



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE
NOVIEMBRE".



**"SEGUIMIENTO DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LEUCEMIA
LINFOBLÁSTICA AGUDA Y RECAÍDA AISLADA A SNC,
TRATADOS CON PROTOCOLO POG".**

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE
MÉDICO ESPECIALISTA EN HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

**PRESENTA:
DRA. GONZÁLEZ RUBIO MARÍA DEL CARMEN.**

TUTORA: DRA. LENICA ANAHÍ CHÁVEZ AGUILAR.
MB HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA.

CIUDAD DE MÉXICO, 2019.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

ÍNDICE.

Introducción	4
Antecedentes	9
Planteamiento del problema	9
Justificación	10
Hipótesis	
Objetivo General	11
Objetivos Específicos	11
Metodología de la Investigación	11
Resultados	15
Discusión	23
Conclusión	25
Referencias bibliográficas	26
Anexos	28

RESUMEN.

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) pediátrica es una enfermedad heterogénea y es la patología maligna más común en la mayor parte del mundo. La recaída aislada al sistema nervioso central sigue siendo un obstáculo importante para la curación. Del 2 al 10% de los pacientes presentan recaída a SNC, y esta representa del 30% al 40% del total de las recaídas iniciales. En la literatura internacional se reporta una tasa de supervivencia del 70%.

Se realizará un estudio ambielectivo, longitudinal y analítico. Con el objetivo principal de analizar la evolución de los pacientes pediátricos con LLA y recaída aislada al SNC, que recibieron protocolo POG a partir del año 2009 y seguimiento a 5 años. Este estudio es importante debido a que no hay estudios precedentes que escriban la sobrevida de pacientes afectados a nivel nacional en nuestra institución.

Es importante conocer las características demográficas, y con base en ellas desarrollar investigaciones posteriores que permitan establecer factores de riesgo específicos para la recaída a sistema nervioso central. Así mismo, este estudio genera la información necesaria para de forma indirecta evaluar resultados de tratamiento y profundizar con la comparación de los protocolos que se utilizan actualmente.

3.- ABREVIATURAS.

LLA: Leucemia Linfoblástica Aguda.

SNC: Sistema Nervioso Central.

LCR: Líquido Cefalorraquídeo.

M.O: Médula Ósea.

EMR: Enfermedad mínima residual

POG: Grupo Oncológico Pediátrico.

IR: Recaída inicial.

1.- INTRODUCCIÓN.

Las leucemias son procesos neoplásicos en los que la médula ósea normal es invadida y desplazada por células malignas pertenecientes a diferentes líneas celulares parcialmente diferenciadas o indiferenciadas. El tipo de célula afectada constituye la base para la clasificación inicial de los procesos leucémicos. La leucemia linfoblástica aguda (LLA) pediátrica es una enfermedad heterogénea y es la patología maligna más común en la mayor parte del mundo. (1)

La LLA representa aproximadamente el 32% de las neoplasias malignas en menores de 15 años y constituye el quinto cáncer pediátrico más común, con más de 3 000 casos nuevos en los Estados Unidos cada año (2). La incidencia de leucemia linfoblástica aguda es de 1-1.7 por 100 000 habitantes por año, con distribución bimodal de 4 a 5 años y en mayores de 40 años de edad, (3) con mortalidad estimada de 1,440 casos anuales en EUA. (4) La incidencia de LLA en niños de 2 a 3 años de edad es aproximadamente cuatro veces mayor que la de lactantes y casi 10 veces mayor que la de los adolescentes de 16 a 21 años. (4). En México, la incidencia se estima 49.5 casos nuevos por millón de habitantes. (6).

La etiología de la LLA es desconocida y multifactorial, existen algunos factores que aumentan el riesgo de presentación como la radiación ionizante, algunos químicos como el benceno, y algunos medicamentos como los alquilantes. (1)

Las tasas de supervivencia en los pacientes afectados por esta enfermedad han mejorado dramáticamente desde la década de 1980, con una tasa de supervivencia global a cinco años de más de un 85 por ciento en la mayoría de los protocolos mundiales. Esta mejora ha sido en gran parte gracias al advenimiento de nuevas estrategias, como creación de nuevos protocolos estandarizados basados en riesgo de recaída. Aproximadamente del 75 al 80 por ciento de los niños con LLA recién diagnosticada participan en ensayos clínicos de investigación, cuyos objetivos son mejorar los resultados clínicos y reducir al mínimo los efectos tóxicos agudos y los eventos adversos. En México la supervivencia global se reporta en 56%, por debajo de los estándares de países desarrollados, debido retraso en el diagnóstico, una

inadecuada estratificación de riesgo de recaída, así como, a un inadecuado tratamiento quimioterapéutico lo que incrementa la mortalidad en estos pacientes. (1)

Los factores utilizados para clasificar las LLA pediátricas de acuerdo al riesgo de recaída incluyen: edad, recuento leucocitario al momento del diagnóstico, respuesta de inducción a la remisión clasificándose como riesgo bajo menos de 5 % de blastos en medula ósea en los días 14 y 28 de inducción a la remisión, buena respuesta la presencia en medula ósea o enfermedad mínima residual positiva menor 0.01, inmunofenotipo, índice de ADN, cariotipo, arreglos moleculares y determinación de Enfermedad Mínima Residual (EMR), dichas características permiten clasificar a los pacientes en base al riesgo de recaída, y optimizar los tratamientos; reduciendo así los efectos adversos asociados al tratamiento, y reduciendo la morbimortalidad en los pacientes afectados con LLA.[1]

Existen muchos regímenes de tratamiento exitoso de la LLA. Todos los regímenes incluyen las fases de inducción a la remisión, consolidación, intensificación, quimioterapia profiláctica o terapéutica al sistema nervioso central y terapia de mantenimiento, dichos regímenes han presentado en su mayoría una tasa de remisión posterior a la inducción, de hasta el 95% de los pacientes. La duración del tratamiento dura aproximadamente 2 años y medio. (1)

En cuestión de supervivencia libre de enfermedad a nivel mundial en la década de los ochenta, la supervivencia de los pacientes pediátricos con LLA era de alrededor de 60%, y la mortalidad se asociaba principalmente con las infecciones y las recaídas. Hasta mediados de la década 2000-2010, ha sido paulatino el incremento en países desarrollados, de 75%. Actualmente, la estratificación de los pacientes de acuerdo con su pronóstico permite que aquellos pacientes catalogados como de bajo riesgo logren una supervivencia por arriba de 90%. En México la supervivencia global se reporta en 56%, por debajo de los estándares de países desarrollados. (7)

La recaída continúa siendo la causa más común de fracaso del tratamiento que ocurre aproximadamente en el 15-20% de los pacientes, lo que representa una incidencia tan elevada de casos que la convierte como patología independiente en el cuarto cáncer más común en los niños. El número de niños con leucemia linfoblástica aguda (LLA) que

sufren el fracaso del tratamiento cada año es mayor al número de niños con diagnóstico reciente de leucemia mieloide aguda. (8)

La mayoría de las recaídas se producen durante el tratamiento o dentro de los dos primeros años después de la finalización del mismo, aunque se han reportado recaídas después de 10 años, estos casos resultan anecdóticos. La mayor parte de las recaídas se producen en la médula ósea, ya sea en forma aislada o combinada con la participación de otro sitio, más frecuentemente en sistema nervioso central (SNC) o testículos, siendo raras en otros sitios extra medulares. (9)

Se distinguen dos categorías de recaídas definidas genéticamente: las recaídas tempranas (antes de los 30 meses del diagnóstico) y las recaídas tardías. Se demostró que la mayoría de las células de las recaídas tempranas tenían características clonales presentes en la leucemia del diagnóstico y sólo en un pequeño número de casos (6%), el clon de la recaída representaba la aparición de una segunda leucemia genéticamente distinta. (10)

La recaída aislada al sistema nervioso central sigue siendo un obstáculo importante para la curación. Del 2 al 10% de los pacientes presentan recaída a SNC, y esta representa del 30% al 40% del total de las recaídas iniciales.

Existen muchos protocolos quimioterapéuticos para las recaídas aisladas a sistema nervioso central. (11) Siendo el del grupo POG, el que mayor tasa de supervivencia reportó en 2006, en general, la supervivencia libre de enfermedad a los 4 años fue del 70,1% \pm 5,8%. (12)

FACTORES DE RIESGO PARA RECAÍDA A SNC.

Inmunofenotipo de células T, hiperleucocitosis, anomalías genéticas de alto riesgo, como cromosoma Filadelfia y t(4;11), la presencia de células leucémicas en el líquido cefalorraquídeo inicial(11)(13), polimorfismos en los genes que codifican las proteínas involucradas en la farmacodinámica de los fármacos antileucémicos (locus del receptor de vitamina D regulando la expresión del citocromo P450, y la glicoproteína P; alta actividad del genotipo de la timidilato sintetasa 3/3, que parecen conducir a resistencia al metotrexato).(11) El fenotipo T y un recuento de leucocitos de más de 100x10⁹/L

presentan quizás el mayor riesgo de recaída a SNC, en estos pacientes una terapia inadecuada dirigida al SNC puede aumentar el riesgo de recaída a SNC y de recaída hematológica. Menos del 5% de los pacientes con LLA presentan infiltración inicial a SNC, sin un tratamiento profiláctico dirigido al SNC, más del 50% desarrollaría enfermedad del SNC. (13) Se ha descrito que la punción lumbar traumática (CNS2) tiene el potencial de aumentar el riesgo de recaída a SNC y dar como resultado una mala supervivencia. (14)

COMPROMISO DE SNC AL MOMENTO DE DIAGNÓSTICO.

La presencia o ausencia de leucemia del Sistema Nervioso central (SNC) en el momento del diagnóstico tiene significado pronóstico. Los pacientes con diagnóstico de punción lumbar no traumática, se pueden ubicar en una de las tres categorías siguientes de acuerdo con la cantidad de Glóbulos blancos/Microl y la presencia o ausencia de blastos en la citospina:

- SNC1: líquido cefalorraquídeo (LCR) que resulta negativo para la presencia de blastos en la citospina, independientemente del recuento de GB.
- SNC2: LCR con menos de 5 GB/microl y citospina positiva para blastos.
- SNC3 (enfermedad del SNC): LCR con 5 GB/Microl o más y citospina positiva para blastos. (15)

En comparación con los pacientes clasificados como SNC1 o SNC2, los niños con LLA que presentan enfermedad del sistema nervioso central (es decir, SNC3) en el momento del diagnóstico, corren un mayor riesgo de fracasar ante el tratamiento (tanto dentro del SNC como sistémico). La importancia pronostica adversa relacionada con el estado SNC2, si lo hubiera, se puede superar mediante la aplicación de terapia intratecal más intensiva, especialmente durante la fase de inducción. Una punción lumbar traumática ("10 eritrocitos/microl) que incluya blastos en el momento del diagnóstico parece relacionarse con un aumento del riesgo de recaída en el SNC (16).

En la LLA Los grupos internacionales más reconocidos, obtienen resultados de supervivencia libre de enfermedad a 5 años > al 75% (BFM 90: 78%, Cancer Children Group: CCG 1800 75%, German Cooperative Study Group for ALL: COALL 92 77%, Dana Farber Cancer Institute: DFCI 91

83%, Nordic Society of Pediatric Hematology and Oncology: NOPHO III 78%, St. Jude Children's Research Hospital: SJXIII B 81%)

El compromiso del SNC al diagnóstico es un evento poco frecuente (<5%). La incorporación de profilaxis con terapia intratecal, esquemas de intensificación (ADMTX/ARAC), optimización de la radioterapia y una evaluación adecuada del SNC al diagnóstico, han logrado disminuir el riesgo de recaída a <5% (datos de reportes internacionales y GATLA).

En el estudio Hyper-CVAD del M.D.Anderson Cancer Center, el cual usa metotrexato sistémico e intratecal intensivo y citarabina (hasta 16 dosis en pacientes de alto riesgo), la tasa de recaída aislada del SNC fue relativamente baja 4%. (11)

Las tasas de supervivencia general a 5 años de los pacientes con recaída a SNC dentro de los 18 y 36 meses del diagnóstico inicial fueron de 43% y 68% respectivamente. (13) Los pacientes con una duración de remisión inicial menor de 18 meses recibieron una radiación craneal de 24 Gy y una espinal de 15 Gy, mientras que aquellos con una remisión inicial más prolongada recibieron solo una radiación craneal de 18 Gy a los 12 meses de tratamiento. A pesar de la reducción de la dosis de radiación, los pacientes cuya remisión inicial persistió durante >18 meses tienen una excelente tasa de supervivencia libre de eventos de 4 años del 77,7%. Cabe señalar que este resultado se aplica solo a los niños con LLA B que no recibieron radiación durante el tratamiento inicial. (12)

Las futuras estrategias de tratamiento que podrían mejorar el resultado en pacientes que han tenido una recaída del SNC incluye la terapia intratecal frecuente y temprana que puede mantener un nivel terapéutico de citarabina en el líquido cefalorraquídeo durante 2 semanas o más. Los estudios en curso están evaluando si la dosis de irradiación craneal puede reducirse aún más en pacientes con recaída aislada del SNC y remisiones iniciales largas. En el protocolo de quimioterapia Rotterdam-84 CNS-ALL, la terapia sistémica e intratecal intensiva (metotrexato 6 mg en los días 1 y 3, y citarabina 60 mg en el día 2) sin el uso de radioterapia del SNC produjo una tasa de supervivencia libre de enfermedad a 5 años de $59 \pm 14\%$, entre 13 niños con recaída aislada del SNC que no tuvieron irradiación previa. (12)

1.1 ANTECEDENTES.

La última actualización del protocolo POG, consiste en doce meses de quimioterapia sistémica intensiva y terapia intratecal con radioterapia diferida adaptada a la duración de la primera remisión inicial. La remisión completa se definió como la ausencia completa de blastos en el LCR, la remisión parcial fue más del 50% de ausencia de blastos en el LCR y la no respuesta fue menor del 50%. El LCR se evaluó una semana después de la quimioterapia intravenosa y la primera dosis de tiotepa.

La terapia inicial de seis meses consistió en la inducción, consolidación e intensificación I. La inducción a la remisión de la recaída aislada al SNC incluyó quimioterapia intratecal semanal ajustada a la dosis por edad con metotrexato, hidrocortisona y citarabina. La intensificación durante los siguientes seis meses consistió en la administración secuencial de medicamentos con penetración efectiva al SNC (reinducción e intensificación II).

La radiación se administró con quimioterapia concomitante en la semana 51 y se adaptó de acuerdo a la duración de la remisión completa inicial. Los pacientes con remisión completa inicial de menos de 18 meses, recibieron radiación craneoespinal (24 Gy craneal/ 15 Gy espinal), mientras que aquéllos con 18 meses o más recibieron 18 Gy en el cráneo solamente (dosis diaria de 1.5 Gy). Finalmente, la quimioterapia de mantenimiento continuó hasta la semana 104.

2- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Al momento del diagnóstico de LLA, el compromiso del SNC es un evento relativamente poco frecuente (<5%), presentándose en etapas posteriores hasta en el 10% de los casos. Los reportes de supervivencia global a 5 años en los pacientes con recaída a SNC, a los 18 y 36 meses del diagnóstico inicial, se reporta de 43% y 68% respectivamente. Sin embargo, con la utilización del protocolo POG, en la literatura internacional se ha referido, posterior a la recaída aislada a SNC, una supervivencia de hasta el 70%.

¿Cuál es la evolución de los pacientes pediátricos con LLA y recaída aislada al SNC, que recibieron protocolo POG en nuestro servicio?

7.- JUSTIFICACIÓN.

El Centro “Médico Nacional 20 de Noviembre” es el centro de referencia a nivel nacional del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales para los Trabajadores del Estado de los pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda, los cuales son tratados en el servicio de Hematología Pediátrica.

De los pacientes tratados en nuestra unidad, con Leucemia Linfoblástica Aguda aproximadamente 30 a 50 pacientes de novo al año, de los cuales menos de 5% presentan recaída aislada al Sistema Nervioso Central, por lo que ameritan ser manejados con Protocolo POG. En la literatura internacional, se reporta una supervivencia posterior a la recaída aislada a SNC de 70% utilizando este mismo protocolo.

No existen datos publicados en nuestro servicio del porcentaje de pacientes que presentan esta complicación. Los ingresos anuales de LLA, son estimados en promedio de 50 a 100; al tratar estas recaídas con el protocolo POG se asegura una mayor supervivencia de los niños afectados por este padecimiento. La utilidad del presente estudio es corroborar si el porcentaje de los pacientes tratados por nosotros es similar al reportado internacionalmente.

3. HIPÓTESIS.

- H_0 La supervivencia a 5 años de los pacientes pediátricos con LLA y recaída aislada al SNC, que recibieron protocolo POG en nuestro servicio, fue menor al 70%.
- H_1 La supervivencia a 5 años de los pacientes pediátricos con LLA y recaída aislada al SNC, que recibieron protocolo POG en nuestro servicio, fue igual o mayor al 70%.
- H_0 La respuesta obtenida de pacientes pediátricos con LLA y recaída aislada al SNC, fue mala a los 6 meses de tratamiento con el protocolo POG.
- H_1 La respuesta obtenida de pacientes pediátricos con LLA y recaída aislada al SNC, fue buena a los 6 meses de tratamiento con el protocolo POG.

4. OBJETIVO GENERAL.

- Analizar la evolución de los pacientes pediátricos con LLA y recaída aislada al SNC, que recibieron protocolo POG en nuestro servicio, a partir del año 2009, con seguimiento a 5 años.

5. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

- Discriminar los resultados de LCR al término del protocolo POG.
- Evaluar la supervivencia global a 5 años.
- Calcular la proporción acumulada de supervivencia.
- Describir el perfil demográfico de la población de estudio.

6. METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN.

Se realizó un estudio ambilectivo, longitudinal y analítico con los pacientes diagnosticados con Leucemia linfoblástica aguda y con evidencia de recaída aislada al Sistema Nervioso Central durante su tratamiento en esta unidad en el servicio de Hematología Pediátrica, hombres y mujeres, a partir del año 2009 y con seguimiento de la historia natural de la enfermedad a la fecha, de forma retrospectiva y prospectiva.

Se tomó información del expediente electrónico de cada paciente que cumplieran los criterios de inclusión. El cálculo de la muestra fue por conveniencia, con un intervalo de confianza bilateral del 95% y un poder del 97% para lo cual se requieren 72 pacientes.

Se recabaron datos para establecer el perfil demográfico de la muestra así como inmunofenotipo, cariotipo, traslocaciones, respuesta a inducción a la remisión, se evaluó el riesgo de recaída al momento del diagnóstico y el esquema de tratamiento recibido antes y después de la recaída, dosis de radioterapia si se le otorgó y la evaluación de acuerdo al protocolo POG y los ajustes hechos para este centro médico y se evaluará la supervivencia global a los 5 años.

Se estudiaron las siguientes variables:

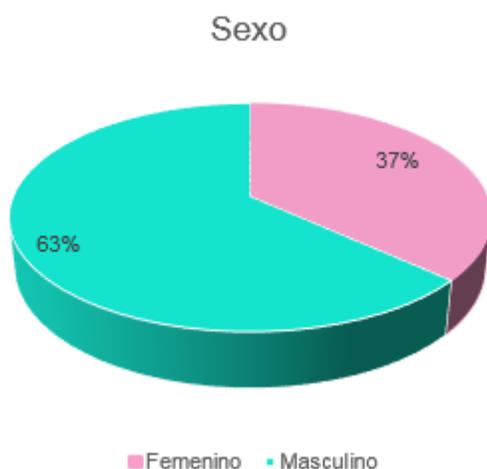
DEFINICIÓN	TIPO DE VARIABLE	ESCALA	MEDIDA
<p>Fenotipo leucémico.</p> <p>Diferencia clonal específica de células leucémicas, de acuerdo a la expresión de antígenos en la membrana de las células de linaje de proliferación blasticas mediada por citometría de flujo.</p>	Cualitativa	Nominal	B/T
<p>Edad</p> <p>Años cumplidos al momento del inicio del protocolo POG</p>	Cuantitativa Continua	Ordinal	Menores de 1 año. 1 año – 9 años. Mayores de 10 años.
<p>Sexo</p> <p>Fenotipo del paciente, referido en el expediente.</p>	Cualitativa Dicotómica	Nominal	F/M
<p>Carga leucocitaria.</p> <p>Número de células blancas o leucocitos reportados en la primera biometría hemática al momento del diagnóstico de LLA.</p>	Cuantitativa	Ordinal	0 – 49.000 miles/mm ³ 50.000 – 99.000 miles/mm ³ Más de 100.000 miles/mm ³
<p>DHL basal</p> <p>Control de Deshidrogenasa Láctica, previo al inicio del protocolo POG.</p>	Cuantitativa	Ordinal	200 – 500 U/L >500 U/L
<p>Traslocaciones. Desplazamiento de segmentos cromosómicos a un nuevo lugar dentro del genoma que confieren un valor pronóstico cuando se presentan en pacientes con LLA. Se estudiarán las 4 más comunes.</p>	Cualitativa	Nominal	Ausente o presente

<p>Cariotipo</p> <p>Estudio de la estructura, patrón y número de cromosomas mediante técnica de hibridación por fluorescencia.</p>	Cualitativo	Nominal	Complejo Hiperdiploidía Hipodiploidía
<p>Riesgo recaída.</p> <p>Dependiendo la edad, sexo, cariotipo, traslocaciones, carga leucocitaria y fenotipo leucémico, se definirá.</p>	Cualitativa	Ordinal	Habitual Intermedio Alto
<p>Esquema quimioterapéutico inicial</p> <p>Empleo de fármacos para destruir células neoplásica.</p>	Cualitativa	Nominal	Total XV LALRA
<p>EMR al término de la inducción.</p> <p>Análisis de la población residual de células leucémicas no visibles al microscopio a los 28 días de inicio de tratamiento.</p>	Cualitativa	Nominal Dicotómico	Positivo Negativo.
<p>LCR inicial</p> <p>CNS1: LCR negativo para la presencia de blastos.</p> <p>CNS2: LCR con menos de 5 GB/microl y blastos positivos.</p> <p>CNS3: enfermedad del SNC. LCR con 5 GB/Microl o más y citospina positiva para blastos.</p>	Cualitativa	Nominal	CNS1/CNS2/CNS3
<p>Temporalidad recaída</p> <p>Tempranas, antes de los 30 meses del diagnóstico. Tardías después de los 30 meses de diagnóstico.</p>	Cualitativa	Nominal	Temprana/Tardia

<p>Radioterapia</p> <p>Forma de <u>tratamiento</u> basada en el empleo de <u>radiaciones ionizantes</u>.</p>	Cualitativa	Nominal	Aplico/No aplico
Dosis radioterapia	Cuantitativa	Ordinal	12-18-24 gy.
<p>EMR al momento recaída SNC.</p> <p>Análisis de la población residual de células leucémicas no visibles al microscopio al momento de la recaída.</p>	Continua	Ordinal	Mayor a 0.01% Menor a 0.01%
<p>No. quimioterapias intratecales previo a recaída.</p> <p>Cantidad de quimioterapias otorgadas a los pacientes, antes de presentar recaída temprana o tardía a SNC.</p>	Cuantitativa	Ordinal	1 - 10
<p>Sobrevida global</p> <p>Pacientes que se encuentran vivos independientemente de encontrarse con actividad leucémica o en estado de remisión desde el momento de su diagnóstico hasta el punto de corte del estudio.</p>	Cuantitativa	Discreta	Número de días de sobrevida. Número pacientes vivos.

7- RESULTADOS.

Para la realización del presente trabajo se estudiaron 300 expedientes clínicos de pacientes tratados en la Unidad durante el intervalo de tiempo establecido, 30 casos presentaron recaída aislada a SNC durante el periodo de tiempo a estudiar, el perfil demográfico de nuestra muestra es el siguiente:



El 63% de la población está representada por hombres, el 37% son registros de casos del género femenino; el predominio de edad se da en la etapa preescolar, del total de la muestra el promedio de casos es de 9.5 años

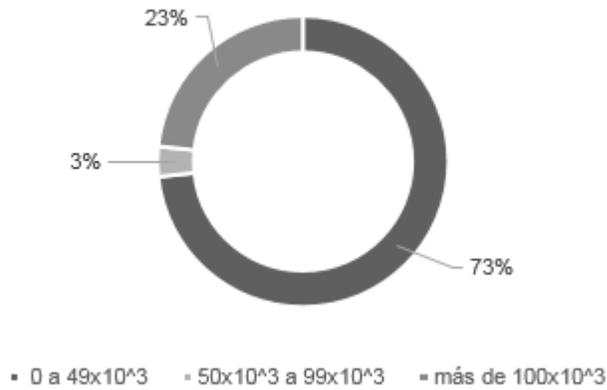
EDAD		
Rango (2-17 años)	femenino	masculino
0-4 años	0	8
5-9 años	3	4
10-14 años	5	5
15-17 años	1	4

EDAD (años)		

Promedio	9	
Mediana	9.5	
Moda	4	
Número de casos = 4 años	4	13.33%

HIPERLEUCOCITOSIS.

Conteo de leucocitos



RIESGO DE RECAÍDA.

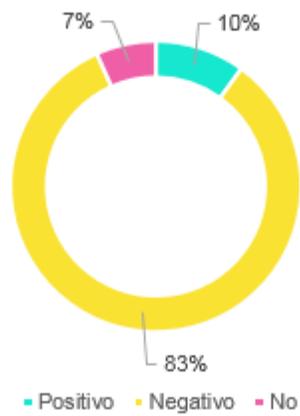


FENOTIPO LEUCÉMICO.



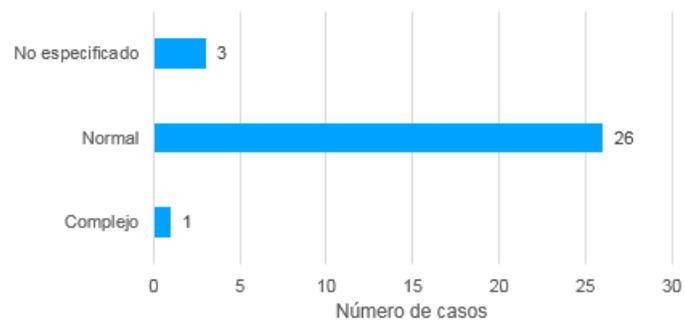
ABERRANTES CROMOSÓMICAS.

Aberrantes cromosómicas



CARIOTIPO.

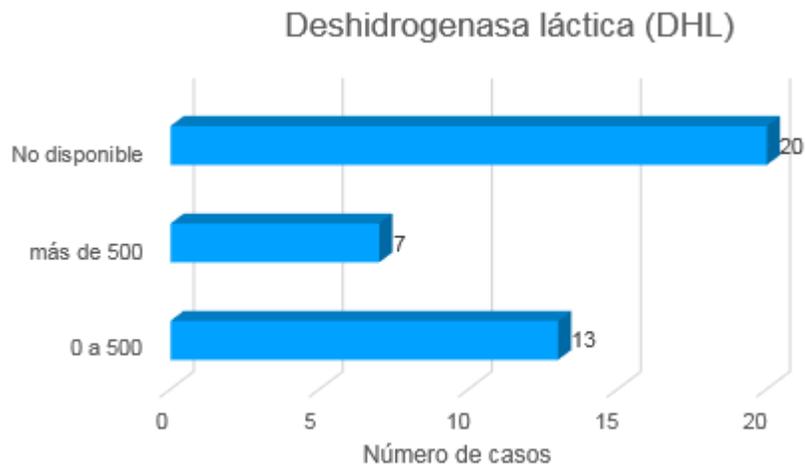
Cariotipo



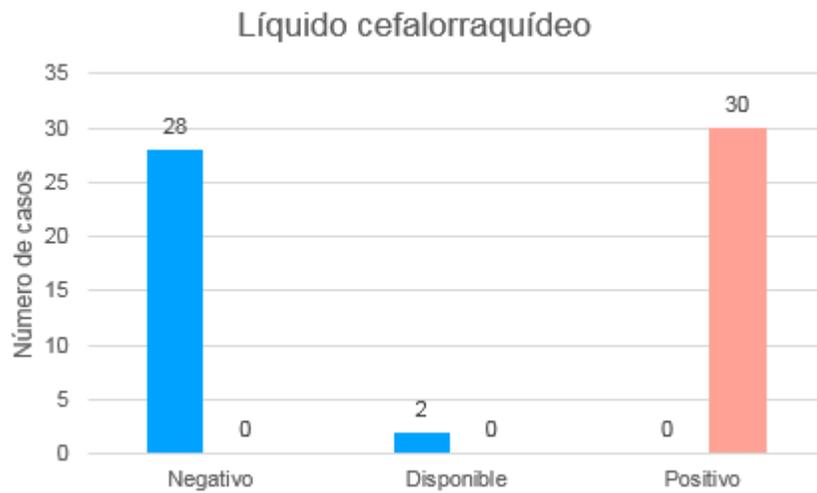
TRASLOCACIONES.



DESHIDROGENASA LÁCTICA.

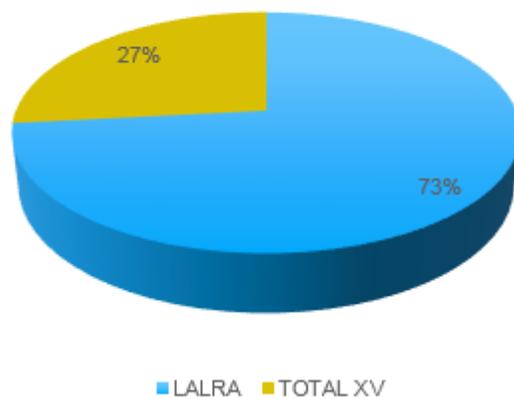


LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO.

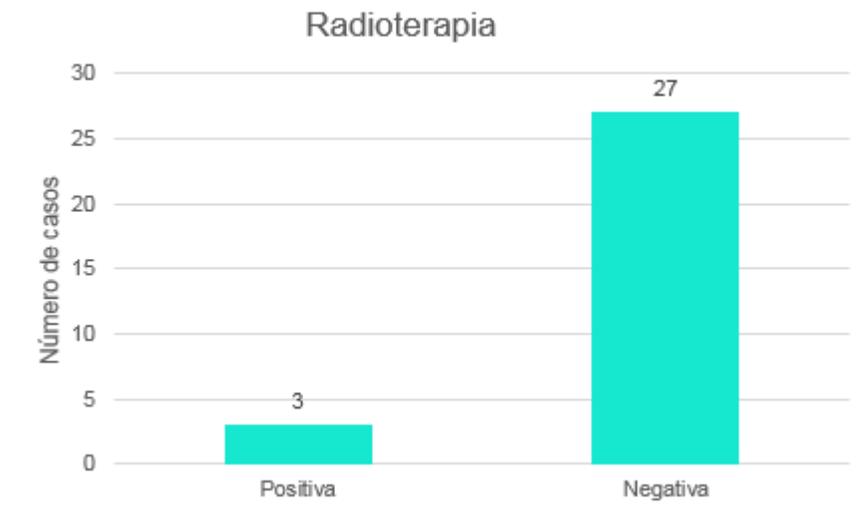


PROTOCOLO DE TRATAMIENTO:

Protocolo de tratamiento



RADIOTERAPIA:



TIEMPO EN EL QUE SE PRESENTÓ LA RECAÍDA.



7.1 ANÁLISIS DE RESULTADOS.

Se realizarán análisis univariados, bivariados para determinar la asociación de cada una de las variables explicadas con la recaída a SNC de los pacientes con LLA por medio de pruebas t student. Se realizará el análisis de supervivencia con el estimador de Kaplan-Meier. Utilizaremos el programa estadístico SPSS v20 para Windows.

El 63% de la población está representada por hombres, el 37% son registros de casos del género femenino; el predominio de edad se da en la etapa preescolar, del total de la muestra el promedio de casos es de 9.5 años.

Para evaluar el riesgo de recaída estudiamos la edad, el sexo, cariotipo, traslocaciones, caga leucocitaria y genotipo leucémico. Del total de nuestros 30 pacientes que presentaron recaída a SNC, el 73% presentó por debajo de 50,000 leucocitos y el 23% por arriba de 100,000 leucocitos, no hubo predominio de sexo estadísticamente significativo.

Sólo 1 de los 30 presentó cariotipo complejo; de las traslocaciones 8 fueron positivas , 7 para mal pronóstico (9;22), (1;19), sólo uno presentó recaída a SNC con traslocación de buen pronóstico. El 97% fue genotipo leucémico Tipo B.

Con respecto al tratamiento el 73.3% fue manejado inicialmente con el protocolo LALRA, el cual se utiliza en pacientes con leucemia linfoblástica aguda de Alto riesgo de presentar recaída. El restante porcentaje de pacientes fue manejado con el protocolo Total XV. Al presentar recaída se ingresaron al protocolo POG de los cuales hubo una tasa de defunción del 73.3% antes de cumplir la sobrevivencia de 5 años. La causa de muerte en el 43.3% de estos pacientes fue por choque séptico ya sea a nivel abdominal como pulmonar. De estos casos 12 (40%) no presentaron remisión, es decir, se encontraban con actividad al momento de la defunción. Un paciente (3.33%) falleció por neurotoxicidad, secundaria a la administración de quimioterápicos intratecales.

Actualmente sobreviven 8 pacientes (26.66%), uno de ellos el (3.33%) se encuentra vivo, bajo régimen paliativo por actividad. Los restantes siete aún no rebasan los cinco años de sobrevida.

8. DISCUSIÓN.

El “Hospital 20 de Noviembre” es la unidad médica adonde son referidos todos los pacientes pediátricos con el diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda, en el Instituto de Seguridad y Servicios Sociales para los Trabajadores del Estado (ISSSTE) anualmente se recibían en promedio 15 pacientes anuales en el periodo de 2009 a 2019, actualmente este promedio se ha incrementado con un promedio anual de 50 a 60 pacientes. La recaída al Sistema Nervioso Central de los casos de Leucemia Linfoblástica Aguda es una complicación que frecuentemente es observada.

Como cualquier fenómeno biológico, esta complicación depende de una serie de factores, entre los que destacan los cromosomales, hecho que dificulta la respuesta al tratamiento administrado.

Fueron treinta casos estudiados en el presente trabajo de Recaída al Sistema Nervioso Central, después de haber revisado trescientos expedientes en el periodo comprendido de los años 2009 al presente, 2019, lo que arroja una tasa de 10%. Dicha cifra se encuentra en el rango reportado a nivel mundial, sin embargo, la sobrevida a cinco años se ve influenciada en la rapidez con la que se diagnostica esta complicación.

El tiempo en que se presentó la mayoría de estos casos fue entre los siete y doce meses (11 casos), seguido por el periodo de veinticinco a treinta meses después de haber finalizado el tratamiento, estos datos también coinciden con los periodos reportados internacionalmente.

Los casos en el sexo masculino fueron diecinueve y once en el femenino, con un rango de edad de dos a diecisiete años, promedio de nueve años y moda de cuatro años (ver gráficas). Actualmente, de los treinta casos solamente un femenino ha sobrevivido hasta

los cuatro años, es decir, no ha alcanzado la sobrevida a los 5 años, hecho que, nos hace ver que en nuestro medio aún no se alcanzan los estándares internacionales.

La baja tasa de sobrevida a cinco años mostrada en este trabajo es debido a múltiples factores de tipo social y económico, aunque, el tratamiento establecido es el recomendado internacionalmente.

9. CONCLUSIÓN.

La recaída al Sistema Nervioso Central, como en el resto del mundo, es de las principales causas de fracaso.

Coincidimos con el grupo Argentino de la Dra. Monica Makiya, quien concluye también que los tratamientos de Leucemia Linfoblástica aguda con recaída a SNC, requieren de trabajo en grupos cooperativos, controlados, aleatorizados y multicéntricos para lograr conclusiones válidas, reproducibles y rápidas en el contexto de una enfermedad que representa en sí misma, una patología y que aún el porcentaje de curación continua siendo poco alentador.

El desarrollo, de nuevas estrategias terapéuticas plantean una gran promesa para el futuro, y es deseable, que así como, la enfermedad primaria cuenta con una historia de éxitos escalonados, la historia del tratamiento de la enfermedad resiste comience a presentar ese mismo patrón.

10. BIBLIOGRAFÍA.

1. Lanzkowsky Philip. *Lanzkowsky's Manual Of Pediatric Hematology And Oncology*, 5 edición, Massachusetts, Estados Unidos. Ed Academic Press. 2010. Capítulo 17 pág 518-565.
- 2.- Siddiqui EU, et al. *Pattern of relapse in pediatric acute lymphoblastic leukemia in a tertiary care unit*. J Pak Med Assoc. 2016 Aug; 66(8):961-7.
- 3.- Jabbour E J, et al. *Adult acute lymphoblastic leukemia*. Mayo Clin Proc 2005 Nov; 80(11): 1517-27.
- 4.- Siegel R, et al. *Cancer statistics, 2014*. CA Cancer J Clin 2014 Jan-Feb; 64(1): 9-29.
- 5.- Smith MA, et al. *Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975-1995*. Bethesda, Md: National Cancer Institute, SEER Program, 1999. NIH Pub.No. 99-4649., pág 17-34.
- 6.- Pérez-Saldívar ML, et al. *Childhood acute leukemias are frequent in Mexico City: descriptive epidemiology*. BMC Cancer 2011 Aug; 17(11): 355.
- 7.- Rendón Macías M, et al. *Tendencia mundial de la supervivencia en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda. Revisión de las últimas cuatro décadas*. Bol Med Hosp Infant Mex 2012; 69(3): 153-163.
- 8.- Pui Ch, et al. *Acute lymphoblastic leukemia*. Lancet 2008 Mar; 22;371 (9617): 1030-1043.
- 9.- Gaynon P S. *Childhood acute lymphoblastic leukaemia and relapse*. Br J Haematol 2005 Dec; 131 (5): 579-587.
- 10.- Mullighan C G, et al. *Genomic analysis of the clonal origins of relapsed acute lymphoblastic leukemia*. Science 2008 Nov; 322 (5906): 1377-1380.
- 11.- Chin-Hon Pui. *Central Nervous System Disease in Acute Lymphoblastic leukemia: Prophylaxis and Treatment*. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2006: 142-6.
- 12.- Barredo Julio C, 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 Jul. 1;24(19):3142-9.
- 13.- SH Sung et al, *Isolated Central Nervous System Relapse of Acute Lymphoblastic Leukemia, Brain Tumor Rest Treat*. 2014 Oct; 2(2): 114 - 118.
- 14.- Gajjar A, et al. *Traumatic lumbar puncture at diagnosis adversely affects outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia*. Blood. 2000 Nov; 96(10): 3381 - 3384.

15.- John Wiley & Sons Ltd. *Unifying the diagnosis of isolated central nervous system relapse in acute lymphoblastic leukemia based on minimal residual disease testing*. British Journal of Haematology. 2018, 184, 1024-1026.

16.- Moorman AV, et al. *Prognostic effect of chromosomal abnormalities in childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia: results from the UK Medical Research Council ALL97/99 randomised trial*. Lancet Oncol 2010 May; 11(5): 429-38.

11. ANEXOS



Instituto de Seguridad
y Servicios Sociales de
los Trabajadores
del Estado

CENTRO MEDICO NACIONAL
"20 DE NOVIEMBRE"
Coordinación de Pediatría
Servicio de Hematología Pediátrica



CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO TRATAMIENTO DE LEUCEMIA AGUDA EN RECAIDA AISLADA A SNC

Yo, _____ (nombre y apellidos), en
calidad de _____ (relación con el niño/a), cuyos datos son los siguientes: Nombre:
_____. Expediente: _____ Género: _____ Edad: _____
años.

He sido informado por el Dr. (a) _____, que presenta primera **recaída aislada a Sistema Nervioso Central**, de **LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA**, y requiere reiniciar tratamiento con quimioterapia de mayor intensidad a la recibida anteriormente, en busca de mejoría y eventual curación, pudiese no haber control al tratamiento inicial o de obtenerse éste, recaída nuevamente de la enfermedad. La mortalidad relacionada a este inicio de tratamiento es de alrededor del 20%. Las posibilidades de curación solo con quimioterapia, al tratarse de una recaída aislada a sistema nervioso central son de 70%.

Los medicamentos se administran por distintas vías, solos o combinados con otros, en función de su mecanismo de acción. La combinación de medicamentos tiene la finalidad de aumentar la efectividad del tratamiento y disminuir su toxicidad. Las fases del tratamiento serán ventana metotrexate, Inducción a la Remisión (de 4 a 6 semanas), Consolidación, reinducción, intensificación I y II, Mantenimiento y tratamiento al Sistema Nervioso Central, esta última con aplicación de quimioterapia intratecal y radioterapia a cráneo y columna. El esquema de tratamiento (diario, semanal ó mensual) varía según las fases de manejo y requerirá de hospitalización en algunas de ellas y algunas se realizarán en forma ambulatoria.

Se me informó la necesidad de colocación de un catéter venoso para la administración de medicamentos, transfusiones de hemoderivados (glóbulos rojos, plaquetas, plasma entre otros), paso de soluciones.

La quimioterapia no distingue entre células enfermas y sanas, afectando de manera transitoria a la médula ósea (anemia, falta de glóbulos blancos y plaquetas), con el consiguiente riesgo de síntomas de anemia, infección severa hasta choque séptico y hemorragias severas (Sistema Nervioso Central, pulmonar, abdominal, etc), por lo que requerirá de trasfusiones de concentrados eritrocitarios y plaquetas, puede presentar inflamación de la mucosa del tubo digestivo (mucositis), pudiendo presentar dolor en cavidad oral, salivación, falta de apetito, vómito, diarrea. También habrá pérdida transitoria del cabello.

Otros posibles efectos secundarios pueden ser sensación de cansancio, desgano, dolor o irritación en los sitios de punción, alteración de funcionamiento de algún órgano (riñón, hígado, corazón, etc.), esterilidad, falla en crecimiento. A largo plazo uno de los efectos secundarios es el de la posibilidad de una segunda neoplasia (leucemias, tumores de sistema nervioso central entre otros), alteraciones en el crecimiento o en la producción de hormonas.

La frecuencia e intensidad de los efectos secundarios varía de un niño(a) a otro(a) y de la fase de tratamiento en que se encuentre. Para prevenir y tratar estos efectos secundarios se adoptaran una serie de medidas como la administración de antieméticos (prevención de vómitos), antidiarreicos, protectores de mucosa intestinal, antibióticos, y nutrición artificial, entre otros.

Entre las principales causas de muerte están las infecciones, en sitios como catéter, abdominal (colitis neutropénica), la cual inicialmente requiere ayuno y eventualmente cirugía, neumonías, hemorragias o eventos isquémicos en sistema nervioso central, infecciones que pueden no responder al manejo antimicrobiano inicial y requerir intubación, aminas, etc. manejo en la terapia intensiva.

Habiendo entendido la explicación verbal y de este documento, autorizo el tratamiento requerido para mi paciente, entendiendo que estoy en la posibilidad de rehusar la continuación del mismo, si ese es mi deseo.

Ciudad de México a **01** de **agosto** de **2017**.

Nombre y firma de padre o tutor

Nombre y firma del testigo del paciente

Nombre y firma del Médico