



---

---

Universidad Nacional Autónoma de México  
Facultad de Medicina  
División de Estudios de Posgrado



Instituto Mexicano del Seguro Social  
Unidad Médica de Alta Especialidad  
Hospital de Pediatría "Dr. Silvestre Frenk Freund"  
Centro Médico Nacional Siglo XXI

**Protocolo de tesis para obtener el grado de Especialista en Pediatría.  
Factores asociados a mortalidad en pacientes pediátricos con leucemia  
linfoblástica aguda en recaída**

**Investigadora principal:**

Dra. Karina Anastasia Solís Labastida

Email: kas\_anastacia@yahoo.com

Médico adscrito del servicio de Hematología Pediátrica

**Investigadores asociados:**

Dr. Jesús David Licona Enriquez

Email: jdliconae@gmail.com

Médico Residente de Pediatría

Dr. Miguel Ángel Villasís Keever

Email: miguel.villasis@hotmail.com

Unidad de Investigación en Análisis y Síntesis de Evidencia

Ciudad de México, Octubre 2022

---

---



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.

## INDICE DE CONTENIDOS

RESUMEN.....	3
ANTECEDENTES.....	4
JUSTIFICACIÓN.....	8
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	9
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	9
HIPOTESIS.....	9
OBJETIVOS.....	9
MATERIALES Y MÉTODOS.....	10
ASPECTOS ÉTICOS.....	13
FACTIBILIDAD.....	14
RESULTADOS.....	14
DISCUSIÓN.....	20
CONCLUSIONES.....	22
REFERENCIAS.....	23
ANEXOS.....	26

## **RESUMEN**

**Antecedentes:** Las leucemias agudas en la infancia representan aproximadamente el 30% de las neoplasias malignas en menores de 15 años. A pesar de su alta incidencia, entre los años 1960s y 1990s el pronóstico de los niños con Leucemia linfoblástica aguda mejoró a partir de la introducción de nuevos fármacos para su tratamiento. Aunque se ha logrado un avance significativo en el manejo de la enfermedad, se ha observado un mayor porcentaje de recaída (25-30%) en algunos grupos de riesgo (estirpe de células T, mayores de 10 años, leucocitosis mayor a 50,000 cel/L, afectación aislada a médula ósea).

**Objetivo general:** Identificar los factores asociados a mortalidad en pacientes pediátricos con diagnóstico de LLA en recaída a médula ósea, atendidos en UMAE Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI, durante el periodo 2014-2020.

**Material y métodos:** Se realizó un estudio observacional, longitudinal, retrospectivo y comparativo de una cohorte de pacientes con diagnóstico de LLA en recaída corroborado por medio de análisis de aspirado de médula ósea atendidos en el periodo de 2014-2020. Se revisaron los expedientes médicos para la recolección de los datos y se formaron dos grupos uno de pacientes supervivientes y otro de quienes fallecieron. Se evaluó como factores relacionados con la mortalidad: tiempo de recaída menor a 18 meses después del diagnóstico inicial, mala respuesta al tratamiento con prednisona, recaída aislada a médula ósea y estirpe de células T.

**Análisis estadístico:** Estadística descriptiva de acuerdo con la escala de medición de las variables. La comparación entre ambos grupos se realizó con Chi cuadrada o prueba exacta de Fisher, o bien, con t de Student o U de Mann-Whitney. Se construyeron curvas de supervivencia actuarial tipo Kaplan-Meier, y con la prueba Log-Rank se compararon los grupos. Mediante riesgos proporcionales de Cox se identificaron las variables independientes asociadas a la mortalidad. Se consideró estadísticamente significativos los resultados con  $p < 0.05$ .

**Aspectos éticos:** el protocolo fue aprobado por el Comité Local de Investigación y Ética en Salud de la unidad (Folio R-2020-3603-051)

**Resultados:** En el periodo de estudio se tuvo registro de 55 pacientes, de los cuales 40 (72%) fallecieron. La mediana de edad fue de 10 años con predominio de sexo masculino en un 57%. El sitio de recaída más común fue médula ósea aislada en 87% y el periodo libre de enfermedad fue una mediana de 16 meses. El 45% de los pacientes presentó recaída muy temprana (menos de 18 meses del diagnóstico inicial de LLA). El periodo de supervivencia después del diagnóstico fue una mediana de 5.5 meses en general. 15 pacientes fallecieron en atención paliativa. La causa de muerte más común fue choque séptico en 77% seguido de hemorragia pulmonar en 10%. La presencia de recaída muy temprana, antecedente de mala respuesta a prednisona y leucocitosis  $>50,000$  cel/ $\mu$ L fueron factores independientes de muerte con una RM de 2.41, 2.11 y 3.07 respectivamente. En las curvas de Kaplan-Meier se observó también una diferencia significativa respecto a estas variables con una disminución del tiempo de supervivencia de 20-35%.

**Conclusiones:** Las complicaciones infecciosas relacionadas a la persistencia de actividad leucémica son la causa principal de muerte en los pacientes en recaída de LLA atendidos en nuestra unidad. El periodo de supervivencia promedio en meses después del diagnóstico de recaída fue de 7 meses. La recaída muy temprana (menor a 18 meses del diagnóstico inicial de LLA) es un factor independiente de muerte con una razón de momios de 2.63 y una reducción del 30% en el tiempo de supervivencia promedio.

Palabras clave: leucemia; recaída; niños; México;

## **ANTECEDENTES**

Las leucemias pueden definirse como un grupo de enfermedades neoplásicas malignas en las que las anomalías genéticas en una célula hematopoyética originan una proliferación clonal desregulada. La progenie de estas células tiene una tasa de crecimiento y multiplicación acelerada y una tasa baja de apoptosis espontánea respecto a los elementos celulares normales. Lo anterior tiene como consecuencia una alteración de la función normal de la médula ósea que en última instancia conlleva a una insuficiencia medular. Las manifestaciones clínicas, los hallazgos de laboratorio y las respuestas al tratamiento varían según el tipo de leucemia.<sup>1</sup>

A nivel mundial, la leucemia linfoblástica aguda (LLA) representa alrededor de la cuarta parte de todas las neoplasias en la infancia y constituye la forma más común de cáncer en niños.<sup>2</sup>

En México las leucemias agudas son el cáncer más frecuente en menores de 15 años y, específicamente en la Ciudad de México, representan el 40% de todas las neoplasias. Se ha observado un aumento en su incidencia desde la década de los 80's, ya que en el periodo 1982 a 1991 se reportó un incremento en los casos de 7.75 casos por millón a 22.1 casos por millón y, particularmente en el Instituto Mexicano del Seguro Social se encontró una frecuencia de 34 por millón en el periodo 1993 a 1994, llegando a una tasa de 63.7 en el año 2000, lo cual es una de las más altas reportadas a nivel mundial.<sup>3</sup>

Como se ha mencionado, las leucemias de la infancia son una enfermedad frecuente, pero a pesar de su alta incidencia en los últimos 50 años se ha visto una mejoría dramática en el pronóstico de estos pacientes. Antes de 1947, cuando se logró la primera remisión completa por Farber y colaboradores, la media de supervivencia después del diagnóstico era de 2 meses. Durante la década de los 50's se documentó que medicamentos como 6-mercaptopurina, metotrexato y los corticoesteroides eran activos contra las células de la LLA en ratones y subsecuentemente en leucemias humanas. Los primeros ensayos clínicos, llevados cabo por Frei dieron comienzo a la era de monoterapia y posteriormente al tratamiento combinado; así mismo, durante la década de los 60's y 70's se introdujeron nuevos medicamentos como las antraciclinas (doxorubicina y daunorrubicina), L-asparginasa y las epipodofilitoxinas (etopósido y tenoposido).<sup>4</sup>

Por lo anterior se ha logrado que más del 95% de los pacientes alcancen una remisión completa con los esquemas de tratamiento actuales para LLA y algunas instituciones han reportado un 90-95% de supervivencia libre de enfermedad a largo plazo.<sup>5-9</sup> Este incremento en el índice de curación puede ser atribuido a muchos factores, incluyendo el desarrollo de esquemas de quimioterapia diseñados para erradicar la expansión clonal, mejoras en el tratamiento de soporte, terapias dirigidas al sistema nervioso central (reconocido como un sitio santuario en esta enfermedad) y estratificación del tratamiento de acuerdo con el riesgo de recaída.<sup>10</sup>

Por otro lado, se han identificado una serie de características clínicas y biológicas como factores pronósticos en las LLA durante la infancia para predecir el riesgo de recaídas de la enfermedad, entre los que se incluyen la edad de presentación, cifra de leucocitos al diagnóstico, inmunofenotipo, anormalidades cromosómicas (ploidias, translocaciones), infiltración a sistema nervioso central al diagnóstico y la respuesta al tratamiento de inducción con prednisona.<sup>8,11-13</sup>

Diversos grupos de estudio han establecido clasificaciones para estratificar el riesgo de recaída. El grupo COG (Children's Oncology Group) lo divide en 4 subgrupos: Bajo riesgo (edad 1 a 10 años, leucocitos <50,000cel/uL, hiperdiploidia, translocación TEL-AML1, respuesta rápida a tratamiento de inducción), riesgo habitual (edad 1 a 10 años, leucocitos <50,000cel/uL, sin translocación TEL-AML1), alto riesgo (mayores de 10 años de edad, presencia de enfermedad residual al final de tratamiento de inducción) y muy alto riesgo (hipodiploidia, presencia de translocación t(9;22), t(4;11), amplificación del gen iAMP21 menores de 1 año de edad). Con lo que se ha estimado el porcentaje de supervivencia libre de enfermedad a 4 años de la siguiente manera bajo riesgo >95%, riesgo habitual 90-95%, alto riesgo 88-90% y muy alto riesgo <80%.<sup>11-12,14-15</sup>

Por otra parte, el grupo de estudio BFM (Berlín-Frankfurt-Münster) establecen 3 grupos: Alto riesgo (pobre respuesta al tratamiento inicial con prednisona y/o sin lograr la remisión completa en el día 33, y/o presencia de traslocación t(9;22) o BCR/ABL, y/o traslocación t(4;11) o MLL/AF4); riesgo intermedio (ausencia de los criterios de alto riesgo y cuenta leucocitaria inicial igual o mayor a 20,000 x10<sup>6</sup>/L, y/o edad al diagnóstico menor de 1 año o mayor de 6, y/o leucemia de células T; riesgo habitual (ausencia de los criterios de alto riesgo, cuenta leucocitaria menor a 20,000 x10<sup>6</sup>/L y edad al diagnóstico de entre 1 y 6 años de vida y que no se trate de leucemia de células T. Con lo que se ha estimado el porcentaje de supervivencia libre de enfermedad a 6 años de la siguiente forma: Riesgo habitual 89%, riesgo intermedio 79.7% y alto riesgo 49.2%.<sup>8,11</sup>

En cuanto a la recaída de la enfermedad, se ha descrito a nivel mundial que ocurre en un 15 a 20% de los niños con LLA que logran una remisión después del tratamiento con quimioterapia de inducción, aunque en países en vías de desarrollo se han reportado porcentajes de recaída más altos, particularmente en el caso de México se ha reportado recaída de la enfermedad hasta del 35%.<sup>12,16-17</sup>

Continuando con la LLA en recaída, se ha reportado que el sitio más frecuente de aparición es la forma aislada en médula ósea en un 50 a 60%, seguido del sistema nervioso central (SNC) en un 20%, los testículos en un 5% y el resto en formas combinadas con o sin afectación medular.<sup>12</sup>

Actualmente se ha documentado que la LLA en recaída conlleva una vía compleja de anomalías que persisten desde el comienzo de la enfermedad y otras secundariamente agregadas o enriquecidas en una clona celular inicialmente menor al diagnóstico. Por lo anterior, se piensa que una parte de las recaídas de LLA se deba a que cada vez se logra la curación de más casos con pronósticos favorables, dejando una población de pacientes de características adversas como estirpes celulares resistentes a la quimioterapia.<sup>12,18</sup>

### **Supervivencia después de la enfermedad en recaída**

El pronóstico de vida en este tipo de pacientes es reservado, ya que a diferencia del incremento en la supervivencia de los pacientes con LLA, la recaída de la enfermedad después de una primera remisión continúa siendo una de las principales causas de muerte asociadas a cáncer en niños, ya que solo el 50% logrará una curación completa y por lo tanto constituye un reto para lograr un tratamiento efectivo.<sup>19-20</sup>

En este sentido, de la misma forma que se clasifica una LLA al diagnóstico, diversos grupos de estudio han clasificado a la enfermedad en recaída. En el caso del grupo BFM establece una clasificación en cuatro grupos, S1 a S4 (Tabla 1), tomando en cuenta el tiempo

(muy temprana, temprana y tardía) y sitio de recaída (Medular y extramedular), así como el inmunofenotipo (células T o B), con tiempos de supervivencia a 5 años estimados en 60-70%, 60%, 30% y 25% para los grupos S1, S2, S3 y S4 respectivamente.<sup>19-20</sup>

**Tabla 1. Clasificación del grupo Berlín-Frankfurt-Münster para pacientes con leucemia linfoblástica aguda en recaída**

Grupo	Características
S1	Extramedular tardía
S2	Extramedular temprana y muy temprana Medular tardía de células de linaje B Combinada tardía o temprana de células de linaje B
S3	Medular temprana de células de linaje B
S4	Medular muy temprana Combinada muy temprana Medular de células de linaje T

Muy temprana: <18 meses del diagnóstico inicial

Temprana: >18 meses del diagnóstico inicial y <6 meses de la finalización del tratamiento

Tardía: >6 meses de la finalización del tratamiento

Como se ha mencionado, existen varios factores pronósticos que se han identificado en los pacientes con LLA en recaída, entre los que se incluyen la duración de la remisión inicial, el sitio de recaída, el inmunofenotipo, así como ciertas mutaciones genéticas y cromosómicas.<sup>11,12,19</sup>

La duración de la remisión inicial se ha considerado como uno de los factores pronósticos más importantes, observándose un peor desenlace en los pacientes con un tiempo de recaída más corto, en concreto el grupo de estudio BFM considera una recaída temprana, menor a 6 meses después de completado el tratamiento inicial y menos de 18 meses del diagnóstico de LLA, como un factor de mal pronóstico.<sup>8,15,19</sup>

Se ha observado que la respuesta a un segundo régimen de tratamiento se correlaciona directamente con la duración de la primera remisión.<sup>19,21</sup> Como ejemplo, algunos protocolos de tratamiento muestran una supervivencia del 21% en pacientes con recaída aislada a medula ósea con un periodo de primera remisión de 18 meses en comparación con el 50% en pacientes con periodos de primera remisión >36 meses, inclusive algunos estudios sugieren una relación proporcional, mientras más tardía sea la recaída mejor es el pronóstico.<sup>7-8,22-24</sup>

Es de notar también que la supervivencia disminuye progresivamente con cada evento de recaída de la enfermedad, por ejemplo, Sun y colaboradores documentaron en pacientes con LLA porcentajes de remisión del 51% en los pacientes con primera recaída, 37% en segunda recaída y de 31% en las recaídas subsecuentes, con supervivencia a 2 años del 41%, 13% y 27% respectivamente.<sup>25</sup>

Por otra parte, el inmunofenotipo de células T y una edad mayor a 10 años al momento del diagnóstico inicial también han sido asociados con un peor pronóstico después de la recaída.<sup>12,19</sup>

En cuanto al sitio de recaída en pacientes con LLA, se ha observado un mejor pronóstico en pacientes con recaídas aisladas extramedulares en comparación con los que experimentan una afectación a la médula ósea. Incluso algunos estudios han sugerido que los pacientes con una combinación de recaída tanto medular como extramedular tienen mejor desenlace que aquéllos con una recaída aislada a médula ósea.<sup>12,15,21-26</sup>

Con relación a lo previo se encontró que la recaída aislada a medula ósea tuvo un peor desenlace en comparación con la recaída extramedular confluyente o aislada a SNC, con porcentajes de supervivencia a 5 años del 24%, 59% y 39% respectivamente.<sup>15</sup>

Con el avance de la biología molecular, se han logrado identificar ciertas anomalías cromosómicas y genéticas relacionadas a un peor pronóstico en LLA y de igual forma en la enfermedad en recaída. La presencia de hipodiploidía (<44 cromosomas) y la translocación t(9;22) con la fusión de genes BCR-ABL (históricamente conocido como cromosoma Filadelfia), rearrreglos en el cromosoma 11q23 del gen MLL y de forma más reciente la amplificación del cromosoma 21 (iAMP21) son factores asociados a mal pronóstico en la enfermedad debutante, si bien su rol en la enfermedad en recaída aún se encuentra en estudio.<sup>11-12,22,27</sup> Por otra parte algunas anomalías se han identificado como factores de buen pronóstico incluso después de la recaída como la translocación t(12;21) de los genes ETV6/RUNX1 (previamente conocida como TEL/AML1).<sup>11-12</sup>

Por otro lado, el pronóstico de la enfermedad en recaída parece no estar relacionado con la intensidad del tratamiento inicial al diagnóstico, como se evidenció en un estudio del COG donde se asignó de forma aleatoria el tratamiento inicial para 256 niños con LLA en recaída, comparando un tratamiento habitual post inducción o un régimen intenso. Los rangos de supervivencia a tres años fueron similares en ambos grupos (36 vs 39%). De manera similar en otro estudio del Pediatric Oncology Group (POG) se comparó un tratamiento agresivo vs tratamiento estándar sin encontrarse diferencias en la supervivencia a 8 años entre los grupos estudiados (39% vs 41%).<sup>28-29</sup>

En los pacientes con recaída, la principal causa de muerte son complicaciones asociadas a la progresión de la enfermedad y al tratamiento, siendo las infecciones bacterianas graves las más frecuentes hasta en el 78% de los casos.<sup>17,30</sup>

En el contexto de México se han identificado factores de supervivencia similares a los reportados a nivel mundial para los pacientes que debutan con LLA y en el caso específico de la enfermedad en recaída se ha documentado el estado de desnutrición como un factor pronóstico sobre todo cuando se combina con la toxicidad de la quimioterapia.<sup>31-32</sup> En otro estudio de Escamilla-Santiago y colaboradores se encontró una mayor tasa de mortalidad en niños y adolescentes mexicanos pertenecientes a entidades con alto grado de marginación, algo frecuente y también documentado en otros países en vías de desarrollo.<sup>33-34</sup>

También se ha descrito una tasa de supervivencia global menor en los pacientes con LLA de países en vías de desarrollo en comparación con los países desarrollados teniendo una explicación multifactorial y aún en estudio para éste fenómeno: por una parte la falta de apego a los protocolos internacionales de tratamiento, (que han tenido que ser modificados de acuerdo al contexto y recursos de cada país), factores socioeconómicos y étnicos (asociados a retraso en el diagnóstico y tratamiento, así como abandono del mismo) y factores de riesgo individual (por ejemplo tipo de leucemia, estado nutricional, alteraciones genéticas). Lo anterior queda resaltado por el alto índice de recaídas observada en países en vías de

desarrollo, que alcanzan hasta un 35%, en comparación con el 10-20% observado en la actualidad en los países desarrollados.<sup>35</sup>

### **JUSTIFICACIÓN**

A pesar del avance significativo que ha tenido el manejo y pronóstico de la LLA en la infancia, existe un porcentaje importante de pacientes que presentan recaída de la enfermedad y de los cuales aún su pronóstico continúa siendo pobre con bajas tasas de supervivencia libre de enfermedad.

A nivel mundial se han hecho varios estudios para identificar factores o tratamientos que puedan mejorar el panorama de estos pacientes y de los que se han obtenido datos importantes como ciertos factores o características sobre los cuales se pudieran realizar intervenciones para mejorar el pronóstico.

Los resultados de este proyecto pueden arrojar información útil para identificar factores de riesgo de muerte sobre los cuales se pueden realizar intervenciones o mantener vigilancia estrecha y mejorar la supervivencia de los pacientes con LLA en recaída.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La LLA en edad pediátrica es una causa importante de morbilidad y mortalidad en nuestro país, con una tasa importante de recaída de la enfermedad después de una primera remisión con quimioterapia.

A nivel mundial se tiene documentado el porcentaje de mortalidad de los pacientes que recaen después de un primer tratamiento de inducción, así como los factores que están asociados a este evento y diversos grupos de estudio han establecido estrategias, intervenciones y nuevas propuestas terapéuticas para lograr aumentar la supervivencia después de una primera recaída.

Sin embargo, la aplicación de esta información a nuestro entorno está limitada por la heterogeneidad de los pacientes en cuanto a sus características clínicas, epidemiológicas y la brecha económica en cuanto a los recursos disponibles entre instituciones.

Además, al momento no se tiene en nuestro país un estudio que describa las características de los pacientes pediátricos que cursan con LLA en recaída, por lo que se desconoce los datos clínicos y epidemiológicos que pudieran asociarse a un peor pronóstico y sobre los cuales se pudieran realizar intervenciones oportunas para mejorar el desenlace de estos pacientes.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuáles son los factores que se asocian a mortalidad en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda en recaída atendidos en la UMAE Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI?

## **HIPOTESIS**

Los factores que se asocian a mortalidad con un odds ratio  $>2.0$  en pacientes pediátricos con LLA en recaída son: tiempo de recaída menor a 18 meses del diagnóstico inicial de LLA, mala respuesta al tratamiento con prednisona, recaída aislada a médula ósea y estirpe de células T.

## **OBJETIVOS**

### ***General***

1.- Identificar los factores asociados a mortalidad en pacientes pediátricos con diagnóstico de LLA en recaída, atendidos en UMAE Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI, durante el periodo 2014-2020

### ***Específico:***

1.- Describir las características clínicas de los pacientes pediátricos al momento del diagnóstico de recaída de LLA.

2.- Describir las causas de mortalidad de los pacientes pediátricos con LLA en recaída.

3.- Analizar el tiempo de supervivencia a partir del diagnóstico de recaída y comparar las diferencias entre los grupos de pacientes fatales y supervivientes.

## **MATERIALES Y MÉTODOS**

### **Sitio de realización del estudio**

Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría “Dr Silvestre Frenk Freund” se ubica en el complejo de hospitales del Centro Médico Nacional Siglo XXI. Corresponde a una unidad de tercer nivel del Instituto Mexicano del Seguro Social y está dirigida a atender población pediátrica derechohabiente hasta los 17 años. Dichos pacientes son enviados principalmente de los hospitales de la región Siglo XXI que comprende la delegación Sur de la Ciudad de México y los estados de Chiapas, Guerrero, Morelos y Querétaro. Tiene capacidad para atender 184 pacientes hospitalizados y 40 pacientes de urgencias.

### **Diseño de estudio**

Se trata de un estudio de cohorte observacional y comparativo

### **Población de estudio**

Pacientes pediátricos con diagnóstico de LLA en recaída, atendidos en el servicio de Hematología de la UMAE Hospital Pediatría de Centro Médico Nacional Siglo XXI.

### **Criterios de selección**

#### a) Criterios de inclusión:

1. Pacientes menores de 17 años
2. Masculinos y femeninos
3. Con diagnóstico de LLA en recaída, corroborado por aspirado de medula ósea, análisis de líquido cefalorraquídeo o recuento de blastos en sangre periférica, de acuerdo con la clasificación internacional de enfermedades en su décima edición (CIE-10)
4. Pacientes que hubiese o estén recibiendo tratamiento de re-inducción a la remisión
5. Con al menos un mes de seguimiento posterior a la detección de la recaída.

#### b) Criterios de exclusión:

1. Pacientes con expediente médico incompleto
2. Pacientes que se egresaron antes de completar tratamiento de reinducción a la remisión.
3. Pacientes que desarrollaron una segunda neoplasia.

### **Tamaño de muestra**

No se calculó; de acuerdo con los registros del servicio de Hematología se estimó recabar una muestra aproximada de 60 pacientes.

### **Tipo de muestra**

Se trata de un muestreo no probabilístico por conveniencia, de casos consecutivos.

## Variables

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	TIPO DE VARIABLE	Unidades de medición
Muerte	Muerte debida a la actividad leucémica en recaída corroborada en expediente clínico.	Defunción registrada en expediente médico en pacientes con diagnóstico de LLA en recaída corroborada por la cifra de blastos en líquido cefalorraquídeo, médula ósea y/o otros tejidos.	Cualitativa nominal	Dependiente	Vivo Muerto
Sexo	Condición biológica que identifica a Hombres y Mujeres	De acuerdo con lo registrado en expediente médico	Cualitativa nominal	Independiente	Masculino Femenino
Edad	Periodo de tiempo desde el nacimiento hasta el diagnóstico de recaída de LLA	Periodo de tiempo desde el nacimiento hasta el diagnóstico de recaída de LLA	Cuantitativa continua	Independiente	Años
Periodo libre de enfermedad	Periodo de tiempo desde el comienzo del tratamiento de LLA mantenimiento hasta la fecha de diagnóstico de recaída.	Meses transcurridos desde el diagnóstico inicial hasta la fecha del diagnóstico de recaída	Cuantitativa discreta	Independiente	Meses
Sitio de recaída	Sitio documentado de recaída de LLA corroborado por aspirado de médula ósea, análisis de líquido cefalorraquídeo o biopsia.	Registro en expediente médico	Cualitativa nominal	Independiente	Medula ósea Combinación medula ósea/sistema nervioso central Extramedular
Tiempo de supervivencia	Periodo a partir del diagnóstico de LLA en recaída hasta el momento de la última evaluación	Meses transcurridos desde el inicio tratamiento de recaída hasta la fecha de fallecimiento o de última evaluación (en pacientes sobrevivientes)	Cuantitativa discreta	Independiente	Meses
Estado nutricional	Estado nutricional evaluado por somatometría (peso, talla e índice de masa corporal o peso para la talla) y comparado de acuerdo con las gráficas de crecimiento de la CDC/OMS	Registro en expediente médico en el momento de la recaída	Cualitativa ordinal	Independiente	Bien nutrido Desnutrición Sobrepeso/obesidad
Respuesta esteroidea	Evaluación de recuento de blastos en aspirado de médula ósea posterior al tratamiento con esteroide sistémico	Registro en expediente médico	Cualitativa nominal	Independiente	Favorable No favorable
Inmunofenotipo de LLA	Resultado de marcadores de superficie celular por medio de citometría de flujo CD8, CD19, CD34, CD10, CD58, CD5, CD4, CD21, CD65, CD22	Resultado descrito y registrado en expediente clínico	Cualitativa nominal	Independiente	Células B Células T
Causa de muerte	Ultimo diagnostico registrado en expediente clínico que llevo al cese de funciones vitales.	Diagnostico principal de muerte registrado en nota o certificado de defunción	Cualitativa nominal	Independiente	Diagnostico final que llevo a la muerte

### Descripción del estudio:

1. Antes del inicio del estudio, el protocolo se sometió a evaluación por el Comité de Investigación y Ética del Hospital
2. Se consultó la base de datos del servicio de Hematología para identificar los pacientes potenciales a incluir en el estudio.
3. Se revisaron los expedientes clínicos para determinar si cumplían los criterios de selección.
4. De los expedientes de los pacientes seleccionados se extrajeron las variables de estudio, las cuales se registraron en una hoja de recolección de datos (Anexo 1), a partir de las notas médicas, resultados anatomo-patológicos, exámenes de laboratorio, estudios de gabinete y certificados de defunción.
5. Los pacientes no fueron identificados por nombre ni por número de afiliación, para lo anterior se les asignó un número de folio consecutivo.
6. Posteriormente, se vaciaron los datos en una hoja de cálculo electrónico para integrar una base de datos y proceder al análisis estadístico.
7. Las hojas de datos en formato físico fueron destruidas inmediatamente después de ser capturadas en la base de datos electrónica.
8. Finalmente se realizó el informe final con la redacción de la tesis de grado.

### *Plan de análisis estadístico*

Inicialmente se realizó estadística descriptiva para caracterizar los datos clínicos y de laboratorio de los sujetos de estudio, con la formación de dos grupos: uno de sujetos fallecidos y otro de sujetos supervivientes. Los datos cualitativos se presentan con frecuencias simples y porcentajes; mientras que los cuantitativos, con promedio o mediana, así como con desviación estándar o valores mínimos y máximo, de acuerdo con el tipo de distribución, normal o diferente de los normal, respectivamente. Se utilizó la prueba Kolmogórov-Smirnov para determinar el tipo de distribución.

Para examinar las diferencias entre los dos grupos, se utilizaron las pruebas de Chi cuadrada con corrección de Yates o exacta de Fisher en las variables cualitativas según correspondiera. La comparación de variables cuantitativas con t de Student o U de Mann-Whitney.

Se construyeron curvas de supervivencia actuarial tipo Kaplan-Meier, utilizando la prueba Log-Rank para comparar el tiempo de supervivencia con las variables independientes. Mediante análisis multivariado de riesgos proporcionales de Cox se identificaron las variables independientes asociadas a la mortalidad.

Se consideró estadísticamente significativos los resultados con  $p < 0.05$ .

Todos los análisis se realizaron con el paquete estadístico Number Crunching Statistical Software (NCSS) 9.0 e IBM SPSS Statistics 23.0

## **ASPECTOS ÉTICOS**

### ***Beneficios a sujetos investigados***

De acuerdo con el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud (DOF 02-04-2014) al tratarse de una revisión retrospectiva de expedientes clínicos este proyecto se clasificó como una *investigación sin riesgo* toda vez que no se realizó ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos involucrados. Por lo que se exentó el uso de consentimiento informado.

Para garantizar la confidencialidad de la información, ni en los formatos de recolección de datos ni en las bases de datos, se incluyeron datos personales de los participantes. A cada paciente se les asignó un folio consecutivo, y solo se registraron las iniciales del nombre, como identificador. Los formatos de recolección de datos fueron destruidos inmediatamente después de ser capturados en la base de datos electrónica. Los datos de cada paciente fueron manejados exclusivamente por los investigadores del estudio, y serán resguardados por cinco años posterior a la redacción final de tesis de grado.

Esta propuesta no se inició hasta tener la aprobación del Comité de Ética del Hospital participante (Numero de registro institucional R-2020-3603-051).

### ***Beneficios e importancia del conocimiento***

Este se realizó con la finalidad de mejorar el entendimiento acerca de la magnitud y factores asociados a mortalidad por LLA en recaída en una población de estudio que se asume es vulnerable a la enfermedad. Este proyecto contribuye a resaltar la importancia de un padecimiento con una prevalencia considerable en la población pediátrica, así como a establecer un punto de referencia para futuras investigaciones en la materia.

El proyecto consideró benéfico realizar el estudio en población diagnosticada con LLA en recaída toda vez que los resultados podrán ser utilizados para mejorar el entendimiento clínico de esta patología en una población susceptible de padecer esta enfermedad. Es pretendido que los resultados que se obtuvieron sean utilizados para el diseño de estrategias de intervención dirigidas a esta población, que incluye grupos de alta prioridad en el Sistema de Salud de México, como son los pacientes pediátricos.

No implicó costos económicos para los pacientes ni sus familiares. Este proyecto tiene un beneficio identificado como puede ser utilizado para mejorar las condiciones de salud de esta población. No duplica ninguna investigación previa realizada en la región acerca del problema planteado. Tampoco fue diseñado para obtener ventajas financieras ni profesionales para los investigadores participantes. Envuelve un tamaño de muestra estadísticamente apropiado y eventualmente los resultados que se obtuvieron serán objetos de publicación y difusión mediante reportes técnicos, presentaciones y artículos de investigación.

## **FACTIBILIDAD**

Se consideró el estudio como factible, ya que solo se requirió la revisión de expedientes de los pacientes con LLA L1 en recaída tratados en el sitio de estudio. Se consideró el empleo de los siguientes recursos:

### Recursos humanos

- Médico residente de Pediatría: redacción del proyecto, recolección de datos, análisis estadístico, interpretación de resultados, redacción de tesis.
- Médico especialista en hematología pediátrica: encargada del proyecto
- Asesor metodológico: análisis estadístico, interpretación de resultados, revisor del proyecto.

### Recursos materiales

- Computadora personal
- Hojas de impresión
- bolígrafo
- Programa de análisis estadístico

### Recursos económicos

- Tiempo empleado en la elaboración del proyecto.

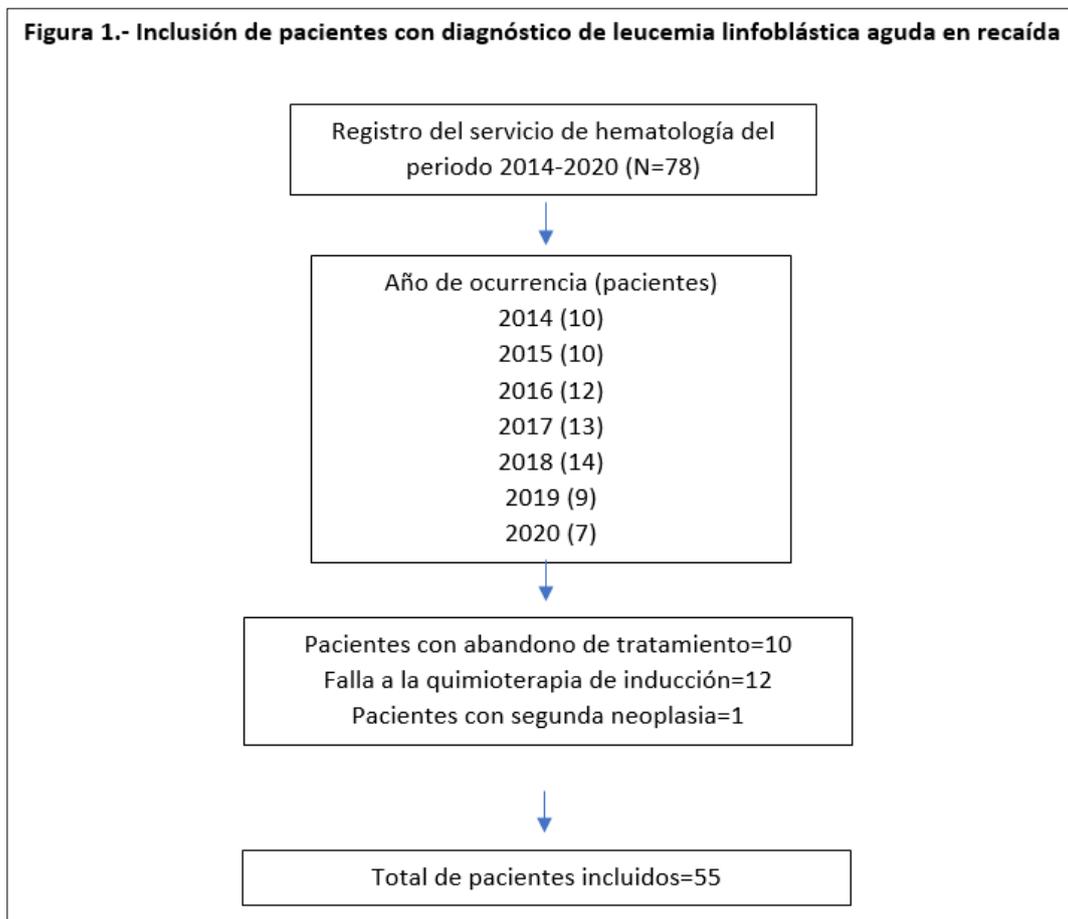
## **RESULTADOS**

En el periodo de estudio se obtuvo un registro de 78 pacientes atendidos en el servicio de Hematología que presentaron una probable leucemia linfoblástica aguda en recaída, de los cuales se excluyeron 23 pacientes de la siguiente forma: 12 pacientes fueron eliminados ya que, a la revisión del expediente, no se consideraron recaídas de la enfermedad ya que no lograron en algún momento la remisión por lo que se reclasificaron como falla al tratamiento primario. De los 66 pacientes restantes, se excluyeron del análisis a 10 casos ya que la recaída estuvo relacionada con el abandono del tratamiento, tuvieron un traslado a otra unidad o ya habían recibido manejo en otras instituciones; también se eliminó 1 caso que presentó leucemia como una segunda neoplasia (Figura 1). En total se incluyeron 55 pacientes de los cuales se logró recuperar la información sociodemográfica, clínica y de laboratorio al momento del diagnóstico de LLA en recaída.

En forma general, respecto al lugar de origen de los pacientes la mayor parte corresponde a la ciudad de México (53%) seguido de Guerrero (18%) y Morelos (9%). De los pacientes, predominó el sexo masculino con un porcentaje de 56% con una mediana de edad de 10 años (valor mínimo y máximo de 2.4 a 16.3 años). Del total de casos, 40 (72.7%) fueron fatales, el tiempo de supervivencia global fue una mediana de 5.5 meses (mínimo y máximo 0.3 a 61 meses). El periodo libre de enfermedad fue una mediana de 16 meses (valor mínimo y máximo de 1 a 88 meses).

El sitio de recaída más frecuente fue la médula ósea de forma aislada (87.3%) seguido de las combinaciones médula ósea/sistema nervioso central (7.2%) y médula ósea/testicular (5.4%). El inmunofenotipo correspondió a una estirpe de células B en el 96% de los pacientes. La traslocación más frecuente fue ETV/RUNX1 en el 7.2% de los casos y la ausencia de las cuatro traslocaciones se encontró en el 85% de los pacientes. El estado nutricional se

**Figura 1.- Inclusión de pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda en recaída**



encontraba alterado (ya sea por obesidad o desnutrición) en 13 pacientes. Se logró una segunda remisión en 24 pacientes, en 16 se documentó una segunda recaída y 16 pacientes fallecieron en atención paliativa (Tabla 2).

En el análisis comparativo se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la presencia de recaída muy temprana (menos de 18 meses del diagnóstico inicial), con 21 casos fatales vs 4 supervivientes ( $p < 0.01$ ). Los casos fatales presentaron un tiempo de supervivencia con mediana de 4 meses, los casos supervivencia hasta el momento del estudio tuvieron una mediana de 27 meses ( $p < 0.01$ ). (Tabla 2).

Dentro de las causas de muerte, la más frecuente fue choque séptico en 32 pacientes (77%) seguido de hemorragia pulmonar en 4 pacientes (10%) e insuficiencia respiratoria en 4 pacientes (10%) (Figura 2).

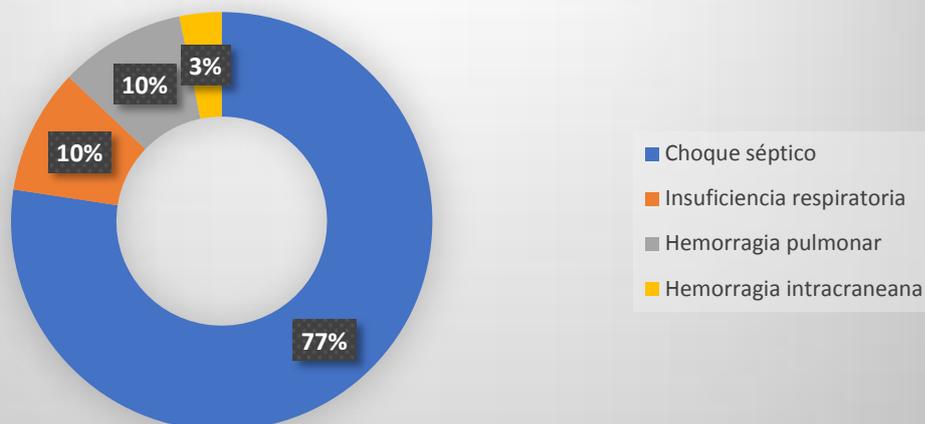
Al encontrar a la recaída muy temprana como una característica de mayor frecuencia en el grupo de casos fatales, se realizó un análisis comparativo para encontrar características relacionadas (Tabla 3). Se encontró una mayor frecuencia de sexo masculino en el grupo de recaída muy temprana (72%) en contraste con el resto de los pacientes (43%) ( $p = 0.04$ ). No se observaron otras diferencias entre estos dos grupos. (Tabla 3).

**Tabla 2. Características clínicas y de laboratorio de los pacientes con diagnóstico Leucemia linfoblástica aguda en recaída atendidos en la UMAE Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI en el periodo 2014-2020**

Variable	N (%)			P <sup>1</sup>
	Fallecidos n=40	Supervivientes n=15	Total N=55	
Edad (años)	10.7 (2.4, 16.3)	8.8 (3.5, 13.3)	10.3 (2.4, 16.3)	0.10 <sup>3</sup>
Sexo masculino	26 (61.9)	11 (47.8)	37 (56.9)	0.27
Periodo libre de enfermedad (meses)	15 (1, 78)	27.5 (1, 88)	16 (1, 88)	0.08 <sup>3</sup>
Recaída muy temprana <sup>4</sup>	21 (52.5)	4 (26.6)	25 (45.4)	0.03* <sup>2</sup>
<b>Sitio de recaída</b>				
-Médula ósea	33 (82.5)	10 (66.6)	48 (87.3)	
-Combinación MO/SNC	3 (7.5)	1 (6.6)	4 (7.2)	0.10
-Combinación MO/Testículo	2 (5.0)	1 (6.6)	3 (5.4)	
<b>Estudio molecular</b>				
-BCR/ABL	1 (2.5)	1 (6.6)	2 (3.6)	0.48 <sup>2</sup>
-ETV/RUNX1	3 (7.5)	1 (6.6)	4 (7.2)	1.00 <sup>2</sup>
-TCF3/PBX1	1 (2.5)	0	1 (1.8)	1.00 <sup>2</sup>
-TEL/AML1	1 (2.5)	0	1 (1.8)	1.00 <sup>2</sup>
-Negativo a las cuatro translocaciones	33 (82.5)	14 (93.3)	47 (85.4)	0.31
<b>Estirpe Celular</b>				
-Células B	39 (97.5)	14 (93.3)	53 (96.3)	
-Células T	1 (2.5)	1 (6.6)	2 (3.6)	0.47 <sup>2</sup>
Mala respuesta a prednisona	13 (32.5)	2 (13.3)	15 (27.2)	0.16 <sup>2</sup>
Leucocitosis >50,000 cel/ $\mu$ L	9 (22.5)	1 (6.6)	10 (18.1)	0.06
Edad >10 años	11 (27.5)	2 (13.3)	13 (23.6)	0.28 <sup>2</sup>
Alto riesgo	26 (65.0)	7 (46.6)	33 (60.0)	0.17
Estado nutricional alterado	8 (20.0)	5 (33.3)	13 (23.6)	0.68
Segunda remisión	18 (45.0)	6 (40.0)	24 (46.3)	0.62
Segunda recaída	15 (37.5)	1 (6.6)	16 (29.0)	0.29 <sup>2</sup>
Quimioterapia paliativa	15 (37.5)	1 (6.6)	16 (29.0)	0.04* <sup>2</sup>
Tiempo de supervivencia (meses)	4 (0.3, 36)	27 (1, 61)	5.5 (0.3, 61)	<0.01* <sup>3</sup>

1/ Basado en prueba de Chi-cuadrada. 2/ Basado en prueba exacta de Fisher. 3/ Basado en prueba U de Mann-Whitney. 4/ Recaída muy temprana <18 meses del diagnóstico inicial de leucemia. \*/ Estadísticamente significativo. LLA: Leucemia linfoblástica aguda/ MO: Médula Ósea/ SNC: Sistema nervioso central.

**Figura 2. Causa de muerte en los pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda en recaída**



En cuanto al análisis multivariado de riesgos proporcionales de Cox, las características clínicas que se identificaron como factor de riesgo fueron la presencia de recaída muy temprana, su presencia incrementó la probabilidad de muerte 2.63 veces, además el antecedente de debutar con respuesta no favorable a prednisona y de leucocitosis >50,000 cel/ $\mu$ L se identificaron como factores de mortalidad con incremento de 2.11 y 3.07 veces el riesgo de muerte. En cuanto a la estirpe celular y el sitio de recaída, no se observó un incremento significativo de riesgo de muerte. (Tabla 4).

**Tabla 3. Características clínicas y de laboratorio de los pacientes con diagnóstico Leucemia linfoblástica aguda relacionadas a recaída muy temprana<sup>¥</sup> atendidos en la UMAE Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI en el periodo 2014-2020**

Variable	N (%)			p <sup>1</sup>
	Mediana (valor mínimo, valor máximo)			
	Recaída $\leq$ 18 meses n=25	Recaída $\geq$ 18 meses n=23	Total N=48	
Sexo masculino	18 (72.0)	10 (43.4)	28 (58.3)	0.04*
Edad >10 años	9 (36.0)	4 (17.3)	13 (27.0)	0.12
Mala respuesta a prednisona	7 (28.0)	6 (26.0)	13 (27.0)	0.98
Leucocitosis >50,000 cel/ $\mu$ L	7 (28.0)	3 (13.0)	10 (20.8)	0.06 <sup>2</sup>
<b>Sitio de recaída</b>				
-Médula ósea	21 (84.0)	20 (83.9)	41 (100)	
-Combinación MO/SNC	2 (8.0)	2 (8.6)	4 (8.3)	0.32
-Combinación MO/Testículo	2 (8.0)	1 (4.3)	3 (6.2)	
<b>Estudio molecular</b>				
-BCR/ABL	1 (4.0)	1 (4.3)	2 (4.1)	1.00 <sup>2</sup>
-ETV/RUNX1	0	4 (17.3)	4 (8.3)	0.05 <sup>2</sup>
-TCF3/PBX1	0	1 (4.3)	1 (2.0)	0.47 <sup>2</sup>
-TEL/AML1	0	0	0	-
-Negativo a las cuatro traslocaciones	23 (92.0)	18 (78.2)	41 (85.4)	
<b>Estirpe Celular</b>				
-Células B	24 (96.0)	23	47 (97.9)	1.00 <sup>2</sup>
-Células T	1 (4.0)	0	1 (2.0)	
Alto riesgo	17 (68.0)	13 (56.5)	30 (62.5)	0.41

1/ Basado en prueba de Chi-cuadrada. 2/ Basado en prueba exacta de Fisher. ¥/ Recaída muy temprana <18 meses del diagnóstico inicial de leucemia.

\*/ Estadísticamente significativo. LLA: Leucemia linfoblástica aguda/ MO: Médula Ósea/ SNC: Sistema nervioso central.

**Tabla 4. Análisis multivariado de riesgos proporcionales de Cox de características clínicas y de laboratorio seleccionadas de los pacientes con diagnóstico Leucemia linfoblástica aguda en recaída atendidos en la UMAE Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI en el periodo 2014-2020**

Variable	$\beta$	EE	RM	IC 95%
Respuesta prednisona (1=no favorable)	0.75	0.37	2.11	1.01, 4.42*
Estirpe de células T (1=presente)	1.37	1.03	3.93	0.51, 30.11
Leucocitosis $\geq$ 50,000 cel/ $\mu$ L <sup>¥</sup>	1.12	0.46	3.07	1.24, 7.64*
Recaída aislada a médula ósea (1=presente)	0.54	0.43	1.74	0.72, 4.07
Recaída combinación médula ósea (1=presente)	1.53	1.01	4.64	0.63, 34.01
Recaída muy temprana (1=presente)	0.88	0.36	2.41	1.91, 4.90*

$\beta$ = coeficiente de regresión beta; EE=Error estándar; RM= Razón de Momios; IC 95%: intervalo de confianza al 95%

\* Estadísticamente significativo con un intervalo de confianza al 95%

¥ Leucocitosis  $\geq$ 50,000 cel/ $\mu$ L al diagnóstico inicial de leucemia linfoblástica aguda

Respecto al análisis por medio de curvas actuariales de supervivencia Kaplan-Meier, se encontraron diferencias en el tiempo de supervivencia de acuerdo al antecedente de respuesta a prednisona, donde los pacientes con respuesta favorable tuvieron un promedio de supervivencia 22 meses en comparación con el grupo de casos fatales con promedio de 6 meses (p=0.03); también se observó una diferencia en el tiempo promedio de supervivencia

ante la presencia de recaída muy temprana con una media de 10.3 meses en supervivientes vs 29.45 meses ( $p < 0.01$ ) además el antecedente de debutar con leucocitosis  $> 50,000$  cel/ $\mu$ L en el diagnóstico inicial de leucemia con un tiempo medio de 6.94 vs 33.06 meses ( $p = 0.04$ ) (Tabla 5) (Gráfica 1-4).

**Tabla 5. Análisis del tiempo de supervivencia promedio de acuerdo a las características clínicas seleccionadas de los pacientes con diagnóstico de Leucemia linfoblástica aguda en recaída atendidos en la UMAE Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI en el periodo 2014-2020**

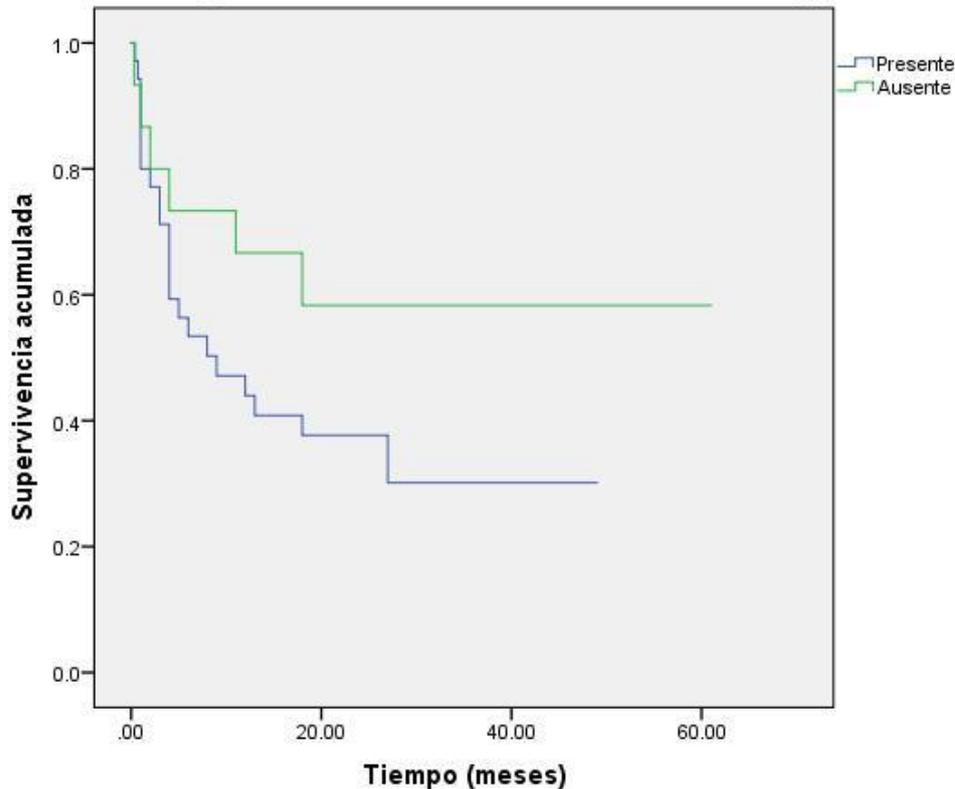
Variable	Tiempo supervivencia promedio (meses)	IC95%	p <sup>1</sup>
<b>Recaída aislada a médula ósea</b>			
-Presente	12.58	7.63, 17.52	0.07
-Ausente	29.21	14.36, 44.05	
<b>Recaída combinación médula ósea</b>			
-Presente	16.08	9.86, 22.30	0.08
-Ausente	31.33	20.66, 42.00	
<b>Recaída muy temprana</b>			
-Presente	10.37	4.75, 15.98	$< 0.01^*$
-Ausente	29.45	18.44, 40.47	
<b>Respuesta a prednisona</b>			
-No favorable	6.85	3.29, 10.40	0.03*
-Favorable	22.81	13.70, 31.91	
<b>Leucocitosis <math>\geq 50,000</math> cel/<math>\mu</math>L<sup>‡</sup></b>			
-Presente	6.94	2.58, 11.29	$< 0.01^*$
-Ausente	30.06	19.03, 41.09	

1= Basado en Log-Rank test; IC95%= Intervalo de confianza al 95%

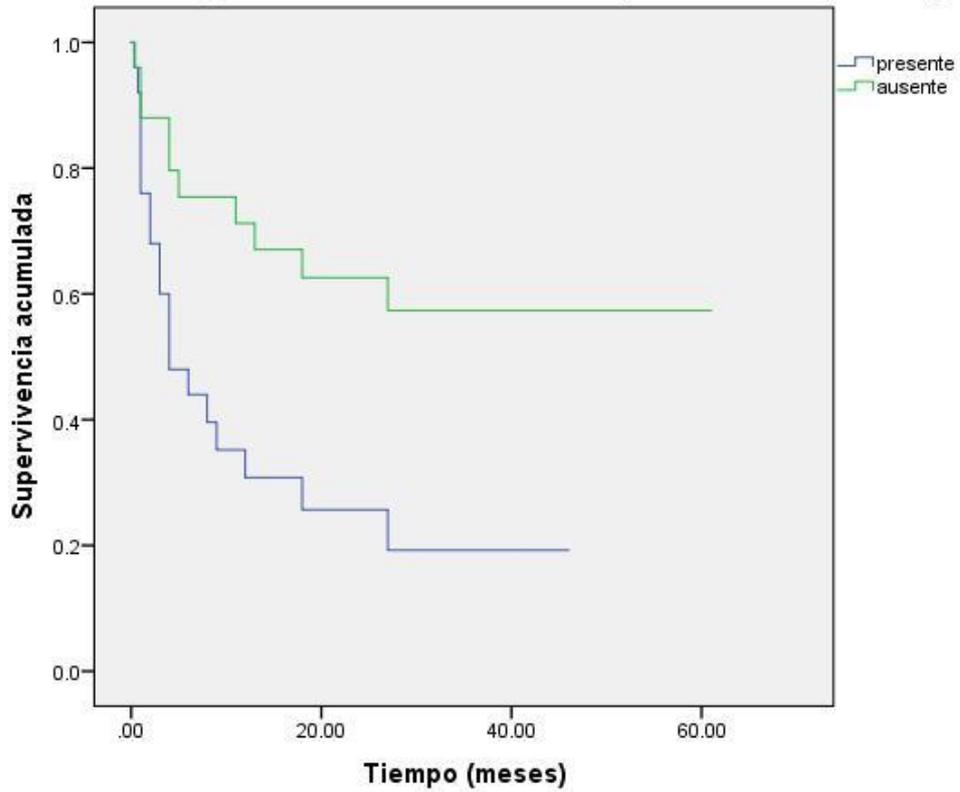
\* Estadísticamente significativo con un intervalo de confianza al 95%

‡ Leucocitosis  $\geq 50,000$  cel/ $\mu$ L al diagnóstico inicial de leucemia linfoblástica aguda

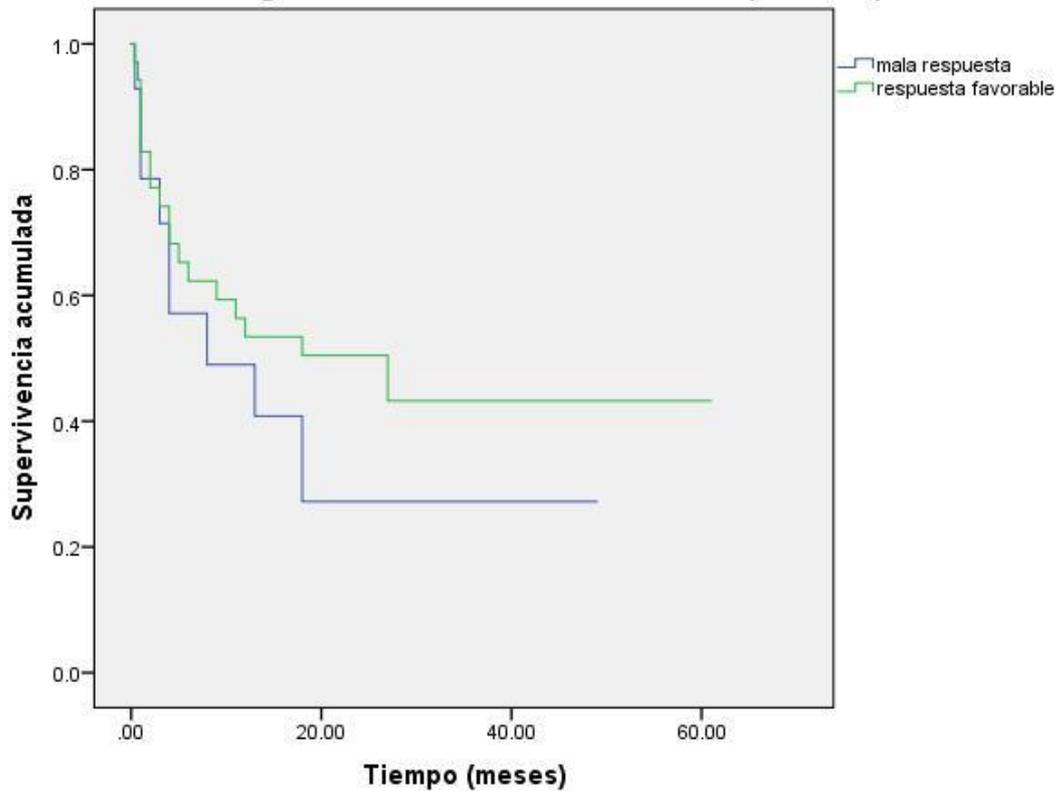
**Gráfica 1.- Curva de supervivencia Kaplan-Meier de pacientes con leucemia linfoblástica aguda en recaída de acuerdo al sitio de recaída (médula ósea aislada)**



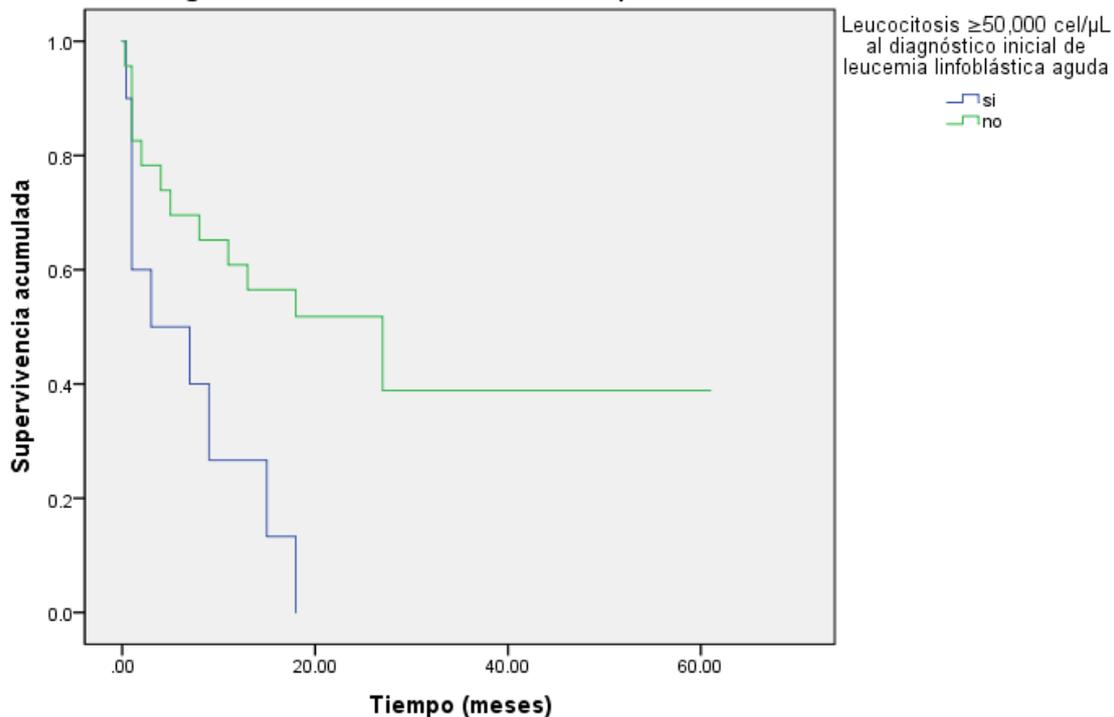
**Gráfica 2.- Curva de supervivencia Kaplan-Meier de pacientes con leucemia linfoblástica aguda en recaída de acuerdo a la presencia de recaída muy temprana**



**Gráfica 3.- Curva de supervivencia Kaplan-Meier de pacientes con leucemia linfoblástica aguda en recaída de acuerdo a la respuesta a prednisona**



**Gráfica 4.- Curva de supervivencia Kaplan-Meier de pacientes con leucemia linfoblástica aguda en recaída de acuerdo con la presencia de leucocitosis**



## **DISCUSIÓN**

La leucemia linfoblástica aguda en recaída continúa siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad en la edad pediátrica, en nuestro estudio encontramos una serie de 55 casos en un periodo de 6 años de experiencia, con una mortalidad global del 70% y una mediana de supervivencia después del diagnóstico de recaída de 5.5 meses, lo que se asemeja a las series publicadas en otros países en vías de desarrollo similares al nuestro.<sup>16-17</sup>

Las infecciones graves han sido reportadas como una de las principales complicaciones en el tratamiento de la LLA en recaída sobre todo en los periodos de reinducción a la remisión, donde se espera una toxicidad medular prolongada secundaria a la quimioterapia y es precisamente en esta etapa en donde se reporta el mayor número de muertes.<sup>17, 26, 29,30</sup>

En relación con lo anterior, la principal causa de muerte en los pacientes atendidos en nuestro hospital fue relacionada a choque séptico en un 77% (Figura 2).

Si bien se han hecho diversos esfuerzos por mejorar el pronóstico de los pacientes en recaída desde el punto de vista infeccioso como el uso de profilaxis antimicrobiana, los resultados de estudios actuales no son concluyentes y la evidencia actual se inclina en contra de su uso generalizado al no tener un beneficio clínico claro y si el de incrementar efectos adversos y resistencias bacterianas. Por lo anterior las recomendaciones actuales se orientan al uso racional de antibióticos en una evaluación individualizada de cada paciente.<sup>36</sup>

Respecto a lo anterior, cabe mencionar que, si bien la causa de muerte en el certificado de defunción fue registrada como de tipo infeccioso, en el grupo de casos fatales 15

(37.5%) se encontraban en quimioterapia paliativa, por lo que inherentemente su causa de muerte estuvo relacionada a la persistencia de la actividad leucémica.

Otra de las características asociadas a un mal pronóstico es la duración del periodo libre de enfermedad, se han reportado menores porcentajes de supervivencia en los pacientes que tienen una recaída temprana, específicamente en los que presentan un evento a menos de 18 meses del diagnóstico inicial de LLA.<sup>8,15,19</sup> En nuestra serie de casos, casi el 50% de los pacientes presentó esta característica y fue también otro de los factores independientes para muerte incrementando su riesgo 2.41 veces y reduciendo el periodo promedio de supervivencia de 29 a 10 meses. No existe una explicación clara para este fenómeno, algunas de las hipótesis que se han postulado es la presencia de células neoplásicas con mayor agresividad por características como mayor número de mutaciones y alteraciones genéticas, así como la infiltración a sitios santuario.<sup>19</sup>

En relación con lo anterior, la recaída aislada a medula ósea se ha reportado como un aspecto con peor pronóstico cuando está presente, si bien en nuestra serie no encontramos diferencias significativas en mortalidad, si se observó una disminución dramática en el tiempo de supervivencia con un promedio de 16 vs 34 meses (Tabla 4), lo cual es coherente con lo reportado en la literatura internacional.<sup>26</sup>

Respecto a la presencia de alteraciones cromosómicas, inmunofenotipo y traslocaciones moleculares, encontramos una baja frecuencia de alteraciones cromosómicas, en particular la más frecuente ETV/RUNX1 estuvo presente solo en 4 pacientes. Esta alteración se ha descrito con una prevalencia del 25% aproximadamente en pacientes de etnia caucásica y se ha asociado con un pronóstico favorable, sin embargo, en pacientes latinoamericanos su presencia se ha reportado en porcentajes más bajos oscilando entre el 10%.<sup>11-12</sup> En nuestra serie de casos, no observamos diferencias significativas en la presencia de cualquier alteración cromosómica y la mortalidad. Cabe mencionar, que la detección de los genes no siempre correlaciona con su expresión, ya que puede existir de forma silente de acuerdo con los estudios de epigenética y por otra parte la biología molecular es un aspecto de la enfermedad que se encuentra en constante evolución, por lo que podrían existir otras alteraciones cromosómicas que aún no hemos identificado en nuestra población, lo que representa un área de oportunidad a explorar en investigaciones futuras.<sup>11-12</sup>

Por otra parte, otra de las características propuestas a evaluar en el presente trabajo fue la relación del estado nutricional de los pacientes en recaída con el desenlace fatal, ya que estudios nacionales previos han reportado menor supervivencia en pacientes con desnutrición sobre todo aquellos que cursan con toxicidad medular por quimioterapia.<sup>31-32</sup> Comparativamente, no encontramos diferencias en cuanto al estado de nutrición adecuado o alterado por sobrepeso/obesidad o desnutrición y muerte en nuestros pacientes, si bien una de las limitantes en este aspecto es el sesgo retrospectivo, al encontrar inconsistencia en el registro de peso, talla e índice de masa corporal en los expedientes médicos, por lo que idealmente un estudio prospectivo podría ayudar a evaluar este aspecto de la enfermedad en recaída.

Una de las principales limitaciones de este estudio, fue el tamaño muestral, lo que podría condicionar que no se obtuviéramos resultados estadísticamente significativos para otras características reportadas como factores de riesgo en series con mayor número de pacientes como el inmunofenotipo de células T, alteraciones cromosómicas o el sitio de recaída.<sup>11,12,19</sup>

## **CONCLUSIONES**

- La leucemia linfoblástica aguda en recaída continúa siendo una complicación frecuente en nuestro entorno, contribuyendo a una importante mortalidad en este grupo de pacientes.
- Las complicaciones infecciosas son la causa principal de muerte en los pacientes en recaída de LLA atendidos en nuestra unidad y en cerca del 40% se pueden encontrar relacionadas a una respuesta inmunitaria disminuida por persistencia de la actividad leucémica, por lo que las recomendaciones actuales continúan siendo la evaluación integral de cada paciente con el fin de emplear un uso racional de antibióticos, disminuir los efectos adversos y la emergencia de resistencias bacterianas.
- Los factores relacionados al incremento de riesgo de muerte fueron: la recaída muy temprana, la mala respuesta a prednisona y la leucocitosis  $>50,000$  cel/ $\mu$ L con una razón de momios de 2.41, 2.11 y 3.06 veces respectivamente, con una reducción en el tiempo de supervivencia promedio de 20-35%.
- El periodo de supervivencia en meses después del diagnóstico de recaída en nuestra unidad corresponde a una mediana de 5.5 meses, esto constituye un área de oportunidad para implementar nuevas medidas terapéuticas y modificaciones en el manejo integral de los pacientes con el fin de mejorar la supervivencia.

## **REFERENCIAS**

- 1.- Grigoropoulos NF, Petter R, Van't Veer MB, et al. Leukemia update. Part1: diagnosis and management. *BMJ*. 2013;346(1):1-6.
- 2.- Steliarova-Foucher E, Colombet M, Rles LAG, et al. International incidence of childhood cancer, 2001-10: a population-based registry study. *Lancet Oncol*. 2017;18(6):719-31.
- 3.- Mejía-Aranguré JM, Ortega-Álvarez MC, Fajardo-Gutiérrez A. Epidemiología de las leucemias agudas en niños. Parte 1. *Rev Med IMSS*. 2005;43(4): 323-33.
- 4.- Mehranfar S, Zeinali S, Hosseini R, et al. History of leukemia: Diagnosis and treatment from beginning to now. *GMJ*.2017;6(1):12-22.
- 5.- Hunger SP, Mullighan MD. Acute lymphoblastic leukemia in children. *The New Eng J Med*. 2015;373(16):1541-52.
- 6.- Pui CH, Sandlund JT, Pei D, et al. Improved outcome for children with acute lymphoblastic leukemia: results of Total Therapy Study XIIIB at St. Jude Children's Research Hospital. *Blood*. 2004;104(9):2690-96.
- 7.- Moghrabi A, Levy DE, Asselin B, et al. Results of the Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium Protocol 95-01 for children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2007;109(3):896-904.
- 8.- Moricke A, Reiter A, Zimmermann M, et al. Risk-adjusted therapy of acute lymphoblastic leukemia can decrease treatment burden and improve survival: treatment results of 2169 unselected pediatric and adolescent patients enrolled in the trial ALL-BFM 95. *Blood*. 2008;111(9):4477-89.
- 9.- Hunger SP, Lu X, Devidas M, et al. Improved survival for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia between 1990 and 2005: a report from the children's oncology group. *J Clin Oncol* 2012;30(14):1663-69.
- 10.- Schultz KR, Pullen DJ, Sather HN, et al. Risk- and response-based classification of childhood B-precursor acute lymphoblastic leukemia: a combined analysis of prognostic markers from the Pediatric Oncology Group (POG) and Children's Cancer Group (CCG). *Blood* 2007;109(3):926-35.
- 11.- Malard F, Mohty M. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet*. 2020;395(10230):1146-62.
- 12.- Cooper SL, Brown PA. Treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Clin North Am*. 2015;62(1):61-73.
- 13.- Que LP, Huang K, Fang JP, et al. Reassessment of the Risk-stratified GD2008 ALL protocol. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2018;40(6):472-77.
- 14.- Hunger SP, Loh ML, Whitlock JA, et al. Children's Oncology Group's 2013 blueprint for research: acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60(6):957-63.
- 15.- Nguyen K, Devidas M, Cheng SC, et al. Factors influencing survival after relapse from acute lymphoblastic leukemia: a Children's Oncology Group study. *Leukemia*. 2008;22(12):2142-50.

- 16.- Jaime-Pérez JC, Pinzón-Uresti MA, Jiménez-Castillo RA, et al. Relapse of childhood acute lymphoblastic leukemia and outcomes at a reference center in Latin America: Organomegaly at diagnosis is a significant clinical predictor. *Hematology*. 2018;23(1):1-9.
- 17.- Abdelmabood S, Fouda AE, Boujettif F, et al. Treatment outcomes of children with acute lymphoblastic leukemia in a middle-income developing country: high mortalities, early relapses, and poor survival. *J Pediatr(Rio J)*. 2020;96(1):108-116.
- 18.- Goto H. Childhood relapsed acute lymphoblastic leukemia: Biology and recent treatment progress. *Pediatr Int*. 2015;57(6):1059-66.
- 19.- Bhojwani D, Pui C-H. Relapsed acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet Oncol*. 2013;14(6):e207-17.
- 20.- Henze G, Stackelberg AV, Eckert C. ALL-REZ BFM – The consecutive trials for Children with relapsed acute lymphoblastic leukemia. *Klin Padiatr*. 2013;225(1):S73-8.
- 21.- Rivera GK, Zhou Y, Hancock ML, et al. Bone Marrow recurrence after initial intensive treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 2005;103(2):368-76.
- 22.- Ampatzidou M, Panagiotou JP, Paterakis G, et al. Childhood acute lymphoblastic leukemia: 12 years of experience, using a Berlin-Frankfurt-Münster approach, in a Greek center. *Leukemia and Lymphoma*. 2015;56(1):251-255.
- 23.- Kato M, Manabe A, Saito AM, et al. Outcome of pediatric acute lymphoblastic leukemia with very late relapse: a retrospective analysis by the Tokyo Children's Cancer Study Group (TCCSG). *Int J Hematol*. 2015;101(1):52-7.
- 24.- Lawson SE, Harrison G, Richards S, et al. The UK experience in treating relapsed childhood acute lymphoblastic leukaemia: A report on the medical research council UKALLR1 study. *Br J Haematol*. 2000;108(3):531-43.
- 25.- Sun W, Malvar J, Sposto R, et al. Outcome of children with multiply relapsed B-cell acute lymphoblastic leukemia: A therapeutic advances in childhood leukemia & lymphoma study. *Leukemia*. 2018;32(11):2316-25.
- 26.- Oskarsson T, Soderhall S, Arvidson J. Relapsed Childhood acute lymphoblastic leukemia in the Nordic Countries: Prognostic Factors, treatment, and outcome. *Haematologica*. 2016;101(1):68-76.
- 27.- Cario G, Leoni V, Conter V, et al. Relapses and treatment-related events contributed equally to poor prognosis in children with ABL-class fusion positive B-cell acute lymphoblastic leukemia treated according to AIEOP-BFM protocols. *Haematologica*. 2019;104:1-9.
- 28.- Freyer DR, Devidas M, La M, et al. Postrelapse survival in childhood acute lymphoblastic leukemia is independent of initial treatment intensity: a report from the Children's Oncology Group. *Blood*. 2011;117(11):3010-5.
- 29.- Kelly ME, Lu X, Devidas M, et al. Treatment of relapsed precursor-B Acute lymphoblastic leukemia with intensive chemotherapy: POG (Pediatric Oncology Group) Study 9411 (SIMAL 9). *J Pediatr Hematol Oncol*. 2013;35(7):509-13.
- 30.- Oskarsson T, Soderhall S, Arvidson J, et al. Treatment-related mortality in relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2018;65(4):1-10.

- 31.- Lobato-Mendizábal E, López-Martínez B, Ruíz-Arguellez GJ. A Critical review of the prognostic value of the nutritional status at the diagnosis in the outcome of therapy of children with acute lymphoblastic leukemia. *Rev Invest Clin*. 2003;55(1):31-5.
- 32.- Villasís-Keever MA, Arias-Gómez J, Escamilla-Nuñez A, et al. Meta-analysis of prognostic factors related to mortality in children with acute lymphoblastic leukemia. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2012;69(3):175-189.
- 33.- Escamilla-Santiago RA, Narro-Robles MC, Fajardo-Gutierrez MC, et al. Trends of cancer mortality in children and adolescents by level of marginalization in Mexico (1990-2009). *Salud Publica Mex*. 2012;54(6):587-94.
- 34.- Jabeen K, Ashraf MS, Iftikhar S, et al. The impact of socioeconomic factors on the outcome of childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL) treatment in a low/middle income country (LMIC). *J Pediatr Hematol Oncol*. 2016;38(8):587-596
- 35.- Rendón-Macías ME, Reyes-Zepeda NC, Villasís-Keever MA, et al. Global trend of survival in pediatric acute lymphoblastic leukemia: a review of the last four decades. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2012;69(3):153-163.
- 36.- Lehrnbecher T, Fisher BT, Phillips B, et al. Guideline for the antibacterial prophylaxis administration in pediatric cancer and hematopoietic stem cell transplantation. *CID*. 2020;71:226-236

**Anexo 1.- Hoja de recolección de datos del expediente clínico.**

**HOJA/FORMATO RECOLECCIÓN DE DATOS**

---

**PROTOCOLO:** Factores asociados a mortalidad en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica en recaída.

---

**CLASIFICACION**

Número de folio: \_\_\_\_\_

Defunción \_\_\_\_\_ Superviviente \_\_\_\_\_

---

**FICHA DE IDENTIFICACIÓN**

Iniciales: \_\_\_\_\_

Fecha de nacimiento: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ (dd/mm/aaaa)

Lugar de nacimiento: \_\_\_\_\_ ciudad/estado

Lugar de residencia \_\_\_\_\_ ciudad/estado

---

**CARACTERÍSTICAS DEL PACIENTE**

Edad ingreso actual: \_\_\_\_ años \_\_\_\_ meses. Sexo: masculino \_\_\_\_ femenino \_\_\_\_

Fecha de diagnóstico inicial de LLA: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Características del diagnóstico (riesgo, estudio molecular): \_\_\_\_\_

Fecha Primera remisión: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Fecha de diagnóstico de recaída: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Sitio de Recaída: SNC ( ) Medula ósea ( ) SNC + Medula ósea ( ) Otro: \_\_\_\_\_

Periodo libre de enfermedad: \_\_\_\_\_

Tratamiento de inducción a la remisión: \_\_\_\_\_

Fecha de inicio: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Fecha de terminación: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Tratamiento de Reinducción a la remisión: \_\_\_\_\_

Fecha de inicio: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_/ Fecha de terminación: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Logro segunda remisión: SI ( ) NO ( ) Fecha segunda remisión: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Inmunofenotipo por citometría de flujo: \_\_\_\_\_

Anomalías cromosómicas/genéticas/estudio molecular: \_\_\_\_\_

Presencia de sepsis ( ): localización de foco infeccioso \_\_\_\_\_ Tratamiento antimicrobiano y duración (días): \_\_\_\_\_

Aislamiento microbiológico: \_\_\_\_\_ Sin aislamiento: ( )

Estado nutricional al diagnóstico de recaída: \_\_\_\_\_

Peso: \_\_\_\_ (Kg) Estatura: \_\_\_\_ (m) IMC: \_\_\_\_ Percentila IMC: \_\_\_\_

En caso de ser defunción: Fecha de defunción: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Diagnóstico final que llevó a la muerte: \_\_\_\_\_

Tiempo desde diagnóstico de recaída a muerte (meses): \_\_\_\_\_

---