



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ

FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL CENTRAL "DR. IGNACIO MORONES PRIETO"

TESIS PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE
PEDIATRÍA

**FACTORES ASOCIADOS A RECAÍDA EN PACIENTES
PEDIÁTRICOS CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA DEL
HOSPITAL CENTRAL "DR. IGNACIO MORONES PRIETO"**

DRA. KARLA ELIZABETH CAMPILLO CORTÉS

DIRECTOR DE TESIS
M.C. JUAN JOSÉ ORTÍZ ZAMUDIO
ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA

DIRECTOR METODOLÓGICO
M.C. MARCO ULISES MARTÍNEZ MARTÍNEZ
REUMATOLOGÍA

San Luis Potosí, México

Febrero 2018

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE SAN LUIS POTOSÍ
FACULTAD DE MEDICINA
ESPECIALIDAD DE PEDIATRÍA

**FACTORES ASOCIADOS A RECAÍDA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON
LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA DEL HOSPITAL CENTRAL
“DR. IGNACIO MORONES PRIETO”**

DRA. KARLA ELIZABETH CAMPILLO CORTÉS

ASESOR M.C. JUAN JOSE ORTÍZ ZAMUDIO ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA	FIRMA
CO-ASESOR M.C. MARCO ULISES MARTÍNEZ MARTÍNEZ REUMATOLOGÍA	FIRMA

SINODALES

M.C. MA. DEL PILAR FONSECA LEAL JEFE DEL POSGRADO CLÍNICO DE LA FACULTAD DE MEDICINA	FIRMA
DR. FRANCISCO ALEJO GONZÁLEZ ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA	FIRMA
M.C. MA. CRISTINA GONZÁLEZ AMARO NEONATOLOGÍA	FIRMA

M.C. MA. DEL PILAR FONSECA LEAL JEFE DEL POSGRADO CLÍNICO DE LA FACULTAD DE MEDICINA	FIRMA
DR. JOSÉ SILVANO MEDRANO RODRÍGUEZ JEFE DE DIVISIÓN DE PEDIATRIA HOSPITAL CENTRAL DR. IGNACIO MORONES PRIETO	FIRMA

RESUMEN

La Leucemia Aguda es el cáncer infantil más frecuente y representa el 30% del total del cáncer en menores de 15 años. En últimas décadas la supervivencia ha mejorado significativamente, sin embargo 25% de los pacientes recaen como causa de fracaso al tratamiento. Los factores pronósticos clínicos y moleculares que se presentan al diagnóstico son determinantes para la respuesta al tratamiento y supervivencia.

El objetivo general implica determinar el factor pronóstico con mayor impacto para supervivencia en los pacientes pediátricos con Leucemia Aguda Linfoblástica (L.A.L.) en el Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto". El análisis se realizó a través de un estudio con diseño de Casos y controles, en el Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto" de S.L.P. del 01 de Enero del 2012 al 31 de Diciembre del 2016; con un total de 110 pacientes de 0 a 14 años con L.A.L.; se recolectaron las características demográficas y clínicas a través de 11 variables determinando la asociación entre variables a través de análisis de supervivencia de Kaplan Meier y del método estadístico de regresión lineal de Cox. Se tomó como significancia estadística a una p de <0.05 .

Del total de 110 pacientes; 13% presentó recaída. Sin predominancia de género (50%), con media de edad al diagnóstico de 5.8 años, tiempo de seguimiento de 839 días y para pacientes con recaída de 711 días. De las variables estudiadas, la presencia de translocación (1,19) y afección a Sistema Nervioso Central (S.N.C.) fueron asociadas estadísticamente significativo a recaída mientras que inmunofenotipo T fue asociado a mayor mortalidad de manera significativa. Recuento leucocitario y la zona geográfica de procedencia no tuvieron significancia estadística.

Se puede concluir que la tasa de supervivencia global de nuestro estudio fue de 78% y la de mortalidad en pacientes con recaída fue de 58% ambas, mayor a lo reportado en nuestro país. Nuestros resultados indican que la citogenética específicamente la translocación (1,19) es el factor pronóstico más determinante para recaída en L.A.L. en nuestra población. Una limitante en el presente estudio es la falta de estudios moleculares al diagnóstico y una muestra pequeña con el diagnóstico de recaída.

INDICE GENERAL

	Págs.
RESUMEN	1
INDICE	2
LISTA DE CUADROS Y TABLAS	3
LISTA DE ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS	4
AGRADECIMIENTOS	5
ANTECEDENTES	6
JUSTIFICACION	13
OBJETIVOS	14
HIPOTESIS	15
DISEÑO DEL ESTUDIO	16
METODOS	16
CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSION	17
METODOLOGÍA ESTADISTICA	17
ANALISIS ESTADISTICO	19
RESULTADOS	20
DISCUSIÓN	31
ASPECTOS ETICOS	34
CONCLUSIONES	35
BIBLIOGRAFIA	36
ANEXO 1 HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS	40
ANEXO 2 HOJA DE AUTORIZACIÓN POR COMITÉ DE ÉTICA	41

LISTA DE CUADROS, TABLAS Y GRAFICAS

	Pág.
Cuadro I. Operacionalización de las variables	17
Tabla I. Descriptiva del estudio.	21
Tabla 2. Comparativa. Kaplan Meier y Regresión de Cox para evento: RECAÍDA	23
Gráfica 1. Comparativa. Prefase esteroidea Método de Kaplan Meier	24
Gráfica 2. Comparativa. Citogenética Método de Kaplan Meier	25
Gráfica 3. Comparativa. Infiltración a sitios santuarios Método de Kaplan Meier	36
Tabla 3. . Comparativa. Kaplan Meier y Regresión de Cox para evento: MUERTE (análisis de supervivencia)	27
Gráfica 4. Comparativa. Inmunofenotipo Método de Kaplan Meier para evento muerte	29
Gráfica 5. Comparativa. Infiltración al momento del diagnóstico Método de Kaplan Meier para evento muerte	29
Gráfica 6. Comparativa. Recaída Método de Kaplan Meier para evento muerte	30
Gráfica 7. Comparativa. Recaída temprana vs tardía Método de Kaplan Meier para muerte	31

LISTA DE ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

L.A.L: Leucemia Aguda Linfoblástica

S.N.C.: Sistema Nervioso Central

L.M.A.: LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

FISH: HIBRIDACIÓN FLUORESCENTE IN SITU

E.M.R.: ENFERMEDAD MÍNIMA RESIDUAL

L.C.R.: LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO

D.A.Hos: DEPARTAMENTO DE ATENCIÓN HOSPITALARIA

KM: MÉTODO DE ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA DE KAPLAN MEIER

RC: MÉTODO DE REGRESIÓN DE COX

BFM-95: BERLIN-FRANKFURT-MÜNSTER GROUP

AGRADECIMIENTOS

A Dios, por permitirme llegar a este momento tan especial en mi vida. Por los triunfos y adversidades que me han enseñado a valorarlo cada día más. A mis padres por ser las personas que me han acompañado durante todo mi trayecto estudiantil y de vida, quienes con sus consejos me han guiado para culminar esta parte de mi proyecto profesional y de vida. A mis hermanos, por tolerar, aceptar y apoyar cada una de las decisiones y noches de desvelo. A mis amigos, y a esa persona especial por permanecer en los buenos y malos momentos, dándome su apoyo incondicional. A mis compañeros de residencia, con quienes formamos un equipo armonioso durante la carrera, y gracias a ello, logramos llegar a la meta. Y por último, a mis maestros, a los cuales agradezco su tiempo, su paciencia, su sabiduría y conocimiento, por el apoyo concedido en el desarrollo de mi formación profesional.

ANTECEDENTES

La Leucemia Aguda es el cáncer infantil más frecuente y representa el 30% del total del cáncer diagnosticado en menores de 15 años (1), ocurre con una proporción de 30 a 40 casos por millón de habitantes en los Estados Unidos. (2) Cada año se diagnostican aproximadamente 2400 niños y adolescentes menores de 20 años en los Estados Unidos (3) y existe un incremento en la incidencia de Leucemia Aguda Linfoblástica en los últimos 25 años (4).

De 1996 al año 2000 una incidencia promedio de 58.4 casos por millón de habitantes menores de 15 años ha sido reportada en la Ciudad de México (5). El diagnóstico preciso y tratamiento exitoso de las leucemias agudas se basa en el reconocimiento de la población de células leucémicas determinando su linaje maligno e incluso su grado de maduración a través del Inmunofenotipo. (6)

De las leucemias agudas, L.A.L. ocurre 5 veces más que la Leucemia Mieloide Aguda (L.M.A.) La tasa de supervivencia para L.A.L. ha mejorado desde 1980, con una concurrencia de 5 años sobre la tasa estimada de supervivencia, mayor al 90%. (7-8)

Un aumento en la supervivencia se relaciona con el tratamiento de un gran número de niños en los protocolos de investigación secuenciales estandarizados. Aproximadamente 75 - 80% de los niños con un nuevo diagnóstico de L.A.L. participan en estos ensayos, cuyos objetivos son mejorar los resultados clínicos al tiempo que se minimizan las toxicidades agudas y los eventos adversos tardíos. (7-8)

Los protocolos de tratamiento actuales para L.A.L en niños enfatizan la terapia basada en el riesgo para reducir la toxicidad en pacientes de bajo riesgo mientras se asegura una terapia apropiada y más agresiva para aquellos con alto riesgo de recaída. El desarrollo de estos regímenes terapéuticos basados en el riesgo y la introducción de la terapia preventiva del sistema nervioso central (SNC) han ayudado a mejorar las tasas de supervivencia de los niños con L.A.L.

La clasificación de linfomas y leucemias se ha desarrollado para dos necesidades clínicas, entender la historia natural de la enfermedad para predecir sobrevida, y realizar tratamientos con bases racionales. La clasificación de leucemias y linfomas

ha ocasionado un cambio dramático en el entendimiento del desarrollo del sistema inmune normal. (9)

La Leucemia aguda tiene patrones característicos de expresión de antígenos de superficie (Antígenos CD), lo cual facilita su identificación y clasificación propia y por lo tanto juega un importante papel en instituir el tratamiento adecuado, además el análisis citoquímico y por citometría de flujo ha llegado a ser de uso común en la mayoría de los laboratorios. (10)

La inmunotipificación por citometría de flujo es una herramienta indispensable para el diagnóstico, clasificación, estadiaje y monitorización de neoplasias hematológicas. Para mantener una sensibilidad diagnóstica por arriba del 95% para cada linaje se requieren de al menos 14 marcadores (incluyendo mieloperoxidasa y CD 79a), mientras que 16 marcadores fueron necesarios para alcanzar una sensibilidad del 100%. (11)

Niños con Leucemia Aguda Linfoblástica son generalmente tratados de acuerdo al grupo de riesgo definido por características clínicas y de laboratorio. La intensidad de tratamiento requerido varía substancialmente desde aquellos con muy buen pronóstico con quimioterapia modesta hasta aquellos con poca posibilidad de sobrevivida que requieran un tratamiento mucho más agresivo. [2] [3]

El tratamiento asignado en base al riesgo requiere la disponibilidad de factores pronósticos para predecir los resultados Para niños con L.A.L. diferentes factores clínicos y de laboratorio han demostrado ser útiles para establecer pronóstico; entre éstos están el inmunofenotipo, la citogenética y el índice de DNA, el cual se asoció con un mejor pronóstico en aquellos pacientes con riesgo intermedio y alto riesgo definidos por criterios clínicos. (12)

En el St. Jude Children's Research Hospital de 1984 a 1996 se reporta la siguiente frecuencia de Inmunofenotipo: pre B temprana 54%, pre B 25%, pre B transicional 4%, B 2% y T 15%, y con Inmunofenotipo mielóide el 15% y la aberración numérica más frecuente es la pseudodiploidia seguida de la hiperdiploidía mayor de 50; la aberración estructural más frecuente es translocación(1;19) seguida de la (9;22).(4)

En el Instituto Nacional de Pediatría en México se reporta el estudio de 402 pacientes de 1987 a 1995 con L.A.L. en donde se encontró el siguiente Inmunofenotipo: pre B temprana 7.5%, No B no T 5%, B común 74.6%, B 3.5% y T

9.4%. (13). En la misma institución se realizó FISH, reportándose que la aberración cromosómica numérica más frecuente es la hiperdiploidía de 51-65 cromosomas, y la aberración estructural más común es t(9;22)(13)

Un gran número de factores biológicos y clínicos determinan el riesgo de respuesta directa a quimioterapia como el género y edad, el inmunofenotipo, citogenética y morfología linfoblástica, este último, es el precursor más importante para predecir recaída. (13)

Recaída se define como el paciente que al alcanzar la remisión completa, existe evidencia de recurrencia leucémica, definida como cualquier cambio en una médula con blastos en más de 5% o aparición de lesiones infiltrativas. (17)

Se considera refractario cuando existe falla para alcanzar remisión completa (clínicamente asintomático o asignológico, médula ósea con presencia de celularidad normal, relación mieloide, eritroide 2:1 y menor de 5% de blastos) o remisión parcial (clínicamente asintomático o asignológico, con una médula ósea entre el 5 y 10% de blastos). (17)

Los factores de riesgo que pueden predecir recaída involucran: las características de la enfermedad, la resistencia a medicamentos (quimioresistencia); las características clínicas: baja tasa de remisión en la reinducción, y la persistencia de la Enfermedad Mínima Residual (E.M.R). (14)

Un enfoque reciente, para clarificar el origen de las recaídas de la L.A.L. se basa en el uso de copias de ADN en todo el genoma de la leucemia de origen que se aparea con copias de ADN de la leucemia recaída. Se distinguen así dos categorías de recaídas definidas genéticamente: las recaídas tempranas (antes de los 30 meses del diagnóstico) y las recaídas tardías (6 meses después de terminar el tratamiento). Se demostró que la mayoría de las células de las recaídas tempranas tenían características clonales presentes en la leucemia del diagnóstico y sólo en un pequeño número de casos (6%), el clon de la recaída representaba la aparición de una segunda leucemia genéticamente distinta. (16)

En la mayoría de los casos la recaída temprana representa la evolución clonal de la célula leucémica presente en el diagnóstico, pudiendo incluso adquirir nuevas lesiones como genes implicados en la resistencia a drogas, por ejemplo el CDKN2A/B y IKZF1. (16)

Se describen factores de riesgo específicos: Expresión de genes específicos relacionados con recaída y con la regulación del ciclo celular (DUSP6, UBE2V1, F2R), apoptosis (BIRC5, HRK), reparación del DNA (PTTG1, UBE2V1), y la resistencia a medicamentos (TYMS, RAB5C). Sobreexpresión del gen HMGA1 que codifica para la remodelación de proteínas y regula la transcripción de genes; frecuentemente se ha encontrado (BIRC5), de la familia de los inhibidores de apoptosis que regula la división celular e inhibe la caspasa. (14)

Mecanismos epigenéticos juegan un rol esencial en la emergencia de la recaída, relacionado con la metilación del DNA y células leucemoides, a través de la supresión de la transcripción de la metilación DNA. (14)

Estudios muestran un subtipo de clasificación relacionado con recaída: donde las células de la recaída son relacionadas con la clona que comparten la mayoría de las lesiones genéticas con la población de leucemia predominantemente en la presentación inicial de la enfermedad. Sin embargo, las recaídas recurrentemente presentan deleciones específicas encontradas en MSH6, un gen implicado en reparación de incompatibilidad, el cual ha se ligado a resistencia a esteroide y a 6-mercaptopurina. (14)

La resistencia hacia glucocorticoides se relaciona con deleciones en BTG1/BTG2, NR3C1 (raras), y TBL1XR1; observadas en 10 a 14% en pacientes de recaída. (14)

Los factores pronóstico para la estratificación de los pacientes incluyen el momento de la recaída y el sitio que involucra la misma.

FACTORES PRONÓSTICOS

La edad al momento del diagnóstico, es de gran importancia pronostica. Los niños de uno a diez años de edad tienen un pronóstico más favorable que los de mayor edad (14-16). Los menores de un año tienen un riesgo alto si no responden al tratamiento. Sin embargo, con pruebas de laboratorio que incluyen biología molecular, se pueden relacionar ciertas alteraciones en el reordenamiento del gen MLL en la banda cromosómica 11q23 que se puede detectar en las células leucémicas de un gran porcentaje de niños menores de dos años con L.A.L, el cual se relaciona con un mal pronóstico en menores de un año. Los niños sin reordenamiento genético MLL suelen tener más de seis meses de edad; además, tienen cifras de leucocitos por debajo de 10,000/mm³ y mejor pronóstico. (15)

La cifra de leucocitos al momento del diagnóstico, si es elevada existe mayor riesgo de que el tratamiento fracase en pacientes con L.A.L. de estirpe de células precursoras B y células T. Generalmente la cifra de 50,000/mL leucocitos se considera como el umbral entre un pronóstico bueno y uno desfavorable. También son útiles para el pronóstico, la cuenta de plaquetas inferior a 100 K/uL la concentración de hemoglobina y el hematocrito, así como un frotis de sangre periférica para la observación de células inmaduras. (15)

La Características de las células leucémicas (presencia de blastos en sangre periférica o en médula ósea) y el estado del S.N.C. al momento del diagnóstico también tienen valor pronóstico; pues tienen mayor riesgo de fracaso al tratamiento; aun cuando haya menos de cinco blastos/mL en líquido cefalorraquídeo existe mayor riesgo de una recaída del S.N.C.

La recaída continúa siendo la causa más común de fracaso del tratamiento, que ocurre aproximadamente en el 15% - 20% de los pacientes, lo que representa una incidencia tan elevada de casos que la convierte como patología independiente en el cuarto cáncer más común en los niños. El número de niños con L.A.L. que sufren el fracaso del tratamiento cada año es mayor al número de niños con diagnóstico reciente de Leucemia Mieloide Aguda o Neuroblastoma. (6) (16)

Se considera también alto riesgo de recaída si el paciente tiene una respuesta rápida o lenta a los primeros 7 días de terapia de inducción o prefase esteroidea. Si la enfermedad recurre, el pronóstico depende del momento y el sitio en que ocurrió la recidiva. Si la recidiva ocurre ya sea durante la terapia de primera línea o poco después de cesar la terapia inicial, el pronóstico de supervivencia a largo plazo en pacientes con recurrencia medular es precario, con menos de un 10% a 20% de probabilidad de supervivencia a largo plazo, principalmente cuando se usa la quimioterapia sola. Sin embargo, si la recidiva ocurre más de un año después de la suspensión de la terapia inicial, el pronóstico es mejor. En este caso entre el 30% y el 45% de los pacientes pueden lograr supervivencia a largo plazo libre de enfermedad con terapia agresiva de rescate. (17)

La persistencia de la Enfermedad Mínima Residual, evaluado con técnicas moleculares o citometría de flujo, después de la inducción a la segunda remisión,

también influye en el pronóstico en niños con recaída (16). Si la E.M.R. se puede detectar en un nivel $>0,01\%$, las posibilidades de reaparición de la enfermedad son altas aún en los riesgos bajos; si ésta es $<0,01\%$ en el alto riesgo, parece significar una mejor evolución del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas pero no es indicio de que el paciente podrá curarse sin el trasplante. (16)

Los tratamientos de recaída con quimioterapia intensa y trasplante de células progenitoras hematopoyéticas no superan globalmente el 50% de supervivencia. Por lo tanto, la mayoría de los niños que recaen siguen muriendo a pesar de los enfoques de quimio-radioterapia agresivos, incluyendo el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas; se necesitan nuevos regímenes de rescate surgidos de la investigación básica de nuevas drogas y la experimentación clínica para mejorar la supervivencia. (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, estos casos resultan anecdóticos. (16) 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 S.N.C. o testículos, siendo raras en otros sitios extra medulares. La 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. (16)

Análisis sofisticados sobre reordenamientos de inmunoglobulina o receptor de células T(TCR) pueden ayudar a aclarar el origen de la recurrencia de leucemia. (6) Se ha detectado que el clon recidivante ya se encontraba presente en la leucemia inicial con un menor número de copias en las recaídas tempranas, lo que indica la selección de un clon preexistente resistente a la terapia administrada. Por el contrario, en las recaídas tardías, el origen puede ser el desarrollo de una segunda leucemia a partir de una alteración premaligna. Un 1% de los recién nacidos normales tienen la translocación TEL-AML1, este clon que lleva la mutación se agota en la mayoría de estos niños entre los 2 y 10 años de vida, por lo que las recaídas tardías en una leucemia TEL/AML1-positivo, pueden representar un nuevo evento que se produce en una célula que alberga un gen de fusión premaligno (mutación en línea germinal) adquirida en la vida intrauterina que se mantiene

quiescente luego de haberse erradicado la leucemia inicial. (16) En los pocos casos de L.A.L.-T recaídas en forma tardía, en el reordenamiento de la secuencia de genes del TCR se han encontrado cambios entre el diagnóstico y la recaída en más de un tercio de los casos, lo que sugiere que estas recurrencias deben ser considerados como segunda leucemia, a expensas de un clon premaligno. (16)

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.

¿Cuál factor pronóstico tiene mayor impacto para desarrollar recaída en los pacientes pediátricos con diagnóstico de Leucemia Aguda Linfoblástica en el Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”?

JUSTIFICACIÓN.

En San Luis Potosí, existen 7-10 casos por cada 100,000 habitantes al año, siendo la Leucemia Aguda Linfoblástica el cáncer infantil más frecuente. En nuestro hospital se diagnostican 35-40 casos por año de este padecimiento. A pesar de los recientes avances en el tratamiento de L.A.L. en niños, el 25% de los pacientes sufren una recaída en determinado tiempo.

Por lo que en este estudio pretendíamos identificar el o los factores más asociados a recaída en los pacientes con Leucemia Aguda Linfoblástica y con ello determinar la influencia en la supervivencia de estos pacientes. Y con lo anterior poder intervenir en un futuro de forma más temprana proponiendo medidas de intensificación terapéutica hacia los pacientes que presenten estos factores.

OBJETIVOS

Objetivo general

- Determinar el factor pronóstico más importante para predecir recaída y su influencia en la supervivencia de pacientes con Leucemia Aguda Linfoblástica en el Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto en el período 2007-2012.

Objetivos específicos

- Evaluar la presencia de mala respuesta a la prefase esteroidea en los pacientes pediátricos con diagnóstico de Leucemia Aguda Linfoblástica en el Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto en el período 2007-2012.
- Evaluar la edad de los pacientes al momento del diagnóstico de Leucemia Aguda Linfoblástica en pacientes pediátricos en el Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto en el período 2007-2012.
- Evaluar el inmunofenotipo predominante de pacientes pediátricos con diagnóstico de Leucemia Aguda Linfoblástica en el Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto en el período 2007-2012.
- Evaluar la cifra de leucocitos en sangre periférica al momento del diagnóstico de Leucemia Aguda Linfoblástica en pacientes pediátricos en el Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto en el período 2007-2012.
- Evaluar la presencia de alteraciones estructurales de mal pronóstico (citogenética desfavorable) en pacientes pediátricos con diagnóstico de Leucemia Aguda Linfoblástica en el Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto en el período 2007-2012.
- Evaluar la presencia de infiltración a sitios santuarios en pacientes pediátricos con diagnóstico de Leucemia Aguda Linfoblástica en el Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto en el período 2007-2012.

Objetivos secundarios

- Determinar la prevalencia de factores de alto riesgo para recaída de Leucemia Aguda Linfoblástica en pacientes pediátricos en el Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto en el período 2007-2012.
- Describir la prevalencia de recaída de Leucemia Aguda Linfoblástica en pacientes pediátricos en el Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto en el período 2007-2012.
- Determinar la prevalencia de supervivencia libre de enfermedad en pacientes pediátricos con diagnóstico de Leucemia Aguda Linfoblástica en el Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto en el período 2007-2012.
- Determinar la tasa de mortalidad en pacientes pediátricos con diagnóstico de Leucemia Aguda Linfoblástica en el Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto en el período 2007-2012.
- Determinar la tasa de mortalidad en pacientes pediátricos con recaída de Leucemia Aguda Linfoblástica en el Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto en el período 2007-2012.

HIPÓTESIS

La presencia de traslocaciones citogenéticas y la mala respuesta a la prefase esteroidea son los factores pronóstico con mayor importancia para predecir recaída y determinar supervivencia en pacientes con Leucemia aguda Linfoblástica en el Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto” diagnosticados en el período 2012-2016.

DISEÑO DEL ESTUDIO.

Tipo de Investigación: Casos y controles.

Tipo de Diseño: Observacional.

Características del estudio: Retrospectivo. Analítico.

METODOLOGIA.

LUGAR DE REALIZACIÓN

Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto"

UNIVERSO DE ESTUDIO

Pacientes con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda y recaída en el período 2012-2016 en el servicio de Hemato Oncología Pediátrica del Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto.

Cálculo de tamaño de muestra

No aplica. Se tomó todo el universo de estudio.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

INCLUSION

- Pacientes menores de 15 años con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica aguda y recaída en el período 2012-2016 en el servicio de Hemato Oncología Pediátrica del Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto.

EXCLUSION

- Ausencia de más del 80% de la información en el expediente.

VARIABLES EN EL ESTUDIO

VARIABLE DE RESPUESTA				
Variable	Definición operacional	Valores posibles	Unidades	Tipo de variable
Recaída de L.A.L.	Es el paciente que al alcanzar la remisión completa, existe evidencia de recurrencia leucémica, definida como cualquier cambio en una médula con blastos en más de 25% o aparición de lesiones infiltrativas.	Blastos mayor a 25% en médula y/o EMR mayor al 2%	%	Dicotómica
VARIABLES PREDICTORAS				
Edad	Se consignara la edad en años al momento del diagnóstico de L.A.L.	0-14 años	Años	Cuantitativa Continua
Sexo	Prevalencia/incidencia mayor en sexo masculino	Femenin o/ Masculin o		Dicotómica
Inmunofenotipo	La Organización Mundial de la Salud clasifica las			

	L.A.L. como de células B o T. El inmunofenotipo permite la definición de diferentes estadios madurativos que poseen implicaciones pronosticas, tanto entre las L.A.L.-B , preB, como en las L.A.L-T			Nominal
Leucocitos al diagnóstico	La cantidad de Leucocitos en sangre periférica al diagnóstico.	Cualquier cantidad de leucocitos	Cel/microlitros	Cuantitativa Conteo
Respuesta a la prefase esteroidea	Recuento de blastos periféricos a menos de 1.000 después de una prefase de inducción de siete días con prednisona y una dosis de metotrexato intratecal (buena respuesta a la prednisona) o más de 1000 después de prefase esteroidea (mala respuesta)	Buena respuesta : <1000 blastos Mala respuesta : >1000 blastos	Buena / Mala	Dicotómica
Citogenética desfavorable (presencia de t(4;11), t(9,22), t(1,19))	Presencia de alguna de las siguientes alteraciones estructurales t (9;22, 1;19, 4;11)	+/-	+/-	Nominal
Infiltración a sitios	Presencia de más de 5 células blásticas en	+/-	+/-	Nominal

santuarios al momento del diagnóstico	L.C.R. al momento del diagnóstico y/o infiltración testicular confirmado con reporte histopatológico de biopsia testicular, o presencia de lesiones en ojo/piel.			
Enfermedad Mínima Residual	Es el método utilizado para la detección de blastos en pacientes morfológicamente en remisión completa. El punto de corte es 0.02% para determinarlo como +.	+/-	+/-	Nominal

TIPO DE MUESTREO/CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA

- Se incluyó a todos los sujetos con diagnóstico de Leucemia Aguda Linfoblástica y los pacientes con recaída de L.A.L. Se consideró como casos los pacientes diagnosticados con recaída de L. A. L. en el registro hospitalario de enero 2012 a diciembre del 2016 y se seleccionaron como controles a los pacientes con diagnóstico de L. A. L. en el registro hospitalario de enero 2012 a diciembre del 2016. Se constituyó así los casos como una muestra representativa de los mismos.

MÉTODO DE ALEATORIZACIÓN

- No aplica

PRUEBA PILOTO

- No aplica

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

ANÁLISIS UNIVARIADO:

- Se realizó un análisis univariado por cada variable de modo independiente obteniendo distribuciones de frecuencias, medidas de tendencia central y medidas de dispersión.

ANÁLISIS BIVARIADO:

- Para la determinación de existencia de asociación entre las variables dicotómicas, ordinales y nominales se utilizó análisis de supervivencia de Kaplan Meier.
- Para la determinación de existencia de asociación entre las variables numéricas, se utilizó método estadístico de regresión de Cox.

RESULTADOS

En este estudio de casos y controles llevado a cabo en el Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto” de la Ciudad de San Luis Potosí, dentro del departamento de pediatría; el cual es un hospital público que pertenece a Secretaria de Salud de Gobierno de la República. Se realizó el análisis de datos obtenidos de expedientes de pacientes con el diagnóstico de Leucemia Aguda Linfoblástica en el período comprendido del 1 de enero de 2012 al 31 de diciembre de 2016.

Todos los pacientes fueron tratados de acuerdo a protocolos estandarizados. Participaron en el estudio como controles todos aquellos pacientes con diagnóstico de Leucemia Aguda Linfoblástica desde enero 2012 a diciembre de 2016 y como casos a pacientes con diagnóstico de L.A.L. realizado en dicho periodo, y que hayan presentado recaída en ese periodo. Se descartaron como participantes del estudio, aquellos con quienes no contábamos con expedientes completos.

Los datos recabados incluyen:

De una lista inicial de 131 pacientes con diagnóstico de L.A.L. proporcionada por el Departamento de Atención Hospitalaria (D.A-Hos), se decidió no incluir a 14 pacientes con recaída, dado que el diagnóstico de L.A.L. se estableció antes de

enero de 2012, mientras que otros 7 expedientes se encontraban incompletos o no se localizaron, dejando un total de 110 pacientes participantes en el estudio, durante la fecha de corte, de los cuales el 13% (n=14) presenta recaída contra 87% (n=96) que se mantuvieron sin recaída durante el período. La mayoría fueron de género femenino con una media de edad al diagnóstico de 5.8 años (D.E. 3.8; rango 0.7-14).

El tiempo de seguimiento tuvo una media de 839 días (D.E. ± 541 ; rango 7 a 1,872). En pacientes que presentaron recaída (n=14) tuvieron un tiempo de seguimiento para presentar este evento con una media de 711 (D.E. 493; rango 99 a 1,430).

Las características demográficas y clínicas de estos pacientes son detalladas en la tabla 1.

Tabla 1. Descriptiva

	N=110	Mediana\pmRIQ	Media\pmDE	Rango
Recaída	110			
-Sin Recaída	96 (87%)			
-Con Recaída	14 (13%)			
Género	114			
-Masculino	53 (48%)			
-Femenino	57 (52%)			
Edad	110	4.5 \pm 5	5.8 \pm 3.8	0.7-14
- ≤ 1 año	9 (8%)			
->1 año y <10 años	76 (69%)			
- ≥ 10 años	25 (23%)			
Zona de SLP	110			
-Huasteca	27 (24%)			
-Media	13 (12%)			
-Centro				
-Altiplano				

	56 (51%) 14 (13%)			
Leucocitos -<50,000/ μ L ->50,000/ μ L	99 80 (81%) 19 (19%)	12,970 \pm 32,435	36,157 \pm 65,242	810-447,000
Prefase Esteroidea -Mala respuesta -Buena respuesta	91 11 (12%) 80 (88%)			
Inmunofenotipo -Pre-B -B -T	99 72 (73%) 25 (25%) 2 (2%)			
Citogenetica -Sin translocación -t(4,11) -t(1,19) -t(9,22)	30 19 (63%) 7 (23%) 2 (7%) 2 (7%)			
Ploidía -Hiperdiploide -Hipodiploide	28 15 (54%) 13 (46%)			
Diseminación -Sin Infiltracion -Ojo -Piel -SNC	96 93 (97%) 1 (1%) 1 (1%) 1 (1%)			
Enf. Mínima Residual -Negativa	54			

-Positiva	28 (52%) 26 (48%)			
Riesgo -Riesgo habitual -Alto riesgo	98 18 (18%) 80 (82%)			
Tiempo de seguimiento (días)	110	810±861	839±541	7-1,872
Tiempo para recaída (días)	14	522±881	711±493	99-1,430

En su mayoría, el 51% (n=56) de la muestra son provenientes de la zona centro y el 24% (n=27) de la zona huasteca del estado; el resto son originarios de la zona media y del altiplano.

De los pacientes, el 81% (n=80) presentan más de 50,000/ μ L leucocitos al diagnóstico, con una media de 36,157 (D.E. \pm 65,242; rango 810 a 447,000). Se aplicó prefase esteroidea a 91 pacientes, de los cuales solo el 88% presentaron buena respuesta (n=80). Del total de los pacientes, el 73% (n=72) fueron diagnosticados con inmunofenotipo pre B y el 25% (n=25) con L.A.L. inmunofenotipo B; solo un 7%(n=2) son inmunofenotipo T. A 30 pacientes se realiza citogenética de los cuales, 63% (n=19) no presentan translocación; 23% (n=7) presenta t(4;11), el 7% (n=2) con t(1;19) y el otro 7% (n=2) con t(9;22), *cromosoma Philadelphia*.

De los 28 pacientes a los que se realizó cariotipo se encontró hipodiploidia en el 46% (n=13) e hiperdiploidía/euploidía en 54% (n=14). Del total de los pacientes, 97% (n=93) no presenta diseminación a otros sitios al momento del diagnóstico, pero existe un 1% (n=1) con infiltración a ojo, otro paciente a Sistema nervioso central y uno más a piel, al momento del diagnóstico.

Se realizó determinación de enfermedad mínima residual al final de la inducción a 54 pacientes, la cual en el 52% (n=28) es negativa y en 48% (N=26) es positiva, definiendo E.M.R. con un mínimo de 0.02% de células inmaduras en un aspirado de médula ósea. Se catalogó de un total de 98 pacientes, un 82% (n=80) como L.A.L.

de Alto Riesgo y un 18% (n=18) de riesgo habitual de acuerdo a factores determinados por la literatura de acuerdo a características del paciente.

FACTORES DE RIESGO PARA PRESENTAR RECAÍDA

En la tabla 2 se expresan los factores recolectados y se relacionan con el evento recaída con sus respectivos días de seguimiento. Dado que teníamos distinto tiempo de seguimiento en cada paciente, para las variables dicotómicas, ordinales y nominales se usó el método de análisis de supervivencia de Kaplan Meier (KM), y para las variables numéricas (edad y cuenta de leucocitos al diagnóstico) se utilizó el método de Regresión de Cox (RC). Se tomó como significancia estadística a una p de <0.05.

Tabla 2. Comparativa. Kaplan Meier y Regresión de Cox para evento: **RECAÍDA**

	Total	Recaída=No	Recaída=Si	Valor de P	Método Estadístico
Sexo	114	96	14		
-Masculino	53 (48%)	46 (48%)	7 (50%)	0.78	Kaplan-Meier
-Femenino	57 (52%)	50 (52%)	7 (50%)		
Edad----Num	110	96	14		
-≤1 año	9 (8%)	9 (9%)	0 (0%)	0.53	Kaplan-Meier
->1 año y <10 años	76 (69%)	65 (68%)	11 (79%)		
-≥10 años		22 (23%)	3 (21%)		
Media (DS)	25 (23%)	5.8±3.9	6±3.8	0.584	Regresión de Cox
Mediana (RIQ)	5.8±3.8	4±5.2	6±4.8		
	4.5±5				
Zona de SLP	110	110	14		
-Huasteca	27 (24%)	24 (25%)	3 (21%)	0.34	Kaplan-Meier
-Media	13 (12%)	12 (13%)	1 (7%)		
-Centro	56 (51%)	50 (52%)	6 (43%)		
-Altiplano	14 (13%)	10 (10%)	4 (29%)		
Leucocitos----	99	87	12		
Num		72 (83%)	8 (67%)	0.16	Kaplan-Meier
-<50,000/μL	80 (81%)	15 (17%)	4 (33%)		
->50,000/μL	19 (19%)	33,393 ±59,382	56,193 ±99,270	0.131	Regresión de Cox
Media (DS)	36,157±65,242	12,400 ±29,935	12,235 ±50,800		
Mediana (RIQ)	12,970± (32,435)				
Prefase Esteroide	91	82	9		
-Mala respuesta	11 (12%)	11 (13%)	0 (0%)	0.24	Kaplan-Meier
-Buena respuesta	80 (88%)	71 (87%)	9 (100%)		
Inmunofenotipo	99	88	11		
-Pre-B	72 (73%)	63 (72%)	9 (82%)	0.91	Kaplan-Meier
-B	25 (25%)	23 (26%)	2 (18%)		
-T	2 (2%)	2 (2%)	0		

Citogenetica -Sin translocación -t(4,11) -t(1,19) -t(9,22)	30 19 (63%) 7 (23%) 2 (7%) 2 (7%)	26 17 (65%) 7 (27%) 0 (0%) 2 (8%)	4 2 (50 %) 0 2 (50%) 0	<u>0.00096</u>	Kaplan-Meier
Ploidía -Hiperdiploide -Hipodiploide	28 15 (54%) 13 (46%)	24 12 (50%) 12 (50%)	4 3 (75%) 1 (25%)	0.51	Kaplan-Meier
Diseminación -Sin Infiltracion -Ojo -Piel -SNC	96 93 (97%) 1 (1%) 1 (1%) 1 (1%)	84 82 (98%) 1 (1%) 1 (1%) 0	12 11 (92%) 0 (0%) 0 (0%) 1 (8%)	<u>0.03</u>	Kaplan-Meier
Enf. Mínima Residual -Negativa -Positiva	54 28 (52%) 26 (48%)	43 24 (56%) 19 (44%)	11 4 (36%) 7 (67%)	0.11	Kaplan-Meier
Riesgo -Riesgo habitual -Alto riesgo	98 18 (18%) 80 (82%)	86 16 (19%) 70 (81%)	12 2 (17%) 10 (83%)	0.91	Kaplan-Meier
Tiempo para desarrollar recaída (días)	14	Media±DE Mediana±RIQ Rango	711±493 522±881 99-1,430		

Se determinó como tiempo de seguimiento para desarrollar recaída en el estudio, una media de 711 días (DE ± 493), una mediana de 522 días (RIQ ± 881).

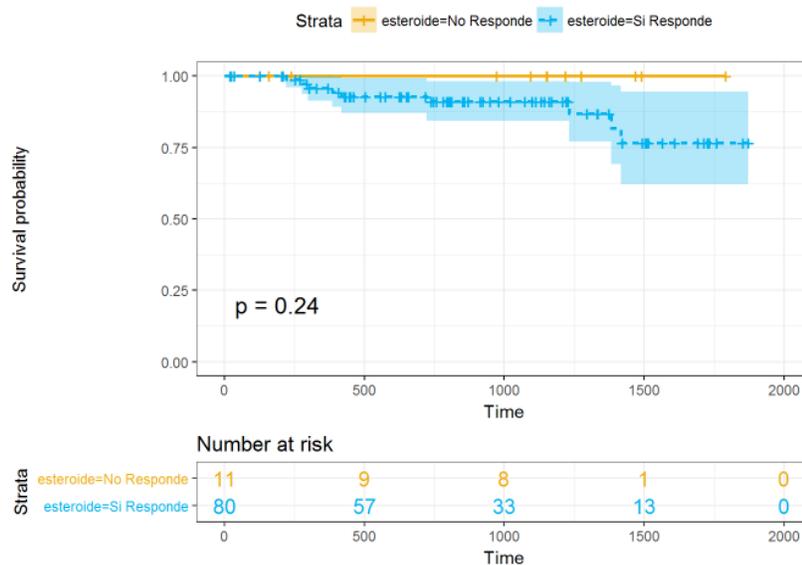
De un total de 110 pacientes, solo 14 presentan recaída, de los cuales 50% (n=7) corresponden al sexo masculino y otro 50% (n=7) a sexo femenino; con un valor de P de 0.78. El 79% (n=11) del total de pacientes con recaída corresponden al período de edad de 1 a 10 años, el 21% (n=3) eran mayores de 10 años; con una media para recaída de 6 ± 3.8 y una mediana de 6 con RIQ de 4.8, dando un valor de P no

significativo de 0.53 a través del KM para edades ordenadas y de 0.584 por RC para edad numérica.

Con respecto a la región de procedencia del estado, el 43% (n=6) son provenientes de la zona centro, el 21% (n=3) corresponde a la zona Huasteca y el 29% (n=4) a la zona Altiplano, dando una p no significativa de 0.34 por KM.

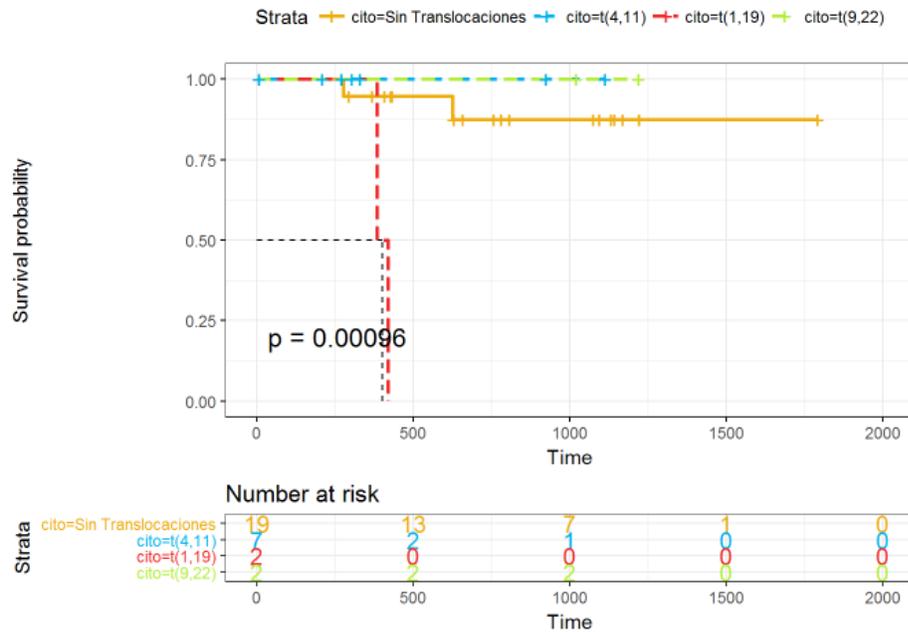
Del total de pacientes con recaída, solo 12 cuentan con abordaje de número de leucocitos al momento del diagnóstico de L.A.L., presentando el 67% (n=8) un recuento menor a 50,000 leucocitos/ μ L y el 33% (n=4) con un total de leucocitos mayor a 50,000 μ L, con una media de 56,193 (DS +99,270) y una mediana de 12,235 (RIQ 50,800) con una p no significativa a través de la RC y KM de 0.131 y 0.16, respectivamente.

Se aplicó prefase esteroidea solo a 9 pacientes del total de recaída, con 100% (n=9) con buena respuesta a la misma, con una p no significativa de 0.24.



De acuerdo al inmunofenotipo el cual se realizó en 11 de los pacientes con recaída, el 82% (n=9) son clasificados como pre B, mientras que el 18% (n=2) representan inmunofenotipo B; solo un 2% de los pacientes que no presentan recaída se catalogaron como inmunofenotipo T, dando una p no significativa de 0.91.

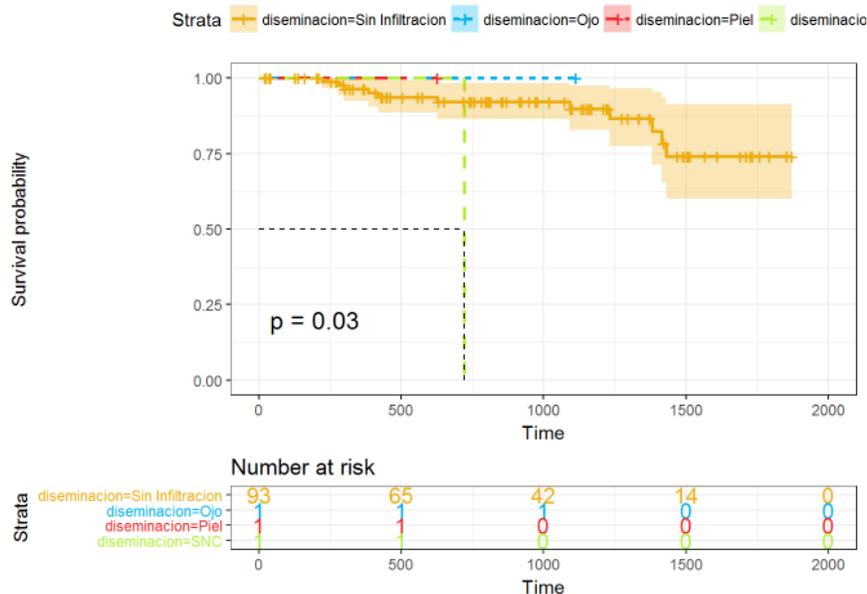
Solo a 30 pacientes de nuestra muestra se le realizaron estudios de citogenética, de ellos, 4 correspondían a pacientes con recaída. De los pacientes con traslocación t(4,11) (n=7) y t(9,22) (n=2), ninguno presentó recaída durante el tiempo de seguimiento, mientras que los dos pacientes con t(1,19) de nuestra muestra presentaron recaída, arrojando una P estadísticamente significativa de 0.00096 por método de KM.



Gráfica 2. Comparativa. Citogenética

Se realizó a 28 pacientes estudio de ploidía, solo 4 de esos pacientes presentaron recaída, el 75% (n=3) son hiperdiploides/euploides, y 25% (n=1) es hipodiploide. Con una p de 0.51.

Al momento del diagnóstico se realizaron estudios para comprobar infiltración en 96 pacientes, de los cuales 12 presentaron recaída y 84 no. Solo 3 pacientes del total presentaron diseminación, uno a ojo, otro a piel y el último a S.N.C., de estos, solo el paciente con infiltración a S.N.C. presentó recaída (8% del total de pacientes con recaída), dando una P estadísticamente significativa de 0.03 por método de KM.



Gráfica 3. Comparativa. Infiltración a sitios santuarios

Se realiza enfermedad mínima residual a 11 de los pacientes con recaída, de la cual 67% (n=7) se presenta como positiva y el 36% (n=4) como negativa, con una p de 0.11. Mientras que de los 12 pacientes con recaída se determinó al 83% (n=10) como de Alto Riesgo de acuerdo a los factores biológicos, y 17% (n=2) de riesgo habitual.

Factores de Riesgo para Mortalidad

En la tabla 3 se expresan los factores recolectados y se relacionan con la supervivencia de acuerdo a los días de seguimiento. Nuevamente, para las variables dicotómicas, ordinales y nominales se usó el método de análisis de supervivencia de Kaplan Meier (KM), y para las variables numéricas (edad y cuenta

de leucocitos al diagnóstico) se realizó el método de regresión de Cox (RC). Se tomó como significancia estadística a una p de <0.05.

Tabla 3. Comparativa. Kaplan Meier y Regresión de Cox para evento: **MUERTE (análisis de supervivencia)**

	Total	Censurados	Muertos	Valor de P	Método Estadístico
Sexo -Masculino -Femenino	110 53 (48%) 57 (52%)	86 41 (48%) 45 (52%)	24 12 (50%) 12 (50%)	0.8	Kaplan-Meier
Edad----Num -≤1 año ->1 año y <10 años -≥10 años Media±DE Mediana± RIQ	110 9 (8%) 76 (69%) 25 (23%) 5.8±3.8 4.5±5	86 6 (7%) 60 (70%) 20 (23%) 5.8±3.9 4.5±5	24 3 (12%) 16 (67%) 5 (21%) 5.6±3.7 4.5±4.8	0.6 0.883	Kaplan-Meier Regresión de Cox
Zona de SLP -Huasteca -Media -Centro -Altiplano	110 27 (24%) 13 (12%) 56 (51%) 14 (13%)	86 20 (23%) 12 (14%) 45 (52%) 9 (10%)	24 7 (29%) 1 (4%) 11 (46%) 5 (21%)	0.37	Kaplan-Meier
Leucocitos----Num -<50,000/μL ->50,000/μL Media±DE Mediana±RIQ	99 80 (81%) 19 (19%) 36,157 ±65,242 12,970±32,435	82 68 (83%) 14 (17%) 29,803±39,927 13,110±29,830	17 12 (71%) 5 (29%) 66,805±129,599 12,400±50,570	0.23 0.0342	Kaplan-Meier Regresión de Cox
Prefase Esteroides -Mala Respuesta -Buena Respuesta	91 11 (12%)	82 10 (12%) 72 (88%)	9 1 (11%) 8 (89%)	0.84	Kaplan-Meier

	80 (88%)				
Inmunofenotipo -Pre-B -B -T	99 72 (73%) 25 (25%) 2 (2%)	83 63 (76%) 20 (24%) 0 (0%)	16 9 (56%) 5 (31%) 2 (12%)	<0.0001	Kaplan-Meier
Citogenetica -Sin translocación -t(4,11) -t(1,19) -t(9,22)	30 19 (63%) 7 (23%) 2 (7%) 2 (7%)	26 16 (61%) 6 (23%) 2 (8%) 2 (8%)	4 3 (75%) 1 (25%) 0 0	0.83	Kaplan-Meier
Ploidía -Hiperdiploide -Hipodiploide	28 15 (54%) 13 (46%)	24 12 (50%) 12 (50%)	4 3 (75%) 1 (25%)	0.61	Kaplan-Meier
Diseminación -Sin Infiltración -Ojo -Piel -SNC	96 93 (97%) 1 (1%) 1 (1%) 1 (1%)	82 80 (98%) 1 (1%) 1 (1%) 0 (0%)	14 13 (93%) 0 (0%) 0 (0%) 1 (7%)	0.051	Kaplan-Meier
Enf. Mínima Residual -Negativa -Positiva	54 28 (52%) 26 (48%)	47 26 (55%) 21 (45%)	7 2 (29%) 5 (71%)	0.11	Kaplan-Meier
Riesgo -Riesgo habitual -Alto riesgo	98 18 (18%) 80 (82%)	83 13 (16%) 70 (84%)	15 5 (33%) 10 (67%)	0.91	Kaplan-Meier
Recaída -Sin Recaída -Con Recaída	110 96 14*	86 80 (93%) 6 (7%)	24 16 (67%) 8 (33%)	<u>0.0096</u>	Kaplan-Meier

Mortalidad en pacientes con recaída					
Estadio de Recaída -Muy Temprana (0-18 meses) -Temprana (18 meses a 3 años) -Tardía (más de 3 años)			-3 de 6 (50% mortalidad) -3 de 5 (60% mortalidad) -2 de 3 (66% mortalidad)	0.3	Kaplan-Meier

De un total de 110 pacientes, se registran 24 muertes, de las cuales 50% (n=12) pertenecen al sexo masculino y el otro 50% al sexo femenino, con una p de 0.8. De las 24 muertes reportadas, el 67% (n=16) pertenecen a un período de edad ordenada comprendida entre 1 a 10 años, un 21% (n=5) a mayores de 10 años, y un 12% (n=3) a menores de 1 año; con una media de 5.6 años (DE ± 3.7) y una mediana de 4.5 años (RIQ ± 4.8), con una p de 0.6 por KM y 0.883 por RC.

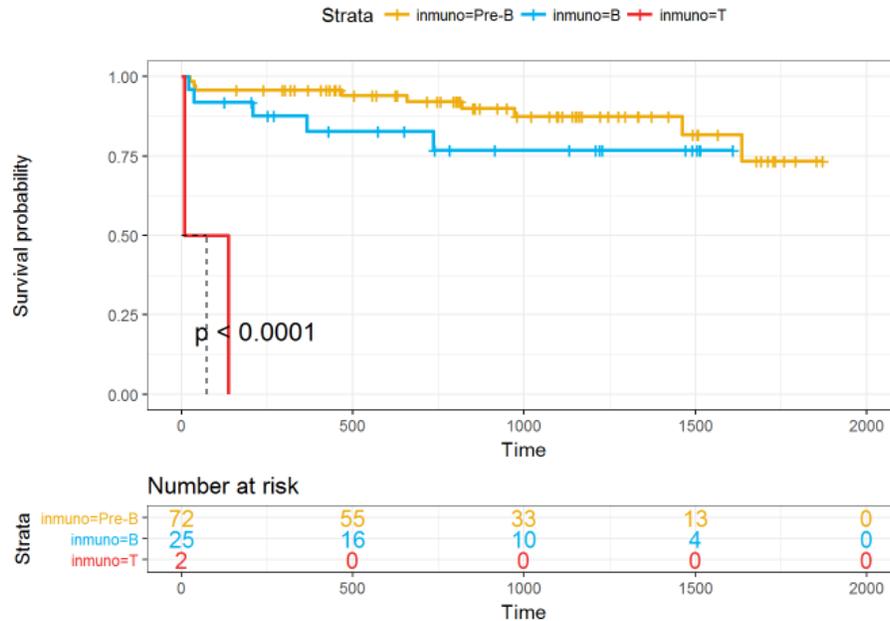
En relación con la procedencia, el 46% (n=11) de la muertes, eran originarios de la zona centro del estado, el 29% (n=7) de la zona Huasteca, el 21% (n=5) de la zona Altiplano y solo el 4% de la zona Media (n=1), con una p de 0.37.

Se reportaron un total de 99 cuentas leucocitarias, de las cuales 17 fallecieron y 82 sobrevivieron. De los pacientes que presentaron mortalidad (n=17), el 29% (n=5) presentaban cuenta leucocitaria mayor a 50,000/ μ L vs un 17% (n=14) de los pacientes que sobrevivieron, con una P de 0.23 por KM. Sin embargo, para el número bruto de leucocitos al diagnóstico, la media \pm DE del grupo de sobrevivientes fue de 29,803 \pm 39,927 vs 66,805 \pm 129,599 de los pacientes que presentaron mortalidad, dando una P estadísticamente significativa de 0.0342 por método de RC.

Del total de pacientes que presentaron mortalidad, se aplicó en 9 pacientes prefase esteroidea, de los cuales 11% (n=1) tuvieron una mala respuesta, y 89% (n=8) obtuvieron buena respuesta. Con significancia de 0.84.

Obtuvimos el dato de inmunofenotipo de la L.A.L. en un total de 99 pacientes, de los cuales 83 sobrevivieron. El inmunofenotipo más frecuente fue Pre-B (73%, n=72),

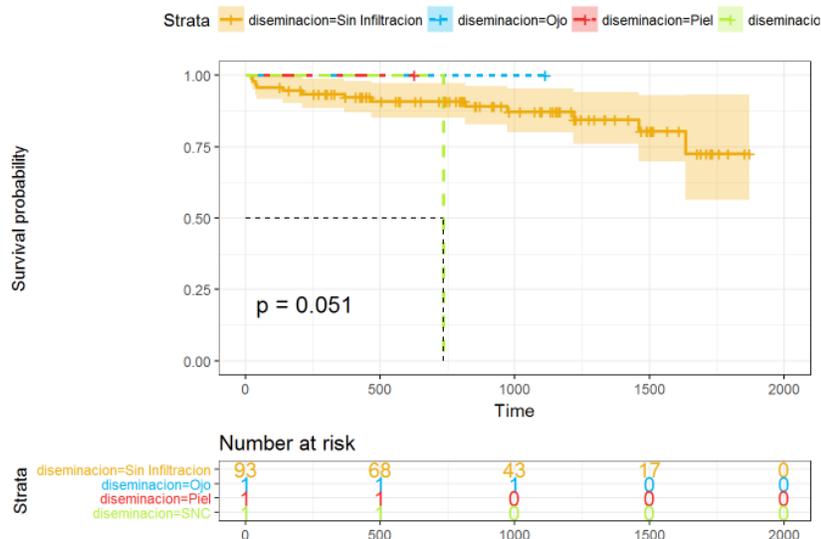
de los cuales el 76% (n=63)



sobrevivió, seguido de tipo B con 25, de los cuales el 24% (n=20) logró sobrevivir VS un 31% (n=5) que no. El inmunofenotipo menos frecuente fue el tipo T con solo 2 pacientes, de los cuales ambos presentaron mortalidad al poco tiempo del diagnóstico, con una P estadísticamente significativa de <0.0001 por KM.

Gráfica 4. Comparativa. Inmunofenotipo (KM)

Se realizó citogenética a 4 de los pacientes con muerte, de los cuales 75% (n=3) no presentaron ninguna translocación y 25% (n=1) presentan t(4;11) con una p de 0.83 por KM. En 4 de los pacientes con muerte en el estudio se realizó ploidía de los cuales, en el 75% (n=3) se encuentra con hiperdiploidía/euploidía y 25% (n=1) como hipodiploide, con p de 0.61 por KM. Del total de pacientes a los que se encuentra con diseminación al momento del diagnóstico, se reporta como muerte al único

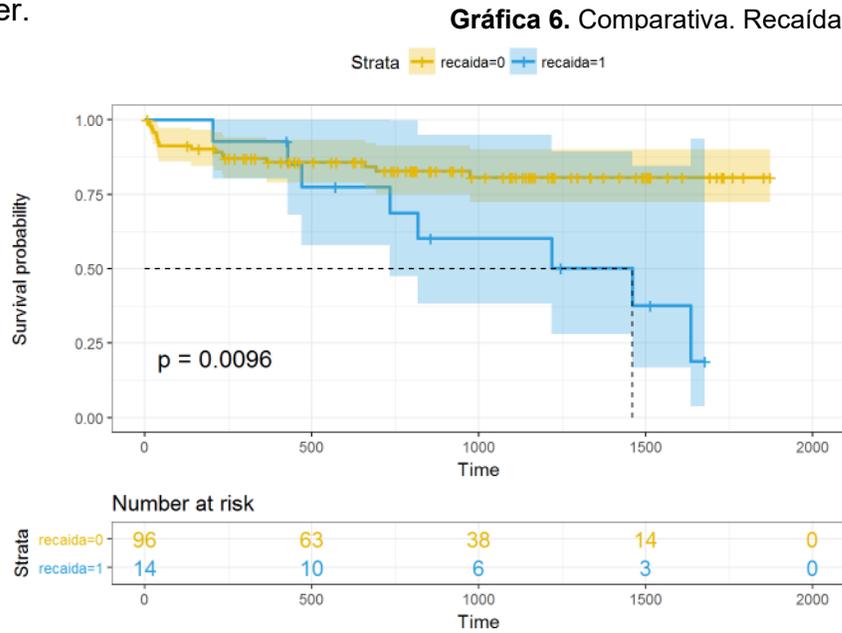


Gráfica 5. Comparativa. Infiltración al momento del diagnóstico a

Sistema Nervioso Central, con un 7% (n=1), mientras que un 93% (n=13) no contaban con ningún sitio infiltrado al momento del diagnóstico, con una P limítrofe de 0.051 por el método KM.

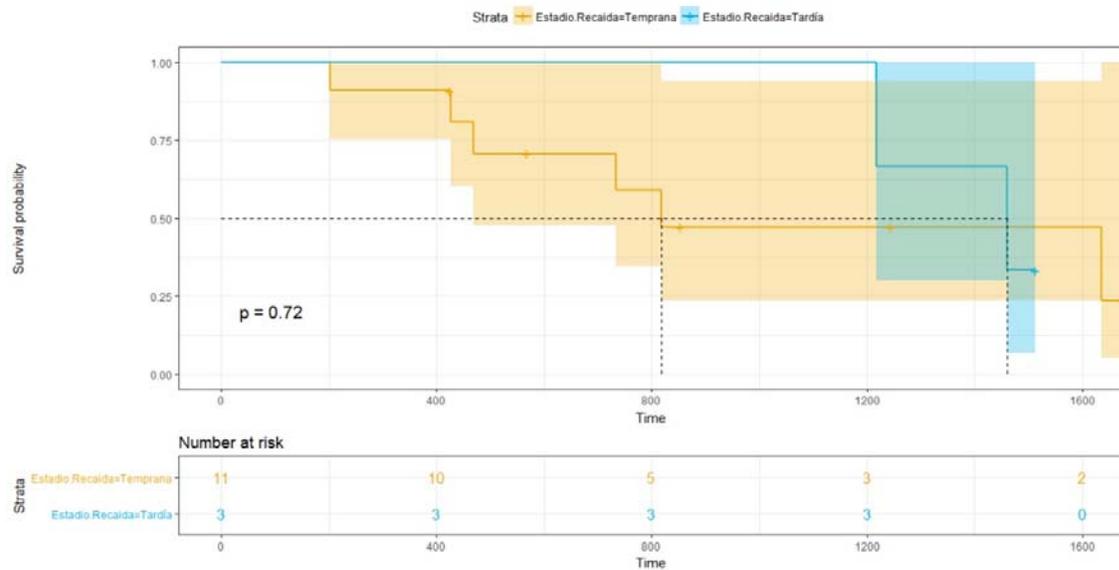
En 7 de los pacientes con muerte se realizó enfermedad mínima residual, de los cuales 29% (n=2) se consideró negativa y en 71% (n=5) fue positiva, con p de 0.11 por KM. De los pacientes catalogados por riesgo, de 15 de las muertes registradas, el 67% (n=10) representa un Alto riesgo y el 33% (n=5) Riesgo habitual; con p de 0.91 a través de KM.

Finalmente, de nuestra muestra total de 110 pacientes, 86 sobrevivieron durante el tiempo de seguimiento, solo el 7% (n=6) habían presentado recaída, mientras que de los 24 pacientes que presentaron mortalidad, el 33% (n=8) si habían presentado recaída de L.A.L., dando una P estadísticamente significativa de 0.0096 por método de Kaplan Meier.



De los 14 pacientes que recayeron, un total de 6 pacientes presenta recaída de forma muy temprana (primeros 18 meses del diagnóstico), con una mortalidad del 50%. Mientras que 5 pacientes presentan recaída de manera temprana (de 18 meses del diagnóstico a 6 meses después de haber terminado el tratamiento) con una mortalidad del 60%. 3 pacientes recayeron de forma tardía (posterior a 6 meses de haber terminado el tratamiento) con una mortalidad de 66%, con una p de 0.72, sin significancia estadística.

Gráfica 7. Comparativa. Recaída temprana vs tardía (KM)



DISCUSIÓN

Este estudio retrospectivo, evaluó los principales factores de riesgo determinados por la literatura internacional para presentar recaída en pacientes con Leucemia Aguda Linfoblástica, relacionándolos con la población del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto” de nuestro estado. Estos factores se evaluaron individualmente, para determinar significancia estadística para presentar recaída en la muestra, y para realizar un análisis de supervivencia del total de los pacientes.

En la literatura, se reporta como un aproximado de 20-30% del total de pacientes pediátricos con L.A.L. que presentan recaída; del total de nuestra muestra, el 13% presento recaída, un bajo porcentaje, considerado por el tiempo de seguimiento.

(18) El sexo masculino es el más frecuentemente afectado; mientras que en nuestra población estudiada, no hubo predilección por el sexo, comportándose de forma similar, aunque con respecto a la tasa de supervivencia del total de pacientes con L.A.L., es 5% mayor en las mujeres que en los varones (19) (20) La gran mayoría de recaídas ocurre 2.5 años después del diagnóstico (18) a diferencia de nuestra población, donde se presenta alrededor de 1 año 11 meses.

El grupo de mayor riesgo se presenta dentro el rango de edad de -1 año y +10 años; en nuestra población la edad con mayor riesgo para recaída incluye el periodo de 1 a 10 años, contrario con lo descrito (18); siendo el grupo de adolescentes con L.A.L. inmunofenotipo T o en pacientes con infiltración a S.N.C. con mayor riesgo de

recaída en la literatura contrario a un pequeño porcentaje que se encontró en nuestra población, con ese inmunofenotipo durante el período estudiado; sin embargo se confirma que los pacientes con inmunofenotipo pre B son aquellos con mayor tasa de recaída con el 73% de nuestra población estudiada. (21)(22)

Se pensaba que la zona de procedencia pudiera relacionarse con la incidencia de recaídas, de acuerdo a la endogamia que se presenta en Zonas consideradas de bajo recursos, pero no se comprueba significancia estadística en el estudio, siendo la población del centro la más afectada. No ha se determinado como factor de riesgo a nivel mundial.

Aunque el número de leucocitos en el momento del diagnóstico no fue significativo para presentar recaída en nuestra población, como se describe en la literatura que al presentar una cuenta inicial de leucocitos mayor a 50, 000/microL cuentan con peor pronóstico (23) (24), si es significativo para mortalidad, sin embargo, se determina como factor pronóstico predictivo en pacientes con inmunofenotipo T. (25)

Relacionado con la prefase esteroidea, en nuestra población el 72% de los pacientes presentaron una buena respuesta a esteroides lo que corresponde a lo reportado por el grupo alemán BFM-95, sin embargo en su asociación con evento recaída no logramos demostrar una asociación significativamente estadística ya que de los pacientes con mala respuesta a la prefase esteroidea no encontramos pacientes con recaída. Lo anterior puede deberse a lo limitado de nuestra cantidad de pacientes incluidos. En cuanto a supervivencia, el mismo grupo BFM-95, refiere que los pacientes con buena respuesta a prefase esteroidea tienen una supervivencia mayor al 78% a 6 años vs pacientes con mala respuesta con 35% de supervivencia a 6 años, lo anterior estadísticamente significativo, sin embargo en nuestro estudio el 10% de los pacientes con buena respuesta y el 9% de los pacientes mal respondedores presentaron el evento muerte, sin asociación significativa, lo que aporta a la literatura nacional la ausencia de valor pronóstico de este factor como lo señala el grupo colaborativo señalado. (26)

Existen translocaciones que favorecen con mayor riesgo para presentar recaída, de ellas solo se realiza abordaje para 3 en esta institución, de las cuales, el 23%

representa la translocación (4;11) a diferencia del resto de la población mundial, esta no representa el mayor riesgo para el evento con respecto a t(9;22) y en menor porcentaje a t(1;19). (27). Sin embargo, esta no resultó significativa para presentar recaída en nuestra población.

No fue determinante ni significativo la infiltración a sitios santuarios al momento del diagnóstico, ni en nuestra población ni en la literatura.

La monitorización continua de los pacientes con L.A.L. a través de la Enfermedad Mínima Residual se reporta como un método eficaz y preventivo para inicio de tratamiento temprano e intensivo en caso de recaída o detección temprana de recaída como lo señala Borowitz y colaboradores (28), una limitante en nuestro estudio y hospital es la ausencia de estudio de mínima residual en la mayoría de los pacientes, pues se realizó E.M.R. solo en 54 pacientes de la muestra, donde encontramos que el 67% y 71% de los pacientes con una EMR positiva ($>0.02\%$) presentaron recaída y muerte respectivamente, con una $p=0.11$ en ambos sin asociación estadística, sin embargo con una concordancia clínica con lo referido a nivel mundial. Lo anterior puede demostrar que la mala respuesta al tratamiento sugiere mayor riesgo de recaída y afección en la supervivencia sin embargo requeriremos una mayor cantidad de pacientes incluidos para soportar esto de manera estadística.

De acuerdo a la estratificación de riesgo de la enfermedad, lo conocido a nivel internacional es que el grupo de pacientes con alto riesgo en base a factores como edad, citogenética desfavorable, enfermedad mínima residual positiva, pobre respuesta a tratamiento, etcétera, presenta menor supervivencia, en nuestra población el 82% de los pacientes fueron asignados a grupo de alto riesgo lo que concuerda por lo referido en cifras internacionales. Referente al evento de recaída el 83% de los pacientes correspondieron a alto riesgo y solo el 17% fueron de riesgo habitual con $p=0.91$ sin significancia estadística. (29)

En cuanto a la supervivencia de pacientes con recaída de forma temprana, se reporta entre un 10-20% en estudios mexicanos (17), comparado con nuestro estudio que resulto hasta del 46%.

ASPECTOS ÉTICOS:

Se realiza la investigación sin atentar contra la integridad física o moral de los pacientes pediátricos con diagnóstico de recaída de Leucemia Aguda Linfoblástica; además mantiene confidencialidad de la información obtenida.

Al ser un estudio observacional y retrospectivo no requiere consentimiento informado.

ORGANIZACION

RECURSOS HUMANOS Y MATERIALES

Recursos humanos:

- Investigador principal: Residente de pediatría de tercer año
- Médico adscrito a área de Oncología y Hematología Pediátrica del Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto
- Asesor clínico
- Asesor metodológico
- Co-investigador

Recursos materiales:

- Expedientes clínicos

CAPACITACIÓN DE PERSONAL

NO APLICA

FINANCIAMIENTO:

NO APLICA

CONCLUSIONES

Los resultados del estudio nos permiten relacionar que si es la citogenética el factor de riesgo más significativo para que un paciente con L.A.L. presente recaída; sin embargo no es un estudio que se haya solicitado de rutina en todos los pacientes del hospital o inclusive del sector salud. Además se encuentra que ningún paciente con diagnóstico de L.A.L. menor de un año, ha presentado recaída hasta el momento del estudio.

La muestra de pacientes, con cuenta de leucocitos mayor a 50 000, tienen tendencia para presentación de recaída. Además la fase esteroidea y la Enfermedad mínima residual, no resultan un factor significativo por el tamaño de la muestra.

Es importante determinar que a diferencia de lo predicho por la literatura, la translocación (1;19) presenta más eventos de recaída en nuestra población

Además se considera a la enfermedad extramedular al momento del diagnóstico, estadísticamente con mal pronóstico para presentar recaída.

Por lo tanto, se considera al evento de recaída con todos los factores de riesgo que implica, se relaciona directamente con la supervivencia del paciente con diagnóstico de L.A.L.

La tasa de supervivencia global de nuestro estudio fue de 78% y la de mortalidad en pacientes con recaída fue de 58% ambas, mayor a lo reportado en nuestro país.

Nuestros resultados indican que la citogenética específicamente la translocación (1,19) es el factor pronóstico más determinante para recaída en LAL en nuestra población. Una limitante en el presente estudio es la falta de estudios moleculares al diagnóstico

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

1. Ries LA, Kosary CL, Hankey BF, et al.: SEER Cancer Statistic Review, 1973-1999. National Cancer Institute, Bethesda, MD, 2000. p.467.
2. Ries LA, Kosary CL, Hankey BF, et al.: SEER Cancer Statistics Review, 1973-1996. Bethesda, Md: National Cancer Institute, 1999.
3. Smith MA, Ries LA, Gurney JG, et al.: Leukemia. In: Ries LA, Smith MA, Gurney JG, et al., eds.: Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975-1995. Bethesda, Md: National Cancer Institute, SEER Program, 1999. NIH Pub. No. 99-4649., pp 17-34. April 19, 2007.
4. Xie Y, Davies SM, Xiang Y. Trends in leukemia incidence and survival in the United States (1973-1998). *Cancer* 97 (9): 2229-35, 2003
5. Mejia-Arangure JM, Bonilla M, Lorenzana R, Juárez-Ocana S, Reyes G, Pérez-Saldivar ML, González-Miranda G, Bernaldez-Ríos R, Ortiz-Fernández A, Ortega-Álvarez M, Martínez-García MC, Fajardo-Gutierrez A: Incidence of leukemias in children from El Salvador and Mexico City between 1996 and 2000: Population-based data. *BMC Cancer* 2005, 5:33.
6. Pui CH, Robison LL, Look AT. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* 2008;371(9617):1030-1043.
7. Gatta G, Capocaccia R, Stiller C, et al. Childhood cancer survival trends in Europe: a EURO CARE Working Group study. *Journal Clinical Oncology* 2005; 23:3742.
8. Siegel R, Ward E, Brawley O, Jemal A. Cancer statistics, 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. *CA Cancer Journal Clinical* 2011; 61:212.
9. Ottensmeier C. The classification of lymphomas and leukemias. *Chemical Biological Interaction*. 2001 Jun 1;135-136:653-64.

10. Kaleem Z, Crawford E, Pathan MH, Jasper L, Covinsky MA, Johnson LR, White G. Flow cytometric analysis of acute leukemias. Diagnostic utility and critical analysis of data. *Archives Pathology Lab Med*. 2003 Jan;127(1):42-8.
11. Craig FE, Foon KA. Flow cytometric immunophenotyping for hematologic neoplasms. *Blood*. 2008 Jan 15
12. Aricò M, Valsecchi MG, Rizzari C, Barisone E, Biondi A, Casale F, Locatelli F, Lo Nigro L, Luciani M, Messina C, Micalizzi C, Parasole R, Pession A, Santoro N, Testi AM, Silvestri D, Basso G, Masera G, Conter V. Long-term results of the AIEOP-ALL-95 Trial for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: insight on the prognostic value of DNA index in the framework of Berlin-Frankfurt-Muenster based chemotherapy. *Journal Clinical Oncology*. 2008 Jan 10;26(2):283-9.
13. Perez-Vera, P. Cytogenetics in acute lymphoblastic leukemia in Mexican Children an Institutional experience *Archives of Medical Research* 2001 May-jun;32(3):202-7
14. Bhatla, Teena; Jones, Courtney; Meyer, Julia. The Biology of Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia: Opportunities for Therapeutic Interventions. *Journal Pediatric Hematol-Oncology*. Volume 36, Number 6, August 2014
15. Coronel, Morán. QFB. Importancia del laboratorio en el diagnóstico y pronóstico de leucemia aguda linfoblástica de la infancia. *Acta Pediátrica de México Volumen 26, Núm. 3, mayo-junio, 2005*
16. Makiya, Mónica. Tratamiento de la Leucemia Linfoblástica Aguda Pediátrica Recaída. *HEMATOLOGÍA, Volumen 17 Número Extraordinario: 82-88 • Octubre 2013*
17. Diagnóstico y tratamiento de Leucemia linfoblástica aguda. GPC. IMSS -142-08. www.cenetec.salud.gob.mx/interior/gpc.html
18. Yang JJ, Bhojwani D, Yang W, et al. Genome-wide copy number profiling reveals molecular evolution from diagnosis to relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2008
19. Rendón-Macías M, Reyes-Zepeda N, Villasis-Keever M, Meneses J, Núñez A. Tendencia mundial de la supervivencia en pacientes pediátricos con

- leucemia linfoblástica aguda. Revisión de las últimas cuatro décadas. Boletín Médico del Hospital Infantil de México. May 2012; 69 (3): 153-163
20. Baum E., Sather H., Nachman J., Seinfeld J., Krivit W. y cols. Relapse rates following cessation of chemotherapy during complete remission of acute lymphocytic leukemia, *Medical and Pediatric Oncology* 1979;7:25-39
 21. Ritchey AK, Pollock BH, Lauer SJ, et al. Improved survival of children with isolated CNS relapse of acute lymphoblastic leukemia: a pediatric oncology group study . *Journal Clinical Oncology* 1999; 17:3745.
 22. Terzah M Horton, MD, PhD, C Philip Steuber, MD, Julie R Park, MD. Overview of the treatment of acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents. Literature review current through: Nov 2017.
 23. Sutcliffe MJ, Shuster JJ, Sather HN, et al. High concordance from independent studies by the Children's Cancer Group (CCG) and Pediatric Oncology Group (POG) associating favorable prognosis with combined trisomies 4, 10, and 17 in children with NCI Standard-Risk B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia: a Children's Oncology Group (COG) initiative. *Leukemia* 2005; 19:734.
 24. Silverman LB, Gelber RD, Dalton VK, et al. Improved outcome for children with acute lymphoblastic leukemia: results of Dana-Farber Consortium Protocol 91-01. *Blood* 2001; 97:1211.
 25. [Smith M, Arthur D, Camitta B, et al. Uniform approach to risk classification and treatment assignment for children with acute lymphoblastic leukemia. *Journal Clinical Oncology* 1996; 14:18.](#)
 26. Schrappe, Martin. Reiter, Alfred. Wolf-Dieter, Ludwig. Improved outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia despite reduced use of anthracyclines and cranial radiotherapy: results of trial ALL-BFM 90. German-Austrian-Swiss ALL-BFM Study Group. *BLOOD* JUNE 2000 • VOLUME 95, NUMBER 11. Pp 3310-3322
 27. [Uckun FM, Nachman JB, Sather HN, et al. Clinical significance of Philadelphia chromosome positive pediatric acute lymphoblastic leukemia in](#)

[the context of contemporary intensive therapies: a report from the Children's Cancer Group. Cancer 1998; 83:2030.](#)

28. [Borowitz MJ, Devidas M, Hunger SP, et al. Clinical significance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia and its relationship to other prognostic factors: a Children's Oncology Group study. Blood 2008; 111:5477.](#)
29. Margolin JF, Steuber CP, Poplack DG. Acute lymphoblastic leukemia. In: Principles and Practice of Pediatric Oncology, 4th ed, Pizzo PA, Poplack DG (Eds), Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2002. p.489.

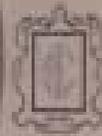
HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS
FACTORES ASOCIADOS A RECAÍDA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LEUCEMIA
LINFOBLÁSTICA AGUDA DEL HOSPITAL CENTRAL "DR. IGNACIO MORONES PRIETO"

NOMBRE DE PACIENTE: _____

No. DE CASO: _____

REGISTRO HOSPITALARIO	PROCEDENCIA
EDAD Años	SEXO F: M:
FECHA DE DIAGNÓSTICO	FECHA DE DIAGNÓSTICO DE RECAÍDA
RESPUESTA A LA PREFASE ESTEROIDEA Buena/ Mala	PLOIDIA + (hipo) / (hiper) -

INMUNOFENOTIPO PreB B T	LEUCOCITOS AL DIAGNÓSTICO <p style="text-align: center;">cél/microlitro</p>
CITOGÉNÉTICA DESFAVORABLE t(4;11): + / - t(9,22): + / - t(1,19): + / -	INFILTRACIÓN A SITIOS SANTUARIOS AL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO <p style="text-align: center;">+ / -</p> <p style="text-align: center;">(SNC/ testículo/ médula ósea/piel)</p>
RIESGO:	ENFERMEDAD MINIMA RESIDUAL: <p style="text-align: center;">+ / -</p>



HOSPITAL CENTRAL
"DR. IGNACIO
MORONES PRIETO"

San Luis Potosí, S.L.P. a 30 de marzo de 2017

Dra. Karla Elizabeth Campillo Cortés

Investigador Principal:

Por este medio se le comunica que su protocolo de investigación titulado **Factores asociados a recaída en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda del Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto"**, fue evaluado por el Comité de Investigación, con Registro en COFEPRIS 14 CI 24 028 083, así como por el Comité de Ética en Investigación de esta Institución con Registro CONBIOÉTICA-24-CEI-001-20160427, y fue dictaminado como:

APROBADO

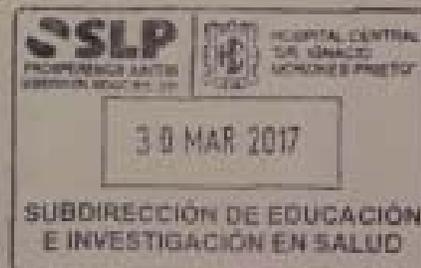
El número de registro es **35-17**, el cual deberá agregar a la documentación subsecuente, que presente a ambos comités.

De igual forma pido sea tan amable de comunicar a los Comités de Investigación y de Ética en Investigación: la fecha de inicio de su proyecto, la evolución y el informe final pertinente.

*Se le recuerda que todos los pacientes que participen en el estudio deben firmar la versión sellada del formato de consentimiento informado.

Atentamente


Dra. Ma. Del Pilar Fonseca Leal
Sub-Directora de Educación e Investigación en Salud
Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto"



C.C.P. Archivo

