

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN Y ESTUDIOS AVANZADOS  
DEPARTAMENTO DE ESTUDIOS AVANZADOS  
COORDINACIÓN DE LA ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA  
DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN PROFESIONAL**



**“FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A RECAÍDA EN SISTEMA NERVIOSO CENTRAL EN LOS  
PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA TRATADOS EN EL  
HOSPITAL MATERNO INFANTIL DEL ISSEMYM, EN EL PERIODO ENERO 2002 A  
DICIEMBRE DE 2011”**

**INSTITUTO DE SEGURIDAD SOCIAL DEL ESTADO DE MÉXICO Y MUNICIPIOS  
HOSPITAL MATERNO INFANTIL, TOLUCA**

**TESIS  
QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD EN  
PEDIATRÍA**

**P R E S E N T A  
M.C. LIZBETH BETANZOS RODRÍGUEZ**

**DIRECTOR DE TESIS  
M. EN I.C. NORMA ARACELI LOPEZ FACUNDO**

**REVISORES DE TESIS  
M.EN C.S.LUIS GUILLERMO DE HOYOS MARTÍNEZ  
M.EN C.S. MARÍA DEL CARMEN FUENTES CUEVAS  
ESP. EN O.P ISIDORO TEJOCOTE ROMERO  
ESP.EN T.I.P. ISRAEL VAZQUEZ CARRANZA**

**TOLUCA, ESTADO DE MEXICO, 2013**

FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A RECAÍDA EN SISTEMA NERVIOSO  
CENTRAL EN LOS PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIA  
LINFOBLASTICA AGUDA , TRATADOS EN EL HOSPITAL MATERNO INFANTIL  
DEL ISSEMYM, EN EL PERIODO ENERO 2002 A DICIEMBRE DE 2011

## DEDICATORIA

“ No hay límites , solo oportunidades de triunfar y de alcanzar lo que dios nos coloque por delante...”

Gracias a Dios por guiar mi camino y llenar de bendiciones mi vida

“ El verdadero amor no es otra cosa que el deseo inevitable de ayudar al otro para que sea quien es...”

Gracias Irving por ser mi fortaleza y por el apoyo incondicional que siempre me brindas ... Te amo

“Guarda , hijo mío, el mandamiento de tu padre , y no dejes la enseñanza de tu madre...”

Gracias a mis padres por dejarme cumplir todos mis sueños, por confiar siempre en mi , por darme todo sin pedir nada a cambio, por ser los mejores. A mis hermanos que siempre me ayudan cuando los necesito... Gracias familia, los amo...

“ Educar no es dar carrera para vivir , sino templar el alma para las dificultades de la vida”

Gracias a la Doctora Araceli Lopez Facundo por permitirme trabajar con ella y dedicarme tiempo de mas para realizar este trabajo

## RESUMEN

Con los avances en el tratamiento de la LLA en las últimas décadas se ha logrado una mayor tasa de supervivencia y menor índice de recaídas, con una incidencia a SNC menor de 5%. Estudios previos en el Hospital Materno Infantil sobre LLA hablan sobre la incidencia de recaída a SNC del 10.3%.

Identificar los factores que influyen en la presencia de recaída permite establecer medidas terapéuticas, diagnósticas y/o preventivas, incidiendo en factores modificables para ofrecer un tratamiento adecuado y disminuir los índices de morbilidad y mortalidad asociados a recaída, así como los costos relacionados.

**OBJETIVO:** Determinar los factores de riesgo de recaída a SNC en pacientes con diagnóstico de LLA en el Hospital Materno Infantil.

**MATERIAL Y MÉTODO:** Se diseñó un estudio de casos y controles en el cual se incluyeron 97 pacientes con diagnóstico de LLA que fueron tratados en este hospital, en búsqueda de factores clínicos y paraclínicos relacionados a la presencia de recaída a SNC: edad, género, inmunofenotipo, nivel de riesgo de la leucemia, recuento leucocitario y enfermedad extra medular al diagnóstico, retardo en la inducción, así como esquema terapéutico utilizado. Se realizó un análisis bivariado en búsqueda de los factores que posiblemente influyan en la presencia de recaída.

**RESULTADOS:** Se evaluaron un total de 97 pacientes, El 55% (n=53) correspondió al género masculino y el 45% al femenino. Se encontró que de la población estudiada el 65 % presentó alto riesgo, lo que conlleva a un mayor riesgo de recaída, esto asociado al retardo en el diagnóstico y referencia oportuna del paciente por múltiples causas médicas y no médicas, en el 30% de la población no fue posible realizar estudio, 46,4% cursó con retardo en la inducción siendo las causas más frecuentes del mismo, choque séptico, pancreatitis severa y alteraciones metabólicas, 13,4% tuvo pobre respuesta a la ventana esteroidea. Y 30% de los pacientes con LLA de alto riesgo tratados antes del 2006 recibieron radioterapia profiláctica a SNC.

**CONCLUSIONES:** Los factores asociados a recaída a SNC en pacientes con Leucemia Aguda Linfoblástica son múltiples entre los no modificables están el grupo etario e inmunofenotipo. Se debe tener un diagnóstico y referencia oportuna con el estudio citogenético completo para una adecuada estratificación del riesgo que permita obtener mejores resultados.

**PALABRAS CLAVES:** *factores de riesgo, recaída, sistema nervioso central, leucemia linfoblástica aguda.*

## ABSTRACT

With advances in the treatment of ALL in recent decades has increased survival rates and lower relapse rate, with an incidence of less than 5% CNS and testicular relapse of 1-2%. Previous studies in the Maternity Hospital of acute lymphoblastic leukemia discuss the incidence of CNS relapse of 10.3%. Early administration of an adequate therapy for the CNS is crucial to eliminate clinically evident CNS disease at time of diagnosis and to prevent in all patients.

**Objective:** determine the factors of risk of relapse to SNC in patients with diagnosis of LLA in the Hospital Materno Infantil.

**Material and method:** We design a study of cases and controls in which 97 patients with diagnosis of LLA included themselves that were treated in this hospital, in search of related clinical and paraclínicos factors related to the presence of relapse to SNC: age, generate, inmunofenotipo, risk level of the leukemia, leucocytary count and medullary extra disease to the diagnosis, retardation in the induction, as well as used therapeutic scheme.

Realised a bivariate analysis in search of the factors that possibly influence in the presence of relapse and a logistic binary regressive analysis with method to forward step to determine the weight of each variable in the relapse probability.

**Results:** A total of 97 patients was evaluated, 55% (n=53) corresponded to the masculine and 45% to the feminine one. 65% were that of the studied population presentation high and very high risk what entails to a greater risk of relapse, this associate probably to the retardation in the diagnosis and reference of the patient by multiple medical and nonmedical causes.

**Conclusion:** The associated factors to Relapse to SNC in patients with Acute Leukemia Linfoblástica are multiple, being the nonmodifiable ones or in which we cannot influence the sort, group etario and inmunofenotipo. And those that involve human resources and infrastructure are part fundamental of the diagnosis to realise an suitable boarding to obtain an opportune, reliable diagnosis; being in granting a specific and effective processing avoiding complications, being one of but serious the Relapse to SNC.

**KEY WORDS:** factors of risk, relapse, central nervous system, acute linfoblástica leukemia.

## INDICE

TITULO.....	1
RESUMEN.....	3
ANTECEDENTES.....	6
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	18
JUSTIFICACIONES.....	19
OBJETIVOS.....	20
MATERIAL Y MÉTODO.....	21
OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.....	22
TAMAÑO DE LA MUESTRA.....	25
CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	26
PROCEDIMIENTO.....	27
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	28
IMPLICACIONES ÉTICAS.....	29
RESULTADOS.....	30
DISCUSIÓN.....	35
CONCLUSIONES.....	37
BIBLIOGRAFIA.....	38
ANEXOS.....	42

## MARCO TEÓRICO

Las leucemias son procesos neoplásicos en los que la médula ósea normal es invadida y desplazada por células malignas pertenecientes a diferentes líneas celulares parcialmente diferenciadas o indiferenciadas. El tipo de célula afectada constituye la base para la clasificación inicial de los procesos leucémicos en leucemia aguda linfoblástica (LLA), leucemia aguda no linfoblástica (LANL), leucemia granulocítica crónica (LGC) y leucemia linfocítica crónica (LLC). (1)

### INCIDENCIA Y EPIDEMIOLOGÍA

La Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) es el cáncer más común que se diagnostica en los niños y representa 23% de los cánceres diagnosticados en niños menores de 15 años. La LLA se presenta con una tasa anual aproximada de 30 a 40 por millón. Anualmente, se diagnostica la LLA a aproximadamente 2.900 niños y adolescentes menores de 20 años en los Estados Unidos, y ha habido un aumento gradual de la incidencia de LLA en los últimos 25 años. Se observa un aumento marcado de la incidencia en niños de 2 a 3 años de edad (>80 por millón por año), con tasas que disminuyen a 20 por millón en niños de 8 a 10 años. La incidencia de LLA en niños de 2 a 3 años de edad es aproximadamente cuatro veces mayor que la de lactantes y casi 10 veces mayor que la de los adolescentes de 16 a 21 años. (2,3)

### FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LLA

Los factores de riesgo descritos en la literatura para desarrollar LA son controversiales y habrá que ser cautelosos para aceptarlos como causales de LA, excepto por la exposición a radiación ionizante y los factores leucemógenos bien definidos, como el benceno, los plaguicidas e insecticidas clorados como el 1, 3-dicloropropano, el ácido 2,4-diclorofenoxiacético, los fenoles clorados usados para conservar madera como el pentaclorofenol, los colorantes para el pelo y algunos derivados del petróleo. Sin embargo, se ha criticado la actitud pasiva para disminuir la exposición a factores de riesgo no plenamente aceptados por lo que

se recomienda tomar una postura enérgica para disminuir la exposición a los mismos.

Los factores primarios de riesgo de LLA incluyen los siguientes:

- Exposición prenatal a rayos X.
- Exposición posnatal a dosis altas de radiación (por ejemplo, radiación terapéutica como la que se usó previamente para afecciones tales como la tiña del cuero cabelludo y el agrandamiento del timo).
- Síndrome de Down y otras afecciones genéticas.
- Polimorfismos genéticos heredados.

## FACTORES PRONÓSTICOS Y CLÍNICOS EN PACIENTES CON LLA

Los factores descritos se agrupan en las siguientes categorías:

Característica del paciente al momento del diagnóstico

Características de las células al momento del diagnóstico

Respuesta inicial al tratamiento

Como en cualquier exposición de los factores pronósticos, el orden relativo de importancia y la interrelación de las variables dependen a menudo del tratamiento y es necesario un análisis multifactorial para determinar qué factores operan independientemente como variables pronósticas. Dado que los factores pronósticos dependen del tratamiento, las mejoras en la terapia pueden disminuir o abolir la importancia de cualquiera de estos presuntos factores pronósticos.

## **CARACTERÍSTICAS DEL PACIENTE EN EL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO**

1. Edad : Fuerte importancia pronóstica. Los niños pequeños (1 a 9 años) tienen una mejor supervivencia sin enfermedad (SSE) que los niños mayores, los adolescentes o los lactantes. (4,5)
2. Recuento de Glóbulos blancos (GB): Generalmente se usa un recuento de GB de 50.000/ $\mu$ l como punto operativo de corte entre un mejor pronóstico y un pronóstico más precario.(6)
3. Síndrome de Down (trisomía 21) : Los pacientes con síndrome de Down y LLA tienen una incidencia significativamente más baja de anomalías citogenéticas favorables tales como el ETV6-RUNX1 o trisomías de los cromosomas 4 y 10. (7)
4. Género : El pronóstico en el género femenino con LLA es ligeramente mejor que en el género masculino por la presentación de recaídas testiculares además de que también parecen tener un riesgo mayor de recaída de médula ósea y de SNC. (8,9)
5. Raza: Las tasas de supervivencia de niños negros e hispanos con LLA fueron ligeramente más bajas que las tasas de niños blancos con LLA. Esta diferencia puede depender del tratamiento. se puede explicar de manera parcial por los diferentes espectros de los subtipos de LLA
6. Compromiso testicular en el momento del diagnóstico : El compromiso testicular manifiesto en el momento del diagnóstico se presenta en aproximadamente 2% de los varones, generalmente en la LLA de células T. (10,11)

## **CARACTERISTICAS DE LAS CÉLULAS LEUCEMICAS AL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO**

1. Morfología : La mayoría de los casos de LLA que exhiben morfología L3 expresan inmunoglobulina (Ig) de superficie y tienen una traslocación del gen C-MYC idéntico al visto en el linfoma de Burkitt (es decir, t[8;14]).
2. Inmunofenotipo : La Organización Mundial de la Salud (OMS) clasifica las LLA como leucemia linfoblástica de células B o leucemia linfoblástica de células T. La leucemia linfoblástica de células B se subdivide por la presencia o ausencia de anomalías genéticas específicas recidivantes (t[9;22]), reordenamiento del gen MLL t(12;21), hiperdiploidia, hipodiploidia, t(5;14) y t(1;19). (12)
3. Estudio Citogenético: Anomalías cromosómicas, como la hiperdiploidia alta (51–65 cromosomas) y la fusión del ETV6-RUNX1 se relacionan con desenlaces más favorables, mientras que otras, incluso el cromosoma Filadelfia (t[9;22]), los reordenamientos del gen MLL (cromosoma 11q23) y la multiplicación intracromosómica del gen AML1 (iAMP21) se relacionan con un pronóstico más precario.(13)

## **RESPUESTA AL TRATAMIENTO INICIAL**

La rapidez con que se eliminan las células leucémicas después de iniciado el tratamiento se relaciona con el desenlace a largo plazo, al igual que el índice de enfermedad residual al final de la inducción. Esta medida tiene un fuerte significado pronóstico debido a que la sensibilidad de las células leucémicas a los fármacos, y la farmacodinamia y farmacogenómica del huésped influyen en la respuesta al tratamiento. (14)

1. RESPUESTA DE LA SANGRE PERIFÉRICA A LA PROFASE ESTEROIDE:  
Los pacientes con una reducción del recuento de blastos periféricos a

menos de 1.000/ $\mu$ l después de una profase de inducción de siete días con prednisona y una dosis de metotrexato intratecal (buena respuesta a la prednisona) tienen un pronóstico más favorable que los pacientes cuyo recuento de blastos periféricos permanece por encima de 1.000/ $\mu$ l (respuesta precaria a la prednisona). Una respuesta precaria de la prednisona se observa en menos de 10% de los pacientes. La estratificación de tratamientos para los protocolos del grupo alemán de ensayos clínicos Berlin-Frankfurt-Münster (BFM) se basa parcialmente en la respuesta temprana a la profase de inducción de siete días con prednisona (administrada inmediatamente antes de iniciar la inducción multifarmacológica de la remisión). Los pacientes sin blastos circulantes el día 7 tienen un desenlace mejor que aquellos pacientes cuyas concentraciones de blastos oscilan entre 1 y 999/ $\mu$ l. (15,16)

2. RESPUESTA DE LA SANGRE PERIFÉRICA A LA TERAPIA MULTIFARMACOLÓGICA DE INDUCCIÓN: Los pacientes con circulación persistente de células leucémicas después de 7 a 10 días de iniciada la quimioterapia multifarmacológica tienen un aumento del riesgo de recaída en comparación con los pacientes que eliminan los blastos periféricos en la semana inicial de la terapia. Se halló que la tasa de eliminación de los blastos periféricos tiene importancia pronóstica para las LLA, tanto de linaje T como de linaje B.
3. FRACASO DE LA INDUCCIÓN: La vasta mayoría de niños con LLA logran una remisión morfológica completa al final del primer mes de tratamiento. La presencia de más de 5% de linfoblastos al final de la fase de inducción se observa hasta en 5% de los niños con LLA. Los pacientes con riesgo alto de fracaso son aquellos con el fenotipo de células T (especialmente sin una masa mediastínica) y los pacientes que padecen de LLA de células B precursoras con un recuento muy alto de leucocitos o cromosoma Filadelfia. (17)

4. DETERMINACIÓN DE LA ENFERMEDAD RESIDUAL MINIMA (ERM): La evaluación morfológica de la leucemia residual en la sangre o la médula ósea es a menudo difícil y es relativamente insensible. Tradicionalmente, se usó un límite de 5% de blastos en la médula ósea (detectados por microscopía óptica) para determinar el estado de la remisión. Esto corresponde a una concentración de 1 en 20 células malignas. Si se desea detectar concentraciones más bajas de células leucémicas en la sangre o la médula ósea, es necesario utilizar técnicas especializadas tales como los ensayos de Reaccion en Cadena de la Polimerasa , que determinan reordenamientos únicos de genes Ig/TCR, transcripción de fusiones producida mediante traslocaciones cromosómicas o ensayos de citometría de flujo, que detectan inmunofenotipos específicos de leucemia.

Los factores antes mencionados son encontrados al diagnostico de la LLA, sin embargo hablando de recaídas extramedulares son de suma importancia ya que pueden estar relacionados con la recaída a SNC

#### CLASIFICACIÓN PRONÓSTICA

En base a los factores pronósticos y clínicos antes mencionados se han establecido tres grupos de riesgo, los que reciben tratamiento diferenciado en intensidad creciente

*Riesgo estándar-bajo:* los pacientes se considerarán de riesgo bajo si tienen: 1) ERM en la sangre periférica de menos de 0,01%; 2) ERM en la médula de menos de 0,01% en el día 28, y 3) ya sea copias ETV6-RUNX1 o hiperdiploidia con copias extras de los cromosomas 4 y 10 (genética favorable).

*Riesgo estándar-promedio:* pacientes estándar para el Instituto Nacional del Cáncer con 1) características citogenéticas favorables; 2) ERM en la sangre periférica de menos de 0,01% el día 8, y 3) ERM en la médula de menos de 0,01% el día 28 se asignarán al subgrupo de riesgo promedio. Los pacientes con 1) características citogenéticas ni favorables ni desfavorables que tengan una ERM

en la sangre periférica de menos de 1% el día 8; y 2) ERM en la médula ósea el día 28 de menos de 0,01% también se asignan al subgrupo de riesgo promedio.

*Riesgo estándar-muy alto:* todos los pacientes con ERM en la médula mayor de 0,01% el día 28, con excepción de los pacientes con características citogenéticas favorables, se asignarán al grupo de riesgo muy alto. Los pacientes con características citogenéticas favorables con ERM en la médula ósea de más de de 0,01% y los pacientes con características citogenéticas ni favorables ni desfavorables con ERM en la sangre periférica de más de 1% el día 8 y ERM en la médula de menos de 0,01% el día 28 se asignarán a un subgrupo de riesgo alto.  
(18)

Los siguientes hallazgos citogenéticos clasificarán a los pacientes como de riesgo muy alto independientemente de otros hallazgos:

- Fusión BCR-ABL1 o t(9;22).
- Hipodiploidia (menos de 44 cromosomas).

### *RECAIDA EN LLA*

El inmunofenotipo es un factor pronóstico importante de la recaída. Los pacientes con LLA de células T que experimentan una recaída de médula ósea (aislada o combinada) en cualquier momento durante el tratamiento o el postratamiento Y tienen un pronóstico muy precario.(19,20)

La incidencia de recaída aislada del SNC es de menos de 5% y la de recaída testicular es de menos de 1 a 2%. La edad mayor de 6 años en el momento del diagnóstico es un factor pronóstico adverso para los pacientes con recaída extramedular aislada. (21)

### *RECAÍDA DEL SNC*

Entre los factores de riesgo relacionados específicamente a recaída a SNC en pacientes tratados en St. Jude Childrens Research Hospital se reportan los siguientes:

- Punción lumbar traumática al diagnóstico
- Enfermedad residual mínima mayor al 1% después de 6 semanas de inicio de inducción a la reducción
- Presencia de traslocación 1:19 (gen de fusión TCF3-PBX1)
- Involucro a SNC al diagnóstico
- Inmunofenotipo T

*COMPROMISO DEL SNC EN EL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO:*

La presencia o ausencia de leucemia del Sistema Nervioso central (SNC) en el momento del diagnóstico tiene significado pronóstico. Los pacientes con diagnóstico de punción lumbar no traumática, se pueden ubicar en una de las tres categorías siguientes de acuerdo con la cantidad de Glóbulos blancos/ $\mu$ l y la presencia o ausencia de blastos en la citospina:

- SNC1: líquido cefalorraquídeo (LCR) que resulta negativo para la presencia de blastos en la citospina, independientemente del recuento de GB.
- SNC2: LCR con menos de 5 GB/ $\mu$ l y citospina positiva para blastos.
- SNC3 (enfermedad del SNC): LCR con 5 GB/ $\mu$ l o más y citospina positiva para blastos.

En comparación con los pacientes clasificados como SNC1 o SNC2, los niños con LLA que presentan enfermedad del sistema nervioso central (es decir, SNC3) en el momento del diagnóstico, corren un mayor riesgo de fracasar ante el tratamiento (tanto dentro del SNC como sistémicamente). La importancia pronóstica adversa relacionada con el estado SNC2, si lo hubiera, se puede superar mediante la aplicación de terapia intratecal más intensiva, especialmente durante la fase de inducción. Una punción lumbar traumática ( $\geq 10$  eritrocitos/ $\mu$ l) que incluya blastos en el momento del diagnóstico parece relacionarse con un aumento del riesgo de recaída en el SNC e indica un desenlace general más precario. (22,23).

Si bien el pronóstico para los niños con recaídas aisladas del SNC ha sido bastante precario en el pasado, una terapia sistémica e intratecal enérgica seguida de radiación craneoespinal mejoró el panorama, particularmente para pacientes que no recibieron radiación craneal durante su primera remisión. En un estudio de seguimiento del POG en el que se utilizó esta estrategia, los niños que no habían recibido previamente radioterapia y cuya remisión inicial fue de 18 meses o más tuvieron una tasa aproximada de SSC de aproximadamente 80% en comparación con tasas de SSC de aproximadamente 45% en niños con recaída del SNC dentro de un período de 18 meses desde el momento del diagnóstico. En un estudio de seguimiento del POG, los niños que no recibieron previamente radioterapia y tuvieron una remisión inicial de 18 meses o más, se trataron con quimioterapia sistémica e intratecal intensivas durante un año, seguidas de 18 Gy de radiación craneal sola. La SSC a cuatro años fue de 78%. Los niños con una remisión inicial de menos de 18 meses también recibieron la misma quimioterapia, pero se les administró radiación craneoespinal (24 Gy craneal/15 Gy espinal) como en el primer estudio del POG y lograron una SSC a cuatro años de 52%. (24)

#### *TERAPIA DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (SNC)*

Tradicionalmente, las tasas de supervivencia de los niños con LLA no mejoraron hasta que se instituyó la terapia dirigida al SNC. La administración temprana de una terapia adecuada para el SNC es crucial para eliminar la enfermedad del SNC clínicamente evidente en el momento del diagnóstico y para prevenir la recaída del SNC en todos los pacientes. Las opciones para la terapia dirigida al SNC incluyen la quimioterapia IT, la quimioterapia sistémica que penetra el SNC y la radiación craneal. El tipo de terapia para el SNC que se usa se basa en el riesgo de recaída del SNC del paciente, de modo que los pacientes con riesgo más alto reciben tratamientos más intensivos. La proporción de pacientes que reciben radiación craneal ha disminuido significativamente con el transcurso del tiempo. Para los pacientes que todavía reciben radiación craneal, la dosis se ha reducido significativamente.

Todos los regímenes terapéuticos para la LLA infantil incluyen quimioterapia IT. Habitualmente, la quimioterapia IT se empieza al comienzo de la inducción, se intensifica durante la consolidación (4 a 8 dosis de IT administradas cada 2 a 3 semanas) y, en ciertos protocolos, se continúa administrando durante toda la fase de mantenimiento. Normalmente, la quimioterapia IT consta de metotrexato solo o de metotrexato con citarabina e hidrocortisona. A diferencia de la citarabina IT, el metotrexato IT tiene un efecto sistémico significativo que puede contribuir a la prevención de la recaída medular.

Además de la terapia administrada directamente en el cerebro y el líquido cefalorraquídeo, las sustancias administradas de modo sistémico también son un componente importante de la profilaxis eficaz del SNC. Los medicamentos que se administran de forma sistémica, como la dexametasona, la L-asparaginasa y el metotrexato en dosis altas con rescate de leucovorina proporcionan cierto grado de profilaxis del SNC. (25)

#### *TERAPIA DEL SNC PARA PACIENTES DE RIESGO ESTANDAR*

La quimioterapia intratecal, sin radiación craneal, administrada en el marco de una quimioterapia sistémica apropiada resulta en tasas de recaída en el SNC de menos de 5% en los niños con LLA de riesgo estándar. La aplicación de la radiación craneal no parece ser un componente necesario de la terapia dirigida al SNC para estos pacientes.

Los pacientes con blastocitos en el LCR, pero con recuento de leucocitos menor de 5 GB/ $\mu$ l (SNC2), presentan un aumento del riesgo de recaída del SNC, aunque este riesgo parece anularse casi completamente si reciben quimioterapia IT más intensiva, especialmente durante la fase de inducción. Los datos también indican que los pacientes que experimentan una punción lumbar traumática que muestra blastocitos en el momento de diagnóstico tienen un riesgo más alto de recaída del SNC y que estos pacientes deben recibir tratamiento más intensivo dirigido al SNC en algunos protocolos de tratamiento. (26,17)

## *TRATAMIENTO AL SNC PARA PACIENTES DE RIESGO ALTO*

Resulta polémico determinar cuáles pacientes de riesgo alto, se deben tratar con radiación craneal. Según el protocolo, hasta 20% de los niños con LLA reciben radiación craneal como parte de su terapia dirigida al SNC, aunque no se presenten con compromiso del SNC en el momento del diagnóstico. Entre los pacientes que reciben radiación craneal, en muchos regímenes de tratamiento se incluye a aquellos con fenotipo de células T y recuento inicial alto de GB, y ciertos pacientes de LLA de células B precursoras de riesgo alto (por ejemplo, aquellos con recuentos de leucocitos extremadamente altos o anomalías citogenéticas adversas). (27)

## *TOXICIDAD DE LA TERAPIA DIRIGIDA AL SNC*

Los efectos tóxicos de la terapia dirigida al SNC para la LLA infantil se pueden dividir en los dos grupos amplios siguientes:.

- Toxicidades agudas o subagudas que incluyen convulsiones, accidentes cerebrovasculares, síndrome de somnolencia y parálisis ascendente.
- Toxicidades tardías que incluyen meningiomas y otras segundas neoplasias, leucoencefalopatía y una variedad de trastornos neurocognitivos, conductuales y neuroendocrinos.

El efecto secundario más agudo relacionado con la quimioterapia IT sola son las convulsiones. Hasta 5% de los pacientes de LLA no irradiados tratados con dosis frecuentes de quimioterapia IT tendrá al menos una crisis convulsiva durante la terapia. Las tasas más altas de convulsiones se observaron con regímenes de consolidación que incluyeron múltiples dosis altas de metotrexato, además de la quimioterapia IT. Los pacientes de LLA que sufren de convulsiones durante el curso del tratamiento y que reciben terapia anticonvulsiva no deben recibir fenobarbital o fenitoína como tratamiento anticonvulsivo, porque estos medicamentos pueden aumentar la eliminación de algunos medicamentos quimioterapéuticos y perjudicar el desenlace del tratamiento. La gabapentina o el

ácido valproico son anticonvulsivos alternativos con menos capacidad de inducción enzimática.

La radiación craneal también se relacionó con un aumento del riesgo de segundas neoplasias, muchas de las cuales son benignas o de bajo potencial maligno, como los meningiomas. Si bien se observó leucoencefalopatía en niños con LLA, parece ser más común con dosis más altas que las que se administran actualmente. En general, no se debe administrar metotrexato sistémico en dosis más altas que  $1 \text{ g/m}^2$  después de la radiación craneal por el aumento del riesgo de secuelas neurológicas, incluso leucoencefalopatía. (28,29).

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Con los avances en el tratamiento de la LLA en las últimas décadas se ha logrado una mayor tasa de sobrevida y menor índice de recaídas . Se ha reportado una incidencia de recaída aislada a SNC del 2.7 al 5% y la de recaída testicular es de 1 a 2%.

Estudios previos en el Hospital Materno Infantil sobre Leucemia Linfoblástica Aguda hablan sobre la incidencia de recaída a Sistema Nervioso Central , que es de 10.3% por lo que consideramos de vital importancia identificar los factores que influyen en la presencia recaída que hasta el momento no se conocen en nuestro hospital , solo lo mencionado en literatura extranjera, con el fin de establecer medidas terapéuticas, diagnósticas y/o preventivas , incidir en factores modificables para ofrecer un tratamiento adecuado y obtener mejores resultados, por ende abatir los índices de morbilidad y mortalidad asociados a recaída, así como los costos relacionados.

El presente proyecto pretende dar respuesta a la siguiente pregunta de investigación:

**¿Cuáles son los factores de riesgo asociados a recaída a Sistema Nervioso Central en los pacientes con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda tratados en el Hospital Materno Infantil del ISSEMyM, en el periodo enero 2002 a diciembre de 2011**

## JUSTIFICACIONES

### CIENTÍFICA Y ACADÉMICA

La Leucemia Linfoblástica Aguda es la forma más frecuente de presentación del cáncer en la edad pediátrica, sin embargo dentro del diagnóstico una parte importante respecto al pronóstico es la invasión a órganos santuario, y de estos el Sistema Nervioso Central es uno de ellos, ya que sea al diagnóstico o en recaída la presencia de linfoblastos en el SNC le implica al paciente un menor porcentaje de curación, por lo que consideramos importante identificar los factores predictivos de dicha recaída para así disminuir la morbi-mortalidad y al mismo tiempo mejorar la calidad de vida.

### ADMINISTRATIVAS

Los costos de tratamiento de un paciente con leucemia son elevados y repercuten de manera directa en los gastos que genera tanto al HMI del ISSEMyM como a los familiares (pasajes, alimentos, hospedaje etc.), sin embargo estos se elevan más de acuerdo al tipo de complicaciones que se presenten, tal es el caso de las recaídas a SNC las cuales pueden elevar el costo hasta en un 50% dependiendo del momento en que aparezcan, por lo mismo es de suma importancia el identificar a tiempo los factores que provocan la recaída para lograr evitar gastos inesperados.

### POLÍTICAS

De acuerdo con el plan nacional de desarrollo actual la LLA se considera parte del programa de gastos catastróficos englobados en el programa de seguro popular, el ISSEMyM como parte importante del sector salud estatal no puede quedar fuera de las estrategias estatales y federales para otorgar salud a quien lo necesite, es por esto que este instituto debe procurar otorgar la salud a un nivel igual o superior a los programas establecidos, tomando como prioritario el hacerlo hacia sus derechohabientes; es por esto que elaborar este trabajo de investigación permita identificar los factores que provocan recaída a sistema nervioso central en nuestra población derechohabiente.

## OBJETIVOS

### GENERAL

Determinar los factores de riesgo de recaída a SNC en pacientes con diagnóstico de LLA en el Hospital Materno Infantil

### ESPECIFICOS

Identificar cual de los siguientes factores se relacionan con mayor probabilidad de recaída a SNC y puedan ser modificables en tratamientos posteriores:

1.- Determinar los factores de riesgo de recaída a SNC en LLA inherentes al paciente:

- Edad
- Género

2.- Determinar los factores de riesgo de recaída a SNC en LLA inherentes a la enfermedad:

- Inmunofenotipo
- Estratificación de riesgo
- Estudio citogenético
- Punción Lumbar traumática al diagnóstico

3.- Determinar los factores de riesgo de recaída a SNC en LLA inherentes al tratamiento:

- Retardo en la inducción
- Respuesta al esteroide
- Tipo de protocolo de tratamiento

## **MATERIAL Y MÉTODO**

### a. DISEÑO DEL ESTUDIO

#### Casos y Controles

### b. UNIVERSO DE TRABAJO

Expedientes de pacientes con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda con y sin recaída a SNC tratados en el Hospital Materno Infantil del ISSEMyM, en el periodo comprendido de enero 2002 a diciembre de 2011 , que cumplieron los criterios de selección.

## DESCRIPCIÓN Y OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

### VARIABLES DEPENDIENTES:

Recaída: ausencia o presencia

### VARIABLES INDEPENDIENTES:

#### 1.-Inherentes al paciente:

- Edad
- Género

#### 2.-Inherentes a la enfermedad:

- Inmunofenotipo
- Estratificación de riesgo
- Punción Lumbar traumática al diagnóstico
- Estudio Citogenético

#### 3.-Inherentes al tratamiento:

- Retardo en la inducción
- Respuesta al esteroide
- Tipo de protocolo de tratamiento

## OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICION
EDAD	Cantidad de años, meses y días cumplidos desde el nacimiento hasta la fecha actual del estudio	Se consignara la edad en años al momento del diagnostico de la LLA	Cuantitativa discreta	numerica
GÉNERO	Diferenciación fenotípica, cromosomica de un individuo	Se consignara Masculino y Femenino	Cualitativa Dicotomica	Nominal
INMUNOFENOTIPO	Estudio de laboratorio que se realiza a través de citometría de flujo y que reporta características antigénicas del linfocito T o B.	Se consignara la estirpe celular:  - T  - B  - ninguno	Cualitativa Policotomica	nominal
ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO DE LLA AL DIAGNÓSTICO	Se consignara la clasificación de riesgo de recaída de acuerdo a la FAB (anexo 2)	Riesgo estándar: los pacientes con 1) ERM en la sangre periférica de menos de 0,01%; 2) ERM en la médula de menos de 0,01% en el día 28, y 3) ya sea copias ETV6-RUNX1 o hiperdiploidia con copias extras de los cromosomas 4 y 10  Alto riesgo: pacientes con ERM en la médula mayor de 0,01% el día 28, con excepción de los pacientes con características citogenéticas favorables, se asignarán al grupo	Cualitativa Dicotomica	ordinal
RECAIDA A SNC	Determina cuando el paciente, después de haber estado en remisión, presenta nuevamente datos clínicos, de laboratorio y/o gabinete de actividad a SNC	El citocentrifugado en el servicio de hematología que presente más de 5 células en 2 determinaciones de LCR observados por 2 de los médicos tratantes:  Presente  Ausente	Cualitativa Dicotomica	Numerica
ESTUDIO CITOGÉNÉTICO	Estudio de los cromosomas realizado en blastos de la médula ósea en el cual se pueden encontrar	Normal: sin anomalías en los cromosomas  Anormal: presencia de	Cualitativa Dicotómica	Nominal

	alteraciones numéricas y/o alteraciones estructurales de los mismos.	anomalías ya sea en el número y desplazamientos de los cromosomas o polimorfismos genéticos.		
RETARDO EN LA INDUCCIÓN	El paciente no recibe en tiempo y forma el tratamiento con quimioterapia en las primeras 5 semanas del diagnóstico.	SI: tratamiento suspendido por más de una semana independientemente de la causa durante el tiempo de inducción.  NO: Tratamiento ministrado oportunamente sin suspenderse.	Cualitativa  Dicotómica	Nominal
RESPUESTA AL ESTEROIDE AL 7o DÍA	Los pacientes con una reducción rápida de células leucémicas a menos de 5% en su médula ósea en un plazo de 7 días después de iniciarse una quimioterapia	NO: Presencia de blastos en frotis de sangre periférica, observada por 2 de los médicos tratantes  SI: ausencia de blastos en frotis de sangre periférica	Cualitativa  Dicotómica	Nominal
TIPO DE PROTOCOLO DE TRATAMIENTO	Esquema terapéutico administrado durante todo el tratamiento de la enfermedad antes de la recaída	Se consignara el esquema utilizado como:  - Riesgo estándar linker modificado  - St jude XIII y XV (anexo 3 )	Cualitativa  Dicotomica	Nominal
PUNCIÓN LUMBAR TRAUMÁTICA AL DIAGNÓSTICO	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	Dicotómica

## SELECCIÓN DE LA MUESTRA

Para un análisis bivariado se requiere de un mínimo de 2 controles por cada caso en estudio. Estimamos una incidencia aproximada de recaída del 10% , por lo que se requiere un mínimo de 10 casos y 20 controles, sin embargo se incluirán en el siguiente estudio todos los pacientes diagnosticados con LLA que hayan cumplido los criterios de selección.

## CRITERIOS DE SELECCIÓN

### CRITERIOS DE INCLUSIÓN DE CASOS

1. Todos los expedientes de pacientes pediátricos con LLA y recaída a SNC tratados en el Hospital Materno Infantil del ISSEMYM de enero 2002 a diciembre de 2011.
2. Del género masculino, femenino.

### CRITERIOS DE INCLUSIÓN DE CONTROLES

1. Todos los expedientes de pacientes pediátricos con LLA tratados en el Hospital Materno Infantil del ISSEMyM de enero 2002 a diciembre del 2011.
2. Del género masculino, femenino e indistinto.

### CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN

1. Pacientes no diagnosticados en el servicio de oncología pediátrica del Hospital Materno Infantil del ISSEMyM.
2. Pacientes que fueron trasladados a otro hospital.
3. Pacientes con defunción temprana: Durante los primeros 36 días apartir del diagnóstico.

## PROCEDIMIENTO

Se realizó la selección de la muestra de la población de individuos con Leucemia Linfoblástica Aguda y recaída a SNC (casos) del servicio de oncología de pediátrica que cumplieron los criterios de selección, posteriormente se seleccionó una muestra a partir de la población de riesgo con LLA sin recaída a SNC (controles).

Se determinaron los factores de riesgo que desencadenaron en los casos la recaída a SNC.

De la evaluación de los expedientes y las variables en estudio se obtuvieron los datos necesarios para consignarlos en la hoja de recolección diseñada específicamente para ello que se muestra en el Anexo 1.

Toda la información recabada se incluyó en una base de datos creada para este proyecto con el software SPSS for in No. 17 y se realizó el análisis estadístico, discusión de los datos obtenidos y presentación de resultados.

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó estadística descriptiva para variables cuantitativas, medidas de tendencia central: media, mediana, moda, así como medidas de dispersión como lo es la desviación estándar. Para variables cualitativas: porcentaje.

Se realizó un análisis bivariado en búsqueda de los factores que posiblemente influyan en la presencia de recaída, considerando factor de riesgo aquel que cuente con un OR mayor a 1.5, con intervalo de confianza al 95% que no incluya la unidad.

## CONSIDERACIONES ÉTICAS

El propósito esencial de la investigación científica es generar nuevos conocimientos, encontrar la cura o el alivio de los males que aquejan a la humanidad y promover, mediante su aplicación en la tecnología, el bienestar del ser humano.

Se realiza el presente estudio bajo las normas que dicta:

- El reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación de México (julio de 1984) y para seguridad de dicha investigación se mencionan los siguientes artículos: Capítulo I: Art. 13, 14, 15, 117, 18 y 20.
- NOM 168-SSA-I del expediente clínico.
- Declaración de Helsinki (1962) por la OMS.
- El consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS) en colaboración con la Organización Mundial de la Salud (OMS), en 1993, Ginebra, Suiza.
- Juramento Hipocrático

Dicho protocolo se sometió a dictamen y revisión por el Subcomité de Investigación y Ética del HMI-ISSEMyM

## RESULTADOS

Durante el periodo de estudio se diagnosticaron 146 pacientes con LLA en el Hospital Materno Infantil de los cuales cumplieron criterios de inclusión 97 pacientes. En la tabla 1 se muestran las características generales de los pacientes incluidos en este estudio.

*Características generales de la población estudiada tabla 1*

VARIABLE	NUMERO PACIENTES	%
<b>GENERO</b>		
Masculino	53	54.6%
Femenino	44	15.6%
<b>GRUPO ETARIO</b>		
<1 año	4	4.1 %
1 – 5años	49	50.5%
5-10 años	19	19.6%
>10 años	25	25.8%
<b>RIESGO DE RECAIDA</b>		
estandar	34	35.1%
alto	42	43.3%
Muy alto	21	21.6%
<b>INMUNOFENOTIPO</b>		
B	78	80.4%
T	7	7.2 %
NO	12	12.4%
<b>ALTERACIONES CITOGENETICAS</b>		
NO	88	35.1%
SI	9	16.5%
<b>RETARDO EN LA INDUCCION</b>		
NO	52	53.6%
SI	45	46.4%
<b>POBRE RESPUESTA</b>		
NO	84	86.6%
SI	13	13.4%
<b>TIPO DE PROTOCOLO</b>		
St. Jude 15	30	30.9%
St. Jude 13	17	17.5%
Pog cel T	13	13.4%
Pog NL	21	21.6%
Lippcot	16	16.5%
<b>PROFILAXIS</b>		

NO	55	56.7%
SI	42	43.3%
<b>PUNCIO LUMBAR TRAUMATICA</b>		
NO	92	94.8%
SI	5	5.2%

El 65% cumplieron criterios para estratificación como pacientes de alto riesgo, llamando la atención que alrededor del 7% presento características moleculares compatibles con leucemia de estirpe T y el 80.4% corresponde a leucemias de estirpe B.

En el 30% de la población no fue posible realizar estudio citogenético para detección de alteraciones numéricas ó estructurales de los cromosomas debido a que anteriormente (hasta el 2006) no era accesible para la mayoría de los pacientes.

El 46,4% cursó con retardo en la inducción siendo las causas más frecuentes del mismo, choque séptico, pancreatitis severa y alteraciones metabólicas.

El 13,4% (n=13) tuvo una pobre respuesta a la ventana esteroidea.

En cuanto a nuestros pacientes, 30% de los pacientes con LLA de alto riesgo tratados antes del 2006 recibieron radioterapia profiláctica a SNC.

Y el 5% de los pacientes presentó punción lumbar traumática en el diagnóstico.

Los pacientes recibieron tratamientos de acuerdo al periodo en el que fueron tratados.

El 31% de los pacientes recibieron tratamiento con protocolo de Sn Jude y el 21.6% con protocolo POG pareado.

Tabla 2. ANÁLISIS BIVARIADO EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA Y RECAÍDA A SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

VARIABLE	NUMERO PACIENTES	%	OR (IC 95%)	p
<b>GÉNERO</b>				
Femenino	7/44	15.6 %		
Masculino	13/53	24.5%	1.54 (0.67-3.5)	0.215
<b>GRUPO ETARIO</b>				
< 1 año	1 / 4	25 %	1.02 (0.98-10)	0.107
1 – 5 años	12 /49	24.5 %		
5-10 años	4 / 19	21 %	1.9 (0.38-10)	
>10 años	2 / 25	12 %	5.6 (0.68-46)	0.9
<b>ESTRATIFICACION DE RIESGO</b>				
Alto riesgo	9/63	14.2 %		
Estándar	11 / 34	32.4 %	2.87 (1.048-7.856)	0.04
<b>INMUNOFENOTIPO</b>				
B	19 / 78	24-4 %		
T	1 / 7	14 %	1.9 (0.21-17)	0.55
NO	1 / 12	83 %		
<b>ALTERACIONES CITOGÉNÉTICAS DE MAL PRONOSTICO</b>				
SI	5 / 9	55 %	5.6 (1.7-23)	0.17
NO	16 / 88	18.2 %	3.6 (0.86-14)	0.08
<b>RETARDO EN LA INDUCCION</b>				
SI	10 / 45	22 %		
NO	10 / 55	19 %	1.2 (0.44-3)	0.45
<b>RESPUESTA A ESTEROIDE</b>				
SI	5 / 13	38 %		
NO	15 / 84	17.4 %	2.8 (0.82-10)	0.095
<b>TIPO DE PROTOCOLO</b>				
St. Jude 15	5 / 30	16.7 %		
St. Jude 13	11 / 17	5.9 %		
Pog cel T	3 / 13	23 %		
Pog NL	4 / 21	19 %		
Lippcot	7 / 16	43 %	4.068(1.28-12.8)	0.017
<b>PROFILAXIS RADIOTERAPIA</b>				
SI	4 / 42	9.5 %		
NO	16 / 55	29 %	4.3 (1.32-14)	0.015
<b>PUNCIÓN LUMBAR TRAUMATICA</b>				
SI	2 / 5	40 %		
NO	18 / 92	19.6 %	2.74 (0.42-17)	0.28

\* Numerador total de pacientes con recaída / Denominador total de pacientes con la variable estudiada  
Fuente: Archivo clínico del Hospital Materno Infantil del ISSEMyM.

Al realizar el análisis bivariado (Tabla 2) de los pacientes que presentaron recaída a SNC vs aquellos que no la presentaron se observó que el género masculino pareciera presentar mayor riesgo de recaída ya que 13/53 pacientes masculinos presento recaida vs 7/44 del genero femenino. Sin embargo no hubo diferencia estadísticamente significativa . En relación al grupo etáreo se observó que 12 de 49 pacientes en edad preescolar (OR IC 95%) presentaron recaída. Sin embargo no hubo diferencia estadísticamente significativa.

En relación a la influencia de la estratificación de riesgo se observo que pacientes de riesgo habitual tuvieron mayor riesgo de recaida *OR IC 95%* 2.87 (1.048-7.856).

En relacion a la respuesta a esteroide encontramos que aquellos que tuvieron respuesta al esteroide no presentaron recaída ( $p=0.095$ ) .

### *Sobrevida*

Al realizar el análisis de sobrevida de los pacientes mediante el método Kaplan y Meier se obtuvo una sobrevida global de esta población estudiada con la  $73.2\%$  a 139meses con un IC 95% de 123-154 meses . Figura 1

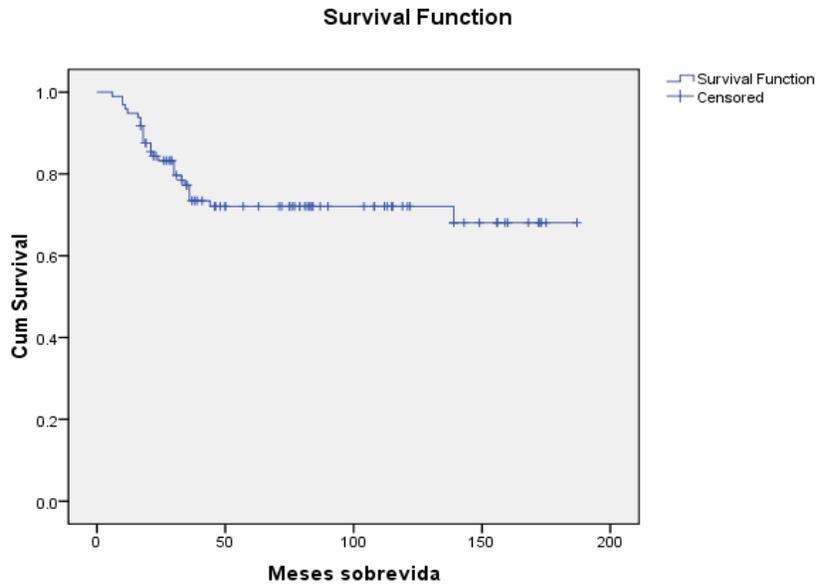


Figura 1.- Sobrevida Global (n=97)

La tasa de sobrevida libre de enfermedad fue del 61.9 % (n=97) con un estimado del 120.41 m , en un rango de 104.32 – 136.50 Figura 2.

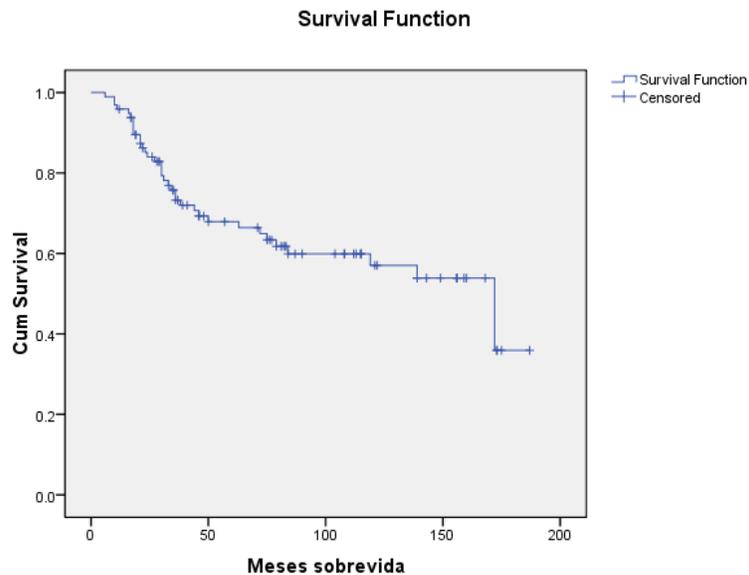


Figura 2.- Sobrevida libre de enfermedad (n=97)

En relación al tiempo de recaída observamos que las recaídas se presentaron con un mínimo de 3 meses y máximo de 48 meses, con una mediana de 20 meses y una media de 22 meses, con la siguiente distribución de recaída:

- antes de los 6 meses: 2 pacientes
- 7-17 meses : 7 pacientes
- 18-30 meses: 6 pacientes
- 30-40 meses: 6 pacientes

## **DISCUSIÓN**

La Leucemia Aguda Linfoblástica (LLA) es una de las primeras causas de muerte en niños por cáncer en México. El ISSEMYM es una institución de seguridad social con una población derechohabiente de aproximadamente 900,000 usuarios. El Hospital Materno Infantil es un centro de referencia para pacientes con padecimientos Hemato-Oncológicos. En esta población de estudio observamos que la estratificación de riesgo está invertida con respecto a lo publicado en otros países, debido a un diagnóstico y referencia tardíos.

Las características biológicas de la enfermedad no son distintas a las de pacientes de otros países, sin embargo la condición en la que se realiza el diagnóstico del paciente en nuestro medio determina el pronóstico a corto y mediano plazo.

Por este motivo nos vemos obligados a tratar al paciente con esquemas terapéuticos mielotóxicos que condicionan incremento en la morbilidad, mortalidad y riesgo de recaída.

La asignación de riesgos para los pacientes que se incluyeron en los ensayos clínicos berlin-frankfurt-münster (bfm) se basa parcialmente en la respuesta a la

ventana esteroidea. En este estudio observamos que el diagnóstico y referencia tardía se acompaña de condiciones de comorbilidad muy importantes como son alta carga leucocitaria, anemia grave, alteraciones metabólicas e infecciosas; aunado al acceso limitado a los estudios necesarios para la estratificación de riesgo (inmunofenotipo, cariotipo, estudio molecular) debido a que estos no se realizan dentro de la unidad hospitalaria; condicionan un retraso mayor para el inicio de tratamiento lo que condiciona incremento en la incidencia de complicaciones y de una terapia que resulte eficaz para el paciente.

Por otro lado se demostró que alteraciones citogenéticas completas están relacionadas con mayor riesgo de recaída sin embargo la detección de estas no es aun accesible para la mayoría de los pacientes debido a que la institución tiene convenios limitados para su realización ejemplo de ellos es que solo se permite realizar dos tipos de traslocaciones y la traslocación que identifica mayor riesgo de recaída (2APBX) no se realiza, al no contar con dicho recurso se contribuye a una subestratificación de riesgo condicionando mayor incidencia de recaída.

El 53.6% de nuestros pacientes cursó con retardo en la inducción y por consiguiente mayor riesgo de recaída. Estos retardos son inherentes en su mayoría a la comorbilidad al momento del diagnóstico y a la alta carga tumoral que nos obliga a utilizar esquemas de mayor intensidad, a mayor retardo en inducción mayor riesgo de quimioresistencia y por lo tanto mayor riesgo de recaída.

Anteriormente se administraba radioterapia profiláctica a pacientes de alto riesgo en los cuales se observó menor incidencia de recaída. Lo cual indica que se encuentran mal estratificados debido a la falta de estudios moleculares completos retrasando de esta forma el tratamiento adecuado y oportuno.

En relación al retardo en la inducción de la remisión, en donde el paciente no recibió en tiempo y forma la quimioterapia encontramos que en nuestra población el 53,6 % no la presentó mientras que el 46,4% induce quimioresistencia y por lo tanto el riesgo de recaída temprana y tardía aumenta. En nuestros pacientes los

retardos en inducción fueron inherentes a la comorbilidad asociada al momento del diagnóstico.

En la actualidad la radioterapia solo se utiliza en pacientes con enfermedad en Sistema Nervioso Central. Anteriormente se usaba radioterapia profiláctica en pacientes de alto riesgo, por lo que posiblemente haya contribuido a los resultados obtenidos en este estudio.

De acuerdo a los protocolos de tratamientos utilizados, el grupo con mayor recaída fue el que denominamos Lipcott modificado que a diferencia de los otros no incluye más que una reinducción y un menor número de intratecales y este fue utilizado entre el 2005-2009. Debido a esto dicho esquema ya no es usado en nuestro hospital.

Consideramos que este esquema es adecuado para pacientes con leucemias de muy bajo riesgo y dado que no podemos estratificar correctamente por falta de acceso a estudios moleculares completos se justifica el cierre de este esquema.

## **CONCLUSIÓN**

El Hospital Materno Infantil es un hospital de referencia estatal para el diagnóstico y tratamiento de niños con padecimientos oncológicos con una población derechohabiente que ha incrementado en los últimos años, por lo que el número de pacientes es ilimitado.

Con los tratamientos actuales que incorporan terapia sistémica (por ejemplo, quimioterapia combinada) y terapia preventiva específica del sistema nervioso central (por ejemplo, quimioterapia intratecal, con radiación craneal o sin ella), se pretende cumplir con las metas establecidas que es, lograr la remisión en el 95% y una supervivencia sin recidiva entre un 75 a 85% durante por lo menos cinco años desde el momento del diagnóstico.

De acuerdo con los resultados obtenidos en nuestro estudio podemos concluir que los factores asociados a Recaída a SNC en pacientes con Leucemia Aguda Linfoblástica son múltiples, siendo los no modificables el grupo etario e inmunofenotipo. Sin embargo se debe insistir en la necesidad en diagnóstico y

referencia oportuna con el estudio citogenético completo para una adecuada estratificación del riesgo que permita obtener mejores resultados.

## **BIBLIOGRAFÍA**

- 1.- Abel Bello: Síndromes hematológicos en pediatría, edit. McGraw-Hill, 1ª edición 1999. Pag. 188-189
- 2.- 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. Last accessed June 9, 2011.
- 3.- Shah A, Coleman MP: Increasing incidence of childhood leukaemia: a controversy re-examined. Br J Cancer 97 (7): 1009-12, 2007.
- 4.- Hasle H: Pattern of malignant disorders in individuals with Down's syndrome. Lancet Oncol 2 (7): 429-36, 2001.
- 5.- Whitlock JA: Down syndrome and acute lymphoblastic leukaemia. Br J Haematol 135 (5): 595-602, 2006.

- 6.- Möricke A, Zimmermann M, Reiter A, et al.: Prognostic impact of age in children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia: data from the trials ALL-BFM 86, 90, and 95. *Klin Padiatr* 217 (6): 310-20, 2005 Nov-Dec.
- 7.- Schrappe M, Reiter A, Ludwig WD, et al.: 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* 95 (11): 3310-22, 2000
- 8.- Smith M, Arthur D, Camitta B, et al.: Uniform approach to risk classification and treatment assignment for children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 14 (1): 18-24, 1996.
- 9.- Maloney KW, Carroll WL, Carroll AJ, et al.: Down syndrome childhood acute lymphoblastic leukemia has a unique spectrum of sentinel cytogenetic lesions that influences treatment outcome: a report from the Children's Oncology Group. *Blood* 116 (7): 1045-50, 2010
- 10.- Pui CH, Boyett JM, Relling MV, et al.: Sex differences in prognosis for children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 17 (3): 818-24, 1999.
- 11.- Shuster JJ, Wacker P, Pullen J, et al.: Prognostic significance of sex in childhood B-precursor acute lymphoblastic leukemia: a Pediatric Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 16 (8): 2854-63, 1998.
- 12.- Bhatia S: Influence of race and socioeconomic status on outcome of children treated for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Curr Opin Pediatr* 16 (1): 9-14, 2004.
- 13.- Kadan-Lottick NS, Ness KK, Bhatia S, et al.: Survival variability by race and ethnicity in childhood acute lymphoblastic leukemia. *JAMA* 290 (15): 2008-14, 2003.

- 14.- Bürger B, Zimmermann M, Mann G, et al.: Diagnostic cerebrospinal fluid examination in children with acute lymphoblastic leukemia: significance of low leukocyte counts with blasts or traumatic lumbar puncture. *J Clin Oncol* 21 (2): 184-8, 2003.
- 15.- Pui CH, Campana D, Pei D, et al.: Treating childhood acute lymphoblastic leukemia without cranial irradiation. *N Engl J Med* 360 (26): 2730-41, 2009.
- 16.- Relling MV, Dervieux T: Pharmacogenetics and cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 1 (2): 99-108, 2001.
- 17.- Möricke A, Reiter A, Zimmermann M, et al.: Risk-adjusted therapy of acute lymphoblastic leukemia can decrease treatment burden and improve survival: treatment results of 2169 unselected pediatric and adolescent patients enrolled in the trial ALL-BFM 95. *Blood* 111 (9): 4477-89, 2008.
- 18.- Manabe A, Ohara A, Hasegawa D, et al.: Significance of the complete clearance of peripheral blasts after 7 days of prednisolone treatment in children with acute lymphoblastic leukemia: the Tokyo Children's Cancer Study Group Study L99-15. *Haematologica* 93 (8): 1155-60, 2008.
- 19.- Oudot C, Auclerc MF, Levy V, et al.: Prognostic factors for leukemic induction failure in children with acute lymphoblastic leukemia and outcome after salvage therapy: the FRALLE 93 study. *J Clin Oncol* 26 (9): 1496-503, 2008.
- 20.- Coustan-Smith E, Mullighan CG, Onciu M, et al.: Early T-cell precursor leukaemia: a subtype of very high-risk acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet Oncol* 10 (2): 147-56, 2009.
- 21.- Einsiedel HG, von Stackelberg A, Hartmann R, et al.: 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. *J Clin Oncol* 23 (31): 7942-50, 2005. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al., eds.:

WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th ed. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2008.

22- Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al., eds.: WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th ed. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2008.

23.- Moorman AV, Ensor HM, Richards SM, et al.: Prognostic effect of chromosomal abnormalities in childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia: results from the UK Medical Research Council ALL97/99 randomised trial. *Lancet Oncol* 11 (5): 429-38, 2010.

24.- Harker-Murray PD, Thomas AJ, Wagner JE, et al.: Allogeneic hematopoietic cell transplantation in children with relapsed acute lymphoblastic leukemia isolated to the central nervous system. *Biol Blood Marrow Transplant* 14 (6): 685-92, 2008.

25.- Nguyen K, Devidas M, Cheng SC, et al.: Factors influencing survival after relapse from acute lymphoblastic leukemia: a Children's Oncology Group study. *Leukemia* 22 (12): 2142-50, 2008.

26.- Barredo JC, Devidas M, Lauer SJ, et al.: Isolated CNS relapse of acute lymphoblastic leukemia treated with intensive systemic chemotherapy and delayed CNS radiation: a pediatric oncology group study. *J Clin Oncol* 24 (19): 3142-9, 2006.

27.- Bostrom BC, Sensel MR, Sather HN, et al.: Dexamethasone versus prednisone and daily oral versus weekly intravenous mercaptopurine for patients with standard-risk acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Cancer Group. *Blood* 101 (10): 3809-17, 2003

28.- Veerman AJ, Kamps WA, van den Berg H, et al.: Dexamethasone-based therapy for childhood acute lymphoblastic leukaemia: results of the prospective Dutch Childhood Oncology Group (DCOG) protocol ALL-9 (1997-2004). *Lancet Oncol* 10 (10): 957-66, 2009

29.- Goshen Y, Stark B, Kornreich L, et al.: High incidence of meningioma in cranial irradiated survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 49 (3): 294-7, 2007.

30.- Hijya N, Hudson MM, Lensing S, et al.: Cumulative incidence of secondary neoplasms as a first event after childhood acute lymphoblastic leukemia. *JAMA* 297 (11): 1207-15, 2007.

31. López F, Talavera P, Tejocote R. Mortalidad temprana en niños con leucemia linfoblástica aguda en un país en vías de desarrollo; factores asociados con el pronóstico. *GAMO* 7 (3): 93-101, 2008.

## **ANEXO 1:**

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS:

1.- FICHA DE IDENTIFICACIÓN

FOLIO \_\_\_\_\_

NOMBRE \_\_\_\_\_ (INICIALES)

EDAD \_\_\_\_\_ (AÑOS)

GÉNERO \_\_\_\_\_ (0:MASCULINO 1: FEMENINO)

FECHA DE DIAGNÓSTICO \_\_\_\_\_ (DD/MM/AA)

ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO \_\_\_\_\_ (0: BAJO 1: ALTO)

INMUNOFENOTIPO \_\_\_\_\_ ( 0: B 1: T 2: NO TIENE)

ESTUDIO CITOGÉNÉTICO \_\_\_\_\_ (0: NORMAL 1 ANORMAL)

ANORMAL \_\_\_\_\_ (TIPO DE ANORMALIDAD)

RETARDO EN INDUCCION \_\_\_\_\_ (0: NO 1: SI)

DÍAS DE RETARDO \_\_\_\_\_ ( NO. DE DIAS)

RESPUESTA A ESTEROIDE AL 7MO DIA \_\_\_\_\_ (0: NO 1: SI)

PROTOCOLO DE TRATAMIENTO\_\_\_\_\_ (0: AR 1: RE)

RECAIDA A SNC\_\_\_\_\_ (0: NO 1: SI)

TIPO DE RECAÍDA\_\_\_\_\_ ( 0: TEMPRANA 1: TARDIA)

TIEMPO QUE SUCEDIÓ DE RECAÍDA\_\_\_\_\_ (MESES APARTIR DE QUE SUCEDIÓ LA RECAIDA)

RECAÍDA A MEDULA OSEA\_\_\_\_\_ (0: NO 1: SI)

RADIOTERAPIA PROFILÁCTICA \_\_\_\_\_ (0:NO 1: NO)

PUNCIÓN LUMBAR TRAUMÁTICA\_\_\_\_\_ (0: NO 1: SI)

## ANEXO 2

### CLASIFICACION MORFOLOGICA DE LA FAB

<i>Clasificación</i>	<i>Tipo(s) celular(es)</i>	<i>Características</i>
L1	Microlinfoblastos	Microlinfoblastos pequeños, muchas veces no hay nucléolos, o son pequeños e inconspicuos.
L2	Grandes linfoblastos indiferenciados	Célula grande más indiferenciada. Casi siempre contiene nucléolos que varían en tamaño y cantidad.
L3	Tipo Burkitt	Célula grande de núcleo regular oval o redondo, con una o más nucléolos vesiculares prominentes. Vacuolación citoplasmática prominente en la mayoría de las células, idéntica a la descrita en las células del linfoma de Burkitt.

### ANEXO 3

### HOSPITAL MATERNO INFANTIL

### SERVICIO DE ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA HOJA DE QUIMIOTERAPIA

### PROTOCOLO PARA LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA DE RIESGO ESTANDAR

NOMBRE	
EDAD	
GENERO	
CLAVE	

VINCRISTINA	32 SEM
DAUNORRUBICINA	4 SEM
L-ASPARGINASA	36 DOSIS
DXM/PDN	33 SEM (231 D)
VPI6	6 SEM
CITARABINA	6 SEM
METOTREXATE	50 SEM IV 21 SEM VO
6-MERCAPTOPURINA	71 SEM (497 D)
ADMTX	10 SEM
QTIT	15 DOSIS

MES	SEM	MEDICAMENTO	OBSERVACIONES	MES	SEM	MEDICAMENTO	OBSERVACIONES
1	1	DXM O PDN	<i>0 dosis IT/CC</i>	16	61	VCR/DXM/LASP	
	2	VCR/DNR/LASP/DXM	<i>IT/CC</i>		62	6MP/MTX	
	3	VCR/DNR/LASP/DXM	<i>IT/CC</i>		63	6MP/MTX	
	4	VCR/DXM/LASP	<i>IT/CC</i>		64	6MP/MTX	
2	5	VCR/DXM	<i>IT/CC</i>	17	65	VCR/DXM/LASP	
	6	VPI6/ARAC			66	6MP/MTX	
	7	VPI6/ARAC			67	6MP/MTX	
8	VPI6/ARAC		68		6MP/MTX		
3	9	ADMTX	<i>IT/CC</i>	18	69	VCR/DXM/LASP	
	10	ADMTX			70	6MP/MTX	
	11	ADMTX	<i>IT/CC</i>		71	6MP/MTX	
12	VCR/DXM/LASP		72		6MP/MTX		
4	13	6MP/MTX		19	73	VCR/DXM/LASP	
	14	6MP/MTX			74	6MP/MTX	
	15	6MP/MTX			75	6MP/MTX	
16	ADMTX	<i>IT/CC</i>	76		6MP/MTX		
5	17	VCR/DXM/LASP		20	77	VCR/DXM/LASP	
	18	6MP/MTX			78	6MP/MTX	
	19	6MP/MTX			79	6MP/MTX	
20	6MP/MTX		80		6MP/MTX		
6	21	VCR/DNR/LASP/DXM	<i>IT/CC</i>	21	81	VCR/DXM/LASP	
	22	VCR/DNR/LASP/DXM			82	6MP/MTX	
	23	VCR/DXM/LASP	<i>IT/CC</i>		83	6MP/MTX	
24	VCR/DXM		84		6MP/MTX		
7	25	VPI6/ARAC		22	85	VCR/DXM/LASP	
	26	VPI6/ARAC			86	6MP/MTX	

## ANEXO 4

### PROTOCOLO XV ST JUDE- MODIFICADO

	SEM	MEDICAMENTO	OBSERVACIONES
1. ESTEROIDES	1'	DXM o PDN	IT/LCR
INDUCCIÓN	2'	VCR/CFM/LASP/PDN	IT/LCR
	3'	VCR/LASP/PDN	IT/LCR
	4'	VCR/CFM/LASP/PDN	IT/LCR
	5'	VCR/PDN	IT/LCR
INTENSIFICACIÓN	6'	VP16/ARAC	
	7'	VP16/ARAC	
	8'	VP16/ARAC	
CONSOLIDACIÓN	9'	ADMTX	
	10'	ADMTX	IT/LCR
	11'	ADMTX	
MES	SEM	MEDICAMENTO	OBSERVACIONES
1	1	MTX/6MP	

	2	MTX/ARAC-600	IT/LCR
	3	VCR/LASP/DXM	
	4	CFM/ARAC-300	
2	5	MTX/6MP	
	6	VCR/DNR	IT/LCR
	7	ADMTX	
	8	VCR/DNR/LASP/DXM	
3	9	VCR/DNR/LASP/DXM	IT/LCR
	10	VCR/LASP/DXM	
	11	VCR/DXM	IT/LCR
	12	ADMTX	
4	13	ADMTX	IT/LCR
	14	ADMTX	
	15	MTX/6MP	
	16	VCR/DNR/LASP/DXM	
5	17	VCR/DNR/LASP/DXM	IT/LCR
	18	VCR/LASP/DXM	
	19	VCR/DXM	IT/LCR
	20	VP16/ARAC	
6	21	VP16/ARAC	
	22	VP16/ARAC	
	23	MTX/6MP	
	24	MTX/ARAC-600	IT/LCR
7	25	VCR/LASP/DXM	
	26	CFM/ARAC-300	
	27	MTX/6MP	
	28	VCR/DNR	IT/LCR
8	29	ADMTX	
	30	MTX/6MP	

	31	MTX/ARAC-600	
	32	VCR/LASP/DXM	IT/LCR
9	33	CFM/ARAC-300	
	34	MTX/6MP	
	35	VCR/DNR	IT/LCR
	36	ADMTX	
10	37	MTX/6MP	
	38	MTX/ARAC-600	
	39	VCR/LASP/DXM	IT/LCR
	40	CFM/ARAC-300	
11	41	MTX/6MP	
	42	VCR/DNR	
	43	ADMTX	
	44	MTX/6MP	
12	45	MTX/ARAC-600	IT/LCR
	46	VCR/LASP/DXM	
	47	CFM/ARAC-300	
	48	MTX/6MP	
13	49	VCR/DNR	IT/LCR
	50	ADMTX	
	51	MTX/6MP	
	52	MTX/ARAC-600	IT/LCR
		<b>RADIOTERAPIA</b>	
14	53	VCR/LASP/DXM	
	54	CFM/ARAC-300	
	55	MTX/6MP	
	56	VCR/DXM	IT/LCR
15	57	ADMTX	

	58	MTX/6MP	
	59	MTX/ARAC-600	
	60	VCR/LASP/DXM	IT/LCR
16	61	CFM/ARAC-300	
	62	MTX/6MP	
	63	VCR/DXM	
	64	ADMTX	
17	65	MTX/6MP	
	66	MTX/ARAC-600	
	67	VCR/LASP/DXM	
	68	CFM/ARAC-300	
18	69	MTX/6MP	
	70	VCR/DXM	
	71	ADMTX	
	72	MTX/6MP	
19	73	MTX/ARAC-600	
	74	VCR/LASP/DXM	
	75	CFM/ARAC-300	
	76	MTX/6MP	
20	77	VCR/DXM/LASP	
	78	ADMTX	
	79	MTX/6MP	
	80	MTX/ARAC-600	
21	81	MTX/6MP	
	82	MTX/6MP	
	83	MTX/6MP	
	84	VCR/DXM/LASP	
22	85	MTX/6MP	
	86	MTX/6MP	

	87	MTX/6MP	
	88	VCR/DXM/LASP	
23	89	MTX/6MP	
	90	MTX/6MP	
	91	MTX/6MP	
	92	VCR/DXM/LASP	
24	93	MTX/6MP	MTX VO
	94	MTX/6MP	
	95	MTX/6MP	
	96	VCR/DXM	
25	97	MTX/6MP	
	98	MTX/6MP	
	99	MTX/6MP	
	100	VCR/DXM	
26	101	MTX/6MP	
	102	MTX/6MP	
	103	MTX/6MP	
	104	VCR/DXM	
27	105	MTX/6MP	
	106	MTX/6MP	
	107	MTX/6MP	Vincristina 39 sem
	108	VCR/DXM	Daunorubicina 11 sem
28	109	MTX/6MP	L-asparginasa 40 dosis
	110	MTX/6MP	DXM o PDN 34 sem (238d)
	111	MTX/6MP	VP16 6 sem
	112	VCR/DXM	Ara C (300) 15 sem
29	113	MTX/6MP	Ara C (600) 10 sem
	114	MTX/6MP	CFM 9 sem
	115	MTX/6MP	6MP 51 sem (357d)

	116	VCR/DXM		Metotrexate IM 39 sem
30	117	MTX/6MP		Metotrexate VO 22 sem
	118	MTX/6MP		ADMTX 15 dosis
	119	MTX/6MP		QTIT 24 dosis
	120	MTX/6MP		Ondansetron IV 120 sem/VO 120 sem