



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION

SECRETARIA DE SALUD

**“CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA
CON RECAÍDA A SISTEMA NERVIOSO CENTRAL EN EL INSTITUTO NACIONAL DE
PEDIATRÍA 2010-2018”**

TESIS:

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

ONCOLOGIA PEDIATRICA

AUTOR:

JESÚS GERARDO PONCE CRUZ

TUTOR DE TESIS:

DRA. MARTA ZAPATA TARRES

CIUDAD DE MEXICO

2020





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

“CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA
CON RECAÍDA A SISTEMA NERVIOSO CENTRAL EN EL INSTITUTO NACIONAL DE
PEDIATRÍA 2010-2018”



DR. JOSÉ NICOLÁS REYNÉS MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA, INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA



DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DR. ROBERTO RIVERA LUNA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA



DRA. MARTA ZAPATA TARRÉS

TUTOR DE TESIS



DRA. MARTA ZAPATA TARRÉS

ASESOR METODOLÓGICO

Lugar de desarrollo

El presente trabajo se realizó en el servicio de Oncología pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría, bajo la asesoría de los Drs. Marta Zapata Tarres y Armando Martínez Avalos.



Agradecimientos

Agradezco antes que nada y sobre todo a Dios, por darme la fuerza para poder seguir adelante en mi ejercicio profesional así como la capacidad para ver primero que nada a mis pacientes sobre todas las cosas.

A mis padres María de Jesús Cruz Salinas y Gerardo Ponce Blanco, parte fundamental y pilar para poder llegar hasta donde estoy ahora parado, que sin sus enseñanzas, consejos y regaños nunca hubiera llegado hasta donde estoy ahora, pero sobre todo a su amor incondicional, ese amor que solo los mejores padres pueden a dar a sus hijos, y agradezco a Dios haberme dado a ellos, a los mejores padres del universo. Los amo.

A mi mejor amigo, consejero, fiel escudero pero sobre todo mi hermano Omar Enrique Ponce Cruz, que aunque las peleas o discusiones que llegamos a tener, nunca se van a comparar a los consejos y protección que ambos tenemos, ya que esto nos hace más fuertes y sé que siempre podre contar con mi mejor amigo para lo que sea.

A la Dra. Marta Zapata Tarres, que desde mi primer día en el Instituto Nacional de Pediatría confió en mí para poder desarrollarme y poder emprender este camino en la oncología, siempre con enseñanzas y llamadas de atención todo para poder ser cada día mejor, gracias por siempre alentarme y apoyarme cuando más difícil fue el camino y sobre todo siempre estar cuando lo necesite.

Dr. Rivera Luna, Dr. Alberto Olaya y Dra. Roció Cárdenas gracias por guiarme y ser fundamentales en mi enseñanza haber confiado en mí y seleccionarme para emprender este camino que aun empieza y sobre todo motivarme para seguir estudiando y poder entender mejor este mundo de la oncología.

A los Drs. Martha Velázquez y Gabriel Peñaloza, que desde mi formación en pediatría me alentaron, confiaron y me emprendieron para poder realizarme como oncólogo, siempre con una sonrisa y nunca dejar de estar pendientes de mi formación, Dr. Armando Martínez que con su particular sentido del humor y su forma de enseñar logro sacar ese gusto por estudiar y ser cada día mejor, Dr. Carlos Leal que confió en mí y sobre todo logro transmitir confianza en mí para salir adelante en este camino.

A Jesús Cruz Gómez, abuelo, que aunque no estas presente sé que desde donde estés guiaste mi camino y nunca dejaste de cuidarme y estas orgulloso de mí, gracias ruco.

Y no menos importante a mi familia, abuela Ofe, tíos, primos y a mis tres hermanos de otra madre, que siempre estuvieron alentándome para salir adelante y confiando en mí.

Índice general

Índice de Figuras	v
Índice de Tablas	vi
Indica de Graficas	vi
1. Introducción.	1
2. Justificación.	5
3. Pregunta de investigación	5
4. Hipótesis.	5
5. Objetivo general.	6
6. Objetivos particulares.	6
7. Metodología	7
7.1 Análisis estadístico.	8
8. Resultados.	9
9. Discusión.	17
10. Conclusiones	20
11. Bibliografía	21

Índice de Figuras

No.	Título de la figura	Página
1	Incidencia de translocación t (1;19)	1

Índice de Tablas

No.	Título de la tabla	Página
1	Frecuencia entre sexos.	10
2	Recaída SNC con t(1;19)	12
3	Recaída SNC con sexo masculino	12
4 A	Media meses para recaída a SNC desde el diagnóstico	16
4 B	Medio entre Dx de recaída y mortalidad	16

Índice de Graficas

No.	Titulo grafica	Paginas
1	Recaída Sistema Nervioso Central	9
2	Infiltración al SNC al diagnostico	10
3	Frecuencia translocaciones más comunes	11
4	Meses para recaída	14
5	Meses de sobrevida post trasplante	16

1. Introducción:

Según el perfil epidemiológico del cáncer en niños y adolescentes realizado por la secretaria de salud del 2005 al 2015, se estima que en el mundo existen 12 millones de personas diagnosticadas con cáncer, de los cuales el 3% (360 000) son niños. Asimismo se refiere que el cáncer es la segunda causa de muerte en menores de 20 años a nivel mundial, solo seguida de los accidentes (automovilísticos, en el hogar o via publica). Cada año, más de 160 000 menores de 20 años son diagnosticados con cáncer en países desarrollados en donde 3 de cada 4 niños sobreviven al menos 5 años después de iniciar su tratamiento, a diferencia de los países en vías de desarrollo en los cuales más de la mitad (60%) la sobrevida libre de enfermedad es mucho menor y en muchos de los casos no llega a los 5 años. La tercera parte de los casos con cáncer detectados en Europa, Asia y América, corresponden a Leucemia linfoblástica aguda (Mexico es el 54%), seguidos por los tumores del Sistema Nervioso Central y Linfomas. (1)

En México, el cáncer en niños pasó del decimotercer lugar como causa de muerte en 1971, al segundo lugar entre la población de 1 a 14 años a partir del año 2000 después de los accidentes. La leucemia aguda es la neoplasia más frecuente en menores de 12 años. (2)

Las leucemias son un grupo de enfermedades que se deben a una mutación somática de la célula progenitora, según su estirpe celular afectada, ya sea la línea mieloide o la linfoide. (3) La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es un grupo heterogéneo de trastornos que surgen de la proliferación clonal de células malignas linfoides, en médula ósea, sangre y otros órganos (4) Tiene dos picos de frecuencia por edad, el primero de dos a cinco años y el segundo en la sexta década de la vida(2). Se calcula que éste padecimiento se presenta en alrededor del 25% de todos los pacientes con cáncer en Estados Unidos de América. En las últimas décadas, la LLA se ha transformado de ser un padecimiento mortal a lograrse una sobrevida de 80% o más. Se ha considerado que estos avances en la supervivencia se deben, en gran medida, a que el tratamiento que se otorga se basa tanto en las características propias de los pacientes al momento del diagnóstico, como en el tipo de las células leucémicas, es decir, su inmunofenotipo y la presencia de mutaciones genéticas. (5).

El pronóstico de leucemia aguda linfoblástica ha evolucionado en forma muy significativa desde los finales de los años 40 hasta el momento actual. En una manera inicial se consideró que este padecimiento era mortal a corto plazo y por lo tanto la literatura en la década de los 40 y 50 no identificó factores que pudieran influir en el pronóstico de estos niños. Por otro lado históricamente la sobrevida a largo plazo y curación no ha sido únicamente obra del advenimiento de nuevas drogas para el tratamiento de esta enfermedad sino también a la identificación de factores pronósticos.

Factores clínicos: dentro de los cardinales se encuentra la edad. Se describió inicialmente que la edad por abajo de 2 y por arriba de 10 años constituía un factor pronóstico desfavorable. Esta observación fue propuesta en la literatura internacional por el grupo cooperativo pediátrico CCG6 y el Dana Farber Cancer Institute. Sin embargo, los dos grupos excluyeron la presencia de masa mediastinal y síndrome linfomatoso. Posteriormente el límite de edad varió con base en los trabajos efectuados por el grupo cooperativo POG8 y el St. Jude's Children's Research Hospital, de tal manera que la edad quedó como desfavorable por abajo de 1 y por arriba de 10 años. Sin embargo, quedó plenamente establecido que para considerarse de bajo riesgo los niños no deberían tener enfermedad al sistema nervioso central al diagnóstico, sin $t(9;22)$ o $t(1;19)$, con un índice de ADN > 1.16 . Otra situación que por un tiempo dejó de ejercer un efecto pronóstico fue el sexo ya que válidamente se llegó a la conclusión que con un buen protocolo de tratamiento la característica desfavorable del sexo masculino desaparecía. Sin embargo, en 1998, el grupo cooperativo POG después de evaluar a 3,717 pacientes pediátricos con LAL pre B demostraron que la sobrevida libre de enfermedad en niños fue 38% menor que en las niñas a los 2 y 5 años del diagnóstico. Esta situación se debe al riesgo de infiltración testicular. Algunos grupos cooperativos han llegado a la conclusión que un factor desfavorable lo constituye la raza negra y los que describen como aquellos de origen hispánico. Por supuesto dentro de este grupo están los niños mexicanos inmigrantes y los niños México-Americanos. Desde el punto de vista clínico la presencia de visceromegalias, así como adenomegalias, no confiere un pronóstico actualmente, sin embargo no habla de lo avanzado de una enfermedad al momento del diagnóstico con estos datos de síndrome infiltrativo. Estas constituyen una carga tumoral además de poder producir síndrome de lisis tumoral al momento que se inicia el tratamiento. Un factor definitivamente desfavorable lo constituye la infiltración al sistema nervioso central la cual puede presentarse en forma asintomática además comúnmente

asociarse con masa mediastinal, síndrome de compresión de vena cava superior e inmunofenotipo T. La infiltración testicular al diagnóstico no guarda una relación pronóstica. (6,7)

Factores de laboratorios: el segundo factor pronóstico cardinal lo constituye la cuenta de leucocitos al diagnóstico. La cuenta de leucocitos totales en sangre periférica al diagnóstico por abajo de 50,000/ μ L constituye un factor de pronóstico favorable. En aquellos pacientes con cuenta aún más elevadas, especialmente por arriba de 100,000/ μ L (hiperleucocitosis) la sobrevida es aún más reducida. La trombocitopenia (< de 30,000/mm³) se ha considerado como una situación desfavorable y condiciona un factor predisponente en la infiltración al sistema nervioso central. Tradicionalmente esta clasificación describe a la LAL L1 como la más frecuente en pediatría y con pronóstico favorable. La variedad L3 se describe como la leucemia de células B maduras o tipo Burkitt de mal pronóstico. Sin embargo, en el caso de L2, el grupo cooperativo CCG22 analizó 3,500 pacientes de acuerdo a esta clasificación y definió que aquellos niños que presentaban más de 10% de linfoblastos L2 tenían un pronóstico más desfavorable que aquellos pacientes con L1. (7)

Las leucemias pre B con sus tres variedades ofrece el mejor pronóstico además de que constituyen las leucemias más comunes. Las leucemias B para algunos son las de peor pronóstico, sin embargo Roberto Rivera Luna en su estudio “La importancia de los factores pronósticos en leucemia aguda linfoblástica de la población pediátrica en un país en vías de desarrollo” menciona que en su experiencia y en las de algunos grupos son de pronóstico más desfavorable las de inmunofenotipo T. Por otro lado, la presencia de los antígenos mieloides CD13 y CD15 en LAL guardan un pronóstico desfavorable. (7)

El índice del ADN más comúnmente medido a través de citometría de flujo permite medir los linfoblastos que se encuentran en fase S del ciclo celular. De tal manera que cuando el índice es mayor de 1.16 se identifica a los pacientes con hiperdiploidia (> 50 cromosomas) siendo en estos casos una instancia de buen pronóstico relacionándose con una mayor sensibilidad de los agentes quimioterápicos fase-específicos. Cuando el índice de ADN está por abajo de 1.16 los pacientes comúnmente presentan hipodiploidia (< 45 cromosomas), sin embargo el peor pronóstico son aquellos pacientes con cerca de haploidia, los cuales representan < del 1% de todos los pacientes con LAL.

La traslocación t(12;21) (p12;q22) condicionan la fusión del gen TEL y AML 1 asociándose con un riesgo norml. Las traslocaciones t(1;19), t(9;22), y t(4;11) son alteraciones de muy mal pronóstico que además se asocian con falla terapéutica especialmente la 9;22. (7)

La leucemia linfoblástica aguda es la patología maligna que involucra al sistema nervioso central y por eso es un problema clínico importante. La profilaxis para el sistema nervioso central con quimioterapia intratecal o radiación craneal y quimioterapia sistémica a dosis elevadas reduce las recurrencias del sistema nervioso central. (8)

Aunque el uso de tratamiento dirigido al sistema nervioso central ha llevado del 5 al 10% de reducción de las recurrencias al sistema nerviosos central en la infancia, las recaídas siguesiendo una causa importante de morbilidad y mortalidad, Hicks, Amorn, Douglas et al en su trabajo Molecular Analysis of Central Nervous System Disease Spectrum in Childhood Acute LymphoblasticLeukemia habla de que las recaídas ocurren en hasta un 6% de la población de pacientes.

Además, el obvio beneficio terapéutico del tratamiento dirigido para el sistema nervioso central con radiación craneal, metotrexato intratecal o una combinación de ellos ha sido atenuado por el reconocimiento de la neurotoxicidad a largo plazo la cual tiene el potencial de deteriorar la calidad de vida en algunos pacientes. Por lo tanto, hay una necesidad urgente para el descubrimiento de marcadores moleculares para estratificar a los pacientes y guiar las decisiones de tratamiento. Sin embargo Ching-Hon Pui, Campana et al es su trabajo Treatment of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Without Prophylactic Cranial Irradiation menciona que con una quimioterapia sistémica e intratecal efectiva la radioterapia craneal puede ser omitida sin tener repercusiones en la supervivencia a largo plazo (9).

2. Justificación: La leucemia linfoblástica en el Instituto Nacional de Pediatría es el principal motivo de atención en el Servicio de Oncología. El presente estudio pretende conocer al subgrupo de niños con LLA que presentan recaída a sistema nervioso para determinar los factores de riesgo para esto. El conocer las características de este subgrupo nos permitirá establecer conductas para tomar medidas dentro del servicio.

3. Pregunta de investigación: ¿Cuáles son las características de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda y recaída al sistema nervioso central en el Instituto Nacional de Pediatría?

4. Hipótesis: Las características de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda y recaída al sistema nervioso central en el Instituto Nacional de Pediatría son las mismas que las descritas en la literatura.

5. Objetivo: Conocer las características de los pacientes con leucemia linfoblastica aguda y recaída al sistema nervioso central en el Instituto Nacional de Pediatría

6. Objetivos particulares

- Conocer la incidencia de translocaciones y afección a sistema nervioso central en paciente con leucemia linfoblastica aguda.
- Detectar factores de riesgo tempranamente para recaída de LLA a sistema nervioso central.
- Detectar la incidencia de recaída a sistema nervioso central en los pacientes que con diagnóstico de leucemia linfoblastica aguda.
- Identificar rango de tiempo entre el diagnóstico y recaída aislada a sistema nervioso central.

7. Metodología:

CLASIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, transversal y retrolectivo.

MATERIAL Y MÉTODOS:

POBLACIÓN OBJETIVO:

Pacientes pediátricos con diagnóstico de LLA con recaída a SNC en el servicio de Oncología de un hospital de 3er nivel de atención en México del 2010 al 2018

POBLACIÓN ELEGIBLE:

Pacientes pediátricos con diagnóstico de LLA con recaída a SNC registrados en el programa del seguro popular en el servicio de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de enero de 2010 a diciembre del 2018.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Expedientes de pacientes de cualquier sexo.
2. Pacientes registrados en el programa del seguro popular en el Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de enero de 2010 a diciembre de 2018
3. Expedientes de pacientes menores de 18 años de edad con diagnóstico de LL corroborado por reporte de aspirado de medula ósea en el Instituto Nacional de Pediatría.
4. Expedientes de pacientes que hayan acudido al servicio de oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de enero de 2010 a diciembre de 2018.
5. Expedientes de pacientes sin tratamiento con quimioterapia previo al ingreso al Instituto Nacional de Pediatría.
6. Expedientes de pacientes que cuenten con los siguientes datos: edad, diagnóstico de LLA, características clínicas.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Expedientes de pacientes que hayan abandonado tratamiento o trasladados a otra unidad.

VARIABLES DE ESTUDIO

NOMBRE DE LA VARIABLE	DEFINICION	TIPO DE VARIABLE	CODIFICACION DE LA VARIABLE
Características del paciente al diagnóstico			
Edad	Tiempo del nacimiento a la fecha del estudio	Numerica continua	En meses
Sexo	Género de acuerdo a fenotipo	Cualitativa nominal dicotómica	1= masculino 2=femenino
Inmunofenotipo	Resultado del cariotipo	Cualitativa nominal dicotómica	1= B 2= T
Indice de DNA	Numero de cromosomas del blasto	Cualitativa nominal	1= hipodiploide 2= diploide 3= hiperdiploidia
Traslocacion	Alteracion citogenetica	Cualitativa nominal	1= t(1;19) 2= t(4;11) 3= t(9;22)
Riesgo	Riesgo de recaída	Cualitativa nominal	1= riesgo estándar 2= alto riesgo
Infiltración a SNC	Presencia de blastos en liquido cefalorraquideo	Cualitativa nominal	1= presente 2= ausente
Infiltración a testículos	Presencia de blastos en testículos	Cualitativa nominal	1= presente 2= ausente

ANALISIS ESTADISTICO:

Se realizó un análisis univariado por medio de pruebas de tendencia central para conocer las características de la muestra estudiada, y así establecer el tipo de distribución de cada variable; para las variables categóricas se obtendrán proporciones.

8. Resultados

Durante el estudio se realizó el análisis estadístico de los pacientes con diagnóstico de leucemia y poder determinar las características clínicas y por laboratorio de los pacientes que presentaron recaída aislada a sistema nervioso así como de la mortalidad de los pacientes que cumplen con dichas características.

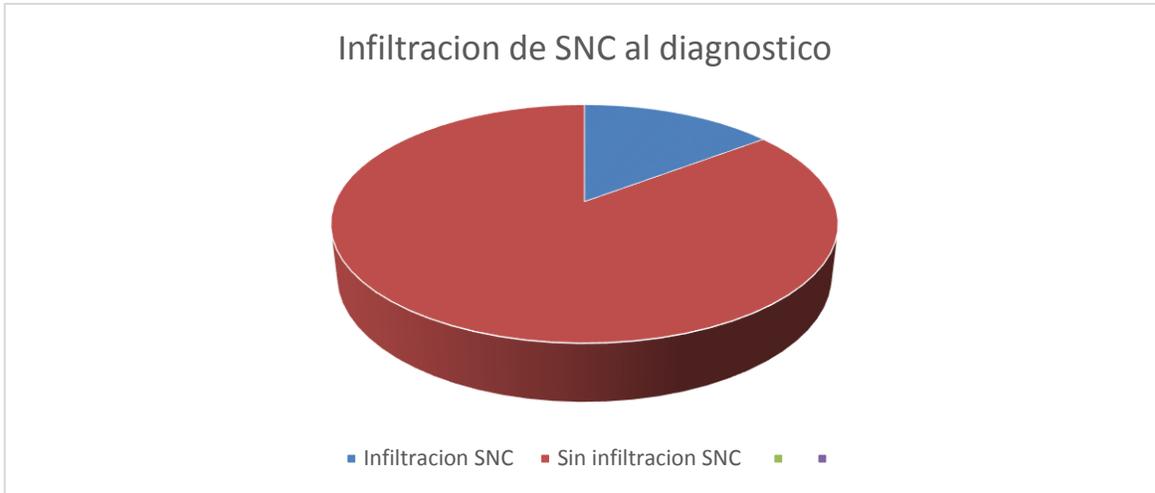
Se realizó la determinación de dichas características de 186 pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda ya sea de células B y/o T; se pudieron identificar 29 casos con recaída a sistema nervioso central siendo esto un 15.8% de los todos los pacientes analizados en este estudio, como se muestra en la siguiente gráfica.



Grafica 1. Resultados obtenidos del análisis, muestra en porcentaje los pacientes recaídos a sistema nervioso central.

En el periodo establecido del mes de Enero del 2010 al mes de Diciembre del 2018, se obtuvieron 186 paciente con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda de los cuales como ya se mencionó anteriormente solo el 15.8% tuvo recaída a sistema nervioso central, a todos los pacientes con diagnóstico de LLA se les realizo abordaje completo con determinación de inmunofenotipo, FISH (biología molecular) y abordaje para detección de infiltración a sistema nervioso central con toma de líquido cefalorraquídeo.

Se determinó en porcentaje el número de pacientes que al diagnóstico tuvieron infiltración a sistema nervioso central, como se muestra en la siguiente gráfica.



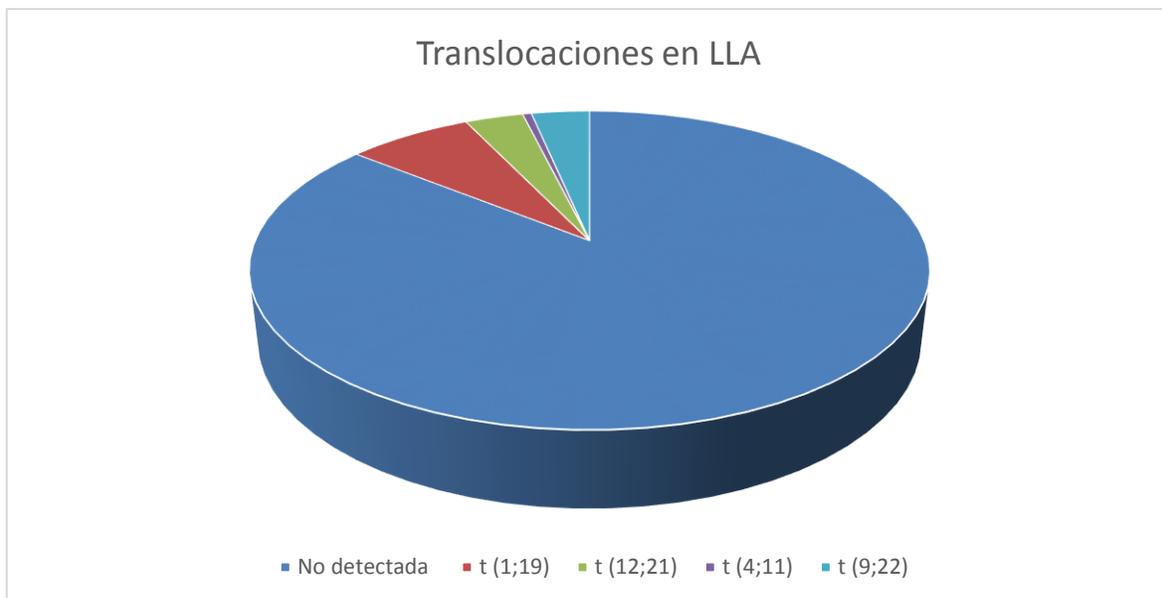
Gráfica 2. Se observa que el 14.7% de los pacientes diagnosticados con LLA tuvieron infiltración a SNC al diagnóstico un total de 27 pacientes del total de los estudiados.

De los pacientes con infiltración al SNC al diagnóstico solo 17 pacientes fueron diagnosticados con detección de blastos a nivel de líquido cefalorraquídeo, es decir un 9.2% de los pacientes del total de los diagnosticados con LLA, siendo el resto detectados con alteración en par craneal o con infiltración traumática en la punción lumbar diagnóstica.

Tabla 1. Se determinó el sexo para establecer la frecuencia en género de pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda, siendo en hombres el sexo con frecuencia de aparición de leucemia linfoblástica aguda

	sexo	
	Frecuencia	Porcentaje
	79	42.9
	105	57.1
Total	184	100.0

Parte importante en el diagnóstico la detección de alteraciones citogenéticas como translocaciones más comunes en el diagnóstico de LLA, siendo estas t (1;19), t (12;21), t (4;11) y t (9;22), en nuestro estudio se realizó la detección de las mismas, donde solo en 26 pacientes de 186 totales se pudo identificar alguna translocación de las antes mencionadas, siendo lo siguiente: t (1;19) 7.1%, t (12;21) 3.3%, t (4;11) 0.5% y t (9;22) 3.3%, siendo explicado en la siguientes gráfica.



Grafica 3. Se muestra la frecuencia de las translocaciones más comunes en LLA, siendo la mayoría de los pacientes no se pudo identificar translocación. Se observa que la t (1;19) fue la más frecuente en nuestro estudio.

Durante el estudio se llevó a cabo estudio analítico y estadístico de los resultados previamente mencionados, mediante el programa de SPSS versión 25, arrojando los siguientes resultados estadísticamente significativos para nuestro estudio. En el análisis estadístico no se encontró diferencia significativa entre los pacientes con infiltración a SNC al diagnóstico versus los

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

pacientes con recaída aislada a SNC resultado con una (p 0.117). A su vez de los 29 pacientes con recaída a SNC, se identificaron que 28 de los pacientes fueron diagnósticos con LLA de células B y solo uno de los pacientes fue diagnosticado con LLA de células T, por lo que el inmunofenotipo al diagnóstico no fue factor significativo para recaída a SNC.

Siendo en nuestro estudio la incidencia de la t (1;19) se encontró que fue factor estadístico significativo condicionante para recaída siendo de los 13 con dicha translocación 11 tuvieron recaída, como se muestra en la siguiente tabla

Tabla 2. Se observa p (0.037) significativa para recaída a sistema nervioso cuando el paciente cursa con positividad para dicha translocación.

Recaída SNC con t (1;19)		
	Valor	Sig. asintótica (bilateral)
N de casos válidos	184	.037

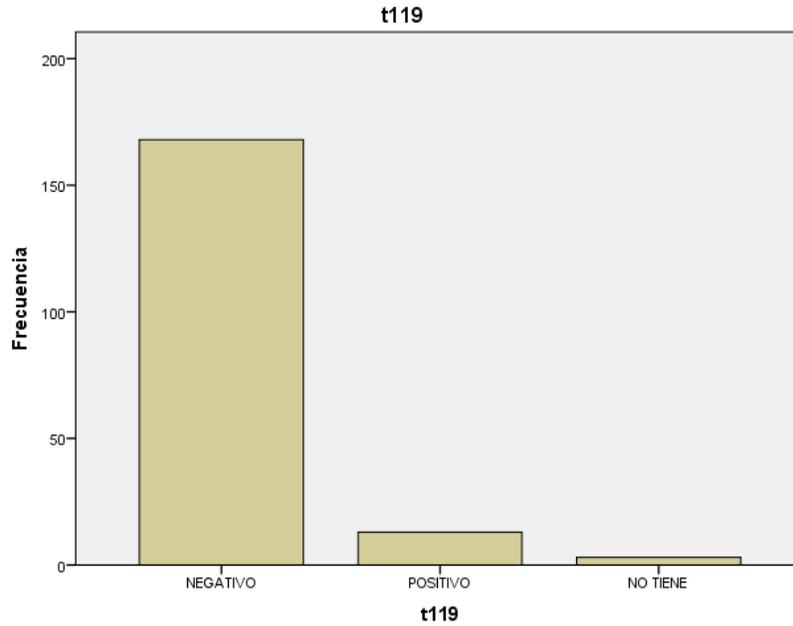


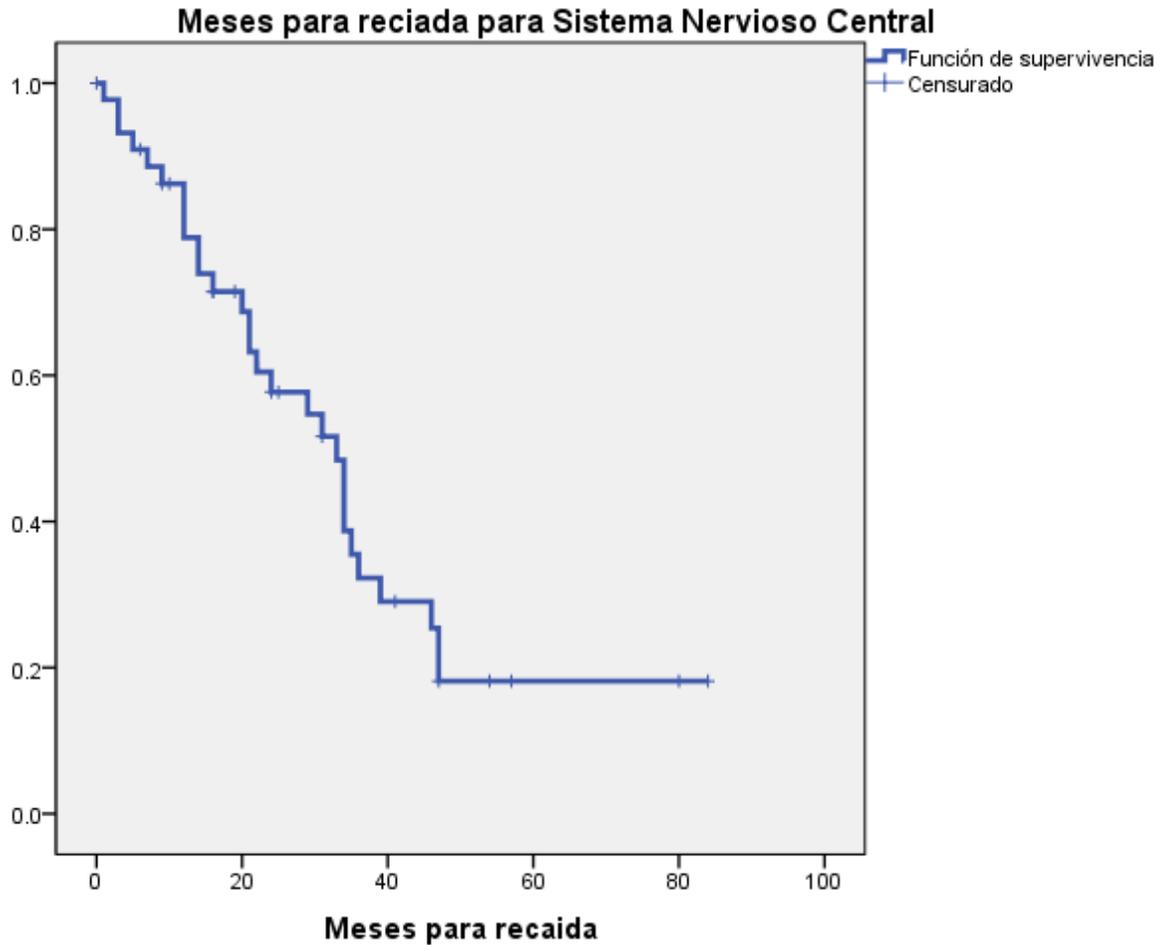
Figura 1. Se muestra la incidencia de presentación de los pacientes con positividad para t (1;19) del total del 186 pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda.

Una vez establecido la frecuencia y que el sexo masculino es quien cursa con mayor número de casos, se determinó que el sexo masculino es estadísticamente significativo para infiltración a sistema nervioso central observando una p (0.048)

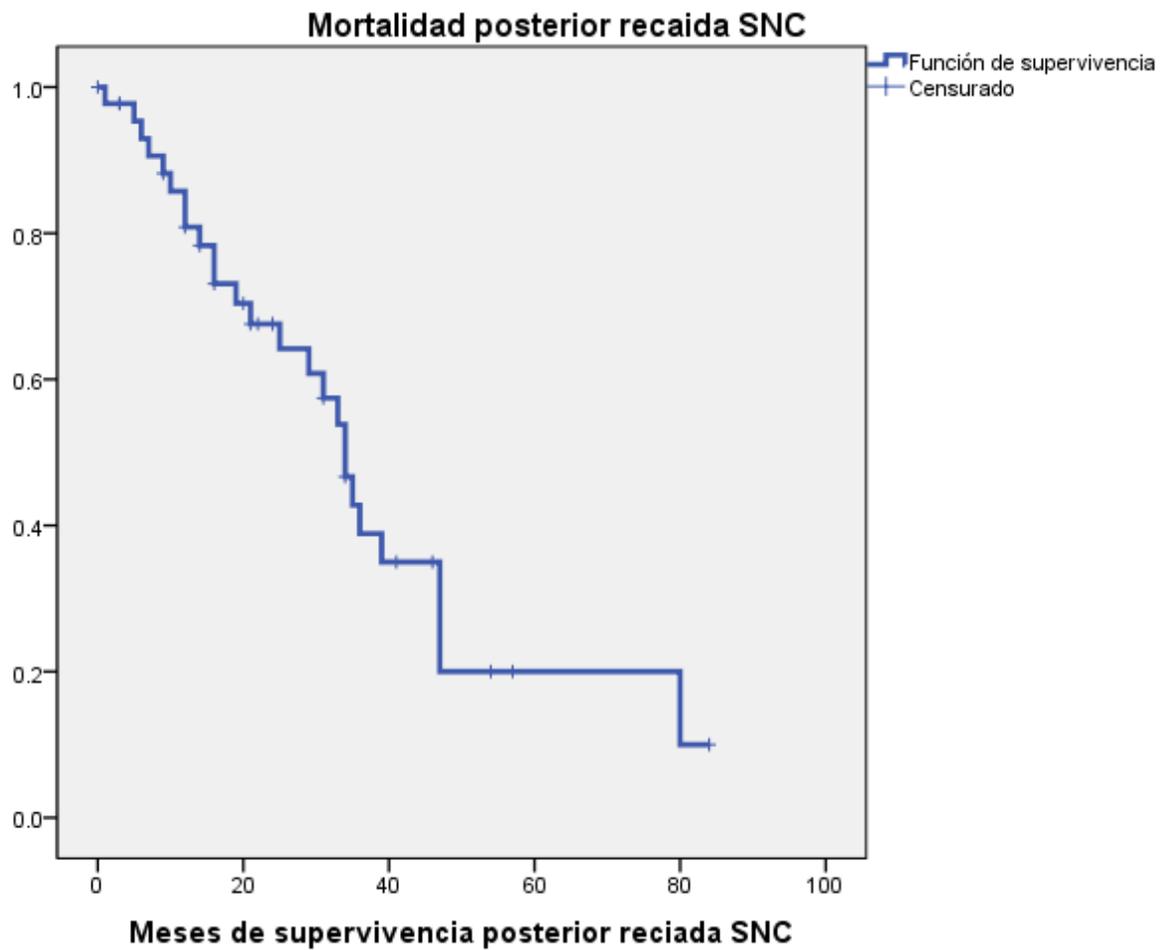
Tabla 3. Se observa p (0.048) significativa para recaída a sistema nervioso en pacientes masculinos con leucemia linfoblástica aguda.

Sexo masculino y recaída SNC		
		Sig. asintótica (bilateral)
N de casos válidos	184	.048

Se analizó con graficas de Kaplan-Meier a los 186 pacientes de nuestro estudio, donde se decidió evaluar tanto los meses para la recaída así como la supervivencia posterior a la recaída a sistema nervioso central como se muestra en las gráficas 4 y 5.



Grafica 4. Se observa los meses en lo que los 29 pacientes con recaída tardaron en presentar la misma.



Grafica 5. Se muestra los meses entre la recaída a SNC y la mortalidad posterior a la misma.

Tabla 4 A. Estimación de riesgo y media de los meses para recaída a sistema nervioso central.

Media de meses para recaída SNC

Media			
Media	RR	IC 95%	
35.651	4.376	27.075	44.227

Tabla 4 B. Estimación de riesgo y media de mortalidad posterior a la recaída a sistema nervioso central.

**Media de meses para mortalidad posterior
recaída SNC**

Media			
Media	RR	IC 95%	
38.020	4.594	29.016	47.023

La tabla 4 A muestra un Riesgo Relativo de (4.3 IC 95% 27.75-44.227) lo que nos dice que nuestros pacientes que tuvieron recaída fue 4 veces mayor que la población en general estudiada con una media de meses desde el diagnóstico para recaída de 35.6 meses; en la tabla 4 B muestra un Riesgo Relativo de (4.5 IC 29.016-47.023) lo que nos explica que la mortalidad en los pacientes recaídos a sistema nervioso central es cuatro veces más en comparación de los pacientes que no cursan recaída, así como la media de mortalidad post recaída a SNC es de 38 meses.

9. Discusión

En el presente trabajo se logró evidenciar los datos clínicos y de laboratorio que confieren alto riesgo para recaída aislada a sistema nervioso central, las cuales se lograron evidencia mediante un análisis estadístico de las variables previamente descritas, se logró identificar que de todas las translocaciones la que presento una evidencia significativa en la recaída a sistema nervioso central, fue la t (1;19) la cual como menciona (Jena S., et. al, 2009) dicha translocación es la segunda más frecuente en aparición en pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda siendo en 6% de aparición, comparando con nuestro estudio en nuestra población mexicana de un 7.1% siendo similar a lo que se reporta en la literatura internacional, la t (1;19) se asocia a pobre pronóstico ya que se incrementa el riesgo para infiltración al diagnóstico del sistema nervioso central o de recaída a la misma; nuestro estudio confirma dicha asociación con estadísticamente con recaída a sistema nervioso central.

También se ha asociado a que esta translocación a pacientes escolares y adolescentes con lo que por definición confiere mayor riesgo para recaída sistema o sistema nervioso central.

Anteriormente el sexo masculino confería alto riesgo secundario a la frecuencia en aparición siendo menor en el sexo femenino, en nuestro estudio tanto la incidencia entre hombres y mujeres fue similar, en lo que a diagnóstico de leucemia se refiere, sin embargo la incidencia de recaída a sistema nervioso central fue estadísticamente significativa para los pacientes de sexo masculino. El cromosoma 19 se encuentra el gen TCF3, dicho gen es fundamental para determinar pobre pronóstico en los pacientes que cursan con t (1;19), sin embargo dicha translocación no es la única que involucra el gen TCF3, también en 1% de las translocaciones se presenta t (17;19) siendo dicha translocación más frecuente en aparición en adolescentes, con dicha alteración, en el cromosoma 19 podemos inferir que es el factor de riesgo importante para la recaída a sistema nervioso central en pacientes adolescentes.¹¹

Pui C, et al, 2008, en un estudio de revisión realizado en St. Jude Hospital, reviso los factores de riesgo para recaída a sistema nervioso central, siendo esto leucemia linfoblástica de células T, anomalías genéticas como es el caso de presencia de cromosoma Philadelphia, T(4;11) y t (1;19), así como la presencia de células blasticas en liquido cefalorraquídeo al diagnóstico de la enfermedad; en base a estos conocimientos en la literatura internacional y comparados

en esta cohorte mexicana, podemos observar que nuestro porcentaje de recaídas en pacientes con diagnóstico de LLA de células T fue mínimo, ya que solo uno de los 29 casos de caída tenía dicha característica, se explica dicho hallazgo, ya que al diagnóstico y tener el inmunofenotipo de células T y conferir un alto riesgo, el tratamiento proporcionado es más intenso lo que queda en protección para recaída a sistema nervioso central, también en nuestro estudio, observamos que la mayoría de las recaídas fueron en paciente con leucemia linfoblástica de células B (precursores B), llamando la atención dicho hallazgo.

Enfocados en recaída a sistema nervioso central dados los últimos avances en la detección oportuna, así como en las técnicas correctas en la toma de productos para realización de una adecuada estadificación ha logrado que la infiltración diagnóstica sea menor, siendo con esto de un 3-8% el riesgo de recaída a sistema nervioso central una vez instaurado el tratamiento específico, como lo menciona Lange B, et al, 2002; sin embargo en nuestro estudio se pudo evidenciar que la mayoría de los pacientes recaídos aislados a sistema nervioso central fue de pacientes con leucemia linfoblástica de células B, con lo cual no cumple con los criterios que menciona Pui C, et al, 2008 ya que confiere como factor de riesgo el inmunofenotipo T, continuando con dicho estudio internacional como mencionamos anteriormente que la presencia de blastos al diagnóstico en líquido cefalorraquídeo confiere mayor riesgo de recaída temprana a sistema nervioso central, sin embargo nosotros encontramos que solo el 14.7% de nuestros pacientes tuvo infiltración a SNC, siendo solo 17 pacientes (9.2%) en estadio CNS2 y CNS 3, el resto de los pacientes (10 pacientes), tuvieron infiltración principalmente por traumatismo al momento de la realización de la punción diagnóstica y primera terapia intratecal.

Burger B, et al, 2003, que la punción lumbar traumática al diagnóstico confiere mayor riesgo de recaída secundario a la infiltración iatrogénica provocada, sugiriendo el atraso de la punción lumbar diagnóstica, hasta que las condiciones clínicas de nuestros pacientes, principalmente a nivel hematopoyético, sean las óptimas para la realización de la punción si como la administración de la terapia intratecal, se refiere que el atraso de una semana en dicha administración y punción no se ve afectada la supervivencia, recaídas o mortalidad de los pacientes, lo que si confiere es seguridad y se evita la infiltración por traumatismo, pudiendo ser esta una estrategia a futuro para evitar dichas complicaciones durante la fase más intensa que es durante la inducción a la remisión.¹⁴

Con lo anterior se pudiera explicar por qué la incidencia de infiltración a sistema nervioso central en nuestra población es mayor en comparación al 5% que se menciona en la literatura internacional, entendiendo que en nuestro estudio las punciones traumáticas y la falta de material adecuado sea factor para que aumente el nivel de infiltración y recaída en nuestro hospital.

Se logró calcular la edad media entre el diagnóstico y recaída a SNC en nuestra población siendo de 35 meses posterior al diagnóstico, siendo esta principalmente durante la terapia de mantenimiento de la leucemia, lo que nos obliga a que desde el diagnóstico debe de ser oportuno con la detección de factores de riesgo al diagnóstico y estadificar adecuadamente para brindar un tratamiento eficaz y así prevenir las recaídas ya sean a nivel de sistema nervioso central y/o sistémicas.

La mortalidad en pacientes con recaída a sistema nerviosos central es menor del 30% cuando solo es aislada a SNC, esto debido a la implementación de radioterapia y terapia intratecal con mayor periodicidad, a su vez con quimioterapia sistémica, pero aunque la mortalidad sea del 30%, aún sigue siendo un reto alto, este estudio demostró que los meses entre la recaída y muerte de los pacientes que tuvieron dicho desenlace fue de 38 meses, esto nos obliga a determinar el tratamiento óptimo y detectar oportunamente una recaída sistémica, no solo a SNC, mencionado esto la mayoría de la muertes de nuestros pacientes fue secundario a una recaída sistémica, ya que los pacientes con recaída aislada tienen mejor sobrevida.

10. Conclusiones:

A) Sexo masculino confiere estadísticamente mayor riesgo de recaída a sistema nervioso central.

B) t (1;19) confiere estadísticamente mayor riesgo de recaída a sistema nervioso central.

C) Las translocaciones t (9;22) y t (4,11) no son estadísticamente significativas como factor de riesgo para recaída a SNC

D) Las recaídas a SNC fueron más frecuentes en pacientes con LLA de células B en comparación de los pacientes con LLA de células T.

E) La infiltración al diagnóstico de LLA, así como la detección de masa mediastinal no son significativamente factores de riesgo para recaída a SNC.

F) En todos los pacientes ya sea con infiltración diagnóstica o no, la terapia profiláctica debe de ser intensiva para evitar recaídas SNC.

G) La edad media de recaída aislada a SNC es de 36 meses, debiendo tener énfasis en una adecuada terapia profiláctica intensa para reducción de recaídas.

H) La mortalidad se ve aumentada principalmente en pacientes con recaída sistémica en comparación con los pacientes aisladas a SNC

11. Bibliografía:

1. Secretaria de salud. Perfil epidemiológico de cáncer en niños y adolescentes en México. 2005-2010
2. Mejía Aranguré, Ortega Álvarez, Fajardo Gutiérrez. Epidemiología de las leucemias agudas en niños. Parte 1. Rev Med IMSS 2005; 43 (4): 323-333
3. Rosas Barrientos. Leucemia linfoblástica aguda. Med Int Mex 2007;23:26-33
4. Kreile, Piekuse, Rots et al. Analysis of possible genetic risk factors contributing to development of childhood acute lymphoblastic leukemia in the Latin population. Arch Med Sci 2016; 12, 3: 479–485.
5. Villasís Keever, Arias Gómez, Escamilla Núñez. Metaanálisis sobre los factores pronóstico relacionados con la mortalidad en niños con leukemia linfoblástica aguda. Bol Med Hosp Infant Mex 2012;69(3):175-189.
6. Juana Ciudad y Alberto Orfao. Utilidad del inmunofenotipo en el diagnóstico y el seguimiento de la leucemia linfoblástica aguda del adulto. Servicio General de Citometría. Departamento de Medicina y Centro de Investigación del Cáncer (IBMCC USAL/CSIC). Universidad de Salamanca. Salamanca. España.
7. Roberto Rivera Luna. La importancia de los factores pronósticos en leucemia aguda linfoblástica (LAL) de la población pediátrica en un país en vías de desarrollo. Vol. 46, Núm. 4 Octubre-Diciembre 2000 pp 260-266. Revista del instituto nacional de cancerología.
8. Molecular Analysis of Central Nervous System Disease Spectrum in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia.
9. Ching-Hon Pui, Dario Campana. Treatment of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Without Prophylactic Cranial Irradiation. N Engl J Med. 2009 June 25; 360(26): 2730–2741.
10. Sang-Hyun Sung , In-Seok Jang. Isolated Central Nervous System Relapse of Acute Lymphoblastic Leukemia. Brain Tumor Res Treat. 2014 Oct; 2(2):114–118.
11. Jeha S, Pei D, Raimondi SC, et al. Increased risk for CNS relapse in pre-B cell leukemia with the t(1;19)/TCF3-PBX1. Leukemia 2009;23:1406–1409.

12. Ching-Hon Pui, Scott C, Howard Current management and challenges of malignant disease in the CNS in paediatric leukaemia, *Lancet Oncol* 2008; 9: 257–68.
13. Lange B, Bostrom B, Cherlow JM, et al. Double-delayed intensification improves event free survival for children with intermediate-risk acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children’s Cancer Group. *Blood* 2002; 99: 825–33.
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* 2003; 21: 184–88.