

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
CENTRO DE INVESTIGACION Y ESTUDIOS AVANZADS
EN CIENCIAS DE LA SALUD
DEPARTAMENTO DE ESTUDIOS AVANZADOS
COORDINACION DE LA ESPECIALIDAD EN PEDIATRIA
DEPARTAMENTO DE EVALUACION PROFESIONAL



“PRONÓSTICO DE SOBREVIDA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON
DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN RECAÍDA
TRATADOS EN EL HOSPITAL MATERNO INFANTIL ISSEMYM TOLUCA EN EL
PERÍODO DE ENERO DE 2012- DICIEMBRE DE 2018”.

HOSPITAL MATERNO INFANTIL DEL ISSEMYM.

T E S I S

PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA.

PRESENTA:

M.C. ARACELI ALDAMA GARCÍA.

DIRECTOR DE TESIS:

M. EN I.C. NORMA ARACELI LÓPEZ FACUNDO

“PRONÓSTICO DE SOBREVIVENCIA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON
DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN RECAÍDA
TRATADOS EN EL HOSPITAL MATERNO INFANTIL ISSEMYM TOLUCA EN EL
PERÍODO DE ENERO DE 2012- DICIEMBRE DE 2018”.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN. La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es el cáncer más frecuente en niños y el grupo de leucemias con recaída; es la principal causa de mortalidad asociada a cáncer infantil a nivel global. **OBJETIVO.** Conocer el pronóstico de sobrevida en pacientes pediátricos con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda en recaída tratados en el Hospital Materno Infantil ISSEMyM Toluca en el período de enero de 2011- diciembre de 2018. **METODOLOGÍA:** Estudio retrospectivo, con revisión de expedientes de pacientes con diagnóstico de LLA para determinar la sobrevida. Se evaluaron características clínicas y paraclínicas relacionadas al diagnóstico, tratamiento, pronóstico y factores relacionados. Se usó estadística descriptiva y se evaluó la sobrevida mediante el método de Kaplan y Meier. **RESULTADOS:** Se obtuvo que 25 de 139 pacientes tuvieron recaída, 46% hombres; de 8 ± 4.8 años, el 30% con comorbilidad, 70% de alto riesgo, 40% con organomegalia, el 35% del total fueron recaídas tempranas; 45% a médula ósea. La sobrevida global de 39.8% relacionada con el riesgo y organomegalia en el momento del diagnóstico inicial; el tipo de recaída 28% frente a 46% (23 meses) en recaída temprana versus tardía respectivamente y el riesgo de recaída 37% en riesgo alto frente a 50% (50 meses) en riesgo bajo, la respuesta a la inducción en la recaída se relacionó con una mejor supervivencia. **CONCLUSIONES:** Existe una alta tasa de recaída muy temprana del SNC y a médula ósea con una sobrevida baja de 5 años. La organomegalia es un predictor clínico significativo de recaída.

PALABRAS CLAVE: leucemia linfoblástica aguda, recaída, sobrevida.

ABSTRACT

INTRODUCTION. Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is the most common cancer in children and the group of relapsed leukemias; It is the main causes of mortality associated with childhood cancer globally. **OBJECTIVE** To know the factors that are related to relapse in pediatric ALL patients at the ISSEMyM Toluca Maternal and Child Hospital in the period from January 2011 to December 2018. **METHODOLOGY:** Retrospective study, with review of records of patients diagnosed with ALL for determine survival. Clinical and paraclinical characteristics related to diagnosis, treatment, prognosis, and related factors were evaluated. Descriptive statistics were used and survival was evaluated using the Kaplan Meier. **RESULTS:** It was found that 25 of 139 patients had a relapse, 46% men; 8 ± 4.8 years, 30% with comorbidity, 70% high risk, 40% with organomegaly. 35% of the total were early relapses; 45% to bone marrow. The overall survival of 39.8% related to risk and organomegaly at the time of initial diagnosis; the type of relapse 28% versus 46% (23 months) in early versus late relapse respectively and risk of relapse 37% in high risk versus 50% (50 months) in low risk, the response to induction in relapse is related to better survival. **CONCLUSIONS:** There is a high rate of very early CNS relapse and a bone marrow with a low survival of 5 years. Organomegaly is a significant clinical predictor of relapse.

KEY WORDS: acute lymphoblastic leukemia, relapse, survival

INDICE

ANTECEDENTES.....	1
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	10
JUSTIFICACIONES.....	11
OBJETIVOS	12
MÉTODO.....	13
OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.....	13
UNIVERSO DE TRABAJO.....	19
INSTRUMENTO DE INVESTIGACIÓN.....	20
DESARROLLO DE DEL PROYECTO.....	20
LÍMITE DE TIEMPO Y DE ESPACIO.....	21
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	21
DISEÑO DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	22
IMPLICACIONES ÉTICAS.....	22
ORGANIZACIÓN	23
PRESUPUESTO Y FINANCIAMIENTO	23
RESULTADOS.....	24
DISCUSIÓN.....	33
CONCLUSIONES.....	35
BIBLIOGRAFIA.....	37
ANEXOS	41

ANTECEDENTES.

INTRODUCCION

El cáncer infantil constituye un problema de salud para las sociedades modernas; la urbanización, estilos de vida y los avances tecnológicos han acelerado su génesis pero a la vez facilitado su reconocimiento.

La Organización Mundial de la Salud, estimó que la incidencia anual de cáncer en menores de 18 años en el mundo fue de 88 casos por millón de habitantes por región, las incidencias más altas se identificaron en Europa y América (139 y 126 casos por millón respectivamente). Las leucemias ocuparon el 1º lugar (31%), como causa de cáncer infantil, seguido por linfomas (15%), tumores del Sistema Nervioso Central (13%), renales (6%) y hepáticos (2%), en México se estima que existen anualmente entre 5 mil y 6 mil casos nuevos de cáncer en menores de 18 años¹. Entre los que destacan principalmente las leucemias que representan hasta el 52% del total de los casos.

La incidencia de leucemia linfoblástica aguda (LLA) en México es de 2 a 4 casos por 100,000 por año. La relación de casos de leucemias agudas en nuestro medio, entre linfocíticas y no linfocíticas es de 6:1 en favor de las linfocíticas.¹

En el Estado de México la incidencia de casos que han sido atendidos es para el Hospital Materno Infantil ISSEMyM el 23% y para el Hospital para el Niño IMIEM el 89.3%.¹

La leucemia linfoblástica aguda es una enfermedad que se caracteriza por una proliferación desordenada de células inmaduras de la línea linfoide (blastos) que surgen de la célula madre en la médula ósea.²

La sobrevida que se define como la continuación de la vida, bajo condiciones adversas en los menores con cáncer que inician un período (a partir del diagnóstico) y que sobreviven al final del período en el último registró en el expediente.²

La sobrevida libre de enfermedad definida como el período comprendido después del tratamiento exitoso en la cual no hay aparición de síntomas o efectos de enfermedad.³

La sobrevida en países desarrollados se ha observado que en niños con diagnóstico de leucemia no es exactamente igual entre su población con mayores y menores recursos, se estima una cifra entre 60 y 75% a tres años del tratamiento⁴. En regiones desarrolladas incluyendo Norteamérica, el Este de Europa, Australia, Nueva Zelanda y Japón la sobrevida después de 5 años es mayor a 90% y el rango de sobrevida libre de enfermedad es del 85%.⁵

Tomemos en cuenta que la supervivencia global no debe considerarse el indicador de curación, sino la supervivencia libre de enfermedad. La supervivencia global se podría subestimar debido a pérdidas por seguimientos incompletos.⁵ Es muy posible que los pacientes perdidos hayan tenido recaídas, o incluso fallecido cuando se les atendía en otros sitios.⁶

En países desarrollados, se han reportado sobrevidas libres de enfermedad a cinco años mayores a 90%, lo cual se debe, en parte, a la incorporación de servicios y tecnologías que forman parte de la estructura en el proceso de atención de estos pacientes.⁷

La tasa de supervivencia a 5 años para los niños con leucemia linfoblástica aguda ha aumentado significativamente con el pasar del tiempo y en general ahora es aproximadamente hasta un 90%. En general, los niños de grupos de menor riesgo tienen un mejor pronóstico que los de los grupos de mayor riesgo.⁴

La sobrevida estimada en México es del 56% del diagnóstico para todos los tipos de cáncer y la mortalidad es de 5.1/ 100, 000 menores de 18 años.¹

En las últimas décadas, gracias a un mejor conocimiento de la biología celular, patogénesis y al desarrollo de nuevos esquemas terapéuticos, hemos asistido a un significativo progreso en la probabilidad de sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global a largo plazo, sin embargo, este beneficio se observa particularmente en el grupo pediátrico poco mayor al 70% en comparación de la población adulta la cual se ha estimado dentro del 30 al 40%.⁸

La supervivencia de remisión de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda se ha incrementado, esto se debe a los avances en los factores pronósticos que permiten orientar a los protocolos de tratamiento adaptados al riesgo de cada individuo.⁹

En el Hospital Infantil del Estado de Sonora realizó un estudio de tipo transversal en el cual se evaluó la supervivencia de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda que reciben tratamiento con protocolo de riesgo intermedio, con una muestra de 20 pacientes en un período de 3 años. Con los siguientes criterios: aspirado de médula con 25% de blastos, edad entre 1 y 2 años y de 6 a 9 años, buena respuesta al día 7 de esteroides, Índice de DNA de 1 y menor de 1.16, glóbulos blancos al diagnóstico de > de 20.000 pero < 50.000, enfermedad mínima residual <1% a la semana 5 de tratamiento, cariotipo normal. La supervivencia libre de enfermedad a 3.5 años por Kaplan Meier fue de 50%, y se estimó una supervivencia alrededor de 70%, siendo los pacientes catalogados como riesgo intermedio de acuerdo al resultado de enfermedad mínima residual son aquellos con 0.01%- 0.99% de acuerdo al grupo de St. Jude con una supervivencia global de 98% un 50% de supervivencia libre de enfermedad a 3.5 años.

La principal causa de muerte en leucemia linfoblástica aguda es la progresión de la enfermedad secundario a recaída que no responde a tratamiento y a la toxicidad relacionada al tratamiento de esta última que siempre es de mayor intensidad que su manejo inicial.

Los criterios pronósticos al diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda son la base para iniciar tratamiento oncológico y se subclasifican en bajo, alto o muy alto riesgo de acuerdo a características clínicas, inmunológicas, citogenéticas y de respuesta al tratamiento de cada paciente y que predisponen al paciente a un mayor o menor riesgo de recaída.⁸

El tratamiento de leucemia linfoblástica aguda se divide en diversas etapas: inducción de la remisión, tratamiento post remisión o consolidación y terapia de mantenimiento o continuación.¹⁰ Teniendo en cuenta que la leucemia linfoblástica aguda es curable en 80% de los niños, el desafío sigue siendo tratar de evitar recaídas y el tratamiento recidivante.¹¹

Factores relacionados a recaída.

Las siguientes características, considerados como factores de riesgo relevantes ya que se ha demostrado que condicionan mayor riesgo de recaída como lo son: linaje de inmunofenotipos B o T, enfermedad extramedular negativa, edad entre 1 y 2 años, leucocitos > 25.000 leucocitos al diagnóstico, buena respuesta a la prednisona al día 8 en frotis de sangre periférica, cariotipo normal diploide la enfermedad mínima residual <1%.⁸

Recaída en leucemia linfoblástica aguda.

Es definida como la reaparición de datos clínicos y paraclínicos de enfermedad en un paciente con diagnóstico previo de leucemia que había presentado remisión completa de la enfermedad.⁵

Aproximadamente el 20% de los pacientes con leucemia linfoblástica presentan recaídas.⁴ Representando la causa más común de fracaso al tratamiento.¹⁰

Los niños con recaídas tardías tienen mejor pronóstico que aquellos que presentan recaídas tempranas.¹¹

Los pacientes con leucemia linfoblástica aguda con recaída requieren de terapia de reinducción agresiva e intensificación, a menudo con agentes no administrados en el protocolo de tratamiento original.¹²

Incidencia de recaída

En países desarrollados 20% en los primeros 5 años y relacionada a los factores de riesgos descritos previamente. La mortalidad relacionada a la recaída en pacientes con leucemia linfoblástica aguda se ha reportado en 50 al 70% y se ha asociado a un incremento en la toxicidad de tratamiento así como una respuesta incompleta a los mismos.⁵

Sigue siendo la segunda causa más común de muerte relacionada con el cáncer en niños. La gran mayoría ocurren dentro de los 2.5 años posteriores al diagnóstico.¹² La probabilidad de curación en niños con recaída de leucemia linfoblástica aguda es alrededor de 25%.¹³

Clasificación de recaída.

En la actualidad, los pacientes con leucemia linfoblástica aguda en recaída están asignados a diferentes grupos de riesgo basados en el inmunofenotipo, el tiempo desde el diagnóstico primario hasta la recaída, la anatomía, y el sitio de recaída.

El tiempo desde el diagnóstico hasta la recaída es el más fuerte por lo que se divide de la siguiente manera.¹⁴

- **Temprana:** durante los primeros 18 meses de tratamiento.¹⁵
- **Tardía** posterior a 18 meses de tratamiento.¹⁵

SITIO DE RECAÍDA.

Recaída aislada a medula ósea: medula ósea con > 5% de linfoblastos evidente por citomorfología en un paciente con historia de leucemia linfoblástica aguda que haya tenido evidencia de remisión en algún momento previo, se considera aislada cuando no hay involucro del sistema nervioso central o testicular concomitante.

Recaída a sistema nervioso central: estudio de líquido cefalorraquídeo con evidencia por citomorfología evidente de linfoblastos; o signos clínicos de leucemia en sistema nervioso central: parálisis facial, afectación ocular de origen central o síndromes hipotalámicos.

Recaída aislada testicular: cualquier alteración morfológica propia del testículo no asociada al desarrollo normal, principalmente crecimiento indoloro, unilateral al descartar etiologías agudas infecciosas o inflamatorias, se realiza una biopsia que es el criterio necesario para definir una recaída testicular. Cuando además de la alteración clínica no inflamatoria testicular, se cumplan con la definición de recaída a medula ósea se tratara de una recaída mixta, en todos aquellos casos en los que la medula ósea se trata de una recaída mixta, en todos aquellos casos en los que la medula ósea no esté involucrada pero se cumpla con el criterio de recaída testicular se trata de una recaída aislada testicular.

En niños con leucemia comprobada en los sitios extramedulares, una recaída combinada fue diagnosticada con afectación medular de linfoblastos al 5%.

En consecuencia, recaídas extramedulares aisladas fueron aquellas con manifestación extramedular clínicamente manifiesta de leucemia. La recaída del sistema nervioso central se diagnosticó en caso de al menos cinco leucocitos por microlitro y la presencia de linfoblastos.¹⁶

La mayoría de las recaídas se producen durante el tratamiento o dentro de los dos primeros años después de la finalización del mismo, aunque se han reportado recaídas después de 10 años.¹⁷

La mayor parte de las recaídas se producen en la médula ósea, ya sea en forma aislada o combinada con la participación de otro sitio, más frecuentemente en SNC o testículos, siendo raras en otros sitios extra medulares.¹⁸

La leucemia linfoblástica aguda en recaída puede representar la consecuencia de una proliferación clonal de una célula que no fue eliminada con el tratamiento, por lo tanto se trata de un clon resistente.¹³ En las leucemias en recaída que recurren tempranamente, el clon recidivante ya se encontraba presente en la leucemia inicial con un menor número de copias, lo que indica la selección de un clon preexistente resistente a la terapia administrada.¹⁹

Por el contrario, en las recaídas tardías, puede conjeturarse que el origen es el desarrollo de una segunda leucemia a partir de una alteración premaligna.

Estratificación de riesgo en pacientes con diagnóstico de recaída.

Una vez que al paciente se le realiza el diagnóstico de recaída de acuerdo al tiempo y sitio de recaída el paciente debe ser reclasificado en alto o bajo riesgo.²⁰

Un análisis multivariado de 1391 pacientes demostró que la edad mayor a 10 años, la presencia de enfermedad del sistema nervioso central en el momento del diagnóstico, el sexo masculino y enfermedad de células T se asociaron con tasas de supervivencia más bajas en pacientes pediátricos con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda en recaída.¹²

Los pacientes que recaen mientras reciben quimioterapia de inducción o consolidación generalmente responden mal a la quimioterapia adicional después de la reinducción, estos pacientes a menudo considerados para la trasplante de células progenitoras.²¹

Podemos clasificar a estos pacientes para su estratificación de riesgo de la siguiente manera:

- **Alto riesgo:** paciente con leucemia linfoblástica aguda con asignación al diagnóstico de esta última, recaída temprana (18 meses) y recaída a medula ósea asilada o mixta.
- **Riesgo bajo:** paciente con leucemia linfoblástica aguda de riesgo habitual con recaída aislada a sistema nervioso central o a testículo o bien recaída tardía (después de 18 meses) con asignación de riesgo habitual.

Los pacientes con enfermedad de alto riesgo tuvieron una tasa de supervivencia más baja que aquellos con enfermedad de bajo riesgo.²² La tasa de supervivencia más baja se registró en pacientes con enfermedad de alto riesgo que recayeron antes de los 18 meses posteriores al diagnóstico lo que corresponde a un 15%.¹

Tratamiento de recaída.

Una vez clasificado el paciente debe iniciar un nuevo tratamiento con el objetivo de lograr una segunda remisión (o control total de la enfermedad y mantenerla por el mayor tiempo posible), la selección de fármacos para el tratamiento de estos pacientes se realiza al tipo de recaída al sitio de recaída al momento en que sucede así como a la condición clínica del paciente considerando principalmente comorbilidades y dosis acumulada de quimioterapia previa.

Los pacientes fueron subcategorizados por sitio de recaída y tiempo de recaída desde el diagnóstico inicial. El tiempo de recaída sigue siendo el más fuerte predictor de supervivencia.²³

El esquema terapéutico en recaída suele ser mucho más intenso que el inicial en pacientes con alta tasas de toxicidad y condiciona a altas tasas de mortalidad.²⁴

En recaída a sistema nervioso central y testicular se administra radioterapia y quimioterapia sistémica, otros fármacos utilizados anticuerpos monoclonales de acuerdo a inmunofenotipo rituximab. Pacientes con recaída a medula ósea deben consolidar el nuevo tratamiento una vez que alcanza la remisión completa con trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Los pacientes que recaen en forma temprana y con compromiso medular tienen una sobrevida cercana al 0% a 5 años sin trasplante de células progenitoras.²⁵ Por lo que la indicación de trasplante de células progenitoras en recaídas de alto riesgo es una indicación mandataria, sea éste de un donador relacionado o no relacionado.¹⁷

Trasplante hematopoyético de células madre.

El trasplante alogénico histocompatible ofrece ventajas en recaídas tempranas y la supervivencia a largo plazo en la leucemia linfoblástica aguda infantil ahora es 85-90%.²⁶

Considerando que la sobrevida de los niños no trasplantados en segunda remisión con recaída temprana es cercana a 0%, la de los niños con segundas y terceras remisiones fue de 34% y 22%.²⁷

En el Hospital Materno Infantil ISSEMyM en 2012 se reportó una tasa de recaída del 30% de un total de 161 pacientes. Y los factores relacionados con presencia de recaída fueron obesidad, estratificación de riesgo alto y presencia de múltiples retardos por toxicidad.²⁸

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cáncer es una prioridad para la salud de los niños y adolescentes a nivel global, representa la primera causa no accidental de mortalidad, se estima que anualmente en el mundo se diagnóstica 175, 000 nuevos casos de cáncer infantil. 3 de cada 10 niños presentan recaída y en este grupo la mortalidad es de 50 al 70% y por lo tanto los tratamientos actuales están dirigidos a disminuir la tasa de recaída y la toxicidad.

El Hospital Materno Infantil es un centro de referencia institucional para pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda, donde se reciben aproximadamente 30 casos nuevos al año y la tasa estimada de recaída es del 30%.

Estos resultados de tratamiento están relacionados con los factores inherentes al paciente a la enfermedad y al tratamiento así como de las condiciones en las que el paciente es tratado, el principal factor relacionado con la sobrevida global es la presencia de recaída.

El estudio de las recaídas y de los factores relacionados con la misma contribuye a un mejor conocimiento del tratamiento y la evolución de la enfermedad y permiten diseñar estrategias terapéuticas que pueden contribuir a mejorar los resultados del tratamiento inicial así como el tratamiento de la recaída, por tal motivo.

El siguiente proyecto pretende dar respuesta a la siguiente pregunta:

¿Cuál es el pronóstico de sobrevida en pacientes pediátricos con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda en recaída tratados en el Hospital Materno Infantil ISSEMyM Toluca en el período de Enero de 2012- Diciembre de 2018?

JUSTIFICACIONES

CIENTÍFICA Y ACADÉMICA

Conocer la tasa actual de recaída, las características y pronóstico de supervivencia de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda en recaída, nos permita diseñar estrategias terapéuticas dirigidas a mejorar los resultados en estos pacientes.

JUSTIFICACIÓN POLITICO-ADMINISTRATIVA

Al conocer las características y factores de riesgos en las recaídas de los pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda nos permitirá identificar puntualmente cuales pudieran ser modificables y así mismo diseñar estrategias específicas para optimizar recursos y por ende la calidad de vida y de los servicios de salud.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Conocer el pronóstico de sobrevida en pacientes pediátricos con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda en recaída tratados en el Hospital Materno Infantil ISSEMyM Toluca en el período de enero de 2011- diciembre de 2018.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

1. Describir las características clínicas y paraclínicas en pacientes con recaída al momento del diagnóstico.
2. Cifrar el número de pacientes pediátricos con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda y cuántos de ellos con y sin recaída
3. Conocer las características de recaída, el tipo de recaída, sitio de recaída y la clasificación pronostica de riesgo en pacientes con recaída.
4. Identificar el pronóstico de sobrevida con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda en recaída y los factores relacionados con la misma.

MÉTODO.

Diseño: Retrospectivo, transversal, descriptivo y observacional

OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.

1) VARIABLES DEPENDIENTES

- Recaída.
- Pronóstico.

2) VARIABLES INDEPENDIENTES

A) Inherentes al paciente.

1. Género.
2. Edad al diagnóstico y al momento de la recaída.
3. Comorbilidades al diagnóstico y al momento de la recaída (desnutrición, obesidad, cardiopatía, etc.).

B) Inherentes a la enfermedad al diagnóstico.

1. Estratificación de riesgo al diagnóstico inicial.
2. Enfermedad extramedular al momento del diagnóstico (SNC, testículo, masa mediastinal, hepatoesplenomegalia, piel).
3. Cuenta leucocitaria al diagnóstico inicial.
4. Punción lumbar diagnóstica (negativo, positivo o traumático).
5. Inmunofenotipo (B o T).
6. Cariotipo (normal, cromosomopatías).
7. Estudio molecular (buen pronóstico y mal pronóstico).
8. Tratamiento previo (previo al diagnóstico).
9. Respuesta a esteroide al día 8.
10. Enfermedad mínima residual al final de la inducción.
11. Tipo de protocolo de tratamiento.
12. Remisión de la enfermedad a la inducción.

C) Inherentes a la recaída.

1. Tipo y sitio de recaída.
2. Estratificación de riesgo de recaída.
3. Toxicidad relacionada a tratamiento.

D) Inherentes al pronóstico en recaída.

- 1.- Muerte.
- 2.- Remisión.
- 3.- Sobrevida global de recaída.
- 4.- Sobrevida libre de enfermedad.

Inherentes al tratamiento de la recaída

- 1.- Protocolo de quimioterapia.
- 2.- Causa de defunción.

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN
Recaída.	Reaparición de datos clínicos y paraclínicos de enfermedad en un paciente con diagnóstico.	Presencia de enfermedad detectable clínica o paraclínicamente.	Cualitativa	Nominal dicotómica
Pronóstico.	Predicción de la evolución de un proceso o de un hecho futuro a partir de criterios lógicos o científicos.	Se asignará regular, malo y peor.	Cualitativa	Ordinal
Género.	Diferenciación fenotípica de un individuo	Se consignará masculino y/o femenino	Cualitativa	Nominal dicotómica
Edad.	Cantidad de años, meses y días cumplidos desde el nacimiento hasta la fecha actual del estudio	Se consignará la edad en años al momento del diagnóstico.	Cuantitativa de razón Discreta	Escalar
Estratificació	Se consignará la	Riesgo alto.	Cualitativa	Ordinal

n de riesgo.	clasificación de riesgo de recaída de acuerdo a st jude.	Riesgo estándar. Riesgo bajo.		
Enfermedad extramedular al momento de diagnóstico.	Presencia de células leucémicas que se encuentran en una parte del cuerpo (líquido cefalorraquídeo o en los testículos), además de detectarse en la médula ósea.	La presencia de linfocitos de células en órganos extramedulares por patología o citometría de flujo.	Cualitativa	Ordinal
cuenta leucocitaria al diagnóstico	Células sanguíneas cuyo papel fisiológico principal es su intervención en las reacciones inmunológicas.	Se utiliza un conteo de 50,000 células por mm ³ como umbral operacional entre un mejor o peor pronóstico	Cuantitativa de razón continua	Escalar
Punción lumbar diagnóstica.	procedimiento en donde se obtiene lcr con fines diagnósticos y terapéuticos	Presencia de más de 5 eritrocitos en el citocentrifugado del lcr al diagnóstico -no -si	Cualitativa	Nominal dicotómica
Inmunofenotipo	Estudio de laboratorio que se realiza a través de citometría de flujo y que reporta características antigénicas del linfocito t o b.	Celular: - t - b	Cualitativa	Nominal dicotómica
Cariotipo	Estudio de los cromosomas realizado en blastos de la médula ósea en el cual se pueden	Normal: sin anomalías en los cromosomas Anormal: presencia de anomalías ya sea en el	Cualitativa	Nominal dicotómica

	encontrar alteraciones numéricas y/o alteraciones estructurales de los mismos.	número y desplazamientos de los cromosomas o polimorfismos genéticos.		
Estudio molecular	Presencia de genes de fusión relacionados con el pronóstico.	Se consignará: <ul style="list-style-type: none"> • tel/alm • bcr/abl • traslocación 8/21 • 8/14 • 	Cualitativo	Nominal politómica
Tratamiento previo	Conjunto de medios previos para obtener efecto sobre paciente.	Manejo usado al diagnóstico inicial previo a la recaída	Cualitativa	Nominal politómica
Respuesta al esteroide día 8	Los pacientes con una reducción rápida de células leucémicas a menos de 5% en su médula ósea en un plazo de 8 días después de iniciarse una quimioterapia.	No: presencia de blastos en frotis de sangre periférica. Si: ausencia de blastos en frotis de sangre periférica.	Cualitativa	Nominal dicotómica
Enfermedad mínima residual	Evaluación morfológica de la leucemia residual en la sangre o la médula ósea	Límite de 5% de blastos en la médula ósea (detectados por microscopía óptica) para determinar el estado de la remisión	Cualitativa	Nominal politómica
Tipo de protocolo	Esquema terapéutico administrado durante todo el tratamiento de la	consignara el esquema utilizado como:	Cualitativa	Nominal dicotómica

	enfermedad antes de la recaída	- st jude xv a y b xiii modificado xv (actual)		
Remisión de la enfermedad a la inducción.	No hay evidencia de signos y síntomas o paraclínicos de presencia de blastos.	Límite de 5% de blastos en la médula ósea (detectados por microscopía óptica) para determinar el estado de la remisión	Cualitativa	Nominal politómica
Sitio de recaída	Órgano o sitio con presencia de células linfoides.	Médula ósea aislada, SNC, testículo, extramedular y mixta.	Cualitativa	Nominal politómica
Tipo de recaída	Límite de 5% de blastos en la médula ósea (detectados por microscopía óptica) para determinar el estado de la remisión	Temprana Tardía	Cualitativa	Nominal dicotómica
estratificación de riesgo de recaída	se consignara la clasificación de riesgo de recaída	riesgo alto riesgo bajo	Cualitativa	Nominal dicotómica
Muerte.	Evento resultante de la incapacidad orgánica de sostener la vida.	Sí. no.	Cualitativa	Nominal dicotómica
Remisión.	Ausencia de evidencia de leucemia después del tratamiento.	Ausencia clínica y paraclínica en médula ósea o en líquido cefalorraquídeo.	Cualitativa	Nominal politómica
Sobrevida global de recaída.	Entre la fecha de diagnóstico y fecha de último registro en expediente clínico.	Meses	Cualitativa	Ordinal

Sobrevida libre de enfermedad.	Tiempo de sobrevida entre el diagnóstico y fecha de recaída	Meses	Cualitativa	Ordinal
Causa de defunción.	Aquella enfermedad, estado morbosos o lesión que produce la defunción.	La causa directa de la muerte consignada en el expediente clínico.	Cualitativa	Nominal politómica

UNIVERSO DE TRABAJO.

Expedientes clínicos de pacientes pediátricos con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda del Hospital Materno Infantil del ISSEMyM, en el período de Enero 2012 a Diciembre de 2018, que cumplan con los criterios de selección.

Tamaño de la muestra.

Se consideraron todos los pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda en el período comprendido de estudio de Enero 2011 a Diciembre de 2018.

Tipo de muestreo

No probabilístico de casos consecutivos.

Criterios de inclusión.

1. Expedientes de pacientes pediátricos con diagnóstico de leucemia Linfoblástica aguda del Hospital Materno Infantil ISSEMyM Toluca del período 2012 a 2018.

Criterios de no inclusión

1. EXPEDIENTES DE Pacientes con diagnóstico y tratamiento previo para leucemia linfoblástica aguda en otros hospitales.

METODOLOGÍA

INSTRUMENTO DE INVESTIGACIÓN.

Se utilizó hoja de recolección de datos diseñada para el estudio. Que se muestra en el anexo 1.

DESARROLLO DE DEL PROYECTO

1. Una vez aceptado el protocolo de investigación por el Comité de Investigación y Ética en Investigación, se procedió a revisar y registrar los casos nuevos del servicio de oncología del Hospital Materno Infantil.
2. Se solicitó al archivo clínico los expedientes de los pacientes.
3. Y se evaluaron las variables de estudio.
4. Se obtuvieron los datos necesarios para consignarlos en la hoja de recolección diseñada específicamente para ello.
5. La información recabada se incluyó en una base de datos creada para este proyecto; la base de datos fue analizada con el software SPSS versión número 22, para la presentación de resultados, conclusiones y discusión de los datos obtenidos.

LÍMITE DE TIEMPO Y DE ESPACIO.

Servicio de Oncología pediátrica y archivo clínico del Hospital Materno Infantil ISSEMyM Toluca.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDAD	2019			2020							
	OCT	NOV	DIC	ENE	FEB	MAR	ABR	MAY	JUN	JUL	AGO
REALIZACION DEL PROTOCOLO	X										
AUTORIZACION DEL PROTOCOLO	X										
RECOLECCION DE DATOS	X	X									
ANALISIS DE RESULTADOS			X	X	X						
ELABORACIÓN DE TESIS Y CORRECCION DE REVISORES						X	X	X	X	X	
PRESENTACION DE TRABAJO FINAL											X

DISEÑO DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

- ✓ Se elaboró una base de datos en Excel y se analizaron los datos con el programa SPSS versión 22.
- ✓ Estadística Descriptiva:

A las variables cuantitativas se les aplicó medidas de tendencia central y dispersión como la media y su correspondiente desviación estándar, así mismo se calculó el IC para la media con el 95% de confianza, obteniendo su límite inferior y superior. Además de obtener el valor mínimo y máximo.

Y a las variables cualitativas se obtuvo su frecuencia absoluta y relativa.

- ✓ Estadística Inferencial

Se utilizó para calcular la sobrevida, utilizando el método de Kaplan y Meier con la prueba de Long Rank para evaluar el peso de las variables que influyen en el pronóstico de recaída y de sobrevida, con un valor de significancia estadística de $p < 0.05$

IMPLICACIONES ÉTICAS

- Se Utilizó el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación de México (Julio de 1984) y para la Seguridad de Investigación en el que menciona los siguientes artículos:
- Capítulo 1: Art. 13°, 14°, 15°, 17°, 18° y 20°. ▪ NOM 004-SSA-3 2012 del Expediente Clínico. ▪ El Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS) en colaboración con la Organización Mundial de la Salud (OMS), en 1993, Ginebra, Suiza.
- Estudio de cohorte retrospectiva que no representa ningún riesgo al paciente y se mantendrá confidencialidad de los datos.

- Se solicitará aprobación del subcomité de investigación y ética en Investigación del Hospital Materno Infantil del ISSEMyM.
- Los resultados de la investigación se darán a conocer al comité de ética y a la comunidad médica.

ORGANIZACIÓN

Tesista: MC. Araceli Aldama García.

Director de tesis: M. en I. C. Norma Araceli López Facundo.

PRESUPUESTO Y FINANCIAMIENTO

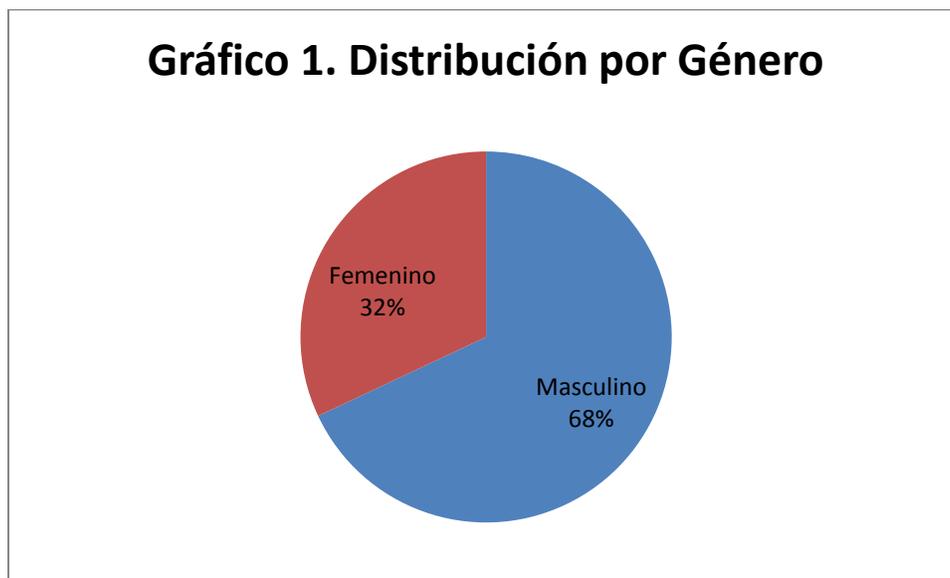
Los gastos de papelería fueron cubiertos por el Tesista.

RESULTADOS.

Se revisaron 139 expedientes clínicos de los pacientes del servicio de Oncología del Hospital Materno Infantil ISSEMyM con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda en recaída entre enero de 2011 y diciembre de 2018. Fueron incluidos 22 y no incluidos 117 por no encontrarse en recaída.

La edad media de los pacientes estudiados fue de 8 ± 4.8 años; con un mínimo de 1.2 años y máximo de 17 años.

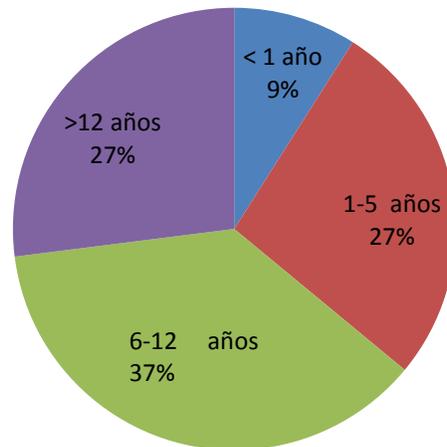
El género más frecuente corresponde al masculino con 68%, ver gráfico 1.



Fuente: archivo clínico del Hospital Materno Infantil Toluca ISSEMyM.

Así mismo la distribución por grupo etéreo más frecuente corresponde al grupo escolar de 6 a 12 años con 37%. Ver gráfico 2.

Gráfico 2. Distribución por grupo etario



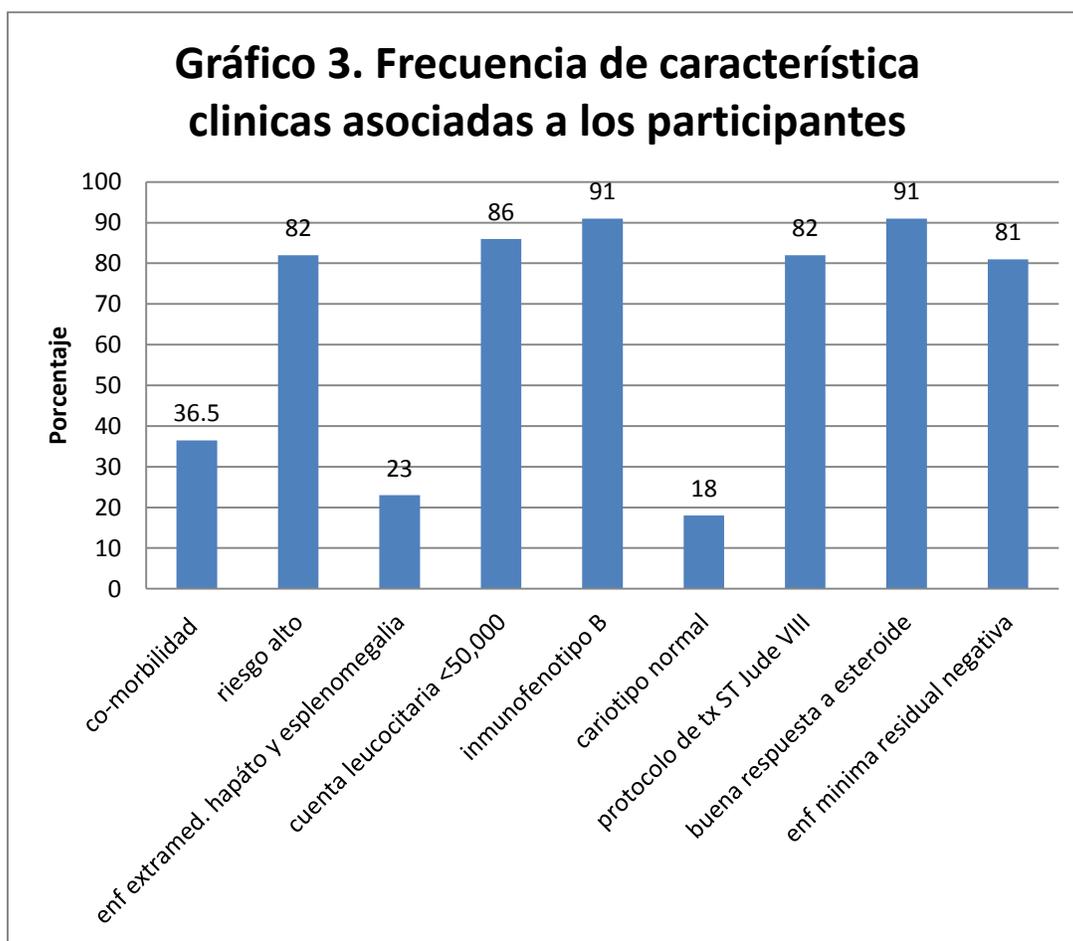
Fuente: archivo clínico del Hospital Materno Infantil Toluca ISSEMyM.

Las características clínicas de los pacientes pediátricos con diagnóstico de LLA en recaída estudiadas fueron: la comorbilidad asociada en la cual se encontró que solo 8 pacientes (36.4%) tenían alguna, correspondiendo la más frecuente a el síndrome metabólico en 3 casos (14%), seguida de obesidad en 2 casos (9%) y el resto con 1 caso cada con Insuficiencia renal aguda, síndrome de Down y otras.

Las características inherentes a la enfermedad son en primer término la estratificación del riesgo al momento del primer diagnóstico de leucemia de los pacientes correspondió a la clase de riesgo alto en 18 casos (82%) y los 4 restantes, dos a muy alto y dos a estándar (9% c/u); la enfermedad extramedular fue detectada en 8 casos de esta la más común fue hepáto/esplenomegalia 5 casos (23%) seguida de SNC, piel y mediastino con un caso en cada uno; respecto a la cuenta leucocitaria al diagnóstico 19 casos (86%) tenían <50,000; un caso (4.5%) entre 50,000 y 100,000 y dos casos (9%) más de 100,000; el inmunofenotipo al diagnóstico más común correspondió al tipo "B" en 20 casos (91%), seguido del tipo "T" en los dos casos restantes (9%); con cariotipo normal en 12 casos (64%) y anormal en 8 casos, dos más se desconoce por abandono de

seguimiento y tratamiento; con cariotipo anormal el más frecuente correspondió a hipodiploidía en 4 casos (18%); y el resto hiperdiploidía, monosomía, traslocación y otra con un caso de cada uno.

El protocolo de tratamiento al diagnóstico fue St. Jude XIII en 18 casos (82%), seguido de St. Jude XV en dos casos, los dos restantes se desconoce ya que no se cuenta con protocolos establecidos en nuestra unidad; en general tuvieron buena respuesta al esteroide inicial en 20 casos (91%) y los 2 restantes (9%) fue mala y por último con enfermedad mínima residual al final de la inducción resulto negativa en 18 casos (81%); y en 4 casos (9%) positiva. Ver Gráfico 3.

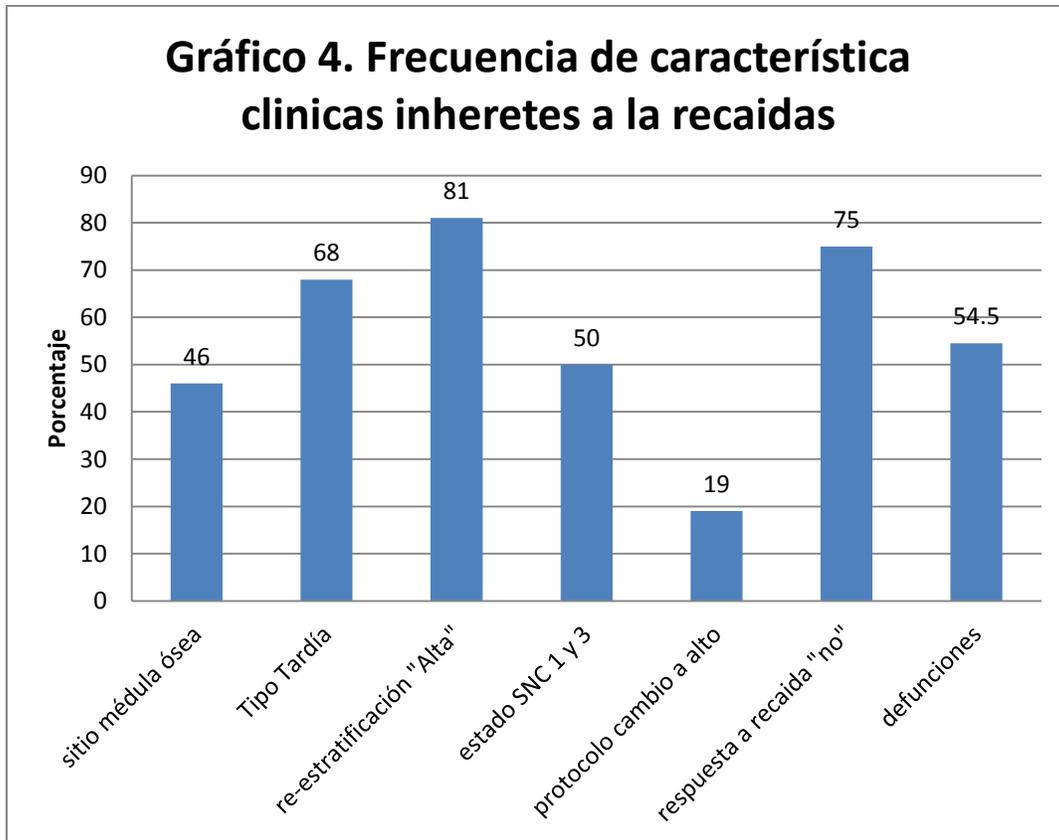


Fuente: archivo clínico del Hospital Materno Infantil Toluca ISSEMyM.

En lo que respecta al diagnóstico y características inherentes a la recaída, el sitio de recaída más común correspondió a la médula ósea en 10 casos (46%), seguida de SNC en 7 casos (32%), en sitios mixtos 3 casos (14%) y dos casos (9%) en testículo; de estos el tipo de recaída fue tardía en 15 casos (46%) y de manera temprana en los 7 casos restantes (32%); la re-estratificación de riesgo al momento de la recaída continuó siendo alto en 18 casos (81%) y solo 4 casos (19%) de ellos fue bajo; y el estado del SNC tipo 1 (negativo a la presencia de blastos en LCR) y 3 (con 5 GB/MI o más en LCR) en 50% cada uno.

El tratamiento de los pacientes con recaída fue con diversos protocolos ya que en la unidad médica de estudio no se encuentra estandarizado, por lo cual el más frecuente fue cambio de protocolo de riesgo alto a uno de muy alto riesgo en 4 casos (19%), y se usaron diferentes esquemas como BFM 90 en 3 casos (14%), y POG en 3 casos (14%), HyperCVAD en 2 casos (9%), RMA en un caso (4.5%), y otros en 7 casos (32%).

Se valoró la respuesta del paciente en recaída al fin de la reinducción, la cual se consideró adecuada si se lograba mantener un conteo de células neoplásicas menores al 1%, dando como resultado que los pacientes con “no recaídas” fueron 13 casos (75%), aunque en 7 casos (35%) si la presentaron; y por último las causas de defunción, fueron 12 eventos correspondiendo al 54.5% del total, siendo la causa más común la progresión de la enfermedad. Ver gráfico 4.



Fuente: Archivo clínico del Hospital Materno Infantil Toluca ISSEMyM.

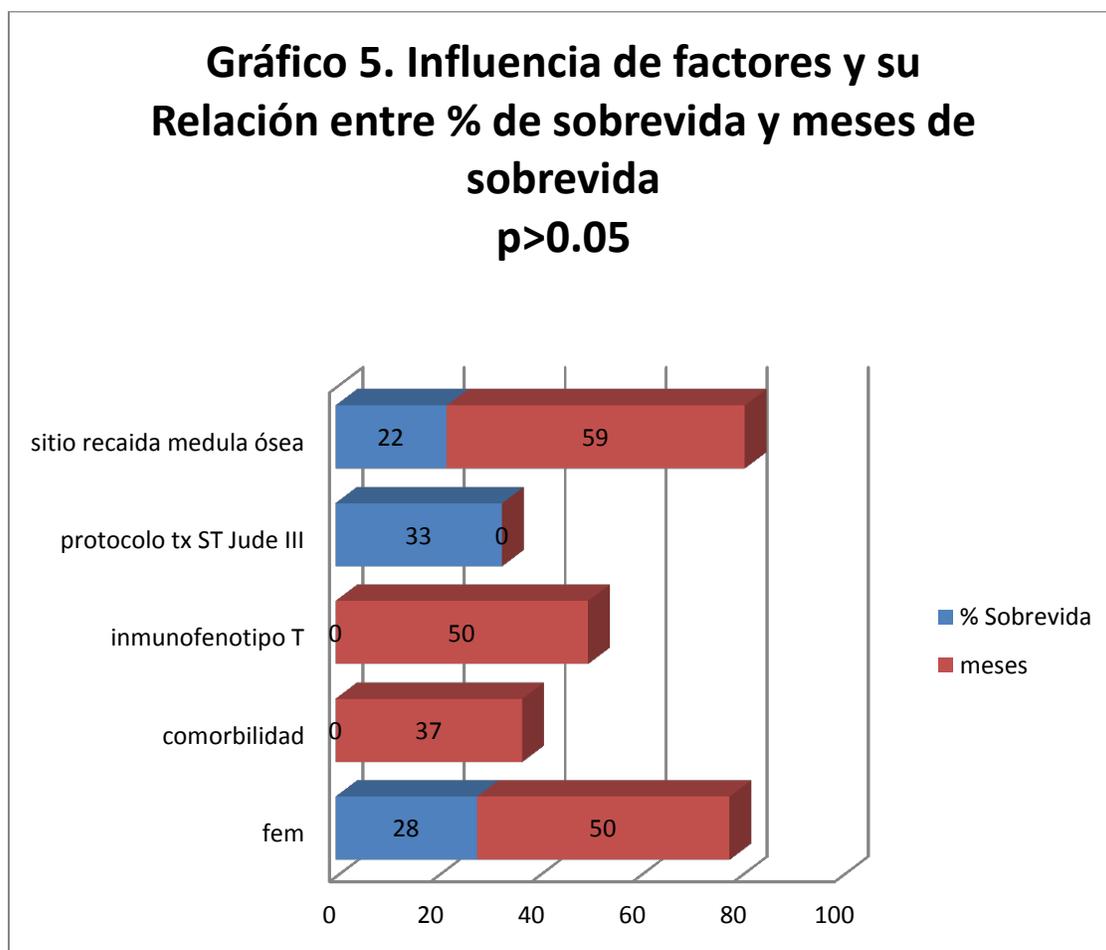
Sobrevida.

Al realizar el análisis de sobrevida de los pacientes mediante el método Kaplan y Meier se obtuvo una sobrevida global de recaída estimada de 39.8% a 59 meses (IC 95% 42 a 76 meses).

Los factores evaluados encontrados que influyeron en la sobrevida de los pacientes en la muestra sin encontrar significancia estadística fueron los siguientes: Los pacientes con recaída registraron sobrevida más baja en el género femenino con 28% de sobrevida a 50 meses (IC 95% 24 a 76), en contraste al masculino que fue en el 50% a 66 meses (IC 95% 45 a 87); la presencia comorbilidades con una sobrevida del 0% a 37 meses (IC 95% 0 a 76 meses) en contraste de los que no tienen comorbilidad en el 50% a 65 meses (IC95% 46-83).

Otros factores evaluados fueron el inmunofenotipo el cual correspondió al asociado con menor sobre vida al tipo “T” con 0% a 50 meses (IC 95% = 0 a 65) en contraparte al tipo “B” con sobrevida del 44% a 66 meses (IC 95% de 46 a 81)

El protocolo de tratamiento utilizado con menor éxito fue St Jude XIII con 33% de sobrevida en 0 meses (IC 95% 0 meses) a diferencia del protocolo Jude XV con el 100% de sobrevida a 110 meses (IC 95% 100-120), en este grupo el sitio de recaída mixto con sobrevida más baja en 33.3% en 49 meses (IC 95% 20 a 70), seguido de SNC en 66.7% en 52 meses (IC95% 39 a 74) y medula ósea en 22% en 59 meses (IC 95% 38 a 79) y por último con la sobrevida más alta en testículos en el 50% a 60 meses (IC 95% 50 a 76). Todos estos con $p>0.05$. Ver Gráfico 5.

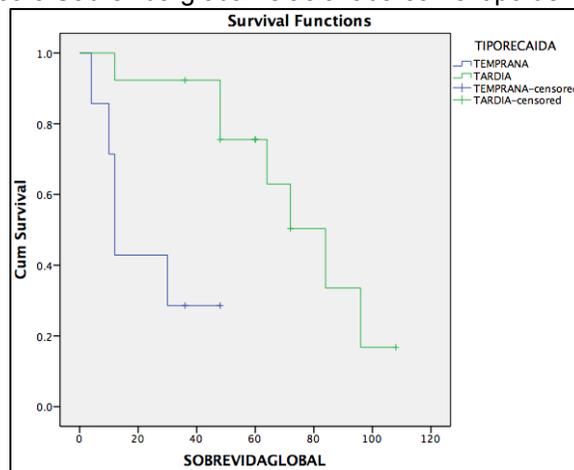


Fuente: Archivo clínico del Hospital Materno Infantil Toluca ISSEMyM.

Por otro lado las variables clínicas estudiadas con valor estadísticamente significativa $p < 0.05$, fueron: el tipo de recaída, la asignación de riesgo al diagnóstico, la cuenta leucocitaria al diagnóstico, y la respuesta a la reinducción de tratamiento de recaída.

En relación al estudio del tipo de recaída se observa que la sobrevida se presenta con mayor tiempo en la etapa tardía, corresponde al 18% de los casos, en 97 meses; en contraste con la presentación temprana la sobrevida corresponde al 28% de los casos en 48 meses, con un valor $p = 0.005$, como se muestra en la gráfica 6.

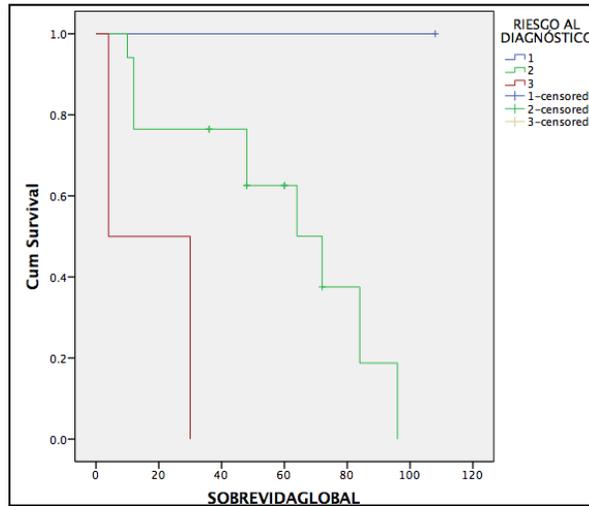
Gráfico 6. Sobrevida global relacionada con el tipo de recaída



Fuente: Archivo clínico del Hospital Materno Infantil Toluca ISSEMyM.

En cambio la asignación de riesgo al diagnóstico, mostró influencia en la sobrevida con riesgo habitual en el 100% de los casos a los 108 meses; con riesgo alto en el 19% de los casos a los 98 meses y los de riesgo muy alto 48% de los casos a los 30 meses. Con valor $p = 0.010$. Gráfico 7.

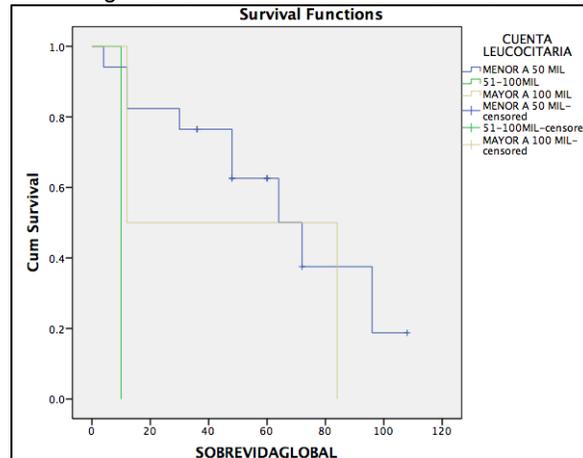
Gráfica 7. Sobrevida global relacionada con estratificación de riesgo al diagnóstico



Fuente: Archivo clínico del Hospital Materno Infantil Toluca

La cuenta leucocitaria al diagnóstico es importante ya que mostró mayor sobrevida para los pacientes con leucocitos totales menores de 50,000, en el 18% de los casos en 98 meses, a diferencia de los que tienen mayor de 50,000 la sobrevida fue de 100% de los casos en 9 meses. Con un valor $p= 0.014$. Ver gráfico 8.

Gráfico 8. Sobrevida global relacionada con la cuenta leucocitaria al diagnóstico

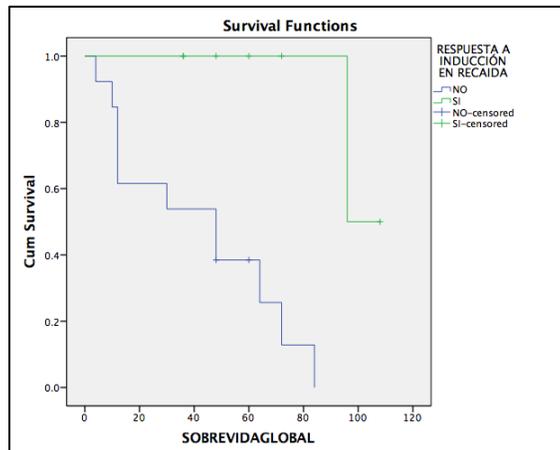


Fuente: Archivo clínico del Hospital Materno Infantil Toluca ISSEMvM.

Y por último se evaluó la tasa de sobrevida del total de pacientes, que mostraron mayor sobrevida en aquellos con buena respuesta a la reinducción de tratamiento

de recaída, en el 50% de los casos en 108 meses y con falla respuesta en el 16% de los casos a los 84 meses (gráfico 9).

Gráfica 9. Sobrevida global relacionada con la respuesta a la inducción de recaída.



Fuente: Archivo clínico del Hospital Materno Infantil Toluca ISSEMyM.

DISCUSIÓN.

Los factores relacionados como características biológicas así como inherentes a la recaída no son muy diferentes a las de los pacientes de otros países.⁵

De los resultados obtenidos en el presente estudio, se encontró que tanto en la media de edad al momento del diagnóstico, al género, el linaje de inmunofenotipo, la cuenta de leucocitos totales al diagnóstico, la buena respuesta en la ventana esteroidea y con una enfermedad mínima residual al final del tratamiento de la inducción a la remisión, concuerda con la literatura nacional e internacional, y lo publicado por Jiménez E. en 2015⁵ y Larios TC en 2016⁸.

Así mismo encontramos que la presencia de comorbilidades del paciente desde el momento del diagnóstico tiene gran interés ya que aquellos que presentaban algún rasgo relacionado con el sobrepeso tuvieron menor sobrevida, falleciendo el 100% de ellos.¹⁶

En cuanto a las alteraciones genéticas con cariotipo importantes hasta el 40% de los pacientes en recaída de este estudio, sin embargo en la unidad médica solo se buscaron 4 de las alteraciones genéticas y no así las 28 que habitualmente se realizan en otros centros.

En razón a la sobrevida global se registró para los pacientes en recaída del 40% a 59 meses comparado con la literatura internacional la cual reportada en 2018, por National Cancer Institute Physician⁴.

Se presentaron 2 abandonos de tratamiento al momento del diagnóstico de la recaída lo cual coincide con la literatura es posible que aquellos hayan tenido recaídas o incluso defunción, lo cual es difícil tener conocimiento por la pérdida de seguimiento incompletos.⁶

En contraste con la sobrevida global los factores encontrados en el análisis no difieren respecto a los encontrados en la literatura nacional e internacional.^{1, 3}

En un país con recursos limitados como México es imperativo promover el diagnóstico y referencia de manera oportuna, ya que la mayoría de estos pacientes son asignados inmediatamente a una estratificación de riesgo alto por consiguiente reciben un tratamiento más intenso y por ende con mayor toxicidad, lo que limita la administración de tiempo y forma de tratamiento.

La mayoría de los pacientes presentan toxicidades graves que retardan el inicio de la quimioterapia y condicionan resistencia de las células neoplásicas. La causa de la muerte en pacientes que no sobreviven a la recaída principalmente es debido a enfermedad refractaria, pero una proporción importante de este grupo de pacientes fallece por toxicidad al tratamiento de la recaída lo que corresponde al 40%; así mismo, no se cuenta con los tratamientos estandarizados de recaídas en esta unidad, ni el acceso a nuevas terapias como anticuerpos monoclonales lo cual podría incrementar la sobrevida en pacientes con recaída, por ejemplo un medicamento de este grupo es “Blinatumomab”, una opción en pacientes quienes requieren de múltiples terapias de rescate después de que las terapias de primera línea han fallado²⁹; es el primer anticuerpo biespecífico para células T que ha mostrado eficacia para conseguir enfermedad mínima residual negativa en pacientes con leucemia linfoblástica aguda B recidivante o refractaria tras la quimioterapia convencional, fue diseñado para redirigir células T previamente no estimuladas hacia células B malignas e inducir su destrucción, obtuvo la aprobación acelerada por la *Food and Drug Administration* como agente único para el tratamiento de leucemia linfoblástica aguda B recidivante o refractaria con cromosoma Filadelfia negativo para los pacientes con leucemia aguda linfoblástica en recaída³⁰.

El trasplante de células hematopoyéticas constituye la única opción potencialmente curativa; sin embargo, en esta unidad además de no contar con unidad de trasplante de células hematopoyéticas la mayoría de los pacientes con enfermedad refractaria fallecen en espera del mismo.

CONCLUSIONES.

1. Se incluyeron 22 casos, con edad media de 8 ± 4.8 años; entre 1.2 y 17 años, del género masculino en el 68%, y el grupo etario escolar de 6 a 12 años en 37%.
2. Las características clínicas de los pacientes pediátricos con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda en recaída estudiadas fueron: presencia de comorbilidad en 36.4%; para síndrome metabólico en 14% y obesidad en el 9%.
3. Las características inherentes a la enfermedad al diagnóstico fueron: estratificación del riesgo en clase alta en el 82%; con enfermedad extramedular en 8 casos, de estos el 23% con hepato/esplenomegalia; la cuenta leucocitaria al diagnóstico en el 86% con $<50,000$; el inmunofenotipo es el tipo "B" en el 91%; y el cariotipo la mayoría fue normal, y en los anormales el más común el 18% fue hipodiploidía.
4. El protocolo de tratamiento al diagnóstico fue St. Jude XIII en el 82%; y en general tuvieron una buena respuesta al esteroide inicial en el 91%, y con enfermedad mínima residual al final de la inducción resultado negativa en el 81%.
5. En lo que respecta al diagnóstico y características inherentes a la recaída, el sitio de recaída más común correspondió a la médula ósea en el 46%, de estos el tipo de recaída fue tardía en el 46%, la re-estratificación de riesgo al momento de la recaída continuó siendo alto en el 81% y el estado del SNC en igual frecuencia con el 50% cada uno.
6. El tratamiento de los pacientes con recaída fue con diversos protocolos ya que en la unidad médica de estudio no se encuentran estandarizados, por lo cual el más frecuente fue cambio de protocolo de riesgo alto a uno de muy alto riesgo en 19% y se usaron diferentes esquemas como BFM 90 en 14%, y POG en 14%, HyperCVAD en 9%, RMA en 4.5%, y otros en el 32%.

7. La respuesta en recaída al fin de la reinducción, la cual se consideró adecuada si se logró mantener un conteo de células neoplásicas menores al 1%, la mayoría correspondió a “no recaídas” con el 75%.
8. Los factores evaluados encontrados que influyen en menor sobrevida ($p > 0.05$) fueron: género femenino con 28% de sobrevida a 50 meses (IC 95% 24 a 76), la presencia comorbilidades con una sobrevida del 0% a 37 meses (IC 95% 0 a 76 meses), el inmunofenotipo tipo “T” con 0% a 50 meses (IC 95% = 0 a 65), el protocolo de tratamiento St Jude III con 33% de sobrevida en 0 meses (IC 95% 0 meses) y el sitio de recaída mixto con sobrevida más baja en 33.3% en 49 meses (IC 95% 20 a 70)
9. Por otro lado las variables clínicas estudiadas con valor estadísticamente significativa $p < 0.05$, y mayor sobrevida fueron: El tipo de recaída con mayor tiempo en la etapa tardía, en el 18% en 97 meses; la asignación de riesgo al diagnóstico, los de riesgo muy alto 48% a los 30 meses; la cuenta leucocitaria al diagnóstico con leucocitos totales menores de 50,000, en el 18% en 98 meses; y por último con buena respuesta a la reinducción de tratamiento de recaída, en el 50% en 108 meses.
10. La sobrevida global de recaída estimada fue de 39.8% a 59 meses (IC 95% 42 a 76 meses). Y las causas de defunción, fueron del 54.5% del total, siendo la causa más común la progresión de la enfermedad.

De acuerdo con esto podemos resumir que los factores que se relacionan con la recaída en los pacientes con leucemia linfoblástica aguda son múltiples, siendo estos en ocasiones los inherentes al paciente y en otros a la enfermedad, los cuales pueden ser o no modificables.

La leucemia linfoblástica aguda es una enfermedad que con el tratamiento correcto puede tener una sobrevida global y buen pronóstico.

BIBLIOGRAFIA.

- 1.- Centro Nacional para la Salud de la Infancia y la Adolescencia (CeNSIA): Cáncer en la infancia y en la adolescencia, Programa Sectorial De Salud, Fecha de consulta: 2018. Disponible en: http://www.censia.salud.gob.mx/contenidos/descargas/transparencia/especiales/PAE_Cancer
- 2.- Instituto de Salud del Estado de México: Protocolo de la Atención para Leucemia Linfoblástica. Guía Clínica y Esquema de Tratamiento, Guías Diagnósticas, 2018. Disponible en: <http://www.salud.gob.mx/unidades/dgpf/micsitio/ptcia/recursos/LEUCEMIA>.
- 3.-National Center for Biotechnology Information; National Library of Medicine. Medical Subject Headings [Internet]. Bethesda MD (USA): National Institutes of Health. [Citado 2015 Sep 04] Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh>.
- 4.- National Cancer Institute Physician Data Query. Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment. NIH, Fecha de consulta: Noviembre 2018. Disponible en: <https://www.cancer.gov/types/leukemia/hp/child-all-treatment-pdq>.
- 5.- Jiménez E, Jaimes E, Arellano J, García X-Jiménez, Tiznado H, Dueñas M. Survival of Mexican Children with Acute Lymphoblastic Leukaemia under Treatment with the Protocol from the Dana-Farber Cancer Institute. *BioMed Research International*. 2015; 1-10
- 6.- Rendón ME, Reyes NC. Supervivencia en niños con leucemia; Un gran reto para nuestra sociedad contemporánea. *Diciembre 2017*; 87 (6): 213-215.
- 7.- Miranda AL-Lora, Klünder M, Ruíz J, Reyes A, Dorantes E, Zapata M, Lee GM, Garduño J, Muñoz O. Estructura hospitalaria y su relación con la sobrevida de pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2016; 69(3):205-211.
- 8.- Larios TC, Rendón H, Ornelas JR, Covarrubias G, Ríos CG, Morales A. Supervivencia de Niños con Leucemia Linfoblástica Aguda de Riesgo Intermedio. *Bol Clin Hosp Infant Edo Son* 2016; 33(1): 19-25.

- 9.- American Cancer Society, ACS. Survival Rates for Childhood Leukemias, 2015, [fecha de consulta: Octubre 2018]. Disponible en: <https://www.cancer.org/cancer/leukemia-in-children/detection-diagnosis-staging/survival>.
- 10.- Layton C. Factores de pronóstico en leucemia linfoblástica aguda pediátrica: posibles marcadores moleculares. Elsevier. Junio 2015: 1(3): 85-91.
- 11.- Medina A, Dies P, Rey E, Escobar M. Leucemia linfoblástica aguda en fase de mantenimiento con recaída a sistema nervioso central. Bol Med Hospital Infantil de México. 2014; 71(2): 96-102
- 12.- Horton TM, Steuber CP. Overview of the treatment of acute lymphoblastic leukemia/ lymphoma in children and adolescents. 2016. [fecha de consulta: Abril 2018]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-treatment-of-acute-lymphoblastic-leukemia-lymphoma-in-children-and-adolescents>.
- 13.- Jaime JC. El problema de la recaída en la leucemia linfoblástica aguda de la infancia. Rev Hematol Méx. 2017. 18(1):1-3.
- 14.- Oskarsson T¹, Söderhäll S, Arvidson J, Forestier E, Montgomery S, Bottai M. Relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia in the Nordic countries: prognostic factors, treatment and outcome. Pubmed. 2016. 101(1):68-76.
- 15.- Krentz S, Hofl J, Mendiolo A, Vaggopoulou R. Prognostic value of genetic alterations in children with first bone marrow relapse of childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. Pubmed 2013. 27(2):295-304.
- 16.- Einsiedel HG¹, Von Stackelberg A, Hartmann R, Fengler R, Schrappe M, Janka-Schaub G, Mann G, Hählen K, Göbel U, Klingebiel T, Ludwig WD, Henze G. Long-Term Outcome in Children With Relapsed ALL by Risk-Stratified Salvage Therapy: Results of Trial Acute Lymphoblastic Leukemia-Relapse Study of the Berlin-Frankfurt-Münster Group 87. Pubmed 2008. 1;23(31):7942-50.
- 17.- Makiya M. Tratamiento de la Leucemia Linfoblástica Aguda Pediátrica Recaída. *Servicio de Hematología -Hospital Italiano de Buenos Aires*. 2013. 17 (1): 82-88.

- 18.- Waanders E, Kuiper RP, Van Vlierberghe P. Late recurrence of childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia frequently represents a second leukemia rather than a relapse: first evidence for genetic predisposition. *Pubmed* 2011. 29(12):1643-9
- 19.- Abeloff's Clinical Oncology. Research Nebraska. [en línea]:Childhood Leukemia Fifth Edition October 22, 2013, Pages 1-2186. Disponible en: <https://www.scopus.com/record/display.uri?eid=2-s2.0-84944614647&origin=inward&txGid=39b3d620514f669f8774a916c3c7170>.
- 20.- National Cancer Institute Physician Data Query. Prognostic Factors in Childhood Leukemia (ALL or AML).NIH, Fecha de consulta: Noviembre 2018. Disponible en: <http://www.cancer.org/cancer/leukemia-in-children/detection-diagnosis-staging/prognostic-factors>.
- 21.- Salzer WL, Asselin BL, Plourde PV, Corn T, Hunger SP. Development of asparaginase *Erwinia hrysanthemi* for the treatment of acute lymphoblastic leukemia. 2014; 1329(1):81-92.
- 22.- National Cancer Institute Physician Data Query. Survival Rates for Childhood Leukemias. NIH, Fecha de consulta: enero 2019. Disponible en: <http://www.cancer.org/cancer/leukemia-in-children/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html>.
- 23.- Nguyen K¹, Devidas M, Cheng SC, La M, Raetz EA, Carroll WL, Winick NJ, Hunger SP, Gaynon PS, Loh ML. Factors influencing survival after relapse from acute lymphoblastic leukemia: a Children's Oncology Group study. 2008; 22(12):2142-50.
- 24.- Saarinen UM, Parto K, Riikonen P. Response-guided therapy for marrow relapse in acute lymphoblastic leukemia in children. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2012;34(4):263-270.
- 25.- Borgmann A, von Stackelberg A, Hartmann R, et al. Unrelated donor stem cell transplantation compared with chemotherapy for children with acute lymphoblastic leukemia in a second remission: a matched-pair analysis. 2003; 101(10):3835-3839.

- 26.- Von Stackelberg A, Hartmann R, Buhner C, et al. High-dose compared with intermediate-dose methotrexate in children with a first relapse of acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2016; 111(5):2573-2580.
- 27.- Galván C. Tratamiento para leucemia linfoblástica aguda en primera recaída, protocolo basado en riesgo. *Medscape* 2018 [fecha de consulta: febrero 2019]. Disponible en: <https://espanol.medscape.com/verarticulo/5903145>.
- 28.-López NA, Tejocote I, Rodríguez C, Jaimes Y. Impacto de la obesidad en el pronóstico de supervivencia y recaída en niños con leucemia aguda linfoblástica del estado de México. *Elsevier*. 2015;14(5):242-249.
- 29.- Kerdive G, Chesnais V, Becht E, Toma A, Cagnard N, Dumont F, Rousseau A, Fenaux P, Chevret S, Chapui N, Boeva V, Fridman WH, Fontenay M, Kosmider O, 2018. Blinatumomab retreatment after relapse in patients with relapsed/refractory B-precursor acute lymphoblastic leukemia, 32(2):562-565
- 30.- Rodríguez A, Zapico I, 2019. Blinatumomab como puente al trasplante en leucemia linfoblástica aguda refractaria con cromosoma Filadelfia negativo: a propósito de un caso, *An. Sist. Sanit. Navar*; 42 (1): 75-78

ANEXOS.

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS.

1. NOMBRE: _____ GENERO: _____ EDAD: _____
2. CLAVE ISSEMyM: _____.
3. DIAGNOSTICO: _____ FECHA DE DIAGNOSTICO (PRIMERA): _____
4. COMORIBILIDADES DEL PACIENTE: NO: _____ SI: _____ CUÁL: _____
5. RIESGO AL DIAGNOSTICO: _____
6. ENFERMEDAD EXTRAMEDULAR AL DX: _____
7. CUENTA LEUCOCITARIA AL DX: _____
8. INMUNOFENOTIPO AL DX: _____
9. CARIOTIPO AL DX: _____
10. TRATAMIENTO AL DIAGNOSTICO: _____
11. RESPUESTA AL ESTEROIDE (DIA 8): _____
12. ENFERMEDAD MINIMA RESIDUAL (DIA 7): _____
13. PROTOCOLO DE TRATAMIENTO AL DX: ST JUDE XIII: _ ST. JUDE XV: _
14. REMISION EN INDUCCION: SI: _____ NO: _____
15. RECAIDA : SI: _____ NO: _____
16. FECHA DE RECAÍDA: _____
17. TIPO DE RECAIDA: TEMPRANA: _____ TARDIA: _____
18. SITIO DE RECAIDA: _____
19. RIESGO DE RECAIDA: ALTO: _____ BAJO : _____
20. ESTADO DEL SNC AL DIAGNÓSTICO DE RECAÍDA (PL): _____
21. ESQUEMA DE TRATAMIENTO DE RECAIDA: _____
22. REMISION: SI: _____ NO: _____
23. SOBREVIDA GLOBAL DESDE EL DX(MESES): _____
24. SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD (RECAIDA): _____
25. MUERTE: SI: _____ NO: _____
26. CAUSA DE DEFUNCION: _____