



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E
INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

“ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LA FRECUENCIA DE PRESENTACIÓN,
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA, TRATAMIENTO EN
RECAÍDA, EVOLUCIÓN CLÍNICA Y EVENTOS DE MUERTE EN PACIENTES CON
LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA EN RECAÍDA, EXPERIENCIA EN EL INSTITUTO
NACIONAL DE PEDIATRÍA DURANTE EL PERÍODO COMPRENDIDO DE FEBRERO DE 2007
A FEBRERO DE 2017 .”

PARA OBTENER EL TÍTULO:

ESPECIALISTA EN ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA.

PRESENTA:

DRA. LAURA ALEJANDRA XIQUI JARDINES

TUTOR:

DR. ALBERTO OLAYA VARGAS.

CIUDAD DE MÉXICO.

2019



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL


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

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

"ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LA FRECUENCIA DE PRESENTACIÓN,
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, TRATAMIENTO DE PRIMERA LINEA, TRATAMIENTO
EN RECAÍDA, EVOLUCIÓN CLÍNICA Y EVENTOS DE MUERTE EN PACIENTES CON
LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA EN RECAÍDA, EXPERIENCIA EN EL INSTITUTO
NACIONAL DE PEDIATRÍA DURANTE EL PERIODO COMPRENDIDO DE FEBRERO DE
2007 A FEBRERO DE 2017."

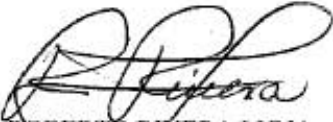


DR. JOSE NICOLÁS REYNES MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO

JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DR. ROBERTO RIVERA LUNA

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE LA ESPECIALIDAD EN ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA



DR. ALBERTO OLAYA VARGAS

TUTOR DE TESIS

INDICE

1. Antecedentes.....	3
1.1 Introducción.....	3-13
2. Planteamiento del Problema (Pregunta de Investigación).....	14
3. Justificación.....	14
4. Objetivo General y Específicos.....	15
5. Material y Métodos.....	16
5.1. Diseño del estudio.....	17
5.2. Criterios de Selección.....	17
5.3. Descripción de las variables.....	18-19
6. Análisis Estadístico.....	20
7. Aspectos éticos.....	21
8. Resultados.....	22-50
9. Discusión.....	51-55
10. Conclusiones y recomendaciones	55- 56
11. Bibliografía.....	57-58
12 Cronograma de Actividades.....	59
10. ANEXO 1.....	61

ANTECEDENTES.

El porcentaje de curación de leucemia aguda linfoblástica infantil ha mejorado en las últimas 4 décadas y actualmente se encuentra alrededor del 80%, sin embargo la causa más frecuente de falla al tratamiento es la presencia de recaída y el tratamiento de la misma se considera un reto debido en gran medida a la presencia de resistencia a la terapia de rescate, ya que los pacientes que recaen presentan una enfermedad más agresiva como consecuencia de la intensidad de los tratamientos de primera línea. (1) Aunque los niños que recaen de manera tardía (≥ 3 años desde el diagnóstico inicial) obtienen mejores resultados que aquellos que recaen temprano en el tratamiento, el pronóstico para estos niños sigue siendo bajo, incluso con un tratamiento agresivo.

INTRODUCCION.

La presencia de recaída ocurre en aproximadamente del 15 al 20% de los pacientes, la supervivencia de este tipo de pacientes está relacionada al lugar de la recaída, la duración de la primera remisión completa y el inmunofenotipo de la recaída, así como si se trata de una recaída temprana (<30 meses después del diagnóstico), si se trata de una leucemia de linaje T, las cuales se asocian con un peor pronóstico que la extramedular aislada o la recaída tardía (> 30 meses desde el diagnóstico).(1)

FISIOPATOLOGIA DE LA RECAIDA.

La recaída de leucemia representa el crecimiento de una célula clonal que no fue completamente eliminada por tratamiento. (2,3) Esta idea ha llevado a la hipótesis de que muchas recaídas de leucemia pueden ser el resultado de la selección de un clon relativamente resistente ya presente al momento del diagnóstico inicial y no así que sea

debido a la generación de un nuevo clon por mutación. Así las recaídas tardías se considera que pueden deberse a una segunda leucemia a partir de clon maligno común.(2)

La mayoría de las recaída ocurren en los primeros 2 años de completado el tratamiento, aunque se han descrito recaídas tardías, incluso más allá de los 10 años. La mayoría de las recaídas ocurren en la médula ósea, ya sea en forma aislada o combinada con sitios extramedulares como pueden ser los testículos o el sistema nervioso central. (1,2,4)

DEFINICIÓN.

La recaída temprana se define por el Children's Oncology Group (COG) como aquella que ocurre entre los primeros 36 meses luego del diagnóstico inicial; el grupo de estudio Berlin–Frankfurt–Münster (BFM), la define como aquella que ocurre dentro de los 6 meses de completar el tratamiento primario. La recaída muy temprana se define como aquella que ocurre entre los primeros 18 meses del diagnóstico inicial y suele relacionarse a muy mal pronóstico.

Clínicamente el comportamiento de una recaída temprana es agresivo y su pronóstico es pobre, menos de una tercera parte de estos pacientes logran sobrevivir. Por otro lado cerca del 50% de los pacientes con recaída tardía sobreviven. Una recidiva aislada en la médula ósea indica un peor pronóstico que en una recidiva combinada con un sitio extra-medular, la cual a su vez resulta ser peor que la recidiva aislada. La duración de la primera remisión completa es también un valor pronóstico importante en la recidiva extramedular.

Las leucemias agudas linfoblásticas con ETV6-RUNX1-positivo tienen por lo general un excelente pronóstico, pero se pueden presentar recaídas tardías en al menos 20% de los pacientes. Si bien más del 80% de los pacientes con ETV6-RUNX1 con recidiva tardía

pueden ser tratados exitosamente, el pronóstico para los casos con recidiva temprana es pobre. (1, 2)

La actual clasificación de riesgo para los pacientes en su primera recidiva tratados en los protocolos BFM, COG y St. Jude se muestran en la Tabla 1. La clasificación BFM está basada en el momento y localización de la recidiva, así como en el inmunofenotipo, y divide a los pacientes en 4 grupos de riesgo: S1, S2, S3, y S4, con una sobrevida global a los 5 años del 60% al 70%, 60%, 30%, y 25%, respectivamente.(1,2,4,5) El trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas está recomendado únicamente para los grupos S3 y S4, así como en los pacientes de riesgo intermedio del S2 con altos niveles de EMR. Ya que los pacientes del grupo S3 y S4 reciben la misma terapia y tienen similar pronóstico, es plausible que ambos grupos se puedan combinar en una única categoría de tratamiento de alto riesgo. (5,6,7,8)

Ninguna de las clasificaciones utiliza otro factor de riesgo, como reordenamiento MLL, hipodiploidia o translocación BCR-ABL, o considera anormalidades genéticas. (2,3)

Tabla 1. Definición de grupos de recaída y sobrevida a 5 años de cada grupo de acuerdo al grupo BFM, COG y al Hospital St Jude.(1)

Grupo (% de todas recaídas)	Definición	Sobrevida con quimioterapia	Sobrevida con trasplante	Comentarios
BFM S1 (5%)	Recaída extramedular tardía	60-70%	No se recomienda	
BFM S2 (55%)	Recaída extramedular temprana y muy temprana Recaída tardía no T Recaída combinada temprana o tardía no T	40%	60%	Recaída muy temprana: Antes de los 18 meses desde el diagnóstico Recaída temprana: más de 18 meses del diagnóstico pero menos de 6 meses de completado el tratamiento.
BFM S3 (15%)	Recaída temprana no T	<5%	30%	
BFM S4 (25%)	Recaída muy temprana en médula o combinada Recaída T en médula ósea	<5%	25%	
SJCRH Riesgo estándar	Recaída extramedular Recaída en Médula ósea tardía o combinada de LLA de precursor B y EMD al final de la inducción <0,01%			Recaída temprana: Antes de los 6 meses de completado tratamiento. Recaída tardía más allá de los 6 meses
SJCRH Riesgo Alto	Cualquier recaída de LLA T Recaída de LLA de precursor B temprana medular o combinada Riesgo estándar pero con EMD al final de la			

	inducción ≥0,01%			
COG Riesgo Bajo	Recaída extramedular tardía (duración de la 1 ^a RC>18 meses)			Sobrevida Recaída tardía: 80% (al año)
COG Riesgo intermedio	Fenotipo Precursor B con recaída medular tardía Recaída extramedular temprana (duración de la 1 ^a RC<18 meses)			
COG Riesgo alto	Fenotipo Precursor B con recaída medular o combinada temprana Fenotipo T recaída medular o combinada temprana o tardía			Sobrevida recaída temprana 36% (al año)

Factores de riesgo:

La estratificación en grupos de riesgo se basa en una variedad de características clínicas, biológicas y genéticas, como la edad y el sexo, la cuenta leucocitaria al momento del diagnóstico, las características inmunofenotípicas, citogenéticas y moleculares, y la respuesta temprana a la terapia de inducción. (1,2,4,5)

Hipodiploidia.

La presencia de hipodiploidia con menos de 45 cromosomas ha sido asociada con un pronóstico pobre, casi haploide (24-31 cromosomas) y bajo hipodiploidia (32-39 cromosomas). La LLA casi haploide se caracteriza por una edad más temprana en el momento del diagnóstico y alteraciones genéticas en la señalización del receptor de

tirosina quinasa, en la señalización del Ras y el gen del factor de transcripción linfoide IKZF3. Los pacientes con baja hipodiploidia son pacientes de mayores y se caracterizan por presentar alteraciones genéticas de IKZF2, RB1 y TP53. (8,9)

Enfermedad extramedular al diagnóstico.

La incidencia acumulada de recaída aislada al SNC es de aproximadamente 0.6 a 5%. La recaída en el SNC puede ocurrir hasta en un 3 al 8% de los pacientes. Se considera que las células leucémicas pueden alcanzar el SNC por múltiples mecanismos incluyendo el paso directo desde la médula ósea al líquido cefalorraquídeo, la invasión directa del SNC tal como se ve en los cloromas, la invasión de los nervios periféricos y la contaminación a través de una punción lumbar traumática. Los factores de riesgo tradicionalmente conocidos para la recaída en el SNC incluyen, inmunofenotipo T, hiperleucocitosis y el compromiso del SNC al diagnóstico. (4,8,10,11)

La recaída testicular es también cada día más infrecuente. Este es el segundo sitio más común de recidiva extra-medular. La recaída testicular temprana y afectación bilateral son factores adversos de riesgo. Cuando la recaída testicular es aislada debe ser documentada por biopsia. Típicamente se interpretó la recaída testicular como la consecuencia que el testículo es considerado un sitio santuario, con pobre penetración de los fármacos. Sin embargo, en estos casos, también se ha demostrado EMR en médula ósea en los pacientes con recaída testicular aislada.(4,7,10,11)

Inmunofenotipo

Históricamente, el inmunofenotipo de células T se ha considerado un factor de pronóstico clínico desfavorable, aunque su efecto se ha reducido por la terapia contemporánea adaptada al riesgo y una mejor atención de apoyo. Sin embargo, los pacientes con este

inmunofenotipo siguen teniendo un mayor riesgo de falla a la inducción, recaída temprana y recaída aislada a sistema nervioso central. (1,5,8)

Falla a la inducción.

La quimiorresistencia reflejada en la falta de respuesta a la reinducción es un factor de mal pronóstico. (1)

Tratamiento

Con la mejora de los esquemas de tratamiento actuales el porcentaje de curación de la leucemia aguda linfoblástica se presenta en aproximadamente el 85% en los países desarrollados. (1)

Actualmente se propone el manejo de las recaídas adaptado según el riesgo por los diferentes grupos, utilizando esquemas de quimioterapia combinada, terapia intratecal y radiación craneal o craneoespinal como herramientas para su manejo. (1,2,5)

Con los tratamientos de primera línea usados actualmente que incluyen fármacos con buena penetración a sitios santuario, como el SNC y los testículos, las recaídas extramedulares aisladas se han vuelto cada vez menos comunes. (1,2,5,9)

Se han comparado diferentes esquemas de tratamiento para reinducción en los pacientes con recaída, utilizando dentro de los esquemas medicamentos como asparaginasa, metotrexate en infusión a dosis intermedia (1gr/m²) y a altas dosis (5g/m²), así como el uso de idarrubicina y mitoxantrona, encontrando la supervivencia libre de progresión significativamente mayor en los pacientes tratados bajo regímenes que incluyen el uso de mitoxantrona.(1,2,9)

El uso de análogos de nucleósidos como la clofarabina, la cual es capaz de inhibir la síntesis / reparación del ADN e inducir la muerte celular, es también aceptado como tratamiento para la leucemia en recaída, prefiriéndose en combinación con otros agentes que como monodroga, encontrándose mejor respuesta en la primera recaída, con una tasa de remisión completa RC de 86%, en comparación con 40% y 20% cuando se administra en una segunda o tercer recaída respectivamente. (1,2,5,9)

El tratamiento de la recaída aislada en el SNC consiste en bloques intensivos de reinducción y tratamiento de mantenimiento durante 1-2 años. Los agentes quimioterapéuticos incluyen altas dosis de metotrexate, citarabina, esteroides, asparaginasa, y la triple terapia intratecal. La irradiación craneal suele demorarse alrededor de 1 año para permitir una adecuada tolerancia a la quimioterapia sistémica intensiva de inducción. La mayoría de los grupos utilizan radioterapia craneana solamente a la dosis de 18 Gy. Es necesario considerar si el paciente ha recibido radioterapia craneal profiláctica en el tratamiento de la leucemia inicial para adecuar la dosis. (1,2)

Al igual que la recaída en el SNC, la recaída testicular aislada debe ser considerada y tratada como la enfermedad sistémica. Además de la quimioterapia sistémica; debe administrarse terapia local como la orquiectomía en testículos clínicamente afectados y/o irradiación testicular bilateral (incluyendo testículos clínicamente normales), aunque la dosis óptima no es clara y no hay datos que apoyen una modalidad contra la otra. Cuando se realiza la orquiectomía en una recaída testicular unilateral, se sugiere la biopsia del testículo contralateral antes de administrar radioterapia profiláctica al testículo remanente. Se han hecho intentos para preservar la fertilidad y la función de las células de Leydig tratando de no afectar el desarrollo puberal espontáneo, reduciendo o evitando la irradiación testicular reemplazándola por la quimioterapia sistémica en dosis elevadas.

Papel del trasplante

Aunque el estudio del COG 1941 no mostró una ventaja en el trasplante de células madre hematopoyéticas sobre la quimioterapia sola en pacientes con una duración de la remisión inicial de menos de 12 meses, 31 varios otros estudios demostraron el beneficio de trasplante de células madre hematopoyéticas en pacientes con alto recaída de riesgo. (6,9) Por lo tanto, en los ensayos actuales, los pacientes con recaída de alto riesgo (p. Ej., Recaída medular temprana o LLA de células T) reciben un trasplante de células madre hematopoyéticas en la segunda remisión. Para los pacientes con recaída de bajo riesgo o de riesgo estándar (p. Ej., Recaída de la médula ósea o recidiva extramedular aislada), el trasplante de células madre hematopoyéticas no es ventajoso con respecto a la continuación de la quimioterapia. (6,9) Debido a que los pacientes con mala respuesta al primer régimen de rescate o con niveles altos de MRD después de la reinducción tienen un resultado precario, se les debe ofrecer un trasplante tan pronto como se logre la remisión. Es importante reducir la carga de la enfermedad, especialmente porque el nivel de ERM antes del trasplante está asociado negativamente con la supervivencia. (6,9) En pacientes que no alcanzan una ERM negativa, el trasplante puede beneficiar a un pequeño subconjunto de pacientes con niveles bajos de ERM (0 · 01-5%) (7,8) y, ocasionalmente, pacientes sin remisión morfológica. (7,8,9)

TERAPIAS DIRIGIDAS

Se ha visto que los pacientes con LLA de tipo BCR-ABL1 que albergan la fusión EBF1-PDGFRB o NUP214-ABL1 responden a los inhibidores de la tirosina quinasa ABL1, mientras que aquellos con fusión BCR-JAK2 o IL7R mutado son sensibles a los inhibidores de JAK2 en estudios preclínicos. Los estudios recientes de asociación del

genoma muestran que las variaciones genéticas de la línea germinal también contribuyen a la resistencia a los medicamentos. (1,2,5,9)

Las terapias dirigidas y los enfoques inmunoterapéuticos como el uso de anticuerpos monoclonales prometen mejorar la destrucción de las células leucémicas sin incrementar el riesgo de toxicidad. (1,2,5,9)

Con la finalidad de mejorar los resultados de los pacientes en recaída, se debe llegar a una mejor comprensión de los mecanismos biológicos que intervienen en la recaída y la resistencia a la quimioterapia, en la identificación de nuevos blancos moleculares mediante el estudio de células leucémicas y la genética del huésped, en realizar una precisa y adecuada estratificación de riesgo con el estudio de la enfermedad mínima residual , y en el desarrollo de nuevos medicamentos y enfoques terapéuticos.(1,2,5,9)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

En la actualidad la tasa de curación de leucemia aguda linfoblástica es alrededor del 80%, sin embargo la causa más frecuente de falla al tratamiento es la presencia de recaída la cual se presenta del 15 al 20% según lo reportado en la literatura mundial; el tratamiento de la misma se considera un reto debido en gran medida a la presencia de resistencia a la terapia de rescate, ya que los pacientes que recaen presentan una enfermedad más agresiva como consecuencia de la intensidad de los tratamientos de primera línea. La supervivencia se relaciona al lugar de la recaída, la duración de la primera remisión completa y el inmunofenotipo de la recaída, así como si se trata de una recaída temprana o tardía. El objetivo de este trabajo es conocer los datos epidemiológicos, clínicos y el desenlace de estos pacientes en nuestra población tratando de responder la siguiente pregunta de investigación:

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.

¿Cuál es la frecuencia, las características clínicas, los eventos adversos y eventos de muerte en los pacientes pediátricos con leucemia aguda linfoblástica en la población mexicana?

JUSTIFICACION.

Al momento, existen pocos datos en la población mexicana sobre la frecuencia, las características clínicas, eventos adversos y eventos de muerte en los pacientes pediátricos con Leucemia Aguda Linfoblástica en recaída, por lo que la finalidad de este estudio es lograr caracterizar este padecimiento, identificando el curso clínico y la evolución de estos pacientes tratados en nuestra institución, con el objetivo de lograr tener un panorama más claro de los sucesos en estos pacientes y que esto pueda servir como una representación

para la realización de estudios nacionales, de modificaciones necesarias en el tratamiento y estudios prospectivos con el objetivo de mejorar los porcentajes de supervivencia.

OBJETIVO GENERAL.

Conocer la frecuencia de presentación, características clínicas, eventos adversos por el tratamiento, evolución clínica y eventos de muerte de los pacientes con Leucemia aguda linfoblástica en recaída tratados en el servicio de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría, con la finalidad de determinar el tratamiento más adecuado para este padecimiento y disminuir las complicaciones mejorando la calidad de vida de éste grupo de pacientes.

OBJETIVOS ESPECIFICOS.

1. Describir la frecuencia de presentación de recaída de leucemia aguda linfoblástica en el servicio de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría en un periodo de 10 años.
2. Describir las características clínicas más frecuentes en pacientes pediátricos con recaída de leucemia aguda linfoblástica atendidos en el servicio de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría en un periodo de 10 años
3. Describir la frecuencia de los eventos adversos que presentaron los pacientes pediátricos con diagnóstico de recaída de leucemia aguda linfoblástica atendidos en el servicio de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría en un periodo de 10 años
4. Describir la evolución clínica de los pacientes pediátricos con recaída de leucemia aguda linfoblástica tratados en el Instituto Nacional de Pediatría en un periodo de 10 años

5. Describir los tratamientos instaurados en los pacientes con recaída de leucemia aguda linfoblástica atendidos en el servicio de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría en un periodo de 10 años

6. Describir la frecuencia y causas de muerte de los pacientes pediátricos con diagnóstico de recaída de leucemia aguda linfoblástica atendidos en el servicio de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría en un periodo de 10 años

MATERIAL Y METODOS.

Todos los expedientes del Instituto Nacional de Pediatría de los pacientes de ambos géneros con el diagnóstico de recaída de leucemia aguda linfoblástica de febrero de 2007 a febrero de 2017.

A través de la base de datos del servicio de oncología se obtuvieron los registros de los expedientes clínicos clasificados recaída de leucemia aguda linfoblástica. Se revisaron todos los casos con diagnóstico morfológico, molecular confirmado en el Instituto Nacional de Pediatría de leucemia aguda linfoblástica en recaída.

Del expediente clínico se obtuvieron los siguientes datos: edad al diagnóstico, sexo, características clínicas al diagnóstico, tiempo de evolución, inmunohistoquímica, SNC al diagnóstico, testículo al diagnóstico, esquemas de tratamiento, si el paciente logro remisión completa, tiempo de remisión completa, eventos adversos agudos y a largo plazo asociados al tratamiento, eventos de recaída y eventos de muerte.

DISEÑO DEL ESTUDIO.

Estudio observacional, descriptivo y retrospectivo.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

Se incluyeron todos los expedientes clínicos de los pacientes del Instituto Nacional de Pediatría con:

- Diagnóstico confirmado de recaída de leucemia aguda linfoblástica
- Edad menor de 18 años.

Tratados en el Servicio de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo de febrero de 2007 a febrero de 2017.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

- Tratados previamente en otra institución con quimioterapia y/o radioterapia.
- Expedientes incompletos sin la información necesaria para responder los objetivos de este estudio

DESCRIPCION DE LAS VARIABLES.

Variable	definición	categoría	Escala
Sexo		Cualitativa nominal	Masculino Femenino
Edad al diagnostico	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento hasta el momento de diagnosticar la enfermedad	Cuantitativa continua	Meses
Manifestaciones clínicas al diagnostico	Cuadro clínico de leucemia aguda linfoblástica	Cualitativa nominal	Astenia, adinamia síndrome hemorrágico síndrome febril síndrome consuntivo síndrome infiltrativo infección otro
Tratamiento de primera línea	Combinación de fármacos antineoplásicos utilizados para el tratamiento de primera línea	Cualitativa nominal	SJ XIII-B SJ XV BFM-90
Respuesta a tratamiento		Cualitativa nominal	
Uso de radioterapia	Radioterapia como parte del tratamiento en pacientes con SNC 3	Cualitativa nominal	Cráneo SNC total
Dosis de radioterapia	Magnitud de dosis absorbida de radiación ionizante expresada en Gy	Cuantitativa continua	Grays
Recaída	Recurrencia de leucemia posterior a un periodo de remisión y buena respuesta al tratamiento	Cualitativa nominal	Si No
Sitio de recaída	Lugar anatómico de la recaída	Cualitativa	Médula ósea aislada Médula ósea y extramedular Extramedular aislado
Tipo de recaída	De acuerdo al tiempo trascurrido desde la remisión hasta la recaída	Cualitativa nominal	Muy temprana Temprana Tardía
Tratamiento para la recaída	Combinación de fármacos antineoplásicos utilizados para el tratamiento de la recaída	Cualitativa nominal	
Evolución	Desenlace del curso	Cualitativa nominal	Vivo con enfermedad Vivo sin enfermedad Muerto con enfermedad

						Muerto sin enfermedad Abandono del tratamiento
Tiempo total de seguimiento	Tiempo transcurrido desde el diagnostico hasta la última consulta	desde el	la última	el	Cuantitativa continua	Meses
Porcentaje y tiempo de supervivencia global	Tiempo transcurrido desde el diagnostico hasta la consulta y/o muerte	desde el	la última	el	Cuantitativa continua	Meses
Porcentaje y tiempo de supervivencia libre de evento	Tiempo transcurrido desde el diagnostico hasta la muerte por enfermedad o evento diferente.	desde el	la recaída o	el	Cuantitativa continua	Meses

TAMAÑO DE LA MUESTRA.

A través del registro de diagnósticos del archivo clínico y de la base de datos del Servicio de oncología se revisaron todos los casos de leucemia aguda linfoblástica en recaída.

ANALISIS ESTADISTICO.

Una vez recolectados los datos estos se codificaron e ingresaron en una base de datos en el programa SPSS versión 22 para su tabulación.

Se obtuvieron estadísticas descriptivas de acuerdo al tipo de variable a saber:

De las variables cuantitativas continuas tales como: edad al diagnóstico, tiempo transcurrido entre la remisión y la recaída, tiempo total de seguimiento, se realizaron en primer lugar una prueba de Kolmogorov-Smirnov para ajuste a una ley normal y en caso de normalidad se obtuvieron medias, desviaciones estándar, valores máximos y mínimos; si la variable resultó anormal se obtuvieron medianas y rangos intercuartilares.

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

Se realizaron curvas de supervivencia para supervivencia global y libre de enfermedad mediante el método de Kaplan Meller y se evaluó la influencia de factores de riesgo mediante el método de log-rank considerándose estadísticamente significativo, los valores con una $p < 0.05$.

Los datos se resumen en tablas y gráficos.

ASPECTOS ETICOS.

Con base en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, Título Segundo, de los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos, Capítulo I, Artículo 17, que considera como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio.

Para efectos de este Reglamento, este protocolo de investigación se clasifica en Investigación sin riesgo al realizar revisión de expedientes clínicos, ya que se emplearon técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos, no se realizaron intervenciones ni modificaciones intencionadas en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participaron en el estudio. Con base en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, Título Segundo, de los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos, Capítulo I, Artículo 23, tratándose de una investigación sin riesgo, se omite la obtención del consentimiento informado.

Este estudio se llevó a cabo con la estricta observación de los principios científicos reconocidos y respeto, manejando de forma anónima y confidencial los datos obtenidos.

FACTIBILIDAD.

Se contó con los recursos materiales, el acceso a los documentos necesarios, recursos humanos y tiempo para llevar a cabo este proyecto.

RESULTADOS

En total fueron incluidos 34 pacientes, 14 de ellos (41,2%) fueron mujeres y el resto varones (tabla 2). El promedio de edad al momento del diagnóstico fue de 98,03 meses (DS 57,1) con una edad mínima de 14 meses y una máxima de 219 meses. La mediana de edad al diagnóstico fue de 91,6 meses (7,6 años).

A continuación se presentan las principales variables demográficas:

Tabla No.1 Distribución de pacientes con Leucemia Aguda Linfoblástica en recaída de acuerdo a edad al diagnóstico. Instituto Nacional de Pediatría. México 2007-2017.

Edad en años	No.	%
1-10	22	64,7
>10	12	35,3
Total	34	100,0

Fuente: historias clínicas INP. **Elaboración:** autora.

Se aprecia en la tabla 1 que el intervalo de edad más frecuente al momento del diagnóstico fue el comprendido entre 1 y 10 años con 22 casos (64,7%) siendo el porcentaje restante (35%) de más de 10 años, no se encontraron casos menores de 1 año.

Tabla No.2 Distribución de pacientes con Leucemia Aguda Linfoblástica en recaída de acuerdo a sexo. Instituto Nacional de Pediatría. México 2007-2017.

Sexo	No.	%
Femenino	14	41,2
Masculino	20	58,8
Total	34	100,0

Fuente: historias clínicas INP. **Elaboración:** autora.

Tabla No.3 Distribución de pacientes con Leucemia Aguda Linfoblástica en recaída de acuerdo a lugar de procedencia. Instituto Nacional de Pediatría. México 2007-2017.

Procedencia	No.	%
Veracruz	1	2,9
Ciudad de México	17	50,0
Estado de México	10	29,4
Michoacán	1	2,9
Oaxaca	1	2,9
Guerrero	2	5,9
Hidalgo	1	2,9
Guanajuato	1	2,9
Total	34	100,0

Fuente: historias clínicas INP. **Elaboración:** autora.

Se aprecia en la tabla 3 que el lugar de procedencia más frecuente con 10 casos que representan el (50%) es la Ciudad de México, seguido en orden de frecuencia del Estado de México con (29.4%) y en tercer lugar el estado de Guerrero con (5.9%)

Tabla No.4 Distribución de pacientes con Leucemia Aguda Linfoblástica en recaída de acuerdo a cuenta leucocitaria al diagnóstico. Instituto Nacional de Pediatría. México 2007-2017.

Conteo leucocitario	No.	%
<50000	21	61,8
50000-100000	7	20,6
> 100000	6	17,6
Total	34	100

Fuente: historias clínicas INP. **Elaboración:** autora

Se aprecia de acuerdo a la tabla número 4. Que la distribución de paciente de acuerdo a la cuanta leucocitaria al diagnóstico es del (21%) para los paciente con menos de 50,000 leucocitos representando el (61,8%); de 50,000 a 100,00 leucocitos en 7 de los casos (20,6%) y > 100,000 en 6 e los casos encontrados lo cual representa el (17,6%)

Tabla No.5 Distribución de pacientes con Leucemia Aguda Linfoblástica en recaída de acuerdo a inmunofenotipo al diagnóstico. Instituto Nacional de Pediatría. México 2007-2017.

Inmunofenotipo	No.	%
PRE B	28	82,4
T	2	5,9
PRO B	4	11,8
Total	34	100,0

Fuente: historias clínicas INP. **Elaboración:** autora

El inmunofenotipo más frecuente fue el PRE B con 28 casos (82,4%), seguido en frecuencia por el PRO B con 4 casos (11,8%) y por último inmunofenotipo T con 2 casos (4%).

Tabla No.6 Distribución de pacientes con Leucemia Aguda Linfoblástica en recaída de acuerdo a presencia de traslocaciones al diagnóstico. Instituto Nacional de Pediatría. México 2007-2017.

Traslocación	No.	%
Ninguna	24	70,6
T (12;21)	2	5,9
T (1;19)	5	14,7
T (10,11)	1	2,9
T (4;11)	1	2,9
T (9;11)	1	2,9
Total	34	100,0

Fuente: historias clínicas INP. **Elaboración:** autora

Un total de 10 pacientes presentaron alguna translocación (29,4%), siendo la más frecuente la 1,19 con 5 casos (14,7%) seguido en frecuencia por la translocación 12,21 con 2 casos (5,9%), en 1 paciente se detectó translocación 10,11 en uno translocación 4,11 y en otro 9,11 representando un 2,9% para cada uno.

Tabla No.7 Distribución de pacientes con Leucemia Aguda Linfoblástica en recaída de acuerdo a factores de riesgo, inmunofenotipo, translocación y riesgo al diagnóstico. Instituto Nacional de Pediatría. México 2007-2017.

Factores de riesgo	No.	%
Hipodiploidia	11	32,4
Sistema nervioso central positivo + Hipodiploidia	1	2,9
Edad <1 o >10 años + Hipodiploidia	5	14,7
Edad <1 o >10 años + Conteo Leucocitario >100.000 + Hipodiploidia + Mala respuesta a ventana esteroidea + Mala respuesta al día 14	2	5,9
Conteo Leucocitario >50.000 pero <100.000 + Hipodiploidia + Mala respuesta a ventana esteroidea	7	20,6
Edad <1 o >10 años + Conteo Leucocitario >100.000	2	5,9
Índice de DNA + Estirpe T	1	2,9
Edad <1 o >10 años + Conteo Leucocitario >100.000+ Hipodiploidia	2	5,9
Infiltración testicular + Hipodiploidia	1	2,9
Mala respuesta a ventana esteroidea + Mala respuesta al día 14	1	2,9
Hipodiploidia + Mala respuesta a ventana esteroidea	1	2,9
Total	34	100,0

Fuente: historias clínicas INP. **Elaboración:** autora

De acuerdo a la tabla número 7 se aprecia que el factor de riesgo principal para la presencia de recaída es la presencia de Hipodiploidia la cual representa el (32,4%) con 11 de los casos presentados, seguida por Cuenta leucocitaria >50.000 pero <100.000, asociada a hipodiploidia y a mala respuesta a ventana esteroidea con un total de 7 casos que representa (20,6%) de los casos totales.

Tabla No.8 Distribución de pacientes con Leucemia Aguda Linfoblástica en recaída de acuerdo a riesgo asignado al diagnóstico. Instituto Nacional de Pediatría. México 2007-2017.

Riesgo al diagnóstico	No.	%
Alto	22	64,7
Muy alto	12	35,3
Total	34	100,0

Fuente: historias clínicas INP. **Elaboración:** autora

De acuerdo a los factores de riesgo descritos en las tablas anteriores se asignó un riesgo al momento del diagnóstico el cual fue alto en el 64,7% y muy alto en el 35,3% de los casos.

Tabla No.9 Distribución de pacientes con Leucemia Aguda Linfoblástica en recaída de acuerdo a tratamiento instaurado de primera línea. Instituto Nacional de Pediatría. México 2007-2017.

Tratamiento de primera línea	No.	%
San Judas XIII B	30	88,2
BFM 90	4	11,8
Total	34	100,0

Fuente: historias clínicas INP. **Elaboración:** autora

De acuerdo al tratamiento de primera línea administrado, 30 pacientes (88,2%) recibieron esquema San Judas XIII B y 4 pacientes (11,8%) esquema BFM 90.

Tabla No.10 Distribución de pacientes con Leucemia Aguda Linfoblástica en recaída de acuerdo a tipo de recaída. Instituto Nacional de Pediatría. México 2007-2017.

Tipo de recaída	N.	%
Aislada	26	76,5
Combinada	8	23,5
Total	34	100,0

Fuente: historias clínicas INP. **Elaboración:** autora

Tabla No.11 Distribución de pacientes con Leucemia Aguda Linfoblástica en recaída de acuerdo a sitio de recaída. Instituto Nacional de Pediatría. México 2007-2017.

Sitio de la recaída	N.	%
Sistema nervioso central	12	35,3
Médula ósea	14	41,2
Médula ósea + sistema nervioso central	4	11,8
Médula ósea + testículo	1	2,9
Médula ósea + ganglionar	2	5,9
Testículo + sistema nervioso central	1	2,9
Total	34	100,0

Fuente: historias clínicas INP. **Elaboración:** autora

Tabla No.12 Distribución de pacientes con Leucemia Aguda Linfoblástica De acuerdo al riesgo (POG) de recaída de acuerdo al POG. Instituto Nacional de Pediatría. México 2007-2017.

Riesgo de la recaída	N.	%
Intermedio	6	17,6
Alto	10	29,4
Muy alto	18	52,9
Total	34	100,0

Fuente: historias clínicas INP. **Elaboración:** autora

De acuerdo a la tabla 10. Se encontró que el tipo más frecuente de recaída fue aislada con un total de 26 pacientes(76%) 7 8 pacientes con recaída combinada (23,5%); la distribución de acuerdo al sitio de recaída según lo expresado en la tabla 11 fue: 14 pacientes (41,2%) recaída aislada a médula ósea, 12 pacientes (35,3%) con recaída aislada a SNC; 4 pacientes (11,8%) presentaron recaída combinada a médula ósea y SNC, 2 pacientes (5,9%) presentaron recaída combinada a médula ósea y ganglio, un paciente (2,9%) recaída combinada a médula ósea y testículo y 1 paciente (2,9) presento recaída combinada a testículo y SNC.

Tabla No.13 Distribución de pacientes con Leucemia Aguda Linfoblástica en recaída de acuerdo al tratamiento de la recaída por grupos. Instituto Nacional de Pediatría. México 2007-2017.

Tratamiento de recaída	No.	%
Protocolo de segunda línea	6	17,6
BFM 90	15	44,1
Otros protocolos	13	38,2
Total	34	100,0

Fuente: historias clínicas INP. **Elaboración:** autora

Se evidencia en la tabla 13 que la mayoría de pacientes recibieron como tratamiento de recaída el protocolo BFM90 con 15 casos (44,1%) seguido en orden de frecuencia por otros protocolos (COG, POG 96, y LMB) con 38,2%, apenas 6 pacientes (17,6%) recibieron protocolos de segunda línea (IDAFLAG y CLOVE).

Tabla No.14 Distribución de pacientes con Leucemia Aguda Linfoblástica en recaída de acuerdo al tratamiento de la recaída. Instituto Nacional de Pediatría. México 2007-2017.

Tratamiento de segunda línea	No.	%
IDAFLAG	2	5,9
CLOVE	4	11,8
BFM 90	15	44,1
COG	2	5,9
POG 96	9	26,5
LMB 89	2	5,9
Total	34	100,0

Fuente: historias clínicas INP. **Elaboración:** autora

Se puede apreciar en la tabla 14 que el protocolo más frecuentemente empleado en recaída fue el BFM 90 con 44,1%, le sigue en frecuencia POG96 con 26,5%, CLOVE con 11,8%, los demás protocolos (IDAFLAG, COG, LMB89) se administraron en 2 pacientes cada uno (5,9%).

Tabla No.15 Distribución de pacientes con Leucemia Aguda Linfoblástica en recaída de acuerdo a respuesta a la inducción en la recaída. Instituto Nacional de Pediatría. México 2007-2017.

Respuesta a la inducción en la recaída	No.	%
Buena	25	73,5
Mala	9	26,5
Total	34	100,0

Fuente: historias clínicas INP. **Elaboración:** autora

EL 73,5% de pacientes presentaron buena respuesta a la inducción mientras el porcentaje restante tuvo mala respuesta (tabla 15).

Tabla No.16 Distribución de pacientes con Leucemia Aguda Linfoblástica en recaída de acuerdo a muerte asociada a la inducción. Instituto Nacional de Pediatría. México 2007-2017.

Muerte asociada a la inducción	No.	%
No	32	94,1
Si	2	5,9
Total	34	100,0

Fuente: historias clínicas INP. **Elaboración:** autora

El porcentaje de mortalidad durante la inducción en la recaída fue del 5,9% (tabla 16).

Tabla No.17 Distribución de pacientes con Leucemia Aguda Linfoblástica en recaída de acuerdo a indicación y tipo de trasplante de células hematopoyéticas. Instituto Nacional de Pediatría. México 2007-2017.

Tipo de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas	No.	%
Sin indicación	6	17,6
Haploidéntico	3	8,8
Donador no relacionado-células de cordón umbilical	1	2,9
Células de Cordón umbilical + haploidéntico	1	2,9
No realizado	23	67,6
Total	34	100,0

Fuente: historias clínicas INP. **Elaboración:** autora

Se puede evidenciar en la tabla 17 que en 82,4% de los pacientes existió indicación para trasplante, sin embargo esta solo se realizó en el 14,6% de los pacientes de los cuales la más frecuente fue el de tipo haploidéntico con 8,8%, los 2 pacientes restantes se realizaron donador no relacionado-células de cordón umbilical con 2,9% y se células de cordón haploidéntico 2,9%.

Tabla No.18 Distribución de pacientes con Leucemia Aguda Linfoblástica en recaída de acuerdo al estado actual del paciente. Instituto Nacional de Pediatría. México 2007-2017.

Estado actual	No.	%
Vivo sin enfermedad	9	26,5
Vivo con enfermedad	1	2,9
Muerto sin enfermedad	9	26,5
Muerto con enfermedad	15	44,1
Total	34	100,0

Fuente: historias clínicas INP. **Elaboración:** autora

Se aprecia en la tabla 18 que un 70,6% de los pacientes fallecieron de los cuales el 44,1% lo hicieron sin enfermedad por causas diferentes, el 29,4% se encuentran vivos de los cuales el 26% se encuentran sin enfermedad y apenas 2,9% con enfermedad.

Tabla No.19 Distribución de pacientes con Leucemia Aguda Linfoblástica en recaída de acuerdo a causa de defunción. Instituto Nacional de Pediatría. México 2007-2017.

Causa de defunción	No.	%
Enfermedad	10	41,6
Infeciosa	13	54,2
Hemorragia intra-craneana	1	4,2
Total	24	100,0

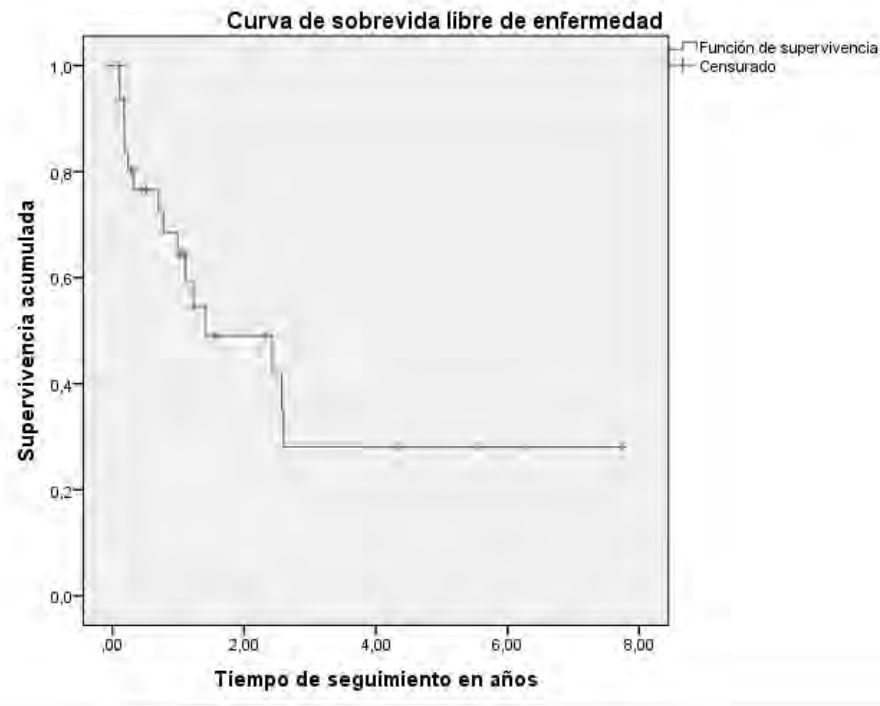
Fuente: historias clínicas INP. **Elaboración:** autora

De los 24 pacientes fallecidos, 10 pacientes fallecieron debido a la propia enfermedad representando el 41,6% de fallecidos, la causa más frecuente de fallecimiento la representó la infecciosa con 13 casos (54,2%) se presentó hemorragia intracraneana como causa de muerte en 1 caso (4,2%) (Tabla 19).

De acuerdo al tiempo de seguimiento de los pacientes, la media desde el diagnóstico hasta la recaída fue de 3,37 años (DS 2,74), la mediana del tiempo de seguimiento desde la recaída hasta el final del seguimiento fue de 0,88 años con un intervalo intercuartilar de 0,18 a 1,75.

A continuación se presentan los análisis de sobrevida:

Gráfico No.1 Curva de sobrevida libre de enfermedad en pacientes con Leucemia Aguda Linfoblástica en recaída. Instituto Nacional de Pediatría. México 2007-2017.



Fuente: historias clínicas INP. **Elaboración:** autora

Se aprecia en el gráfico 1 que la tasa de sobrevida libre de enfermedad al año fue del 64%, a los 3 años se reduce al 28%, porcentaje que se mantiene durante los 5 años hasta los 7 años de seguimiento.

Tabla No.20 Distribución de pacientes con Leucemia Aguda Linfoblástica en recaída de acuerdo a eventos de enfermedad, censuras e inmunofenotipo al diagnóstico. Instituto Nacional de Pediatría. México 2007-2017.

Inmunofenotipo al diagnóstico	N total	N de eventos	Censurado	
			N	Porcentaje
PRE B	28	11	17	60,7%
T	2	1	1	50,0%
PRO B	4	4	0	0,0%
Total	34	16	18	52,9%

Fuente: historias clínicas INP. **Elaboración:** autora

Se puede apreciar en la tabla 20 que el número de eventos de enfermedad en el inmunofenotipo PRO B fue el más alto (100%), le sigue en frecuencia la enfermedad en el

fenotipo T (50%) y por último la menor cantidad de eventos de enfermedad se registró en el PRE B (39,3%); la media de tiempo de seguimiento hasta la enfermedad fue mayor en el PREB con 3,7 años (EE 0,83) seguido en frecuencia por el PROB con 1,27 años (EE 0,49) y por último el menor tiempo fue en el T con 0,18 años (EE 0,0) lo cual se evidencia en la tabla 21.

Tabla No 21. Análisis de sobrevida libre de enfermedad de acuerdo a inmunofenotipo al diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda en recaída, medias y medianas de sobrevida, error estándar e intervalos de confianza. Instituto Nacional de Pediatría. México 2007-2017.

INMUNOFENOTIPO DEL DX	Media				Mediana			
	Estimación	Error estándar	Intervalo de confianza de 95 %		Estimación	Error estándar	Intervalo de confianza de 95 %	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
PRE B	3,719	0,833	2,087	5,352	2,427	0,771	0,915	3,939
T	0,181	0,000	0,181	0,181	0,181	.	.	.
PRO B	1,277	0,499	0,300	2,254	1,107	0,523	0,081	2,132
Global	3,040	0,690	1,686	4,393	1,422	0,792	0,000	2,974

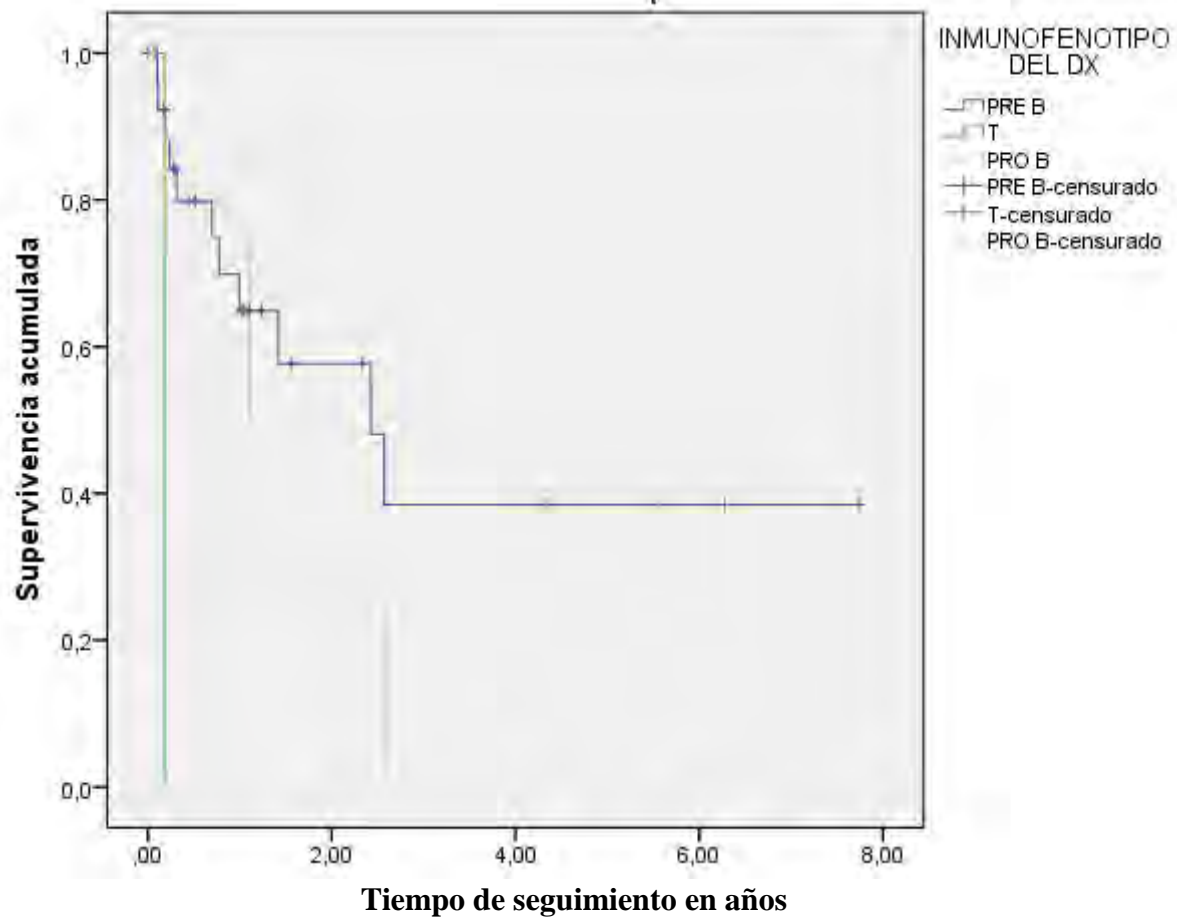
Fuente: historias clínicas INP. **Elaboración:** autora

Tabla No 22. Análisis de sobrevida libre de enfermedad de acuerdo a inmunofenotipo al diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda en recaída y estadístico de Log-Rank. Instituto Nacional de Pediatría. México 2007-2017

Log Rank		
	Chi-cuadrado	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	7,024	2 0,030

Fuente: historias clínicas INP. **Elaboración:** autora

Gráfico No.2 Curva de sobrevida libre de enfermedad en pacientes con Leucemia Aguda Linfoblástica en recaída de acuerdo a inmunofenotipo al diagnóstico. Instituto Nacional de Pediatría. México 2007-2017.



Fuente: historias clínicas INP. **Elaboración:** autora

Se aprecia en el gráfico 2, que la curva de sobrevida libre de enfermedad difiere de acuerdo al inmunofenotipo al diagnóstico siendo el fenotipo T de 0% al año, en el inmunofenotipo pro B es del 25% al año y en el Pre B es de 65% al año y se mantiene en 40% desde los 2 hasta los 7 años. Esta diferencia es estadísticamente significativa ($p = 0,03$) como lo evidencia el estadístico de Log-Rank en tabla 22.

Tabla No. 23. Distribución de pacientes con Leucemia Aguda Linfoblástica en recaída de acuerdo eventos de enfermedad y sitio de la recaída. Instituto Nacional de Pediatría. México 2007-2017.

SITIO DE LA RECAÍDA	N total	N de eventos	Censurado	
			N	Porcentaje
SNC	12	6	6	50,0%
MO	14	6	8	57,1%
MO + SNC	4	2	2	50,0%
MO + TESTICULO	1	0	1	100,0%
MO + GANGLIONAR	2	2	0	0,0%
TESTICULO + SNC	1	0	1	100,0%
Global	34	16	18	52,9%

Fuente: historias clínicas INP. **Elaboración:** autora

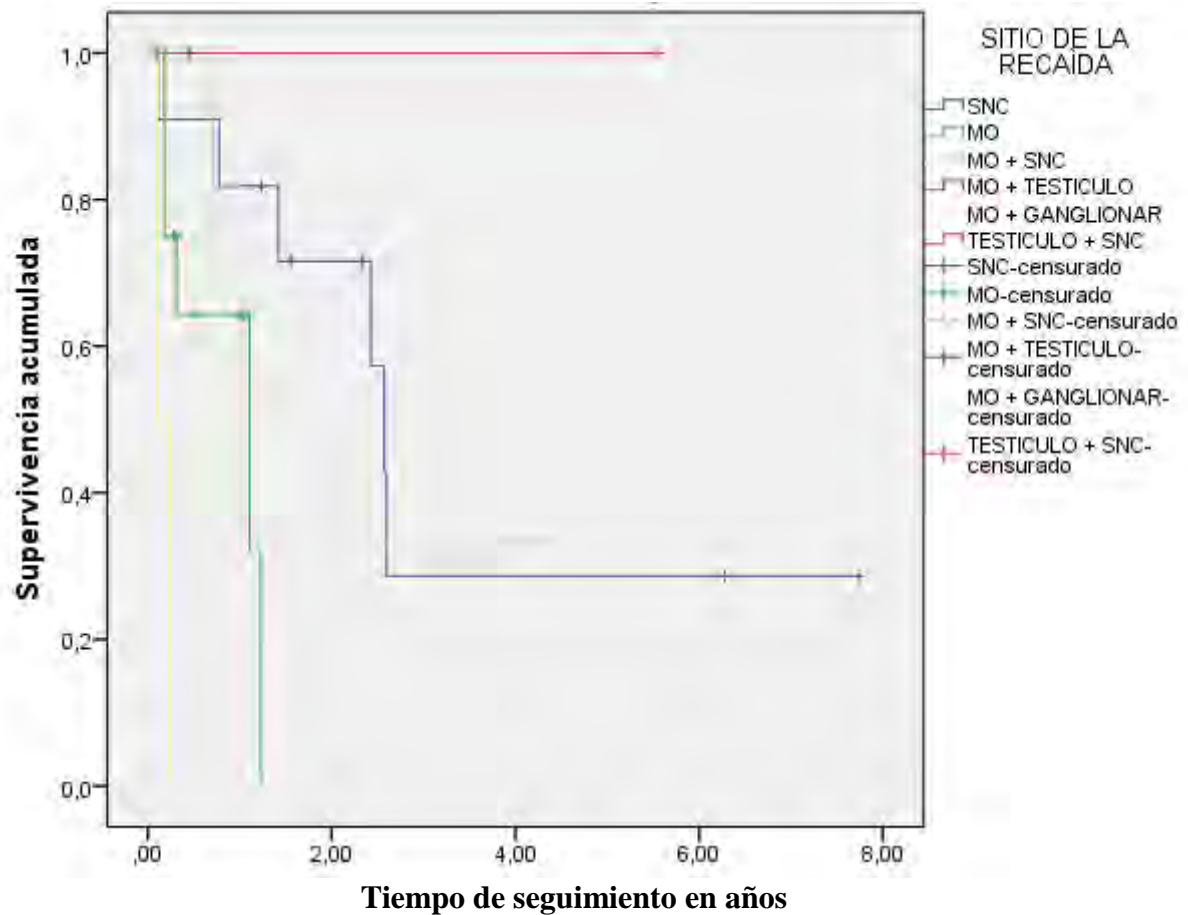
Se evidencia que la mayor cantidad de eventos de acuerdo al sitio de recaída se registró en el grupo de afectación de Médula ósea combinada con afección ganglionar (100%) seguido en frecuencia por afección solo del sistema nervioso (50%) y médula más sistema nervioso (50%), la afección aislada de médula produjo 42,9% de eventos de enfermedad, en el grupo de afección de testículo combinado a sistema nervioso no se produjeron eventos de enfermedad (0%).

Tabla No. 24. Comparación de sobrevida libre de enfermedad en pacientes con Leucemia Aguda Linfoblástica en recaída de acuerdo a estadístico Log-Rank para sitio de recaída. Instituto Nacional de Pediatría. México 2007-2017.

Comparaciones globales		
	Chi-cuadrado	gl Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	17,466	5 0,004

Fuente: historias clínicas INP. **Elaboración:** autora

Gráfico No.3 Curva de sobrevida libre de enfermedad en pacientes con Leucemia Aguda Linfoblástica en recaída de acuerdo a sitio de recaída. Instituto Nacional de Pediatría. México 2007-2017.



Fuente: historias clínicas INP. **Elaboración:** autora

Se aprecia en el gráfico 3 que la sobrevida libre de enfermedad muestra una curva diferente de acuerdo al órgano afectado en la recaída, siendo al año del seguimiento del 81% cuando se afectó solo sistema nervioso central, 64% cuando se afecta aisladamente médula ósea, del 33% con afección simultánea de médula y sistema nervioso y del 0% año si se afectó médula y ganglios linfáticos; estas diferencias observadas son estadísticamente significativas de acuerdo al estadístico de Log-Rank (tabla 24) (p 0,004).

Tabla No.25 Distribución de pacientes con Leucemia Aguda Linfoblástica en recaída de acuerdo a eventos de enfermedad y tratamiento de la recaída.. Instituto Nacional de Pediatría. México 2007-2017.

TRATAMIENTO DE RECAIDA	N total	N de eventos	Censurado	
			N	Porcentaje
IDAFLAG	2	1	1	50,0%
CLOVE	4	2	2	50,0%
BFM 90	15	7	8	53,3%
COG	2	0	2	100,0%
POG 96	9	4	5	55,6%
LMB 89	2	2	0	0,0%
Global	34	16	18	52,9%

Fuente: historias clínicas INP. **Elaboración:** autora

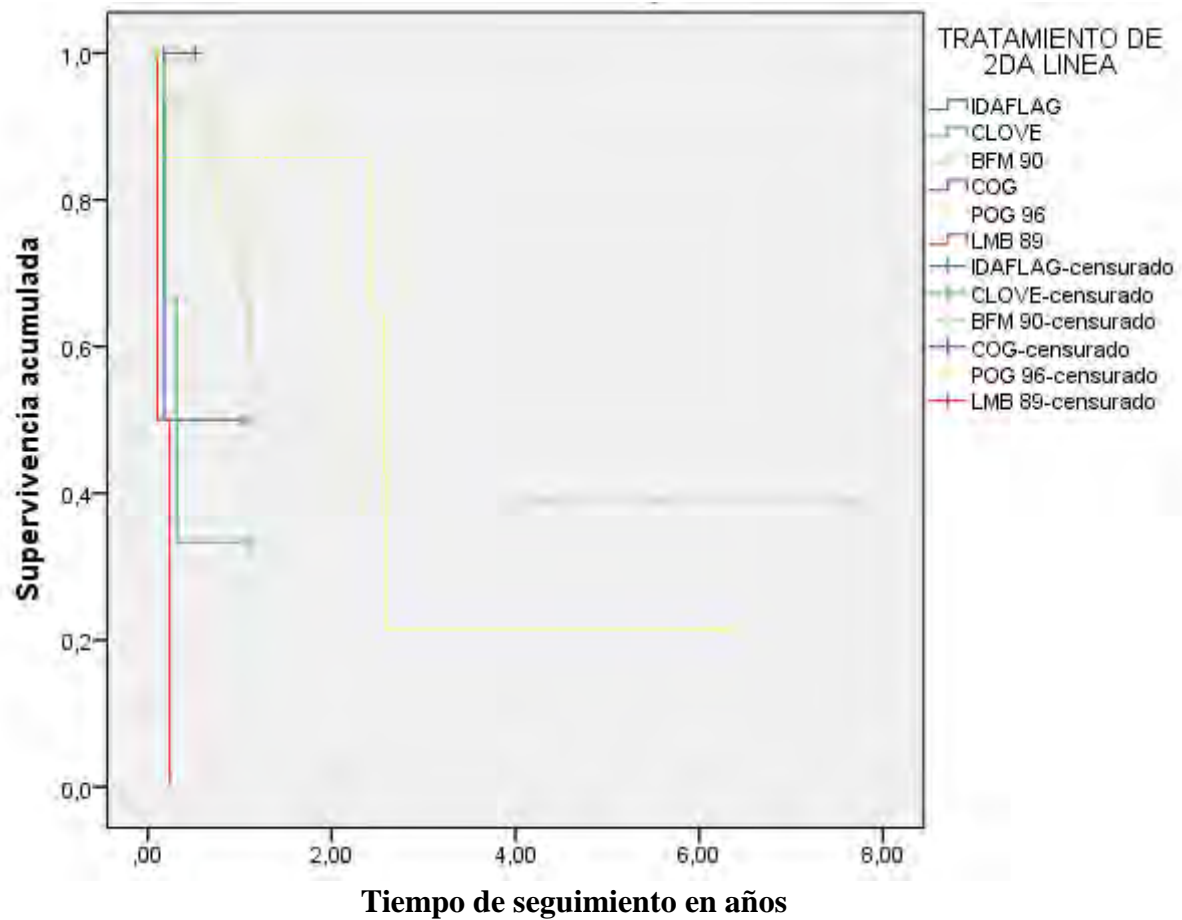
Se aprecia en la tabla 25 que la mayor proporción de eventos de enfermedad de acuerdo al protocolo administrado durante la recaída fue en el LMB89 (100%) seguido en frecuencia por IDAFLAG y CLOVE con 50% de eventos, BFM90 con 46,7% y POG 96 con 44,4%, en el protocolo COG no se registraron eventos de enfermedad (0%).

Tabla No.26 Sobrevida libre de enfermedad en pacientes con Leucemia Aguda Linfoblástica en recaída de acuerdo a estadístico de log- Rank para tratamiento de la recaída.. Instituto Nacional de Pediatría. México 2007-2017.

Comparaciones globales		
	Chi-cuadrado	gl Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	16,416	5 0,006

Fuente: historias clínicas INP. **Elaboración:** autora

Gráfico No.4 Curva de sobrevida libre de enfermedad en pacientes con Leucemia Aguda Linfoblástica en recaída de acuerdo a tratamiento administrado en la recaída. Instituto Nacional de Pediatría. México 2007-2017.



Fuente: historias clínicas INP. **Elaboración:** autora

Se aprecia en el gráfico 4 que la curva de sobrevida libre de enfermedad difiere de acuerdo al protocolo prescrito durante la recaída, siendo al año de seguimiento del 50% con protocolo IDAFLAG, 33% con CLOVE, 67% con BFM90 67%, 85% con POG y 0% con LMB89 0%, siendo esta diferencia estadísticamente significativa de acuerdo a Log-Rank (p 0,006) como lo muestra la tabla 26.

Tabla No.27 Distribución de pacientes con Leucemia Aguda Linfoblástica en recaída de acuerdo a eventos de enfermedad e intervalos de edad al diagnóstico. Instituto Nacional de Pediatría. México 2007-2017.

Edad	N total	Censurado	
		N de eventos	N Porcentaje
1-10	22	9	59,1%
>10	12	7	41,7%
Global	34	16	52,9%

Fuente: historias clínicas INP. **Elaboración:** autora

Se evidencia en la tabla 27 que la mayor frecuencia de eventos de enfermedad se registró en mayores de 10 años con 7 casos (58,3%) mientras en menores de 10 la tasa de eventos fue de 40,9%. La media hasta el evento en el grupo de 1 a 10 años fue de 3,76 años (EE 0,83) en tanto que mayores de 10 la media fue de 0,71 años (EE 0,18) como lo corrobora la tabla 28.

Tabla No.28 Distribución de pacientes con Leucemia Aguda Linfoblástica en recaída de acuerdo a media, mediana de tiempo de seguimiento hasta el evento de enfermedad. Instituto Nacional de Pediatría. México 2007-2017.

Medias y medianas para el tiempo de supervivencia									
edad nuevo intervalo	Media ^a				Mediana				
	Estimación	Error estándar	Intervalo de confianza de 95 %		Estimación	Error estándar	Intervalo de confianza de 95 %		
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior	
1-10	3,765	0,838	2,122	5,407	2,573	0,895	0,819	4,326	
>10	0,713	0,188	0,345	1,081	0,775	0,417	0,000	1,591	
Global	3,040	0,690	1,686	4,393	1,422	0,792	0,000	2,974	

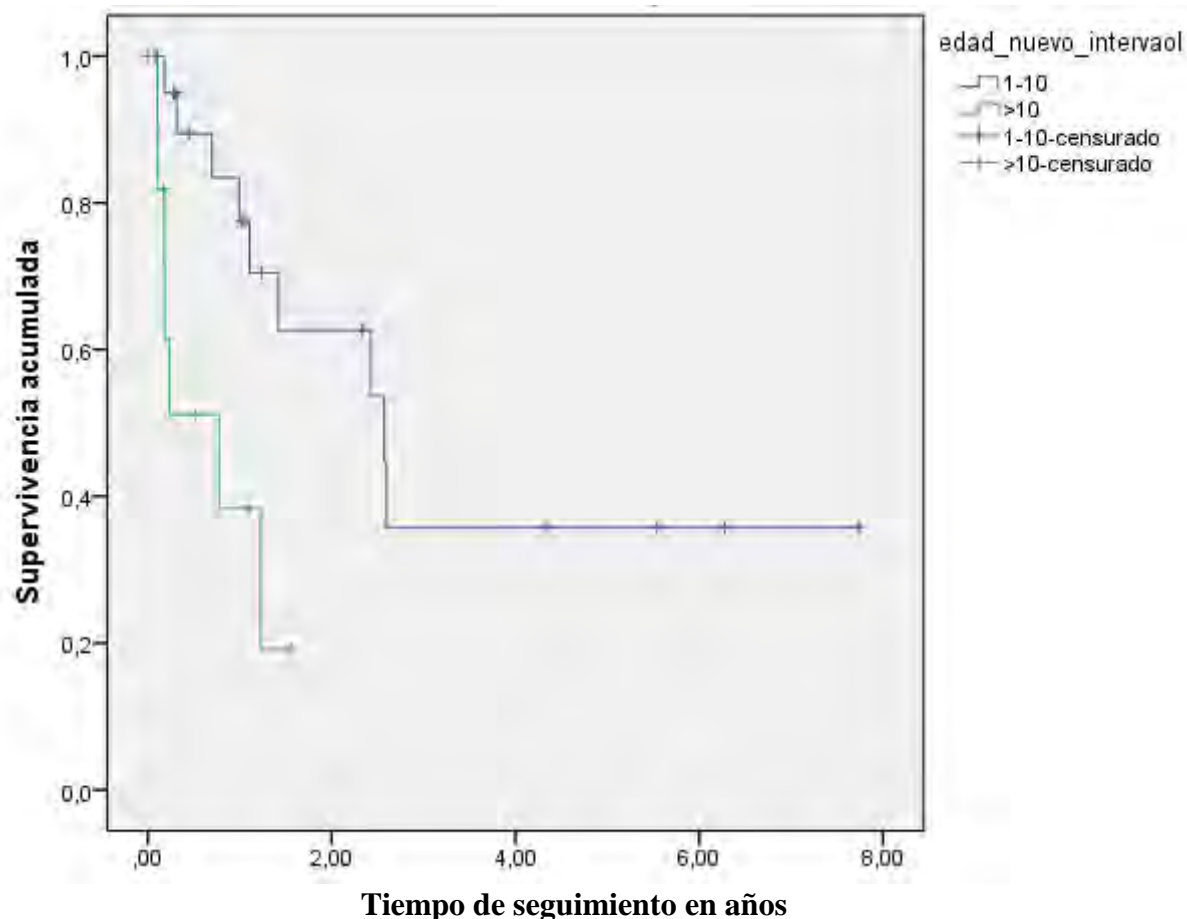
Fuente: historias clínicas INP. **Elaboración:** autora

Tabla No.29 Sobrevida libre de enfermedad en pacientes con Leucemia Aguda Linfoblástica en recaída, log Rank para intervalos de edad al momento del diagnóstico. Instituto Nacional de Pediatría. México 2007-2017.

Comparaciones globales			
	Chi-cuadrado	Gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	7,128	1	0,008

Fuente: historias clínicas INP. **Elaboración:** autora

Gráfico No.5 Curva de sobrevida libre de enfermedad en pacientes con Leucemia Aguda Linfoblástica en recaída de acuerdo a intervalos de edad al diagnóstico. Instituto Nacional de Pediatría. México 2007-2017.



Fuente: historias clínicas INP. **Elaboración:** autora

Se aprecia en el gráfico 5 que la curva de sobrevida difiere de acuerdo al intervalo de edad del paciente al momento del diagnóstico, siendo en el intervalo de 1 a 10 años de 77% al

año de seguimiento mientras en mayores de 10 años al año es de 38%, esta diferencia es estadísticamente significativa (0,008) como se ve en la tabla 29.

Tabla No.30 Distribución de pacientes con Leucemia Aguda Linfoblástica en recaída de acuerdo a eventos de enfermedad según cuenta leucocitaria. Instituto Nacional de Pediatría. México 2007-2017.

Leucocitos>100000	N total	N de eventos	Censurado	
			N	Porcentaje
Si	6	4	2	33,3%
No	28	12	16	57,1%
Global	34	16	18	52,9%

Fuente: historias clínicas INP. **Elaboración:** autora

La frecuencia de eventos de enfermedad en los pacientes con leucocitos de más de 100000 alcanzó un 66,7% mientras en pacientes con 50000 a 100000 llegó a 32,9% como se ve en la tabla 30, el tiempo de seguimiento promedio hasta el evento de enfermedad en pacientes con más de 100000 leucocitos llegó a 0,85 años (EE 0,21) mientras en pacientes con 50000 a 100000 llegó a 3,5 años (EE 0,78) como lo demuestra la tabla 31.

Tabla No.31 Tiempo de sobrevida libre de enfermedad en pacientes con Leucemia Aguda Linfoblástica en recaída de acuerdo a cuenta leucocitaria. Instituto Nacional de Pediatría. México 2007-2017.

leucocitos >100000	Tiempo de sobrevida libre de enfermedad							
	Estimación	Media			Estimación	Mediana		
		Error estándar	Intervalo de confianza de 95 %			Error estándar	Intervalo de confianza de 95 %	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
Si	0,850	0,217	,426	1,275	1,107	0,422	0,279	1,934
No	3,541	0,787	2,000	5,083	2,573	0,859	0,888	4,257
Global	3,040	0,690	1,686	4,393	1,422	0,792	0,000	2,974

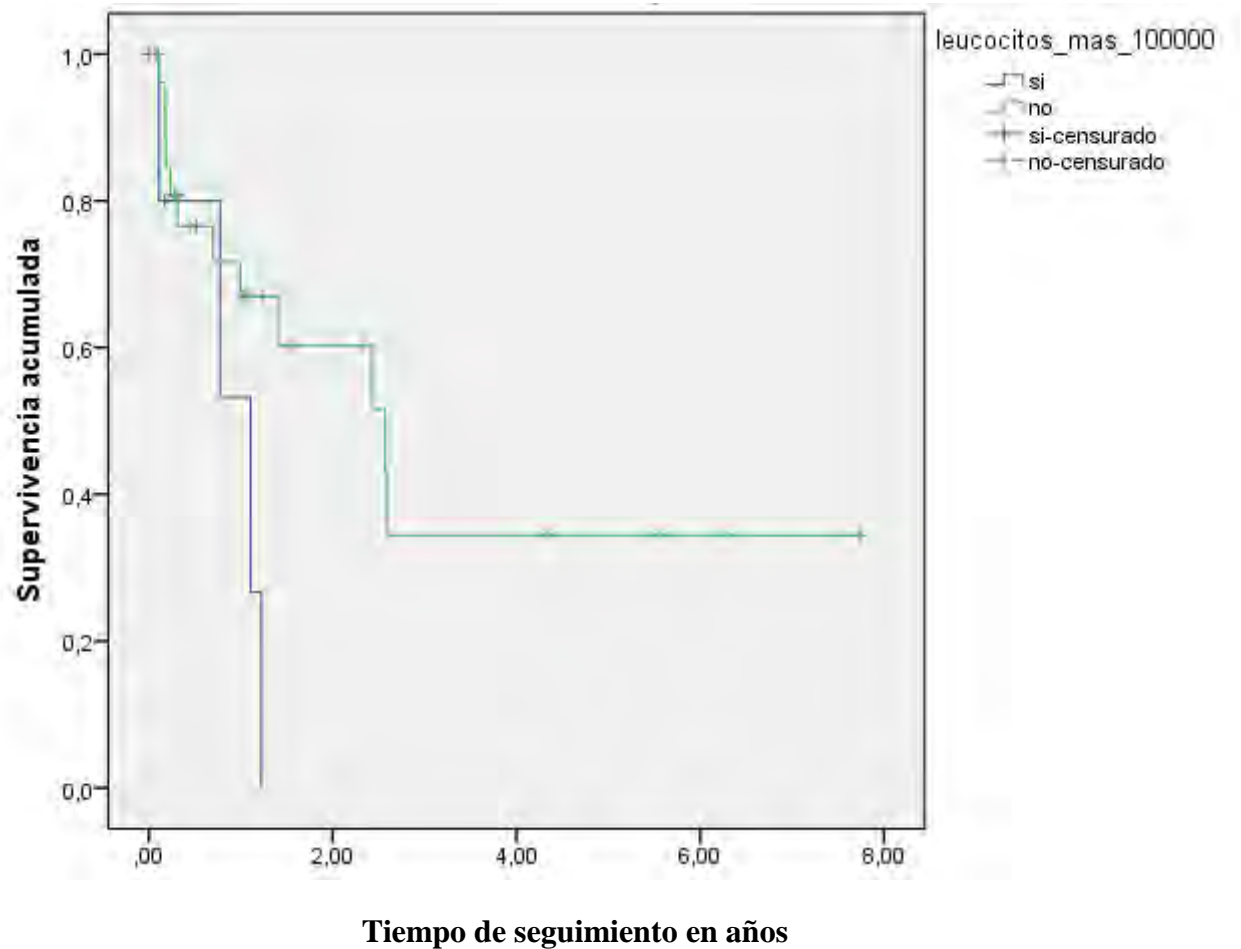
Fuente: historias clínicas INP. **Elaboración:** autora

Tabla No.32 Sobrevida libre de enfermedad en pacientes con Leucemia Aguda Linfoblástica en recaída de acuerdo a log-Rank para cuenta leucocitaria. Instituto Nacional de Pediatría. México 2007-2017.

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	4,195	1	0,041

Fuente: historias clínicas INP. **Elaboración:** autora

Gráfico No. 6 Curva de sobrevida libre de enfermedad en pacientes con Leucemia Aguda Linfoblástica en recaída de acuerdo a cuenta leucocitaria. Instituto Nacional de Pediatría. México 2007-2017.

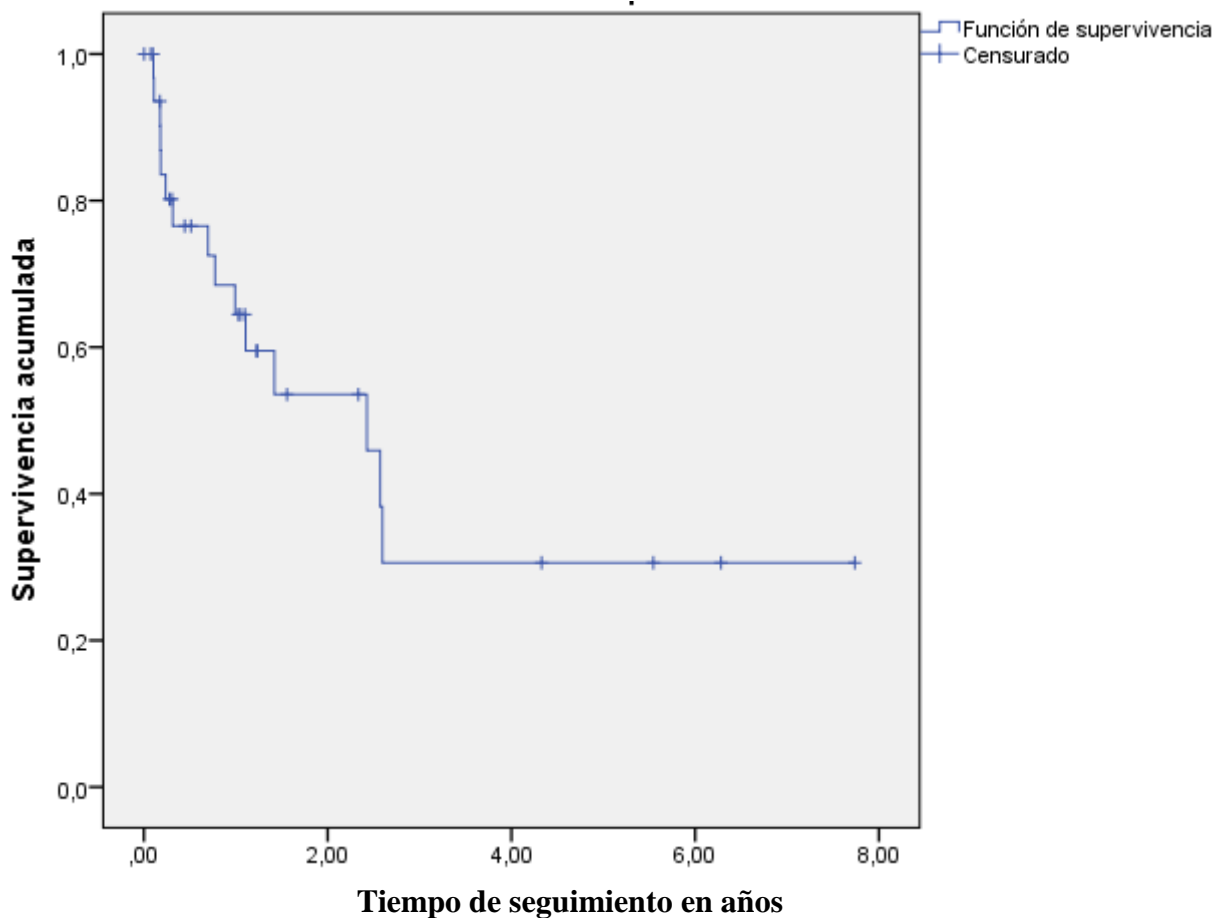


Fuente: historias clínicas INP. **Elaboración:** autora

Se aprecia en el gráfico 6 que la curva de sobrevida difiere de acuerdo al conteo leucocitario al diagnóstico sienta la sobrevida al año de seguimiento de 67% en pacientes con leucocitos de 50000 a 100000 y de 53% para pacientes con >100000.

A continuación se presentan los análisis de sobrevida global:

Gráfico No. 7 Curva de sobrevida global en pacientes con Leucemia Aguda Linfoblástica en recaída. Instituto Nacional de Pediatría. México 2007-2017.



Se aprecia en el gráfico No.7, que la sobrevida global al año fue del 65%, a los 2,5 años disminuye al 30% porcentaje que se mantiene igual hasta los 7 años de seguimiento.

Tabla No.33 Distribución de pacientes con Leucemia Aguda Linfoblástica en recaída de acuerdo a eventos de muerte según sitio de recaída. Instituto Nacional de Pediatría. México 2007-2017.

SITIO DE LA RECAÍDA	N total	N de eventos	Censurado	
			N	Porcentaje
SNC	12	6	6	50,0%
MO	14	5	9	64,3%
MO + SNC	4	2	2	50,0%
MO + TESTICULO	1	0	1	100,0%
MO + GANGLIONAR	2	2	0	0,0%
TESTICULO + SNC	1	0	1	100,0%
Global	34	15	19	55,9%

Fuente: historias clínicas INP. **Elaboración:** autora

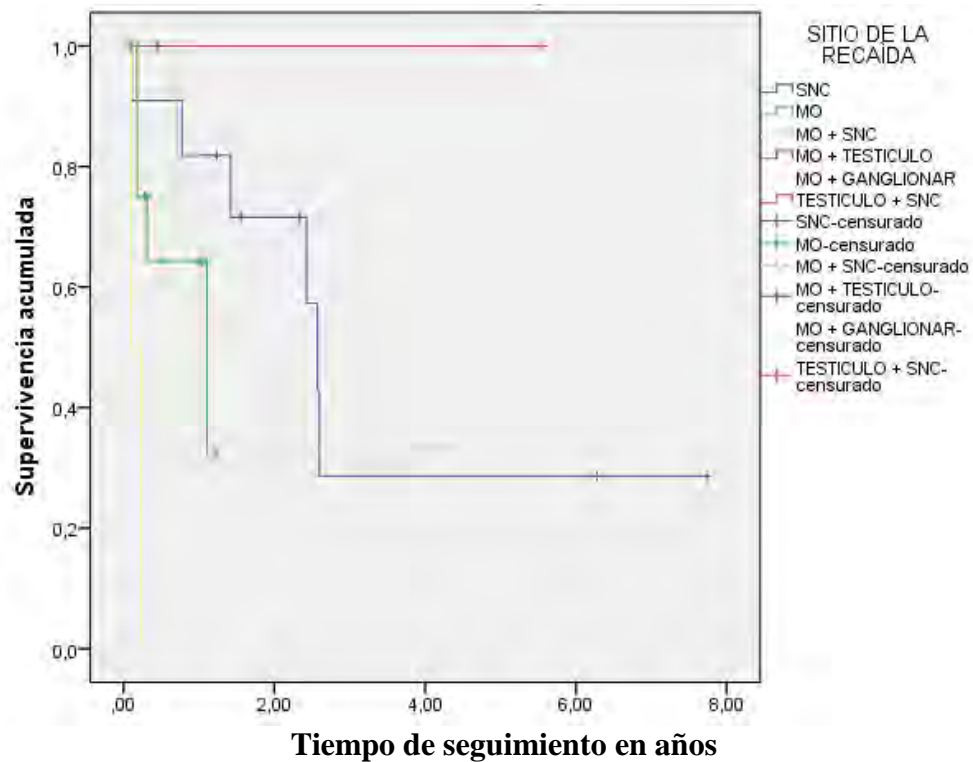
Se aprecia en la tabla 33 que la mayor proporción de eventos de muerte se registró en pacientes con afección de médula ósea combinada con ganglios con 100% de fallecimientos, seguido en frecuencia por afección sola de sistema nervioso central y médula más sistema nervioso con 50% cada uno y finalmente afección de médula solamente con 35,7%.

Tabla No.34 Sobrevida global en pacientes con Leucemia Aguda Linfoblástica en recaída de acuerdo a Log-Rank para sitio de recaída. Instituto Nacional de Pediatría. México 2007-2017.

Comparaciones globales		
	Chi-cuadrado	gl Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	15,667	5 0,008

Fuente: historias clínicas INP. **Elaboración:** autora

Gráfico No. 8 Curva de sobrevida global en pacientes con Leucemia Aguda Linfoblástica en recaída de acuerdo a sitio de recaída. Instituto Nacional de Pediatría. México 2007-2017.



Fuente: historias clínicas INP. **Elaboración:** autora

Se aprecia en el gráfico 8 que la sobrevida global al año del seguimiento en pacientes con recaída aislada de SNC es de 82%, en afección aislada de médula es del 64%, medula + SNC 33% y MO + ganglios del 0%, esta diferencia es estadísticamente significativa (p 0,008).

Tabla No.35 Distribución de pacientes con Leucemia Aguda Linfoblástica en recaída de acuerdo a eventos de muerte según tratamiento de la recaída. Instituto Nacional de Pediatría. México 2007-2017.

TRATAMIENTO DE 2DA LINEA	N total	N de eventos	Censurado	
			N	Porcentaj e
IDAFLAG	2	1	1	50,0%
CLOVE	4	2	2	50,0%
BFM 90	15	6	9	60,0%
COG	2	0	2	100,0%
POG 96	9	4	5	55,6%
LMB 89	2	2	0	0,0%
Global	34	15	19	55,9%

Fuente: historias clínicas INP. **Elaboración:** autora

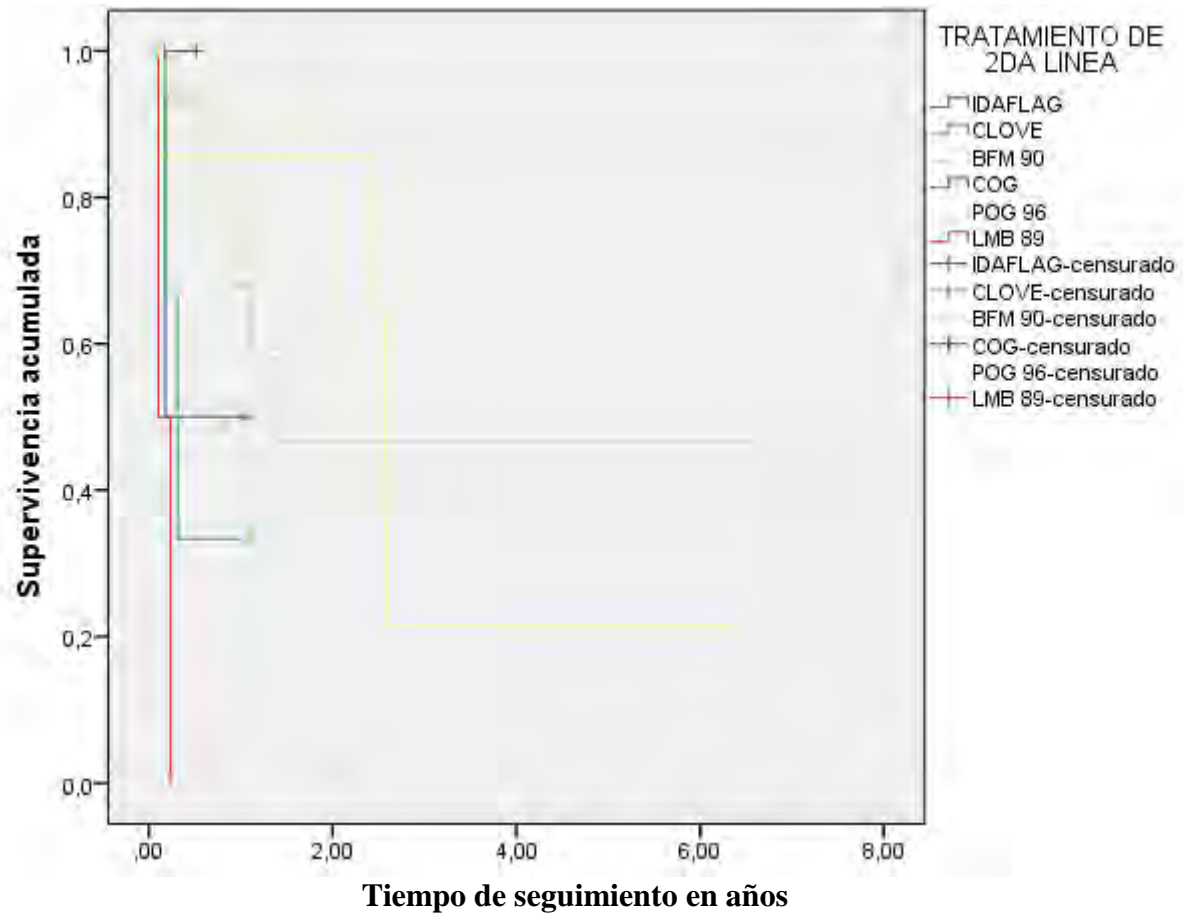
Se ve en la tabla 35 que el mayor porcentaje de eventos de muerte se registraron en el protocolo LMB 89 con 100%, le sigue IDAFLAG y CLOVE con 50% de muertes y POG 96 con 44,4%.

Tabla No.36 Sobrevida global en pacientes con Leucemia Aguda Linfoblástica en recaída, log Rank para protocolo de tratamiento de la recaída. Instituto Nacional de Pediatría. México 2007-2017.

Comparaciones globales		
	Chi-cuadrado	gl Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	16,304	5 0,006

Fuente: historias clínicas INP. **Elaboración:** autora

Gráfico No.9 Sobrevida global en pacientes con Leucemia Aguda Linfoblástica en recaída de acuerdo a protocolo de tratamiento de la recaída. Instituto Nacional de Pediatría. México 2007-2017.



Fuente: historias clínicas INP. **Elaboración:** autora

Se evidencia en el gráfico 9 que la sobrevida global difiere de acuerdo al protocolo administrado en la recaída siendo al año de seguimiento de: 50% para IDAFLAG, 68% para BFM90, 85% para POG96 y 0% para LMB89, esta diferencia es estadísticamente significativa (p 0,006).

Tabla No.37 Distribución de pacientes con Leucemia Aguda Linfoblástica en recaída de acuerdo a eventos de muerte según respuesta a la inducción. Instituto Nacional de Pediatría. México 2007-2017.

RESPUESTA A LA INDUCCIÓN EN LA RECAIDA	N total	N de eventos	N Censurado	Porcentaje
BUENA	25	7	18	72,0%
MALA	9	8	1	11,1%
Global	34	15	19	55,9%

Fuente: historias clínicas INP. **Elaboración:** autora

Se aprecia en la tabla 37 que el mayor porcentaje de eventos de muerte se registró en pacientes con mala respuesta a la inducción con 88,9% mientras en aquellos con buena respuesta a la inducción fue de 28%, el tiempo de seguimiento promedio en pacientes con buena respuesta alcanzó 4,27 años (EE 0,88) mientras en mala respuesta llegó apenas a 0,48 años (EE 0,22) como se demuestra en la tabla 38.

Tabla No.38 Tiempo de seguimiento en pacientes con Leucemia Aguda Linfoblástica en recaída de acuerdo a respuesta a la inducción. Instituto Nacional de Pediatría. México 2007-2017.

Medias y medianas para el tiempo de supervivencia								
		Media			Mediana			
RESPUESTA A LA INDUCCIÓN EN LA RECAIDA	Estimación	Error estándar	Intervalo de confianza de 95 %		Estimación	Error estándar	Intervalo de confianza de 95 %	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
BUENA	4,272	0,882	2,544	6,000	2,597	0,125	2,351	2,843
MALA	0,482	0,226	0,040	0,924	0,184	0,004	0,176	0,192
Global	3,232	0,722	1,816	4,647	2,427	0,785	0,888	3,967

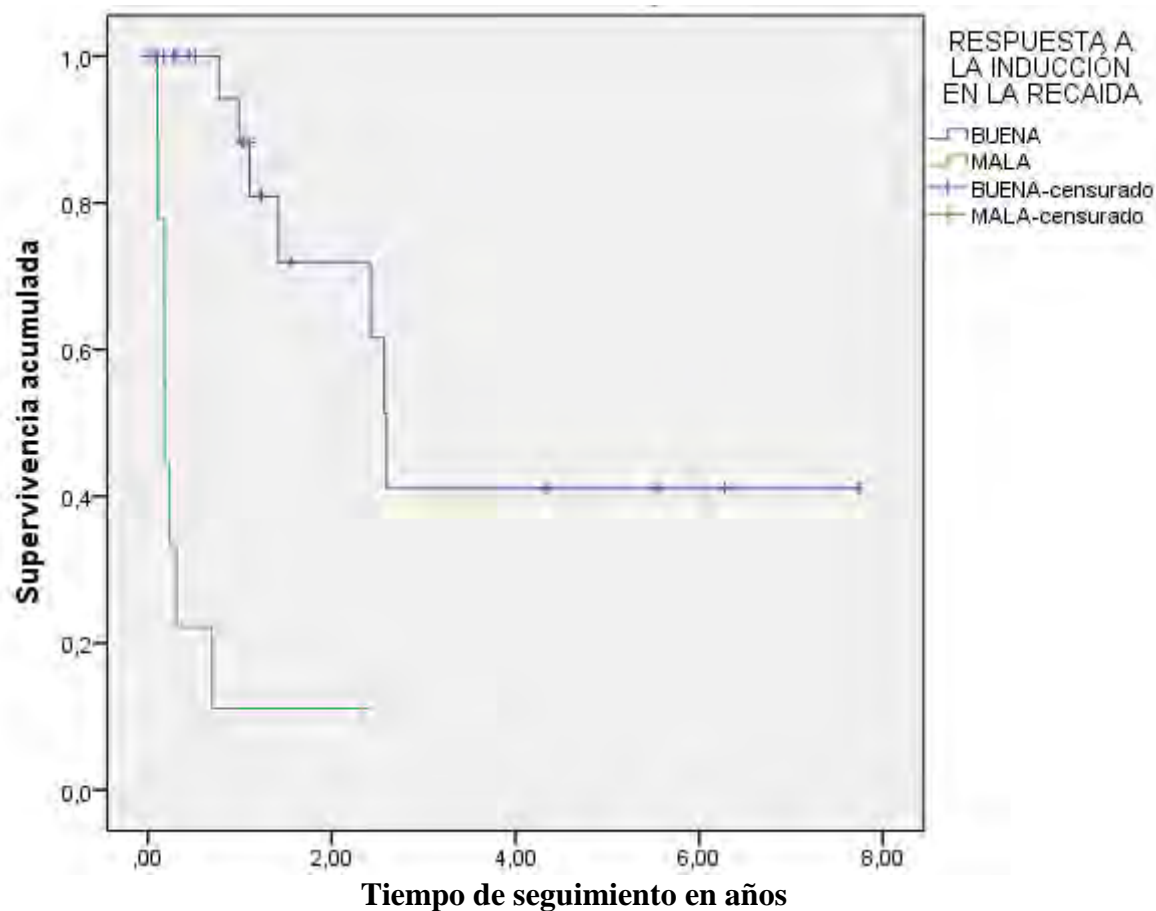
Fuente: historias clínicas INP. **Elaboración:** autora

Tabla No.39 Sobrevida global en pacientes con Leucemia Aguda Linfoblástica en recaída de acuerdo a Log-Rank para respuesta a la inducción. Instituto Nacional de Pediatría. México 2007-2017.

Comparaciones globales			
	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	24,167	1	0,000

Fuente: historias clínicas INP. Elaboración: autora

Gráfico No.10 Curva de sobrevida global en pacientes con Leucemia Aguda Linfoblástica en recaída de acuerdo a protocolo de tratamiento de la recaída. Instituto Nacional de Pediatría. México 2007-2017.



Fuente: historias clínicas INP. Elaboración: autora

Se aprecia en el gráfico 10 que la sobrevida global al año de seguimiento si la respuesta a inducción fue buena fue del 88% en tanto que si hubo mala respuesta inicial es del 11%, siendo esta diferencia estadísticamente significativa (p 0,000) como se ve en la tabla 39.

Tabla No.40 Distribución de pacientes con Leucemia Aguda Linfoblástica en recaída de acuerdo a eventos de muerte según intervalos de edad. Instituto Nacional de Pediatría. México 2007-2017.

Edad	N total	N de eventos	Censurado	
			N	Porcentaje
1-10	22	9	13	59,1%
>10	12	6	6	50,0%
Global	34	15	19	55,9%

Fuente: historias clínicas INP. **Elaboración:** autora

La tabla 40 muestra que la mayor proporción de eventos de muerte se registró en mayores de 10 años con 50% mientras niños de 1 a 10 años presentaron 40,9% de muertes; el tiempo de seguimiento promedio hasta evento de muerte llegó a 3,76 años (EE 0,83) en niños de 1 a 10 años y apenas 0,77 años (EE 0,207) en mayores de 10 como se ve en la tabla 41.

Tabla No.41 Tiempo de seguimiento hasta evento de muerte en pacientes con Leucemia Aguda Linfoblástica en recaída de acuerdo intervalos de edad. Instituto Nacional de Pediatría. México 2007-2017.

Edad	Estimación	Media			Mediana			
		Error estándar	Intervalo de confianza de 95 %		Error estándar	Intervalo de confianza de 95 %		
	Límite inferior		Límite superior			Límite inferior	Límite superior	
1-10	3,765	0,838	2,122	5,407	2,573	0,895	0,819	4,326
>10	0,776	0,207	0,370	1,183	0,775	0,417	0,000	1,591
Global	3,232	0,722	1,816	4,647	2,427	0,785	0,888	3,967

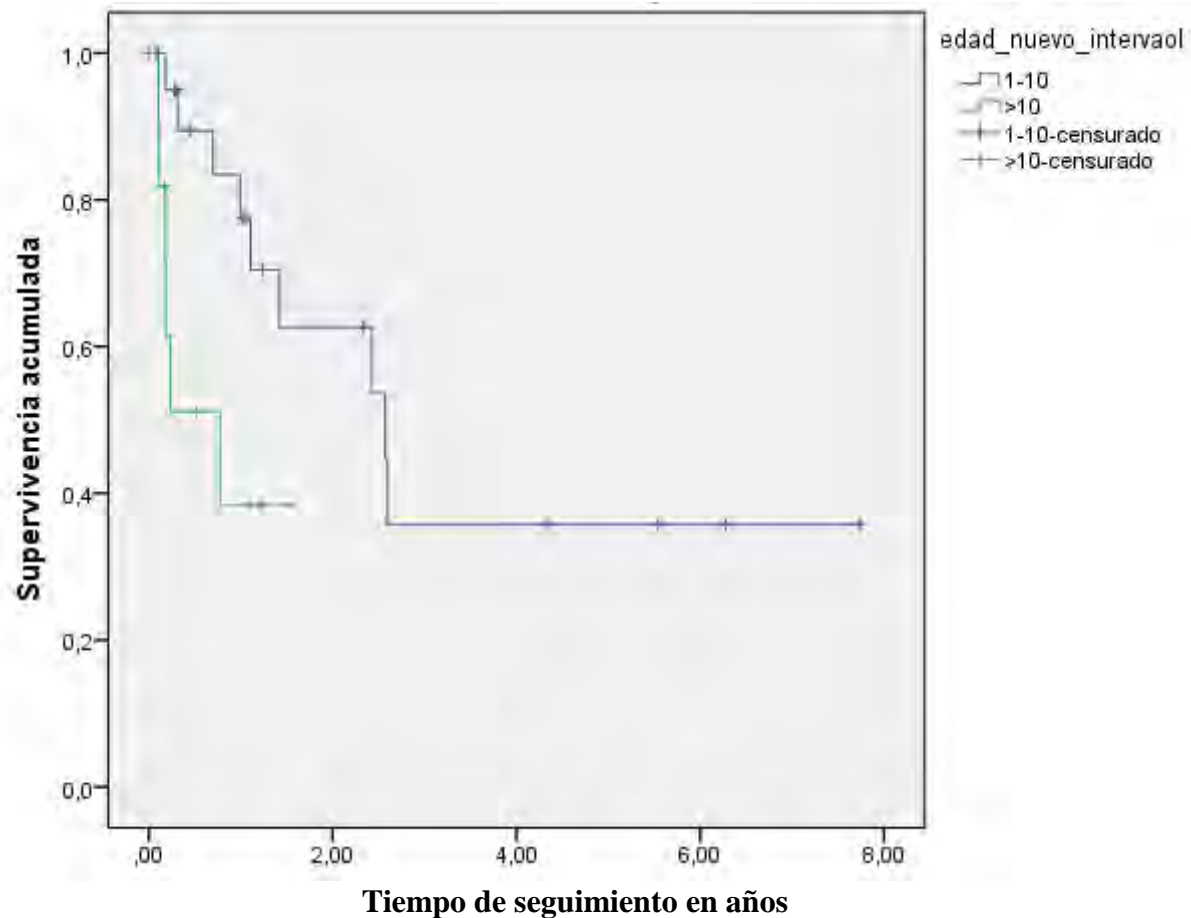
Fuente: historias clínicas INP. **Elaboración:** autora

Tabla No.42 Sobrevida global en pacientes con Leucemia Aguda Linfoblástica en recaída, Log Rank para intervalos de edad al diagnóstico. Instituto Nacional de Pediatría. México 2007-2017.

Comparaciones globales		
	Chi-cuadrado	gl Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	4,762	1 0,029

Fuente: historias clínicas INP. **Elaboración:** autora

Gráfico No.11 Curva de sobrevida global en pacientes con Leucemia Aguda Linfoblástica en recaída según intervalos de edad al diagnóstico. Instituto Nacional de Pediatría. México 2007-2017.



Fuente: historias clínicas INP. **Elaboración:** autora

Se aprecia en el gráfico 11 que la sobrevida global al año de seguimiento en pacientes de 1 a 10 años fue de 78% en tanto que en mayores de 10 años fue apenas del 38% siendo significativa la diferencia (p 0,029).

DISCUSIÓN.

Se trata del primer estudio realizado en el Instituto Nacional de Pediatría de pacientes con leucemia aguda linfoblástica en recaída, donde se analizan los factores asociados a enfermedad y mortalidad, el cual incluyó una muestra de 34 pacientes de un total de 226 leucemias diagnosticadas en el periodo de 2007 al 2017, los cuales representan el 16,4 % de la población total, porcentaje que se encuentra dentro de lo mencionado en otras series (6,7,8).

Se encontró la presencia de hipodiploidia en 33% de los pacientes de nuestro estudio sin embargo no se encontró significancia estadística como factor predictor de recaída o mortalidad, coincidiendo con lo expresado por Mullignahn (11) quien reporta en su estudio que 20 pacientes (2.2%) presentaban Hipodiploidia y no hubo diferencia significativa entre estos pacientes y los pacientes cerca de la ploidia ($p = 0.80$). Nachman en el 2007 (12) reportó en un estudio multicéntrico ciento treinta y nueve pacientes con hipodiploidia los cuales fueron estratificados por el número modal de cromosomas en 4 grupos: 24 a 29 ($N = 46$); 33 a 39 ($N = 26$); 40 a 43 ($N = 13$); y 44 ($N = 54$) cromosomas. La supervivencia libre de eventos y la supervivencia global de los 130 pacientes restantes fueron 38.5% +/- 4.4% y 49.8% +/- 4.2% a los 8 años, respectivamente. No hubo diferencias significativas en el resultado entre los pacientes los pacientes con menos de 43 cromosomas , pero los pacientes con 44 cromosomas tuvieron una supervivencia libre de eventos significativamente mejor ($p = 0,01$, estimación a 8 años, 52,2% frente a 30,1%) y sobrevida global ($p = 0,017$, 69% frente a 37,5%). Para los pacientes con 44 cromosomas, refiriendo con esto que los pacientes con leucemia aguda linfoblástica e hipodiploidia con menos de 44 cromosomas tienen un mal pronóstico a pesar de los tratamientos actuales. Por lo cual estaría justificado agrupar a nuestros pacientes y asignar grupos de riesgo para intensificar tratamientos en los pacientes con hipodiploidia menor.

Se encontró que el sitio más frecuente de recaída fue aislada a medula ósea (41.2%) y en segundo lugar aislada a SNC (35.3%). Si bien la literatura apoya el hecho de que el segundo lugar más frecuente de recaída es el SNC, el porcentaje encontrado en nuestra población excede lo reportado

en otras series (5 al 10%) (7) . En el estudio realizado por el COG en colaboración con el CCG de enero de 1986 a noviembre de 1999 en el cual se incluyeron más de 6000 pacientes se vinculó la presencia de blastos en el LCR con una supervivencia libre de enfermedad menor, En general, los pacientes con enfermedad CNS1, CNS2 y CNS3 tenían incidencias acumuladas de recidiva aislada del SNC de 2,0 (SE, 0,2%), 5.6% (SE, 0.8%) y 5.1% (SE, 2.0%), respectivamente (P, .001) y tuvieron una incidencia acumulada de recaída CNS combinada de 2.8% (SE, 0.2%), 7.7% (SE, 0.97%) y 5.1% (SE, 2.0%), respectivamente (P, .001) coincidiendo con los informes de St Jude y el BFM (7). Este informe confirma que la enfermedad del SNC en el momento del diagnóstico se asocia con otras características de mayor riesgo: específicamente, mayor edad, cuenta leucocitaria al diagnóstico y positividad de enfermedad mínima residual al final de la inducción. La recaída a SNC se definió como positiva por citomorfología y > 5 eritrocitos/ μL en el sistema nervioso central o citomorfología positiva más presencia de 0 a 4 leucocitos / μL en dos ocasiones sucesivas con una diferencia de un mes o identificación de clon leucémico en LCR por citometría de flujo (TdT, CD19, CD10, etc.) o FISH. (7) En nuestro centro ordinariamente en el estudio de LCR se toma en cuenta la presencia de blastos o TdT positivo, no dando importancia a la presencia de eritrocitos o leucocitos, situación que desde el momento del diagnóstico puede influir al momento de estadificar y asignar grupo de riesgo, ya que las punciones lumbares traumáticas no se toman como positivas, pudiendo ser este uno de los motivos de la alta incidencia en nuestra población de recaída aislada a sistema nervioso central , es prioritario la adecuada clasificación de SNC al diagnóstico y la asignación de grupo de riesgo de acuerdo a esto para la administración adecuada de quimioterapia sistémica, así como la profilaxis del SNC con tripe intratecal.

En nuestro estudio de acuerdo al órgano afectado el menor tiempo de supervivencia libre de enfermedad correspondió a médula ósea combinada con afección nodal y el mayor se registró en recaída aislada de SNC en contraste con lo reportado en por en estudios retrospectivo del COG (10) en donde se refiere un pronóstico peor que la recaída medular y extramedular combinada que, a su vez, es peor que la recaída extramedular aislada (supervivencia libre de eventos a 5 años, 24%,

39% y 59%, respectivamente).La duración de la primera remisión es también una variable de pronóstico importante en la recaída aislada extramedular.

Se registraron 2 casos de fallecimiento asociado a la inducción representando un 5,9% de la población estudiada en comparación por lo reportado en la literatura en donde esta representa hasta el 14%.(13)

La supervivencia libre de enfermedad de acuerdo al protocolo utilizado durante la recaída no evidenció una diferencia significativa al analizar los protocolos por grupos; sin embargo si demostró diferencia significativa al compararlos individualmente, siendo mejor la supervivencia al año, 2,5 años y 6 años para el protocolo BFM 90. Se han llevado a cabo pocos ensayos aleatorizados que comparen diferentes regímenes de reinducción en niños estratificados por riesgo , un estudio del POG (10) mostró porcentajes de reinducción más altas en los protocolos que utilizan asparaginasa pegilada semanal en lugar de quincenal; encontrando correlación entre el aumento de la dosis de asparaginasa y la duración de la remisión completa . Por otro lado el grupo BFM aleatorizó la dosis y la duración del metotrexate en infusión encontrando resultados similares entre las infusiones de dosis intermedias (1 g / m² durante 36 horas) y altas (5 g / m² durante 24 horas) . En un ensayo del COG con un total de 239 pacientes , estratificados en grupos de riesgo tomando en cuenta la duración de la remisión completa, sitio de recaída e inmunofenotipo, fueron asignados para recibir idarrubicina o mitoxantrona durante la inducción; encontraron que la supervivencia libre de progresión y la sobrevida global fueron significativamente mayores en el grupo de mitoxantrona, y las diferencias se relacionaron principalmente con una disminución en los eventos de enfermedad (progresión, segunda recaída, muertes relacionadas con la enfermedad (10).

La Asociación Italiana de Hematología Oncológica Pediátrica ha demostrado la eficacia de dosis altas de idarrubicina (40 mg / m²) combinadas con dosis altas de citarabina . Sin embargo, la idarrubicina no resultó ser superior a la daunorrubicina cuando se usó a una dosis más baja (10-12.5 mg / m² por semana) en la primera recaída, como lo sugirió un estudio del COG. Dado que se

cuenta con pocos ensayos clínicos aleatorizados, no está claro si alguna combinación de reinducción en uso hoy en día es significativamente superior a cualquier otra. (10).

Un total de 82% de los pacientes tuvieron indicación de trasplante y únicamente se realizaron 5 procedimientos, el tipo de trasplante más utilizado fue el haploidéntico el cual se practicó en 3 pacientes, según lo reportado en la literatura el tipo de trasplante de elección es el de donador 100% compatible (6), en estos pacientes eso no fue posible. Los principales motivos para que no se llevaran a cabo dichos trasplantes se puede deber a dos cosas principalmente: no encontrar donador 100% compatible y no haber sido referidos al servicio de trasplante de manera temprana. A pesar de que el trasplante no ha demostrado mejores resultados que los esquemas de quimioterapia intensiva, es importante recordar que los donantes HLA haploidénticos, pueden representar una opción adicional en los centros que ejecutan programas específicos como es el caso de nuestro centro y debido a esto es menester la comunicación estrecha entre los servicios de oncología y trasplante de células hematopoyéticas con la finalidad de identificar tempranamente a los posibles candidatos a este procedimiento para mejorar sus oportunidades de tratamiento.

La supervivencia global en nuestro estudio fue de 30% a partir de los 2 años y se mantuvo hasta los 7 años, a diferencia de lo reportado en otros estudios (6,7,11,13) donde se publican porcentajes de sobrevida global cercanas al 50% a los 6 años. Lo cual probablemente da cuenta de la diferencia en la población estudiada, tomando en cuenta que en dichos estudios se incluyeron pacientes con recaída tardía, lo cual es un factor conocido de mejor pronóstico y los cuales no existieron en la presente investigación.

Respecto a la causa de defunción se encontró en primer lugar con un 54 % los procesos infecciosos en contraste con lo reportado por el COG (10) en donde la incidencia de muertes asociadas a la infección se encuentra entre el 4% y el 14%, esto podría estar asociado al manejo de sostén durante la terapia. Por lo cual es importante el uso de profilaxis antimicrobiana y antifúngica haciendo hincapié en las fases intensivas de tratamiento en donde se espera una aplasia medular importante y sostenida.

El número de eventos de recaída en el inmunofenotipo PRO B fue el más alto, le sigue en frecuencia la enfermedad en el fenotipo T y por último la menor cantidad de eventos de enfermedad se registró en el PRE B, sin embargo al no haber estudiado población libre de recaída, no podemos asegurar que exista un riesgo relacionado a inmunofenotipo en nuestra población, tal como se describe en otras series (1, 6, 7,11) sin embargo se puede observar que la sobrevida libre de enfermedad de acuerdo al inmunofenotipo fue para el T de 0% al año, en el inmunofenotipo pro B es del 25% al año y en el Pre B de 65% al año y donde se mantiene constante en 40% desde los 2 hasta los 7 años. Esta diferencia es estadísticamente significativa (p 0,03) y es lo esperado según lo encontrado en la literatura (1, 6, 7 ,11)

CONCLUSIONES.

La frecuencia de recaída en leucemia linfoblástica aguda en el INP fue del 16.4%, los factores asociados a la presencia de recaída son: edad > 10 años al diagnóstico, leucocitos > 100000, hipodiploidia, inmunofenotipo PRO B y protocolo LMB89 .El tipo más frecuentes de recaída fue aislada a medula ósea (41.2%), sin embargo se encontraron se encontró un porcentaje mayor a lo reportado en la literatura de recaída aislada a SNC (35.3%), lo cual pudiera deberse a error en la técnica de la punción lumbar diagnóstica o error en la interpretación, el protocolo de tratamiento más empleado en recaída fue BFM 90 (44%) y el porcentaje de buena respuesta a la inducción fue de 73% con una mortalidad a la inducción de 6%. El total de pacientes trasplantados fue bajo (14.6%) y no se realizó ninguno con donador 100% compatible. La supervivencia libre de enfermedad a los 5 años fue de 28% y la sobrevida global a los 5 años fue de 30%. La principal causa de muerte fueron los procesos infecciosos.

RECOMENDACIONES

Administrar tratamiento de acuerdo a grupos de riesgo, respetando los protocolos establecidos.

Capacitar al personal médico en materia de técnica de punción lumbar diagnóstica y terapéutica correcta.

Reforzar las medidas de sostén y la profilaxis antibiótica y antifúngica haciendo hincapié en los periodos de aplasia sostenida.

Realizar un estudio multicéntrico que permita ampliar la muestra y obtener resultados estadísticamente significativos a nivel poblacional.

Se sugiere realizar estudios prospectivos de cohorte que corroboren la asociación entre los factores aquí estudiados con recaída y mortalidad del paciente pediátrico con leucemia aguda linfoblástica.

BIBLIOGRAFIA.

1. Bhojwani D, Pui CH. Relapsed childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet Oncol.* 2013;14:e205-17.
2. Locatelli F, Schrappe M, Bernardo ME, Rutella S. How I treat relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2012;120:2807-16
3. Gandemer V, Chevret S, Petit A, et al. Excellent prognosis of late relapses of ETV6/RUNX1-positive childhood acute lymphoblastic leukemia: lessons from the FRALLE 93 protocol. *Haematologica* 2012; 97: 1743–50.
4. Oskarsson T, Söderhäll S, Arvidson J, Forestier E, Montgomery S, Bottai B, Lausen B, et al. On behalf of the Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology (NOPHO) ALL relapse working group. Relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia in the Nordic countries: prognostic factors, treatment and outcome. *Haematologica* 2016 Volume 101(1):68-76. Disponible en: <http://www.haematologica.org/content/101/1/68>
5. Tallen G, Ratei R, Mann G, et al. Long-term outcome in children with relapsed acute lymphoblastic leukemia after time-point and site-of-relapse stratification and intensified short-course multidrug chemotherapy: results of trial ALL-REZ BFM 90. *J Clin Oncol.* 2010;28(14):2339-2347.
6. Duval M, Klein JP, He W, et al. Hematopoietic stem-cell transplantation for acute leukemia in relapse or primary induction failure. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3730–38.
7. Leung W, Pui CH, Coustan-Smith E, et al. Detectable minimal residual disease before hematopoietic cell transplantation is prognostic but does not preclude cure for children with very-high-risk leukemia. *Blood* 2012; 120: 468–72.
8. Mullighan C, Jeha S, Pei D, Payne-Turner D, Coustan-Smith E, G.Roberts K, et al. Outcome of children with hypodiploid ALL treated with risk-directed therapy based on MRD levels. *Blood* Dec 2015, 126 (26) 2896-2899; DOI: 10.1182/blood-2015-09-671131. Disponible en: <http://www.bloodjournal.org/content/126/26/2896>
9. Pui CH, Mullighan CG, Evans WE, Relling MV. Pediatric acute lymphoblastic leukemia: where are we going and how do we get there? *Blood.* 2012;120:1165-74
10. Winick N, Devidas M, Chen S, Maloney K, Larsen E, Mattano L, et al. Impact of Initial CSF Findings on Outcome Among Patients With National Cancer Institute Standard- and High-Risk B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: A Report From the Children's Oncology Group. *Journal of Clinical Oncology* 2017 35:22, 2527-2534. Disponible en: http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2016.71.4774?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dpubmed

11. Hogan LE, Meyer JA, Yang J, et al. Integrated genomic analysis of relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia reveals therapeutic strategies. *Blood*. 2011;118:5218-26.
12. Nachman JB, Heerema NA, Sather H, et al. Outcome of treatment in children with hypodiploid acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2007;110(4):1112-1115.
13. Gaynon P, Qu R, Chappell P, Willoughby R, Tubergen M, Steinherz D, Trigg M. Survival after relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*, 82: 1387-1395. 1998. doi:[10.1002/\(SICI\)1097-0142\(19980401\)82:7<1387::AID-CNCR24>3.0.CO;2-1](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0142(19980401)82:7<1387::AID-CNCR24>3.0.CO;2-1). Disponible en:
<https://onlinelibrary.wiley.com/action/showCitFormats?doi=10.1002%2F%28SICI%291097-0142%2819980401%2982%3A7<1387%3A%3AAID-CNCR24>3.0.CO%3B2-1>

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.

Actividades 2017-2018	octubre	noviembre	diciembre	enero	febrero	marzo	abril	mayo	junio
Búsqueda bibliográfica		X	X						
Marco teórico - Antecedentes				X	X				
Marco teórico - Planteamiento del Problema					X				
Marco teórico - Justificación y Objetivos					X				
Material y métodos Análisis estadístico					X	X			
Entrega de protocolo						X			
Procesamiento de la información						X	X		
Análisis de la Información								X	
Presentación de la tesis									X

ANEXO 1

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS.

Número de registro (expediente clínico):

Ciudad de procedencia:

Sexo:

1. Masculino
2. Femenino

Edad al diagnóstico:

Meses

Tiempo de evolución:

Meses

Manifestaciones clínicas al diagnóstico:

astenia, adinamia

síndrome hemorrágico

síndrome febril

síndrome consuntivo

síndrome infiltrativo

infección

otro

Estado Actual:

1. vivo con enfermedad
2. Vivo sin enfermedad
3. Muerto con enfermedad
4. Muerto sin enfermedad
5. Abandono el tratamiento

Fecha de inicio de vigilancia (del primer esquema de tratamiento):

Recaída o progresión:

1. Si
2. No

Sitio de la recaída o progresión:

medula ósea

MO y extramedular

Extramedular aislado

Fecha de la recaída :

Tratamiento recibido en la recaída:

Tiempo transcurrido entre la remisión y la recaída:

1. Meses

Evolución después de la recaída:

1. Vivo con enfermedad
2. Vivo sin enfermedad
3. Muerto con enfermedad
4. Muerto sin enfermedad
5. Abandono de tratamiento

Fecha de inicio de vigilancia (del esquema de tratamiento de la recaída):

Tiempo total de seguimiento:

1. meses

Fecha de última consulta:

Fecha del fallecimiento:

Causa de la muerte: