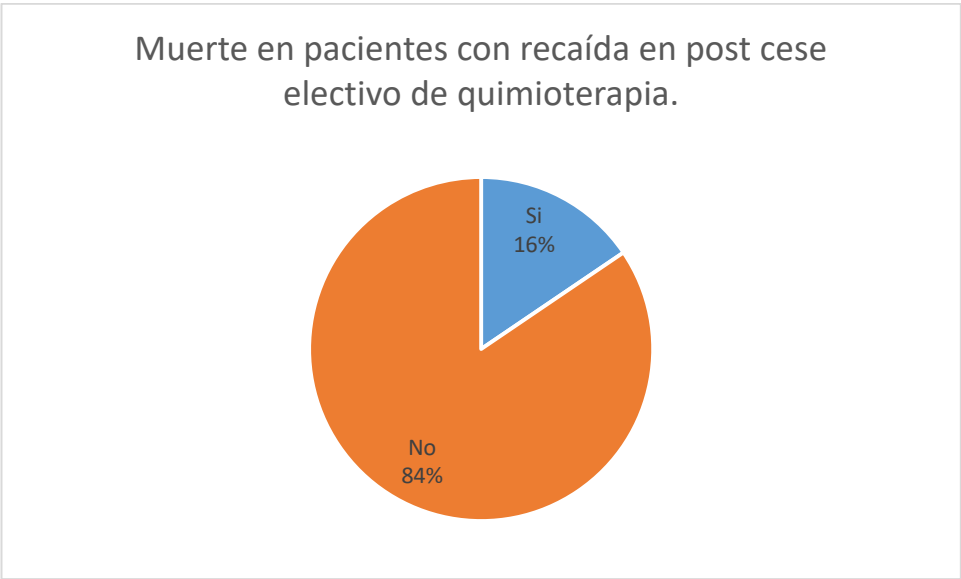
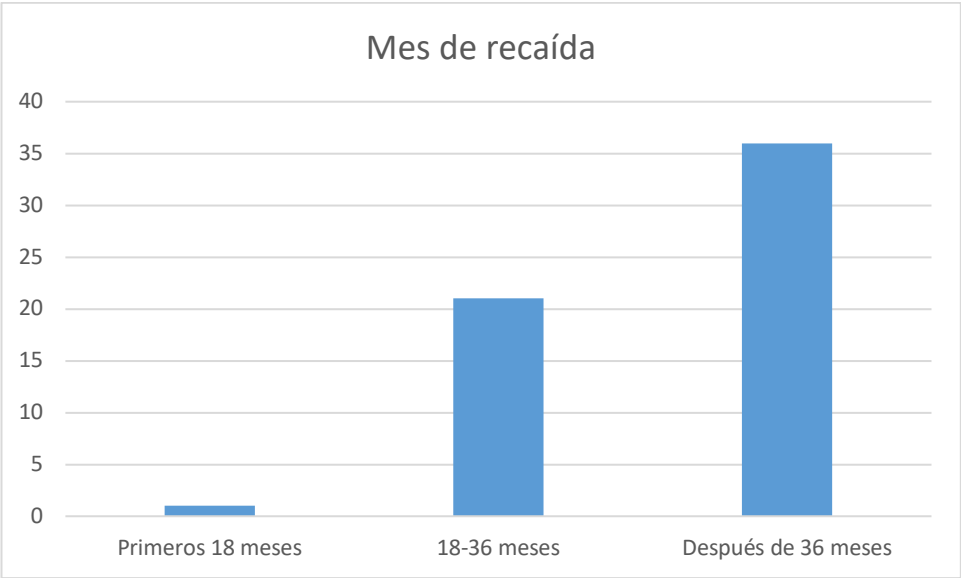
<b>CARACTERISTICAS</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Total</b>	58	100%
<b>Sexo</b>		
Masculino	33	56.9%
Femenino	25	43.1%
<b>Edad</b>		
<1 año	1	1.7%
1-9 años	48	82.8%
>10 años	9	15.5%
<b>Linaje</b>		
LAL B	53	91.4%
LAL T	5	8.6%
<b>Riesgo</b>		
LAL B Riesgo Estándar	26	44.8%
LAL B Alto Riesgo	29	50.0%
LAL T	3	5.2%

<b>Carga Tumoral</b>			
	<10000	32	55.2%
	10000-49999	19	32.8%
	50000-99999	4	6.9%
	>100000	3	5.2%
<b>Masa mediastinal</b>			
	Si	1	1.7%
	No	57	98.3%
<b>Infiltración SNC</b>			
	Si	58	100%
	No	0	0%
<b>Infiltración a Testículo</b>			
	Si	0	0%
	No	58	100%
<b>Respuesta a Ventana Esteroidea</b>			
	Buena Respuesta	30	51.7%
	Mala Respuesta	28	48.3%
<b>Respuesta a la inducción</b>			
	Remisión	58	100%
	Falla	0	0%
<b>Recaída a médula ósea</b>			
	Sin recaída a MO	23	39.7%
	Muy temprana	0	0%
	Temprana	12	20.7%
	Tardía	23	39.7%
<b>Recaída a SNC</b>			
	Sin recaída a SNC	31	53.4%
	Muy Temprana	1	1.7%
	Temprana	12	20.7%
	Tardía	14	24.1%

<b>Recaída a testículo</b>	Sin recaída a testículo	55	94.8%
	Muy temprana	1	1.7%
	Temprana	0	0%
	Tardía	2	3.4%
<b>Mes de recaída</b>	Primeros 18 meses	1	1.7%
	18-36 meses	21	36.2%
	Después de 36 meses	36	62.1%
<b>Hipodiploidía</b>	Con hipodiploidía	7	12.1%
	Sin hipodiploidía	51	87.9%
<b>Traslado</b>	Si	2	3.4%
	No	56	96.6%
<b>Abandono de tratamiento</b>	Si	3	5.2%
	No	55	94.8%
<b>Paso a protocolo de células T</b>	Si	6	10.3%
	No	53	91.4%
<b>Paso a protocolo de TCPH</b>	Si	5	8.6%
	No	53	91.4%

<b>Complicaciones de quimioterapia</b>	Pancreatitis por L-Asparginasa	2	3.4%
	Alergia a L- Asparginasa	2	3.4%
	Otras	1	1.7%
	Ninguna	53	91.4%
<b>Viraje LAM</b>	Si	1	1.7%
	No	57	98.3%
<b>Cuidados paliativos</b>	Si	4	6.9%
	No	54	93.1%
<b>Muerte</b>	Si	9	15.5%
	No	49	84.5%





## 9.- DISCUSIÓN:

La LLA es el cáncer no sólido más frecuente en pediatría, con una incidencia de aproximadamente 30 casos por millón de habitantes menores de 20 años y un pico de incidencia entre 3 y 5 años. En México representa de 2 a 4 casos por 100.000 casos por año. Con el progreso de la estratificación del riesgo, la quimioterapia, el trasplante de células madre hematopoyéticas y el tratamiento de apoyo, la supervivencia general actual de la LLA, como el tumor más común en los niños, ha sido superior al 80%, pero todavía hay aproximadamente un 20% de niños con recaída. En este estudio 12.4% de pacientes presentaron recaída en el post cese electivo de la quimioterapia correspondiente a 58 de 468 pacientes. Se documentó que las características demográficas son similares a las reportadas en la literatura existiendo predominio en el sexo masculino en las edades comprendidas entre 1 a 9 años. En cuanto al linaje, el más frecuente fue para la estirpe B, sin encontrar diferencia con lo que se describe en la literatura.

Por otra parte según la clasificación de riesgo, la mayoría de los pacientes correspondieron a LAL de estirpe B de riesgo alto, por lo que si se encontró diferencia ya que se refiere en la literatura el predominio de riesgo habitual, pudiendo deberse esta situación a que el Instituto Nacional de Pediatría es un centro nacional de referencia.

Respecto a la carga tumoral al momento del diagnóstico, se halló mayor frecuencia de <10000, seguida por 10000 a 49999 con un comportamiento similar al referido en la literatura. Solo el 3.64% de los pacientes tuvo presencia de masa mediastinal sin asociarse de forma significativa a la recaída en el post cese electivo de la quimioterapia, con una proporción similar a la reportada en otros estudios.

En cuanto a la infiltración, la más frecuente fue a SNC, encontrándose asociación estadísticamente significativa con la recaída en el post cese electivo de la quimioterapia, siendo similar la información con respecto a la reportada en otros estudios internacionales.

La infiltración testicular se documentó solo en 8 pacientes, correspondientes al 3.04%, sin ser estadísticamente significativo, similar en comparación con la literatura. Todos los pacientes recibieron ventana esteroidea con prednisona y metotrexate en dosis de acuerdo a edad y a protocolo empleado. 47% de los pacientes tuvieron buena respuesta a la ventana esteroidea, sin encontrarse asociación estadísticamente significativa con la recaída en el post cese electivo de quimioterapia.

La inducción a la remisión se llevó a cabo de acuerdo al protocolo empleado. 7.06% de los pacientes presentaron falla a la inducción. Existió una asociación significativa entre la remisión y la recaída en el post cese electivo de quimioterapia, esto podría explicarse porque dentro de los pacientes que presentaron falla a la remisión se documentaron fallecimientos, por lo cual en estos pacientes no se documentó la recaída en el post cese electivo de quimioterapia, lo cual es similar a lo descrito en la literatura.

La proporción de recaídas a médula ósea es similar a lo descrito en estudios internacionales, para empezar el sitio más frecuente sigue siendo la médula ósea presentándose en el 27.85% de los pacientes teniendo una asociación estadísticamente significativa con la recaída en post cese electivo de quimioterapia.

La recaída a SNC en 12.33% de los pacientes y a testículo en 1.14% también se asociaron de forma estadísticamente significativa a la recaída en post cese electivo de quimioterapia. Siendo esta frecuencia aproximadamente dos veces por encima respecto a los valores descritos en la literatura, esta información respecto a LAL B. En cuanto a la LAL T y recaída a SNC el número de pacientes en este estudio es muy bajo para tomarse en cuenta el porcentaje de recaída encontrado.

La hipodiploidía se encontró presente en el 8.97% de los pacientes sin asociarse a recaída. 20.3% de los pacientes fallecieron. No se encontró asociación estadísticamente significativa entre el la recaída en el cese electivo de quimioterapia y el desenlace fatal en nuestro grupo de estudio. Siendo este un factor de riesgo para recaída así como se describe en la literatura internacional. El 48.72% de los pacientes no presentó ninguna alteración molecular.

La traslocación (12;21%) se presentó en el 4.73% de los pacientes, no significativamente estadístico, siendo este un factor de buen pronóstico para LAL, reportándose este valor en cifras inferiores ya que en otras poblaciones se han reportado cifras de alrededor del 25%. En cuanto a las traslocaciones (9;22), (1;19) y rearreglo MLL se presentaron en cifras inferiores al 5%, siendo reportado en la literatura mayor al 5%.

#### **10.- CONCLUSIONES:**

Las características clínicas asociada a recaída en el post cese electivo de quimioterapia en nuestro grupo de estudio fueron la infiltración a sistema nervioso central, la respuesta a la inducción, la recaída a médula ósea, sistema nervioso central o testículo, así como la recaída dentro de los primeros 18 meses. Todas estas diferencias podrían ser uno de los motivos porque el desenlace de la población mexicana es diferente en comparación con los Estados Unidos, Canadá y países europeos.



## 11.- BIBLIOGRAFÍA

1. Schwab C, Harrison CJ. Acute lymphoblastic leukaemia. *Methods Mol Biol.* 2011;730:99–117.
2. Perez- Saldivar ML, Fajardo Gutierrez A, Bernaldez- Ríos R, et al. Childhood acute leukemias are frequent in Mexico City: descriptive epidemiology. *BMC cancer* 2011;11: 355.
3. Ries L a. G, Smith M a., Gurney JG, Linet M, Tamra T, Young JL, et al. Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975-1995. NIH Pub No 99-4649. 1999;179.
4. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin.* 2017;67(1):7–30.
5. Lim JY-S, Bhatia S, Robison LL, Yang JJ. Genomics of racial and ethnic disparities in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 2014;120(7):955–62.
6. Buffler P, Kwan M, Reynolds P, Urayama K. Environmental and Genetic Risk Factors for Childhood Leukemia: Appraising the Evidence. *Cancer Invest.* 2005;23(1):60–75.
7. Belson M, Kingsley B, Holmes A. Risk Factors for Acute Leukemia in Children: A Review. *Environ Health Perspect.* 2006;115(1):138–45.
8. Greaves M. Infection, immune responses and the aetiology of childhood leukaemia. *Nat Rev Cancer.* 2006;6(3):193–203.
9. Wiemels JL, Cazzaniga G, Daniotti M, Eden OB, Addison GM, Masera G, et al. Prenatal origin of acute lymphoblastic leukaemia in children. *Lancet.* 1999;354(9189):1499–503.
10. Brisson GD, Alves LR, Pombo-de-Oliveira MS. Genetic susceptibility in childhood acute leukaemias: a systematic review. *Ecancermedicalscience.* 2015;9.
11. Ma X, Edmonson M, Yergeau D, et al. Rise and fall of subclones from diagnosis to relapse in pediatric B-acute lymphoblastic leukaemia. *Nat Commun* 2015;6:6604.

12. Zhang J, Mullighan CG, Harvey RC, et al. Key pathways are frequently mutated in high-risk childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Oncology Group. *Blood* 2011;118:3080-7.
13. Nachman JB, Heerema NA, Sather H, et al. Outcome of treatment in children with hypodiploid acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2007;110:1112-5
14. Akasaka T, Balasas T, Russell LJ, Sugimoto K, Majid A, Walewska R, et al. Five members of the. *Blood*. 2007;109(8):3451–61.
15. Russell LJ, Capasso M, Vater I, et al. Deregulated expression of cytokine receptor gene, CRLF2, is involved in lymphoid transformation in B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2009;114: 2688-98.
16. Aifantis I, Raetz E, Buonamici S. Molecular pathogenesis of T-cell leukaemia and lymphoma. *Nat Rev Immunol* 2008;8: 380-90.
17. Smith MA, Seibel NL, Altekrose SF, et al. Outcomes for children and adolescents with cancer: challenges for the twenty-first century. *J Clin Oncol* 2010;28:2625-34.
18. Meyer C, Hofmann J, Burmeister T, et al. The MLL recombinome of acute leukemias in 2013. *Leukemia* 2013;27:2165-76.
19. Clappier E, Auclerc MF, Rapon J, et al. An intragenic ERG deletion is a marker of an oncogenic subtype of B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia with a favorable outcome despite frequent IKZF1 deletions. *Leukemia* 2014;28:70-7.
20. Roberts KG, Li Y, Payne-Turner D, et al. Targetable kinase-activating lesions in Phlike acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2014;371:1005-15.
21. Ma M, Wang X, Tang J, Xue H, Chen J, Pan C, et al. Early T-cell precursor leukemia: A subtype of high risk childhood acute lymphoblastic leukemia. *Front Med China*. 2012;6(4):416–20.
22. Borowitz MJ, Devidas M, Hunger SP, Bowman WP, Carroll AJ, Carroll WL, et al. Clinical significance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia and its relationship to other prognostic factors : a Children ' s Oncology Group study. *Blood*. 2008;111(12):5477– 85.

23. Ries L a. G, Smith M a., Gurney JG, Linet M, Tamra T, Young JL, et al. Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975-1995. NIH Pub No 99-4649. 1999;179.
24. Pui CH, Yang JJ, Hunger SP, Pieters R, Schrappe M, Biondi A, et al. Childhood acute lymphoblastic leukemia: progress through collaboration. *J Clin Oncol.* 2015;33(27):2938–2948.
25. Pui CH, Pei D, Campana D, Cheng C, Sandlund JT, Bowman WP, et al. A revised definition for cure of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia.* 2014;28(12):2336–2343.
26. Jimenez – Hernandez E, Jaimes- Reyes EZ, Arellano Galindo J, et al. Survival of Mexican children with acute lymphoblastic leukemia under treatment with the protocol from the Dana – Farber Cancer Institute 00 -01. *Biomed Res Int* 2015; 2015: 576950.
27. Schmiegelow K. Prognostic significance of methotrexate and 6-mercaptopurine dosage during maintenance chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Hematol Oncol.* 1991;8(4):301–312.
28. Khalek ER SL, Kamal NM1, Gharib AF, ShawkyHM. Acute lymphoblastic leukemia: are Egyptian.
29. Sison EAR, Silverman LB. CNS prophylaxis in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Hematol ASH Educ Progr.* 2014;198–201.
30. Pui C-H, Campana D, Pei D, Bowman WP, Sandlund JT, Kaste SC, et al. Treating Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia without Cranial Irradiation. *N Engl J Med [Internet].* 2009;360(26):2730–41.
31. Laver JH, Barredo JC, Amylon M, Schwenn M, Kurtzberg J, Camitta BM, et al. Effects of cranial radiation in children with high risk T cell acute lymphoblastic leukemia: A Pediatric Oncology Group report. *Leukemia.* 2000;14(3):369–73.
32. Moricke A, Zimmermann M, Valsecchi MG, Stanulla M, Biondi A, Mann G, et al. Dexamethasone vs prednisone in induction treatment of pediatric ALL: results of the randomized trial AIEOP-BFM ALL 2000. *Blood* 2016;127(17):2101–12.

## 12.- CRONOGRAMA DEL TRABAJO

Actividades	DIC	ENE	FEB	MAR	ABR	MAY	JUN	JUL	AGO	SEP
Búsqueda bibliográfica	X									
<b>MARCO TEORICO</b> Antecedentes Planteamiento del Problema		X	X	X						
Justificación, Objetivos /General y Específicos)					X					
Material y Métodos					X					
Plan de análisis					X					
Recolección de la información		X	X	X	X					
Procesamiento de la información					X	X	X			
Análisis de la información							X	X		
Redacción de la Tesis										
Presentación de Tesis										