



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD



HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA CMN LA RAZA

DELEGACION 2 NORTE CIUDAD DE MEXICO

T E S I S

REALIZADA PARA OBTENER EL TÍTULO DE
POSGRADO EN LA ESPECIALIDAD DE PEDIATRIA MEDICA

**“EVALUACIÓN DE SOBREVIDA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON
LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA DE CELULAS T EN EL HOSPITAL
GENERAL DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA”**

PRESENTA

DRA. LÓPEZ REYNOSO MIRIAM DEL CARMEN

RESIDENTE DE PEDIATRIA MEDICA

UMAE “Dr. Gaudencio González Garza”

Matrícula: 98368635 Email: miriamlorey16@gmail.com

Cel. 5544546096. Fax no Fax

DIRECTOR DE PROTOCOLO

DRA. GABRIELA JAZMÍN FERNÁNDEZ CASTILLO

Médico Hematólogo Pediatra de UMAE “Dr. Gaudencio González Garza”

Matricula 11581905 Email: gaby2573@hotmail.com

Cel. 5541906577. Fax no Fax

CD. DE MÉXICO, AGOSTO 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.

DRA. MARÍA TERESA RAMOS CERVANTES
DIRECTOR DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA

DRA. SANDRA ALICIA SÁNCHEZ FELIX
JEFE DE LA DIVISIÓN DE PEDIATRÍA
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA

DRA. SILVIA GRACIELA MOYSEN RAMÍREZ
PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD DE PEDIATRÍA MÉDICA
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA

DRA. GABRIELA JAZMÍN FERNÁNDEZ CASTILLO
MÉDICO ADSCRITO SERVICIO HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA

DRA. MIRIAM DEL CARMEN LÓPEZ REYNOSO
RESIDENTE DE TERCER AÑO PEDIATRÍA MÉDICA
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA

AGRADECIMIENTOS

A Dios por permitirme alcanzar un sueño mas, por sostenerme en los momentos difíciles, por siempre rodearme de personas buenas y guiarme en todo momento.

A mis padres Elena y Jesús por ser pilar, por siempre confiar en mi, por el apoyo, los consejos, cuidados y todo el amor que siempre me han dado.

A mi hermana Fer, por ser confidente, paño de lagrimas y consejera a lo largo de este trayecto de mi vida.

A Jose Juan por permanecer a mi lado en las buenas y en las malas, en la salud y en la enfermedad, en preguardias, guardias y posguardias con todo su apoyo y cuidados.

Al Instituto Mexicano del Seguro Social por abrirme sus puertas desde la etapa de pregrado y hoy en la etapa de posgrado agradezco a la UMAE CMN La Raza Hospital General Gaudencio Gonzalez Garza por tener la convicción de formar especialistas competentes, hábiles y humanos; por crear sentido de pertenencia y orgullo por esta institucion.

A mis maestros tanto médicos de base como residentes de mayor jerarquia de las distintas especialidades y subespecialidades que colaboraron en mi formacion como pediatra.

A la Dra. Gabriela Fernandez por haber confiado en mí desde el primer dia, gracias por ser guia, apoyo; por aceptar ser mi asesora y haber tenido tanta paciencia, dedicacion y esfuerzo en este proyecto.

A la Dra. Espinoza, Dra. Nuñez y Dr. Ruy Pérez por apoyarme por parte del servicio de hematologia pediatriaca en la elaboracion y aprobacion de este proyecto.

Al departamento de laboratorio Hematología especial, sobretudo a la quimica Wendy por el apoyo brindado en este proyecto; recuerden que todo el empeño y dedicacion que realizan día a día en el detrás de camaras es fundamental para nuestros pacientes.

Al departamento de archivo del Hospital General Dr. Gaudencio Gonzalez Garza, por proporcionar material imprescindible para la realizacion de este estudio.

A mis amigos y amigas de la residencia, sin ustedes, esta etapa de mi vida simplemente hubiera sido tormentosa y agobiante, Saraí: gracias por el alimento, por escuchar todas mis quejas diariamente y no salir corriendo, por los consejos, por el apoyo incondicional siempre; Ulises: gracias por poner tanta vibra positiva a mis días.

A Altamirano: Gracias por la inspiración, por el apoyo, por los cuidados; por recordarme que la unión hace la fuerza y que un grupo de desconocidos pueden llegar a cambiar tu vida y darte enormes enseñanzas, gracias por abrirme las puertas de su corazón y dejarme entrar en su vida; gracias por darme la oportunidad de reencontrarme, por no juzgar, por ser auténticos y recordarme que la vida no es justa, pero siempre será bella.

ÍNDICE

1. Resumen	1
2. Antecedentes científicos	3
3. Justificación	8
4. Pregunta de investigación	8
5. Objetivo general	9
6. Objetivos específicos	9
7. Hipótesis	10
8. Material y métodos	11
9. Población o universe	11
10. Ubicación temporal y espacial de la población	11
11. Muestra	11
12. Criterios de inclusión	12
13. Criterios de exclusión	12
14. Criterios de eliminación	12
15. Variables	13
16. Definición conceptual	14
17. Definición operativa de las variables	16
18. Diseño estadístico	16
19. Método de recolección	17
20. Maniobras para evitar y controlar sesgos	18
21. Consentimiento informado	19
22. Consideraciones éticas	19
23. Recursos humanos, materiales, físicos y financiamiento del estudio	20
24. Resultados	21
25. Discusión	27

26. Conclusiones	28
27. Anexos	29
28. Bibliografía	30

RESUMEN

TÍTULO: “SOBREVIDA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA DE CÉLULAS T EN EL HOSPITAL GENERAL DR GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA”

ANTECEDENTES: Las leucemias linfoblásticas agudas de células T son tumores hematológicos agresivos resultantes de la transformación maligna de progenitores de células T, que representa el 10-15% de los casos de LLA pediátricos. Estudios en otros países hablan de un aumento en la sobrevida de los pacientes con leucemia aguda, específicamente de leucemia linfoblástica aguda de células T se hace referencia a un pronóstico en niños y adolescentes con 5 años de supervivencia libre de eventos en un rango de 60% -75%.⁽¹⁾ sin embargo, en nuestro país no existen estudios al respecto.

En México, un estudio de sobrevida se llevó a cabo en el año 2014 por Jiménez Hernández et al, en dicho artículo se describen los resultados del tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) en niños mexicanos tratados de 2006 a 2010 bajo el protocolo del Dana-Farber Cancer Institute. De este grupo de pacientes se consideraron dentro del grupo de pacientes de alto riesgo aquellos con linaje T, siendo los resultados que de un total de 302 niños el 51% correspondió a este grupo con una tasa de supervivencia de 63.9% y un periodo libre de eventos de 52.3 % a un seguimiento de 3.9 años. Con dichos antecedentes, es importante describir en este grupo de pacientes en específico, cual es el pronóstico de sobrevida en el servicio de Hematología Pediátrica a un periodo de 5 años.

OBJETIVO: Conocer la sobrevida en pacientes pediátricos con Leucemia Linfoblástica aguda de Células T en el Hospital General Dr. Gaudencio González Garza.

JUSTIFICACIÓN: Las leucemias agudas representan el 40% de las causas de cáncer en niños. Hasta este momento los estudios anteriores de mortalidad, sobrevida libre de eventos y sobrevida general, no son específicos para Leucemia Linfoblástica Aguda de Celulas T, solo se engloban en los pacientes de alto riesgo; por lo que no existen estudios específicos en el grupo de estudio de este protocolo.

UNIVERSO DE ESTUDIO: El estudio se realizó en Hospital General Gaudencio González Garza en la Ciudad de México, en pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda de células T que fueron atendidos en el servicio de Hematología Pediátrica del 01 de enero del 2011 al 31 de diciembre del 2016.

MÉTODO: Se realizó un estudio descriptivo, transversal, retrospectivo y observacional.

MATERIALES Y MÉTODOS: Se recabó información de los pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda de células T que fueron atendidos en el servicio de Hematología Pediátrica del 01 de enero del 2011 al 31 de diciembre del 2016.

Para conocer la sobrevida de los pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda de Celulas T en paciente pediátricos durante el período de estudio, se realizó estadística descriptiva para su interpretación, se utilizaron medidas de tendencia central (media, mediana, moda) y se realizó desviación estándar.

RESULTADOS: Se obtuvo una sobrevida del 40% en el periodo del estudio, por lo que la hipótesis de investigación se anula.

CONCLUSION: Nuestra sobrevida es mayor respecto a la sobrevida comparativa en pacientes de leucemia linfoblástica aguda de células T.

Palabras clave: Leucemia Linfoblástica aguda de células T, sobrevida.

ANTECEDENTES CIENTIFICOS

La leucemia linfoblástica aguda de células T (LLA-T) es una enfermedad maligna de timocitos, que representa el 10-15% de los casos de LLA pediátricos y el 25% de adultos. Los pacientes con LLA-T tienden a presentar un recuento de células blásticas circulantes muy alto, masas mediastínicas y afectación del sistema nervioso central. El pronóstico de LLA-T en niños y adolescentes ha mejorado en los últimos años debido a las terapias intensificadas, con 5 años de supervivencia libre de eventos ahora en el rango de 60% -75%. ⁽¹⁾

En México se realizó un análisis con base en la solicitud de información a seis centros de atención hematológica en la región del Noreste de México (Coahuila, Nuevo León y Tamaulipas), que abarca alrededor de 10 millones de personas del 2005- 2009. La tasa de leucemias agudas, en general, fue de 36.46 por millón de niños-año. La leucemia linfoblástica aguda fue la más frecuente, con 387 casos (31.85 por millón de población infantil), seguida de la leucemia mieloblástica con 50 casos (4.03 por millón de población infantil). Se reportaron dos casos de leucemia aguda sin clasificar, cuatro casos de leucemia bifenotípica y un caso de leucemia congénita (leucemia mieloblástica). En el grupo de leucemia linfoblástica aguda, el inmunofenotipo fue 90.5% de precursores de células B, 8.2% de precursores de células T y 1.3% de células B maduras. La relación masculino-femenino fue de 1.2:1. El porcentaje de presentación por grupos de edad fue: menos de un año 3%, 1 a 10 años 74% (con un pico de incidencia entre los 2 a 5 años de 46%) y más de 10 años 24%. ⁽²⁾

En la ciudad de México, las leucemias agudas 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 leucemias agudas linfoblásticas, 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 mas altas reportadas en el mundo. ⁽²¹⁾

En el estado de México, según el artículo Incidencia general y específica de cáncer en niños derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social del Dr. Arturo Fajardo Gutierrez et al. la frecuencia relativa en porcentaje de neoplasias malignas en niños derechohabientes del IMSS, específicamente en leucemias se muestran los siguientes resultados: n=838, leucemia 51.4%, linfocitoide aguda 81.7%, aguda no linfocítica 16.3%, mielocitoide crónica 1.4%, otras leucemias 0.2%, leucemias inespecíficas 0.4%. ⁽²²⁾

Los avances en el tratamiento de las neoplasias malignas hematológicas infantiles han llevado a mejoras en la supervivencia de varias de estas condiciones durante las últimas décadas, pero la mayoría de los datos de supervivencia poblacional disponibles hasta la fecha se refieren sólo a los pacientes diagnosticados hasta mediados de los años noventa. ⁽¹¹⁾

Históricamente, los pacientes con LLA-T han tenido peor pronóstico que otros pacientes de leucemia aguda, puesto que se asocian con un comportamiento biológico distinto. ⁽¹²⁾

El linaje T se consideró un rasgo pronóstico desfavorable en la leucemia linfoblástica aguda infantil hasta finales de la década de 1980 y se trató generalmente con protocolos de alto riesgo. Desde la década de 1990, enfoques de quimioterapia más intensivos han permitido obtener resultados en LLA-T que son similares a los obtenidos en leucemia linfoblástica aguda de precursores de células B. ⁽¹³⁾

En cuanto a la sobrevida, la leucemia linfoblástica aguda de células T en la edad pediátrica demuestra un pronóstico sombrío utilizando solo el recurso de quimioterapia, resultados que según diversos estudios podrían mejorarse con trasplante de células madre hematopoyéticas haploidénticas. ⁽¹⁴⁾

La sobrevida de pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda ha sido estudiada asociada a recaídas, se encontró claramente el impacto del sitio de recaída y el tiempo de recaída en la subsiguiente supervivencia. De su estudio el 33% de los pacientes con recidiva a los testículos murió en los 6 años posteriores a la recaída, mientras que el 50% de los pacientes murió con recaída aislada del SNC y el 80% de los pacientes falleció con recaída aislada de medula ósea. El tiempo más largo a la recaída fue asociado con una supervivencia más larga después de la recaída. ⁽¹⁵⁾

A pesar del gran progreso en la curación de la leucemia linfoblástica aguda infantil, la supervivencia después de la recaída sigue siendo deficiente. En el estudio de Ngoyen et al del childrens oncology group se analizó la supervivencia después de la recaída entre 9585 pacientes pediátricos inscritos en los ensayos clínicos del Grupo de Oncología Infantil entre 1988 y 2002. Un total de 1961 pacientes (20,5%) experimentaron recaída en cualquier sitio. El objetivo primario fue la supervivencia. Los pacientes fueron subcategorizados por el sitio de la recaída y el momento de la recaída del diagnóstico inicial. El tiempo para la recaída sigue siendo el predictor más fuerte de la supervivencia. Los pacientes que experimentaron recaídas tempranas menores de 18 meses desde el diagnóstico inicial tuvieron un resultado particularmente malo con una estimación de supervivencia a los 5 años de $21,0 \pm 1,8\%$. Los pacientes con riesgo estándar que recayeron, mejoraron la supervivencia en comparación con sus contrapartes de mayor riesgo; las diferencias en la supervivencia de los dos grupos de riesgo fueron más pronunciadas para los pacientes que recidivaron después de 18 meses. ⁽¹⁶⁾

En nuestro país, un estudio de sobrevida se llevó a cabo en el año 2014 por Jiménez Hernández et al, en dicho artículo se describen los resultados del tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) en niños mexicanos tratados de 2006 a 2010 bajo el protocolo del Dana-Farber Cancer Institute (DFCI) 00-01. Los niños tenían menos de 16 años de edad y tenían un diagnóstico de LLA de novo. Los pacientes fueron clasificados como riesgo estándar si tenían 1-9.9 años de edad y tenían un recuento de leucocitos $<50 \times 10^9 / L$, inmunofenotipo de células B precursoras, ninguna masa mediastínica, CSF libre de blastos y una buena respuesta a la prednisona. El resto de los pacientes se consideraron de alto riesgo. De un total de 302 niños, el 51,7% estaban en alto riesgo. La tasa de supervivencia global fue del 63,9% y la supervivencia libre de eventos fue del 52,3%, con un seguimiento promedio de 3,9 años. En los porcentajes de pacientes que murieron fueron 7% en la inducción y 14,2% en la remisión completa; La muerte se asoció principalmente con infección (21,5%). La tasa de recaída fue del 26,2%. El principal factor asociado con la ocurrencia de un evento fue un recuento de leucocitos $> 100 \times 10^9 / L$. Los malos resultados se asociaron con la muerte tóxica durante la inducción, la remisión completa y la recaída. Estos factores siguen siendo los principales obstáculos para el éxito de este tratamiento en nuestra población. ⁽¹⁷⁾

El Childhood Cancer Survivor Study evaluó la mortalidad general y específica de la causa en una cohorte retrospectiva de 20.227 supervivientes a los 5 años, concluyendo que la recaída sigue siendo un importante contribuyente a la mortalidad tardía en los supervivientes a cinco años de cáncer infantil, existen excesos significativos en el riesgo de mortalidad asociados con complicaciones relacionadas con el tratamiento hasta 25 años después del diagnóstico inicial de cáncer. ⁽¹⁸⁾

Hablando de supervivientes a largo plazo y de la calidad de vida de los mismos, se ha determinado que los niños con leucemia linfoblástica aguda que no recibieron radioterapia y que han alcanzado 10 o más años de supervivencia libre de eventos pueden esperar una supervivencia normal a largo plazo. La radiación se asocia con el desarrollo de segundas neoplasias, un ligero exceso de mortalidad y un aumento en la tasa de desempleo. ⁽¹⁹⁾

Los supervivientes a largo plazo de cáncer infantil tuvieron un aumento de la tasa de mortalidad, principalmente muriendo de cánceres primarios. Sin embargo, los tratamientos modernos han reducido la mortalidad tardía por cáncer sin aumentar la tasa de muertes relacionadas con la terapia ⁽²⁰⁾

Leucemia linfoblástica aguda de células T es una enfermedad heterogénea, que presenta alteraciones intrínsecas que conducen a una expresión aberrante de factores de transcripción normalmente implicados en el desarrollo de células progenitoras y hematopoyéticas y mutaciones en genes implicados en la regulación de la progresión del ciclo celular, apoptosis y desarrollo de células T. El perfil de expresión genética permitió la clasificación de LLA-T en subgrupos moleculares definidos que refleja principalmente la etapa de su detención de diferenciación. ⁽³⁾

Se han propuesto varias clasificaciones inmunofenotípicas. Entre ellas, la clasificación propuesta por el Grupo Europeo para la Caracterización Inmunológica de Leucemias (EGIL). Según EGIL, la presencia de expresión citoplasmática o de membrana de CD3 define a las leucemias linfoblásticas agudas de células T. Se proponen cuatro subgrupos: (TI) el subgrupo inmaduro o pro-LLA-T se define por la expresión de sólo CD7; (TII) pre-LLA-T expresa también CD2 y/o CD5 y/o CD8; (TIII) o LLA-T cortical muestra positividad para CD1a; (TIV), finalmente, LLA-T madura se caracteriza por la presencia de la superficie de CD3 y CD1a negativo. Dependiendo de la expresión de membrana mutuamente exclusiva de ab o gd TCR, se distinguen dos subgrupos, el grupo a y el grupo b. En aproximadamente el 50% de LLA-T, las aberraciones cromosómicas estructurales se identifican por cariotipado convencional. Los cambios numéricos son raros, excepto para la tetraploidia, que se observa en aproximadamente el 5% de los casos y no tienen significación pronóstica. Reordenamientos estructurales en LLA-T resultan en oncogenes de activación ya sea por el promotor de intercambio, por lo general la consecuencia de las translocaciones en TCR loci, o por la fusión de genes que codifican las proteínas quiméricas. Las deleciones son el sello distintivo para la pérdida de genes supresores de tumores. ⁽⁴⁾

Por otra parte, los microRNAs, son ARN no codificantes cortos que regulan negativamente la expresión de proteínas mediante la unión a las secuencias complementarias dentro de la región 3 no traducida del ARNm diana. Varios estudios han indicado la importancia de los microARN en la patogénesis de la leucemia humana. Un microRNA descubierto como MiR-101 está asociado con el desarrollo de neoplasias malignas hematológicas. ⁽⁵⁾

Más del 50% de los casos de leucemia linfoblástica aguda de células T implican mutaciones activadoras somáticas de Notch1, el cual es un potente regulador conocido por desempeñar un papel oncogénico, afectando a la proliferación, invasión, quimiorresistencia, angiogénesis y determinación de destino celular. ⁽⁶⁾

La quimioterapia es la estrategia terapéutica preferida; sin embargo diversos estudios han sido diseñados para evaluar la viabilidad y la seguridad de la adición de distintos fármacos como la nelarabina a un régimen de quimioterapia ordinario en niños con leucemia linfoblástica aguda de células T. Los resultados concluyen de forma alentadora. ⁽⁷⁾

La terapia intensiva de dosis multiagente, conduce a remisiones a largo plazo de 80 a 85% de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda de linaje T. Sin embargo, los pacientes con LLA-T de alto riesgo, caracterizados por niveles elevados de enfermedad residual mínima al final de la inducción o más allá tienen resultados inferiores. La LLA-T recidivante rara vez se cura, lo que sugiere que las terapias nuevas y específicas deben ser evaluadas en LLA-T en la primera remisión, en particular en los pacientes con una mala respuesta a la terapia inicial. ⁽⁸⁾

Al momento se utiliza quimioterapia en pacientes con leucemia, la recurrencia del cáncer y la citotoxicidad no selectiva son las principales preocupaciones, como respuesta a ello, se ha expandido la búsqueda con distintas alternativas a los agentes quimioterapéuticos sintéticos, por ejemplo, el uso de la proteína inactivadora de los ribosomas “articolina D”. El ensayo de proliferación celular demostró que esta suprimía selectivamente la viabilidad de las células leucémicas.⁽⁹⁾

La relativa rareza de la leucemia linfoblástica aguda de células T ha hecho difícil describir los resultados clínicos y los factores determinantes para un tratamiento determinante. El trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas, es uno de los tratamientos curativos actualmente disponibles.⁽¹⁰⁾

JUSTIFICACIÓN

Las leucemias agudas representan el 40% de las causas de cáncer en niños. Hasta este momento los estudios anteriores de mortalidad, sobrevida libre de eventos y sobrevida general, no son específicos para Leucemia Linfoblástica Aguda de Celulas T, solo se engloban en los pacientes de Alto Riesgo; por lo que no existen estudios específicos en el grupo de estudio de este protocolo.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

Conocer ¿Cuál es la sobrevida libre de eventos y sobrevida global en pacientes pediátricos con Leucemia Linfoblástica Aguda de celulas T en el Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del Instituto Mexicano del Seguro Social?

OBJETIVO GENERAL

Conocer la sobrevida en pacientes pediátricos con Leucemia Linfoblástica Aguda de Celulas T en el Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del IMSS.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Conocer la sobrevida libre de eventos en en pacientes pediátricos con Leucemia Linfoblástica Aguda de Celulas T en el Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del IMSS.
- Conocer la sobrevida global en en pacientes pediátricos con Leucemia Linfoblástica Aguda de Celulas T en el Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del IMSS.

HIPÓTESIS

Por el tipo de estudio no se requiere hipótesis de trabajo. Pero se puede plantear

Ho: La sobrevida global no es menor al 40% en pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda de células T en pacientes del Hospital General Dr Gaudencio Gonzalez Garza.

Hi: La sobrevida global es menor al 40% en pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda de células T en pacientes del Hospital General Dr Gaudencio Gonzalez Garza.

MATERIALES Y MÉTODOS

Tipo de estudio: Este fue un estudio retrospectivo, transversal, descriptivo y observacional.

POBLACIÓN O UNIVERSO

El estudio se realizó en Hospital General Gaudencio González Garza en la Ciudad de México, en todos los pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda de Células T que fueron diagnosticados y atendidos en el servicio de Hematología Pediátrica del 01 enero 2011 al 31 de diciembre 2016.

UBICACIÓN TEMPORAL Y ESPACIAL DE LA POBLACIÓN

La investigación se llevó a cabo en el Hospital General Gaudencio González Garza que se ubica en Avenida Vallejo y Jacarandas S/N Colonia La Raza Azcapotzalco CP 02990 Ciudad de México en el periodo de tiempo del 01 enero 2011 al 31 de diciembre 2016.

MUESTRA

Se incluyeron todos los pacientes de forma consecutiva que cumplan con los criterios para este estudio, del periodo del del 01 enero 2011 al 31 de diciembre 2016.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

-Expedientes de pacientes con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda de Celulas T, atendidos del periodo 01 enero 2011 al 31 de diciembre 2016.

-Género Hombre, mujer.

-Pacientes mayores de un año y menores de 16 años

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

-Pacientes con diagnóstico diferente de Leucemia Linfoblástica Aguda de Celulas T, atendidos del periodo 01 enero 2011 al 31 de diciembre 2016.

CRITERIOS DE ELIMINACION

- Expedientes perdidos.
- Información del diagnóstico del paciente perdido

VARIABLES

VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS

- Edad
- Género

VARIABLES DE LA ENFERMEDAD

- Leucemia linfoblástica Aguda de células T
- Infiltración Extramedular
- Supervivencia Libre de eventos
- Supervivencia Global
- Recaída

DEFINICIÓN CONCEPTUAL

Edad:

Definición conceptual: Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento: la edad se suele expresar en años.

Definición operacional: Se seleccionaron paciente mayores de un año hasta 16 años de edad con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda de Células T.

Género:

Definición conceptual: se refiere al conjunto de características biológicas que son corresponden a un género.

Definición operacional: Número de pacientes con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda de células T de género masculino y femenino.

Leucemia linfoblástica aguda de células T:

Definición conceptual: Trastorno maligno de la médula Osea y de la sangre periférica caracterizado por el aumento en la producción de Linfoblastos de linaje T.

Definición operacional: Médula osea con linfoblastos L1 o L2 en mas del 20% Inmunofenotipo con CD1a+, CD3+, CD5+, CD7+, CD58, CD4.

Sobrevida:

Definición conceptual: Es la proporción de pacientes que sobreviven del total de pacientes afectados por la enfermedad en un lapso determinado.

Definición operacional: Tiempo en meses que transcurren desde el diagnóstico y tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda de células T , hasta el momento en que se realiza la última revisión de resultados.

Infiltración extramedular:

Definición conceptual: Presencia de células blasticas en cualquier órgano o tejido distinto a la médula ósea.

Definición operacional: La presencia de Linfoblastos de células T en órganos extramedulares por patología ó citometria de flujo.

Recaída:

Definición conceptual: Presencia de Linfoblastos de linaje T en más del 25% en médula ósea, posterior a documentar el control de la enfermedad

Definición operacional: Más del 25% de linfoblastos en médula ósea y 2%; o aparición de células leucémicas en cualquier sitio extramedular; o población linfoblástica mayor 5%, culminando en más de 25% en 2 o más médulas separadas una semana una de otra.

Sobrevida Global:

Definición conceptual: Es el periodo de tiempo en el cual el paciente sobrevive, independientemente de su estado, al final de un periodo determinado, luego de ser tratados por cáncer.

Definición operacional: La cantidad en meses transcurridos desde el diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda de células T, hasta el corte final de recolección de la información.

Sobrevida Libre de Evento:

Definición conceptual: Es el periodo de tiempo en el cual el paciente sobrevive sin cancer detectable. Este término identifica a los pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda que están en remisión completa contra aquellos que han tenido un episodio de recaída o progresión.

Definición operacional: El tiempo en meses transcurrido desde el momento que se documentó el control de la Leucemia Linfoblástica Aguda de células T, hasta el momento en que presentó recaída de la Leucemia Linfoblástica Aguda ó el momento de la recolección de datos.

DEFINICIÓN OPERATIVA DE LAS VARIABLES

NOMBRE	TIPO	ESCALA	VALOR
EDAD	CUANTITATIVA	CONTINUA	NUMERO DE AÑOS
GENERO	CUALIATITVA	NOMINAL	1. FEMENINO 2. MASCULINO
LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA DE CELULAS T	CUALITATIVA	NOMINAL	1. PRESENTE 2. AUSENTE
INFILTRACION EXTRAMEDULAR	CUALITATIVA	NOMINAL	1. PRESENTE 2. AUSENTE
RECAIDA			
SOBREVIDA GLOBAL	CUANTITATIVA	CONTINUA	MESES
SOBREVIDA LIBRE DE EVENTOS	CUANTITATIVA	CONTINUA	MESES

DISEÑO ESTADÍSTICO

El análisis estadístico se llevó a cabo a través del programa SPSS 20 de Windows. Para el análisis de los resultados se utilizaron medidas de tendencia central (media, mediana, moda), así como desviación estándar.

METÓDO DE RECOLECCIÓN

Se revisaron los expedientes de pacientes con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica de Celulas T, atendidos en el servicio de Hematología Pediátrica en el Hospital General Gaudencio González Garza, durante el período del 01 de enero 2011 al 31 de diciembre 2016.

Se recolectó la información del diagnóstico con los datos de morfología, inmunofenotipo, fecha de diagnóstico y fecha de última consulta y/o defunción. Se revisaron los expedientes que se encuentren en el archivo clínico, consulta externa y hospitalización del servicio de hematología pediátrica.

La recolección de datos se realizó con la revisión de: hoja de presentación del caso a la clínica de leucemias, libreta de la clínica de leucemias del servicio, expediente clínico disponible, acceso al sistema del expediente electrónico y en el servicio de consulta externa por la revisión de expedientes.

Una vez recolectados los datos se aplicaron los criterios de eliminación, posteriormente se colocaron los datos en una hoja de cálculo en donde se analizó la información. Posteriormente se llevó a cabo el análisis de la sobrevida libre de eventos, así como sobrevida global.

MANIOBRAS PARA EVITAR Y CONTROLAR SEGOS

CONTROL DE SEGOS DE INFORMACIÓN: Se realizó una revisión sistemática de la literatura mediante buscadores electrónicos.

CONTROL DE SEGOS DE ANÁLISIS: Se registraron y analizaron los datos correctamente en Excel, se ordenaron los números de mayor a menor en cada columna de la base de datos para identificar valores fuera de los establecidos y proceder a su corrección. Toda la información se validó mediante un programa epidemiológico.

CONTROL DE SEGOS DE MEDICIÓN: Se utilizaron las escalas de medición del instrumento en base a la bibliografía para evitar errores en la interpretación de resultados, para comparar poblaciones y medidas de tendencia central y dispersión para validar los datos y disminuir el riesgo que sean asociados al azar.

CONSENTIMIENTO INFORMADO.

Debido a que es un estudio retrospectivo y solo se revisaron expedientes, no se requirió consentimiento informado para la realización de este protocolo.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente estudio de investigación se realizó de acuerdo con las normas éticas de la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, junio 1964 y enmendada por la 59ª Asamblea General, Seúl, Corea, octubre 2008, así como por la NOM-012-SSA3-2012, la cual establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos.

Una vez recolectados los datos, su manejo, análisis e interpretación se realizaron de acuerdo con el protocolo de estudio y se evitó la manipulación de los mismos que buscaron obtener resultados a “conveniencia” del autor.

RECURSOS HUMANOS, MATERIALES, FISICOS Y FINANCIAMIENTO

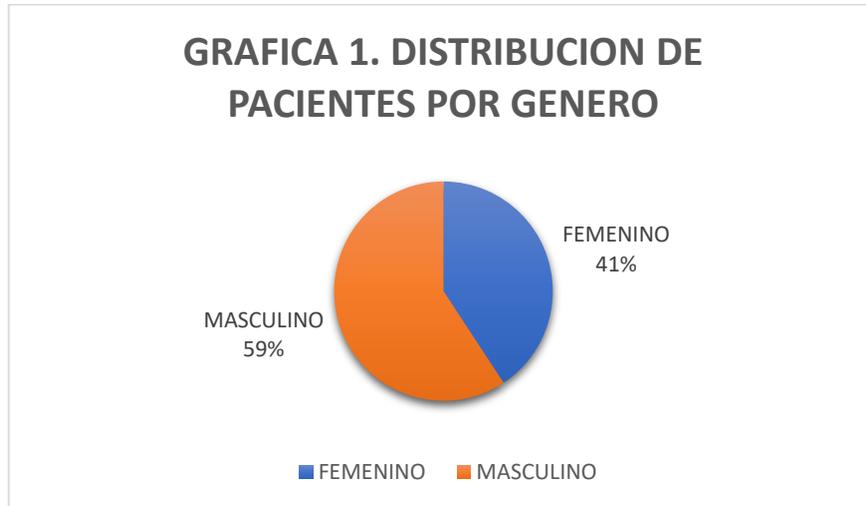
Para la realización de este estudio se contarán con recursos humanos como el investigador principal. Se llevará a cabo dentro de las instalaciones del Hospital General Gaudencio González Garza. Se utilizarán las hojas de presentación de caso de primera vez de la Clínica de Leucemias, Libreta de clínica de Leucemias y expedientes. Para el análisis de los datos obtenidos se contará con un equipo de cómputo HP con sistema operativo Windows 8, con el programa SPSS 20 para análisis estadístico y una memoria externa de 8 GB para el respaldo de la información.

Los recursos utilizados en la presente investigación se mencionan en la siguiente tabla:

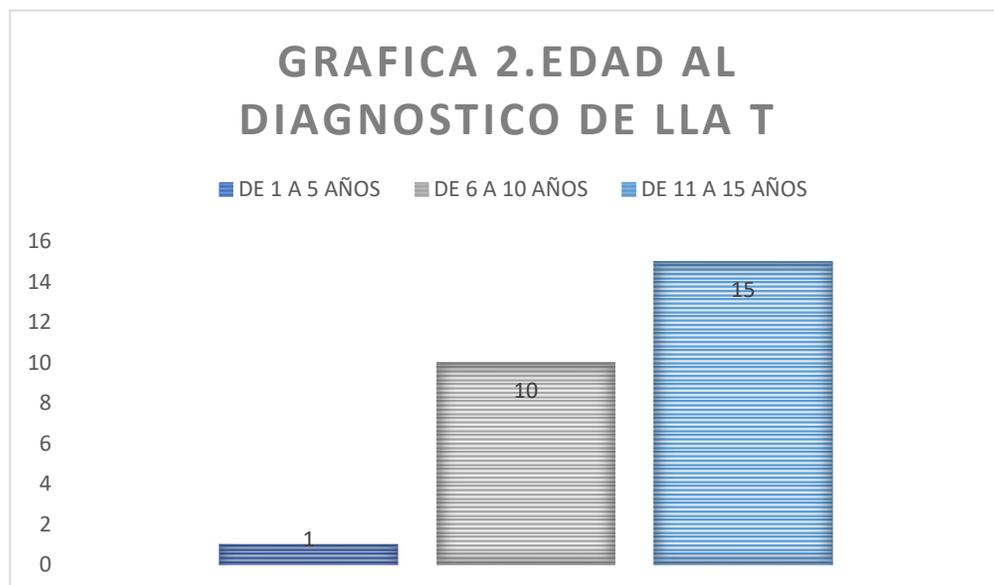
TÍTULO	TIPO	NÚMERO
RECURSOS HUMANOS	Encuestador	1
RECURSOS MATERIAL	Computadora	1
	Impresora	1
	Tinta para impresora	1
	Hojas blancas	600
	Lápices	10
	Calculadora	1
	Programa SPSS 22	1

RESULTADOS

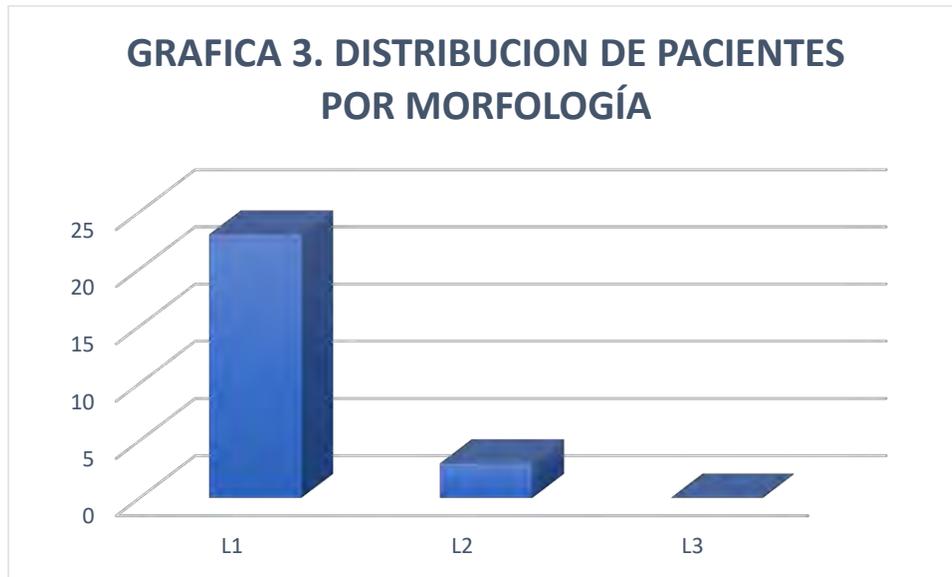
Se estudiaron 26 pacientes con leucemia linfoblástica aguda de células T que fueron diagnosticados en el periodo comprendido entre el 01 de enero del 2011 al 31 de diciembre 2016. Como se aprecia en la gráfica 1, distribución de pacientes por género, de estos 15 pacientes corresponden al género masculino (59%) y 11 al género femenino (41%).



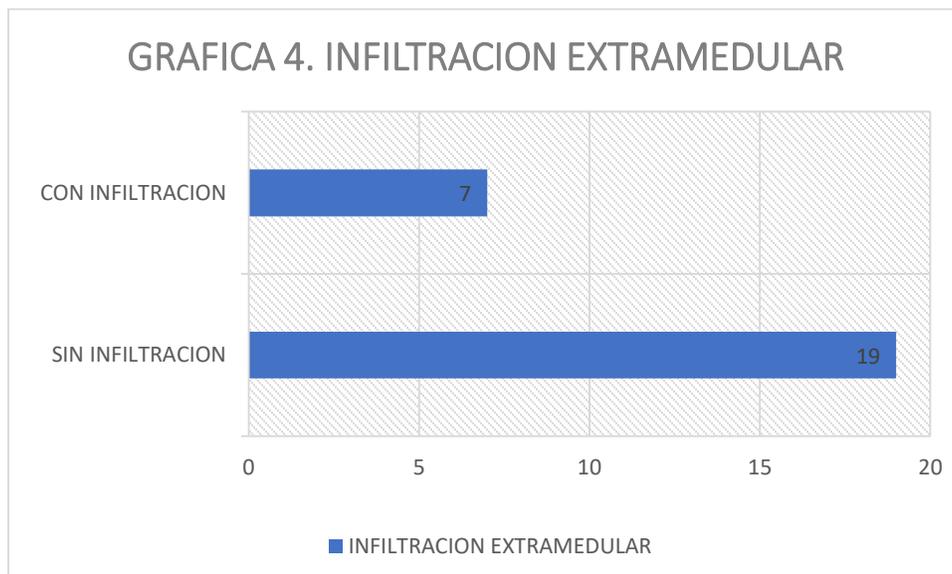
Agrupando las edades de los pacientes al diagnostico de leucemia linfoblástica aguda de células T se encontró como se observa en la gráfica 2 la siguiente distribución: de 1 a 5 años un paciente (4%), de 6 a 10 años diez pacientes (38%) y de 11 a 15 años quince pacientes (58%).



En cuanto a la morfología de leucemia linfoblástica aguda de células T que más prevaleció podemos observar en la gráfica 3 los siguientes datos: morfología L1 23 pacientes (88.5%), L2 3 pacientes (11.5%), L3 0 pacientes (0%).



Analizando más información recabada, en la gráfica 4 encontramos que de los 26 pacientes del estudio, 7 de ellos (27%) presentaron infiltración extramedular; de estos 7 pacientes, 4 de ellos (57%) culminaron su patología con defunción.

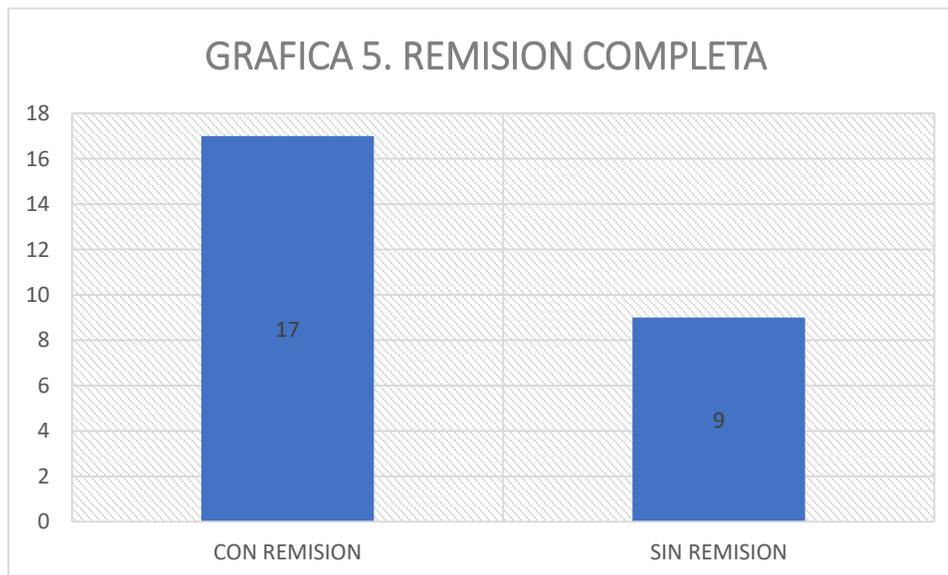


En cuanto a la distribución del órgano con más prevalencia como apreciamos en la tabla 1, fue SNC con 4 casos, 2 pacientes a testículo 1 a tubo digestivo y 1 más a pared ventricular. Uno de los pacientes presentó infiltración testicular y SNC.

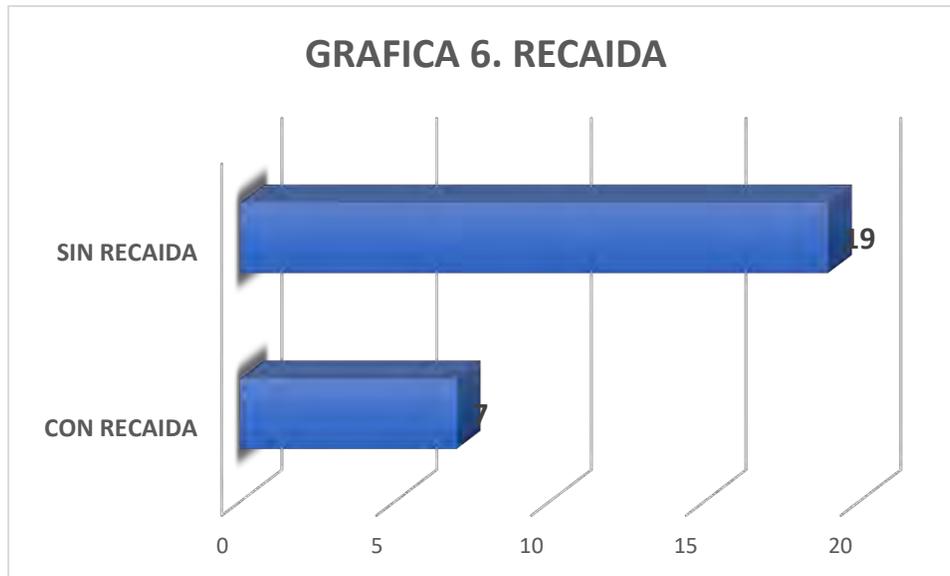
TABLA 1. INFILTRACION EXTRAMEDULAR, SITIO ANATÓMICO

ORGANO AFECTADO	NUMERO DE CASOS
TESTÍCULO	2
SISTEMA NERVIOSO CENTRAL	4
TUBO DIGESTIVO	1
PARED VENTRICULAR	1

Con relación a la remisión, de acuerdo a la gráfica 5, en éste grupo de pacientes se encontró lo siguiente: del total de 26 pacientes que integran el estudio, 17 alcanzaron en algún momento de su tratamiento remisión completa de la enfermedad (65%), 9 no tuvieron remisión completa (35%); de esos 17 pacientes, 12 (70.5%) sobreviven hasta la fecha de última revisión.



Continuando con los resultados obtenidos, referente a la recaída, el gráfico 6 muestra que de los 26 pacientes que conforman el 100% de los pacientes recabados, 7 de ellos (27%) presentaron recaída, de los cuales 5 de ellos (71.5%) fallecieron.



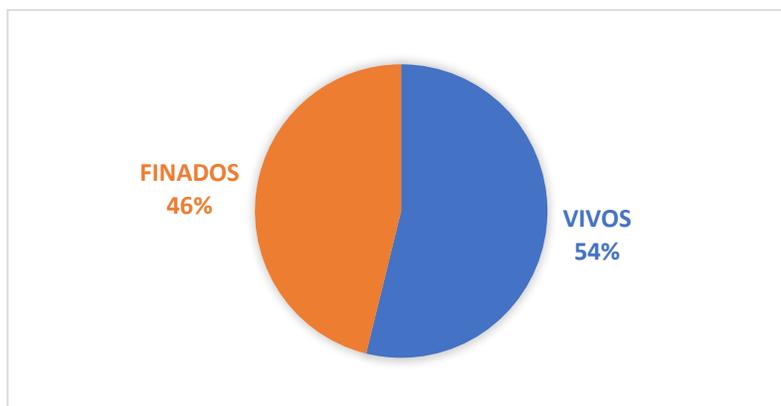
En lo que respecta al sitio de recaída, en la tabla 2 se aprecia que solo se encontraron dos lugares: sistema nervioso central y médula ósea. 2 de los pacientes presentaron recaída en ambos sitios anatomicos.

TABLA 2.

LUGAR DE RECAIDA	NUMERO DE PACIENTES
MEDULA OSEA	7
SISTEMA NERVIOSO CENTRAL	2

Al momento de revisar el análisis del estudio tomando en cuenta fecha de última revisión, vemos en el gráfico 7 que 14 pacientes estaban vivos (54%), mientras que 12 pacientes habían fallecido (46%).

GRAFICO 7. MORTALIDAD/SOBREVIDA



De acuerdo al análisis realizado en SPSS para evaluación de la supervivencia, encontramos los siguientes datos: En la tabla 3, se observa que de los 0 a 9 meses el 27% muere y el 73% sobrevive; a los 40 meses el 33% muere y el 67% sobrevive. En general a los 40 meses sobrevive el 36%.

TABLA 3.

MOMENTO DEL INICIO DEL INTERVALO	NUMERO QUE ENTRA EN EL INTERVALO	NUMERO EXPUESTO AL RIESGO	NUMERO DE EVENTOS TERMINALES	PROPORCION QUE TERMINA	PROPORCION QUE SOBREVIVE	PROPORCION QUE SOBREVIVE AL FINAL DEL INTERVALO
0	26	26,000	7	.27	.73	.73
10	19	17,500	2	.11	.89	.66
20	14	11,500	2	.17	.83	.53
30	7	6,000	0	.00	1.00	.53
40	5	3,000	1	.33	.67	.36

La mediana del tiempo de supervivencia es 40.00

Continuando, en la tabla 4, se analiza la supervivencia en meses de remisión: de 0 a 19 meses el porcentaje de remisión es menor (16% y 17%) comparado con los 20 meses (38%) y 40 meses (89%).

TABLA 4.

MOMENTO DEL INICIO DEL INTERVALO	NUMERO QUE ENTRA EN EL INTERVALO	NUMERO EXPUESTO AL RIESGO	NUMERO DE EVENTOS TERMINALES	PROPORCION QUE TIENE REMISION	PROPORCION QUE NO TIENE REMISION	PROPORCION ACUMULADA QUE SOBREVIVE AL FINAL DEL INTERVALO
0	26	24,500	4	.16	.84	.84
10	19	18,000	3	.17	.83	.70
20	14	13,000	5	.38	.62	.43
30	7	6,500	1	.15	.85	.36
40	5	4,500	4	.89	.11	.04

La mediana del tiempo de sobrevida es 27.36

Por último, en la tabla 5, se relaciona la supervivencia con el número de recaídas: de los 0 a los 9 meses el porcentaje de recaída es de 9%, a partir de los 30 meses se incrementa el porcentaje de 15 a 33% y a los 40 meses un 42% presentó recaída.

TABLA 5.

MOMENTO DEL INICIO DEL INTERVALO	NUMERO QUE ENTRA EN EL INTERVALO	NUMERO EXPUESTO AL RIESGO	NUMERO DE EVENTOS TERMINALES	PROPORCION QUE TIENEN RECAIDAS	PROPORCION QUE NO TIENEN RECAIDAS	PROPORCION ACUMULADA QUE SOBREVIVE AL FINAL DEL INTERVALO
0	26	23,500	2	.09	.91	.91
10	19	17,500	2	.11	.89	.81
20	14	11,000	1	.09	.91	.74
30	7	6,500	1	.15	.85	.62
40	5	3,000	1	.33	.67	.42

La mediana del tiempo de sobrevida es 40,00 (global 40%)

DISCUSIÓN

La leucemia linfoblástica aguda de células T ha sido clasificada como una leucemia de alto riesgo, sin embargo, muy poca literatura internacional ha investigado acerca de la sobrevida asociada a dicha patología.

Dentro de esta bibliografía encontramos al estudio de la revista blood 2016, realizado por Schrappe y colaboradores ⁽¹³⁾, ellos realizaron un estudio multicentrico que reunió a centros hospitalarios de 4 países de primer mundo –Austria, Alemania, Italia y Suiza- encontraron a un total 464 pacientes con diagnóstico de LLA-T en un periodo de 7 años, este número de pacientes supera a nuestra muestra 17 veces, sin embargo no es comparativo ya que nuestro estudio incluye solo un hospital de un país; ellos estimaron una sobrevida de 80.7%, la cual es superior a la encontrada en nuestro estudio del 40%.

En cuanto a las características de los pacientes, nuestros resultados son similares respecto a la literatura internacional: comparamos el estudio realizado por Yu Wang y colaboradores ⁽¹⁰⁾ en el año 2012 para la American Society for blood and marrow trasplantation, en dicho protocolo se le recabaron 72 pacientes en Pekin los cuales tenían diagnóstico de LLA-T, encontraron que este tipo de leucemia prevalece más en el género masculino respecto al femenino en un 75%, en nuestro estudio 59% de los pacientes son varones.

Referente a la recaída como factor pronóstico que disminuye la sobrevida global de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda de células T, aparece en el acervo bibliográfico de Dana Farber Cancer Institute un estudio realizado en 2013 por Goldbeng et al ⁽¹²⁾ para la journal clinical oncology; obtuvieron una muestra de 125 pacientes de los cuales 14 pacientes que representa el 11% presentaron recaída, nuestra población presentó un porcentaje de recaída superior con un 27%.

Hablando de sobrevida el estudio realizado en el año 2014 por Jimenez et al, este grupo de investigadores elaboró un estudio de sobrevida en leucemia linfoblástica aguda pero sin distinción entre estirpe B o T, ambos estudios fueron realizados en el mismo hospital perteneciente a UMAE CMN La Raza, el periodo de tiempo tomado fue igualmente de 5 años, ellos obtuvieron un total de 302 pacientes de los cuales 23 (7.6%) correspondían a estirpe T la cual es muy similar a la obtenida de nuestra investigación de 26 pacientes.

La mortalidad global en el estudio de sobrevida de leucemias linfoblásticas agudas fue del 36.1%, por lo que un 63.9% correspondería a la sobrevida global de dichas leucemias, tomando en cuenta que esto corresponde al 100% y que el 7.6% de su

poblacion es de celulas T, la svida exclusiva de LLA T corresponderia realmente a un 11.8% en comparativa a nuestro 40%.

CONCLUSIONES

- La leucemia linfoblástica aguda de células T es más frecuente en el género masculino
- El sitio de recaída más frecuente es la médula ósea
- La supervivencia global obtenida en este estudio fue de 40% por lo que la hipótesis de investigación queda anulada
- El estudio de supervivencia más cercano al nuestro, fue realizado en el mismo hospital, con una muestra similar, en igual periodo de tiempo, sin embargo con una supervivencia menor del 11.8% respecto al 40% obtenido en este estudio

ANEXOS

INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL.
HOSPITAL GENERAL DR GAUDENCIO GONZALEZ GARZA.
HEMATOLOGIA PEDIATRICA**

Afiliación: Código de Paciente:
Edad: Género: M F Fecha Nacimiento:

Edad al Diagnóstico:

Fecha de Diagnóstico:

Morfología: L1 L2 L3

Inmunofenotipo

CD10	CD3	CD7	CD5
CD4	CD2	CD1a	CD58
HLA-DR	CD34	CD45	CD38
AntiTdt	CD66c	CD15	CD33
CD14	CD13	MPO	CD64
CD117	CD235	CD41	CD61

Infiltración extramedular Si No Donde:

Fecha de Inicio de Quimioterapia:

Remisión Completa: Fecha Remisión Completa:

Recaída: Si No Fecha de Recaída:

Sitio de Recaída Lugar de Recaída:

Defunción: Si No Fecha:

Fecha de última revisión:

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Ferrando AA, Neuberg DS, Staunton J, Loh ML, Huard C, et al. Gene expression signatures define novel oncogenic pathways in T cell acute lymphoblastic leukemia. *Cancer cell*. 2002;(1): 75-87.
- 2.- Rodriguez L, González LO, Mancias C, Pompa T, González , et al. Observaciones sobre la incidencia de leucemias agudas en el noreste de México. *Revista de Hematología*. 2010;11(2) 78-81.
- 3.- Passaro D, Quang CT, Ghysdael J. Microenvironmental cues for T- cella cute lymphoblastic leukemia development. *Inmunological Reviews*. 2016; 271: 156-171.
- 4.- Graux C, Cools J, Michaux L, Vandenberghe A. Cytogenetics and molecular genetics of T-cell acute lymphoblastic leukemia: from thymocyte to lymphoblast. *Cytogenetics and molecular genetics of T-ALL*. 2006; 20: 1496-1510.
- 5.- Qian L, Zhang W, Lei B,Aili H, Lianhong Y, et al. MicroRNA-101 regulates T-cell acute lymphoblastic leukemia progression and chemotherapeutic sensitivity by targeting Notch1 *Oncology reports*. 2016; 36: 2511-2516.
- 6.- Zou J, Lu F, Liu N, Dai J, Ye J, et al. Notch1 is required for hypoxia-induced proliferation, invasion and chemoresistance of T-cell acute lymphoblastic leukemia cells. *Journal of hematology y oncology*. 2013; 6: 1-13.
- 7.- Dunsmore KP, Devidas M, Linda SB, Borowitz MJ, Winick N, et al. Pilot Study of Nelarabine in Combination With Intensive Chemotherapy in High-Risk T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: A Report From the Children's Oncology Group. *Journal of clinical oncology*. 2012; 22 (30): 2753-2779.
- 8.- Winter SS, Dunsmore KP, Devidas M, Eisenberg N, Asselin BL. Safe Integration of Nelarabine Into Intensive Chemotherapy in Newly Diagnosed T-cell Acute Lymphoblastic Leukemia: Children's Oncology Group Study AALL0434. 2015; 62: 1176-1183.
- 9.- Mishara R, Das MK, Singh S, Sharma RS, Mishra V, et al. Articulatín-D induces apoptosis via activation of caspase-8 in acute T-cell leukemia cell line. 2016; 349-355.
- 10.- Wang Y, Liu DH, Xu LP, Chen Huan, Zhang XH, et al. Haploidentical/Mismatched Hematopoietic Stem Cell Transplantation without In Vitro T Cell Depletion for T Cell Acute Lymphoblastic Leukemia *American Society for blood and marrow transplantation*. 2012; 18; 716-721.

- 11.-Pulte D, Gondos A, Brenner H. Trends in 5- and 10-year Survival After Diagnosis with Childhood Hematologic Malignancies in the United States, 1990 – 2004. *JNCI*. 2008; 17 (100): 1301-1309.
- 12.- Goldeberg JM, Silverman LB, Levy DE, Dalton VK, Gelber RD, et al. Childhood T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: The Dana-Farber Cancer Institute Acute Lymphoblastic Leukemia Consortium Experience. *Journal of Clinical Oncology*. 2003; 19(21); 3616-3622.
- 13.- Schrappe M, Valsecch MG, Bartram CR, Schrauder A, Panzer-Grumayer R, et al. Late MRD response determines relapse risk overall and in subsets of childhood T-cell ALL: results of the AIEOP-BFM-ALL 2000 study. *Blood Journal*. 2011; 118 (8). 2077-2084.
- 14.- Xu ZL, Huang XJ, Liu KY, Zhang XH, Han W, et al. Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation for paediatric high-risk T-cell acute lymphoblastic leukaemia. *Pediatric Transplantation*. 2016; 20: 572-580.
- 15.- Gaynon PS, Qu RP, Chapell RJ, Willoughby ML, Tubergen DG, et al. Survival after Relapse in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *American Cancer Society*. 1998; 82 (7); 1387-1395.
- 16.- Nguyen K, Devidas M, Cheng SC, Raetz EA, Carroll WL, et al. Factors influencing survival after relapse from acute lymphoblastic leukemia: a Children's Oncology Group study. *Leukemi*. 2008; 22; 2142-2150.
- 17.- Hernández EJ, Jaime Reyes EZ, Galindo JA, Jiménez XG, García HM, Et al. Survival of Mexican Children with Acute Lymphoblastic Leukaemia under Treatment with the Protocol from the Dana-Farber Cancer Institute 00-01. *Biomed Research international*. 2015.
- 18.- Mertens AC, Yasui Y, Neglia JP, Potter JD, Nesbit ME, et al. Late Mortality Experience in Five-Year Survivors of Childhood and Adolescent Cancer: The Childhood Cancer Survivor Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2001; 19 (13): 3163-3172.
- 19.-Pui CH, Cheng MD, Leung W, Rai SN, Rivera GK, et al. Extended Follow-up of Long-Term Survivors of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *The New England Journal of Medicine*. 2016; 349: 640-649.
- 20.- Moller TR, Garwicz S, Barlow L, Whinter JF, Glatte E, et al. Decreasing Late Mortality Among Five-Year Survivors of Cancer in Childhood and Adolescence: A Population-Based Study in the Nordic Countries. *American Society of Clinical Oncology*. 2001; 19(13): 3173-3181.

21.- Mejía Aranguré JM, Ortega Alvarez MC, Fajardo Gutierrez Arturo. Epidemiología de las leucemias agudas en niños. Rev Med IMSS 2005; 45(4) 323-333.

22.- Fajardo Gutierrez A, Juárez Ocaña S, González Miranda G, Palma Padilla V, Carreón Cruz R, et al. Incidencia general y específica de 39áncer en niños derechohabientes del IMSS, Rev Med IMSS 2007. 45(6): 570-592.