



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIO DE POSGRADO

SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO
DIVISION DE PEDIATRIA

**“INCIDENCIA DE RECAIDA AL SISTEMA NERVIOSO
CENTRAL POR LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA Y
FACTORES DE RIESGO EN PEDIATRIA”.**

TESIS
QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN
PEDIATRIA

PRESENTA LA
DRA. GRISELDA ZAVALA MADRIGAL

ASESOR
MARTHA MARGARITA VELAZQUEZ AVIÑA



México, Ciudad de México

Febrero 2017



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

HOJA DE AUTORIZACION

**DR. CARLOS VIVEROS CONTRERAS
TITULAR DE LA UNIDAD DE ENSEÑANZA**

**DR. JORGE ALBERO DEL CASTILLO MEDINA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO DE
ESPECIALIZACION EN PEDIATRIA**

**DRA. MARTHA MARGARITA VELAZQUEZ AVIÑA
ASESOR DE TESIS**

REGISTRO DE PROTOCOLO:

HJM 0177/16-R

AGRADECIMIENTOS

A mi papi y mami por ese apoyo incondicional que siempre me han dado para crecer profesionalmente, por darme ánimos desde niña para no darme por vencida. Gracias por creer en mi aun estando lejos de ustedes, fueron 14 años que ahora puedo decir que han valido la pena.

A mi tía Ana María Madrigal por haber sido el primer apoyo lejos de mis padres para llegar a donde estoy.

A mis compañeros de residencia, por lo ánimos mutuos cuando sentíamos flaquear. Gracias por las vivencias y por juntos hacer momentos amenos dentro del hospital.

A la Dra. Martha Velázquez Aviña por sus enseñanzas y por aceptar ser mi asesor de tesis.

INDICE

AGRADECIMIENTOS.....	3
INDICE.....	4
RESUMEN.....	5
INTRODUCCION.....	7
JUSTIFICACION.....	13
PREGUNTA DE INVESTIGACION.....	14
OBJETIVOS.....	14
METODOLOGIA.....	14.
RESULTADOS.....	16
DISCUSION.....	19
CONCLUSIONES.....	20
BIBLIOGRAFIA.....	22

RESUMEN

INTRODUCCION: En México, el cáncer en niños pasó del decimotercer lugar como causa de muerte en 1971, al segundo lugar entre la población de 1 a 14 años a partir del año 2000. Las leucemias agudas son los cánceres más frecuentes en menores de 15 años; en la ciudad de México representan alrededor de 40 % de todas las neoplasias. La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es un grupo heterogéneo de trastornos que surgen de la proliferación clonal de células malignas linfoides en médula ósea, sangre y otros.

El Hospital Juárez de México en la actualidad se ha catalogado como un centro de referencia importante a nivel nacional para pacientes oncológicos pediátricos, esto se traduce en el incremento tan importante de patología maligna en los niños, siendo la leucemia linfoblástica la que más prevalece. Debido a este último punto nace el interés para conocer la incidencia de la recaída al sistema nervioso central en los últimos cinco años así como los factores de riesgo que existen para tal condición en los pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda de este hospital. Al conocer dichos aspectos se puede realizar mayor énfasis en el tratamiento y establecer una supervisión más cautelosa.

Aunque el tratamiento dirigido al sistema nervioso central ha logrado una reducción del 5 al 10% de las recurrencias en la infancia, las recaídas siguen siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad, ya que ocurren en hasta un 6% de la población de pacientes estadounidenses

OBJETIVO: Determinar la incidencia de recaída al sistema nervioso central por leucemia linfoblástica aguda, así como los factores de riesgo que existen para desarrollar esta condición.

METODOLOGIA: Se realiza un estudio retrospectivo de Enero del 2011 a Diciembre del 2015 con un total de 99 pacientes con diagnóstico de LLA realizado en este hospital por medio de aspirado de medula ósea. Se hizo recopilación de datos tomadas del archivo médico del Hospital Juárez de México en el periodo ya mencionado. Se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico de LLA y se excluyeron todos aquellos pacientes que tuvieran patología neurológica primaria.

RESULTADOS: Al realizar el análisis de los resultados en nuestro estudio se pudo determinar que del total de pacientes el mayor número reunió criterios para considerarse con LLA de alto riesgo, la mayoría de los pacientes fue del género masculino, siendo el inmunofenotipo predominante de tipo pre B. Del total de recaídas, el mayor número fue a medula ósea y únicamente el 9% del total de pacientes cursó con recaída directamente al sistema nervioso central. La mayoría de las recaídas, tanto a sistema nervioso central como de medula ósea, se presentaron en pacientes con inmunofenotipo B. Con lo anterior se determina una tasa de incidencia a 5 años de 9 por cada 100 pacientes con diagnóstico de LLA en este estudio.

INTRODUCCION

Según el perfil epidemiológico del cáncer en niños y adolescentes realizado por la Secretaria de Salud del 2005 al 2010, se estima que en el mundo existen 12 millones de personas diagnosticadas con cáncer, de los cuales el 3% (360 000) son niños. Asimismo se refiere que el cáncer es la segunda causa de muerte en menores de 20 años a nivel mundial. Cada año, más de 160 000 menores de 20 años son diagnosticados con cáncer en países desarrollados en donde tres de cada cuatro niños sobreviven al menos cinco años después de iniciar su tratamiento, a diferencia de los países en vías de desarrollo en los cuales más de la mitad (60%) mueren. La tercera parte de los casos con cáncer detectados en Europa, Asia y América, corresponden a Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA), seguidos por los tumores del Sistema Nervioso Central (SNC) y Linfomas. Los primeros tres lugares en este perfil epidemiológico, de acuerdo con el tipo histológico del tumor, lo ocupan: Leucemias (30%), Linfomas y Neoplasias Reticuloendoteliales (17.1%) y tumores del SNC (11.9%).¹

Las enfermedades neoplásicas en la población pediátrica son muy raras, en los países industrializados, sólo el 0.5 % de todas las neoplasias ocurren en niños menores de 15 años. Paradójicamente, se encuentran entre las primeras causas de muerte en la población pediátrica en el mundo. Entre la población estadounidense de 1 a 19 años de edad, es la segunda causa de muerte, sólo superada por los accidentes.²

En México, el cáncer en niños pasó del decimotercer lugar como causa de muerte en 1971, al segundo lugar entre la población de 1 a 14 años a partir del año 2000. Las leucemias agudas son los cánceres más frecuentes en menores de 15 años; en la ciudad de México representan alrededor de 40 % de todas las neoplasias, mientras que en otros países constituyen entre 30 y 34 %. De 1982 a 1991, en la ciudad de México se observó aumento importante en la incidencia de las LLA. En 1982 se reportó una tasa de incidencia de 7.75 por millón de niños menores de 15 años y para 1991 se alcanzó 22.19 por millón. Entre 1993 y 1994, en el Instituto

Mexicano del Seguro Social se encontró una frecuencia de 34 por millón; entre 1996 y 1998, de 60.3. Datos que abarcan el periodo de 1996 a 2000 muestran una tasa de 63.7, una de las más altas reportadas en el mundo.²

Las leucemias son un grupo de enfermedades que se deben a mutación somática de la célula progenitora, según su estirpe celular afectada, ya sea la línea mieloide o la linfoide.³

La LLA es un grupo heterogéneo de trastornos que surgen de la proliferación clonal de células malignas linfoides en médula ósea, sangre y otros órganos.⁴

Tiene dos picos de frecuencia por edad, el primero de dos a cinco años y el segundo en la sexta década de la vida.² Se calcula que este padecimiento se presenta en alrededor del 25% de todos los pacientes con cáncer en Estados Unidos de América. En las últimas décadas, la LLA se ha transformado de ser un padecimiento mortal a lograrse una sobrevida de 80% o más. Se ha considerado que estos avances en la supervivencia se deben, en gran medida, a que el tratamiento que se otorga se basa tanto en las características propias de los pacientes al momento del diagnóstico, como en el tipo de las células leucémicas, es decir, su inmunofenotipo y la presencia de mutaciones genéticas.⁵

El pronóstico de LLA ha evolucionado en forma muy significativa desde los finales de los años '40 hasta el momento actual. En una manera inicial se consideró que este padecimiento era mortal a corto plazo y por lo tanto la literatura en la década de los '40 y '50 no identificó factores que pudieran influir en el pronóstico de estos niños. Por otro lado, históricamente la sobrevida a largo plazo y curación no ha sido únicamente obra del advenimiento de nuevas drogas para el tratamiento de esta enfermedad, sino también a la identificación de factores pronósticos.⁷

Factores clínicos: Dentro de los cardinales se encuentra la edad. Se describió inicialmente que la edad por abajo de 2 y por arriba de 9 años constituía un factor pronóstico desfavorable. Esta observación fue propuesta en la literatura internacional por el grupo cooperativo pediátrico CCG6 y el Dana Farber Cancer

Institute. Sin embargo, los dos grupos excluyeron la presencia de masa mediastinal y síndrome linfomatoso. Posteriormente, el límite de edad varió con base en los trabajos efectuados por el grupo cooperativo POG8 y el St. Jude's Children's Research Hospital, de tal manera que la edad quedó como desfavorable por abajo de 1 y por arriba de 10 años. Sin embargo, quedó plenamente establecido que para considerarse de bajo riesgo los niños no deberían tener enfermedad al SNC al diagnóstico, sin t (9;22) o t (1;19), con un índice de ADN > 1.16. Otra situación que por un tiempo dejó de ejercer un efecto pronóstico fue el género, ya que válidamente se llegó a la conclusión que con un buen protocolo de tratamiento, la característica desfavorable del género masculino desaparecía. Sin embargo, en 1998, el grupo cooperativo POG después de evaluar a 3,717 pacientes pediátricos con LAL pre B demostraron que la supervivencia libre de enfermedad en niños fue 38% menor que en las niñas a los 2 y 5 años del diagnóstico. Esta situación se debe al riesgo de infiltración testicular. Algunos grupos cooperativos han llegado a la conclusión que un factor desfavorable lo constituye la raza negra y los que describen como aquellos de origen hispanico. Por supuesto, dentro de este grupo están los niños mexicanos inmigrantes y los niños México-Americanos. Desde el punto de vista clínico, y de pronóstico desfavorable, lo constituye la presencia de masa mediastinal, visceromegalias, sobre todo cuando el hígado y bazo rebasan la cicatriz umbilical, así como adenopatías generalizadas. Estas constituyen una carga tumoral, además de producir un síndrome de lisis tumoral cuando se inicia el tratamiento. Cada día su peso como factor pronóstico se va debilitando debido al tratamiento de quimioterapia más específico y depurado. Un factor definitivamente desfavorable lo constituye la infiltración al SNC, lo cual puede presentarse en forma asintomática, además de comúnmente asociarse con masa mediastinal, síndrome de compresión de vena cava superior e inmunofenotipo T. La infiltración testicular al diagnóstico no guarda una relación pronostica.^{6,7}

Estudios de laboratorio: El segundo factor pronóstico cardinal lo constituye la cuenta de leucocitos al diagnóstico. La cuenta de leucocitos totales en sangre periférica al diagnóstico por abajo de 50,000/ μ L constituye un factor de pronóstico favorable. En aquellos pacientes con cuenta aún más elevadas, especialmente por arriba de 100,000/ μ L (hiperleucocitosis) la sobrevida es aún más reducida. La trombocitopenia ($<$ de 30,000/ mm^3) se ha considerado como una situación desfavorable y condiciona un factor predisponente en la infiltración al SNC. Los niveles bajos de IgG al diagnóstico se han asociado con una respuesta deficiente al tratamiento de inducción a la remisión. Los niveles séricos bajos de IgG, IgA, IgM al diagnóstico se han correlacionado con una sobrevida libre de enfermedad corta; sin embargo, al parecer la correlación de un pronóstico pobre se correlaciona más con niveles bajos de IgM. Desde los años '70 se describió por vez primera criterios citomorfológicos en la médula ósea de los linfoblastos. Tradicionalmente esta clasificación describe a la LAL-L1 como la más frecuente en pediatría y con pronóstico favorable. La variedad L3 se describe como la leucemia de células B de mal pronóstico. Sin embargo, en el caso de L2, el grupo cooperativo CCG22 analizó 3,500 pacientes de acuerdo a esta clasificación y definió que aquellos niños que presentaban más de 10% de linfoblastos L2 tenían un pronóstico más desfavorable que aquellos pacientes con L1. Otro factor pronóstico importante es el estudio de médula ósea al día 14 de haber iniciado el tratamiento de inducción a la remisión. La presencia de $>$ de 5% de linfoblastos en médula ósea va a constituir un factor pronóstico predictivo desfavorable independiente de otros factores.⁷

Las leucemias pre B con sus tres variedades ofrece el mejor pronóstico además de que constituyen las leucemias más comunes. Las leucemias B para algunos son las de peor pronóstico; sin embargo, Roberto Rivera Luna, en su estudio "La importancia de los factores pronósticos en leucemia aguda linfoblástica de la población pediátrica en un país en vías de desarrollo", menciona que en su

experiencia y en las de algunos grupos son de pronóstico más desfavorable las de inmunofenotipo T . Por otro lado, la presencia de los antígenos mieloides CD13 y CD15 en LAL guarda un pronóstico desfavorable.⁷

Fenotipo	Expresión Antigénica	Frecuencia %	Pronóstico
Pre-B temprana	CD19, CD22 CD 79 ^a , CD10±	50-60	Bueno, sin incluir pacientes con t(9;22) y t(4;11)
Pre-B	CD19, CD22 CD79a, CD10± clg _m	20-25	Bueno, sin incluir pacientes con t(9;22) y t(4;11)
Pre-B transicional	CD19, CD22 CD79a, CD10± , clg _m slg _m	3-5	Bueno, sin incluir pacientes con t(9;22) y t(4;11)
Células B	CD19, CD22 CD79a, CD10± clg _m , slg _m , slg _k ó lg ₁	2-3	Moderado
Células T	CD3, CD7, CD5 o CD2	13-15	Malo

Tomado de Roberto Rivera Luna. La importancia de los factores pronósticos en leucemia aguda linfoblástica de la población pediátrica en un país en vías de desarrollo. Vol. 46, Núm. 4 Octubre-Diciembre 2000 pp 260-266. Revista del instituto nacional de cancerología.

El índice del ADN más comúnmente medido a través de citometría de flujo permite medir los linfoblastos que se encuentran en fase S del ciclo celular. De tal manera que cuando el índice es mayor de 1.16, se identifica a los pacientes con hiperdiploidia (> 50 cromosomas), siendo en estos casos una instancia de buen pronóstico, relacionándose con una mayor sensibilidad de los agentes quimioterápicos fase-específicos. Cuando el índice de ADN está por abajo de 1.16, los pacientes comúnmente presentan hipodiploidia (< 45 cromosomas); sin

embargo, el peor pronóstico son aquellos pacientes con cerca de haploidia, los cuales representan < del 1% de todos los pacientes con LAL.⁷

La traslocación t(12;21) (p12;q22) condicionan la fusión del gen TEL y AML 1 asociándose con un buen pronóstico. Las traslocaciones t(8;14), t(1;19), t(9;22), y t(4;11) son alteraciones de muy mal pronóstico, que además se asocian con falla terapéutica, especialmente la 9;22. Las últimas dos traslocaciones son de tan mal pronóstico que todos los niños con estas alteraciones deben de estratificarse como de alto riesgo, independientemente de la edad y cuenta de leucocitos al diagnóstico.⁷

La LLA es la malignidad más común en los niños con tasas de remisión completa, alcanzando 70-80%.

Como las células de leucemia a veces invaden el SNC, la mayoría de los protocolos de tratamiento incluyen la administración de quimioterapia en el líquido cefalorraquídeo, denominado quimioterapia intratecal. Avances notables en los regímenes terapéuticos y el inicio de un tratamiento dirigido al sistema nervioso central han reducido el riesgo de recaída del SNC para la LLA infantil en un 5-10% en población coreana.⁸

La evaluación precisa del involucro de la enfermedad en el SNC es esencial para el tratamiento actual y así poder evitar el sobretratamiento o infratratamiento de todos los paciente pediátricos.⁹

Se estima que el uso actual de la quimioterapia sistémica eficaz dirigida al SNC puede aumentar aún más la tasa de supervivencia libre de eventos a cinco años que actualmente se acerca al 90%. Sin embargo, esta cifra es engañosa para aquellos niños con características desfavorables definidas biológicamente o por la mala respuesta al tratamiento y para los cuales la probabilidad de curación es mucho más baja. Dicha probabilidad de curación está muy por debajo del 50% en población estadounidense. Este progreso limitado se debe compensar con el

reconocimiento de pacientes con enfermedad inicial del SNC que cuentan con la probabilidad de 30 % -40 % de las recaídas.⁹

Aunque el tratamiento dirigido al SNC ha llevado del 5 al 10% la reducción de las recurrencias en la infancia, las recaídas siguen siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad, ya que estas ocurren en hasta en un 6% de la población de pacientes estadounidenses.⁹

Es obvio el beneficio terapéutico del tratamiento dirigido al SNC con radiación craneal, metotrexato intratecal o una combinación de ellos ha sido atenuado por el reconocimiento de la neurotoxicidad a largo plazo, la cual tiene el potencial de deteriorar la calidad de vida en algunos pacientes. Por lo tanto, hay una necesidad urgente para el descubrimiento de marcadores moleculares para estratificar a los pacientes y guiar las decisiones del tratamiento.⁹

En una proporción cada vez mayor de pacientes, la radiación craneal profiláctica, una vez iniciado el tratamiento estándar, está siendo reemplazado por la vía intratecal y sistémica para reducir las complicaciones asociadas al final de la radiación tales como cánceres secundarios, déficit cognitivo y endocrinopatías. Con una quimioterapia efectiva ajustada al riesgo, la radiación craneal profiláctica puede ser omitida de forma segura en el tratamiento de la LLA.¹⁰

JUSTIFICACION

El Hospital Juárez de México en la actualidad se ha catalogado como un centro de referencia importante a nivel nacional para pacientes oncológicos pediátricos, esto se traduce en el incremento tan importante de patología maligna en los niños, siendo la LLA la que más prevalece. Son muchas las complicaciones que esta patología conlleva, ya sean propias de la enfermedad o bien secundarias al tratamiento establecido. Un paciente con LLA con involucro al SNC cursa con pronóstico sombrío. Debido a este último punto, nace el interés para conocer la

incidencia de la recaída al SNC en los últimos cinco años, así como los factores de riesgo que existen para tal condición en los pacientes pediátricos con LLA de este hospital. Al conocer dichos aspectos se puede realizar mayor énfasis en el tratamiento y establecer una supervisión más cautelosa.

PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Cuál es la incidencia y factores de riesgo para recaída al sistema nervioso central en pacientes con LLA en el Hospital Juárez de México?

OBJETIVOS

1. Conocer la incidencia de recaída al sistema nervioso central en pacientes que cursan con LLA en el Hospital Juárez de México.
2. Conocer los factores de riesgo para desarrollar recaída al sistema nervioso central en pacientes que cursan con LLA en el Hospital Juárez de México.

METODOLOGIA

Se realizará un estudio retrospectivo, donde serán incluidos los pacientes pediátricos que cursan con LLA de enero del 2011 a diciembre del 2015, diagnosticados por aspirado de medula ósea en el Hospital Juárez de México.

- a) **CRITERIOS DE INCLUSION:** Todos los pacientes entre 0 y 18 años de ambos géneros con diagnóstico de LLA diagnosticados por aspirado de medula ósea diagnosticado en el Hospital Juárez de México.
- b) **CRITERIOS DE EXCLUSION:** Pacientes con diagnóstico de patología neurológica de base.
- c) **TECNICA Y RECOLECCION DE DATOS:** Se recabaron los datos de los pacientes del archivo clínico del hospital Juárez de México, abarcando todos los expedientes de pacientes diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda entre enero del 2011 y diciembre del 2015. Los

parámetros recabados fueron nombre, número de expediente, sexo, recaída al sistema nervioso central, recaída a medula ósea, fase del tratamiento en que se encuentran, paciente vivo, paciente muerto o paciente con abandono de tratamiento y por último el inmunofenotipo. Posteriormente se realizó cuantificación y análisis de los datos obtenidos mediante el programa de computo Excel.

RESULTADOS

Durante el periodo de enero del 2011 a diciembre del 2015 se diagnosticaron 99 pacientes con LLA por medio de aspirado de medula ósea en el Hospital Juárez de México, los cuales cumplieron los criterios de inclusión. Del total de los pacientes, 53.5% fueron del género masculino y 46.5% del género femenino. (Figura 1)

La edad mínima registrada fue de 1 año siendo la máxima de 16 años. El 35.4% cumplió con criterios para estratificarse como pacientes de riesgo habitual y el 64.6% cumplió criterios para considerarse de alto riesgo.(Figura 2) De los 99 pacientes diagnosticados, 65.7% se encuentran vivos, 30.3% fallecieron y el 4% abandonó el tratamiento.(Figura 3)

		genero			
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Masculino	53	53,5	53,5	53,5
	Femenino	46	46,5	46,5	100,0
	Total	99	100,0	100,0	

Figura 1. Total de pacientes con diagnóstico de LLA de enero del 2011 a diciembre del 2015. Diferencia de género.

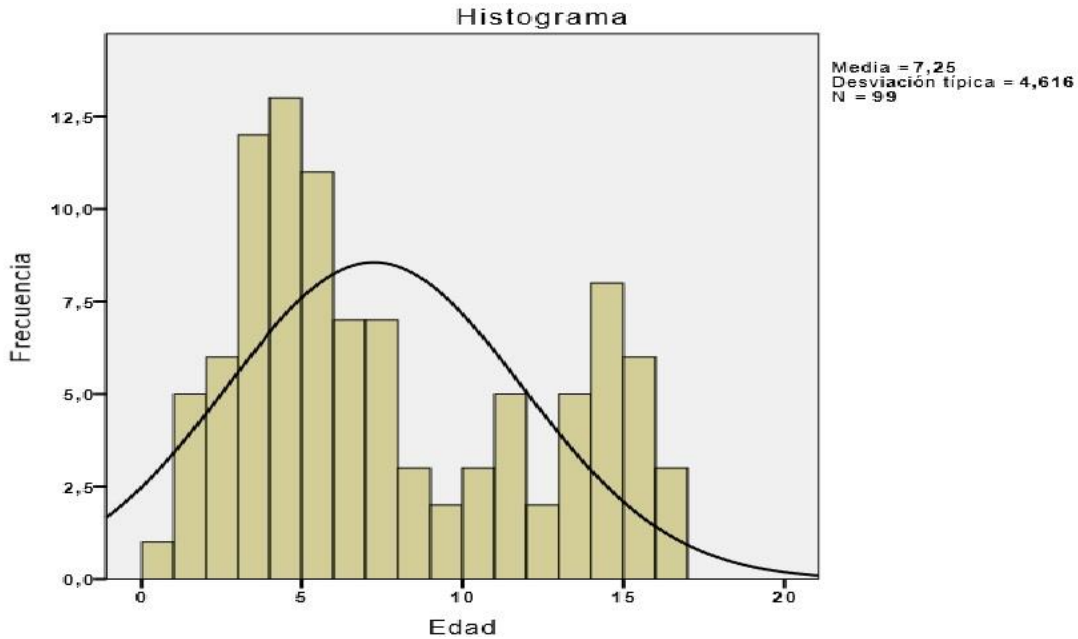


Figura 2. Total de pacientes con diagnóstico de LLA de enero del 2011 a diciembre del 2015. Edades registradas.

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos Vivo	65	65,7	65,7	65,7
Muerto	30	30,3	30,3	96,0
Abandono	4	4,0	4,0	100,0
Total	99	100,0	100,0	

Figura 3. Estados actuales de los pacientes con diagnóstico de LLA de enero del 2011 a diciembre del 2015.

En cuanto al inmunofenotipo, del total de los 99 pacientes, el 72.7% fue de tipo Pre B, el 17% cursó con marcador mielóide, el 9.1% curso con CD 56 positivo y el 1% con marcador para células T.(Figura. 4)

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos Pre B	72	72,7	72,7	72,7
CD 56	9	9,1	9,1	81,8
Marcador mielóide	17	17,2	17,2	99,0
Células T	1	1,0	1,0	100,0
Total	99	100,0	100,0	

Figura 4. Cuadro de los Inmunofenotipo del total de pacientes estudiados.

Del total de los 35 pacientes con criterios para considerarse de riesgo habitual, seis tuvieron recaída al SNC y tres a medula ósea. Del total de 64 pacientes considerados como de alto riesgo, tres tuvieron recaída al sistema nervioso y ocho a medula ósea.(Figura 5)

		Tiempo de la recaída					Total	
		Recaída SNC	Recaída MO	Vigilancia	Muerte	Abandono		Tratamiento
Diagnostico	LAL RH	6	3	14	6	1	5	35
	LAL AR	3	8	23	8	3	19	64
Total		9	11	37	14	4	24	99

Figura 5. Características de los pacientes con riesgo habitual y de alto riesgo.

Del total de la muestra (99 pacientes), 72 pacientes cursaron con inmunofenotipo pre B, siete de ellos tuvieron recaída al SNC y diez pacientes cursaron con recaída a medula ósea.(Figura 6)

Del total de los 99 pacientes, 20 cursaron con recaída, de los cuales nueve tuvieron recaída al SNC y once cursaron con recaída a medula ósea. Del total de pacientes que recayó al SNC, cuatro sobrevivieron y cinco murieron. Del total de pacientes con recaída a medula ósea, dos viven y nueve murieron. (Figura 6)

		Tiempo de la recaída					Total
		Recaída SNC	Recaída MO	Vigilancia	Muerte	Abandono	
inmunofenotipo	Pre B	7	10	25	9	3	18
	CD 56	1	0	5	3	0	0
	Marcador mieloide	1	1	6	2	1	6
	Células T	0	0	1	0	0	0
Total		9	11	37	14	4	24

Figura 6: Características de los pacientes en cuanto a inmunofenotipo.

DISCUSION

Al realizar el análisis de los resultados en nuestro estudio se pudo determinar que del total de pacientes, el mayor número reunió criterios para considerarse con LLA de alto riesgo; la mayoría de los pacientes fue del género masculino, siendo el inmunofenotipo predominante de tipo pre B. Del total de recaídas, el mayor número fue a medula ósea y únicamente el 9% del total de pacientes cursó con recaída directamente al SNC. La mayoría de las recaídas, tanto a SNC como de medula ósea, se presentaron en pacientes con inmunofenotipo B.

Con lo anterior se determina una tasa de incidencia a 5 años de 9 por cada 100 pacientes con diagnóstico de LLA en este estudio.

Las principales características de estos pacientes es que fueron de alto riesgo para recaída, siete de nueve con recaída al SNC pertenecían al inmunofenotipo B y diez de once de los que presentaron recaída a la medula ósea también pertenecieron al inmunofenotipo B; el resto de pacientes con recaída mencionados en orden de frecuencia fueron dos para el inmunofenotipo con marcador mieloide y uno para marcador CD 56. Un punto importante encontrado en este estudio es el desenlace que presentaron los pacientes, ya que cinco de los nueve pacientes que presentaron recaída al sistema nervioso central murieron y nueve de los diez niños con LLA que recayeron a medula ósea, de igual manera, fallecieron; esto habla de un mal pronóstico para los niños con LLA con recaída al sistema nervioso.

Hicks, en su trabajo, menciona que el pronóstico de los pacientes con condiciones biológicas desfavorables y mala respuesta al tratamiento, a pesar de tener una quimioterapia sistémica efectiva y, en su caso, dirigida al SNC, su sobrevida disminuye un 50%, lo cual en este trabajo de investigación retrospectivo a 5 años se pudo corroborar, ya que más de la mitad de los pacientes que tuvieron recaída al SNC fallecieron. Así mismo, menciona que la comprensión de los mecanismos

moleculares que subyacen en el espectro de la enfermedad del SNC es esencial para mejorar la tasa de supervivencia de los niños con recaídas y para evitar un tratamiento excesivo e insuficiente de todos los paciente; sin embargo, se necesitan más estudios para abordar dichos componentes moleculares, ya que nuestro trabajo no cuenta con los criterios para poder estudiarlos.⁹

Sang Hyun Sung habla, en uno de sus trabajos, de que los pacientes con recaída al SNC presentan características asociadas con un mayor riesgo de recaída al SNC, que incluyen un inmunofenotipo de células T, además de hiperleucocitosis y anomalías genéticas de alto riesgo, tales como el cromosoma Filadelfia y t (4; 11). Ninguna de estas características se relacionó con nuestro trabajo, ya que la mayoría de los pacientes con recaída al sistema nervioso central fueron de inmunofenotipo pre B y por las limitaciones del estudio, no se puede esclarecer si los pacientes con recaída tuvieron alguna de las otras características antes mencionadas.

Villasís Keever y Arias Gómez publicaron que, en general, se observan dos factores que se relacionan con el pronóstico y son consistentes para los diferentes autores: la edad en el momento de la presentación de la enfermedad y el género. Así, los pacientes con edades entre uno y nueve años y de género femenino tienen menor probabilidad de fallecer. Esto concuerda con nuestro trabajo, debido a que más del 50% del total de pacientes pediátricos incluidos en este estudio fueron del género masculino; sin embargo, la edad no fue compatible con este meta análisis mencionado, ya que la media de edad en nuestro trabajo fue de 7.2 años.⁵

Uno de los inconvenientes observados en nuestro estudio fue la limitación para únicamente conocer la incidencia y factores de riesgo para el desarrollo de recaída al SNC, la cual afortunadamente fue baja y los factores de riesgo no difirieron de los publicados en diferentes ocasiones. Por otro lado, el periodo de tiempo tomado fue muy corto. Sin embargo, por medio de este trabajo ahora sabemos que la incidencia para recaída al SNC es baja, lo cual habla de un tratamiento adecuado por el personal encargado de estos pacientes.

La mayor limitación de este trabajo es que es retrospectivo, con datos obtenidos de expedientes, por lo cual se sugiere la realización de estudios prospectivos. Dentro de las fortalezas de este estudio es que nos puede servir de base para realizar en un futuro estudios comparativos y controlados.

CONCLUSIONES

En conclusión, se determina que existe una incidencia de nueve pacientes por cada 100 en un periodo de 5 años; nuestro estudio únicamente se limita a conocer dicha incidencia, los factores de riesgo llegan a ser los mismos que en otras literaturas como ya se mencionó antes.

BIBLIOGRAFIA

1. Secretaria de Salud. Perfil epidemiológico de cáncer en niños y adolescentes en México. 2005-2010
2. Mejía A, Ortega Á, Fajardo G. Epidemiología de las leucemias agudas en niños. Parte 1. Rev Med IMSS 2005; 43(4): 323-333
3. Rosas B. Leucemia linfoblástica aguda. Med Int Mex 2007; 23:26-33
4. Kreile, Piekuse, Rots et al. Analysis of possible genetic risk factors contributing to development of childhood acute lymphoblastic leukaemia in the Latvian population. Arch Med Sci 2016; 12(3): 479–485.
5. Villasís K, Arias G, Escamilla N. Metaanálisis sobre los factores pronóstico relacionados con la mortalidad en niños con leucemia linfoblástica aguda. Bol Med Hosp Infant Mex 2012; 69(3):175-189.
6. Juana C, Alberto O. Utilidad del inmunofenotipo en el diagnóstico y el seguimiento de la leucemia linfoblástica aguda del adulto. Servicio General de Citometría. Departamento de Medicina y Centro de Investigación del Cáncer (IBMCC-USAL/CSIC). Universidad de Salamanca. España.
7. Rivera LR. La importancia de los factores pronósticos en leucemia aguda linfoblástica (LAL) de la población pediátrica en un país en vías de desarrollo. Rev del INC 2000; 46(4): 260-266.
8. [Sang-Hyun Sung](#) [In-Seok Jang](#). Isolated Central Nervous System Relapse of Acute Lymphoblastic Leukemia. Brain Tumor Res Treat 2014; 2(2): 114–118.
9. Hicks et al. Molecular Analysis of Central Nervous System Disease Spectrum in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. Clinical Medicine Insights: Oncology 2016;10: 5–15
10. Ching-Hon Pui, Campana D. Treatment of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Without Prophylactic Cranial Irradiation. N Engl J Med 2009; 25: 360(26): 2730–2741