



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

PETROLEOS MEXICANOS
Hospital Central Sur de Alta Especialidad

**“INCIDENCIA DE RECAÍDA A SISTEMA NERVIOSO CENTRAL EN
PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA DE
RIESGO HABITUAL Y DE ALTO RIESGO EN EL HOSPITAL
CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD PEMEX”**

TESIS DE POSGRADO
Para obtener el Título de Especialidad en

P E D I A T R I A

Presenta

DRA. ILIANA RIO GARZA

Tutor de Tesis: Dra. Patricia Galindo Delgado



México DF Agosto de 2007



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.

DEDICATORIAS

Mi tesis la dedico con todo amor y cariño:

A Dios por darme la oportunidad de vivir y demostrarme tantas veces su existencia, y con ello darme fuerzas para no desistir y salir adelante en cada momento difícil.

A mis padres que me regalaron la vida y han estado conmigo en cada momento. Gracias por todo Papá y Mamá por darme una carrera para mi futuro, por impulsarme a ser una especialista y por creer en todas mis decisiones. Los quiero con todo mi corazón y ésta meta más en mi vida es para ustedes, por ser el ejemplo de la dedicación, perseverancia y amor hacia lo que uno quiere. Gracias por hacer de mí, la persona que soy.

A Mario, por ser un pilar importantísimo en mi camino, por apoyarme, dedicarme su tiempo y paciencia, enseñarme que siempre hay algo más de lo que nuestros ojos alcanzan a ver, pero sobre todo por compartir su vida a mi lado, haciendo que cada momento sea duradero e infinitamente feliz. Te amo con todo mi corazón

A mis amigos de generación Juan Carlos, Paco y Mario, porque sin su compañía y apoyo no hubiera podido lograr ésta meta, el aprender de cada uno las diferentes maneras de poder sobrellevar tantos desvelos y tantos problemas y que a pesar de ellos aún existía la amistad y el trabajo en equipo para que los cuatro lo lográramos juntos. Es un orgullo que estuvieran a mi lado estos 3 años, gracias por ayudarme en todo, aguantar mis enojos y concentrarme. Los quiero mucho.

A mis compañeros de otros grados: Caro, Dany, Rafa, Cris, Lei y Rodo, gracias por confiar y creer en mi, por tener siempre interés en cada paciente, porque ustedes han sido una razón más para asistir al hospital día a día, por la alegría que cada uno aporta para que seamos un grupo no sólo de trabajo sino de amigos, en cada uno siempre he encontrado una palabra de aliento que me ha hecho reflexionar y valorar su presencia. Gracias por ser parte de mi vida.

A todos mis maestros del Hospital de Pemex, por compartir conmigo su conocimiento y tratar siempre de hacer de mí un Médico Especialista con entereza, dedicación y responsabilidad, por enseñarme a que cada día hay algo más que nos motiva para seguir adelante a pesar de todos los momentos difíciles que conlleva la propia profesión. Sobre todo Gracias al Dr. Gustavo Castrejón por ser un ejemplo a seguir como Especialista y como persona, a la Dra. Xochitl Ramírez por ayudarme a no desertar en situaciones difíciles de mi residencia, al Dr. Juan Carlos Medina por hacer de cada tarde momentos de agrado y paciencia a pesar de la gran carga de trabajo, a la Dra. Aurora Valdivia por enseñarme el valor que se debe de tener para cumplir cada objetivo en la vida y a la Dra. Mitchel Padilla porque de ella aprendí la cordura, seriedad y ternura de un Pediatra.

Al Dr. Francisco Javier Zamora por su apoyo e interés en la satisfactoria culminación de mi tesis

Un Agradecimiento muy especial a la Dra. Paty Galindo por ayudarme en todo momento desde el primer día que la conocí, por dejarme compartir su gusto y amor por la hematología, por siempre estar dispuesta a dar un minuto más de su tiempo con tal de enseñarme, por ser un ejemplo de la responsabilidad hacia los pacientes y por ayudarme a que esta tesis sea el inicio para lograr a largo plazo una mejor sobrevida para cada pequeñito con leucemia. Gracias por ser una excelente Doctora, Maestra y Amiga.

Y por último, pero no menos importante, agradezco infinitamente a cada paciente que Dios a puesto ante mí durante estos 3 años de residencia, por todo su cariño, entrega y confianza que me tuvieron y que en ellos he encontrado la más grande de las fortalezas y valor para seguir, de cada uno me llevo lo mejor que puede tener un ser humano: la alegría e inocencia de un niño. **Que DIOS los bendiga estén donde estén.**

*En cada niño, nace la humanidad.
Jacinto Benavente (1866-1954)*

INDICE

I.	MARCO TEORICO	1
II.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	10
III.	JUSTIFICACION	10
IV.	HIPOTESIS Y OBJETIVOS	10
V.	METODOLOGIA	11
VI.	ANALISIS DE RESULTADOS	12
VII.	RESULTADOS	15
VIII.	DISCUSION	20
IX.	CONCLUSIONES	23
X.	BIBLIOGRAFIA	24
XI.	ANEXO	26

MARCO TEÓRICO

ANTECEDENTES

En el Plan Nacional de Desarrollo 1995-2000 de los Estados Unidos Mexicanos, se señala que en materia de ciencia, la política del gobierno federal se orientará a ampliar la base científica del país, incrementar el número de proyectos de investigación, mejorar la infraestructura científica e impulsar la preparación de científicos jóvenes mediante un vigoroso programa de becas de posgrado, señalando así mismo que se fortalecerán los programas que ya rinden buenos frutos como el de la evaluación de proyectos por miembros de la misma comunidad científica, los apoyos a la modernización de la infraestructura para la investigación, programas de formación de recursos. El Sistema Nacional de Investigadores y el programa de apoyo a la ciencia en México. Este programa define que “la investigación para la Salud comprende la realización de acciones que permitan conocer los procesos biológicos y psicológicos, los vínculos entre las causas de la enfermedad, la práctica médica, la estructura social y los efectos nocivos del medio ambiente en la salud así como el estudio y desarrollo de técnicas y métodos para la prestación de los servicios y la producción de insumos”.(22) Basados en los preceptos señalados, es necesario la promoción por un lado de la investigación básica de los padecimientos malignos de la infancia y por otro el conocimiento de lo que constituye la problemática del niño mexicano con cáncer, su frecuencia, prevalencia, diagnóstico, pronóstico y tratamiento.

Este grupo de padecimientos en la niñez mexicana va en aumento, de ahí que sea necesario para las instituciones del sector público y privado efectuar el análisis del costo beneficio y optimizar los recursos humanos y materiales existentes, es por ello que es de vital importancia el realizar diagnósticos certeros con el fin de no dar tratamientos innecesarios.

FRECUENCIA

El cáncer en la edad pediátrica ocupa la 2da causa de mortalidad en los países industrializados. Sin embargo en la República Mexicana en el año de 1977 ocupaba el 4to lugar entre los 5 a 14 años de edad. No fue sino en 1966 en que se reporta un aumento en la frecuencia; en la actualidad ocupan el segundo lugar entre las 10 causas más frecuentes de muerte en México entre los 5 a 14 años de edad. En la población mexicana entre 1 año de edad y los 4 años, el cáncer es la 6ta causa de mortalidad, con una tasa de 8 por 100,000 habitantes por año. En el lactante el cáncer representa la causa número 18 en mortalidad con una tasa de 2.9 por 100,000 nacidos vivos registrados. Por otro lado, la frecuencia de éste grupo de enfermedades de la infancia, representa el 5% de todos los padecimientos malignos de la población general. (26)

MORBILIDAD

Los científicos continúan explorando los posibles vínculos con el estilo de vida o con factores medioambientales. Dada la cantidad de estudios, esto sugiere la implicación de varios factores complejos. Es sumamente desconcertante para los pacientes y sus familias preguntarse qué podrían haber hecho diferente para evitar la enfermedad. Lamentablemente, en la actualidad no hay respuesta a esa pregunta. Algunos casos de LAL están relacionados con una mutación en un linfocito que ocurre durante el período prenatal (en el útero). Por lo general, la leucemia se diagnostica en la primera infancia o durante los primeros años posteriores al nacimiento. Sin embargo, en algunos casos, pueden pasar años antes de que aparezca la enfermedad. Como se han descubierto más mutaciones prenatales que casos de LAL infantil, parece que otras anomalías genéticas necesitaran ocurrir después del nacimiento como para provocar la enfermedad. Únicamente se han documentado factores de riesgo por exposición a agentes mielotóxicos en adultos, sin embargo, en niños, no hay un estudio que se haya documentado con relación a esto (19)

Los progresos obtenidos en el tratamiento de la leucemia linfocítica aguda del niño han permitido que un número cada vez mayor de pacientes se cure de esta enfermedad.

La Leucemia Linfoblástica Aguda (LAL) del niño es una de las primeras enfermedades malignas para las cuales se han hecho estudios clínicos terapéuticos a gran escala y constituye uno de los grandes avances de la moderna hematología pediátrica. En las últimas décadas se ha logrado el aumento del porcentaje de remisiones prolongadas y curaciones de esta enfermedad. En el momento actual se espera que el 70 % o más

de los niños que la padecen sobrevivan libres de la enfermedad por 5 años o más y que la mayoría de ellos alcance la curación definitiva. (12)

A pesar de los avances terapéuticos alcanzados, la LAL sigue teniendo un peso importante en la mortalidad del niño mayor de un año. Se han identificado numerosos factores al comienzo de la enfermedad, los cuales pueden contribuir a predecir la evolución y el pronóstico. Entre las alteraciones clínicas y hematológicas, la edad y la cifra de leucocitos se consideran entre las más importantes. (12) En los últimos años con relación a la inmunología, la citogenética y la biología molecular han permitido definir con más exactitud distintos grupos de riesgo, aunque también es de gran importancia la respuesta temprana al tratamiento. (17)

Desde el punto de vista psicológico y social, se destacan problemas escolares, dificultades laborales, conflictos psicosociales y crisis de autoestima. Producto de la terapia transfusional es posible, además, la adquisición de infecciones crónicas sobre todo de naturaleza viral. (24)

Es interesante comentar que desde el inicio del uso de la quimioterapia antineoplásica hace más de 50 años, los más grandes avances se dieron con la adquisición y síntesis de los agentes alquilantes, los antagonistas del ácido fólico, los antibióticos, los corticoesteroides, los agentes naturales, y otros muchos más que por su particular mecanismo de acción se clasificaron como misceláneos. Todos demostraron un potencial curativo solos o en combinación, asociados a la radioterapia y a la cirugía. (10) En la actualidad la quimioterapia antineoplásica ya no es utilizada como antaño en forma empírica, ahora conocemos hasta cierto modo mejor la histopatología de los tumores con la introducción del uso de los marcadores histoquímicos, la microscopía electrónica, la citometría de flujo, entre otros. En nuestros tiempos actuales, es difícil no hacer un Diagnóstico preciso. Además la identificación de algunos oncogenes y genes brindan en algunos tumores resultados con valor pronóstico en lo que se refiere a la supervivencia y a las recurrencias. (12) La supervivencia del paciente pediátrico con padecimiento hemato-oncológico es de alrededor del 70%, siempre y cuando exista un diagnóstico oportuno, correcto y el tratamiento se efectúe en un centro hospitalario de alta especialidad. Para que esta premisa sea correcta es necesario contar con la suficiente infraestructura técnica y humana para desarrollar protocolos de tratamiento, pero además programas de investigación tanto clínicos como básicos en cáncer para poder lograr resultados definidos, sin embargo, esto sólo es posible en México en unidades de 3er nivel de atención médica que cuentan con un grupo multidisciplinario de especialistas e investigadores en la materia. (24)

Se estima que sólo el 40% de los niños mexicanos con cáncer son atendidos integralmente en instituciones de 3er nivel por equipos médicos multidisciplinarios. (20)

El éxito del tratamiento ha determinado que la LAL deje de ser una enfermedad aguda con una mortalidad elevada y se convierta en una enfermedad crónica. Sin embargo, el tratamiento crónico tiene elevados costes académicos, psicosociales y en el desarrollo de los niños y causa un notable gasto y estrés en las familias.

La intensidad del tratamiento conlleva toxicidad aguda y a largo plazo. (18)

La mayor preocupación en la Hematología Pediátrica es poder lograr una tasa alta de curación en el niño con cáncer. En las últimas 3 décadas se ha observado un cambio espectacular en la supervivencia de estos pacientes gracias a la aportación de la ciencia-investigación en ésta área de la medicina. Sin embargo mucho de la investigación en oncología clínica proviene de estudios clínico-farmacológicos en los cuales existe el planteamiento y diseño de estudios, la colección de información y la evaluación de información obtenida, pero ha sido hasta años recientes en que la aportación de otras ciencias afines han dado luz a nuevos conocimientos aplicados a esta enfermedad, tal es el caso de la participación de la citogenética, biología molecular, epidemiología molecular, inmunología y farmacología, entre otras. (19)

INCIDENCIA Y ETIOLOGIA

La incidencia de leucemia en pediatría muestra un aumento modesto en el período de 1975 a 1995, indiscutiblemente que las neoplasias más frecuentes continúan siendo las leucemias agudas, seguidas de neoplasias del Sistema Nervioso Central y de Linfomas (22)

Se estima que la incidencia del cáncer infantil en la República Mexicana (0 a 18 años de edad) es de 120 nuevos casos por millón de habitantes por año.

La mortalidad para toda la población para ésta enfermedad es de 57 casos/100,000 por año. La mortalidad por debajo de los 15 años en México para todas las neoplasias malignas de 1980 al 2000 muestra un aumento de 20.3% de 46.8/1,000,000 en 1980 a 56.3/1,000,000 en el 2000. Todas estas entidades denotan una tendencia a la alta. (26)

La Leucemia Aguda Linfoblástica (LAL) es el padecimiento maligno más frecuente en el mundo entero, con mayor incidencia en China. Japón, Estados Unidos de Norteamérica, Inglaterra y el resto de los países sajones Europeos. Es mucho menos frecuente en el medio oriente y en el Continente Africano. En la República Mexicana, se reporta el mayor número de pacientes en el **Distrito Federal**, los estados de **Puebla, Jalisco y Nuevo León**. Probablemente esta alta incidencia se deba a que son centros de referencia de muchas zonas geográficas aledañas. (21)

La causa de la Leucemia Linfoblástica Aguda no se conoce con certeza. Se han vinculado unos pocos factores con el aumento del riesgo de padecer la enfermedad. Uno de esos factores es la exposición a dosis altas de radiación, como se estudió detenidamente en los sobrevivientes de las detonaciones de las bombas atómicas en Japón. Hay distintas tasas de padecimiento de LAL en varios sitios. **Las tasas de leucemia son más altas en los países más desarrollados y en los grupos socioeconómicos más altos.** Éstos y otros hallazgos han llevado a la hipótesis de que disminuir la exposición a infecciones bacterianas durante el primer año de vida puede aumentar el riesgo de LAL entre los niños. No obstante, hay otros beneficios con respecto a la preservación de la vida al evitar las infecciones bacterianas durante la primera infancia. (9). La leucemia linfoblástica Aguda puede desarrollarse a partir de linfocitos primitivos que se encuentran en varias etapas de desarrollo. Los principales subtipos o fenotipos se descubren mediante una inmunofenotipificación.

CLASIFICACION

Las Leucemias se clasifican sobre la base del tipo de células afectadas y en el estado de maduración de las células leucémicas:

-Según el curso pueden ser:

Agudas: Presencia de células muy inmaduras (leucemias blásticas) y velocidad de resolución rápida y mortal

Crónicas: Al menos inicialmente presentan leucocitos bien maduros con una velocidad de resolución mucho más lenta

-Según el tipo celular:

Linfocítica: Serie B, serie T

Mielocítica: Polomorfonucleares, hematíes y plaquetas

Los principales fenotipos son los tipos de linfocitos T y de linfocitos B, llamados así porque la célula leucémica posee características físicas similares a los linfocitos T o B normales. Alrededor del 88% de los casos aparece en algún punto del desarrollo de los linfocitos B, y el resto de los casos aparece durante algún punto del desarrollo de los linfocitos T. La mayoría de los casos de LAL del tipo de células B se origina en una célula en la etapa temprana del desarrollo del linfocito B, lo que se denomina "tipo precursor de células B". (1)

Clasificación Morfológica Franco-Americo-Británica (FAB)

Hallazgos Histológicos	L 1	L 2	L 3
Tamaño Celular	Predominio de Células Pequeñas	Muchas Células Grandes. Heterogéneas	Muchas células Grandes. Homogéneas
Cantidad de Citoplasma	Escaso	Variable, con Frecuencia Más o Menos Abundante	Moderadamente Abundante
Nucléolos	Visibles, o no llamativos	Uno ó Más, Grandes	Uno ó Más Prominentes
Cromatina Nuclear	Homogénea	Variable, Heterogénea en cada caso	Finamente Punteada, Homogénea
Forma Nuclear	Regular, pueden estar Hendidos o Indentados	Irregular, Hendidos o Indentados	Regular, Ovalados y también redondos
Basofilia Citoplasmática	Variable	Variable	Intensa
Vacuolización Citoplasmática	Variable	Variable	Prominente

CLASIFICACION DE RIESGO

RIESGO BAJO

Edad	1 a 9 años
Género	Femenino
Ausencia de Infiltración Extra Medular	(SNC, T, Masa Mediastinal)
Síndrome Leucemia/Linfoma	Ausente
Leucocitos	≥ 10,000
FAB	L1
PCB	CD10 +
Hiperdiploidia	≥ 50 Cromosomas, con presencia de trisomía 4, 10 ó 17
IDNA	≥ 1.16
Traslocación	t(12;21)(p13;q28)
Proteína de Fusión	TEL-AML 1
Respuesta Temprana al Tratamiento de Inducción	Buena
Enfermedad Residual Mínima	Indetectable ó < 10 ⁻⁴

Reunión Mexicana de Consenso sobre Tratamiento Actualizado de la LAL en pacientes pediátricos. Hematology 2006. Vol. 8/Supl. 2

RIESGO HABITUAL O INTERMEDIO

Edad	1 a 9 años
Leucocitos	10,000 – 49,000
Hiperdiploidia	> 50 Cromosomas, con trisomía 4, 6, 10, 17 ó de 47 a 50 Cromosomas
IDNA	1 – 1.15
Respuesta Temprana al Tratamiento de Inducción	AMO en M2 en el día 14, EMR día 28 de 0.1 a 1% y AMO en M1

Reunión Mexicana de Consenso sobre Tratamiento Actualizado de la LAL en pacientes pediátricos. Hematology 2006. Vol. 8/Supl. 2

RIESGO ALTO

Edad	< 1 ó ≥ 10 años
Leucocitos	> 50,000
Infiltración Extra Medular	SNC, T, Masa Mediastinal
Traslocación	T(1;19)(q23;p53)
Proteína de Fusión	E2A – PBX1
Respuesta Temprana al Tratamiento de Inducción	AMO en M2 en el día 14, EMR día 28 de 0.1 a 1% y AMO en M1

Reunión Mexicana de Consenso sobre Tratamiento Actualizado de la LAL en pacientes pediátricos. Hematology 2006. Vol. 8/Supl. 2

RIESGO EXTREMADAMENTE ALTO

Traslocación	t(9;22)(q34;q11) ó proteína de Fusión BCR/ABL, t(4;11)(q21;q23) en niños < 1 año ó proteína de fusión AF4 – MLL
Hipodiploidia	< 45 Cromosomas o IDNA < 0.81
Respuesta Temprana al Tratamiento de Inducción	Falla Terapéutica
Enfermedad Residual Mínima	> 10 ³ en la 5ta ó 12va semana

*Reunión Mexicana de Consenso sobre Tratamiento Actualizado de la LAL en pacientes pediátricos. Hematology 2006. Vol. 8/Supl. 2

Existen diversas clasificaciones, de acuerdo al factor pronóstico que se quiera tomar, una de ellas es la siguiente:

Sistema de Scoring Internacional Pronóstico para Síndromes Mielodisplásicos

Score Total	Sobrevida Media (años)
Bajo (0)	5,7
Intermedio	3,5
1 (0,5 o 1,0)	1,2
2 (1,5 o 2,0)	
Alto ($\geq 2,5$)	0,4

“El score total es la suma de los scores para blastos en médula ósea, cariotipo, y citopenias. El porcentaje de blastos es puntuado como sigue: <5%, 0; 5 a 10%, 0,5; 11 a 20%, 1,5; y 21 a 30%, 2,0. Características citogenéticas asociadas con un buen pronóstico (cariotipo normal, Y-, 5q-, o 20q-) son puntuados como 0; aquellos asociados con un pobre pronóstico (cromosoma 7 anormal o tres o más anormalidades) son puntuadas como 1,0; y todas las otras anormalidades citogenéticas, son asociadas con un score de pronóstico intermedio, son puntuados como 0,5. Un score de 0 es asignado si el paciente no tiene citopenias o solo un tipo, y un score de 0,5 es asignado si el paciente tiene 2 o 3 tipos de citopenias. Varios tipos de citopenias son definidos como los siguiente: hemoglobina, <10 g/dl; recuento absoluto de neutrófilos, <1500 por milímetro cúbico; y recuento de plaquetas, <100,000 por milímetro cúbico”

El hemograma es el examen que permite sospechar el diagnóstico en la mayoría de los pacientes, en especial cuando las 3 series están alteradas, sin embargo cuando sólo la hemoglobina está algo disminuida, de igual modo hay que tener presente este diagnóstico, en especial si se trata de un niño mayor de 2 años y que no ha sangrado. Del mismo modo hay que destacar que no todos los pacientes van a presentar alteraciones en los leucocitos, o en las plaquetas, por lo que no cabe esperar que todas las series se afecten para sospechar el diagnóstico. El examen de certeza es el Aspirado de Médula ósea cuyo estudio citológico permite clasificar la leucemia como linfoblástica en más del 95% de los casos, en el resto es indispensable el inmunofenotipo y la citogenética. (5) Actualmente estos se realizan a todos los pacientes, ya que permiten la clasificación de los subtipos de la LAL, lo que se relaciona con el pronóstico, y es indispensable para aplicar el tratamiento adecuado. Así por ejemplo LAL-B usa tratamiento menos intenso y corto, LAL-T requiere radioterapia de cráneo, etc. Se puede observar compromiso de SNC al diagnóstico, casi siempre asintomático, y es importante reconocerlo porque estos pacientes requieren tratamiento de SNC más intenso. La radiografía de tórax permite detectar adenopatías de mediastino o las masas mediastinales, las que son siempre anormales, y se asocian a leucemia T. Clásicamente el diagnóstico diferencial de Leucemia Aguda linfoblástica se plantea con aplasia medular, púrpura trombocitopénica inmune, mielodisplasia, artritis reumatoide, mononucleosis infecciosa y otras infecciones. (4)

RECAÍDA A SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Una vez concluido su tratamiento, los pacientes con LAL pueden presentar recaídas, lo cual suele ocurrir hasta en el 20 % de los casos. Las recaídas se han catalogado como muy temprana cuando ocurren en los primeros 18 meses desde el diagnóstico, temprana entre los 18 y 30 meses y tardías cuando se producen después de los 30 meses. También se han considerado recaídas tardías las que aparecen después de cese electivo de Quimioterapia. Se ha valorado si las características clínicas y hematológicas al inicio de la enfermedad tienen alguna influencia en la aparición de recaídas tardías, pero en general se considera que éstas pierden su valor predictivo después de los 3 años de remisión completa. (25)

Las células de leucemia linfoblástica aguda a menudo se acumulan en la membrana de la médula espinal y del cerebro, (meninges). Si esto no se trata, las meninges pueden albergar a las células de leucemia y dar lugar a una recaída en este sitio (leucemia meníngea). Por este motivo, el tratamiento denominado profilaxis del sistema nervioso central también se dirige a esos sitios. El tratamiento implica la inyección de fármacos, en la

columna vertebral, o radiación con rayos X en el recubrimiento del Sistema Nervioso Central. A veces, se utilizan ambas formas de tratamiento. Estas áreas del cuerpo, que son menos accesibles para la quimioterapia administrada por vía oral o intravenosa, se denominan “sitios santuarios”. (3)

Los pacientes con una recaída a Sistema Nervioso Central suelen presentar signos y síntomas de hipertensión intracraneal y también parálisis aisladas de pares craneales. El diagnóstico se confirma con facilidad mediante la demostración de células leucémicas en el líquido cefalorraquídeo y rara vez de técnicas de imagen. El tratamiento incluye medicación intratecal y radioterapia craneoespinal. También se debe realizar quimioterapia sistémica a causa del mayor riesgo de recaída medular existente en estos casos. (13)

La mayoría de los pacientes en los que la recaída se limita al sistema Nervioso Central, tienen una buena evolución, sobre todo en aquellos en que la recaída se produce tras completar la quimioterapia o en las últimas fases, o bien, poco después de una recaída en la médula ósea. Se produce una recaída testicular en el 1-2% de los varones con LAL, en especial después de terminar el tratamiento. Estas recaídas suelen cursar con una tumefacción indolora de uno o ambos testículos y el diagnóstico se confirma mediante biopsia. (14)

El tratamiento consiste en quimioterapia sistémica y radioterapia local. Las recaídas testiculares se pueden tratar con éxito en un elevado porcentaje de los casos y la supervivencia de estos pacientes es buena en este sentido, sin embargo los pacientes con recaída a Sistema Nervioso Central pueden llevarse a menudo a una segunda remisión, pero sus posibilidades de supervivencia prolongada se ven notablemente disminuidas. (2)

La quimioterapia intratecal podría ser la única forma de terapia presintomática del SNC, o podría combinarse con una infusión sistémica de dosis de Metotrexate de moderada a alta, con Acido Fólico de rescate o radiación craneal (1,200 a 1,800 cGy). La terapia sistémica apropiada combinada con la quimioterapia Intratecal trae como resultado una tasa de recaída del SNC de menos del 5% en niños con Riesgo Habitual de LAL. Resulta polémico el hecho de que los pacientes con alto riesgo de sufrir una recaída del SNC (ej. Hiperleucocitosis o LAL de células T) continúen requiriendo irradiación craneal además de intratecal prolongada. Los pacientes con blastos en el Líquido Cefalorraquídeo están en un alto riesgo de recaída del SNC y podrían requerir de quimioterapia Intratecal más intensiva (sin radiación al cráneo). Los datos también indican que una punción lumbar traumática con blastos al momento del diagnóstico esta relacionada con alto riesgo de recaída del SNC, aunque se elimina el riesgo con quimioterapia intratecal intensiva.

Los efectos secundarios de la terapia dirigida al SNC para LAL infantil, se pueden dividir en 2 grandes grupos: 1.-Toxicidad Aguda o Subaguda (convulsiones, derrames, síndrome de somnolencia y parálisis ascendente). 2.-Toxicidad Crónica (leucoencefalopatía y una variedad de trastornos neurocognitivos, conductuales, y neuroendócrinos). (7)

A la hora de administrar regímenes agresivos de quimioterapia resulta esencial prestar atención en las necesidades de soporte médico de los pacientes. Los enfermos con una gran carga tumoral pueden presentar un síndrome de lisis tumoral al inicio del tratamiento.

La quimioterapia suele causar una mielosupresión considerable, que puede requerir transfusiones de eritrocitos y de plaquetas, y siempre tener un elevado índice de sospecha de sepsis en un niño neutropénico, ante lo cual se debe de iniciar un tratamiento antimicrobiano empírico agresivo. Los pacientes deben recibir tratamiento profiláctico de neumonía por *Pneumocystis carinii* durante la quimioterapia y varios meses después de la finalización de ésta. (4)

En otros estudios se ha documentado que la infiltración a SNC se presenta en poco menos de 5% de todos los casos de LAL. En la mayoría de los casos, el paciente con infiltración a SNC al momento del diagnóstico se encuentra asintomático; en otras ocasiones, en experiencias internacionales ocurre vómito en proyectil (82%), cefalea (81%), papiledema (61%), letargia (39%), irritabilidad (14%), crisis convulsivas (13%) y coma (12%). La mayoría de estas manifestaciones clínicas se vincula con hipertensión intracraneal. Sin embargo, también puede aparecer afección de los pares craneales, de los cuales los más comunes son III, IV, VI y VII. La infiltración y, por tanto, la afección del nervio facial puede ser unilateral o bilateral. Hiperacusia, tinnitus, vértigo y sordera pueden también estar presentes. La infiltración al área del hipotálamo tal vez produzca obesidad con anomalía del núcleo ventromedial con hiperfagia y aumento de peso resultantes. Además dentro de éste síndrome puede haber hipogenitalismo y alteraciones del comportamiento. Infrecuentemente ocurre

diabetes insípida, así como ataxia cerebelosa. Quizás haya síntomas y signos de compresión de la médula espinal consecutivos a alteración de la médula espinal al nivel epidural. (21)

A pesar de la profilaxis hacia el Sistema Nervioso Central ya mencionada, las recaídas se manifiestan inicialmente a este nivel, con manifestaciones tales como trastornos oculares (Diplopía, estrabismo, ceguera), parálisis de los pares craneales o de los nervios periféricos, o síntomas de aumento de la presión intracraneana. En el examen del líquido cefalorraquídeo se observará con frecuencia aumento de presión, presencia de linfoblastos, disminución de la glucosa y normalidad de las proteínas. En raras ocasiones, el líquido cefalorraquídeo puede ser normal, a pesar de los signos clínicos de afectación del Sistema Nervioso Central. (11)

El incremento de la supervivencia y las posibilidades reales de curación de los niños con LAL ha hecho que se preste más atención a los efectos a largo plazo de su tratamiento. La poliquimioterapia y la radioterapia pueden originar secuelas orgánicas relacionadas con el crecimiento y desarrollo, la capacidad intelectual, la función cardiopulmonar y la función gonadal, y pueden aparecer además neoplasias secundarias y afectaciones de distintos aparatos y sistemas. (24)

RADIOTERAPIA

Es bien conocido que la radiación craneal a largo plazo cuando se utiliza como profilaxis del SNC, trae efectos nocivos, sobre todo en dosis $> 1,800$ cGy. Los niños que reciben radioterapia en altas dosis, tienen riesgo para secuela de trastornos neurocognitivos y neuroendocrinos. Además, las dosis más altas de radiación se relacionan con el desarrollo de neoplasias secundarias (muchas de las cuales son benignas o de bajo potencial maligno). Los niños que reciben 1,800 cGy de irradiación craneal, tienen un riesgo menor de toxicidad neurológica que aquellos que reciben 2,400 cGy. (15)

En estudios Alemanes "Berlin-Frankfurt-Munster (BFM), muchos pacientes sólo reciben 1,200 cGy de radiación al SNC. Se necesita de un seguimiento mayor para determinar si 1,200 cGy estaría relacionada con menor incidencia de secuelas neurológicas. Los intentos para reducir una secuela adversa han utilizado enfoques hiperfraccionados, pero con pruebas de cualquier disminución en los efectos tardíos cognitivos y un posible riesgo de un aumento en la recaída del SNC. Los niños más pequeños (<4 años) corren un mayor riesgo de disminución neurocognitiva y otras secuelas después de someterse a radiación craneal. Las niñas corren un riesgo mayor que los niños para cursar con una secuela de trastornos neuropsicológicos y neuroendocrinos inducidos por radiación.

El efecto secundario de mayor importancia en la radiación craneal es el desarrollo de una segunda neoplasia y de tumores cerebrales. A pesar de que las segundas neoplasias que aparecen tardíamente son generalmente benignas o de un potencial maligno de bajo grado, su diagnóstico y tratamiento tempranos resultan esenciales en la reducción de la morbilidad y mortalidad. (15)

La infiltración a SNC al momento del diagnóstico constituye un pronóstico desfavorable lo cual determina que estos niños sean adjudicados a la categoría de alto riesgo, esto excluye a los pacientes con 2 ó 3 recaídas a SNC produciéndose una supervivencia libre de enfermedad menor que en los individuos que presentan una sola recaída a SNC. Los pacientes que muestran enfermedad a SNC presentan cualquiera de las siguientes situaciones: edad menor de 1 año, alteraciones genéticas de alto riesgo, gran carga de células leucémicas, LAL "T", trombocitopenia intensa al momento del diagnóstico y posibilidad poco frecuente de introducción de células leucémicas a través de una punción lumbar traumática.

Aún cuando hay datos embriológicos de que los plexos coroides y las meninges tienen potencial hematopoyético, se acepta en general que la leucemia del SNC se desarrolla como consecuencia de una diseminación de las células leucémicas. Esta hipótesis reafirma el concepto de que la LAL es de origen clonal. Esta observación se ha documentado a través del cariotipo de las células leucémicas presentes en el SNC, las cuales son semejantes a los linfoblastos hallados en médula ósea (21)

INFILTRACION A TESTICULOS

Es infrecuente que se presente la infiltración testicular al momento del diagnóstico, no obstante puede hallarse oculta clínicamente, sin detectarse en 25% de los niños con LAL al momento del diagnóstico. La enfermedad oculta aparece hasta en el 15% de los niños asintomáticos que completaron el tratamiento aparentemente con éxito. Este fenómeno es congruente con la alta incidencia de recurrencias testiculares tardías. Dentro de los factores predisponentes de leucemia testicular, se encuentra un conteo de leucocitos mayor de 20,000/mm³, LAL-T, masa mediastínica, trombocitopenia grave al momento del diagnóstico. A pesar de que el período de enfermedad testicular varía desde el diagnóstico hasta muchos años después, al parecer su incidencia es proporcional a la supervivencia de estos pacientes. Aún cuando la recurrencia a testículos puede acontecer simultáneamente con la recurrencia a otros sitios, en particular a médula ósea, la enfermedad testicular es común no nada más al momento del diagnóstico sino en remisiones completas prolongadas. La razón de éste fenómeno no es muy clara ya que tanto los testículos como el SNC actúan como sitios “santuarios”. De acuerdo a éste concepto las células leucémicas que infiltran los testículos pueden no exponerse a concentraciones terapéuticas de quimioterapia sistémica debido a que la barrera testicular actúa de manera semejante a la barrera hematoencefálica. (2)

Al momento del diagnóstico o después, la significancia de enfermedad testicular se relaciona con las subsiguientes recurrencias sistémicas. En éstos casos las células leucémicas que persisten en los testículos pueden diseminarse a otros sitios, como médula ósea. (21). Se ha registrado leucemia muy extensa en ganglios linfáticos abdominales, bazo e hígado en pacientes con una laparotomía exploradora efectuada luego de la recurrencia testicular. (2). Estos hallazgos son congruentes con el concepto de diseminación testicular, pero también sugieren que muchas instancias de recurrencia testicular aislada con un artefacto relacionado con la posibilidad de detección más fácil y temprana de la enfermedad en este sitio.

Clinicamente la infiltración testicular se identifica casi siempre con el crecimiento testicular unilateral, palpándose como un tumor duro, no doloroso y que en ocasiones desvía el saco escrotal al lado del crecimiento, sin palpación del cordón espermático engrosado. (8)

Con relación al curso y al tratamiento de la enfermedad es importante mencionar que mediante el empleo exclusivo de 2 fármacos, se induce la remisión en casi todos los niños. La médula presenta entonces un aspecto normal, aunque permanecen todavía en ella muchas células leucémicas. Por consiguiente, se administra luego un tratamiento de consolidación, con diversos medicamentos empleados en forma de distintos protocolos. Puesto que los agentes quimioterápicos no atraviesan la barrera hematoencefálica, se efectúa también una tanda de quimioterapia intratecal con metotrexato. Si deja de administrarse esta terapéutica profiláctica dirigida al sistema Nervioso Central, el 75% de los niños experimentan una recaída, con afectación a dicho nivel, en el plazo de 2 años, a pesar de que el examen inicial del líquido cefalorraquídeo fuera negativo. El tratamiento de mantenimiento, por ejemplo, con metotrexato y 6-mercaptopurina de forma continua y, además, pulsos intermitentes de vincristina y prednisona, se continua luego durante 3 años. Mediante esta pauta, puede esperarse que sobrevivan el 50% de los niños, sin signos posteriores de enfermedad, una vez interrumpido el tratamiento. (23)

MANEJO DE LAL POSITIVA AL CROMOSOMA FILADELFIA

El trasplante de células hematopoyéticas de pariente donante compatible es el tratamiento de elección para pacientes con LAL positiva al cromosoma Filadelfia. En un análisis retrospectivo multi-grupo con niños y adultos jóvenes con LAL positivo al cromosoma Filadelfia, trasplante de células hematopoyéticas de donante pariente compatible mejoró los resultados en comparación con quimioterapia estándar. En éste análisis retrospectivo, los pacientes positivos al cromosoma Filadelfia sometidos a Trasplante de células hematopoyéticas de donante no pariente tuvieron resultados muy pobres. Sin embargo un apareamiento HLA más riguroso mediante tipificación molecular de alta resolución, ha mejorado de manera significativa los resultados en los pacientes que reciben trasplante compatible de donantes no parientes. Después de enfermedad residual mínima, la reacción de PCR para la transcripción en fusión del BCR-ABL puede proveer un medio para predecir cuales pacientes se beneficiarían del trasplante de células hematopoyéticas. En el estudio del Consejo de Investigación Médica de la LAL 97, el resultado general para los 42 pacientes con

cromosoma Filadelfia fue una SLP de 52%. En este estudio el uso de Daunorrubicina en inducción se relacionó con una mejoría en la SLP. En la 1ra remisión total, el trasplante de células hematopoyéticas pareció reducir el riesgo de recaída y el resultado para aquellos que recibieron trasplante de donantes compatibles emparentados contra los compatibles no emparentados fue similar.

Los pacientes con cromosoma Filadelfia de la LAL, que muestran una respuesta rápida a la terapia de inducción, tienen un mejor resultado comparado con los pacientes que muestran una respuesta lenta. (8)

Los pacientes que se encuentren en remisión y tengan un donante con HLA compatible son candidatos para un alotrasplante de células madre. Ésta es una técnica que puede restaurar la médula ósea de los pacientes luego de un tratamiento intensivo de quimioterapia o radioterapia. El trasplante requiere la médula ósea de un donante sano con el mismo tipo de tejido (tipo de HLA) que el paciente. La fuente puede ser un hermano con “HLA compatible” o un donante no emparentado con un tipo de tejido compatible. Estas células madre se pueden congelar y guardar en forma similar a la de un banco de sangre, dejándolas a disposición de posibles receptores que no tengan donantes emparentados (hermanos) con tipos de tejido similares. La decisión de realizar un trasplante depende de las características de la leucemia, de la edad del paciente y del entendimiento que tenga el paciente (o su familia) de los posibles beneficios y riesgos. La autoinfusión de células madre, otra terapia para algunos tipos de leucemia, implica recolectar las propias células madre del paciente a partir de su sangre o médula ósea, congelarlas para un uso posterior, y luego descongelarlas e infundírselas al paciente después de un tratamiento intensivo de quimioterapia o radioterapia. Algunos pacientes con LAL pueden ser candidatos para una autoinfusión de células madre en caso de no reunir los requisitos para recibir un alotrasplante de células madre y no haber respondido bien a otros tratamientos. Un niño con un buen pronóstico no sería candidato a recibir un trasplante de células madre salvo que el transcurso de su enfermedad se viera marcado por una respuesta mala al tratamiento o una recaída. Debido a la alta tasa de cura entre los niños con ALL tratados con quimioterapia, el trasplante de células madre se considera con menos frecuencia como opción para los niños.

En el caso de los niños que son sometidos a un trasplante, el uso de donantes no emparentados con un tipo de tejido (HLA) compatible parece ser tan exitoso como el uso de donantes emparentados compatibles (por ej., hermanos), haciendo que haya una mayor disponibilidad de donantes a través de los registros de células madre. (25)

ENFERMEDAD RESIDUAL MÍNIMA

El principal factor que condiciona una mala evolución es la recidiva de la enfermedad. Se produce en el 15-20% de los pacientes con LAL en médula ósea y se asocia con las complicaciones más graves, sobre todo cuando se produce en la fase final del tratamiento o al poco tiempo de completarlo. Esta recaída medular debe tratarse con quimioterapia intensiva con fármacos que no han sido administrados antes a ese paciente. (20)

La introducción de la evaluación de la Enfermedad Residual Mínima por citometría de flujo multiparamétrica o por el análisis de los receptores clonales para inmunoglobulinas y para células T han permitido detectar con una alta sensibilidad, el grado de persistencia de las células blásticas en médula ósea aparentemente en remisión hematológica alterando el concepto clásico de remisión completa y sustituyéndola por el de remisión molecular a la evaluación de la respuesta temprana y la correlación observada con la evolución clínica de los pacientes permite precisar mejor el grupo de pacientes de alto riesgo (entre 10 y 15% del total) estaría formado por los pacientes con t(9;22) t(4;11) y por aquellos que después del tratamiento de inducción (5ta semana) tienen una “Enfermedad residual Mínima” igual o superior a uno por cien o igual o superior a uno por mil al final de la consolidación (semanas 12-14). Estos pacientes serían candidatos a trasplante de progenitores hematopoyéticos o a quimioterapias nuevas. Por el contrario, el grupo de bajo riesgo en la nueva clasificación esta formado por aquellos pacientes en los que al finalizar la fase de inducción y la de consolidación, la Enfermedad residual Mínima fuese indetectable ($\delta < 1 \times 1000$), en éstos la probabilidad de curación es superior al 90%. (18)

PRONÓSTICO

El factor pronóstico más importante es la elección del tratamiento adecuado en función del riesgo, que depende del tipo de leucemia, del estadio de la enfermedad, de la edad del paciente y de la velocidad de respuesta al tratamiento inicial. Entre las características que influyen de forma negativa en el pronóstico destacan la edad inferior a 1 año o superior a 10 años en el momento del diagnóstico, el recuento leucocitario mayor a 100,000/mcrol o la respuesta lenta al tratamiento inicial. Los trastornos cromosómicos, como la hipodiploidía, el cromosoma Filadelfia t(9;22) y la t(4;11), también conllevan un mal pronóstico. Los criterios de buen pronóstico son la respuesta rápida al tratamiento, la hiperdiploidía y el reordenamiento de los genes *TEL/AML1*, entre otros. (25)

La calidad y rapidez de la respuesta al tratamiento inicial es un importante factor pronóstico que puede evaluarse de varias formas: una muy utilizada es la persistencia en número igual o superior a 1,000/ μ l de blastos circulantes después de 7 días de tratamiento con prednisona y la administración de 1 dosis de metotrexato intratecal. Los pacientes con mala respuesta tienen una probabilidad de supervivencia inferior al 40%. Otro criterio es el de la persistencia de blastos en médula ósea el día 15 de tratamiento; una persistencia de 10% o más blastos es indicativa de alto riesgo. Finalmente la persistencia de 5% o más blastos en médula ósea tras 5 semanas de tratamiento, es indicativo de un pronóstico muy pobre. (25)

Dentro del pronóstico, cabe esperar que la mayoría de los niños con Leucemia Linfoblástica Aguda sobrevivan a largo plazo, con cifras que superan el 80% a los 5 años. (20)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La Leucemia Linfoblástica Aguda es la neoplasia más frecuente de la edad pediátrica y la recaída a Sistema Nervioso Central es una de las complicaciones más importantes, ya que eleva el riesgo tanto de nuevas recaídas cada vez más tempranas, como de recaídas posteriores a médula ósea o infiltraciones extramedulares, e influye directamente en el pronóstico de los pacientes, ya que las probabilidades de curación con quimioterapia, radioterapia y/o Trasplante de Células Hematopoyéticas disminuyen considerablemente así como la Sobrevida Libre de Enfermedad. Por lo anterior se hace el siguiente planteamiento:

¿La Incidencia de Recaída a Sistema Nervioso Central en Pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda se presenta con más frecuencia en pacientes de Alto Riesgo que en pacientes de Riesgo Habitual?

JUSTIFICACION

En el Hospital Central Sur de Alta Especialidad de Petróleos Mexicanos, específicamente en el servicio de Pediatría, se ha observado una alta frecuencia en recaída a Sistema Nervioso Central en pacientes con LAL, independientemente del riesgo en el que se hayan clasificado al momento del diagnóstico, de ahí, el interés de realizar un estudio con el fin de identificar las causas o factores relacionados con la evolución de los pacientes.

OBJETIVOS E HIPOTESIS

El objetivo principal de éste estudio fue conocer la Incidencia de Recaída a Sistema Nervioso Central en pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda de Alto Riesgo y de Riesgo habitual en el Servicio de Pediatría en el Hospital Central Sur de Alta Especialidad Pemex, así como evaluar el riesgo relacionado con Recaída a Sistema Nervioso Central e Identificar los principales factores asociados. Otro de los objetivos específicos fue analizar si el tipo de tratamiento que se administra en pacientes con Recaída tiene relación con su presencia e Investigar el tiempo de tratamiento que transcurrió desde el diagnóstico a la presencia de la Recaída.

De acuerdo a éstos objetivos nos planteamos 2 aseveraciones, la 1ra como Hipótesis Nula "*La Incidencia de Recaída a Sistema Nervioso Central es igual en los pacientes con Diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda de Riesgo Alto que de Riesgo Habitual*", y la 2da como Hipótesis Alterna "*La Incidencia de Recaída a Sistema Nervioso Central en pacientes con Diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda es mayor en los clasificados al diagnóstico de Alto Riesgo que en los de Riesgo Habitual*".

METODOLOGIA

Se realizó un estudio Retrospectivo, Transversal, Comparativo, y Observacional., en el Hospital Central Sur de Alta Especialidad de Petróleos Mexicanos. La población objetivo fueron pacientes identificados por medio del servicio de informática de dicho hospital y posteriormente se revisaron expedientes del archivo clínico con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda. Se tomaron como **Criterios de Inclusión** todos los pacientes de 0 a 16 años con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda en el servicio de Pediatría en el Hospital Sur de Alta Especialidad Pemex, que tuvieran expediente clínico, y como **Criterios de Exclusión** pacientes que no tuvieran expediente clínico ó que no tuvieran vigencia actualizada y que por lo tanto no hubiera manera de ingresar a datos clínicos que presentaban al diagnóstico. La Variable Independiente: “Factores que determinan la Incidencia de Recaída a Sistema Nervioso Central en Leucemia Linfoblástica Aguda” y la Variable Dependiente: “Incidencia de recaída a Sistema Nervioso Central en Leucemia Linfoblástica Aguda de Alto Riesgo y de Riesgo Habitual”. Los factores pronósticos fueron los indicadores de estudio. (Ver Cuadro A)

Cuadro A. Factores Pronósticos de LAL como Indicadores de Estudio

INDICADORES	TIPO	ESCALA DE MEDICION	CATEGORIA
Edad de Dx	Cuantitativa	Intervalo	< 1 año 2 a 9 años > 10 años
Estirpe Histológica	Cualitativa	Nominal	Células T Pre B Bifenotípica No Determinada
Tx Previo	Cualitativa	Nominal	Si No
Infiltración Extramedular al Dx	Cualitativa	Nominal	Si No
Citogenética de Riesgo	Cualitativa	Nominal	Numéricas Estructurales
Carga Tumoral al Dx	Cuantitativo	Intervalo	< 49,000 > 50,000

Se definió como *Edad al Diagnóstico*: Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la edad en que se Diagnosticó Leucemia Linfoblástica Aguda. *Estirpe Histológica*: Tipo de Célula leucemoide que prevalece según marcadores inmunológicos. *Tratamiento Previo*: Cualquier tipo de medicamento que se indico para manifestaciones inespecíficas de leucemia, previo al Diagnóstico de la misma (esteroides, Metotrexate, Antibióticos, AINE’s, etc...), *Infiltración Extramedular al Diagnóstico*: Involucro provocado por las células leucémicas en diferentes tejidos extramedulares (SNC, Masa Mediastinal, testículos, etc...), *Citogenética*: Alteraciones cromosómicas, ya sean numéricas o estructurales, y las diferentes traslocaciones reportadas, *Carga Tumoral al Diagnóstico*: Número de leucocitos totales cuantificados al Diagnóstico, *Recaída a Sistema Nervioso Central*.- Presencia de Blastos en Líquido Cefalorraquídeo posterior al diagnóstico, *Infiltración a Sistema Nervioso Central*.- Presencia de blastos en Líquido Cefalorraquídeo en el momento del diagnóstico, *Recaída a Médula Ósea*: Presencia de más del 20% de blastos en Médula ósea posterior al diagnóstico. *RiesgoHabitual*: Pacientes con características compatibles con lo descrito en cuadros de clasificación de riesgo en el marco teórico, de Bajo Riesgo y Riesgo Intermedio o Habitual. *Alto Riesgo*: Pacientes con características compatibles con lo descrito en cuadros de clasificación de riesgo en el marco teórico, de Alto Riesgo y de Riesgo Extremadamente Alto

La técnica de recolección de datos fue por medio del servicio de informática para capturar el número total de pacientes que están registrados con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda hasta Julio 2007 y posteriormente se revisaron todos y cada uno de los expedientes en archivo clínico a través de una hoja de “Recolección de datos” (Anexo 1) para determinar: Edad al Diagnóstico, Estirpe Histológica, Tratamiento Previo, Infiltración Extramedular al momento de Diagnóstico, Citogenética de la Enfermedad, Carga Tumoral al Diagnóstico, Recaída a Sistema Nervioso Central, Tiempo en que se presenta la recaída (Muy Temprana,

Temprana, Tardía y Muy Tardía) posterior al Diagnóstico, Relación entre Tipo de riesgo al Diagnóstico y Recaída a Sistema Nervioso Central, Una vez obtenida toda la información, se describieron y analizaron resultados, y se realizaron conclusiones.

ANALISIS ESTADISTICO

Se realizó una base de datos donde se incluyeron todas las variables para después analizarse por un paquete estadístico, la recolección de datos fué realizada por la tesista en los expedientes encontrados con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda de 0 a 16 años en el servicio de Pediatría en el Hospital Central Sur de Alta Especialidad Pémex. En relación a los aspectos éticos, por ser un estudio Retrospectivo, en base a datos obtenidos en expedientes clínicos, no se requirió contar con consentimiento informado. Se determinó la incidencia de Recaída a Sistema Nervioso Central con la siguientes fórmula:

$$\frac{Ie}{Ie-} \times 100 = \%$$

I e: Población Expuesta a factor de Riesgo

I e-: Población Susceptible sin Exposición a factor de riesgo

Se midió el nivel de significancia estadística por métodos No paramétricos con la “P” exacta de Fisher:

Pacientes con Recaída a SNC y Clasificados de Alto Riesgo al Diagnóstico	Pacientes sin Recaída a SNC y Clasificados de Alto Riesgo al Diagnóstico	Total de Pacientes Clasificados de Alto Riesgo al Diagnóstico
Pacientes con recaída a SNC y Clasificados de Riesgo Habitual al Diagnóstico	Pacientes sin Recaída a SNC y Clasificados de Riesgo Habitual al Diagnóstico	Total de Pacientes Clasificados de Riesgo Habitual al Diagnóstico
Total de Pacientes que presentaron Recaída a SNC	Total de Pacientes que No Presentaron Recaída a SNC	Total de Pacientes Incluidos en el Estudio

Además de calcular Riesgo Relativo (RR) de los factores implicados más importantes:

$$RR = \frac{\text{Incidencia de Población Expuesta}}{\text{Incidencia de Población No Expuesta}}$$

RESULTADOS

-Se capturaron 36 pacientes que cumplieron con los criterios de Inclusión, siendo 21 hombres y 15 mujeres (Cuadro 1).

Cuadro 1. Total de Pacientes por Género

GENERO	NUMERO DE PACIENTES
Hombres	21
Mujeres	15
TOTAL	36

*Fuente: Expedientes de Archivo Clínico del Hospital central Sur de Alta Especialidad Pemex

Por clasificación de riesgo al diagnóstico, de los 36 pacientes, 27 fueron de “Alto Riesgo”, y 9 de “Riesgo Habitual” (Cuadro 2).

Cuadro 2. Clasificación Por Riesgo al Diagnóstico

ALTO RIESGO	RIESGO HABITUAL
27	9

*Fuente: Expedientes de Archivo Clínico del Hospital central Sur de Alta Especialidad Pemex

En relación a la estirpe e Inmunofenotipo, 24 pacientes se identificaron como “Pre B”, de éstos 16 con marcador CD10 (CALLA +). En 6 pacientes no se logro determinar estirpe ni inmunofenotipo, 2 pacientes con leucemia linfoblástica con estirpe “T” y 4 “Bifenóticas. (Cuadro 3).

Cuadro 3. Estirpe Histológico e Inmunofenotipo en Relación a Recaída a SNC

ESTIRPE	PACIENTES	CALLA + (CD 10)	RIESGO	RECAIDA A SNC
Pre B	24	16	Habitual	15
T	2	1	Alto	1
Bifenótica	4	3	Alto	3
No determinanda	6	0	No Clasificable	2
TOTAL	36	20		21

*Fuente: Expedientes de Archivo Clínico del Hospital central Sur de Alta Especialidad Pemex

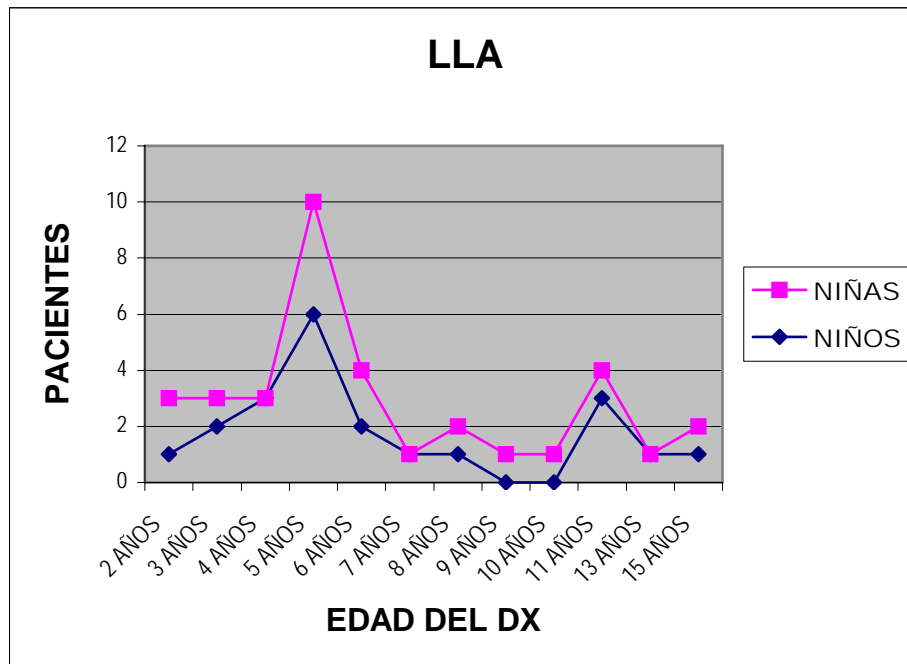
En relación a la edad al diagnóstico se encontró que 11 de ellos se clasificaban como de Alto Riesgo, sin embargo, de los 19 pacientes que presentaron Recaída a Sistema Nervioso Central, solamente 4 pertenecían a éste grupo y de los 25 pacientes de Riesgo Habitual por edad, 15 tuvieron Recaída. (Gráfica 1 y Cuadro 4)

Cuadro 4. Clasificación de Riesgo por Edad y su Relación con Recaída a SNC

EDAD	RIESGO HABITUAL	ALTO RIESGO	RECAIDA A SNC
1 año		2	1
2 años	1		1
3 años	3		2
4 años	3		2
5 años	10		4
6 años	4		3
7 años	1		1
8 años	2		1
9 años	1		1
10 años		2	1
11 años		4	1
13 años		1	0
15 años		2	1
TOTAL	25	11	19

*Fuente: Expedientes de Archivo Clínico del Hospital central Sur de Alta Especialidad Pemex

Gráfica 1. Edad al Diagnóstico



*Fuente: Expedientes de Archivo Clínico del Hospital central Sur de Alta Especialidad Pemex

Recibieron tratamiento previo 20 pacientes, siendo los más comunes antibióticos, antiinflamatorios no esteroideos y antiparasitarios, 4 de ellos además recibieron tratamiento con esteroide y 1 paciente inicio Tratamiento de Reinducción y lo suspendió. (Cuadro 5)

Cuadro 5. Tratamiento Previo con esteroide y Relación con Recaída a SNC

PACIENTES	RIESGO	RECAIDA
Esteroides (Meticorten)	Alto	2 Recaídas
Inducción a la Remisión Incompleta	Alto	No
Esteroides (Meticorten)	Alto	2 Recaídas SNC y 1 MO
Esteroides (Hidrocortisona)	Alto	No
Esteroides (Hidrocortisona)	Alto	No

*Fuente: Expedientes de Archivo Clínico del Hospital central Sur de Alta Especialidad Pemex

Presentaron Síndrome Infiltrativo 20 pacientes, siendo 5 de ellos Hepatomegalia, de los cuales 3 presentaron recaída, 13 Hepato-Esplenomegalia de los cuales 5 presentaron recaída, 1 Masa Mediastinal y 1 Hepato-Esplenomegalia con Masa Mediastinal. Todos presentaron múltiples adenomegalias cervicales, axilares, inguinales y popíteas al diagnóstico. (Cuadro 6)

Cuadro 6. Síndrome Infiltrativo y Recaída a SNC

SX INFILTRATIVO	PACIENTES	RECAIDA A SNC
Hepatomegalia	5	3
Hepatoesplenomegalia	13	5
Masa Mediastinal	1	No
Hepatoesplenomegalia y Masa Mediastinal	1	No
TOTAL	20	8

*Fuente: Expedientes de Archivo Clínico del Hospital central Sur de Alta Especialidad Pemex

Se encontraron diversas traslocaciones: 3 pacientes con t(1;19), 5 con t(12;21), 2 con t(14;18), 1 con t(17;19), 2 con cromosoma Philadelphia t(9;22), 1 Inversión en cromosoma 16 (p13;q22), y 1 con t(8;21) tomada en sangre Periférica, sin embargo en Médula ósea fue negativo. En 10 pacientes se reportaron traslocaciones negativas y el resto no se encontraron en expediente. (Cuadro 7)

Cuadro 7. Traslocaciones de Alto Riesgo y Riesgo habitual en relación con Recaída a SNC

TRASLOCACIONES	PACIENTES	RIESGO	RECAIDA A SNC
t(1;19)	3	Alto Riesgo	1
t(12;21)	5	Riesgo Habitual	4
t(14;18)	2	Riesgo Habitual	1
t(17;19)	1	Riesgo Habitual	1
t(9;22)	2	Alto Riesgo	1
Inv 16	1	Alto Riesgo	1
t(8;21)	1	Riesgo Habitual	1
Total	15		10

*Fuente: Expedientes de Archivo Clínico del Hospital central Sur de Alta Especialidad Pemex

20 pacientes se catalogaron de “Riesgo Habitual” de acuerdo a la Carga Tumoral, 6 pacientes de “Riesgo Intermedio”, 4 de “Alto Riesgo” y 6 no identificado. (Cuadro 8).

Cuadro 8. Carga Tumoral en Relación a Recaída a SNC

CARGA TUMORAL	PACIENTES	RIESGO	RECAIDA A SNC
< 10,000	17	Riesgo Habitual	8
10,000 a 49,000	9	Riesgo Habitual	6
> 50,000	4	Alto Riesgo	1
No Determinada	6	No Determinado	4
Total	36		19

*Fuente: Expedientes de Archivo Clínico del Hospital central Sur de Alta Especialidad Pemex

Presentaron Recaída a Sistema Nervioso Central 19 pacientes, de los cuales 5 tuvieron más de una, y 5 además presentaron infiltración ya sea a testículos o a Nervio Óptico. 6 pacientes presentaron recaída durante el 1er año de tratamiento, 5 durante el 2do año de tratamiento, 3 en el 3er año de tratamiento, 2 a los 4 años de tratamiento, 1 al 5to año de tratamiento y 2 pacientes 6 años después de inicio de tratamiento. (Cuadro 9).

Cuadro 9. Tiempo de Presentación de Recaída a SNC Posterior al Dx.

Recaída a SNC (años Post a Dx)	No. Pacientes
1er año	6
2 años	5
3 años	3
4 años	2
5 años	1
6 años	2
Total	19

*Fuente: Expedientes de Archivo Clínico del Hospital central Sur de Alta Especialidad Pemex

De los 36 pacientes del estudio, al diagnóstico se clasificaron 9 de Riesgo habitual y 27 de Alto Riesgo, de los cuales 19 presentaron Recaída a Sistema Nervioso Central en algún momento de la evolución de su patología de base. (Cuadro 10).

Cuadro 10. Incidencia de Recaída a SNC

	RIESGO HABITUAL	ALTO RIESGO	TOTAL
TOTAL	9	27	36
RECAÍDA	6	13	19
%	66.6%	48.1%	52.7%

*Fuente: Expedientes de Archivo Clínico del Hospital central Sur de Alta Especialidad Pemex

17 pacientes son originarios de Veracruz, 5 de Oaxaca, 4 de Tabasco, 3 de Puebla, 2 de Salamanca, 2 de Sinaloa y 3 del Distrito Federal

Se encontraron 24 pacientes clasificados con LAL, de los cuales 16 tuvieron marcador CD10 positivo (CALLA+), sin embargo 11 pacientes de éstos presentaron marcadores tumorales, y 8 tuvieron relación con recaída a SNC. (Cuadro 11)

Cuadro 11. Pacientes con LAL Pre B con Marcadores Mieloides y Relación con Recaída

ESTIRPE	RIESGO	MARCADOR MIELOIDE	RECAIDA A SNC
Pre B CALLA +	Alto	CD 34	Si
Pre B CALLA +	Alto	CD 13	Si
Pre B CALLA +	Alto	CD 41	Si
Pre B CALLA +	Alto	CD 13	Si
Pre B CALLA +	Alto	CD 45, CD 19	Si
Pre B CALLA +	Alto	CD 34, CD 45	Si
Pre B CALLA +	Alto	CD 19	No
Pre B	Habitual	CD 34	Si
Pre B CALLA +	Habitual	CD 19	Si
Pre B	Alto	CD 13	No
Pre B CALLA +	Alto	CD 13	No
TOTAL		11	8

*Fuente: Expedientes de Archivo Clínico del Hospital central Sur de Alta Especialidad Pemex

A continuación se presentan las Tablas realizadas de Incidencia y Riesgo Relativo:

INCIDENCIA DE RECAIDA A SNC EN PACIENTES CON LAL DE ALTO RIESGO Y DE RIESGO HABITUAL

	ALTO RIESGO	RIESGO HABITUAL	TOTAL
CON RECAIDA A SNC	13 (48.1%)	14	27
SIN RECAIDA A SNC	6 (66.6%)	3	9
TOTAL	19	17	36

Una Incidencia de Recaída a SNC de 52.7%

INCIDENCIA DE RECAIDA A SNC POR EDAD Y RIESGO RELATIVO

Con Recaída: $4/11 \times 100 = 36.3\%$

Sin Factor: $5/25 \times 100 = 20\%$

El Riesgo Relativo de Recaída a SNC por Edad es de 1.8

INCIDENCIA DE RECAIDA A SNC POR SINDROME INFILTRATIVO AL DIAGNOSTICO Y RIESGO RELATIVO

Con Recaída: $8/20 \times 100 = 40\%$

Sin Factor: $5/16 \times 100 = 31.2 \%$

El Riesgo Relativo de Recaída a SNC por Sx Infiltrativo es de 1.2

INCIDENCIA DE RECAIDA A SNC POR CARGA TUMORAL Y RIESGO RELATIVO

Con Recaída: $4/1 \times 100 = 25\%$

Sin Factor: $5/32 \times 100 = 15 \%$

El Riesgo Relativo de Recaída a SNC por Carga Tumoral es de 1.6

INCIDENCIA DE RECAIDA A SNC POR ESTIRPE Y RIESGO RELATIVO

Con Recaída: $6/4 \times 100 = 66\%$

Sin Factor: $5/30 \times 100 = 16 \%$

El Riesgo Relativo de Recaída a SNC por Estirpe es de 4.1

INCIDENCIA DE RECAIDA A SNC POR TRASLOCACIONES Y RIESGO RELATIVO

Con Recaída: $4/2 \times 100 = 50\%$

Sin Factor: $5/32 \times 100 = 15 \%$

El Riesgo Relativo de Recaída a SNC por Traslocaciones es de 3.3

INCIDENCIA DE RECAIDA A SNC POR TRATAMIENTO PREVIO Y RIESGO RELATIVO

Con Recaída: $5/2 \times 100 = 40\%$

Sin Factor: $5/31 \times 100 = 16 \%$

El Riesgo Relativo de Recaída a SNC por Tratamiento Previo es de 2.5

INCIDENCIA DE RECAIDA A SNC POR MARCADOR MIELOIDE Y RIESGO RELATIVO

Con Recaída: $9/6 \times 100 = 66\%$

Sin Factor: $5/27 \times 100 = 18 \%$

El Riesgo Relativo de Recaída a SNC por Marcador Mieloide es de 3.6

Cuadro Descriptivo de Alto Riesgo y Riesgo Habitual en relación con Recaída a Sistema Nervioso Central

Paciente	Edad	Sx Infiltrativo	Carga Tumoral	Estirpe	Traslocación	Tx. Previo	Marcador Mieloide	Riesgo	Recaída SNC	MO	Edo. Actual
4		x						AR			V
5	x							AR	1	-	V
6		x						AR			V
10				x				AR	1	-	V
23							x	AR	1	-	F
24				x				AR	1	-	V
31		x						AR			Desc.
9						x		AR			V
1	x	x						AR			V
2		x					x	AR	2	1	Desc.
3		x					x	AR	1	-	V
14		x		x				AR			V
26		x	x					AR			F
27	x	x						AR			V
28		x		x				AR	1	-	V
30		x		x				AR	1	-	V
32	x						x	AR			V
34	x	x						AR	1	-	F
7	x	x		x				AR			V
11		x			x		x	AR	1	-	Desc.
12		x				x		AR	2	1	V
13	x	x					x	AR			V
29	x	x	x					AR	1	-	V
33		x	x				x	AR			V
8	x				x	x	x	AR	2	-	F
22	x	x			x	x		AR			V
25	x	x	x		x	x		AR			F
15								RH	1	-	V
16								RH			V
17								RH	2	-	V
18								RH	1	3	F
19								RH	1	-	F
20								RH			V
21								RH	1	-	V
35								RH	1	-	F
36								RH			F

INCIDENCIA DE RECAIDA A SNC POR CARGA TUMORAL Y RIESGO RELATIVO

Con Recaída: $2/2 \times 100 = 100\%$

Sin Factor: $5/35 \times 100 = 14\%$

El Riesgo Relativo de Recaída a SNC por Carga Tumoral es de 7.1

DISCUSIÓN

La leucemia linfoblástica aguda es la enfermedad maligna más frecuente de la infancia. En la actualidad cerca del 70% de los niños con LAL se curan de su enfermedad con tratamiento de quimioterapia combinada, que se administra durante un período de dos a tres años.

Desde los inicios del tratamiento contemporáneo de la LAL se demostró que si bien, la inmensa mayoría de los pacientes (99% en la actualidad) tenían una remisión completa precoz al mes de iniciado el tratamiento, las probabilidades que este fracasara por recidiva de la enfermedad variaban significativamente entre distintos grupos de pacientes definidos por factores clínicos o biológicos al diagnóstico. Esto ha permitido establecer grupos de pacientes bien diferenciados a los que se aplican tratamientos diferentes optimizando el efecto antileucémico y evitando el sobretratamiento y las complicaciones en el corto y largo plazo.

Los factores de riesgo clínico en uso actualmente son: edad, sexo, recuento de blastos leucémicos en sangre al momento del diagnóstico, presencia de alta masa tumoral (adenopatías, organomegalias, masa mediastínica), presencia de blastos en sistema nervioso central y muy importante, respuesta al tratamiento de inducción de la remisión (evaluada a los 7, 14 y 28 días del inicio).

Los factores biológicos en uso son: estirpe leucémica (B, T, indiferenciada, mixta), antígenos de superficie (CD10, marcadores mieloides), número modal de cromosomas (hiperdiploide, diploide, hipodiploide), presencia de traslocaciones cromosómicas recurrentes (t(9;22), t(12;21), t(4;11), entre otras. Algunos de estos factores confieren un mejor riesgo y otros un mal pronóstico.

En base a estos factores se han establecido cuatro grupos de riesgo (ya mencionados en Marco teórico): Riesgo Bajo, Riesgo Habitual o Intermedio, Riesgo Alto y Riesgo Extremadamente Alto. En éste estudio se unificaron los 2 primeros en un grupo llamado de "Riesgo habitual" y los 2 últimos en un grupo de "Alto Riesgo":

Independientemente de la clasificación que se quiera tomar en cuenta, en éste estudio todos los pacientes coincidían de acuerdo a las características clínicas, por citogenética, inmunofenotipo y por laboratorio que presentaban al diagnóstico en los grupos previamente mencionados, solamente se hizo una variación clasificando de manera más global, es decir, solamente de Alto Riesgo y de Riesgo Habitual,

Por otro lado, es bien conocido el riesgo alto que implica un diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda. Se describió inicialmente que la edad por abajo de 2 años hasta los 9 años constituía un factor pronóstico desfavorable. Esta observación fue propuesta en la literatura internacional por el grupo cooperativo pediátrico "CCG"(Children Cancer Group) y el Dana Farber Cancer Institute. Sin embargo, los dos grupos excluyeron la presencia de masa mediastinal-Síndrome linfomatoso. Posteriormente el límite de edad varió con base en los trabajos efectuados por el grupo cooperativo "POG" (Pediatric Oncology Group) y el St. Jude's Children's Research Hospital, de tal manera que la edad quedó como desfavorable por abajo de 1 año hasta 10 años ó más.

Se realizó un análisis prospectivo en un período de más de 10 años, donde se lograron corroborar estas observaciones. sin embargo, quedó plenamente establecido que para considerarse de bajo riesgo los niños no deberían de tener enfermedad del Sistema Nervioso Central al diagnóstico, sin t(9;22) ó t(1;19).

Es muy importante diferenciar la clasificación que se hace al momento del diagnóstico y el riesgo en el que caen una vez iniciado el tratamiento. En este estudio se encontró una un riesgo relativo de recaída a Sistema Nervioso Central por Edad de 1.8.

Es muy importante diferenciar la clasificación que se hace al momento del diagnóstico y el riesgo en el que caen una vez iniciado el tratamiento, donde es bien sabido, que, una vez que presentan recaída a Sistema Nervioso Central, se catalogan de manera inmediata en paciente de "Alto Riesgo". En éste estudio el 77.7% (28) del total de pacientes se catalogaron de Alto riesgo al diagnóstico, y de éstos, 15 no tienen reporte de recaída a SNC, y 2 de ellos, fallecieron en etapas tempranas de tratamiento y de los pacientes catalogados como de "Riesgo Habitual ó Intermedio (8)", el 62.5% (5) presentaron recaída a SNC; esto es de llamar la atención, ya que teóricamente con un adecuado diagnóstico y clasificación al inicio de la enfermedad, los factores pronósticos de aquellos pacientes de bajo riesgo, serían favorables para una mejor evolución de su enfermedad, lo que nos hace pensar que desafortunadamente, algunos rasgos biológicos que son predictores muy importantes tales como la presencia del inmunofenotipo pre-B CALLA negativo y las anomalías citogenéticas como las traslocaciones (9; 22) y (4; 11), no se evaluaron completamente en este estudio, una de las razones es que al momento de diagnóstico, aún no contábamos con las herramientas necesarias como inmunofenotipo, búsqueda de traslocaciones, para poder clasificarlos certeramente en un grupo de riesgo, sin

embargo, los pacientes iniciaban tratamiento, o bien, fallecían antes de obtener el resultado, y muy probablemente se iniciaba con una terapéutica de bajo y no de alto riesgo, otra limitante fue que algunos de estos pacientes al momento de ingresar al Hospital Central Sur, ya venían con diagnóstico y clasificación establecidas de su clínica de adscripción y se daba seguimiento al tratamiento ya iniciado, y en ocasiones, se detectaban traslocaciones que antes no se habían documentado a pesar de haber realizado el estudio de inmunofenotipo o de estirpe histológico. Esto puede haber dado lugar a la asignación de tratamiento menos intensivo y al desarrollo posterior de recaídas. También se encontró que no había diferencia significativa entre el grupo de alto riesgo comparado con el grupo de riesgo habitual, para el momento en que se presentaron las recaídas a SNC, lo que nuevamente nos hace dudar que la clasificación al diagnóstico sea adecuada, o bien que en éste grupo de pacientes exista algún factor específico aún no detectado, en relación a las características de lugar de residencia, ya que se encuentran muy cercanos a zonas petroleras y estrecha relación con químicos de forma constante.

Otro punto importante a tratar es el momento de la recaída ya sea a sistema Nervioso central o a Médula Ósea, ya que del total de pacientes que presentaron recaída a Sistema Nervioso central (19 ptes 52.7%), el 16.6% (6 ptes) fue en el 1er año de tratamiento, lo que podemos clasificar con Recaída Muy Temprana. Los pacientes que no logran remisión completa después del período de inducción tienen una alta tasa de recaídas y una corta supervivencia. Los resultados no mostraron asociación entre remisión completa y el desarrollo de recaídas en este estudio. Posiblemente expliquen este hallazgo factores tales como el tamaño de la muestra, el período de observación corto y la evaluación de los pacientes después de haber recibido el tratamiento en forma parcial. No se encontraron diferencias significativas en la supervivencia libre de eventos entre los grupos de riesgos alto y bajo. Lo anterior puede atribuirse a una clasificación inadecuada del riesgo en estos pacientes, debido a la falta de disponibilidad del inmunofenotipo y el cariotipo, pruebas necesarias para identificar factores pronósticos que determinan la asignación a diferentes tipos de tratamiento. Una estrategia potencial para mejorar la supervivencia libre de eventos, sería intensificar la terapia inicial para los pacientes que tienen riesgo alto de fallar a la inducción (pacientes con recuento de leucocitos mayores de 100,000, inmunofenotipo de células T y traslocaciones (8; 14) (q24; q11) y (9; 22)), para lo cual es indispensable aplicar la clasificación morfológica, inmunológica y citogenética en los pacientes con LAL.

Por otro lado, después de obtener remisión completa, la cantidad de células leucémicas puede ser todavía muy alta pero no identificable morfológicamente por lo que se requieren técnicas de alta sensibilidad para detectar Enfermedad Mínima Residual y estar en capacidad de predecir las recaídas. Se podrán obtener mejores resultados en la medida en que se cuente con toda la infraestructura de laboratorio de alta tecnología necesaria para clasificar correctamente los pacientes de acuerdo con el riesgo.

En relación a la carga tumoral al diagnóstico 4 pacientes se clasificaron como de “Alto Riesgo”, 2 de ellos fallecieron, (1 en el 1er mes de tratamiento, 1 a los 2 años de tratamiento) de los 2 restantes, 1 tuvo recaída a Sistema nervioso central. 26 pacientes, presentaron carga tumoral de “Riesgo Habitual”, de los cuales 15 tuvieron recaída a SNC, y 6 pacientes no se documentó en expediente carga tumoral al diagnóstico, esto va en contra de las series revisadas, ya que en este estudio presentaron con mayor frecuencia recaída a Sistema Nervioso Central aquellos pacientes con carga tumoral catalogada de Riesgo Habitual que de Alto riesgo.

Se encontraron diversas traslocaciones, sin embargo, la mayoría fue de bajo riesgo como la t(12;21) encontrada en 5 pacientes, de los cuales 4 fueron clasificados en Alto Riesgo por otras alteraciones y uno de ellos falleció, el otro paciente fue de Riesgo Habitual al diagnóstico, sin embargo esto solamente nos hace enfocar nuestra atención en que a pesar de que tengamos un solo factor de gran importancia como son las traslocaciones de bajo riesgo, el conjunto de las características de los pacientes al diagnóstico y la respuesta que tengan al tratamiento de inducción son los principales factores para poder predecir un pronóstico. De acuerdo a la estirpe encontrada, solamente hubo 4 pacientes con Leucemia Bifenotípica y 2 con leucemia de células T, el resto son Pre B, esto de igual manera que lo reportado en la literatura mundial donde este tipo es el más frecuente, sin embargo, no es del todo concluyente ya que un porcentaje importante (14 pacientes) (38.8%) presentaban marcadores mieloides positivos, lo que hace que el riesgo aumente a pesar de tener estirpe de bajo riesgo.

Otra característica a comentar es la presencia de organomegalias al diagnóstico, las cuales se presentaron en 24 pacientes (66.6%), siendo la más frecuente la hepato esplenomegalia, lo que también refleja por una parte, que tan agresiva se presenta la enfermedad al diagnóstico y la manera de abordarla como primer tratamiento, también se presentaron en 2 pacientes masa mediastinal, siendo este dato de forma aislada parte importante de clasificación de riesgo al diagnóstico por infiltración extramedular, esto a su vez dificulta aún más el diagnóstico certero ya que se puede pensar en un linfoma y hay que ser muy cautelosos para tratar de

identificar datos más específicos de la leucemia y no hacer un diagnóstico errado y de esta manera retrasar el tratamiento que podría tener como consecuencia el modificar el pronóstico.

El retraso en el tratamiento o el uso de antibióticos no tiene efecto como factor de riesgo, los síntomas que se presentaron en este estudio son los clásicos y su frecuencia fue similar a otras series. La leucemia casi siempre se presenta como una mezcla de varios síndromes básicos: anémico (el más frecuente), febril, hemorrágico, infiltrativo y dolor (óseo). En esta casuística 100% tenía palidez, además tenía fiebre y la mitad tenía hemorragias; en 20 casos se asoció a dolor óseo. La fiebre es un síntoma muy frecuente y en esta revisión se evidencia que el análisis del hemograma es muy importante, pues de los 36 casos con fiebre 26 pacientes presentaron anemia importante al diagnóstico, 6 no se documentó y 4 más no presentaban anemia. La fiebre cuando se asocia a neutropenia siempre debe considerarse de origen infeccioso, ya que si no se maneja adecuadamente con antibióticos por vía parenteral, se asocia a alta mortalidad en los pacientes con leucemia

En este estudio antes de sospechar la leucemia se hizo el diagnóstico de anemia, artritis y diversas infecciones, pero cuando se planteó el diagnóstico de leucemia no hubo problemas de diagnóstico diferencial. El gran problema con el diagnóstico diferencial, es que si no se piensa en la posibilidad de una leucemia, entonces existe el riesgo de iniciar tratamiento que pueda afectar el pronóstico del paciente como se documentó en 4 pacientes, que al momento de realizar el diagnóstico certero de leucemia, ya habían recibido tratamiento intensivo con esteroide y el pronóstico se modificó, 2 de estos pacientes ya fallecidos..

Es sumamente importante señalar que aunque en la literatura mundial la frecuencia de recaída a SNC en pacientes con LAL independientemente del riesgo se encuentra entre un 3% - 7% y algunos con los reportes más altos de hasta el 25% (ISSSTE) en nuestro medio se encontró que la frecuencia de recaída a SNC en nuestros pacientes fue del: 52.7%. y al combinar los dos principales factores que determinaban la recaída, que fueron presencia de traslocaciones y marcador mielóide, se encontraron un importante Riesgo relativo de 7.1, por lo que nuevamente caemos en el entendido de que la citogenética es un estudio indispensable para el diagnóstico y pronóstico de los pacientes con LAL

Lo cual nos debe preocupar y de mantener alertas sobre la adecuada clasificación de riesgo al diagnóstico, el tratamiento así como la profilaxis a SNC

Es importante mencionar que en la mayoría de los pacientes no se encontraron datos específicos a cerca de la terapia de profilaxis a SNC ni la frecuencia ni la dosis con que ésta se aplicaba. Sin dejar de mencionar que no contamos con todos los reportes de patología de los líquidos Cefalorraquídeos. Así mismo, hubo algunos reportes que se dieron como positivos y que al estudiarlos nuevamente se descartó la recaída sin saber de forma específica si fue después de tratamiento intratecal o no, o si sólo se trató de linfocitosis reactiva secundaria a problemas infecciosos agregados, sin ser células inmaduras o blastos.

Se ha reportado en la literatura, que es difícil poder determinar en algunos casos la infiltración a SNC, ya que se sugiere que la presencia de blastos en LCR podría deberse a infiltración mecánica por medio de contaminación con sangre periférica, por lo que de igual manera se da manejo

CONCLUSIONES:

1.-La Incidencia de Recaída a Sistema Nervioso Central en pacientes con LAL en este estudio, es mucho más alto que la incidencia a nivel mundial

2.-La Incidencia de recaída a Sistema Nervioso Central es igual en pacientes clasificados al momento del diagnóstico de Alto Riesgo que de Riesgo Habitual.

3.-Es indispensable realizar tratamiento intensivo profiláctico a SNC en las fases establecidas que se sugieren, con quimioterapia y en dosis adecuadas, ya sea en dosis ponderal o dosis estandarizada por edad desde el diagnóstico y durante todo el tratamiento.

4.-Es necesario realizar un estudio prospectivo para seguimiento de diversos tratamientos implementados en pacientes de Pemex, con el fin de identificar, si a pesar de ser etapificados y dar tratamiento específico dependiendo de la clasificación de riesgo como se recomienda por los diferentes grupos a nivel mundial más prestigiados en los pacientes pediátricos con LAL, responde de manera similar o si es necesario a pesar de ser de bajo riesgo iniciar con esquemas para un riesgo mayor.

BIBLIOGRAFIA

1. Alvaro T. García B, La Matutes R, Bellas C. Horacio O. **Clasificación de Neoplasias del Tejido Hematopoyético y Linfoide**. Servei de Patologia. Hospital Verge de la Cinta de Tortosa 2004
2. Baum E, Heyn R, Nesbit M, et al. **Occult Abdominal Involvement with Apparently Isolated Testicular Relapse in Children with Acute Lymphocytic Leukemia**. Am J. Pediatr. Hematol. Oncol. 1984;6:3343
3. Behrman R, Kliegman R, Jenson H. **Nelson Tratado de Pediatría**. Edit Elsevier Ed 17va. Madrid, España 2004
4. Campbell B, Ferreiro C, Tordecilla C, Jannon S, Rizzardini L, Rodríguez Z. **Leucemia Linfoblástica Aguda. Características al Diagnóstico en 100 niños**. Revista Chilena de Pediatría V.70, No. 4. Julio 1999. Santiago
5. Catle M, Rosborn G, Glisson T. **Leucemia Linfoblástica Aguda Clasificación**. Am J. Pathol. 1997;21:114-121
6. Fletcher R, Fletcher J, Wagner E. **Epidemiología Clínica**. Edit. Consuta. 1989. México.
7. Gómez L Linares J. **Protocolo de Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda en Niños y Adolescentes**. Hospital de la Pontificia Universidad de Chile. Revista Chilena Pediatría. 2005
8. Gaceta Médica Mexicana. **Leucemias Agudas en Niños**. Suplemento 2, Vol 139, No.2, 2003 México
9. Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Seligsohn U, Kaushansky K, Prchal J. **Acute Lymphoblastic Leukemia**. *William's Hematology 7a edición* Edit NY: McGraw Hill Book; 2006. USA
10. MINISTERIO DE SALUD DE SALAMANCA. **Guía Clínica de Leucemia en Menores de 15 años 2005**. Noviembre 2004, Publicado en el Diario Oficial (28 Enero 2005). España 2005
11. Ortega Aramburu J.J. **En Torno a los Factores Pronósticos en la Leucemia Linfoblástica Aguda del Niño**. An Pediatr (Barc). 2006; 65(3): 195-97.
12. Poplak D, Rabin K, Margolin J. **Perspectivas sobre el Cáncer en la Niñez**. Publicación Electronica del Texas Cancer Center. 2007
13. Posligua K. **Protocolo de Diagnóstico, Tratamiento y Seguimiento de Leucemia Linfoblástica Aguda**. Universidad central de Buenos Aires. Rev. Argentina Infantil. 2002, Buenos Aires.
14. Pui Ch, Mahmoud H. Rivera, G y Cols. **Early Intensification of Intrathecal, Chemoterapy, Virtually Eliminates Central nervous System Relapse in Children with Acute Lymphoblastic eukemia** Blood Vol. 92, No. 2 .1998
15. Quintero de Charry M. **Resultados del Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda en Niños**. Departamento de Pediatría, Escuela de Medicina, Facultad de Salud Universidad del Valle, Cali. Pediatra Hemato-Oncóloga. Hospital Universitario del Valle, Cali. 1999;30:146-54 Colombia.
16. Rabbit S. **Interpreting Epidemiologic Research and Childhood Leukemia**. Pediatrics 2004.
17. Rappaport Samuel. **Introducción a la Hematología**. Edit. Salvat 2^{da} Edición 2000. Barcelona, España
18. Reunión Mexicana de Consenso sobre Tratamiento Actualizado de la LAL en pacientes pediátricos. Hematology 2006. Vol. 8/Supl. 2

19. Ribera J.M. **Manual de Información Para el Paciente Adulto con Leucemia Aguda Linfoblástica.** Institut Català d' Oncologia-Hospital Germans Trias i Pujol. Enero 2006. España
20. Rivera Luna R. **La Importancia de los Factores Pronósticos en Leucemia Aguda Linfoblástica de la Población Pediátrica en un País en Vías de Desarrollo.** Revista del instituto Nacional de Cancerología. Vol. 96, Num 4. 260-66. 2000. México
21. Rivera Luna R. **Hemato-Oncología Pediátrica. Principios Generales.** Edit. Editores de Textos Mexicanos 2006. México, D.F.
22. Rivera Luna R. **Oncología Pediátrica. Conceptos Básicos y Clínicos.** Edit Intersistemas, S.A. de C.V., 2002. México.
23. St. Jude's Children's Research Hospital. **Leucemia Linfoblástica Aguda.** American Lebanese Syrian Associated Charities, Inc. 2005 USA
24. Vergara Domínguez B, Cedré Hernández T, Martínez Cárdenas L, López García C, González Seivane F, Pich León V. **Supervivencia y Calidad de Vida de Pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda. Resultados del Hospital Pediátrico "José Luis Miranda".** Revista Cubana de Pediatría. 2004;77 (3-4
25. Winn S, Kim S, Sherman T. **Acute Lymphoblastic Leukemia for the Pediatric Patient.** Universidad de Texas. Rev Anderson Cancer Center. 2001 Texas.
26. [www. Inegi.gob.mx](http://www.Inegi.gob.mx)

ANEXO

1. Nombre_____
2. Ficha_____
3. Origen_____
4. Edad al Diagnostico de leucemia _____
5. Presencia de infiltración extramedular_____
6. Tratamiento previo _____
7. Laboratorio al Diagnostico (carga tumoral) _____
8. Fecha de inicio de quimioterapia _____
9. Inmunofenotipo_____
10. Citogenética_____
11. Traslocaciones_____
12. Quimioterapia _____
13. Presencia de Recaída a Sistema Nervioso Central_____
14. Tiempo de presentación de Recaída después de diagnostico_____
15. Clasificación de riesgo al diagnostico_____
16. Tratamiento con radioterapia_____