



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

SECRETARIA DE SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

TÍTULO DE TESIS:

**FACTORES ASOCIADOS A LA SUPERVIVENCIA DE PACIENTES
PEDIÁTRICOS CON LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA EN
RECAÍDA. EXPERIENCIA DEL INSTITUTO NACIONAL DE
PEDIATRÍA, UN ANÁLISIS RETROSPECTIVO.**

PARA OBTENER EL TÍTULO:

ESPECIALISTA EN ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA.

PRESENTA

DRA. MONTSERRAT VÁZQUEZ GARCÍA

TUTOR: DR. ALBERTO OLAYA VARGAS



CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX. 2024



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).

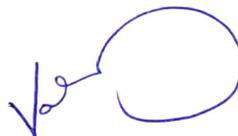
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

TÍTULO DE TESIS

“FACTORES ASOCIADOS A LA SUPERVIVENCIA DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA EN RECAÍDA. EXPERIENCIA DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA, UN ANÁLISIS RETROSPECTIVO.”



**DR. LUIS XOCHIHUA DIAZ
DIRECTOR DE ENSEÑANZA**



**DRA. VALENTINA VEGA RANGEL
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO**



**DRA. ROCIO DEL SOCORRO CÁRDENAS CARDOS
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA**



**DR. ALBERTO OLAYA VARGAS
TUTOR DE TESIS**

ÍNDICE

MARCO TEÓRICO	3
- ANTECEDENTES	
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	11
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	11
JUSTIFICACIÓN.....	12
OBJETIVO GENERAL Y ESPECÍFICOS.....	12
MATERIAL Y MÉTODOS.....	13
TABLA DE VARIABLES.....	13
TAMAÑO DE LA MUESTRA.....	18
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	19
RESULTADOS.....	20
DISCUSIÓN.....	38
CONCLUSIONES.....	43
REFERENCIAS	43
BIBLIOGRAFÍA	45

ANTECEDENTES

Las tasas generales de curación para los pacientes pediátricos con Leucemia linfoblástica aguda (LLA) han incrementado con el tiempo gracias a los esquemas de tratamiento actualmente disponibles y a estrategias como la asignación de riesgo al momento del diagnóstico, que permiten instaurar tratamientos dirigidos acorde al riesgo establecido, disminuyendo de esta manera los porcentajes de recaída.

Pese a que con estas estrategias se ha logrado en países de primer mundo un porcentaje de curación de aproximadamente 80%-90%, aún persisten un 20% de pacientes que recaen. ¹

Cuando hablamos de supervivencia en México, podemos apreciar que nuestra tasa es del 60% y que, secundario a factores genéticos específicos de etnia, el número de pacientes que presentan recaída en nuestro país es mayor a los reportado a nivel mundial.

Actualmente el tratamiento de recaída en Leucemia linfoblástica aguda pediátrica no se encuentra estandarizado y los resultados continúan siendo insatisfactorios, con pobres resultados a largo plazo en cuanto a la supervivencia general, no superando el 25% en países en vías de desarrollo.

DEFINICIÓN DE RECAÍDA EN LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

La recaída puede ocurrir en médula ósea, sitio nativo desde donde se propaga la enfermedad al momento del diagnóstico o puede emerger de sitios extramedulares como sistema nervioso central o gónadas.

Partiendo de estos sitios podremos definir recaída en Médula ósea como aquella en donde se presente un aspirado de médula ósea con >5% de linfoblastos evidente por citomorfología en un paciente con historia de leucemia linfoblástica aguda que haya tenido evidencia de remisión el algún momento previo.

Recaída a Sistema Nervioso Central (SNC): Citomorfología con presencia de glóbulos blancos $\geq 5/\mu\text{L}$ o cytopsin positivo para blastos o signos clínicos de leucemia del SNC, como parálisis del nervio facial, compromiso del cerebro/ocular o síndrome hipotalámico.

Recaída a nivel testicular: Presencia de tumor testicular indoloro unilateral o bilateral el cual, si se presenta de manera aislada y se sospecha de recaída, ameritará realización de biopsia.

La presencia de algún otro sitio extramedular de recaída requerirá para su diagnóstico de la presencia de estudio de imagen y/o biopsia confirmatoria.

La definición de recaída en cuanto a temporalidad varía con respecto al grupo cooperativo del que se está hablando, sabiendo que para el grupo Berlin-Frankfurt-Munster (BFM) y para el grupo Cancer Research United Kingdom (UK) se conocerá como recaída muy temprana a aquella que se presenta en los primeros 18 meses a partir del diagnóstico de Leucemia, recaída temprana la que ocurre en el periodo comprendido entre 18 meses a partir del diagnóstico y hasta los primeros 6 meses una vez completado el tratamiento y tardía a la que se presenta a partir de los seis meses de finalizar tratamiento. ²

Para el Children's Oncology Group (COG), se considerará una recaída temprana aquella que ocurre en los primeros 36 meses a partir del diagnóstico de leucemia y tardía a la que se presenta posterior a ese momento.

La relevancia de conocer el tipo de recaída del que estamos hablando a partir del tiempo de presentación es fundamental ya que es altamente pronóstico.⁴ Una vez que se establece el tiempo de presentación de la recaída, es importante catalogar al paciente en el grupo de riesgo correspondiente, los cuales se definen de la siguiente manera:

Grupo de riesgo	Definición
Children's Oncology Group (COG)	
Bajo	<ul style="list-style-type: none"> ● LLA-B con recaída tardía aislada a MO con EMRFI < 0.1% ● Recaída tardía extramedular con EMRFI < 0.1%
Intermedio	<ul style="list-style-type: none"> ● LLA-B con recaída tardía aislada a MO y EMRFI >0.1% ● Recaída tardía extramedular con EMRFI >0.1%
Alto	<ul style="list-style-type: none"> ● LLA-B con recaída temprana aislada a MO ● Recaída temprana extramedular ● LLA-T en recaída, independiente de sitio o tiempo de presentación.
Berlin-Frankfurt-Munster (BFM)	

Bajo (S1)	<ul style="list-style-type: none"> ● Recaídas tardías extramedulares
Intermedio (S2)	<ul style="list-style-type: none"> ● Recaídas muy tempranas y tempranas extramedulares ● LLA-B con recaída tardía aislada a MO ● LLA-B con recaída combinada temprana o tardía
Alto (S3-S4)	<ul style="list-style-type: none"> ● LLA-B con recaída muy temprana y temprana aislada a MO ● LLA-B con recaída temprana combinada ● LLA-T en recaída, independiente de sitio o tiempo de presentación.

LLA-B: Leucemia linfoblástica aguda inmunofenotipo B, MO: Médula ósea, EMRFI: Enfermedad mínima residual al final de la inducción, LLA-T: Leucemia linfoblástica aguda inmunofenotipo T.⁹

Clasificar a los pacientes en grupos de riesgo posterior a la presencia de la recaída es importante ya que se ha visto que existen diferencias con respecto a los resultados obtenidos en cuanto a supervivencia, entre distintos grupos, ameritando la optimización del tratamiento específico para cada riesgo y la identificación de factores pronósticos adicionales desde un inicio, encaminados a mejorar el pronóstico de este grupo de pacientes.

FISIOPATOLOGÍA DE LA RECAÍDA

La recaída en Leucemia se va a definir como el resurgimiento de las células blásticas después de haber logrado la remisión completa. Diversos estudios sugieren que la génesis de la recaída en leucemia va a diferir con respecto al tiempo de presentación a partir del diagnóstico; En el caso de recaídas tempranas, el origen se encuentra en la proliferación de un grupo de células clonales que no fue eliminado completamente por el tratamiento quimioterapéutico inicial, sugiriendo la presencia de un clon resistente al tratamiento, el cual puede resultar indetectable después de la terapia de inducción, manifestándose posteriormente como recurrencia de la enfermedad.

En el caso de las recaídas tardías, se piensa que estas pueden ser el resultado del nuevo desarrollo de una segunda leucemia a partir de un clon premaligno común. Esta teoría se fundamenta en estudios en pacientes con leucemia en recaída en donde se han demostrado secuencias de reordenamiento del gen TCR que cambiaron entre el diagnóstico inicial y la recaída en más de un 30% de los pacientes, sugiriendo que la recurrencia puede ser ocasionada

por una segunda clona en lugar de un resurgimiento del clon original. Sin embargo, esto no es exclusivo de todas las recaídas tardías, se ha evidenciado que estas también pueden compartir génesis con recaídas tempranas y esto se identifica en los casos de los pacientes con genes como TEL-AML1, en quienes una recaída tardía puede ser el resultado de un evento que se origina en una célula leucemia inactiva que alberga este gen de fusión que evadió la terapéutica inicial.

FACTORES ASOCIADOS A RECAÍDA

Se ha identificado múltiples factores pronóstico asociados a recaídas, el más importante es la temporalidad de la recaída en relación con el comienzo/fin del tratamiento inicial, siendo las recaídas tempranas las de peor pronóstico. Otros factores relevantes identificados son los sitios anatómicos de recaída, siendo de peor pronóstico las recaídas medulares aisladas.⁵

La mayoría de las recaídas ocurren dentro de los primeros 2 años posteriores al diagnóstico siendo que las recaídas para LLA de inmunofenotipo T las que se presentan de manera más temprana que aquellas de inmunofenotipo B.

Las recaídas a médula ósea son las más frecuentes, ya sea de manera aislada en un 65% de los casos o de manera combinada. Las recaídas testiculares aisladas representan de un 3.5-8% de los casos. La recaída aislada al Sistema Nervioso Central representa el 7.5-15% de los casos.⁶

FACTORES ÉTNICOS Y ALTERACIONES EPIGENÉTICAS ASOCIADAS.

En población mexicana se ha evidenciado que los casos de leucemia linfoblástica aguda predominantes con respecto a la asignación de riesgo son los de alto riesgo, en contraste con los países desarrollados en donde la leucemia linfoblástica aguda de riesgo estándar es la más frecuente. Las tasas de supervivencia obtenidas en nuestro país no superan el 60% y el número de recaídas que se presentan en pacientes mexicanos es mayor a lo reportado a nivel mundial.

De acuerdo a las estadísticas publicadas por Estados Unidos de América, alrededor del 50% de los niños hispanos con cáncer que forman parte de su población tienen leucemia; estos niños tienen características biológicas asociadas con una pobre respuesta al tratamiento y alto riesgo de mortalidad. Los niños hispanos tienen entre 1,2 y 1,7 más probabilidad de desarrollar Leucemia linfoblástica aguda y cuentan con una tasa de mortalidad un 40 % más alta en comparación con otras etnias.

En México, de igual manera a lo reportado en población hispana que habita en Estados Unidos, las estadísticas disponibles mencionan que el 50% de los casos de cáncer en niños de 0 a 18

años lo representan casos de leucemia linfoblástica aguda y que existe una tasa de mortalidad en niños mexicanos de 5,3/100.000/año, incrementada a lo comparado de manera internacional.⁷

En la población mexicana, estudios genéticos han podido identificar que existe menor incidencia de traslocaciones de pronóstico favorable como t(12;21)(ETV6::RUNX1), similar a la reportada en población hispana, la cual se ha asociado con la presencia de leucemia de riesgo estándar. También se ha reportado que la translocación (1, 19)(TCF3::PBX1), alteración citogenética actualmente identificada como de alto riesgo, es ligeramente más frecuente en mexicanos que en hispanos y se ha documentado que reordenamientos como P2RY8-CRLF2 e IGH-CRLF2 los cuales inducen la sobreexpresión del factor 2 similar al receptor de citoquinas (CRLF2), que a su vez están asociados con recaídas y mal pronóstico en pacientes con leucemia, se encuentran con mayor frecuencia en poblaciones hispanas.⁸

Otro factor por considerar son los polimorfismos de genes implicados en el metabolismo de quimioterapéuticos, los cuales afectan el pronóstico y cuya presentación difiere entre poblaciones. La tiopurina S-metiltransferasa (TPMT), enzima que se encuentra involucrada en la toxicidad y eficacia terapéutica de ciertos antimetabolitos y cuyo incremento en la actividad se acompaña de una respuesta clínica disminuida a estos agentes terapéuticos y por ende mayor riesgo de recaída, ha sido objeto de estudio; Un ejemplo de esto es la variante clave para la dosificación de tiopurina TPMT*3B rs1800460 la cual se ha reportado dos veces más frecuente en pacientes mestizos en comparación con nativos americanos y 10% más alta en pacientes mexicanos habitantes de California. De igual manera, polimorfismos NUD2T15*3 los cuales reducen la actividad enzimática, disminuyendo la tolerancia a tiopurinas se observaron con frecuencia de 1,3 veces más, en nativos y mestizos en comparación con caucásicos. Todo esto nos ha permitido conocer que las anomalías genéticas se encuentran incrementadas en nuestra población y los biomarcadores de buen pronóstico se encuentran disminuidos, apoyando el hecho de que en nuestra población hay un mayor número de casos de leucemia linfoblásticas agudas de alto riesgo y menores tasas de supervivencia en comparación con la estadística internacional.³

Conocer estos datos es fundamental ya que tener en cuenta la dirección de estos reordenamientos y el uso de posibles terapias dirigidas para tratar a estos grupos de pacientes podría mejorar la supervivencia global, remarcando la relevancia del conocimiento de estas características poblacionales y de su detección oportuna.

GENERALIDADES DE TRATAMIENTO

Dentro de las opciones terapéuticas que se proponen a los niños con primera recaída de LLA de precursores de células B y enfermedad mínima residual negativa se encuentra el continuar con un esquema de quimioterapia que se basa principalmente en diferentes combinaciones de los mismos agentes utilizados en la terapia de primera línea en varias dosis y esquemas, logrando la remisión en > 70 % de las recaídas tempranas y hasta en 96 % de las recaídas tardías.

Los estudios enfocados al tratamiento de una leucemia linfoblástica en recaída han demostrado una supervivencia libre de progresión y sobrevida global significativamente mayores en el grupo de pacientes en los que se utiliza mitoxantrona dentro del esqueleto de tratamiento durante la inducción; Esta mejoría se basa en una disminución en la progresión, en segundas recaídas y muertes relacionadas con la enfermedad. La supervivencia global a los 3 años que se ha reportado es del 69 % en el grupo de mitoxantrona, comparado con un 45 % en el de antraciclinas convencionales, apoyando el beneficio significativo del uso de mitoxantrona en niños con LLA recidivante.¹⁰

Pacientes pediátricos con segunda o tercera recaída tienen resultados aún peores, logrando una tercera remisión sólo en 27% de los casos. Es importante tener en cuenta que la mayoría de las recaídas serán tempranas y que, basados en su fisiopatología, el origen puede surgir de un clon quimio resistente, sugiriendo que estas células latentes inactivas son menos sensibles a las drogas citotóxicas y se esconden en nichos donde el microambiente confiere protección frente a la quimioterapia, por lo que es necesario emplear nuevos anti leucémicos como parte del tratamiento de segunda línea.¹¹

PAPEL DEL TRASPLANTE DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS

El trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas desempeña un papel curativo importante; se usa frecuentemente después de la recaída, en cifras reportadas de hasta en ≥ 50% de los pacientes que logran una segunda remisión. Los protocolos de recaída más recientes han integrado la evaluación de la enfermedad con mínima residual dentro de los criterios para estratificación de tratamiento e indicación a TCPH.

Actualmente, de acuerdo con las recomendaciones, el trasplante se debe ofrecer a cualquier niño con recaída muy temprana independientemente de la localización o a aquellos con persistencia de mínima residual positiva al final de la inducción y todos aquellos que se encuentran en el grupo de alto riesgo posterior a la recaída.

Un análisis retrospectivo comprendido en un periodo de 1990 hasta 2010, de niños italianos tratados con trasplante de células progenitoras hematopoyéticas posterior a presentar una recaída temprana extramedular aislada mostró mejoría en las tasas de supervivencia a 10 años, superando las tasas históricas reportadas de 20-30 % con tratamiento combinado de quimioterapia y radioterapia, obteniendo supervivencia de 52% gracias al empleo de Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. Los pacientes con recaída tardía a médula ósea de LLA-B tienen buenas tasas de remisión, sin embargo, supervivencia que no supera el 50 al 60 %.⁴

INMUNOTERAPIA Y TERAPIA BLANCO EN RECAÍDA DE LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA

Con el desarrollo de la inmunoterapia y la terapia molecular dirigida, así como la secuenciación genómica, actualmente uno de los principales objetivos del tratamiento en leucemia linfoblástica aguda lo representa reducir la toxicidad asociada al tratamiento, sin sacrificar tasas de supervivencia.

Uno de los fármacos que entran dentro de esta categoría es el Blinatumomab, anticuerpo monoclonal biespecífico que permite que las células T CD3 positivas reconozcan y eliminen las células de LLA B positivas para CD19; Su uso ha permitido lograr la remisión entre pacientes refractarios y recidivantes con marcadamente menores toxicidades.

La terapia con células T modificadas con receptor de antígeno quimérico (CAR-T) es una táctica prometedora para tratar las neoplasias malignas de linaje B. La eficacia de esta terapia y la tasa de remisión y la tasa de recurrencia acumulada después del tratamiento fueron 81% y 36%, respectivamente, comprobando que son una eficaz terapia de rescate para pacientes que han experimentado una recaída o que son refractarios a las terapias dirigidas contra CD19.

Los inhibidores de la tirosina cinasa (TKI) como imatinib, dasatinib, nilotinib y ponatinib, se han utilizado con quimioterapia estándar en pacientes con BCR/ABL1-positivo. Inhibidores de JAK 2 como Ruxolitinib comenzaron a probarse en ensayos clínicos para pacientes con mutaciones activadoras de JAK-STAT, sin embargo, su uso se limita a menos del 10 % de los pacientes con LLA.

Otros fármacos utilizados son los inhibidores de proteasoma, los cuales funcionan sinérgicamente con la quimioterapia, ejemplos de este grupo lo representa el Bortezomib, el cual

ha demostrado que, en combinación con vincristina, dexametasona, pegaspargasa y doxorubicina, ha tenido una tasa de respuesta global del 73%.

Hasta la fecha y pese a múltiples avances en el tratamiento de la leucemia como lo representan el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, el uso de inmunoterapia (blinatumomab, inotuzumab) y el desarrollo de células Car-T, aún no existe un tratamiento estandarizado para el manejo de pacientes con Leucemia Linfoblástica aguda en recaída. Es importante de manera rutinaria estudiar las posibles alteraciones genéticas somáticas al momento de una recaída ya que su presencia modifica el riesgo del paciente e influye en el tipo de tratamiento por administrar, como lo representa por ejemplo, el detectar el gen de fusión BCR-ABL que obliga a adicionar a nuestra terapia de reinducción a algún inhibidor de la tirosina cinasa o la detección de una fusión TCF3-HLF que es considerada de alto riesgo y que nos obliga a considerar un trasplante de células progenitoras hematopoyéticas o el uso de células CAR-T desde que se inicia el tratamiento.

SUPERVIVENCIA

En México el cáncer representa la segunda causa de mortalidad en niños de 4 a 15 años de edad y en países desarrollados, la incidencia de cáncer es inversamente proporcional a la mortalidad como resultado de los diagnósticos y tratamientos oportunos. Tres cuartas partes de las muertes ocasionadas por el cáncer infantil en el mundo ocurren en países de recursos limitados. Hay una diferencia de más del 40% en la supervivencia global en cáncer infantil entre países de recursos elevados en comparación con los de bajos recursos, y esto es multifactorial y como consecuencia de la falta de campañas de salud pública acerca de cáncer infantil, la falta de capacitación de los médicos y la deficiencia que existe aún en hospitales de tercer nivel en cuanto a insumos y medicamentos.

En los pacientes con LLA-T, catalogado como de alto riesgo para cualquiera de los grupos colaborativos, la supervivencia global reportada posterior a una recaída es menor del 25% y el trasplante de células progenitoras representa la mejor opción una vez que se logra la segunda remisión.

En pacientes catalogados en el grupo de riesgo intermedio, ensayos internacionales han reportado tasas de supervivencia libre de enfermedad de aproximadamente 40%. Las tasas de supervivencia a largo plazo para las recaídas de B-ALL temprana de médula (15 % - 30 %) y B-ALL temprana de IEM (30 % -50 %) son muy bajas y, en general, se considera que el HSCT brinda la mejor oportunidad de curación.

En nuestro país, el seguro Popular otorgó financiamiento para la cobertura de salud a la población sin seguridad social (aproximadamente 57% de la población mexicana) en un periodo comprendido entre 2004 y 2019. Esto incrementó el acceso a la salud para tratamientos de leucemia linfoblástica aguda, asegurando en conjunto con la seguridad social, la cobertura para tratamiento de aproximadamente el 95% de los pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda, sin embargo, contrario a la creencia de que el incremento en el financiamiento resultaría en mejoras en la atención y por ende en supervivencia, existen estudios que demuestran que no hay evidencia de incremento en la supervivencia a lo largo de este tiempo. Otra de las causas a las que se atribuyen estos resultados la representan estudios en donde se ha detectado retraso en el diagnóstico de patologías oncológicas y un tiempo para el inicio del tratamiento casi dos veces mayor de lo reportado en los países de altos ingresos, lo cual de igual manera impacta directamente en la enfermedad y es un factor importante para tener en consideración al momento de abordar toda esta problemática.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La leucemia linfoblástica aguda representa la primer causa de cáncer infantil, con tasas de supervivencia de hasta 80-85% gracias a los tratamientos actualmente disponibles; Sin embargo, la recaída representa la causa más común de fallo en el tratamiento, presentándose hasta en un 15-20%, disminuyendo drásticamente la supervivencia global posterior a este evento a menos del 25% , esto acorde a lo reportado en la literatura mundial. Hasta la fecha no existe un tratamiento estandarizado y hay muy poca evidencia con respecto a las características al momento de la recaída, los factores asociados y los resultados de supervivencia obtenidos en pacientes pediátricos con Leucemia linfoblástica aguda en nuestro país y esto, aunado a la variabilidad en la selección de los protocolos de tratamiento utilizados a nivel institucional, ha hecho complicado evaluar los datos, por lo que, realizar un análisis retrospectivo de dicha información, nos permitirá conocer los resultados obtenidos en cuanto a supervivencia para determinar las características de la enfermedad que influyen en el pronóstico al momento de la recaída y la terapéutica que se observó , incrementa las posibilidades de una segunda remisión sostenida.

3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la supervivencia obtenida con esquemas de tratamiento de segunda línea en pacientes pediátricos con Leucemia Linfoblástica aguda en recaída en el Instituto Nacional de Pediatría?

4. JUSTIFICACIÓN

En la población mexicana, estudios acerca de la frecuencia de presentación, las características clínicas propias de los pacientes, o las líneas de tratamiento empleadas en pacientes en recaída de Leucemia Linfoblástica aguda es escasa. Los resultados en cuanto a supervivencia obtenidos con segundas líneas de tratamiento son prácticamente inexistentes, por lo que determinar los factores clínicos que influyen como predictores de un mayor riesgo de muerte posterior a una recaída, la terapéutica utilizada y los resultados obtenidos con dichos tratamientos en uno de los centros de referencia más importantes del país, podrá sentar bases para futuras investigaciones encaminadas a mejorar el desenlace terapéutico de esta población.

5. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Identificar las líneas de tratamiento utilizadas y los resultados obtenidos en cuanto a supervivencia en pacientes pediátricos con recaída de Leucemia linfoblástica aguda, tratados en los servicios de Oncología y Hematología del Instituto Nacional de pediatría en el periodo comprendido diciembre del 2011 a febrero del 2023, con la finalidad de mejorar el desenlace terapéutico de esta población.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar las características clínicas al momento del diagnóstico inicial (edad, género y carga leucocitaria) que vuelven al paciente propenso a presentar recaída.
- Establecer las alteraciones genéticas o moleculares más frecuentemente identificadas en pacientes con Leucemia linfoblástica aguda en recaída.
- Describir inmunofenotipo de leucemia linfoblástica aguda mayormente asociado a la presencia de recaídas.
- Identificar el estado de la enfermedad en sistema nervioso central de acuerdo con el resultado de la punción lumbar al momento del diagnóstico y describir cuántas de ellas fueron traumáticas.
- Determinar el recuento plaquetario al momento del diagnóstico para valorar la relación entre trombocitopenia y punción lumbar traumática inicial.
- Establecer la temporalidad desde el inicio de la sintomatología hasta el diagnóstico de la enfermedad como indicador de retraso en el tratamiento de la enfermedad.

- Valorar la respuesta al tratamiento de segunda línea con la determinación de enfermedad mínima residual al final de la inducción.
- Establecer el número de casos en los cuales se utilizó trasplante de células progenitoras hematopoyéticas posterior a una segunda remisión.
- Describir la diferencia en cuanto a supervivencia en función del protocolo de tratamiento de segunda línea utilizado.

6. MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

Diseño de tipo observacional, retrospectivo, longitudinal y analítico.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Se incluyeron todos expedientes clínicos de pacientes del Instituto Nacional de Pediatría que eran menores de 18 años de edad al momento del diagnóstico, contaban con un diagnóstico confirmado de Leucemia Linfoblástica Aguda en recaída y habían sido tratados por el servicio de Oncología o Hematología en un periodo comprendido de Enero del 2010 a Diciembre del 2022

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Se excluyeron los pacientes que habían cumplido 18 años o presentaban una edad mayor a ésta al momento de la recaída, que cambiaron de centro hospitalario durante o posterior a la recaída, así como aquellos que fallecieron por causas ajenas a la enfermedad o al tratamiento.

7. DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES

Nombre de la Variable	Definición Conceptual	Tipo de Variable	Medición de la Variable
Sexo	Condición de un organismo que distingue en mujer y hombre en los seres humanos.	1; N	1: Masculino 2: Femenino

Edad al diagnóstico	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el diagnóstico de la enfermedad	Ordinal	Meses
Inmunofenotipo	Expresión de proteínas de membrana en los linfoblastos.	Cualitativa nominal	1:B 2:T 3:Mixto
Cuenta leucocitaria al diagnóstico	Recuento elevado de glóbulos blancos al momento del primer diagnóstico.	Cuantitativa discreta	1: < 50 000 2: > 50 000 -100 000 3:> 100 000
Categoría de riesgo asignada al diagnóstico	Clasificación de riesgo de recaída que se asigna a los pacientes de acuerdo a distintos factores tanto clínicos, bioquímicos y moleculares al momento del diagnóstico de leucemia de acuerdo a los criterios del National Comprehensive Cancer Network 2021.	Cualitativa nominal	1: Riesgo estándar 2: Alto riesgo 3: Muy alto riesgo
Estado del SNC al diagnóstico	Evaluación de la presencia de blastos	Cualitativa dicotómica	1: SNC 1 2: SNC 2 3: SNC 3

Involucro testicular al diagnóstico.	Presencia clínica o por ultrasonido de enfermedad a nivel testicular.	Cualitativa dicotómica	1: SI 2: NO
Resultado RT-PCR al diagnóstico	Resultado mediante reacción en cadena de polimerasa con transcriptasa inversa que evalúa alteraciones moleculares en las células leucémicas al primer diagnóstico.	Cualitativa nominal	1: Negativa 2: Ph+ 3: TCF3+ 4: MLL - r+ 5: CRLF 2A 6: Fallo en el estudio 7. No solicitada
Tratamiento de primera línea	Protocolo que se utilizó con la finalidad de llevar al paciente a remisión y por tanto curación de la enfermedad.	Cualitativa nominal	1: SJ XIII-B 2: SJ XV 3: BFM 90 4: BFM 2017
Edad al diagnóstico de recaída	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el diagnóstico de la recaída de la enfermedad.	Cuantitativa discreta	1:<10 2:10-15 años. 3:>15 años
Tipo de recaída	Clasificación de acuerdo al tiempo transcurrido desde la primera remisión hasta la recaída de la enfermedad de acuerdo a los criterios de BFM.	Ordinal	1:Muy temprana 2: Temprana 3: Tardía

Sitio de recaída	Lugar anatómico en donde se identifica la presencia de enfermedad leucémica.	Cualitativa nominal	1: Médula ósea aislada 2: Médula ósea + extramedular 3: Sistema nervioso central aislada 4: Testicular aislada
Tratamiento de segunda línea	Protocolo que se utilizó con la finalidad de llevar al paciente a una segunda remisión y por tanto curación de la enfermedad.	Cualitativa nominal	1: Mex-Res 2: POG 9412 3: IDAFLAG
Número de recaída	Número de veces que posterior a haber presentado remisión, el paciente volvió a tener manifestaciones de enfermedad.	Cualitativa nominal	1: Primera 2: Segunda 3: Tercera
Resultado RT-PCR al momento de la recaída	Resultado mediante reacción en cadena de polimerasa con transcriptasa inversa que evalúa alteraciones moleculares en las células leucémicas posterior a la recaída de la enfermedad.	Cualitativa nominal	1: Negativa 2: Ph+ 3: TCF3+ 4: MLL - r+ 5: CRLF 2A 6: Fallo en el estudio 7. No solicitada

Enfermedad mínima residual (EMR) al final de la inducción	Presencia de células leucémicas detectables dentro de la médula ósea mediante PCR posterior a la inducción de la recaída.	Cualitativa nominal	1: Positiva 2: Negativa 3: No valorable
Enfermedad mínima residual (EMR) al final de la consolidación	Presencia de células leucémicas detectables dentro de la médula ósea mediante PCR posterior a la consolidación de la recaída.	Cualitativa nominal	1: Positiva 2: Negativa 3: No valorable
Supervivencia global	Tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta la última consulta y/o muerte.	Cuantitativa continua	Meses
Supervivencia libre de enfermedad	Tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta la recaída o muerte por enfermedad.	Cuantitativa continua	Meses
Evolución	Desenlace de la enfermedad posterior a la recaída	Cualitativa nominal	1: Vivo sin enfermedad 2: Vivo con enfermedad 3: Muerto 4: Abandono de tratamiento

Indicación de Trasplante de de células progenitoras hematopoyéticas.	Si acorde a lo descrito en la literatura, el paciente presentaba indicación de trasplante desde el momento de la recaída	Cualitativa dicotómica	1: SI 2: NO
Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.	Presencia de trasplante de células progenitoras como parte de la terapéutica utilizada posterior a la recaída.	Cualitativa dicotómica	1: SI 2: NO
Tipo de trasplante	En caso de haber recibido trasplante, describir el origen de las células madre	Cualitativa nominal	1: Autólogo 2: Alogénico

TAMAÑO DE LA MUESTRA:

Se realizó un muestreo de todos los expedientes de pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda en edad pediátrica (0-18 años) que fueron atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría en el servicio de Hematología y Oncología en un periodo comprendido del 01 de diciembre del 2011 al 28 de Febrero del 2023.

Acorde a los datos obtenidos por Archivo clínico del Instituto Nacional de pediatría, utilizando como objetivo de búsqueda todos los expedientes en los que se capturó por primera vez como nuevo diagnóstico el código C910 como parte del CIE-10, correspondiente a Leucemia Linfoblástica aguda, en el periodo previamente mencionado se realizó nuevo diagnóstico en 1228 pacientes. Se realizó el cálculo del tamaño de la muestra partiendo de dicha población, eligiendo nivel de confianza del 95%, margen de error del 5%. Se utilizo la fórmula: Tamaño de Muestra = $Z^2 * (p) * (1-p) / c^2$, la cual nos arrojó como resultado un tamaño de muestra: n=294 pacientes.

8. ANÁLISIS / PLAN ESTADÍSTICO:

En una primera fase se capturaron los datos recopilados en el programa Excel los cuales posteriormente fueron exportados al programa estadístico SPSS versión 21 a través del cual se realizó el análisis de la información. Los resultados del estudio se presentan en cuadros y gráficos.

Se realizó un análisis descriptivo de las variables para conocer la frecuencia y los porcentajes. A las variables cuantitativas continuas tales como: edad al diagnóstico, tiempo transcurrido entre la remisión y la recaída, tiempo total de seguimiento, se realizará en primer lugar una prueba de Kolmogorov-Smirnov para ajuste a una distribución normal y en caso de normalidad se obtendrán medias de tendencia central, porcentajes, moda y desviaciones estándar, valores máximos y mínimos; si la variable resulta con una distribución anormal se obtendrán medianas y rangos intercuartiles.

De las variables cualitativas, tales como: sexo, procedencia, presencia de translocaciones, factores de riesgo, inmunofenotipo al diagnóstico y en la recaída, sitio de recaída, tipo de recaída, riesgo al diagnóstico de la recaída, tratamiento de primera línea, tiempo de evolución, tratamiento para la recaída, respuesta a la inducción, muerte en la inducción, uso de terapia inmunológica, uso de terapias blanco, indicación de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, tipo de trasplante, evolución después de la recaída y eventos de muerte; se obtuvieron frecuencias absolutas y porcentajes.

Para conocer qué variables tienen impacto en la variable de desenlace (supervivencia global y libre de eventos) se realizará un análisis de regresión logística. Se realizarán curvas de supervivencia para supervivencia global y libre de enfermedad mediante el método de Kaplan Meller y se ajustarán de acuerdo con los factores de riesgo mediante el método de log-rank considerándose estadísticamente significativo, los valores con una $p \leq 0.05$.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Las actividades realizadas durante el estudio fueron de carácter observacional y no implican la realización de procesos experimentales. El protocolo del presente estudio se basó en la búsqueda y recopilación de información.

9. RESULTADOS

La información se recopiló de expedientes clínicos de pacientes del Instituto Nacional de Pediatría, con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda en Recaída, pertenecientes a los servicios de Hematología y Oncología en un periodo de diciembre del 2011 a febrero del 2023.

Servicio		
	Frecuencia	Porcentaje
HEMATOLOGIA	102	60.4
ONCOLOGIA	67 ^a	39.6
Total	169	100.0

Tabla 1: Pacientes correspondientes al servicio de oncología y hematología

El número total de pacientes incluidos en el estudio fue de 169; 102 pacientes (60.4%) pertenecían al servicio de Hematología y 67 (39.6%) al servicio de Oncología. En cuanto al sexo, 103 (60.9%) eran pacientes masculinos y 66 (39.1%) del género femenino.

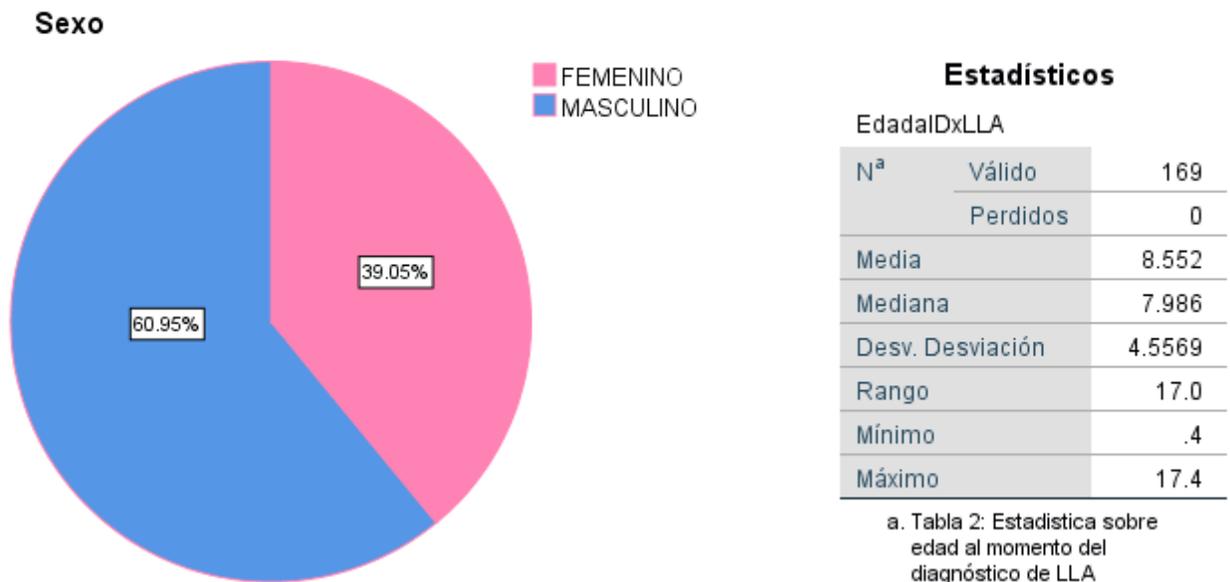


Gráfico 1: Distribución de pacientes con diagnóstico de Leucemia Aguda Linfoblástica por sexo.

La edad de los pacientes al momento del diagnóstico inicial de leucemia aguda linfoblástica fue variable, con una edad mínima de diagnóstico de 4 meses y una edad máxima de 17 años 4 meses, con una media de edad al diagnóstico de 8 años 5 meses. Se clasificó a los pacientes en 3 grupos de edad con la finalidad de establecer la asignación de riesgo. Estos tres grupos fueron

pacientes menores de un año de edad en donde se incluyeron únicamente 4 pacientes (2.4%); 100 niños entre 1 y 10 años de edad (58.9%) y 65 niños (38.7%) mayores de 10 años de edad al momento del diagnóstico.

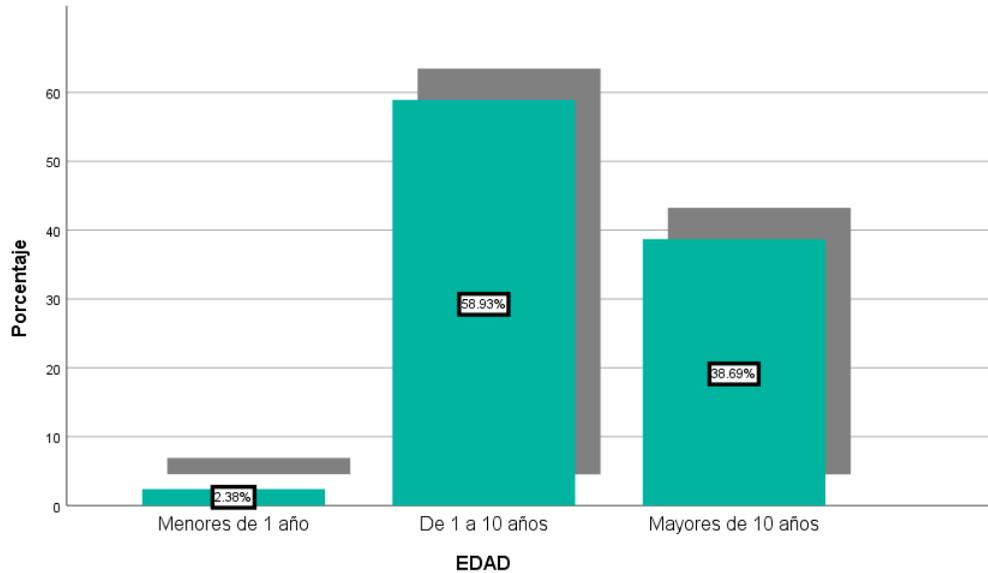


Gráfico 2: Grupo de edades de los pacientes al momento del diagnóstico de Leucemia Aguda Linfoblástica basados en la clasificación para la asignación de riesgo.

Se clasificó a los pacientes con respecto al resultado de su inmunofenotipo al momento del diagnóstico de leucemia y se observó que, del total de 169 pacientes, 151 correspondían a leucemia de precursores B y 18 pacientes (10.7%) fueron de inmunofenotipo T.

Inmunofenotipo

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
PRE B	151	89.3	89.3 ^a
T	18	10.7	10.7
Total	169	100.0	100.0

a. Tabla 3: Inmunofenotipo de Leucemia Linfoblástica Aguda al momento del diagnóstico.

Se tomó en cuenta la cuenta leucocitaria al momento del diagnóstico y se agruparon a los pacientes en 3 rubros: 108 pacientes (63.9%) con cuenta leucocitaria menor a 50 mil en la

biometría hemática inicial, 17 pacientes (10.1%) con cuenta leucocitaria entre 50-100 mil y 44 pacientes (26%) con cuenta leucocitaria mayor a 100 mil.

Cuenta Leucocitaria al Diagnóstico

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
<50 MIL	108	63.9	63.9
50-100 MIL	17	10.1 ^a	10.1
>50 MIL	44	26.0	26.0
Total	169	100.0	100.0

a. Tabla 4: Grupos asignados con respecto a la cuenta leucocitaria al momento del diagnóstico de Leucemia Aguda Linfoblástica.

Se estableció el compromiso del Sistema nervioso Central al momento del diagnóstico, basados en la clasificación del Instituto Nacional de Cáncer (NCI), encontrando que 150 pacientes (88.8%) correspondían a un SNC 1, 4 de ellos (2.4%) tenían una categoría de SNC 2 y 15 de los 169 pacientes (8.9%) presentaban infiltración al Sistema Nervioso Central al diagnóstico, sinónimo de SNC 3.

Otro parámetro a considerar fue la cifra plaquetaria inicial para valorar su relación como factor de riesgo de infiltración a Sistema Nervioso Central a consecuencia de una punción lumbar traumática al momento del diagnóstico y se establecieron 3 grupos; Pacientes con cifras plaquetarias menores de 20 mil al diagnóstico eran 34.3% de los pacientes (58 casos), cifras plaquetarias entre 20 mil y 99 mil fueron 77 pacientes (45.6%) y se obtuvieron en el grupo de más de 100 mil plaquetas al momento del diagnóstico 34 casos (20.1%).

Al tratarse de un sitio santuario, se evaluó la presencia de compromiso testicular desde el momento del diagnóstico de leucemia aguda linfoblástica, de los 105 pacientes del género masculino, únicamente 4 de ellos (2.4%) contaron con infiltración a nivel testicular desde el diagnóstico de la enfermedad.

Estado de SNC

	Frecuencia ^b	Porcentaje
SNC1	150	88.8
SNC2	4	2.4
SNC3	15	8.9
Total	169	100.0

b. Tabla 5: Estado del Sistema Nervioso Central al momento del diagnóstico de Leucemia Aguda Linfoblástica.

Cuenta plaquetaria

	Frecuencia	Porcentaje
^a <20 MIL ^a	58 ^a	34.3 ^a
20-50 MIL ^a	77 ^a	45.6 ^a
> 100 MIL ^a	34 ^a	20.1 ^a
Total ^a	169 ^a	100.0 ^a

a. Tabla 6: Cuenta plaquetaria en biometría hemática al momento del diagnóstico de Leucemia Aguda Linfoblástica.

Se clasificó a los pacientes basados en el riesgo asignado al diagnóstico de la Leucemia Aguda Linfoblástica encontrando que, de los 169 pacientes, la mayoría pertenecían a la categoría de alto riesgo (130 pacientes correspondiente a 76.9%), 5 pacientes (3%) se clasificaron como de muy alto riesgo y 34 pacientes (20.1%), fueron asignados al riesgo estándar.

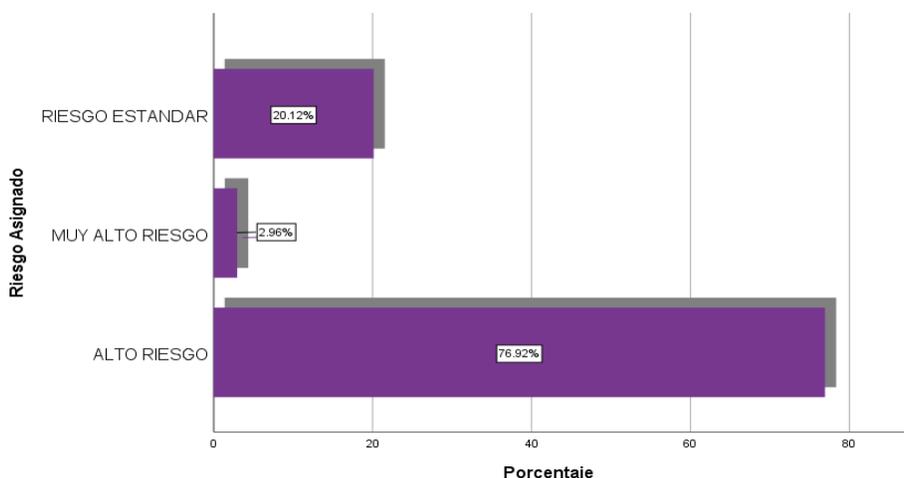
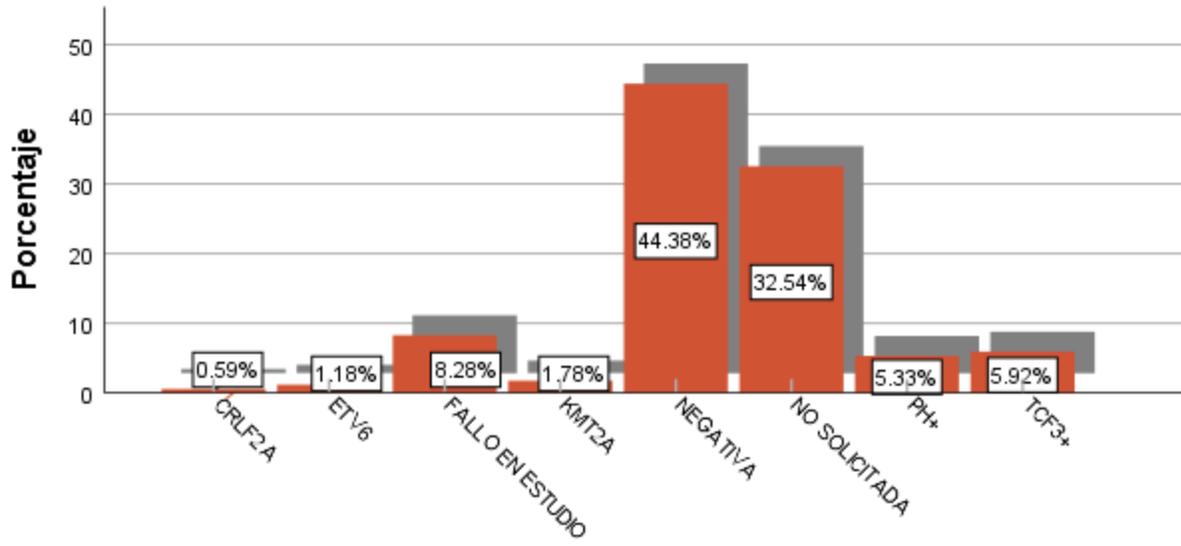


Gráfico 3: Distribución de pacientes con respecto al riesgo asignado al momento del diagnóstico de Leucemia Aguda Linfoblástica.

Se tomó en cuenta la RT-PCR en busca de translocaciones asociadas a leucemia aguda linfoblástica solicitada al momento del diagnóstico inicial y se encontró que de los 169 pacientes, 75 de ellos (44.4%) presentaron un resultado negativo, en 55 (32.5%) no se solicitó el estudio de manera inicial y 14 de ellos (8.3%) tuvieron algún error técnico al momento de la toma de la muestra que llevó a un fallo en el estudio. De los resultados positivos se encontraron: 10 pacientes con translocación (1;19) correspondiente a TCF3-PBX1, 9 pacientes (5.3%) presentaron t(9;22) con gen de fusión BCR-ABL correspondiente al Cromosoma Philadelphia, 3 pacientes (1.8%) presentaron el gen KMT2A, en 2 pacientes (1.2%) se detectó el rearreglo ETV6/RUNX1 y en 1 paciente alteración en CRLF2A.



RT PCR al diagnóstico de LLA

Gráfico 4: Resultados de RT-PCR al momento del diagnóstico de Leucemia Aguda Linfoblástica.

En cuanto a la terapéutica de tratamiento empleada como primera línea en los pacientes con Leucemia Linfoblástica aguda, en 93 de nuestros 169 pacientes (55%) no se especificaba cual era el protocolo utilizado como parte del tratamiento, en 30 pacientes se utilizó el protocolo San Judas Total Therapy XIIIB (17.8%), en 23 pacientes (13.6%) se empleó el protocolo de Berlin Frankfurt Munster (BFM) 90, en 18 (10.7%) se utilizó San Judas Total Therapy XV, en 2 pacientes (1.2%) el protocolo BFM 2017 y en 1 paciente (0.6%) se utilizó Interfant 06, IDAFLAG y el protocolo de Dana Farber 91-01 respectivamente.

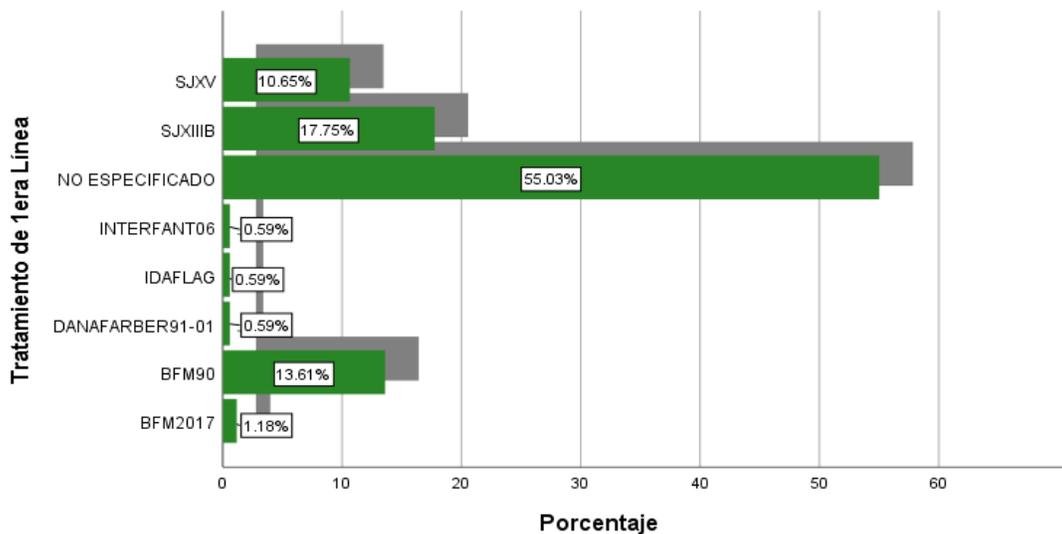


Gráfico 5: Tratamiento de primera línea empleado en el manejo de Leucemia Aguda Linfoblástica en el Instituto Nacional de Pediatría.

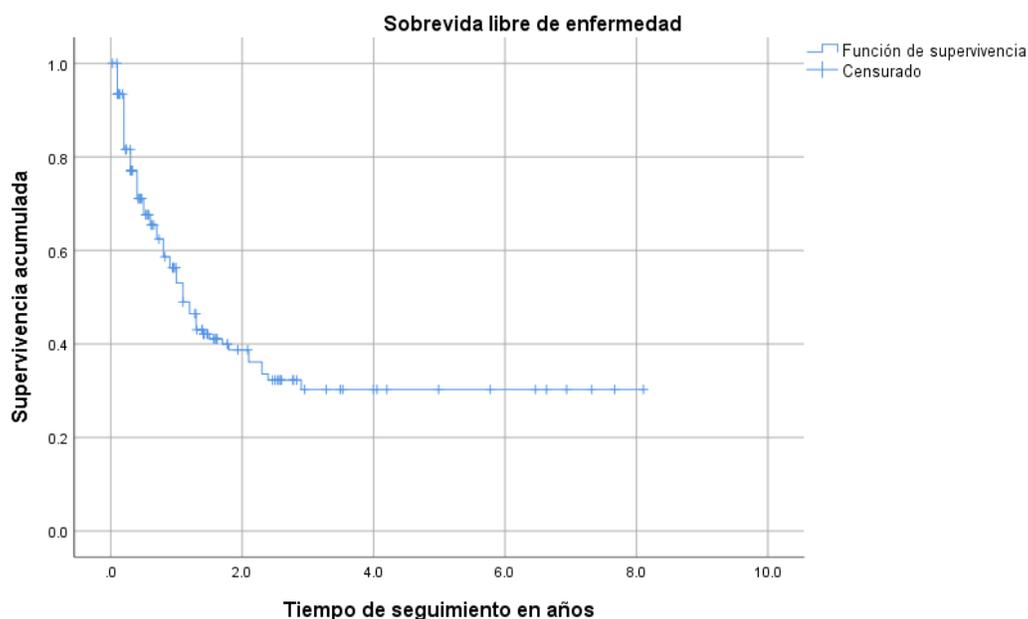
La media de tiempo de seguimiento de supervivencia libre de enfermedad a partir de la primera remisión y hasta la recaída fue mayor en pacientes pre B con 3.03 años (DE 0.3) en comparación con el inmunofenotipo T con un tiempo medio de 1.9 años (DE 0.48), lo cual es posible evidenciar en la siguiente tabla.

Medias y medianas para el tiempo de supervivencia

Inmunofenotipo al Diagnóstico de Leucemia	Estimación	Desv. Error	Media ^a		Estimación	Desv. Error	Mediana	
			Intervalo de confianza de 95 %				Intervalo de confianza de 95 %	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
PRE B	3.030	.335	2.374	3.687	1.100	.133	.840	1.360
T	1.940	.480	.998	2.882	1.100	.869	.000	2.804
Global	3.048	.321	2.419	3.678	1.100	.128	.850	1.350

a. La estimación está limitada al tiempo de supervivencia más largo, si está censurado.

En el gráfico a continuación, se muestra la curva de sobrevida libre de enfermedad en pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda en recaída en el Instituto Nacional de Pediatría en donde podemos apreciar que al año de seguimiento, dentro de nuestra Institución, tenemos una sobrevida del 56%, la cual a los 3 años de edad se reduce a 30% y se mantiene hasta los 8 años de seguimiento.



Se estudió cual había sido la evolución de la enfermedad que habían tenido los pacientes, encontrando que de los 169 pacientes incluidos en nuestro estudio, 92 (54.4%) habían fallecido por complicaciones secundarias a la enfermedad, 36 pacientes (21.3%) habían abandonado

tratamiento y se había perdido el seguimiento desconociendo su estado actual, 21 pacientes (12.4%) continuaban vivos sin enfermedad y 20 pacientes vivos aun con enfermedad (11.8%).

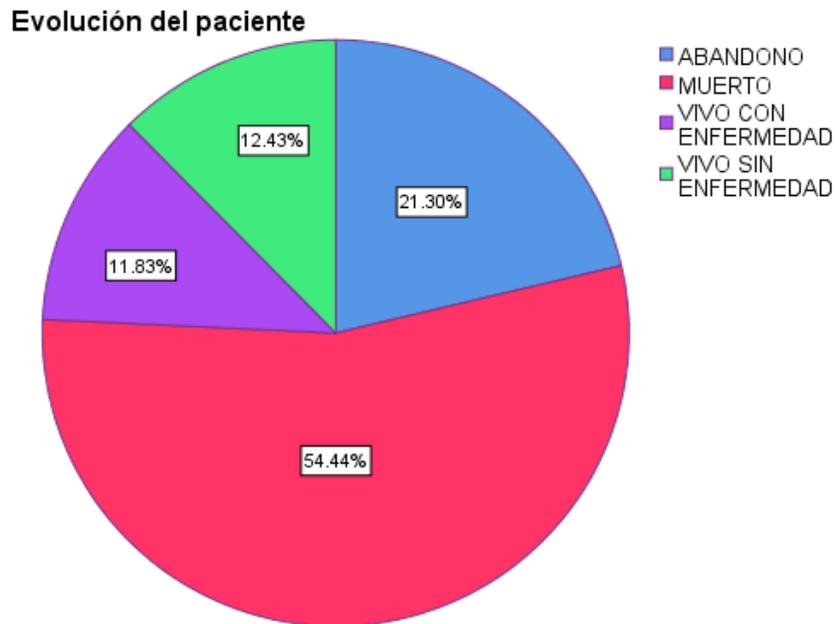
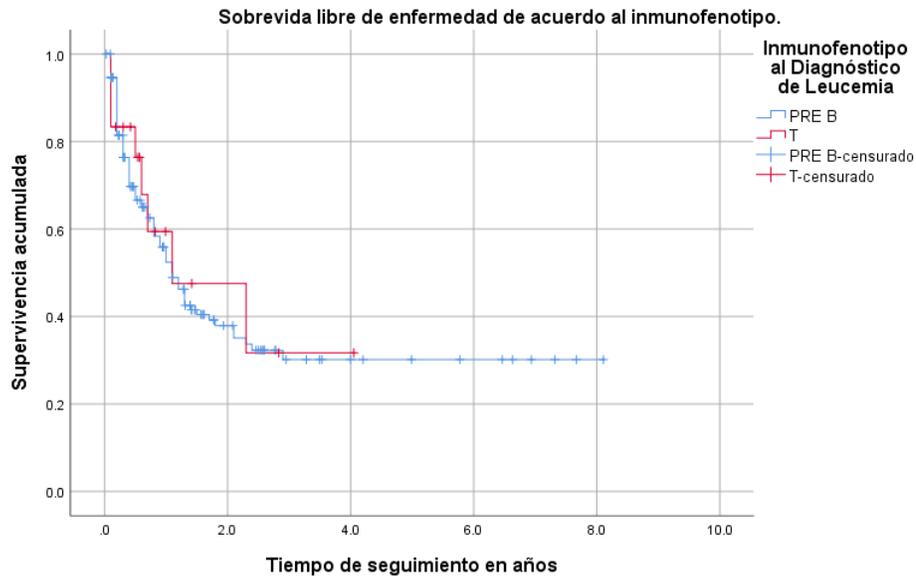


Gráfico 8: Evolución actual de los pacientes con diagnóstico de recaída de Leucemia Linfoblástica Aguda.

Se analizó la mortalidad asociada al inmunofenotipo de los 92 pacientes que fallecieron. Del 100% de pacientes con inmunofenotipo Pre B, que eran un total de 151 pacientes, 84, que representan el 44.4%, fallecieron. En el caso del inmunofenotipo T, del 100% de los pacientes, que eran 18 pacientes, 8 de ellos (55%) fallecieron, apreciando una mortalidad mayor en este último grupo de pacientes.

Mortalidad asociada a Inmunofenotipo

Inmunofenotipo al Diagnóstico de Leucemia	N total	N de eventos	Censurado	
			N	Porcentaje
PRE B	151	84	67	44.4%
T	18	8	10	55.6%
Global	169	92	77	45.6%



En el gráfico previo es posible observar la curva de sobrevida libre de enfermedad acorde al inmunofenotipo, teniendo en cuenta que para ambos inmunofenotipos los resultados son similares. Al año del diagnóstico en ambos se obtuvo un 60% de supervivencia, a los 3 años disminuye en ambos casos a 30%, sin embargo el tiempo de seguimiento difiere, siendo posible en pacientes de inmunofenotipo T únicamente hasta los 4 años y en pacientes Pre -B hasta los 8 años posterior al diagnóstico de la recaída. La sobrevida global con respecto al inmunofenotipo no tuvo significancia estadística.

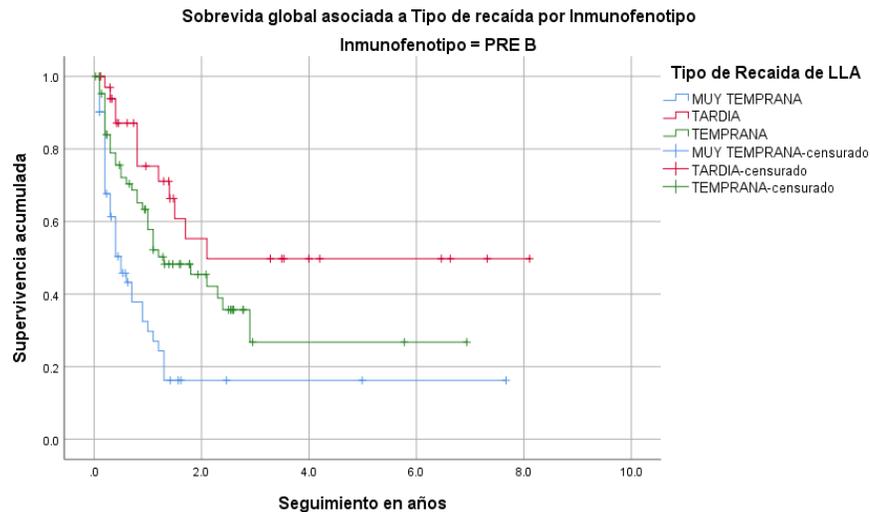
Posterior a la recaída, se clasificó a los pacientes en tres grupos con respecto a la temporalidad de esta; 63 pacientes (37.3%) presentaron una recaída muy temprana, 70 (41.4%) una recaída temprana y 36 (21.3%) una recaída tardía.

Tipo de Recaída.

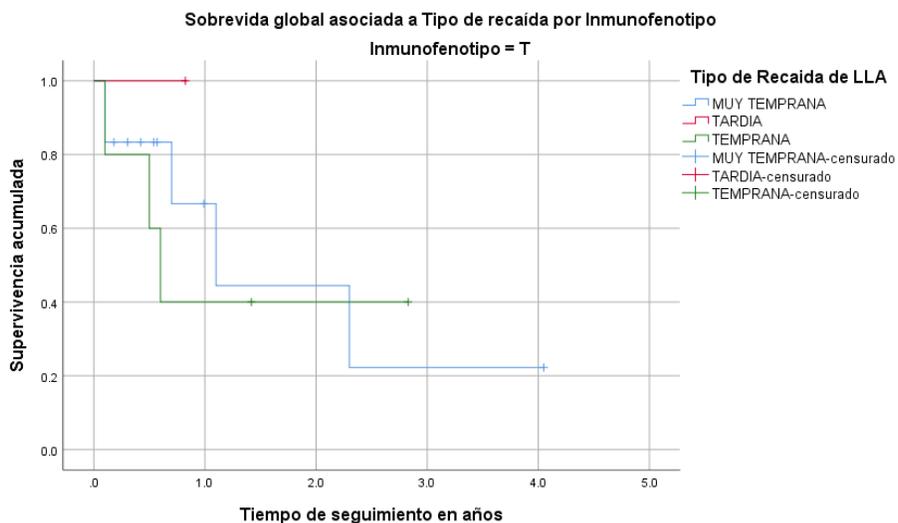
	Frecuencia	Porcentaje
MUY TEMPRANA	63	37.3
TARDIA	36	21.3
TEMPRANA	70	41.4
Total	169	100.0

A continuación, se determinó la sobrevida global asociada a la temporalidad de la recaída, en dos subgrupos, clasificados por inmunofenotipo. En el caso del inmunofenotipo Pre- B es posible observar que al año de seguimiento, la supervivencia para los pacientes con recaída muy temprana fue de 22%, en el caso de la recaída temprana fue del 50% y en recaídas tardías se

obtuvo un 76%. A los 3 años de seguimiento en el caso de las recaídas muy tempranas, la curva mostró una disminución a 18% la cual se mantuvo hasta casi 8 años de seguimiento. Para las recaídas tempranas, esta disminución en la curva a tres años fue de 28%, manteniéndose hasta casi 7 años de seguimiento. En el caso de las recaídas tardías, la disminución a tres años fue del 50%, manteniendo dicho valor hasta más de 8 años de seguimiento.



En el caso del inmunofenotipo T, el tiempo de seguimiento fue menor, para el caso de las recaídas tardías, no se logró seguimiento por más de un año. En el caso de las recaídas muy tempranas, al año obtuvimos supervivencia de 68%, misma que disminuye a tres años a 22% y se mantiene hasta los 4 años de seguimiento. En el caso de las recaídas tempranas, al año de seguimiento se obtuvo una supervivencia de 40%, misma que se mantiene hasta casi tres años de seguimiento. La sobrevida asociada al inmunofenotipo no tuvo significancia estadística.



Se consideró el sitio en donde se había diagnosticado la recaída, obteniendo que, de los 169 pacientes, 109 (64.5%) tuvieron una recaída medular aislada, 29 (17.2%) una recaída medular combinada, 24 (14.2%) una recaída aislada a Sistema Nervioso Central, 3 (1.8%) aislada testicular, 2 (1.2%) combinada a Sistema Nervioso Central y Testículo y 2 extramedular en otros sitios. Al realizar un análisis cruzado del sitio de recaída en comparación con la evolución del paciente se encontró que, de los 109 pacientes con recaída medular, únicamente 8 seguían vivos sin enfermedad y 10 vivos aún en tratamiento. De los pacientes con recaída combinada a médula ósea y sitio extramedular, únicamente 5 seguían vivos sin enfermedad y 5 vivos con enfermedad, 12 fallecieron y 7 abandonaron tratamiento

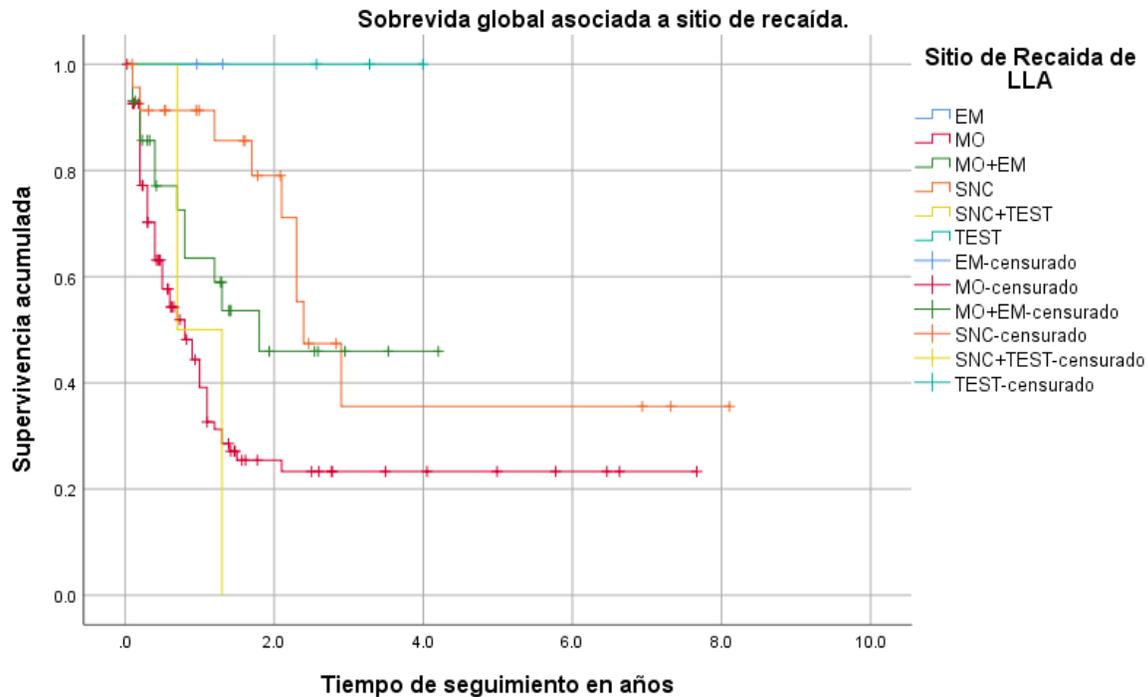
Sitio de Recaída

	Frecuencia	Porcentaje
EM	2	1.2
MO	109 ^a	64.5
MO+EM	29	17.2
SNC	24	14.2
SNC+TEST	2	1.2
TEST	3	1.8
Total	169	100.0

a. Tabla 7: Sitio de Recaída de Leucemia Linfoblástica Aguda.

Se determinó la supervivencia global asociada al sitio en donde se presentó la recaída de Leucemia, de esta manera pudimos observar que los pacientes con recaída extramedular en sitio no especificado (excluyéndose testículo y Sistema Nervioso Central) tuvieron supervivencia del 100%, seguidos de aquellos con recaída combinada a médula ósea y extramedular, en donde al año de edad se logró supervivencia del 90%, misma que disminuye a 45% a 3 años y a 36% a partir de los 5 años. En el caso de las recaídas aisladas a Sistema Nervioso Central, se obtuvo que al año de seguimiento la supervivencia era de 65%, disminuyendo a los tres años de seguimiento a 50%, manteniéndose en dicho valor hasta los 4 años y medio de seguimiento. En recaídas aisladas a médula ósea, la supervivencia al año de seguimiento era del 30%, misma que a los 3 años disminuye a 22%, manteniéndose en dicha cifra hasta prácticamente 8 años de seguimiento. Las recaídas extramedulares combinadas (Sistema Nervioso Central + testicular) mostraron supervivencia del 50% al año de seguimiento, sin embargo, todos los pacientes fallecieron antes de llegar al segundo año de seguimiento.

La supervivencia asociada al sitio de recaída fue estadísticamente significativa, obteniendo una $p= 0.001$.



Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	19.876	5	.001

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para los distintos niveles de Sitio de Recaída de LLA.

Se tomó en cuenta cual era el tratamiento que se había utilizado para llevar a los pacientes a una segunda remisión de la enfermedad posterior a la recaída y encontramos que en 54 pacientes (32%) no se especificaba la terapéutica implementada, 49 de ellos (29%) habían recibido como esquema de segunda línea el protocolo IDAFLAG, 25 (14.8%) recibieron el protocolo MEXRES, 12 (7.1%) el protocolo BFM-90, 10 pacientes (5.9%) el protocolo POG-9412, 5 (3%) recibieron esquema de quimioterapia CLOVE, 3 (1.8%) San Judas Total Therapy XV como tratamiento de segunda línea, 2 (1.2%) San Judas Total Therapy XIIB, 2 pacientes recibieron Blinatumomab para lograr una segunda remisión y 4 pacientes recibieron respectivamente BFM-2017, COPADM2, HAM y LMB-89.

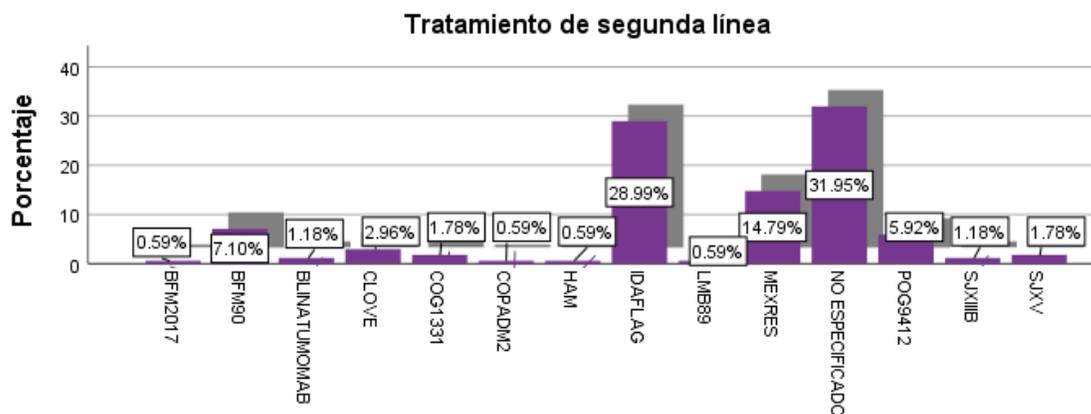
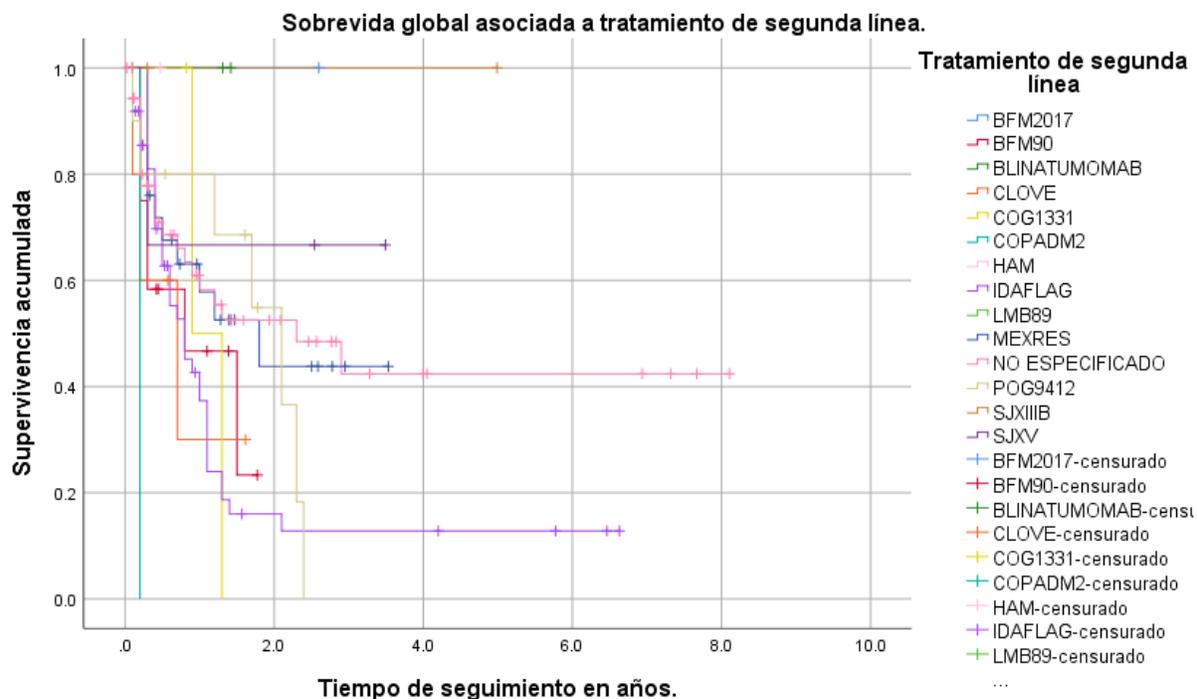


Gráfico 6: Tratamiento empleado en pacientes con recaída de Leucemia Linfoblástica Aguda.

Evaluando la supervivencia global asociada a segundas líneas de tratamiento pudimos observar que el mayor número de defunciones se obtuvo con el esquema de tratamiento IDAFLAG (36 pacientes, 73.5% de los que recibieron este tratamiento), seguido de POG 9412, reportando 7 defunciones (70% de los pacientes), COG 1331 con defunciones en 66.7%, BFM 90 con 7 decesos, representando el 58.3% de sus pacientes. Analizando la curva de supervivencia asociada a tratamiento fue posible observar que a los tres años de seguimiento, se obtuvo mayor supervivencia en pacientes que recibieron el protocolo Total Therapy XV, con un 68% de supervivencia, seguido de aquellos que recibieron el protocolo MexRes, con 45% de supervivencia.

Resumen de procesamiento de casos

Tratamiento de segunda línea	N total	N de eventos	Censurado	
			N	Porcentaje
BFM2017	1	0	1	100.0%
BFM90	12	7	5	41.7%
BLINATUMOMAB	2	0	2	100.0%
CLOVE	5	3	2	40.0%
COG1331	3	2	1	33.3%
COPADM2	1	1	0	0.0%
HAM	1	0	1	100.0%
IDAFLAG	49	36	13	26.5%
LMB89	1	0	1	100.0%
MEXRES	25	12	13	52.0%
NO ESPECIFICADO	54	23	31	57.4%
POG9412	10	7	3	30.0%
SJXIII B	2	0	2	100.0%
SJXV	3	1	2	66.7%
Global	169	92	77	45.6%



Se revisó el resultado de RT-PCR en aquellos pacientes en los que se solicitó nuevamente al momento de la recaída, los cuales fueron únicamente 38 de ellos (22.4%) encontrando en 17 pacientes resultados negativos (10.1%), 10 pacientes con fallo en el estudio (3.6%), 5 con reporte de traslocación 9;22 con gen de fusión BCR ABL (3%), 5 con traslocación 1;19 TCF3/PBX1, 2 pacientes con gen de fusión ETV6/RUNX1 (1.2%) y 1 paciente (0.6%) con CRLF2A, otro con IKZF1 y un último con KMT2A positivo respectivamente.

RT-PCR Recaída

	Frecuencia	Porcentaje
CRLF2A	1	.6
ETV6	2	1.2
FALLO EN ESTUDIO	6	3.6
IKZF1+	1	.6
KMT2A	1	.6
NEGATIVA	17	10.1
NO SOLICITADA	131 ^a	77.5
PH+	5	3.0
TCF3+	5	3.0
Total	169	100.0

a. Tabla 8: Resultados de RT-PCR solicitada al momento del diagnóstico de recaída de leucemia linfoblástica aguda.

Se evaluó la respuesta que los pacientes en recaída habían tenido a la segunda línea de tratamiento por medio de la determinación de Enfermedad Mínima Residual, en donde se observó que, al finalizar la inducción, a 99 de ellos (58.6%) no les fue solicitado el estudio, 37 de ellos (21.9%) contaban con un reporte de mínima residual positiva > 0.01% y 33 de ellos (19.5%) presentaban un resultado negativo. Se hizo el mismo análisis al momento de finalizar la consolidación, encontrando que en 132 pacientes (78.1%) no se había solicitado el estudio y de los 37 pacientes a los que si se les realizó, 20 de ellos (11.8%) presentaban una mínima residual negativa < 0.01% y 17 de ellos (10.1%) tenían un resultado positivo.

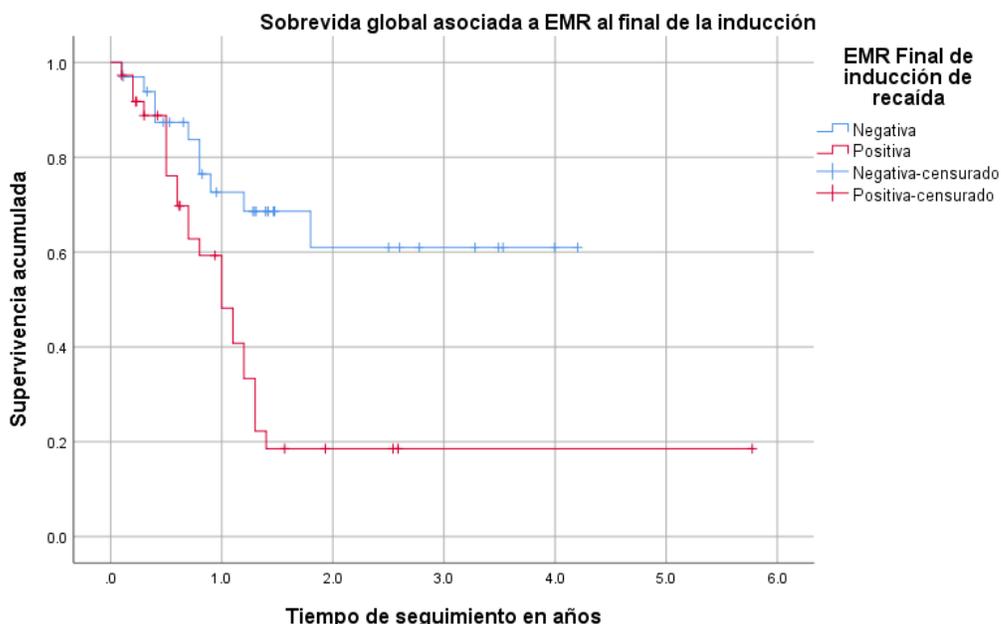
EMR Final de inducción de recaída

	Frecuencia	Porcentaje
<0.01	33	19.5
>0.01	37	21.9
Total	70	41.4
Perdidos Sistema	99	58.6
Total	169	100.0

EMR Final de consolidación de recaída

	Frecuencia	Porcentaje
<0.01	20	11.8
>0.01	17	10.1
Total	37	21.9
Perdidos Sistema	132	78.1
Total	169	100.0

Se estudió la supervivencia con respecto a la respuesta de la enfermedad mínima residual. A los tres años de seguimiento, los pacientes que presentaban EMR negativa al finalizar la inducción mostraron supervivencia del 61%, en comparación con aquellos que mostraron una EMR positiva, quienes lograron tasas de supervivencia a 3 años del 18%. Esta diferencia en supervivencia resulto ser estadísticamente significativa, obteniendo una $p = 0.002$.

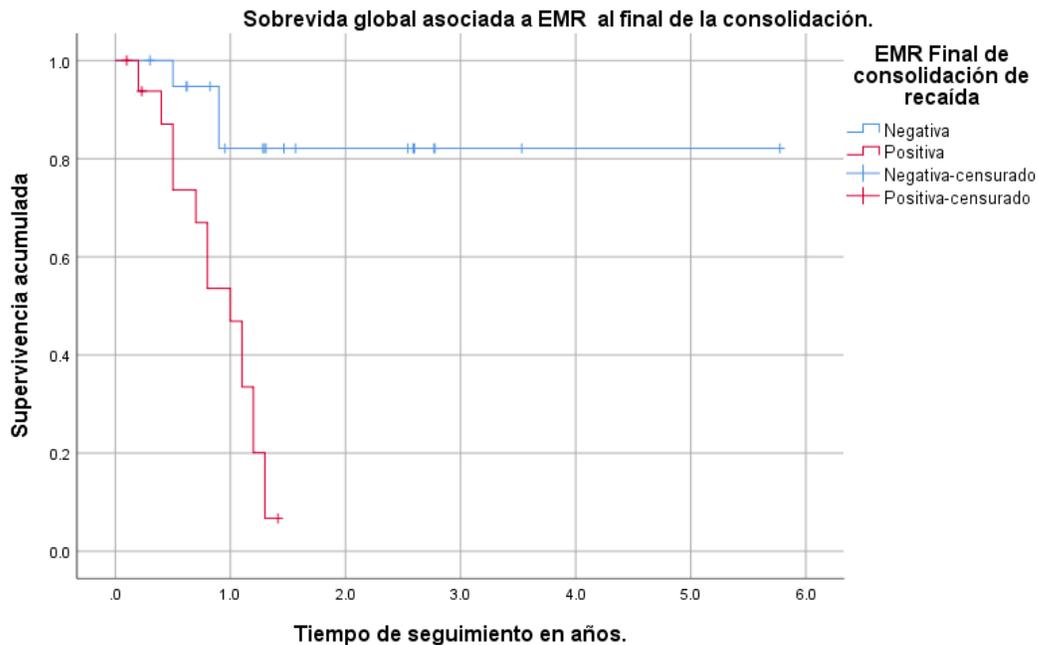


Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	9.192	1	.002

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para los distintos niveles de EMR Final de inducción de recaída.

Se realizó el mismo análisis con la mínima residual obtenida al finalizar la consolidación. La supervivencia en pacientes con mínima residual negativa al año de seguimiento fue de 82%, cifra que se mantuvo con el paso de los años. En el caso de los pacientes cuya EMR fue positiva al finalizar la consolidación, la supervivencia al año fue de 48% misma que disminuye a menos del 10% para los dos años, manteniéndose en ese valor. Este hallazgo también mostró significancia estadística.



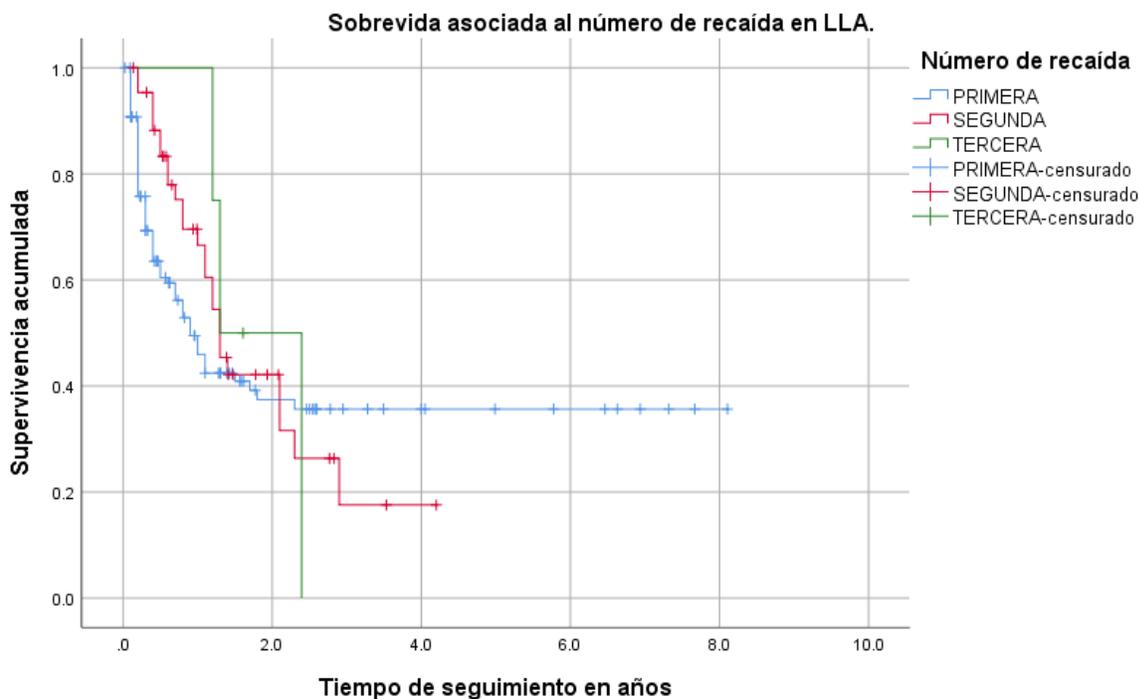
Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	16.710	1	.000

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para los distintos niveles de EMR Final de consolidación de recaída.

Se consideró también dentro de las variables, el número de recaídas que habían presentado los pacientes con leucemia linfoblástica aguda, obteniendo que, de nuestros 169 pacientes, la mayoría se encontraba dentro de su primera recaída (121 pacientes), 44 de los 169 se

encontraban en la segunda y 4 de ellos se encontraban en la tercera recaída. En cuanto a mortalidad, de los pacientes en primera recaída, se observó que fallecieron el 53.9%, en segunda recaída fallecieron el 56.8% y en tercera recaída el 75 % de los pacientes. Se analizó la supervivencia asociada al número de recaída, obteniendo que, al año de seguimiento, los pacientes en primer recaída tuvieron una supervivencia del 44%, en segunda recaída del 60% y en tercera recaída del 80%, cifra que para los tres años de seguimiento disminuye, en el caso de los pacientes en primera recaída a 37% a 3 años, la cual se mantiene hasta los 8 años de seguimiento. En segunda recaída la sobrevida disminuye a 18% a tres años. En terceras recaídas a tres años ningún paciente continuaba vivo. Esta variable no mostró significancia estadística, obteniendo una $p= 0.6$.



De nuestros 169 pacientes, únicamente en 22 de ellos (13%) se habían trasplantado y en todos los casos el tipo de trasplante implementado fue alogénico de donador relacionado.

Basados en la temporalidad de la recaída, así como el sitio de esta y otros factores asociados como hallazgos obtenidos en RT-PCR, se estableció que pacientes tenían indicación de trasplante al lograr una segunda remisión desde el momento del diagnóstico de recaída. De los 169 pacientes incluidos en nuestro estudio, 129 contaban con indicación de trasplante, de los cuales únicamente 21 recibieron dicha terapéutica, 1 no contaba con indicación de manera inicial pero aun así se trasplantó. Posteriormente se analizó la sobrevida en los pacientes que tenían

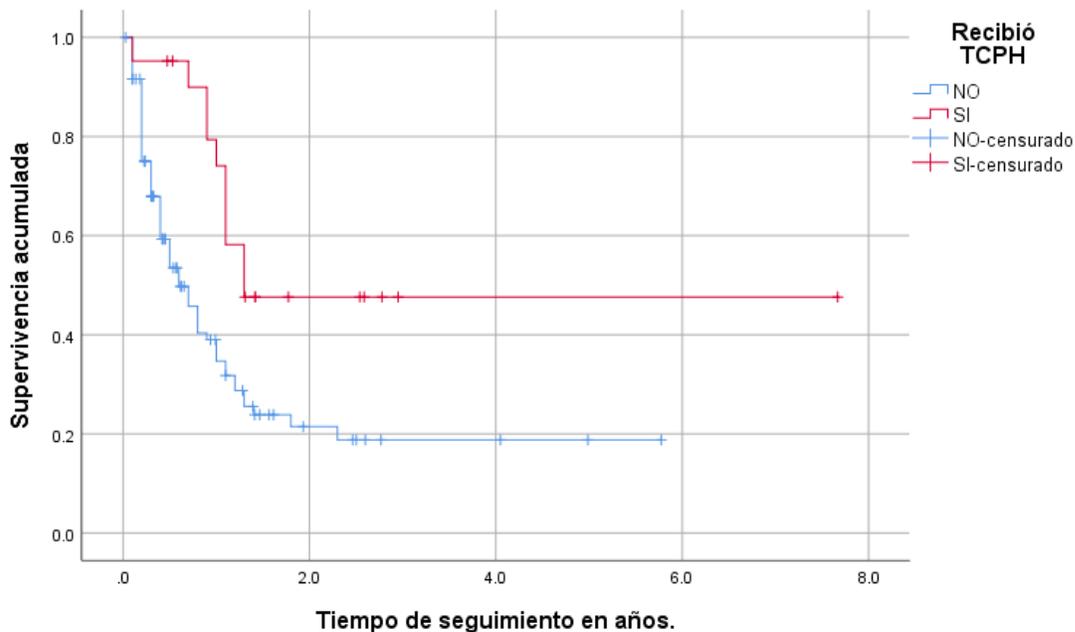
indicación de trasplante y lo recibieron, comparada con aquellos que pese a tener indicación, no pudieron llevarse al mismo, Al año de seguimiento la sobrevida obtenida fue de 58% en aquellos pacientes trasplantados, en comparación con un 40% en aquellos que no se pudieron trasplantar, esta curva mostró una disminución en ambos casos para los 3 años de seguimiento, obteniendo sobrevida de 48% en pacientes trasplantados y 18% en aquellos que no. El trasplante en pacientes en recaída que contaban con indicación del mismo mostró tener significancia estadística al momento de realizar análisis de sobrevida, obteniendo una $p=0.004$.

Comparaciones globales

Cuenta con indicación de TCPH		Chi-cuadrado	gl	Sig.
SI	Log Rank (Mantel-Cox)	8.224	1	.004
NO	Log Rank (Mantel-Cox)	.150	1	.699

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para los distintos niveles de TCPH.

Sobrevida en pacientes con recaída de LLA e indicación de trasplante.



Es importante mencionar que, aunque en 22 pacientes se pudo realizar un trasplante de células progenitoras hematopoyéticas de modelo haploidéntico, únicamente 7 de estos pacientes actualmente se encuentran vivos sin enfermedad, 1 de ellos vivo con enfermedad, 10 fallecieron en el transcurso del seguimiento y 4 abandonaron el tratamiento.

Tabla cruzada TCPH*Evolución del paciente

Recuento		Evolución del paciente				Total
		ABANDONO	MUERTO	VIVO CON ENFERMEDAD	VIVO SIN ENFERMEDAD	
TCPH	NO	32	82	19	14	147
	SI	4	10	1	7	22
Total		36	92	20	21	169

Por último, otra de las variables consideradas fue el empleo de terapia dirigida durante el tratamiento de Leucemia linfoblástica aguda, obteniendo que, de nuestros 169 pacientes, en 132 no se empleó, sin embargo en 37 pacientes si, siendo de lo mas utilizado Bortezomib, Blinatumomab e inhibidores de Tirosina cinasa como Dasatinib e Imatinib.

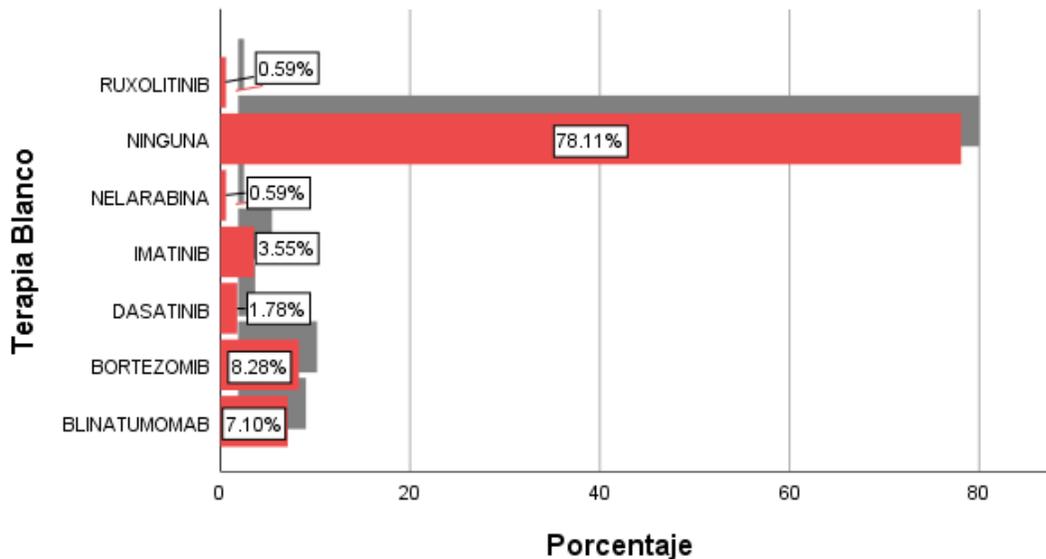
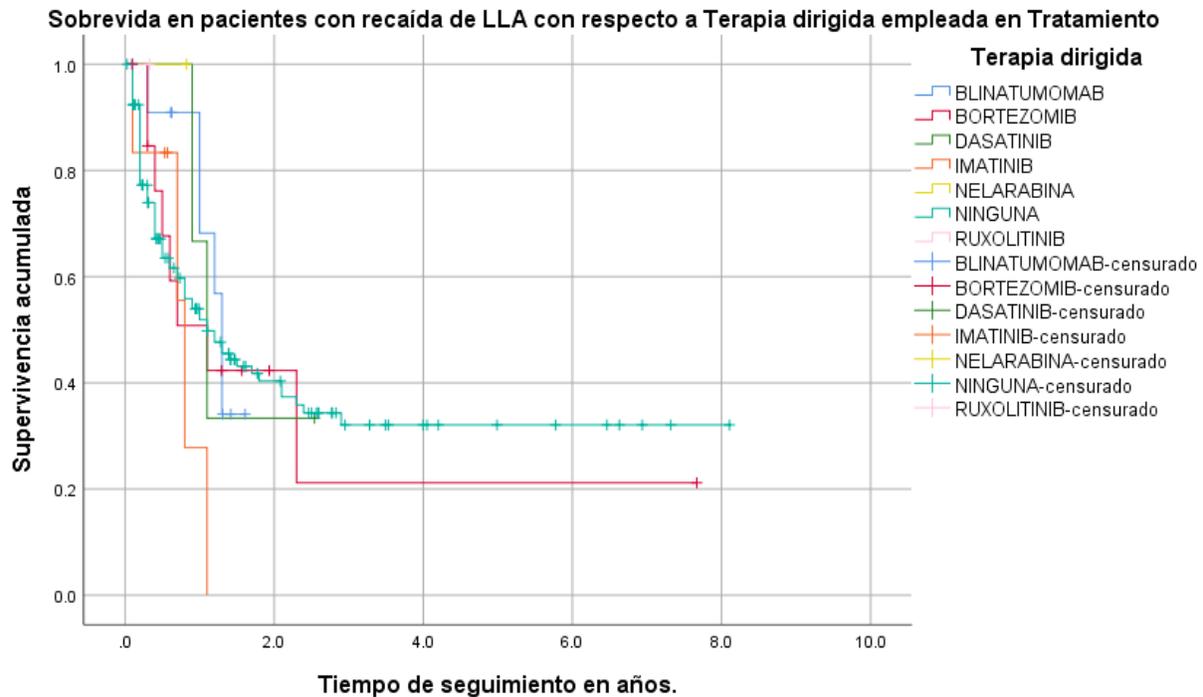


Gráfico 7: Terapia dirigida utilizada en el tratamiento de pacientes con leucemia linfoblástica aguda.

Se realizó el análisis de sobrevida en función a esta terapia, encontrando que al año de seguimiento la supervivencia fue mayor en pacientes en los que se empleó Blinatumomab, obteniendo 90% de sobrevida, seguido de Dasatinib en un 100%, imatinib 85% y Bortezomib 50%. Esta curva disminuye con el transcurso del tiempo, obteniendo a 3 años de seguimiento únicamente supervivencia de 22% en pacientes en los que se empleó Bortezomib, en el resto de pacientes ya no se contaba con seguimiento para esa fecha y en el caso de imatinib, antes de

los 2 años de seguimiento, todos esos pacientes habían fallecido. Esta diferencia en supervivencia no resultó estadísticamente significativa.



10. DISCUSIÓN

La leucemia linfoblástica aguda representa la principal causa de cáncer en la edad pediátrica, con tasas de supervivencia que alcanzan hasta un 85-90% en países desarrollados, sin embargo, este pronóstico disminuye considerablemente en los casos de recaída de la enfermedad, aspirando únicamente a tasas de supervivencia libre de enfermedad a 5 años del 25% empleando regímenes convencionales de quimioterapia y hasta un 50% en el caso de pacientes en los que se emplea dentro de la terapéutica un trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.

Con el paso de los años, diversos grupos académicos han realizado múltiples ensayos clínicos con la finalidad de desarrollar y estandarizar una terapéutica para niños con leucemia linfoblástica aguda en recaída que demuestre tener el mayor beneficio, otorgando un tratamiento dirigido acorde al riesgo del paciente, buscando disminuir la toxicidad asociada al tratamiento y de manera conjunta la mortalidad, contemplando emplear un trasplante de células progenitoras en los casos de alto riesgo al momento de lograr una segunda remisión.

En el presente trabajo, hablamos de la población pediátrica con leucemia linfoblástica aguda en recaída, atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría, pertenecientes a los servicios tanto de oncología como de hematología. Se incluyeron 169 pacientes en donde de manera inicial podemos observar que el sexo predominante fue masculino en un 60.9%, con una media de edad al momento del diagnóstico inicial de leucemia de 8 años con 5 meses, ocasionando que un 58.9% de los pacientes entren dentro del grupo de edad de riesgo estándar (1-10 años). La mayoría de los casos de leucemia analizados en nuestro estudio, correspondían a leucemias de precursores B (89.3%), sin embargo, un 10.7% de los pacientes contaban con un inmunofenotipo T.

Se buscó evaluar todos los factores considerados por la NCI para poder clasificar por riesgo a un paciente con leucemia. Dentro de ellos se consideró la cuenta leucocitaria, observando que si bien en la mayoría de nuestros pacientes (63.9%) se encontraba con valores de leucocitos por debajo de 50 mil, había un 36.1% de ellos en los que, desde el diagnóstico, por cuenta leucocitaria se catalogan como de alto riesgo. En cuanto al involucro del sistema nervioso central, 8.9 % de nuestros pacientes presentaron infiltración leucémica desde el diagnóstico y 2.4% de ellos tuvieron contaminación macroscópica con sangre al momento de la punción lumbar inicial diagnóstica, resultando de especial relevancia en este grupo de pacientes la cifra plaquetaria inicial ya que diversos estudios han planteado la posibilidad de que la trombocitopenia inicial, aunado a una elevada cuenta leucocitaria, representa un factor de riesgo para infiltración traumática del Sistema Nervioso Central. Únicamente 34 de nuestros pacientes (20.1%) presentaban una cifra plaquetaria por arriba de 100 mil, considerándose segura para realizar la punción lumbar. Respecto al compromiso testicular desde el momento del diagnóstico, únicamente 4 pacientes (2.4%) lo presentaron.

Contrastante a lo reportado por literatura de países desarrollados, en nuestra institución, que podría considerarse una representación del panorama general de nuestro país, el 76.9% de los casos de leucemia linfoblástica aguda es catalogado como de alto riesgo y un 3% de muy alto riesgo. Solo 20% de nuestra población cumplió con las características necesarias para considerarse leucemia linfoblástica aguda de riesgo estándar.

Es importante tomar en cuenta la detección de las alteraciones citogenéticas reportadas mediante la RT-PCR desde el momento del diagnóstico inicial ya que para algunas de ellas ya contamos con terapia dirigida y al reportarse una evolución desfavorable sin la misma, su identificación y tratamiento resulta fundamental para la evolución del paciente. 32.5% de nuestros pacientes no cuenta con determinación inicial, en 8.3% de ellos se reportó fallo en el estudio

secundario a errores técnicos al momento de la toma del estudio, sin embargo, a pesar de su relevancia no fue repetido. En 5.9% de los pacientes se detectó alteración en TCF3, la cual es considerada indicación de trasplante en primera remisión y en 5.3% de ellos se detectó la presencia del gen de fusión BCR-ABL la cual amerita el inicio de inhibidores de tirosina cinasa durante la inducción en búsqueda de una respuesta favorable de la enfermedad. 1.8% de los pacientes tuvieron detección de KMT2A, la cual se ha visto tiene una evolución desfavorable y 1 paciente presentó alteraciones en CRLF2A pudiendo implementarse de manera temprana, terapéutica con Ruxolitinib.

Llama la atención en primera instancia que, al momento de documentar el protocolo que se sigue como tratamiento de primera línea para leucemia, existe hasta un 55% de casos en los que no se encuentra especificado dentro del expediente clínico y en segunda instancia que existe una amplia variabilidad al momento de elegir la terapéutica a seguir, encontrando hasta 7 protocolos empleados como tratamiento de primera línea, demostrando la falta de estandarización dentro de nuestra institución para el tratamiento de Leucemia Aguda Linfoblástica.

Una vez que se realizó el análisis de sobrevida global posterior a la recaída, pudimos observar que en nuestra institución, a 3 años, contamos con supervivencia del 30%, similar a lo reportado en la literatura en otros países. Se analizó la supervivencia libre de evento a partir de la primera remisión y hasta la presencia de la recaída comparando ambos inmunofenotipos, de esta manera nos fue posible observar que en pacientes de inmunofenotipo B, las recaídas se empezaron a presentar desde los 2 años 3 meses de vigilancia, comparada con aquellos de inmunofenotipo T en donde se presentaron a partir de los 9 meses. La mayoría de nuestros pacientes presentaron una recaída de la enfermedad dentro de los primeros 36 meses a partir del diagnóstico de leucemia aguda linfoblástica (58.6%), catalogándolos automáticamente dentro del grupo de recaída de alto riesgo.

De los sitios de presentación de recaída, el más frecuente en un 64.5% fue médula ósea, el cual está bien documentado es el sitio de peor pronóstico, posterior a realizar el análisis cruzado entre el sitio de recaída y la evolución del paciente, pudimos observar que de los 109 pacientes con recaída medular, únicamente 8 se encontraban vivos en remisión y 10 aún bajo tratamiento quimioterapéutico, el resto había fallecido por la enfermedad o abandonado tratamiento. En un 17.2% se presentó una recaída combinada, involucrando médula ósea y un sitio extramedular, la cual en la mayoría de los casos fue a Sistema Nervioso Central.

Se realizó el análisis de sobrevida clasificada por inmunofenotipo y tipo de recaída en cuanto a temporalidad el cual no mostró significancia estadística.

Posteriormente se analizó la sobrevida acorde al sitio de la recaída, encontrando a 3 años , en el caso de recaídas aisladas extramedulares supervivencia del 100%, combinadas medulares a 3 años 45%, en recaídas a sistema nervioso central un 50%, en médula ósea aislada 22% y en combinadas extramedulares todos los pacientes fallecieron. El sitio de recaída como factor de riesgo para disminución de la supervivencia si mostró significancia estadística.

La diversidad de protocolos empleados para segunda línea de tratamiento posterior a recaída fue aún mayor a lo observado con los tratamientos de primera línea, teniendo reporte de hasta 13 esquemas de distintos, persistiendo hasta en un 32% de los casos la falta de especificación del mismo. Llama la atención que el protocolo más utilizado en búsqueda de una segunda remisión es el IDAFLAG, el cual se encuentra asociado a una elevada toxicidad y morbi-mortalidad asociada.

Uno de los objetivos del presente estudio era determinar cuál es el protocolo de tratamiento que había demostrado mayor éxito terapéutico al lograr un mayor número de pacientes vivos en remisión, sin embargo, este análisis no fue del todo posible ya que el mayor grupo de pacientes vivos sin enfermedad pertenecían al grupo de pacientes en los cuales en el expediente clínico no se determinaba cuál era el protocolo de tratamiento establecido. De los resultados obtenidos con respecto a aquellos en los que sí teníamos conocimiento de los protocolos empleados, se evidenció que la supervivencia a 3 años fue mayor en pacientes en los cuales se utilizó el protocolo Total Therapy XV de St Jude , con un 68% , seguido de MexRes con un 45% de supervivencia.

Posteriormente, partiendo del hecho de que se ha demostrado que las recaídas provienen de clonas ancestrales diferentes a la población celular que se expresaba al momento del diagnóstico inicial, resulta relevante al momento de enfrentarnos ante un paciente en recaída, volver a realizar determinación de traslocaciones mediante RT-PCR. Posterior a la recaída, solo a 38 pacientes se les repitió la determinación de RT-PCR, en este caso al momento de la recaída, encontrando nuevamente fallo en el estudio secundario a errores técnicos de la toma hasta en un 3.6 % y reportando únicamente 1 caso en donde se tuvo la determinación de una alteración no reportada previamente, en este caso IKZF1+, la cual es indicación de trasplante al contar con enfermedad mínima residual positiva al final de la inducción.

Es importante realizar la determinación cuantitativa más específica de la respuesta de la enfermedad al tratamiento, en este caso mediante la enfermedad mínima residual. La persistencia después de la inducción a la remisión por segunda ocasión influye en el pronóstico de los pacientes con recaída. Con valores $>0.01\%$ finalizando la inducción, las posibilidades de recaída son altas. En el caso de nuestros pacientes encontramos que un 58.6% de los pacientes no contaban con el estudio. 19.5% de los pacientes con recaída tenían remisión de la enfermedad al final de la inducción y posterior a la consolidación, del 37% de los pacientes a los que se les hizo determinación de mínima residual, un 10.1% de ellos persistían con niveles positivos de enfermedad, traduciendo una falta de respuesta de la enfermedad al tratamiento implementado. Analizando la enfermedad mínima residual al final de la inducción como factor influyente en supervivencia a 3 años, pudimos encontrar que en pacientes con mínima residual positiva, únicamente se logró supervivencia a 3 años de 18%, comparada con un 61% en el caso de aquellos que tuvieron resultados negativos. Se realizó el mismo análisis con los resultados de mínima al finalizar la consolidación, encontrando que la supervivencia fue de 10% en los casos en los que resultó positiva y de 82% en pacientes con mínima residual negativa. Se demostró significancia estadística en ambos casos.

En el 78% de los pacientes no se implementó inmunoterapia o terapia dirigida durante el transcurso de tratamiento de la enfermedad. En 9 pacientes (5.4%) se administró tratamiento con inhibidores de tirosina cinasa secundario a determinación de cromosoma Philadelphia positivo y en un paciente se implementó Ruxolitinib, inhibidor de Jak, como tratamiento secundario a detección de CRLF2A. La terapia blanco como factor asociado a supervivencia, no demostró significancia estadística.

Estudios han demostrado que un trasplante de células progenitoras alogénico de donador relacionado histocompatible ofrece mayor posibilidad de éxito terapéutico en pacientes con recaídas tempranas. El grupo europeo de trasplante de médula ósea ha reportado segundas remisiones en pacientes con recaídas tempranas posterior a trasplante haploidéntico de hasta un 34%, sobrevida que en recaída temprana y sin posibilidad de trasplante es cercana a 0%. Esta ventaja hasta el momento no se ha podido demostrar en pacientes que presentan recaídas tardías comparándolo con el éxito obtenido con un segundo protocolo de tratamiento quimioterapéutico. De primera instancia se determinó cuántos de nuestros pacientes tenían indicación de trasplante posterior a la recaída, encontrando que de los 169 pacientes, 129 contaban con indicación y únicamente 21 se trasplantaron. En todos los casos fue un trasplante alogénico de donador relacionado. Se graficó la supervivencia en pacientes con indicación de

trasplante comparando el grupo de aquellos que se trasplantaron en comparación con los que no se pudieron trasplantar, encontrando que la supervivencia a 3 años en los pacientes trasplantados fue de 48%, comparado con 18% de los que no recibieron dicha terapéutica, siendo un factor con significancia estadística para supervivencia.

Únicamente 12.4% de los pacientes que formaron parte de este estudio se encuentran en la actualidad vivos sin enfermedad. 11.8 %, 20 pacientes, continúan en tratamiento activo con quimioterapia, 92 pacientes (54.4%) fallecieron y 36 pacientes (21%) abandonaron el tratamiento.

11. CONCLUSIONES

La recaída de leucemia linfoblástica aguda continúa siendo la principal causa de fracaso del tratamiento, con una incidencia de hasta el 25% .Los enfoques de tratamiento implementados para el manejo en este grupo de pacientes continúan fracasando, logrando una supervivencia no mayor al 30%, a pesar del empleo de terapia dirigida y el uso de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.

Actualmente, pese a los avances en estrategias de tratamiento, los esquemas nacionales e institucionales aún no se encuentran estandarizados e incluso en recaídas, se siguen empleando protocolos diseñados para primeras líneas de tratamiento. Es necesario diseñar estrategias de tratamiento protocolizadas para aquellos pacientes que no responden de manera adecuada a estas primeras líneas, encaminados a optimizar el tratamiento e incrementar la supervivencia.

12. REFERENCIAS:

01. Tallen, G., Ratei, R., Mann, G., Kaspers, G., Niggli, F., Karachunsky, A., Ebell, W., Escherich, G., Schrappe, M., Klingebiel, T., Fengler, R., Henze, G., & von Stackelberg, A. (2010). Long-term outcome in children with relapsed acute lymphoblastic leukemia after time-point and site-of-relapse stratification and intensified short-course multidrug chemotherapy: Results of trial ALL-REZ BFM 90. *Journal of Clinical Oncology*, 28(14). <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.25.1983>
02. Locatelli, F., Schrappe, M., Bernardo, M. E., & Rutella, S. (2012). How i treat relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia. In *Blood* (Vol. 120, Issue 14). <https://doi.org/10.1182/blood-2012-02-265884>

03. Rivera-Luna, R., Perez-Vera, P., Galvan-Diaz, C., Velasco-Hidalgo, L., Olaya-Vargas, A., Cardenas-Cardos, R., Aguilar-Ortiz, M., & Ponce-Cruz, J. (2022). Triple-hit explanation for the worse prognosis of pediatric acute lymphoblastic leukemia among Mexican and Hispanic children. In *Frontiers in Oncology* (Vol. 12). <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.1072811>
04. Nguyen, K., Devidas, M., Cheng, S. C., La, M., Raetz, E. A., Carroll, W. L., Winick, N. J., Hunger, S. P., Gaynon, P. S., & Loh, M. L. (2008). Factors influencing survival after relapse from acute lymphoblastic leukemia: A Children's Oncology Group study. *Leukemia*, 22(12). <https://doi.org/10.1038/leu.2008.251>
05. Gaudichon, J., Jakobczyk, H., Debaize, L., Cousin, E., Galibert, M. D., Troadec, M. B., & Gandemer, V. (2019). Mechanisms of extramedullary relapse in acute lymphoblastic leukemia: Reconciling biological concepts and clinical issues. In *Blood Reviews* (Vol. 36). <https://doi.org/10.1016/j.blre.2019.04.003>
06. Lenk, L., Alsadeq, A., & Schewe, D. M. (2020). Involvement of the central nervous system in acute lymphoblastic leukemia: opinions on molecular mechanisms and clinical implications based on recent data. In *Cancer and Metastasis Reviews* (Vol. 39, Issue 1). <https://doi.org/10.1007/s10555-020-09848-z>
07. Escamilla-Asian, G., Olaya-Vargas, A., Bautista-Marquez, A., & Aguilar-Romo, M. (2013). Incidence of childhood cancer among Mexican children registered under a public medical insurance program. *International Journal of Cancer*, 132(7). <https://doi.org/10.1002/ijc.27771>
08. Navarrete-Meneses, Pérez-Vera, P. (2017). Alteraciones epigenéticas en leucemia linfoblástica aguda. *Boletín Médico Del Hospital Infantil de México*. <https://doi.org/10.1016/j.bmhimx.2017.02.005>.
09. Hunger, S. P., & Raetz, E. A. (2020). How I treat relapsed acute lymphoblastic leukemia in the pediatric population. *Blood*, 136(16). <https://doi.org/10.1182/BLOOD.2019004043>

10. Locatelli, F., Schrappe, M., Bernardo, M. E., & Rutella, S. (2012). How i treat relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia. In *Blood* (Vol. 120, Issue 14). <https://doi.org/10.1182/blood-2012-02-265884>
11. Mengxuan, S., Fen, Z., & Runming, J. (2022). Novel Treatments for Pediatric Relapsed or Refractory Acute B-Cell Lineage Lymphoblastic Leukemia: Precision Medicine Era. In *Frontiers in Pediatrics* (Vol. 10). <https://doi.org/10.3389/fped.2022.923419>

13. BIBLIOGRAFÍA:

- Merli, P., Algeri, M., del Bufalo, F., Locatelli, F. (2019). Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. In *Current Hematologic Malignancy Reports*. (Vol. 14, Issue 2). <https://doi.org/10.1007/s11899-019-00502-2>
- Inaba, H.; Pui, C. H. (2019). Immunotherapy in pediatric acute lymphoblastic leukemia. In *Cancer and Metastasis Reviews* (Vol. 38, Issue 4). <https://doi.org/10.1007/s10555-019-09834-0>
- Graiqevci-Uka, V., Behluli, E., Spahiu, L., Liehr, T., & Temaj, G. (2022). Targeted Treatment and Immunotherapy in High-risk and Relapsed/ Refractory Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. *Current Pediatric Reviews*. <https://doi.org/10.2174/1573396318666220901165247>
- Brown, P. A., Ji, L., Xu, X., Devidas, M., Hogan, L. E., Borowitz, M. J., Raetz, E. A., Zugmaier, G., Sharon, E., Bernhardt, M. B., Terezakis, S. A., Gore, L., Whitlock, J. A., Pulsipher, M. A., Hunger, S. P., & Loh, M. L. (2021). Effect of Postreinduction Therapy Consolidation with Blinatumomab vs Chemotherapy on Disease-Free Survival in Children, Adolescents, and Young Adults with First Relapse of B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 325(9). <https://doi.org/10.1001/jama.2021.0669>

- Hathaway, L., Sen, J. M., & Keng, M. (2018). Impact of blinatumomab on patient outcomes in relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia: evidence to date. *Patient Related Outcome Measures*, Volume 9. <https://doi.org/10.2147/prom.s149420>
- Qiu, S., Pan, Y., Shi, S., Omotoyosi, F. F., Chen, K., Guo, Z., & Lü, P. (2022). Genetic Mechanism of Leukemia Relapse Following CD19 Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy. In *Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals* (Vol. 37, Issue 5). <https://doi.org/10.1089/cbr.2020.4630>
- Leung, A. W. K., Vincent, L., Chiang, A. K. S., Lee, A. C. W., Cheng, F. W. T., Cheuk, D. K. L., Luk, C. W., Ling, S. C., & Li, C. K. (2012). Prognosis and outcome of relapsed acute lymphoblastic leukemia: A Hong Kong pediatric hematology and Oncology Study Group report. *Pediatric Blood and Cancer*, 59(3). <https://doi.org/10.1002/pbc.24162>
- Abdelmabood, S., Fouda, A. E., Boujettif, F., & Mansour, A. (2020). Treatment outcomes of children with acute lymphoblastic leukemia in a middle-income developing country: high mortalities, early relapses, and poor survival. *Jornal de Pediatria*, 96(1). <https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2018.07.013>
- Ko, R. H., Ji, L., Barnette, P., Bostrom, B., Hutchinson, R., Raetz, E., Seibel, N. L., Twist, C. J., Eckroth, E., Sposto, R., Gaynon, P. S., & Loh, M. L. (2010). Outcome of patients treated for relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia: A therapeutic advances in childhood leukemia consortium study. *Journal of Clinical Oncology*, 28(4). <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.22.2950>
- Muñoz-Aguirre, P., Huerta-Gutierrez, R., Zamora, S., Mohar, A., Vega-Vega, L., Hernández-Ávila, J., Morales-Carmona, E., Zapata-Tarres, M., Bautista-Arredondo, S., Perez-Cuevas, R., Rivera-Luna, R., Reich, M., & Lajous, M. (2020). Health coverage for people without social security in Mexico: a retrospective cohort to assess childhood acute lymphoblastic leukaemia survival. *MedRxiv*.