



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS.
FACULTAD DE MEDICINA.
SECRETARIA DE INVESTIGACIÓN
COORDINACIÓN GENERAL DE POSGRADO
HOSPITAL DEL NIÑO MORELENSE**

**CARACTERIZACIÓN DE PRIMERAS RECAÍDAS EN PACIENTES
CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA DEL HOSPITAL DEL
NIÑO MORELENSE OCURRIDAS DURANTE EL PERÍODO DE
2016 AL 2020.**

TESINA

**PARA OBTENER EL GRADO DE:
ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA MEDICA**

PRESENTA

DRA. TANIA DANIELA CASTRO ANDREW

DIRECTORES:

**DRA. NADIA GRACIELA MENÉNDEZ AULD.
DR. JORGE ARTURO MICETE LEÓN
M. EN M. M. LAURA CECILIA ZÁRRAGA VARGAS**

CUERNAVACA, MORELOS.

MES, 2024.



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS
FACULTAD DE MEDICINA**

**CARACTERIZACIÓN DE PRIMERAS RECAÍDAS EN PACIENTES CON
LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA DEL HOSPITAL DEL NIÑO
MORELENSE OCURRIDAS DURANTE EL PERÍODO DE 2016 AL 2020.**

PRESENTA

DRA. TANIA DANIELA CASTRO ANDREW

SINODALES

PRESIDENTE	FIRMA
SECRETARIO	FIRMA
VOCAL	FIRMA
SUPLENTE	FIRMA
SUPLENTE	FIRMA
DIRECTOR DE LA FACULTAD	COORDINADOR DE POSGRADO

ÍNDICE

LISTA DE TABLAS.....	4
LISTA DE FIGURAS.....	5
ABREVIATURAS.....	6
RESUMEN.....	7
1 INTRODUCCIÓN.....	9
1.1 Generalidades de Leucemia Linfoblástica Aguda	9
1.1.1 Epidemiología y etiología.....	9
1.1.2 Abordaje diagnóstico.....	12
1.1.3 Abordaje terapéutico: tratamiento basado en la estadificación de riesgo y fases.....	18
1.2 Recaídas en la leucemia linfoblástica aguda: generalidades, diagnóstico, epidemiología e impacto en la sobrevida.....	22
1.2.1 Definición, diagnóstico y clasificación de riesgo.....	22
1.2.2 Epidemiología e impacto en la sobrevida.....	25
1.2.3 Origen de las recaídas.....	26
1.2.4 Abordaje terapéutico.....	30
2 ANTECEDENTES	32
3 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	36
4 JUSTIFICACIÓN.....	38
5 HIPÓTESIS.....	39
6 OBJETIVOS.....	39
6.1 Objetivo general.....	39
6.2 Objetivos específicos.....	39
7 METODOLOGÍA.....	40
7.1 Diseño metodológico y consideraciones éticas:.....	40
7.1.1 Pacientes.....	40
7.1.2 Variables y fuentes de información:.....	40
7.2 Métodos.....	47
7.2.1 Procedimiento para la adquisición de datos y generación de bases de datos.....	47
7.3 Análisis de datos.....	47
8 RESULTADOS.....	49
9 DISCUSIÓN.....	55
10 CONCLUSIONES.....	57
11 BIBLIOGRAFIA.....	58
12 ANEXOS.....	62
12.1 Cuadro de operacionalización de variables.....	64

LISTA DE TABLAS.

Tabla 1. Manifestaciones clínicas más frecuentes reportadas al debut de la leucemia aguda en población pediátrica.	14
Tabla 2. Clasificación morfológica de linfoblastos según el grupo de trabajo Cooperativo French-American-British.	14
Tabla 3. Marcadores incluidos en los paneles empleados para la inmunofenotipificación de Leucemias Agudas.	16
Tabla 4. Translocaciones cromosómicas más frecuentes en LLA.....	17
Tabla 5. Estadificación de riesgo según protocolo TOTAL XV	19
Tabla 6. Características de los casos de recaída de primera vez ocurridos durante el periodo 2016- 2020 en el Hospital del Niño Morelense.	50
Tabla 7. Proporciones de ocurrencia de cambios inmunofenotípicos y de translocaciones al momento de recaída.	51

LISTA DE FIGURAS.

Figura 1. Principales de tipos de cáncer en edad pediátrica a nivel mundial.	9
Figura 2. Distribución de neoplasias notificadas al Registro Nacional de Cáncer en Niños y Adolescentes 2019.....	10
Figura 3 Modelos de desarrollo de leucemia basados en infecciones.	12
Figura 4. Estadios de diferenciación linfocitaria identificados por antígenos de diferenciación.	15
Figura 5. Fases del tratamiento de LLA y fármacos más usados.	20
Figura 6. Modelo de la evolución clonal de las recaídas.	26
Figura 7. Principales sitios de recaída.	29
Figura 8. Cambios de inmunofenotipo y translocaciones observados a la recaída en pacientes con leucemia del Hospital del Niño Morelense..	53

ABREVIATURAS.

ADN: Ácido desoxirribonucleico

ARN: Ácido ribonucleico

Ca: Calcio

CD: del inglés *cluster of differentiation*

DHL: Deshidrogenasa láctica

EMR: Enfermedad Mínima Residual.

FAB: del inglés French-American-British

GLOBOCAN: del inglés *Global Cancer Observatory*

HNM: Hospital del Niño Morelense

HSCT: del inglés *Hematopoietic Stem Cell Transplant.*

K: Potasio

LLA: Leucemia Linfoblástica Aguda

LLA-PCB: Leucemia Linfoblástica Aguda de precursores de células B

MO: Médula Ósea

NCI: del inglés *National Cancer Institute of United States.*

P: Fósforo

PFR: Pruebas de funcionamiento renal

Ph+: Cromosoma filadelfia positivo.

RC: Remisión Completa

RNAC: Registro Nacional de Cáncer y programas catastróficos

SG: Supervivencia General

SLE: Sobrevida Libre de Enfermedad

SNC: Sistema Nervioso Central

RESUMEN

Título: Caracterización de primeras recaídas en pacientes con leucemia linfoblástica aguda del hospital del niño morelense ocurridas durante el período de 2016 al 2020.

Planteamiento del problema: A pesar de que la población mexicana destaca por sus altas incidencias de leucemias y principalmente de leucemias de alto riesgo y bajas tasas de sobrevida, se ha reportado muy poco sobre las características de los casos de recaídas. Si bien, en el Hospital del Niño Morelense, se tiene una trayectoria amplia en el diagnóstico y tratamiento de las leucemias, los casos de recaídas han sido poco abordados como eventos separados, con lo que se desconoce un patrón de comportamiento en estos casos referente a características al momento de dicho evento y su impacto real en la sobrevida y desenlace de estos pacientes.

Objetivo general: Analizar las características biológico-patológicas y demográficas de una cohorte de casos de primeras recaídas de leucemia linfoblástica aguda del Hospital del Niño Morelense ocurridas durante el 2016 al 2020.

Metodología: Se trató de un estudio de tipo descriptivo, observacional, retrospectivo, e implicó el seguimiento de una cohorte de casos de primeras recaídas de pacientes con LLA ocurridos entre el 2016-2020 en el Hospital del Niño Morelense. Implicó la identificación de los pacientes con LLA que presentaron primera recaída y la recolección de la información para la estratificación de riesgo al diagnóstico de primera vez y a la ocurrencia de recaída, así como datos clínicos de evolución 1 año después de la primera recaída.

Resultados: Se identificaron 157 pacientes durante el periodo de enero 2016 a diciembre 2020, en el Hospital del Niño Morelense con diagnóstico de LLA que acudieron a consulta externa del servicio de Hemato-Oncología, de los cuales 62 fueron casos de recaídas, y de estos 46 correspondieron a casos de primera recaída. Siendo un total de 46 pacientes los que conformaron la muestra a analizar. El sitio más frecuente de recaída fue aislado a médula ósea en 31 casos (67.4%), seguido de extramedular a SNC en 11 casos (23.9%), por último, a testículo en 2 casos (4.3%) y de manera combinada en 2 casos (4.3%). La recaída más frecuente fue muy temprana y temprana.

Conclusión: En el Hospital del Niño Morelense la frecuencia general de recaída de los pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda fue del 29% en el periodo de 2016- 2020. La más común de las recaídas fue muy temprana y temprana aislada a médula ósea, siendo estas las del pronóstico menos favorable; seguido de recaída tardía extramedular a SNC y aislada a testículo, las cuales tuvieron un mejor pronóstico. El

inmunofenotipo más común encontrado al momento de la recaída fue Pre-B, la presencia de translocaciones no fue frecuente. La sobrevida de estos pacientes disminuyó pues la mayoría culminó en muerte.

1 INTRODUCCIÓN.

1.1 Generalidades de Leucemia Linfoblástica Aguda

1.1.1 Epidemiología y etiología.

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es una neoplasia maligna hematológica definida por la proliferación clonal anormal de precursores linfoides en la médula ósea (MO), las cuales reemplazan a las células hematopoyéticas normales además de tener la capacidad de diseminarse desde la médula ósea a todo el cuerpo a través de la circulación sistémica [1].

La LLA es el cáncer infantil más común a nivel mundial y representa aproximadamente el 25% de los casos de cáncer infantil [5], la incidencia mundial de pacientes con LLA es 3-5 casos por cada 100 000 [5] (**¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**), y se ha reportado que su incidencia es mayor en los países de ingresos altos en comparación con la de los países de ingresos bajos y medios. Se diagnostica con mayor frecuencia en niños que en niñas, con una proporción de aproximadamente 1,3:1 [2].

En México la LLA representa el 50% del total de pacientes por cáncer, presentándose cada año 2000 casos nuevos en menores de 18 años (**Figura 2**) y representa el 20% de muertes en niños [3].

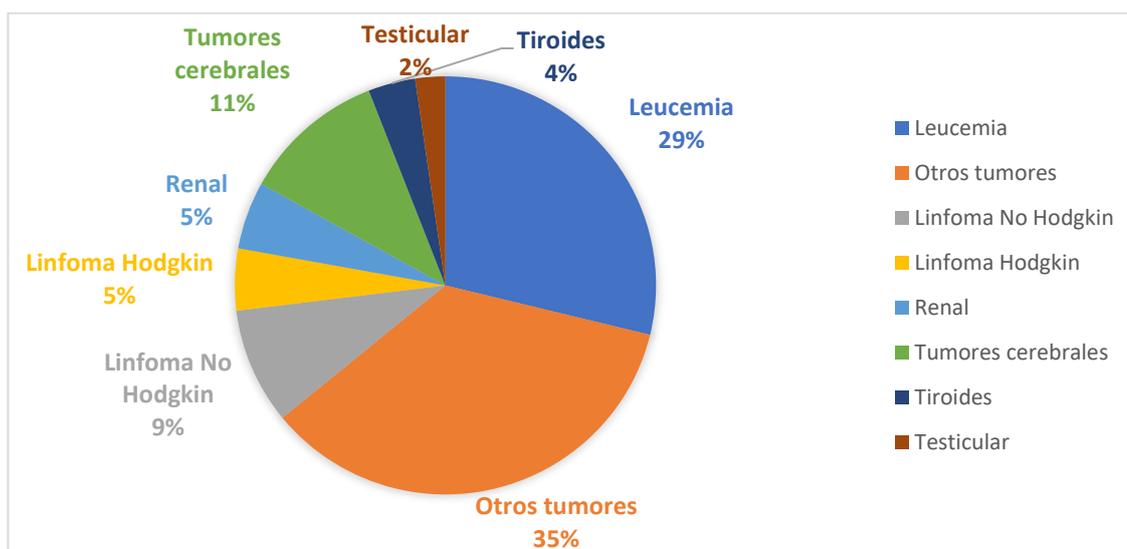


Figura 1. Principales de tipos de cáncer en edad pediátrica a nivel mundial. Se presenta la incidencia a nivel mundial de los principales tipos de cáncer en edad pediátrica.

Tomada y editada de GOBOCAN, 2023. <https://gco.iarc.fr/en>

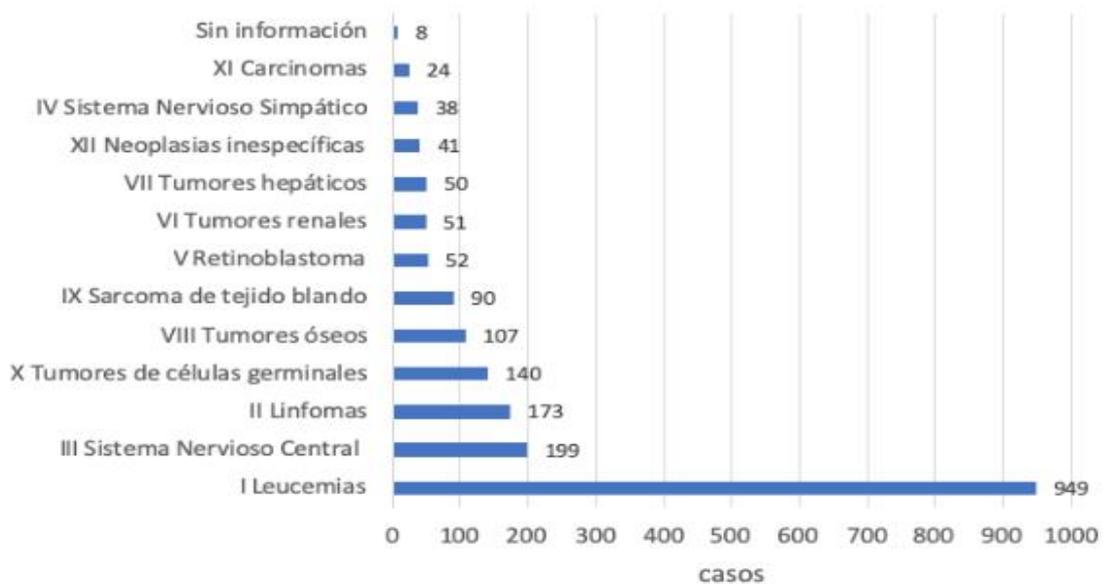


Figura 2. Distribución de neoplasias notificadas al Registro Nacional de Cáncer en Niños y Adolescentes 2019. Las Leucemias representan el (49.37% de casos (949 casos), seguidas de los tumores del Sistema Nervioso Central con el 10.35% (199 casos) y por los linfomas 9% (173 casos). Tomado y editado de Registro de Cáncer en Niños y Adolescentes 2019.

Actualmente, no se ha esclarecido la etiología de la leucemia, en este sentido se han estudiado los efectos los factores ambientales, así como mutaciones genéticas, siguiendo la línea de la teoría de “dos impactos”, en la que se combinan factores genéticos y exposición a infecciones para el desarrollo de esta enfermedad [4].

En este sentido se ha sugerido una gran cantidad de causas ambientales para el desarrollo de la leucemia. Estos implican principalmente la exposición a diversos agentes químicos como gasolina, pinturas, pigmentos, disolventes, pesticidas, benceno y plásticos [5].

Se han propuesto a los efectos de las radiaciones ionizantes en el desarrollo de la leucemia en diversas fases de la vida, incluidas las exposiciones previas a la concepción, en el útero y posnatales, y se han publicado varios ejemplos. Tras el bombardeo de Hiroshima y Nagasaki, Japón, la tasa de aparición de leucemia entre los supervivientes que se encontraban a menos de 1.000 metros de las explosiones fue 20 veces mayor que la de la población general. Más recientemente se han estudiado las consecuencias del accidente de la central nuclear de Chernobyl [5].

Una variedad de terapias inmunosupresoras también puede aumentar el riesgo de desarrollar leucemias agudas. Ciertos agentes quimioterapéuticos, como los alquilantes,

los derivados del platino y los inhibidores de la topoisomerasa II, se asocian con un mayor riesgo de desarrollar esta enfermedad [6].

Algunos virus también se han considerado como factores predisponentes, uno de los principales descrito es el virus de Epstein-Barr (EBV) el cual está relacionado con el linfoma endémico de Burkitt, el subtipo morfológico L3 de ALL, y con algunos casos de linfoma de Hodgkin (HL). El papel potencial de la infección viral en la patogénesis de la leucemia humana puede estar relacionado con la edad, entre 2 y 5 años, cuando el sistema inmunológico se está desarrollando y quizás es más vulnerable a los efectos oncogénicos de determinados virus [4].

Se proponen dos teorías para explicar esta observación: la hipótesis de la infección retardada de Greaves que sugiere que la LLA pediátrica es causada por la falta de exposición a las infecciones comunes durante la infancia, lo que conduce a una falla en el sistema inmune y a una posterior respuesta anormal a las infecciones bacterianas o virales comunes pero adquiridas tardíamente y la hipótesis de la mezcla de poblaciones de Kinlen que establece que la leucemia es la respuesta anormal a una infección común, aunque desconocida, que se expande a manera de epidemia localizada cuando hay migración de personas de las zonas urbanas hacia las rurales. Ambas hipótesis sugieren que la leucemia ocurre como una respuesta inmune aberrante a infecciones comunes en individuos genéticamente susceptibles. Greaves planteó la hipótesis de que los bebés y niños aislados de exposiciones infecciosas desde una edad temprana podrían ser más “inmunológicamente ingenuos” y, por lo tanto, predispuestos a una respuesta patológica del sistema inmunológico a la infección, precipitando una transformación maligna (**Figura 3**).



Figura 3 Modelos de desarrollo de leucemia basados en infecciones. Tomado y editado de Ching-Hon Pui et al. 2008.

Referente a las alteraciones genéticas, se han identificado algunas mutaciones adquiridas de la línea germinal y anomalías cromosómicas clonales que se han asociado con una mayor incidencia de leucemia, por ejemplo, las personas con trastornos como el síndrome de Li Fraumeni, el síndrome de Down, el síndrome de Shwachman, la neurofibromatosis tipo 1, la anemia de Fanconi, la ataxia-telangiectasia, el síndrome de Bloom, el síndrome de Klinefelter y la anemia de Diamond Blackfan. Trastornos como el síndrome de Noonan y el síndrome CBL [7].

1.1.2 Abordaje diagnóstico.

1.1.2.1 Manifestaciones clínicas.

Los signos y síntomas de presentación de un niño con LLA reflejan el impacto de la infiltración de células leucémicas en la MO, el grado de diseminación extramedular de la enfermedad y la pérdida de homeóstasis de la hematopoyesis [8].

Los síntomas del debut de las LLA son una combinación de síntomas: fiebre, pérdida de peso, sudores nocturnos, sangrados, hematomas, fatiga, disnea e infecciones recurrentes (**Tabla 1**) También se reporta la presencia de dolor óseo, particularmente en los huesos largos, es común y refleja afectación leucémica del periostio y el hueso [9].

En caso de existir afectación de sitios extramedulares los síntomas presentados suelen ser la presencia de linfadenopatía, esplenomegalia o hepatomegalia. Por su parte la presencia de afectaciones consecuencia de alteraciones en los nervios craneales o cuadros de meningitis, suelen ser indicativos de afectación al SNC [10].

Ante un niño con sospecha de leucemia, se debe realizar una buena anamnesis en busca de signos y síntomas compatibles con el fracaso hematopoyético o la infiltración extramedular. La exploración debe ser exhaustiva y minuciosa. Se debe explorar la presencia de equimosis, petequias, adenopatías, palidez de tegumentos, hepatoesplenomegalia, infiltración testicular [8].

En primera instancia, lo que se realiza en estos pacientes es una biometría hemática, donde se muestran alteraciones por infiltración de médula ósea, leucocitosis a expensas de linfoblastos en un 50 % de los casos, anemia moderada en 80 % y trombocitopenia en 75 %. Al presentarse alteraciones en dicho estudio, se realiza la extensión de la sangre periférica al microscopio, en donde se suelen observar linfoblastos [9].

Ante una alta sospecha de leucemia, se deben realizar otros estudios complementarios, tal es el caso, de estudios de sangre conocidos como parámetros de lisis tumoral que incluyen ácido úrico, potasio (K), fosforo (P), calcio (Ca), Deshidrogenasa láctica (DHL), y pruebas de función renal. Otros estudios importantes son radiografía de tórax, necesaria para detectar crecimiento del timo, de ganglios y masas mediastínicas, o derrame pleural como complicación de la enfermedad. El ultrasonido de abdomen es útil para corroborar la hepatoesplenomegalia, que puede detectarse o no; el ultrasonido testicular para identificar edema o alteración correspondiente a infiltración en este sitio y la tomografía para localizar ganglios retroperitoneales [9].

Tabla 1. Manifestaciones clínicas más frecuentes reportadas al debut de la leucemia aguda en población pediátrica.

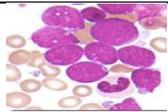
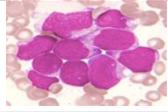
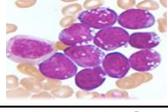
Síntoma	Frecuencia en niños
Fiebre	60%
Hepatoesplenomegalia	70%
Palidez	50%
Síndrome hemorrágico	50%
Linfadenopatias	50%
Dolor abdominal	20%
Perdida peso	15%
Dolor huesos	20%
Tomado y editado de Susan M Blaney MD et al. 2020.	

Si bien el análisis de las manifestaciones clínicas, dan en gran medida pautas para determinar el diagnóstico de LA, la detección y caracterización de linfoblastos en el aspirado de médula ósea, es la prueba estándar para establecer el diagnóstico y así como para comprender otras posibles causas de insuficiencia de la médula ósea [10].

1.1.2.2 Análisis morfológico e inmunofenotípico.

Como se ha mencionado la confirmación del diagnóstico se realiza al observar en el aspirado de médula ósea más de 25% de blastos, esta evaluación que consiste en el análisis de la morfología de dichas células implica la evaluación del tamaño celular, la proporción núcleo-citoplasma, la forma nuclear, el número y la prominencia de los nucléolos, la naturaleza e intensidad de la tinción citoplasmática, la presencia de gránulos citoplasmáticos, la prominencia de las vacuolas citoplasmáticas y la carácter de la cromatina nuclear. De acuerdo con dichas características, la LLA se clasifican según la FAB en tres subtipos (**Tabla 2; Error! No se encuentra el origen de la referencia.**) [11].

Tabla 2. Clasificación morfológica de linfoblastos según el grupo de trabajo Cooperativo French-American-British.

L1		Blastos homogéneos, pequeños del tamaño de un eritrocito, núcleos regulares, citoplasma escaso. 75% de los casos de células B
L2		Blastos heterogéneos, más grandes, nucleolos prominentes, citoplasma abundante. 20% de los casos
L3		Blastos grandes y homogéneos, nucleolos con citoplasma y vacuolas similares al linfoma Burkitt.
Tomado editado de Conter V; et al. 2009		

Si bien el análisis morfológico es primordial para establecer el diagnóstico de la leucemia, también es necesario conocer las características inmunofenotípicas de las células a fin de determinar el linaje y estadio de diferenciación en el cual se encuentran los blastos [11] (**Figura 4; Error! No se encuentra el origen de la referencia.**).

Esto es evaluado rutinariamente mediante la técnica de citometría de flujo multiparamétrica, donde mediante una combinatoria de anticuerpos dirigidos a clústeres de diferenciación (CDs) presentes en la membrana, citoplasma y núcleo de las células, que permiten diferenciar el linaje y estadio de diferenciación. Entre los CDs que se analizan se encuentran: CD10, CD19, CD20, CD22, CD34, CD79a, para precursores de células B; CD2, CD3, CD4, CD5, CD7 para el caso de leucemias de linaje T, así como los marcadores cyMPO, CD11c, CD13, CD14, CD15, CD33, para células de linaje mielóide, existiendo hoy en día múltiples combinatorias de anticuerpos (paneles) propuestos por diferentes grupos, como son los mostrados en **Tabla 3**[12].

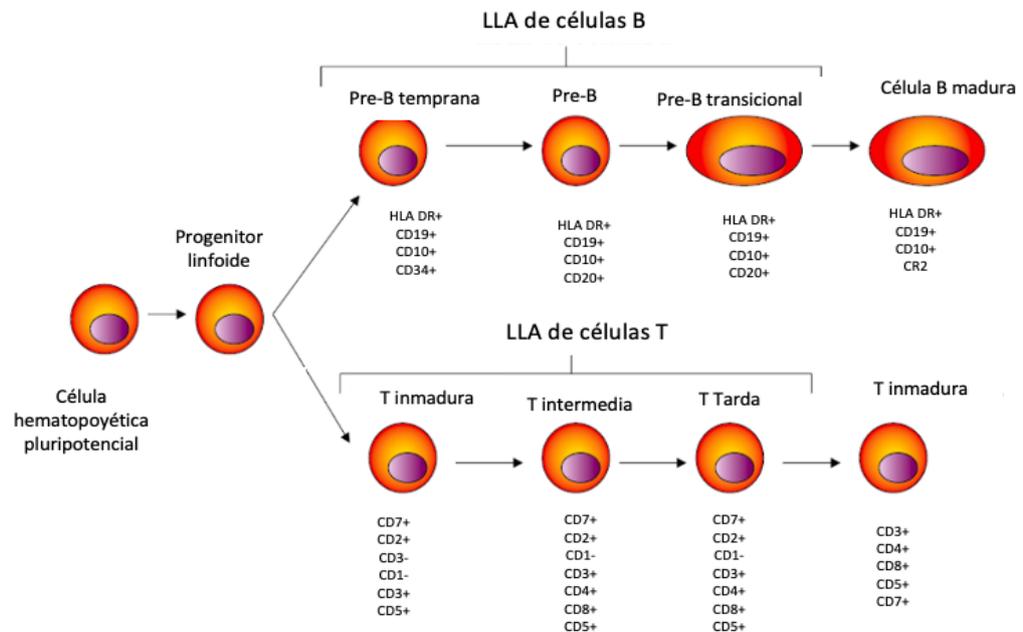


Figura 4. Estadios de diferenciación linfocitaria identificados por antígenos de diferenciación. Modelo de diferenciación linfocitaria basada en los estados de maduración y desarrollo, por la presencia de antígenos en la superficie celular identificados por anticuerpos monoclonales en el citoplasma o en la superficie. Tomado y modificado de Lassaletta Atienza 2012.

De acuerdo a los CDs presentes en los blastos, para el caso de las LLA, la clasificación inmunofenotípica empleada es la propuesta por el grupo EGIL (Grupo Europeo de Clasificación Inmunológica de Leucemias) el cual se basa en un sistema de puntuación con varios marcadores a los que se les asigna una puntuación de 2, 1 o 0.5 en función de su especificidad para el linaje mielóide o linfoide; de esta manera, una leucemia que exprese marcadores mieloides con un valor total superior a 2 y marcadores linfoides con

valor superior a 1, podría considerarse bifenotípica. Entre los marcadores analizados en el sistema de puntuación, se considera la positividad a nivel del citoplasma de los marcadores específicos de linaje mielóide, como mieloperoxidasa, marcadores específicos de linaje B CD79a, CD22 e IgM y marcadores específicos de linaje T como CD3. Los casos de leucemia bifenotípica aguda con marcadores de línea T y B o trilineales (presencia de marcadores mieloides, B y T) son muy raros [14].

Tabla 3. Marcadores incluidos en los paneles empleados para la inmunofenotipificación de Leucemias Agudas.

Panel	Marcadores
EurofloW	Células B: CD45, CD58, CD66C, CD34, CD19, CD10, CD38, CD22, CD24, CD21 Células T: CD45, CD99, CD5, CD10, CD1a, CD4, CD8, CD7, CD33, HLA-DR Células M: CD45, CD34, CD117, CD123, CD4 [13]
EGIL	Células B: CD79a, CD22, CD19, CD10 Células T: CD3, CD2, CD5, CD7 Mielóide: MPO, CD13, CD14, CD15, CD 11b, CD11c [14]
Bethesda	Células B: CD5, CD10, CD19, CD20, CD45 Kappa, Lambda Células T: CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, CD45, CD56 Células Mielocíticas: CD7, CD11b, CD13, CD14, CD15, CD16, CD33, CD34, CD45, CD56, CD117, HLA-DR Células plasmáticas: CD19, CD38, CD45, CD56 [15]
MPO (mieloperoxidasa)	

El análisis inmunofenotípico aporta información muy valiosa que no solo sirve para el abordaje diagnóstico sino también para el seguimiento de la enfermedad, en especial para la evaluación de enfermedad mínima residual [12].

1.1.2.3 Análisis genético: ploidía y alteraciones genéticas.

El abordaje diagnóstico de las leucemias se complementa con la detección de alteraciones genéticas presentes en las células leucémicas. Las anomalías citogenéticas informadas en la LLA implican tanto el análisis del número cromosómico (ploidía), en el sentido de la detección de las pérdidas o ganancias de cromosomas que llevan a desequilibrio en la dotación cromosómica normal, que suele reportarse el número y tipo de cromosomas y alteraciones presentes [16].

Esto puede realizarse mediante el análisis del cariotipo o; bien la cuantificación del contenido de material genético expresado en términos de Índice de ADN (IDNA), donde para ambos casos, la presencia de 46 cromosomas o bien un IDNA de 1.0 es considerado diploide, la presencia de más de 47 cromosomas o bien un IDNA mayor a 1.01 es considerado como una condición hiperdiploide, mientras que un número menor a 46 cromosomas y un IDNA menor a 0.8 se considera Hipodiploidía [17].

En cuanto al reordenamiento estructural, destacan la búsqueda de translocaciones, que ocurren al romper las hebras de los cromosomas y el entrecruzamiento de estos o la pérdida de segmentos, generando cambios de lectura de genes que, entre las afectaciones más frecuentes, están las proteínas quiméricas con potencial oncogénico [17].

De las translocaciones que se han identificado con impacto clínico se encuentran las enlistadas en la **Tabla 4** [18].

Tabla 4. Translocaciones cromosómicas más frecuentes en LLA.

Traslocación	Frecuencia	Genes afectados	Características
t(1;19)(q23;p13)	5-6%	E2A-PBX1	Fenotipo pre-B hiperleucocitosis.
t(9;22)(q24;p11)	3-5%	BCR-ABL	Cromosoma Philadelphia
t(4;11)(q21;p23)	2%	MLL-AF4	Estirpe B. Asociada a LLA lactante. Hiperleucocitosis. Mal pronóstico
t(12;21)(p13;q22)	25%	TEL-AML	Fenotipo B. Buen pronóstico.
p (brazo corto), q (brazo largo) Tomado y modificado de Lassaletta Atienza, et al; 2012.			

1.1.2.4 Identificación de infiltración:

La afectación extramedular puede ser detectable clínicamente o demostrable únicamente mediante pruebas y procedimientos de diagnóstico. Muchos pacientes tienen alguna evidencia de afectación extramedular en el momento del diagnóstico, siendo los sitios más comunes el SNC, los testículos, el hígado, los riñones, los ganglios linfáticos y el bazo. Los dos sitios más importantes de afectación extramedular son el SNC y los testículos en hombres [19].

Para evaluar diseminación al SNC se realiza una punción lumbar, se evalúa reportando tres categorías de acuerdo con la cantidad de leucocitos y la presencia o ausencia de blastos en la muestra tomada siendo: a) SNC1: un LCR sin presencia de blastos: b) SNC2: un LCR con menos de 5 leucocitos/ μ L, presencia de blastos; o toma traumática y c) SNC3: un LCR con 5 leucocitos/ μ L o más y citospina positiva para blastos [1].

Para la evacuación de infiltración testicular es necesario realizar un ultrasonido o biopsia testicular [19].

1.1.3 Abordaje terapéutico: tratamiento basado en la estadificación de riesgo y fases.

1.1.3.1 Estadificación de riesgo

El abordaje diagnóstico conformado por diferentes análisis clínicos y paraclínicos ha permitido identificar patrones y características comunes entre los pacientes con LLA, que se han asociado con riesgo de muerte. Ello ha permitido que hoy en día el tratamiento para la LLA sea un tratamiento que gira en torno a la probabilidad de muerte del paciente, es decir se han creado protocolos de estratificación de riesgo que marcan la pauta para la elección del abordaje terapéutico [20].

Ciertos grupos de estudio de LLA, como el *Children's Oncology Group* (COG), utilizan un régimen de inducción más o menos intensivo basado en un subconjunto de factores previos al tratamiento, mientras que otros grupos administran un régimen de inducción similar a todos los pacientes.

El COG clasifica a los pacientes en seis grupos de riesgo para pacientes con LLA B (riesgo estándar favorable, riesgo estándar promedio, riesgo estándar alto, alto-riesgo favorable, riesgo alto y riesgo muy alto) sobre la base de lo siguiente: Edad y recuento de leucocitos de presentación (según los criterios de grupo de riesgo del NCI. Enfermedad extramedular (presencia o ausencia de leucemia del SNC y/o testicular). Alteraciones genómicas en células leucémicas. Pretratamiento con esteroides [21].

Por otra parte, la clasificación de grupos de riesgo del NCI, se estratifica el riesgo según la edad y el recuento de glóbulos blancos, como: Riesgo estándar: recuento de leucocitos inferior a 50 000/ μ l y edad de 1 a menos de 10 años; y Riesgo alto: recuento de leucocitos de 50 000/ μ l o más y/o edad de 10 años o más [22].

Según el protocolo TOTAL XV se clasifican en una de tres categorías (riesgo bajo, estándar o alto) según la edad de presentación, el recuento de leucocitos, la presencia o ausencia de estado del SNC 3 o leucemia testicular, inmunofenotipo, diagnóstico citogenético y molecular, índice de ADN, y respuesta temprana a la terapia (**Tabla 5**); por lo tanto, la asignación de riesgo definitiva (para casos provisionales de bajo riesgo según las características de

presentación) se realizará después de completar la terapia de inducción a la remisión [20].

Tabla 5. Estadificación de riesgo según protocolo TOTAL XV

Tipo de riesgo	Características
Bajo riesgo (40% pacientes)	<ul style="list-style-type: none"> • LLA de precursores de células B. • Edad entre 1 y 10 años. • Recuento de leucocitos <50 x 10⁹/L. • Un índice de ADN de células leucémicas 1,16 o fusión TEL-AML1. • No tener SNC 3, fusión BCR-ABL; t(1;19) con fusión E2A-PBX1; MLL reorganizado; o hipodiploidía (<45 cromosomas)] • No mala respuesta temprana.
Riesgo estándar (50% pacientes)	<ul style="list-style-type: none"> • Todos los casos de LLA de células B o T que no cumplan los criterios de bajo o alto riesgo.
Alto riesgo (10% pacientes):	<ul style="list-style-type: none"> • Fusión t(9;22) o BCR-ABL. • Edad <1 año o >10 años • Recuento leucocitario >10⁹/L • Hipodiploidía • SNC3 • Fracaso a la inducción o >1% de linfoblastos leucémicos en la médula ósea en la fecha de remisión. • >0.1% de linfoblastos en la médula ósea en la semana 7 del tratamiento de continuación.
Tomado y editado de Ching-Hon Pui et al 2002	

1.1.3.2 Tratamiento

El tratamiento se basa en una compleja integración de factores pronósticos, asegurando la intensificación de la terapia para pacientes con alto riesgo de recaída, evitando la toxicidad para aquellos con alta probabilidad de curar [23].

Este tratamiento comprende tres fases: inducción a la remisión, consolidación y mantenimiento, así como un esquema de profilaxis y/o tratamiento dirigido a los blastos o prevenir la presencia de blastos en el SNC, y que se utiliza desde el principio del tratamiento (**Figura 5; Error! No se encuentra el origen de la referencia.**) [24].

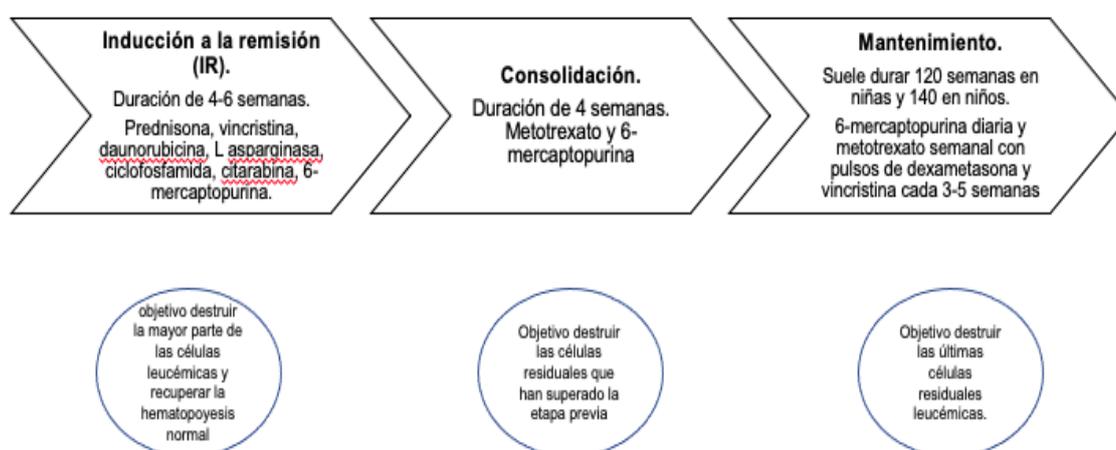


Figura 5. Fases del tratamiento de LLA y fármacos más usados. El tratamiento comprende 3 fases: Inducción, consolidación y mantenimiento. Tomado y editado de Conter V; et al. 2009

1.1.4. Respuesta al tratamiento y sobrevida.

1.1.4.1 Evaluación de la respuesta al tratamiento.

La forma de evaluar la respuesta al tratamiento es la detección de blastos en sangre periférica, al término de la ventana esteroidea (día 8) y en médula ósea, posterior al inicio del tratamiento, el día 14, día 21, día 28 [25].

Parala valuación de ventana esteroidea se considera una buena respuesta con recuento absoluto de blastos en sangre periférica < 1.000/ μ l en sangre periférica. La evaluación en médula ósea se considera buena respuesta cuando se encuentran <5% de células blásticas representativa con celularidad suficiente y signos de regeneración de mielopoyesis normal y en ambos casos se hace por análisis morfológico [25].

En los últimos años se ha implementado la enfermedad residual mínima (EMR), la EMR consiste en la persistencia de un clon anormal, aún en niveles bajos, durante o tras finalizar el tratamiento. Las técnicas más utilizadas para la evaluación de la presencia de estas células son: el análisis de citometría de flujo multiparamétrica mediante la detección de anomalías inmunofenotípicas en los blastos de leucemia o la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para detectar reordenamientos del gen del receptor del antígeno (receptor de células T e inmunoglobulina) [26].

El 0.01% es el umbral usado para definir ERM positiva, es decir, detectar 1 célula EMR en 10,000 células de todas las células mononucleares de médula ósea en una muestra, lo que representa el límite característico de detección en la rutina para CFM [27].

Cuando existe una respuesta al tratamiento deficiente se define como un nivel de Enfermedad mínima residual $>0.01\%$ (uno o más linfoblastos entre 10^4 células mononucleares en la médula ósea [28].

1.1.4.2 Supervivencia

Las tasas generales de curación de la LLA pediátrica han mejorado desde 10-20% desde la década de 1950, hasta las actuales tasas de supervivencia sin complicaciones (SSC) que se aproximan al 80- 90%. Los aumentos en la supervivencia son atribuibles al desarrollo de agentes quimioterapéuticos eficaces, a la optimización de la dosificación de agentes individuales y a regímenes combinados de múltiples agentes dirigidos tanto sistémicos como al sistema nervioso central (SNC), y a avances considerables en los cuidados de apoyo [29].

En décadas la supervivencia de esta patología ha mejorado significativamente, gracias a los avances en el tratamiento y conocimiento de las nuevas técnicas de diagnóstico molecular y genético, que han condicionado una mejor calidad de vida, pasando de menos del 10% en los sesenta a una supervivencia libre de enfermedad superior al 80% en la mayoría de los países de ingresos altos. Chile y Argentina han demostrado avances significativos en la atención de la LLA infantil al lograr una supervivencia de 71.6 y 72.1%, respectivamente; en México, las estimaciones de supervivencia global a cinco años varían entre 40% y 60%[20].

Sin embargo, aproximadamente el 10%-15% de los pacientes con LLA presentan recaída, la cual es considerada como uno de los principales factores involucrados en la disminución de las tasas de sobrevida de los pacientes, pues se ha evidenciado que la supervivencia libre de enfermedad disminuye a un 30-40%, no obstante, depende del sitio y momento de presentación de dicha recaída [30].

1.2 Recaídas en la leucemia linfoblástica aguda: generalidades, diagnóstico, epidemiología e impacto en la sobrevida.

1.2.1 Definición, diagnóstico y clasificación de riesgo.

La recaída se define como el resurgimiento de las células blásticas después de lograr la remisión completa [31].

El diagnóstico se realiza mediante la demostración morfológica de linfoblastos en frotis obtenidos del sitio de la recaída. La LLA puede recurrir en la médula ósea, en un sitio extramedular o en dos o más localizaciones. Se puede sospechar ante un paciente con síntomas inespecíficos acompañado de alteraciones en sangre periférica; por otra parte algunos signos o síntomas como cefalea, náuseas, vomito, letargia, irritabilidad, rigidez de nuca, papiledema, entre otros, puede hacer sospechar de recaída a SNC, sin embargo por lo general estas son asintomáticas y se descubren en forma fortuita al aplicar quimioterapia intratecal profiláctica; Ante un paciente con presencia de dolor e inflamación testicular unilateral o bilateral puede orientar hacia una recidiva testicular. [31]

Si la recaída es diagnosticada en algún sitio, un examen clínico completo es necesario para detectar también manifestaciones clínicas de leucemia en otros sitios [32].

Se clasifican según su sitio anatómico en, médula ósea simple, extramedular aislada y combinada [31]. La recaída aislada a médula ósea se define como la presencia de ≥ 25 % de células blásticas en la médula ósea. Este es el sitio más común, corresponde alrededor del 75 % de las recaídas. La recaída extramedular se precisa como la recurrencia de LLA fuera de Médula ósea, principalmente en el sistema nervioso central y/o testículo [33].

La recaída aislada del sistema nervioso central (SNC) se define como la presencia de $\geq 5/\mu\text{L}$ de leucocitos con células blásticas detectables en una preparación citocentrífuga de LCR, o la presencia de parálisis de nervios craneales. Se presenta en un 7.5%-15%[33] .

Una recaída testicular aislada se define como la presencia de agrandamiento testicular unilateral o bilateral, con compromiso testicular comprobado por biopsia en ausencia de compromiso de la médula ósea ($< 5\%$ de células blásticas). Corresponde a un 3.5-8 % de las recaídas [26].

En casos raros en otros sitios como los ovarios, los ojos, los músculos, la piel o los órganos parenquimatosos (<1%) [31].

La recaída combinada se determina como la presencia de ≥ 25 % de células blásticas en la médula ósea acompañado de recaída extramedular (principalmente SNC o testículos; se encuentra en alrededor del 12 % [33].

La clasificación según el COG es la siguiente: a) recaída muy temprana es la presentada en los 18 meses posteriores al diagnóstico inicial, b) recaída temprana es la presentada entre los 18 a 36 meses posteriores al diagnóstico inicial y la recaída tardía es la presentada tras los 36 meses posteriores al diagnóstico inicial [34].

Existen diversas variables clínicas y biológicas que caracterizan las recaídas, y así realizar enfoques terapéuticos dirigidos, como factores pronósticos y como estratificación del riesgo de presentar una recaída [35].

La edad, es descrita como uno de los factores pronósticos más importantes en la LLA infantil. Los pacientes que se presentan entre las edades de 1 y 10 años tienen el mejor pronóstico, mientras que los <1 año o >10 años tienden a tener un pronóstico muy malo [36].

El sexo, en algunos estudios es descrito como un factor importante, pues los hombres tienen menos probabilidades que las mujeres de lograr la remisión, esto por la presencia de recaídas a nivel testicular [37].

La determinación de la célula de origen, el inmunofenotipo (LLA de células T y LLA de células B) y los inmunofenotipos específicos (p. ej., LLA Pro-B y Pre-B) fueron de importancia pronosticada en la LLA, describiéndose como los linajes T con peor pronóstico [37].

Las anomalías genéticas, incluidas la aneuploidía y las translocaciones y deleciones recurrentes, son factores importantes en la determinación del grupo de riesgo y el resultado en la LLA Pre-B. Los que predicen un pronóstico excelente incluyen (t(12;21)(p13;q22)) e hiperdiploidía alta, es decir un número de cromosomas ≥ 51 [38]. Las anomalías genéticas recurrentes asociadas con un mal pronóstico incluyen BCR ABL1(t(9;22)(q34;q11.2)), es decir, LLA con cromosoma Filadelfia positivo (Ph+), reordenamientos de MLL(11q23) e hipodiploidía (<44 cromosomas) [33].

El recuento alto de glóbulos blancos al momento del debut de la enfermedad es un factor adverso, de hecho, pacientes con recuentos de glóbulos blancos menor a 10,000 leucocitos/ μ L en LLA de precursores B, tienen un mejor desenlace que aquellos con recuentos de glóbulos blancos marcadamente elevados, como aquellos alrededor de 100,000 leucocitos/ μ L. En muchos protocolos, un recuento de glóbulos blancos de 50 000 leucocitos/ μ L o más se considera un factor de riesgo de recaída y clasifica al paciente como de alto riesgo [37].

El estado nutricional tiene gran relevancia en los niños con cáncer, debido a que tanto la obesidad como la desnutrición son consideradas factores de mal pronóstico [39]. De hecho, se ha demostrado que los niños y adultos obesos con leucemia presentan hasta un 30% más de riesgo de recaída que sus similares no obesos. La obesidad en niños mayores de 10 años se asocia a un incremento en la recaída de la LLA de un 30 a un 50% y a un 35% más de propensión a sufrir un evento adverso grave inducido por medicamentos., por otra parte, en poblaciones de países en vías de desarrollo, se ha reportado que la desnutrición juega un papel pronostico relevante [39].

Finalmente, la medición de EMR al final de la inducción ha sido en los últimos años el predictor más confiable de recaída [37].

– **Clasificación de riesgo a la recaída.**

Como se menciona anteriormente, la supervivencia ha mejorado con el tiempo, en parte gracias a la mejora de los algoritmos de asignación de riesgo, lo que obliga a reevaluar periódicamente el valor de los factores pronósticos. La estratificación del riesgo en la recaída se basa en el tiempo desde el diagnóstico inicial hasta la recaída, el sitio anatómico de la recaída y el inmunofenotipo [40].

De acuerdo con el COG la estratificación de riesgo se divide en tres grupos: riesgo bajo, intermedio y alto. Definidos bajos los siguientes criterios:

a) Bajo Riesgo: Recaída medular tardía (≥ 36 meses) de enfermedad de células B, con EMR al final de la inducción < 0.1 por ciento. Recaída extramedular aislada tardía (≥ 18 meses) con EMR al final de la inducción < 0.1 % [21].

b) Riesgo intermedio: Recaída medular tardía (≥ 36 meses) de enfermedad de células B, con EMR al final de la inducción $\geq 0.1\%$. Recaída extramedular aislada tardía (≥ 18 meses), con EMR al final de la inducción $\geq 0.1\%$ [21].

c) Alto riesgo: Recaída temprana de la médula ósea (< 36 meses) de la enfermedad de células B. Recaída extramedular temprana aislada (< 18 meses). [21]

Existen otras clasificaciones como BFM la cual se presenta de la siguiente manera:

a) BFM S1: Recaída extramedular tardía [40].

b) BFM S2: Recaída extramedular temprana y muy temprana. Recaída tardía no T. Recaída combinada temprana o tardía no T [40].

c) BFM S3: Recaída temprana no T [40].

d) BFM S4: Recaída medular muy temprana o combinada. Recaída T en medula ósea [40].

1.2.2 Epidemiología e impacto en la sobrevida.

Como se ha mencionado en apartados previos, las recaídas se considera un problema importante ya que reduce la supervivencia de todos los niños con LLA. A pesar de los enfoques terapéuticos, las tasas de supervivencia general (SG) para la LLA recidivante se mantienen entre el 15 % al 50 %, según la recaída y las características iniciales de la enfermedad [41].

Los factores pronósticos más importantes para determinar la supervivencia posterior a la recaída incluyen:

- Duración de la primera remisión (CR1):

El tiempo de recaída, en relación con el inicio y el final del tratamiento, es el factor pronóstico más importante: cuanto antes se produzca la recaída, peor será el pronóstico. Los pacientes que experimentan una recaída temprana de medula ósea oscilan entre 0 y 15 % mientras los pacientes con recaídas tardías de medula ósea oscilan entre el 15 y el 50% [42].

- Sitio de la recaída:

El factor más importante tras la presentación es el sitio anatómico de la recaída, que se divide en médula ósea (MO) aislada (peor pronóstico), extramedular aislada (mejor pronóstico) y recaídas combinadas (pronóstico intermedio). Las tasas de supervivencia para las recaídas a medula ósea de manera aislada oscilan entre un 11-15%, en el sistema nervioso central (SNC) se acercan al 51% y los de recidivas testiculares aisladas oscilan entre el 53 y el 84% [42].

- Inmunofenotipo de la enfermedad original y recurrente:

El inmunofenotipo en la LLA infantil de precursor de células B o linaje T en aproximadamente el 85 y el 15 % de los casos, respectivamente. La gran mayoría de las recaídas en la LLA-T ocurren durante el tratamiento o poco después (dentro de los 6 meses), mientras que muchas recaídas en la LLA de precursor de células B ocurren de manera tardía (>30 meses después del diagnóstico) y, a veces, >60 meses después del diagnóstico. La LLA-T al diagnóstico se asocia más comúnmente con una edad más avanzada, recuentos de glóbulos blancos más altos, pobre respuesta a los esteroides, alrededor del 30 % de los casos de LLA-T se presentan con una respuesta deficiente a la prednisona frente a <10 % en la LLA de linaje B. La incidencia de recaídas en la LLA-T fue mucho más alta que en la LLA-B a nivel mundial en estudios previos, pero se ha reducido a una diferencia menor en ensayos clínicos recientes con intensificación del tratamiento adaptada al riesgo y así como el desarrollo de inhibidores de tirosina quinasa [41].

1.2.3 Origen de las recaídas.

Una de las principales teorías que busca explicar el origen de las recaídas, es la que sugiere un origen clonal, donde se propone la posible aparición de subclones derivados del clon principal encontrado en el diagnóstico inicial, subclones menores o un clon preleucémico ancestral común. En un 50% de los casos, predomina un clon menor presente en la recaída; en un tercio, el clon principal está presente y en un 20%, la recaída es policlonal (**Figura 6**) [31].

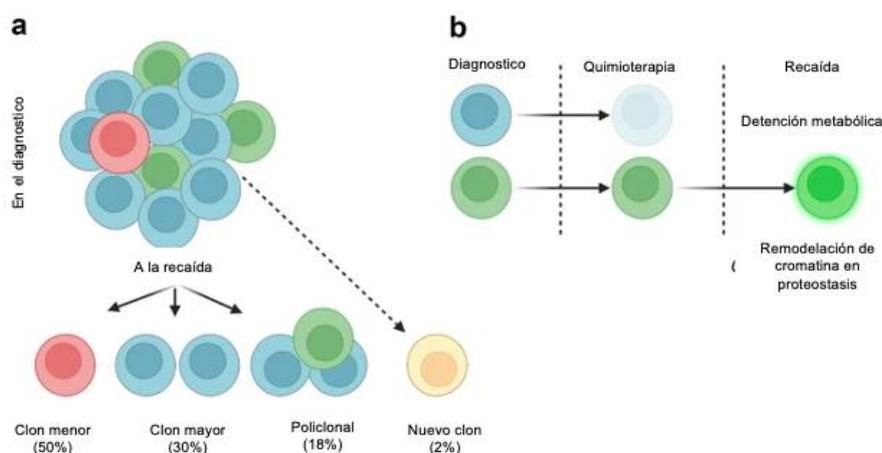


Figura 6. Modelo de la evolución clonal de las recaídas. (a) Evolución de subclones en el momento de la recaída (b) Mecanismos de tolerancia a los medicamentos de clones destinados a la recaída. Tomado y editado de Sidhu et al. 2017.

Es probable que la evolución clonal sea un proceso dinámico en el que la selección juega un papel central, como en el modelo darwiniano. Tanto los factores intrínsecos como los extrínsecos, así como las condiciones microambientales o la presión quimioterapéutica, pueden favorecer un clon a partir del cual se desarrolle la recaída [24].

De este modo, se habla de la quimioresistencia, ya que puede contribuir al origen de la recaída, a partir de un clon menor en el momento del diagnóstico o como resultado de la adquisición de mutaciones secundarias durante el tratamiento. Aparte de los mecanismos de quimiorresistencia, la recaída también puede explicarse por la presencia de células dentro de la población a granel. Estas raras células inactivas que no se dividen son menos sensibles a los agentes citotóxicos. Por lo tanto, pueden resistir el tratamiento y dar lugar a una nueva población después de reingresar al ciclo celular, lo que lleva a una recaída [31].

Por otra parte, una característica que juega un papel importante es el microambiente [24]. En la médula ósea ha sido, y sigue siendo, ampliamente estudiado. Postulado por primera vez por Schofield en 1978, ahora se acepta que las células madre hematopoyéticas (HSC) residen en compartimentos especializados, llamados "nichos" dentro de la médula ósea. Dichos nichos permiten mantener y regular las HSC al proporcionar condiciones locales específicas, citocinas, quimiocinas y otros factores solubles, así como células de estroma especializadas [32].

En este sentido en la médula ósea, las células leucémicas se injertan y proliferan en regiones perivasculares específicas y restringidas, y que se superponen con nichos perivasculares de progenitores hematopoyéticos. Las células leucémicas migran y se detienen en vasos cercanos al endostio, donde se asientan. Desde estos nichos endósticos perivasculares, pueden proliferar y diseminarse a la MO y más allá [32].

Una de las citocinas importantes involucradas en el nicho de la médula ósea es CXCL12, también conocido como factor 1 alfa derivado del estroma (SDF1 α), ya que mediante la unión a su receptor CXCR4 (acoplado a proteína G de siete pasos transmembranales que se expresa en múltiples tipos de células, incluidas, en particular, las células hematopoyéticas), participa en el alojamiento, mantenimiento y proliferación de estas células leucémicas en el nicho [31].

Los microambientes de los testículos y el SNC también tienen nichos que mantienen y regulan las espermatogonias y las células troncales neurales o gliales, respectivamente [24].

En el SNC las células leucémicas primero invaden la aracnoides superficial desde la pared de la vena, luego la aracnoides perivascular profunda y, finalmente, el parénquima cerebral a través de las membranas piagiales rotas. En algunos estudios se sugiere que

las células leucémicas transitan a través de la barrera sangre-LCR para llegar a las leptomeninges [32].

También se sabe que el eje CXCL12/CXCR4 desempeña un papel importante en la neurogénesis y la migración de neuronas durante el desarrollo. La expresión normal de CXCL12 en el lado basolateral (dista de la luz del vaso) de las células endoteliales del SNC retiene leucocitos en el espacio perivascular, evitando así su salida al parénquima del SNC. Por lo tanto, las células leucémicas pueden ser atraídas hacia las áreas perivasculares por un patrón de expresión de CXCL12 de este tipo, donde podrían permanecer, posiblemente en un estado de reposo [31].

En las recaídas testiculares se indica que las células leucémicas se infiltran en el tejido testicular intersticial sobre todo en las regiones perivascular y peritubular, formando pequeños focos, especialmente en áreas subcapsulares. Así, parece que las células leucémicas invaden el testículo por vía hematogena e infiltran primero los espacios perivasculares y peritubulares, desde donde pueden extenderse al epidídimo a través del sistema linfático local (**Figura 7; Error! No se encuentra el origen de la referencia.**) [32].

Cierta evidencia indica que, en los testículos humanos, CXCL12 es expresado únicamente por las células de Sertoli para promover la migración de células madre espermatogoniales a través de los túbulos seminíferos durante la espermatogénesis [32].

Estos factores y otros componentes, como los tipos de células que están dentro del nicho, también pueden contribuir a la resistencia a la terapia al impedir que los tratamientos alcancen sus objetivos. Por lo tanto, la MO y los sitios extramedulares pueden contener nichos farmacológicos, donde las células leucémicas están protegidas de los efectos de la quimioterapia. Esto indica que los tratamientos pueden ejercer su efecto no solo afectando las células leucémicas sino también su microambiente [24].

Se ha demostrado que las células leucémicas, al igual que otras células cancerosas, aprovechan varias características idénticas del microambiente para llegar a sitios distantes. La hipoxia en las células cancerosas y en el microambiente tumoral promueve la angiogénesis aberrante, la transición epitelio-mesenquimatosa, la radio y la quimiorresistencia y la metástasis [32].

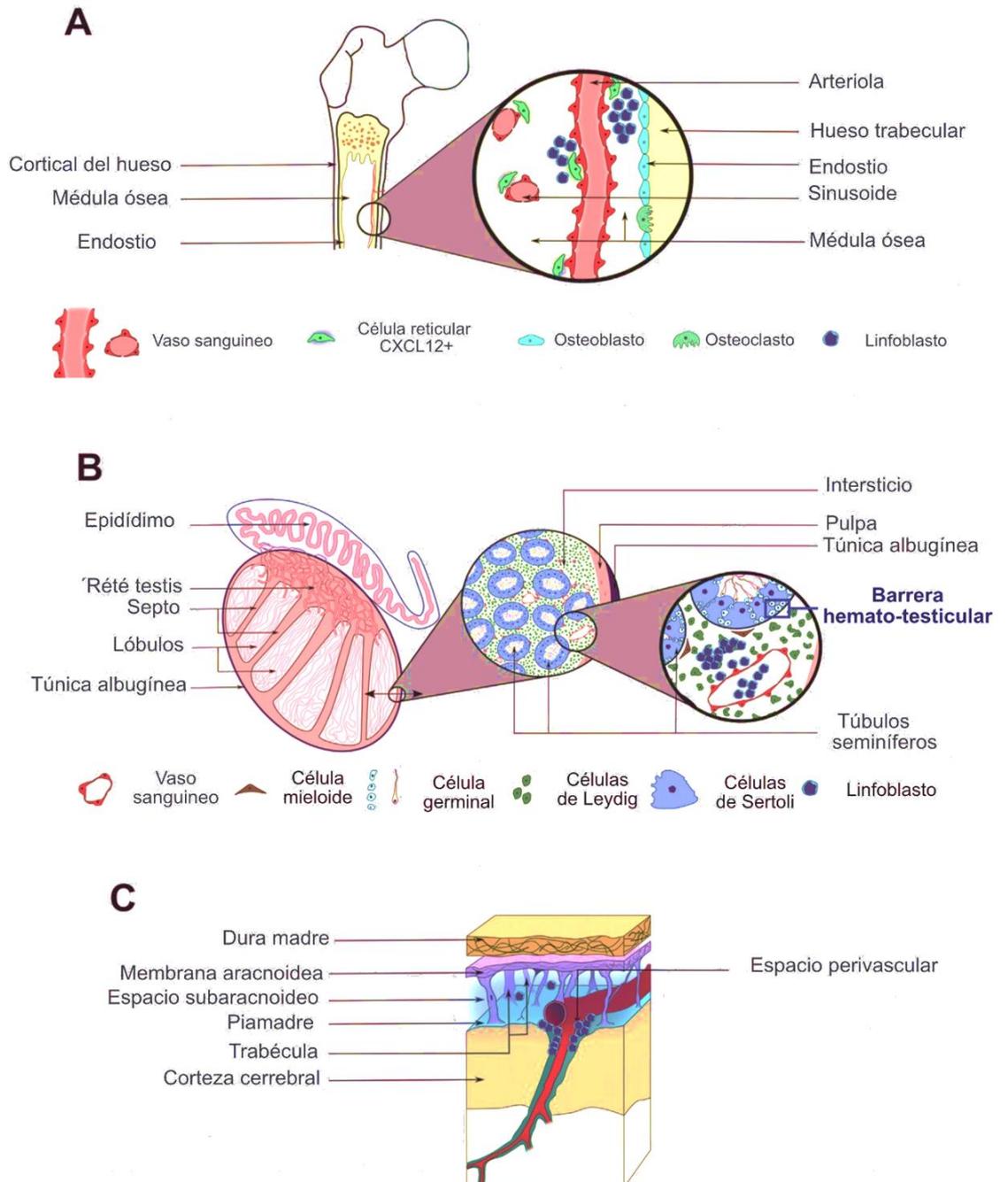


Figura 7. Principales sitios de recaída. (A) *Médula ósea.* Esta vista esquemática ampliamente simplificada de la médula ósea (MO) ilustra dónde se encuentran principalmente las células de ALL en los espacios perivascuales cerca del endostio. (B) *Testículos.* El testículo es el órgano en el que se producen los gametos masculinos. Durante la leucemia testicular, las células de la LLA se encuentran principalmente en los espacios perivascuales intersticiales y, ocasionalmente, en los túbulos seminíferos, pero solo en etapas muy avanzadas de la enfermedad, después de un tratamiento inadecuado. (C) *Sistema nervioso central.* El sistema nervioso central (SNC) está formado por el cerebro, el cerebelo y la columna vertebral. Cuando está afectado el SNC, las células de ALL se localizan principalmente en el espacio subaracnoideo, cerca de los vasos, mientras que algunas células pueden circular libremente en el líquido cefalorraquídeo. Tomado y editado Jérémie Gaudichon 2019.

1.2.4 Abordaje terapéutico.

Los enfoques actuales para tratar la LLA en recaída comparten muchas similitudes con el tratamiento de primera línea. Todos los pacientes, independientemente del sitio de la recaída, requieren quimioterapia de reinducción sistémica, ya que incluso las recaídas extramedulares desarrollaran enfermedad sistémica si no se tratan. Los regímenes de reinducción a menudo contienen muchos de los mismos medicamentos que se usan para pacientes recién diagnosticados; sin embargo, con frecuencia se administran con una mayor intensidad de la dosis o con programas alternativos [40].

Siempre que sea posible en la recaída de la MO o en la recaída combinada medular y extramedular, se deben introducir nuevos agentes (fármacos no utilizados en la terapia inicial) y nuevas combinaciones de agentes para tratar de superar cualquier resistencia a los medicamentos que el clon leucémico haya adquirido durante el primer ciclo de tratamiento. Aunque muchos pacientes pueden lograr la remisión con éxito utilizando fármacos a los que estuvieron expuestos anteriormente, la incorporación temprana de nuevos agentes en las fases de reinducción y consolidación puede ser útil para evitar la IF o recaídas posteriores [41].

Una característica importante en el éxito del tratamiento de la recaída a SNC es un régimen que incluye terapia intratecal combinada con quimioterapia de reinducción sistémica, seguida de quimioterapia sistémica intensiva debido a la presunción de afectación subclínica de la médula. La irradiación craneoespinal sola, administrada en dosis adecuadas (2400 unidades Grays cGy en ambos sitios), puede inducir la RC y prolongar la SSE, pero este enfoque generalmente se evita porque dosis más alta de radiación espinal se asocia con una supresión prolongada de la MO, lo que compromete la capacidad de administrar quimioterapia sistémica adecuada [43].

Por otra parte, en la recaída testicular aislada, es necesario un tratamiento que incluye la intensificación de la terapia sistémica además del control local con radiación u orquiectomía, y la mayoría de los regímenes actuales utilizan una dosis de 2400 unidades Grays (cGy) [43].

Un rasgo característico de la enfermedad recurrente y el factor que más contribuye a los malos resultados es la "resistencia a los medicamentos" intrínseca que adquieren los blastos en la recaída. Esto se ha demostrado repetidamente en estudios en los que los blastos recidivantes muestran una mayor resistencia a la quimioterapia en comparación con los blastos recolectados en el momento del diagnóstico [44].

Al lograr la segunda remisión completa, los pacientes continuarán con quimioterapia intensiva con o sin radiación y/o trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, según el momento y el sitio de la recaída, el inmunofenotipo y la respuesta a la terapia de reinducción según lo evaluado por EMR. Los pacientes con recaída temprana y respuesta EMR insatisfactoria se benefician del HSCT alogénico [42].

2 ANTECEDENTES

En las últimas décadas, el estudio de las recaídas en pacientes pediátricos con LLA ha despertado un gran interés entre los investigadores debido al impacto que tienen en el pronóstico de los pacientes y el reto de abordaje que estas representan, pues las recaídas incrementan la posibilidad de falla terapéutica por resistencia a la quimioterapia [45]. De ahí que diferentes grupos han reportado información relevante sobre las características clínicas y biológicas al momento de la recaída, así como comparaciones con las características encontradas al debut de la enfermedad y han servido para sentar las bases de estrategias de estratificación de riesgo para las leucemias en recaída.

En el año 2007, Suman Malempati y colaboradores, en la Universidad de Ciencias y Salud de Oregón, Portland publicaron un estudio de cohorte retrospectivo, cuya finalidad fue dar a conocer datos epidemiológicos de pacientes con LLA y recaída, además de explicar cuál fue la evolución clínica y el pronóstico de estos pacientes para resaltar que el conocimiento de estas características es importante para una adecuada estratificación de riesgo y adecuar los tratamientos de manera oportuna. Los datos utilizados en este estudio se recopilaron de manera multiinstitucional en un periodo comprendido entre 1996-2000, se obtuvo que de 2,174 pacientes con LLA, el evento de recaída se presentó en 347 pacientes lo que representa el 16%, de estas 149 fueron aisladas a medula ósea es decir el 42%, 130 aparecieron a nivel extramedular incluyendo SNC y testicular, es decir, 37.5%, combinadas en 68 pacientes, lo que corresponde al 19%; en cuanto al tiempo de aparición de la recaída se logró obtener que el 48% experimentaron una recaída temprana, mientras que el 51% una recaída tardía; la mayoría de los pacientes recaídos tuvieron una edad entre 2-5 años (65%), predominando el sexo masculino, el inmunofenotipo mayormente presentando fue B, solo un 2% de pacientes presento inmunofenotipo T (las cuales presentaron peor pronóstico); por otra parte se demostró que las recaídas que tuvieron un mejor resultado a la reinducción y un mejor pronóstico fueron las presentadas de manera tardía (>36 meses) y aisladas de manera extramedular, con una supervivencia a 3 años en recaídas tempranas 30%, mientras que en recaídas tardías 35% [46].

En 2012, Lillian Sung y colaboradores, publicaron un estudio de cohorte retrospectivo, cuyo objetivo principal fue describir la supervivencia en niños con primera recaída de LLA en países de América Latina, en un periodo que abarco de 1990 a 2011, así mismo identificaron algunas de las características que presentaron estos casos de recaídas. Los resultados obtenidos fueron los siguientes: se incluyeron pacientes de los países de

Guatemala, Honduras y El Salvador, se identificaron 759 niños con LLA y recaída. El sitio más común de recaída fue aislado a médula ósea en un 63,1%. En un aproximado de 53.9% de los casos ocurrieron durante la fase de mantenimiento de quimioterapia y una menor porción al concluir la fase de manteamiento (24,9 %); Los pacientes recaídos en un rango de edad entre 5 y 12 años tuvieron un mejor resultado que los que salían fuera de ese rango, la gran mayoría de los pacientes al momento de la recaída presentaron un inmunofenotipo B, lo cual resulto favorable, los pacientes con alguna translocación presentaron un peor pronóstico, al igual que los que presentaron leucocitos mayor de 50,000; por otra parte en cuanto a la Enfermedad Mínima Residual (EMR) obtuvieron que al encontrarse de manera negativa podría considerarse como un factor de mejor pronóstico en comparación con la EMR positiva. Después de la presencia de una primera recaída, la supervivencia global a los 3 años fue del 22,0 %. De esta manera se concluyó que el pronóstico después de una recaída en LLA en América Central es malo; sin embargo, algunos pacientes con ciertas características tendrán una supervivencia más prolongada, por tal motivo consideraron importante describir estas características, y considerar que es necesario no solo una característica si no un conjunto de las mismas para poder decir que tan buena o mala será la sobrevida de estos pacientes [47].

Thirachit Chotsampancharoen y colaboradores, en el año 2022 efectuaron un estudio retrospectivo, descriptivo en Tailandia, donde se revisaron registros médicos de todos los pacientes de 0 a 15 años diagnosticados con LLA entre enero de 2000 y diciembre de 2019 en el Hospital Songklanagarind, El principal objetivo del estudio fue dar a conocer la cantidad de niños que sufrieron una recaída y cuál fue su impacto en la sobrevida, así como describir las características que presentaron estos niños . Los resultados obtenidos fueron que la tasa de recaída de la LLA en esta población estudiada fue del 33 %, más alta que la de algunos estudios de países de altos ingresos con tasas informadas que oscilan entre el 15 % y el 20 %. De estos pacientes recaídos el 60% eran niños y el 40% niñas, la mayoría de los niños tuvieron una edad entre 5-10 años, el 84% de los casos tenían inmunofenotipo B y el 15% inmunofenotipo T; la mayoría de los reportes fue recaída a médula ósea (65.8%), combinada (18%), SNC (13%), testículo (2.6%); el 72% tuvieron recaídas tempranas, mientras que el 27 presentaron recaídas tardías. La SG a 5 años de los pacientes con LLA recidivante en dicho estudio fue del 12 %, que fue significativamente más baja que la de otros estudios de países de ingresos altos con una SG a 5 años de 58 % y 65 %. En este estudio concluyeron que la tasa de recaída representó un tercio de los pacientes con LLA con una Sobrevida Global (SG) a 5 años del 12 %. La recaída temprana y aquellos que

rechazaron el tratamiento se asociaron con un resultado de supervivencia deficiente, por estas razones se sugiere realizar una terapia adaptada al riesgo de recaída para poder beneficiar a este tipo de pacientes [48].

A nivel nacional, Tania Clarisa Larios-Farak y colaboradores, en el Hospital Infantil del Estado de Sonora en el año 2016, realizaron un estudio transversal donde el objetivo principal fue dar a conocer el porcentaje de pacientes recaídos y que características clínico-biológicas presentaban. Se demostró que durante un periodo de seguimiento de 4 años, el 50% de los pacientes con diagnóstico de LLA presentaron recaída, lo cual es mayor que lo reportado en literatura internacional, a continuación se describieron las siguientes características: el 65% de los recaídos eran del sexo masculino, la mayoría tenían una edad entre 3 y 5 años, todos los casos tuvieron inmunofenotipo B, el 25% con reporte de alguna anormalidad del cariotipo, la respuesta al tratamiento se evaluó mediante la EMR, la cual se encontró negativa en el 90% de los casos, el lugar de recaída más común fue a médula ósea en un 30%, extramedular en un 15% y combinada en un 5%, por otra parte el tiempo de recaída sucedió de manera muy temprana en el 20% de los casos, temprana en el 15% de los casos, y tardía en un 15%. Finalmente, la supervivencia de estos pacientes estudiados fue del 50% a los 3 años. Se llegó a la conclusión de que la supervivencia libre de enfermedad es menor que la registrada en la literatura internacional, con la presencia de mayor número de recaídas, por lo tanto, es de vital importancia definir ciertos criterios de riesgo para una mejor clasificación y de esta manera realizar un protocolo terapéutico más intensificado como estrategia para mejorar la supervivencia [49].

En 2019, se publicó el primer estudio de pacientes de cohorte mexicana con LLA que sufrieron recaída, dicho estudio publicado por el Instituto Nacional de Pediatría (INP), tuvo como objetivo dar a conocer datos epidemiológicos y características clínicas de los pacientes con LLA y recaída tratados en el servicio de Oncología en el INP. Se trató de un estudio observacional, descriptivo retrospectivo realizado durante el periodo de febrero 2007 a febrero 2017 en el cual se obtuvieron los siguientes resultados: Se incluyó una muestra de 34 pacientes de un total de 226 leucemias diagnosticadas en el periodo establecido, lo cual significa que la frecuencia de recaída en LLA en el INP fue del 16.4%. Algunas de las características que se encontraron en estos pacientes fueron: la mayoría de los niños tenían una edad entre 1-10 años, el 58% eran masculinos, el 37% presentaron leucocitos mayores de 50 000; el inmunofenotipo más común fue pre-B en un 82%, inmunofenotipo T en 2%, en el 32% de los casos se encontró hipodiploidía, el sitio de recaída más frecuente fue la de tipo aislada a médula ósea en un 41.2%, en

segundo lugar, recaída a SNC de 35.3%, combinada en un 23%. La supervivencia libre de enfermedad a los 5 años fue de 28% y la sobrevida global a los 5 años fue del 30%. Por último, se encontró que las causas de muerte de estos niños eran el incremento de los eventos infecciosos. La conclusión de este estudio fue que la frecuencia de recaída de LLA en el INP fue de 16.5% un aproximado a lo descrito en literatura internacional, lo cual significa que es importante el estudio de los pacientes con recaída para poder proporcionar una adecuación terapéutica y de esta manera mejorar la sobrevida de estos pacientes [50].

En el estado de Morelos no se ha encontrado hasta la fecha algún estudio que cuente con la suficiente información con respecto a este tema, lo cual implica un desconocimiento sobre la tendencia de las características con las que recaen los pacientes con LLA y su desenlace, y poder así tomar acciones sobre el manejo y seguimiento de dichos pacientes.

3 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Aproximadamente el 15% de los pacientes con LLA presentaran un evento de recaída después de la remisión. Estos eventos de recaída hoy en día siguen siendo uno de los principales problemas en el tratamiento de pacientes con LLA, pues no solo son un factor que incrementa el riesgo de resistencia a la quimioterapia, sino que también disminuyen la sobrevida de los pacientes de 90% al diagnóstico a hasta un 36% después de la primera recaída, siendo la principal causa de muerte por cáncer en niños [51].

Las recaídas no solo representan un desafío clínico sino también generan afectaciones psicológico-sociales tanto para el paciente como su familia, sin mencionar que, al necesitar un mayor tiempo de estancia y asistencia en el hospital, las recaídas merman la economía tanto del paciente y su familia como de la institución hospitalaria [52].

Si bien se ha reportado que la sobrevida después de la primera recaída en países de altos ingresos per cápita oscila en poco más del 50%, se desconoce mucho sobre las tasas de sobrevida y principalmente características de los pacientes en los países de bajos ingresos per cápita, como México, país dentro de América Latina que ha registrado con pocos cambios en la sobrevida los pacientes con LLA y donde las tasas de sobrevida al diagnóstico son heterogéneas entre el territorio nacional, al igual que la información epidemiológica y biológico-patológicas de los pacientes, pues existen poblaciones que han sido ampliamente abordadas mientras que otras poblaciones lo han sido poco, lo cual por desgracia se reproduce para los casos de recaídas [53].

A pesar de que la población mexicana destaca por sus altas incidencias de leucemias y principalmente de leucemias de alto riesgo y bajas tasas de sobrevida, se ha reportado muy poco sobre las características de los casos de recaídas y especialmente haciendo una distinción por linaje de las leucemias primarias, lo que limita acciones de comparación y apertura de puntos de discusión sobre las perspectivas actuales de cada uno de los diferentes tipos de leucemias al momento de la recaída [54]. Si bien, en el Hospital del Niño Morelense, se tiene una trayectoria amplia en el diagnóstico y tratamiento de las leucemias y las tasas de remisión se mantienen cercanas a la media nacional, los casos de recaídas han sido poco abordados como eventos separados, con lo que se desconoce un patrón de comportamiento en estos casos referente a características al momento de dicho evento y su impacto real en la sobrevida y desenlace de estos pacientes. En este sentido, surge la pregunta:

¿Cuáles han sido las características más frecuentes en los casos de primera recaída de pacientes con leucemia linfoblástica aguda, el tipo de recaída mayormente diagnosticada en el Hospital del Niño Morelense en los últimos 5 años y qué tanto difieren de lo reportado por otros centros hospitalarios del país e internacionales?

4 JUSTIFICACIÓN.

La leucemia linfoblástica aguda es un tipo de cáncer que afecta a los niños y jóvenes, y aunque se ha avanzado en su tratamiento, las recaídas siguen siendo un problema importante.

Si bien, año con año el HNM emite a las instancias correspondientes el reporte de la epidemiología de los casos de leucemia que diagnóstica y tratamiento, y seguimiento el análisis fino de las características clínico-patológicas de los casos de recaídas han sido poco abordados. Lo que origina, que la información disponible tenga que hacer uso de la información sistematizada emitida por otros centros, que no necesariamente comparten las mismas características que la población que tratan, ya sea por el trasfondo genético, entorno ambiental y social; y en el caso de los pacientes con recaídas hasta el tipo de tratamiento recibido y complementarla con su experiencia.

Este proyecto de investigación busca caracterizar las primeras recaídas de LLA observadas en el Hospital del Niño Morelense durante un período de cinco años, a fin de aportar un informe que permita comprender mejor dichos eventos e identificar posibles patrones de comportamiento de los casos de recaída, lo que permitirá abrir futuras investigaciones para la identificación de posibles biomarcadores o bien las bases para planes de intervención en razón del desenlace, disminuir los efectos secundarios y las toxicidades, y eventos clínicos que disminuyan el tiempo y costo de atención, beneficiando así a los pacientes, sus familias y al hospital.

Los posibles beneficios de la caracterización de las primeras recaídas en pacientes con leucemia linfoblástica aguda incluyen una mejor comprensión de los eventos de recaída, la identificación de posibles biomarcadores, el desarrollo de planes de intervención temprana, el beneficio para los pacientes y sus familias, y la contribución a la investigación y la práctica clínica.

5 HIPÓTESIS.

Basados en reportes de otros centros hospitalarios a nivel Nacional, se estima que la mayor parte de las recaídas se encontrarán de manera aislada a médula ósea y de forma temprana, así mismo se espera una alta frecuencia de casos de recaída con presencia de factores asociados a alto riesgo.

6 OBJETIVOS.

6.1 Objetivo general.

Analizar las características biológico-patológicas y demográficas de una cohorte de casos de primeras recaídas de leucemia linfoblástica aguda del Hospital del Niño Morelense ocurridas durante el 2016 al 2020.

6.2 Objetivos específicos.

- Identificar las características inmunofenotípicas, genéticas, clínicas y demográficas más frecuentes manifestadas al diagnóstico de la primera recaída de casos de leucemia linfoblástica aguda del Hospital del Niño Morelense ocurridas durante el 2016-2020.
- Identificar las frecuencias de recaídas tempranas y tardías en la cohorte de casos de primeras recaídas de leucemia linfoblástica aguda del Hospital del Niño Morelense ocurridas durante el 2016-2020.
- Identificar los sitios de recaída más frecuentes en la cohorte de casos de primeras recaídas de leucemia linfoblástica aguda del Hospital del Niño Morelense ocurridas durante el 2016-2020.
- Identificar la proporción de segundas recaídas ocurridas y el estatus general de la cohorte de casos abordados en el proyecto.

7 METODOLOGÍA

7.1 Diseño metodológico y consideraciones éticas:

Se trató de un estudio de tipo descriptivo, observacional, retrospectivo, e implicó el seguimiento de una cohorte de casos de primeras recaídas de pacientes con LLA ocurridos entre el 2016-2020 en el Hospital del Niño Morelense. El proyecto implicó la identificación de los pacientes con LLA que presentaron primera recaída y la recolección de la información para la estratificación de riesgo al diagnóstico de primera vez y a la ocurrencia de recaída, así como datos clínicos de evolución 1 año después de la primera recaída. La recolección y análisis de datos se realizó durante los años 2022-2023. El protocolo fue aprobado por los Comités de Investigación y Ética en Investigación del HNM y registrado con la clave HNMTDCA131222

7.1.1 Pacientes

Se reclutaron por muestreo no probabilístico a conveniencia pacientes diagnosticados de primera vez con LLA y tratados por el Servicio de HematoOncología del HNM, que presentaron primera recaída durante el período 2016 al 2020. Para este estudio se consideró como caso de recaída todo aquel paciente que, una vez alcanzada la remisión, presentó evidencia de recurrencia leucémica de acuerdo con la siguiente definición: resurgimiento de las células blásticas después de lograr la remisión completa. De estos pacientes, se excluyeron aquellos que se refirieron al HNM para continuación de tratamiento y seguimiento, pacientes que se sometieron a trasplante de MO y que recayeron durante el período 2016 – 2020, pacientes con antecedentes de otra patología oncológica o genética de base. Así mismo se eliminaron los casos que no cumplieron adecuadamente con el protocolo de seguimiento y tratamiento y pacientes con diagnóstico de LLA que presentaron primera recaída en el período 2016-2020 y que posteriormente se transfirieron a otra institución.

7.1.2 Variables y fuentes de información:

Para este proyecto y con fines de enriquecer la discusión se consideraron tanto características al diagnóstico y al momento de la recaída. Las siguientes variables de interés al diagnóstico:

Inmunofenotipo al diagnóstico de LLA: Definida como la combinatoria de diferentes clústeres de diferenciación (CD) en la membrana, citoplasma y núcleo de los blastos, para su estudio se emplean anticuerpos que reconocen a los CD y que están acoplados a un fluoróforo. La detección de los anticuerpos-CD se realiza por medio de un Citómetro

de Flujo [12]. El análisis y clasificación final de las leucemias se basa principalmente en la detección de los CD: CD10, CD19, CD20, CD22, CD34, CD79a, para células precursoras B y CD2, CD3, CD4, CD5, CD7 para el caso de leucemias de linaje T, y los marcadores cyMPO, CD11c, CD13, CD14, CD15, CD33, para el caso leucemias de linaje mieloide [48]. En el HNM, este análisis es realizado por el servicio de citometría de Flujo del Laboratorio de Patología del HNM, quien emite un reporte físico del análisis indicando las siguientes clasificaciones: LLA pre-B temprana, LLA pre-B, LLA B, y LLA de precursoras de células T y Leucemias de linaje mieloide. El valor de esta variable se obtuvo del reporte emitido por el servicio de Citometría de Flujo del HNM correspondiente al momento del diagnóstico de LLA.

Tipo de translocación al diagnóstico: Clasificación de los cambios estructurales en los cromosomas que ocurren cuando existe una ruptura en un cromosoma y estos fragmentos se agregan fuera del sitio a cromosomas diferentes. Su detección se realiza por diversas pruebas entre las que se encuentran cariotipo, hibridación fluorescente in situ (FISH) y reacción en cadena de polimerasa (PCR) [45]. En el HNM, la detección de translocaciones por PCR hasta el 2020 fue un estudio subrogado donde el número de translocaciones evaluadas variaba de acuerdo con laboratorio que ofertaba el servicio, a partir del 2020 se realiza en el Laboratorio de Genética y Biología Molecular del HNM, analizando 8 translocaciones (t(9;22)(p190), t(9;22)(p210), t(4;11), t(12;21), t(1;19), t(9;11), t(8;21), t(15;17)). En ambos casos se el reporte indica la presencia o ausencia de las translocaciones evaluadas. Para este proyecto, el valor de esta variable se obtuvo a partir del reporte emitido por el laboratorio del análisis de la muestra de aspirado de médula ósea tomada al momento de diagnóstico de la enfermedad disponible en el historial clínico electrónico del paciente.

Índice de DNA al diagnóstico (IDNA): Promedio entre el contenido de DNA de células leucémicas y el contenido de DNA en células normales en fase G0/G1. La cuantificación del contenido nuclear del DNA se hace principalmente por citometría de flujo, mediante cuantificación del DNA usando agentes intercalantes [24]. Los resultados de dicha evaluación se reportan como: Hiperdiploide: IDNA ≥ 1.01 ; Diploide: IDNA =1.0; Hipodiploide: IDNA < 0.8 [38]. En el HNM, la cuantificación del IDNA fue un estudio subrogado hasta el 2020, posteriormente dicho estudio se realizó rutinariamente en el Laboratorio de Citometría de Flujo del HNM. Para este proyecto, se empleó la definición conceptual anterior, el valor de esta variable se obtuvo a partir del reporte emitido por el Laboratorio de Citometría de Flujo del HNM, del análisis de la muestra de aspirado de

médula ósea tomada al momento de diagnóstico de la enfermedad y que estuvo disponible en el historial clínico electrónico del paciente.

Mientras que a la recaída se consideraron las siguientes variables:

Tipo de recaída por lugar de ocurrencia: Definida como la clasificación que se le da al evento de recaída de acuerdo con el lugar anatómico en el que se presenta, rutinariamente es evaluada por el médico tratante en apoyo con las pruebas paraclínicas tomadas ante sospecha de recaída [37]. Para este proyecto, se consideraron las siguientes categorizaciones:

- **Recaída aislada de médula ósea:** Definida operacionalmente como la detección de >25% de blastos (M3 de médula) en aspirado o biopsia de médula ósea sin afectación del SNC y/o los testículos, en cualquier punto después de lograr la remisión [20].
- **Recaída aislada del SNC:** Definida operacionalmente como la presencia en la evaluación citomorfológica de líquido cefalorraquídeo de >5/ μ L de leucocitos y/o en su defecto presencia de signos clínicos de infiltración al SNC, después de haber logrado remisión [20].
- **Recaída testicular aislada:** Definida operacionalmente como la presencia de células leucémicas en testículos, confirmada por biopsia testicular ó por estudio de imagen después de haber logrado remisión [55].
- **Recaída combinada:** Definida operacionalmente como la presencia de 5-25% de blastos en la médula ósea con recaída concomitante del SNC y/o testicular [55].

En cada categorización se registró su valor como presente o ausente. La información referente a dicha variable se obtuvo de la nota del servicio de Hemato Oncología con corroboración de los reportes de las pruebas paramédicas.

Tipo de recaída por tiempo de ocurrencia: Clasificación que se le da al evento de recaída de acuerdo con el tiempo en que ocurre posterior a la remisión, rutinariamente es evaluada por el médico tratante en apoyo con las pruebas paraclínicas tomadas ante sospecha de recaída [28]. El tipo de recaída por tiempo de ocurrencia se suele clasificar de la siguiente forma:

- **Recaída muy temprana:** Recaída aislada a Médula ósea, SNC, testicular o combinada que se presenta dentro de los primeros 18 meses del diagnóstico inicial [26].
- **Recaída temprana:** Recaída aislada a Médula ósea, SNC, testicular o combinada que se presenta entre los 18 y los 36 meses del diagnóstico inicia [26].

- **Recaída tardía:** Recaída aislada a Médula ósea, SNC, testicular o combinada que se presenta después de los 36 meses de diagnóstico inicial [26].

Para este proyecto, se consideraron las definiciones anteriores para la categorización de dicha variable y se registraron su presencia o ausencia. La información para todas las categorizaciones se obtuvo de la nota del servicio de Hemato-Oncología.

Edad a la recaída: Definida como el tiempo en años que transcurre desde el nacimiento de un individuo hasta el diagnóstico de la primera recaída de leucemia linfoblástica aguda [33]. En este proyecto, la variable se calculó mediante la diferencial en años de la fecha de nacimiento dispuesta en el historial clínico del paciente hasta la confirmación de la primera recaída, la cual se obtuvo de la nota del servicio de Hemato-Oncología del HNM.

Inmunofenotipo a la recaída: Combinatoria de diferentes CD en la membrana, citoplasma y núcleo de los blastos, detectados por citometría de flujo. El análisis y clasificación final se basa principalmente en la detección de los CD: CD10, CD19, CD20, CD22, CD34, CD79a, para células precursoras B y CD2, CD3, CD4, CD5, CD7 para el caso de leucemias de linaje T, y los marcadores cyMPO, CD11c, CD13, CD14, CD15, CD33, para el caso leucemias de linaje mieloide [48]. En el HNM, este análisis es realizado por el servicio de citometría de Flujo del Laboratorio de Patología del HNM, quien emite un reporte físico del análisis indicando las siguientes clasificaciones: LLA pre-B temprana, LLA pre B, LLA B, y LLA de precursoras de células T y Leucemias de linaje mieloide. El valor de esta variable se obtuvo del reporte emitido por el servicio de Citometría de Flujo del HNM correspondiente a la ocurrencia de recaída.

Tipo de riesgo a la recaída: Estratificación de riesgo de presentar una segunda recaída. De acuerdo con el COG se dividen en tres grupos de riesgo: riesgo bajo, intermedio y alto. Definidos bajo los siguientes criterios:

- **Bajo Riesgo:** Recaída medular tardía (≥ 36 meses) de enfermedad de células B, con EMR al final de la inducción < 0.1 por ciento. Recaída extramedular aislada tardía (≥ 18 meses) con EMR al final de la inducción < 0.1 % [21].
- **Riesgo intermedio:** Recaída medular tardía (≥ 36 meses) de enfermedad de células B, con EMR al final de la inducción ≥ 0.1 %. Recaída extramedular aislada tardía (≥ 18 meses), con EMR al final de la inducción ≥ 0.1 % [21].

- **Alto riesgo:** Recaída temprana de la médula ósea (<36 meses) de la enfermedad de células B. Recaída extramedular temprana aislada (<18 meses) [21].

El valor de esta variable se determinó en consideración de los parámetros anteriores, para lo cual se recolectó información de dichas evaluaciones a partir de la nota del servicio de hematología y resultados de pruebas paraclínicas a la ocurrencia de la recaída.

Tipo de translocación a la recaída: Clasificación de los cambios estructurales en los cromosomas que ocurren cuando existe una ruptura en un cromosoma y estos fragmentos se agregan fuera del sitio a cromosomas diferentes. Su detección se realiza por diversas pruebas entre las que se encuentran cariotipo, hibridación fluorescente in situ (FISH) y reacción en cadena de polimerasa (PCR) [48]. En el HNM, la detección de translocaciones por PCR hasta el 2020 fue un estudio subrogado donde el número de translocaciones evaluadas variaba de acuerdo con laboratorio que ofertaba el servicio, a partir del 2020 se realiza en el Laboratorio de Genética y Biología Molecular del HNM, analizando 8 translocaciones (t(9;22)(p190), t(9;22)(p210), t(4;11), t(12;21), t(1;19), t(9;11), t(8;21), t(15;17)). En ambos casos se el reporte indica la presencia o ausencia de las translocaciones evaluadas. Para este proyecto, el valor de esta variable se obtuvo a partir del reporte emitido por el laboratorio al momento de ocurrencia de la recaída disponible en el historial clínico electrónico del paciente.

Índice de DNA: Promedio entre el contenido de DNA de células leucémicas y el contenido de DNA en células normales en fase G0/G1. La cuantificación del contenido nuclear del DNA se hace principalmente por citometría de flujo [24]. Los resultados de dicha evaluación se reportan como: Hiperdiploide: IDNA ≥ 1.01 ; Diploide: IDNA =1.0; Hipodiploide: IDNA < 0.8 [24]. Para este proyecto, se obtuvo el valor de esta variable a partir del reporte emitido por el laboratorio de Citometría de Flujo del análisis de la muestra tomada al momento de sospecha de recaída y se encuentra disponible en el historial clínico del paciente.

Recuento de leucocitos en sangre periférica a la recaída: Se define como la cantidad de glóbulos blancos en la sangre periférica, esta variable es evaluada rutinariamente durante el seguimiento del paciente mediante la cuantificación de leucocitos se realiza por medio de biometría hemática, donde el resultado es expresado como número de células leucocitarias por unidad de volumen (leucocitos/ μL) [40]. Esta variable se

recolecto del expediente clínico de la primera biometría hemática realizada en el HNM a partir de la sospecha de recaída de LLA.

Hiperleucocitosis: Presencia de leucocitos en sangre periférica con un valor mayor a 50,000 leucocitos/ μ L [47]. Para fines de esta investigación, el valor de esta variable se obtuvo del reporte de la primera biometría hemática realizada en el HNM al momento de diagnóstico de primera recaída y se categorizó como presencia o ausencia de acuerdo con si el valor del reporte es mayor o menor a 50,000 leucocitos/ μ L.

Enfermedad mínima residual (EMR): Presencia de células leucémicas posterior a la aplicación de la quimioterapia, inmunoterapia o radioterapia dentro de la médula ósea. Las técnicas más utilizadas para la evaluación de la presencia de estas células son: la detección de anomalías inmunofenotípicas en los blastos por citometría de flujo o la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para detectar reordenamientos del gen del receptor del antígeno (receptor de células T e inmunoglobulina)[26]. En el HNM, la EMR hasta el 2020 fue una prueba subrogada, posteriormente la prueba se implementó en el Laboratorio de Citometría de Flujo, empleando paneles estandarizados recomendados por el consorcio Euroflow para el caso de las LLA-PCB. Para este protocolo se utilizó la siguiente definición, reporte de presencia de células leucémicas dentro de la médula ósea al término de la inducción, con un valor mayor de (0.01%) (EMR positiva) [27]. El valor de esta variable se obtuvo a partir del reporte emitido por el laboratorio de citometría de flujo de la evaluación de la muestra tomada al momento del término de la inducción del paciente con LLA o bien en las notas medicas emitidas por el servicio de Hemato-Oncología que se encuentran en el expediente clínico.

Respuesta al tratamiento posterior recaída: Evaluación de la eliminación de células leucémicas en el paciente, rutinariamente la respuesta al tratamiento se clasifica como remisión, presencia de menos del 5% de blastos en el aspirado de médula ósea al completar la reinducción del paciente con primera recaída y una recuperación adecuada del hemograma periférico sin signos de infiltración o en caso contrario como no remisión [28]. Para este proyecto, se consideró la definición anterior para la categorización de dicha variable. La información se obtuvo de la nota posterior a la reinducción de primera recaída del servicio de Hemato-Oncología.

Estatus al final del seguimiento: Definida como la situación que presenta el paciente con primera recaída posterior al tiempo de seguimiento del estudio. Para este proyecto, se realizará un seguimiento de un lapso de un año posterior al diagnóstico de recaída,

se otorgará la siguiente categorización: paciente que logro remisión y continua en tratamiento, presencia de segunda recaída o fallecimiento. La información se obtuvo por las notas de seguimiento del servicio de Hemato-Oncología.

La información referente a la categorización de las variables se muestra en el Anexo I.

7.2 Métodos.

7.2.1 Procedimiento para la adquisición de datos y generación de bases de datos.

Se solicitó al servicio de informática una lista de los expedientes registrados en el historial clínico electrónico, con los diagnósticos de Leucemia Linfoblástica Aguda (CIE-10 C91.0) en el período comprendido entre enero de 2016 a diciembre de 2020, esto con la finalidad de identificar los casos activos de LLA. Posteriormente se identificaron los casos que correspondían a recaída y se revisó que la recaída reportada fuera primer recaída y el caso cumpliera el resto de los criterios de inclusión y exclusión. De cada caso reclutado en el proyecto se recolectó la siguiente información: al diagnóstico: inmunofenotipo, traslocaciones, I DNA, aneuploidías. Al diagnóstico de recaída: Tipo de recaída por lugar de ocurrencia, tipo de recaída por tiempo de ocurrencia, edad, inmunofenotipo, riesgo a la recaída, traslocaciones, índice DNA, aneuploidías, recuento de leucocitos en sangre periférica, hiperleucocitosis, EMR, respuesta al tratamiento, estatus al final del seguimiento.

La información fue capturada en una base de datos electrónica en formato tipo Excel, donde se anonimizaron los casos con una clave alfanumérica asignada al azar y exclusiva para el proyecto.

En esta fase de recolección se realizó un nuevo filtro de expedientes según criterios de eliminación para contar con la muestra final a analizar. La base de datos curada se exportó al programa SPSS para su posterior análisis.

7.3 Análisis de datos.

Una vez migrada la base al programa SPSS 22.0, se calcularon frecuencias de las variables cualitativas, mientras que para las variables cuantitativas se evaluó su normalidad mediante la prueba de Shapiro-Wilk, recomendada para muestras de menos de 50 elementos, posteriormente para aquellas variables con una distribución normal se reportó la media como medida de tendencia central y desviación estándar como medida de dispersión, mientras que para las variables con distribución no normal se reportó la mediana y rango intercuartil.

Para evaluar diferencias entre las proporciones de las variables dicotómicas se realizó la prueba de chi cuadrada, para las comparaciones entre proporciones de variables politómicas se utilizó la prueba exacta de Fisher y se empleó la prueba post hoc de Bonferroni para identificar diferencias específicas entre las categorizaciones de las

variables poliónicas. Se empleo un valor de significancia estadística de $p < 0.05$. Para dichos análisis se utilizó el software estadístico R (versión 4.1.3).

8 RESULTADOS.

8.1 Características demográficas y paraclínicas de casos de recaída de primera vez del hospital del niño morelense durante el período 2016- 2020.

Se identificaron 157 pacientes durante el periodo de enero 2016 a diciembre 2020, en el Hospital del Niño Morelense con diagnóstico de LLA que acudieron a consulta externa del servicio de Hemato-Oncología, de los cuales 62 fueron casos de recaídas, y de estos 46 correspondieron a casos de primera recaída. Son 46 pacientes (29 %) los que formaron la muestra a analizar.

La cohorte analizada presentó una mediana de edad de 10.5 años (9 RIC), con una preferencia de pacientes entre los 10 y 17 años y una predominancia del género masculino (57% vs. 43%). Solo 3 pacientes presentaron hiperleucocitosis. El inmunofenotipo más frecuente al momento de la recaída fue el de tipo Pre-B (20 casos, 47.8%). El 34.8% de los casos presentó translocación a la recaída, siendo la más frecuente la translocación t (4;11) (4 casos, 27%) (**Tabla 6**).

El sitio más frecuente de recaída fue el de tipo aislado a médula ósea en 31 casos (67.4%), seguido de extramedular a SNC en 11 casos (23.9%), por último, a testículo en 2 casos (4.3%) y de manera combinada en 2 casos (4.3%). Se identificó que la mayoría de las recaídas aparecieron de manera muy temprana, en 22 casos (47.8%); temprana en 9 casos (19.6%) y tardía en 15 casos (32.6%) (**Tabla 6**).

Aunque la EMR es un criterio de seguimiento importante, con alto valor pronóstico, al recoger datos se identificó que no a todos los pacientes de nuestra muestra se les realizó este estudio, o se realizaron en diferentes momentos del tratamiento, lo que implica un problema para analizar y comparar dicha información adecuadamente, por lo que se decidió eliminar esta variable de nuestro análisis.

De acuerdo con la clasificación de riesgo a la recaída, se encontró que la mayoría eran clasificados como de alto riesgo (31 casos, 67.4%), seguido de riesgo intermedio (6 casos, 13%) y por último riesgo bajo (9 casos, 19.5%) (**Tabla 6**).

Tabla 6. Características de los casos de recaída de primera vez ocurridos durante el periodo 2016- 2020 en el Hospital del Niño Morelense.

Característica				Tipo de riesgo asociado a la característica.
	n= 46	p	p	
Edad (años)				
Mediana (RIC)	10.5 (9)			
<1 año	1 (2.2%)	0.123	.	Riesgo Alto
1-9 años	18 (39.1%)			Riesgo Bajo
>10 años	27 (59.7%)			Riesgo Alto
Sexo n (%)		0.907		
Femenino	20(43%)			Riesgo Bajo
Masculino	26(57%)			Riesgo Alto
Recuento de leucocitos (leucocitos/μL)				
Mediana (IQR)	5120(6520)			
Hiperleucocitosis	3(6.5%)			Riesgo Alto
Inmunofenotipo n (%)				
Pre-B*	20(43.5%)	0.029	< 0.05	
Pre-B temprana	11(23.9%)			Riesgo Bajo
Pre-B temprana+ marcador aberrante*	3(6.5%)			Riesgo Bajo
Precursor T	1(2.2%)			Riesgo Alto
T	3(6.5%)			Riesgo Alto
M	2(4.3%)			Riesgo Alto
Bifenotípica	1(2.2%)			Riesgo Alto
Indiferenciado	2(4.3%)			Riesgo Alto
Sin evidencia de blastos en MO ¹	3(6.5%)			Riesgo Alto
Translocaciones n (%)	n=15			
t(9;22)	2(13%)	0.205		Riesgo Alto
t(1;19)	3(20%)			Riesgo Alto
t(8;21)	1(7%)			Riesgo Alto
t(9;11)	2(13%)			Riesgo Alto
t(4;11)	4(27%)			Riesgo Alto
t(12;21)	3(20%)			Riesgo Alto
Índice DNA				
>1.01 (Hiperdiploidía)*	18(39.1%)	0.035	< 0.05	Riesgo Alto
1 (Diploidía)	12(26.1%)			Riesgo Bajo
<0.8 (Hipodiploidía)*	16(34.8%)			Riesgo Alto
Sitio de recaída	n=46			
Médula ósea*	31(67.4%)	0.035	< 0.05	Riesgo Alto
Médula ósea y SNC	2(4.3%)			Riesgo Intermedio
SNC*	11(23.9%)			Riesgo Bajo
Testicular	2(4.3%)			Riesgo Bajo
Tipo de recaída				
Muy temprana	22(47.8%)	0.169		Riesgo Alto
Temprana	9(19.6%)			Riesgo Alto
Tardía	15(32.6%)			Riesgo Bajo
Riesgo a la recaída (%)				
Baja*	9(19.5 %)	0.000	< 0.05	Riesgo Bajo
Intermedia	6(13%)			Riesgo Intermedio
Alta*	31(67.4%)			Riesgo Alto
Respuesta después de recaída				
Buena	26(57%)	0.239		Riesgo Bajo
Mala	20(43%)			Riesgo Alto
Estatus				
Remisión	11(28%)			
Segunda recaída	5(5%)			
Finado	29(65%)			
Otro	1(2%)			

¹Recaída SNC

* indica que el valor de p de la prueba post hoc corresponde a dicho par de categorías.

8.2 Análisis de las características inmunofenotípicas y genéticas a la recaída y diagnóstico de pacientes del Hospital del Niño Morelense.

A fin de conocer mejor el comportamiento de la población se identificaron y cuantificaron los casos que presentaron: cambio de inmunofenotipo y cambios en la presencia de translocaciones, se identificó que el cambio de inmunofenotipo a la recaída no fue frecuente, de hecho, estadísticamente no se encontraron diferencias, esto fue similar a lo observado para el cambio de translocaciones donde el cambio de translocación, pérdida o ganancia de estas tampoco fue común y no se observaron diferencias estadísticamente significativas (**Tabla 7**).

Tabla 7. Proporciones de ocurrencia de cambios inmunofenotípicos y de translocaciones al momento de recaída.

	n=46
Cambio de inmunofenotipo n(%)	
No	26(57%)
Si	17(37%)
No reporte blastos (Recaída SNC)	3(6%)
Cambio de translocación n(%)	
No	31(67%)
Si	15(33%)

Para conocer más sobre los cambios observados, se realizó una comparación de los inmunofenotipos y translocaciones que se presentaron al momento del diagnóstico de LLA y al momento de la recaída. Se obtuvo que 17 pacientes tuvieron cambios de inmunofenotipo, de estos, 7 tuvieron pérdida de marcador aberrante, 6 fueron cambio de estadio de maduración, 3 casos de cambio de linaje y 1 con ganancia de marcador aberrante.

Cuando se analizaron los cambios evaluándolos por grupo de inmunofenotipo al diagnóstico, se observó que el grupo más predominante al cambio fue Pre-B con marcador aberrante (4 casos, 100%), seguido de Pre-B temprana con marcador aberrante (6 casos, 75%), Pre-B temprana (5 casos, 38%), Pre-T (1 caso, 50%), Pre-B (1 caso, 6%), por último los casos donde no se presentó ningún cambio fueron del grupo T.

Adicionalmente mientras se seleccionaban los casos de interés del proyecto, se encontraron 3 casos interesantes de cambio de linaje al momento de la recaída, por lo cual se incluyeron en el estudio. Estos casos correspondieron a un caso de tipo Pre-B temprana a blastos con identidad bifenotípica, es decir Pre-B y de linaje mielóide, otro caso con inmunofenotipo Pre-B temprana con marcador aberrante a linaje mielóide, y por último inmunofenotipo Pre-B con marcador aberrante a linaje mielóide.

Con respecto a las translocaciones se obtuvo que 15 pacientes presentaron algún cambio de translocación al momento de la recaída, de estos 10 tuvieron pérdida de translocación, mientras que 5 casos tuvieron ganancia de alguna translocación.

De los 8 casos con translocación t(12;21) al diagnóstico, 7 casos presentaron cambios, de tipo pérdida de translocación y solo en 1 caso ganancia t(9;21); para los 6 casos con translocación t(4;11) al diagnóstico, solo 3 casos tuvieron cambios a la recaída, siendo pérdida de la translocación; de los 2 casos de translocación t(8;21) al diagnóstico, ambos presentaron pérdida de la translocación al momento de la recaída; para los 2 casos de translocación t(9;11) al diagnóstico, se encontró 1 caso con pérdida de la translocación al momento de la recaída; en los 2 casos de translocación t(1;19) al diagnóstico, se obtuvo sin presentación de cambios al momento de la recaída (**Figura 8**).

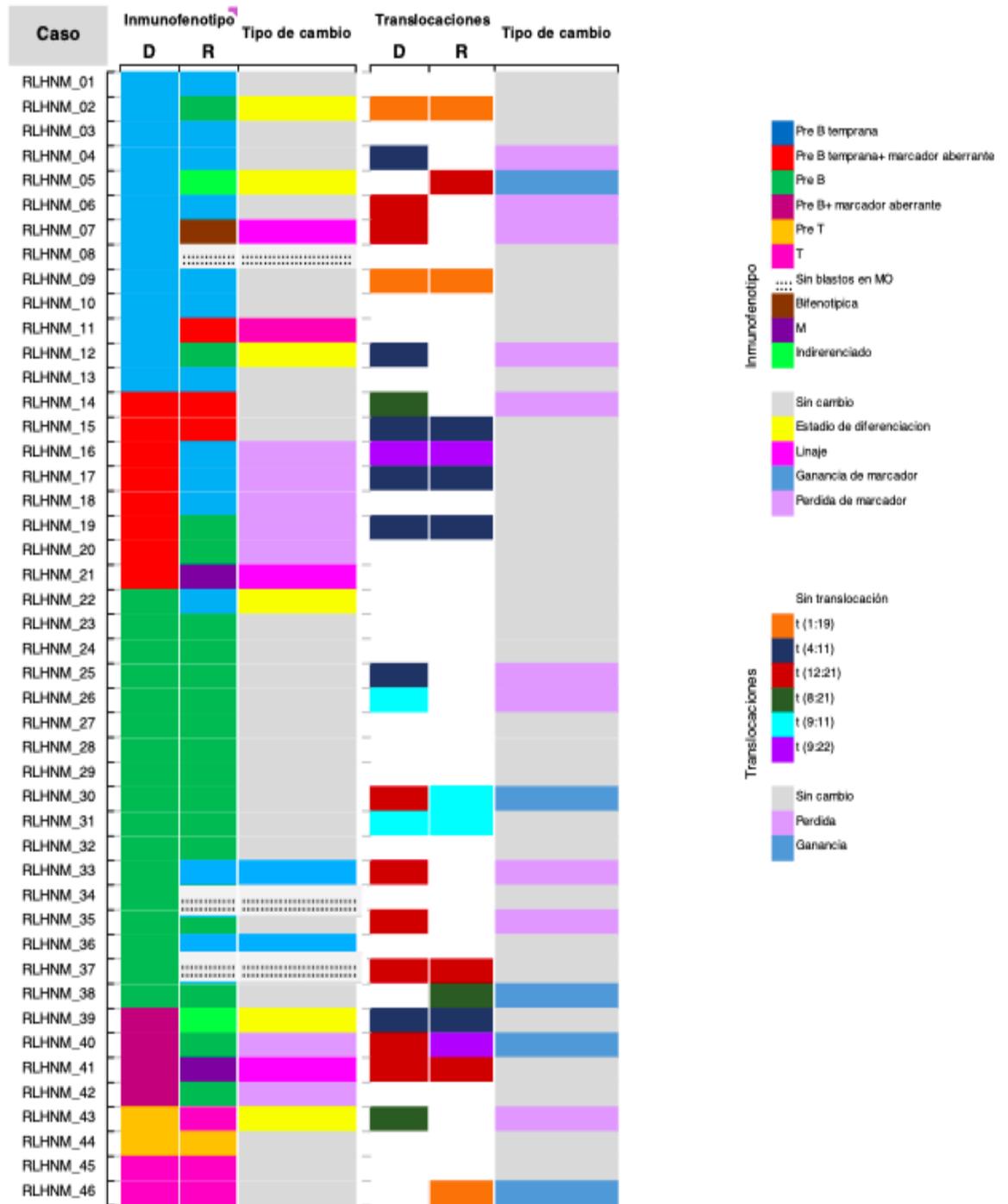


Figura 8. Cambios de inmunofenotipo y translocaciones observados a la recaída en pacientes con leucemia del Hospital del Niño Morelense. Vista esquemática de los principales cambios en el inmunofenotipo y translocaciones observados al diagnóstico de LLA y al momento de la recaída.

8.3 Análisis de la evolución y desenlace de los pacientes.

Se realizó el seguimiento de los casos con recaída, se obtuvo que posterior al tratamiento en 26 casos (57%). Se extendió el seguimiento de los pacientes a un año posterior al diagnóstico de la recaída, para observar cuál fue su evolución, encontrándose que la mayoría culminó con muerte (29 casos, 65%); seguido de remisión (11 casos, 28%) y por último una segunda recaída (5 casos, 5%).

Se observó la reducción de la supervivencia de estos pacientes en gran medida, sin embargo esta depende del sitio donde se haya presentado la recaída y del momento de presentación, en cuanto a las recaídas aisladas a médula ósea, se encontró que la mayoría de los pacientes tuvieron una supervivencia menor a 1 año, culminando en muerte en 25 pacientes (80%), solo 4 pacientes lograron remisión (13%), otros 2 pacientes evolucionaron con segunda recaída (7%), y por último otro fue trasladado a otro hospital. Los pacientes que presentaron recaída extramedular aislada a sistema nervioso central tuvieron un mejor resultado, 4 pacientes culminaron en muerte (36%), 3 con segunda recaída (27%), 4 con remisión (36%). Los 2 casos de pacientes con recaída a testículo lograron remisión (100%). Por último, los pacientes con recaída combinada presentaron 50% remisión y 50% finado.

La evolución según su clasificación, con relación al tiempo, se encontró que las recaídas muy tempranas, en su mayoría culminaron en muerte (17 pacientes, 77%), seguido de remisión (2 casos, 10%) y los que evolucionaron a una segunda recaída (2 casos, 10%). Las recaídas tempranas culminaron en muerte (6 casos, 67%), segunda recaída (2 casos, 22%) y remisión (1 caso, 11%). Las recaídas tardías tuvieron un mejor pronóstico pues la mayoría logró una remisión (8 casos, 53%), seguido de finados (6 casos, 40%) y una segunda recaída (1 caso, 7%).

Se observó la evolución clínica de los pacientes que presentaron algún tipo de cambio en el inmunofenotipo al momento de recaída, en donde la mayoría culminó con muerte (10 casos, 59%), seguido de remisión (6 casos, 35%) y segunda recaída (1 caso, 6%). En cuanto a los casos con cambios en las translocaciones al momento de recaída, el desenlace fue finados (11 casos, 74%), remisión (4 casos, 36%).

Por otra parte, se encontraron 12 casos en donde coincidía el cambio tanto de inmunofenotipo como de translocación al momento de la recaída, de estos casos se observó que la mayoría culminó en muerte (6 casos, 50%), remisión (5 casos, 42%) y segunda recaída (1 caso, 8%).

9 DISCUSIÓN.

En México la LLA representa el 60% de los cánceres infantiles, siendo la neoplasia de la infancia más común. En el Hospital del Niño Morelense el 52% de los casos de cáncer corresponde a LLA. En el presente estudio se analizaron 46 casos de LLA de recaída, así como algunos que al diagnóstico fueron LLA y a la recaída LMA, esto por la relevancia del cambio de linaje.

Aquí reportamos que la mayoría de las recaídas se presentaron de manera muy temprana, es decir, dentro de los primeros 18 meses de su diagnóstico, en 47.8%, este porcentaje fue mayor que en los estudios revisados, donde los casos de recaídas muy tempranas fue del 15% aproximadamente; las recaídas tempranas en nuestro estudio fue del 19.6%, comparado con un estudio realizado por Larios-Farak y colaboradores en 2016 en una población Mexicana, fue similar con un porcentaje del 20%, y en otros estudios se reportó que las recaídas tempranas tenían un porcentaje entre 48%-53%, sin embargo cabe mencionar que en la mayoría de los estudios revisados utilizaron una clasificación como temprana y tardía, siendo las tempranas más comunes; las recaídas tardías se presentaron en nuestro estudio en un 32.6%, en los estudios oscila entre 15-25%.

En nuestra investigación reportamos que el sitio de recaída principal fue del tipo aislada a médula ósea en un 67.4%, según el estudio de Chotsampancharoen y colaboradores en población infantil de Tailandia, reportaron un porcentaje similar al nuestro, 65% [48]. En México en un estudio realizado en el INP en el 2019 reporto un porcentaje de 41.2% [50], un porcentaje menor que el observado en este trabajo. La recaída extramedular encontrada en nuestro estudio fue del 28%, porcentaje similar al reporte por Malempati y colaboradores en población infantil estadounidense (37.5%) [46] y el estudio del INP donde se reportó un 35% para este tipo de recaída [50]. También es de mencionar que en este trabajo reportamos que los sitios extramedulares más comunes fueron SNC y testicular, igual que en los estudios comentados previamente. Por otra parte, las recaídas combinadas en nuestro estudio fueron del 4%, mientras que en un estudio de Sung y colaboradores en población Centroamericana fue del 24% [47].

En nuestro estudio se observó que el género masculino predominaba del femenino, esto coincide con literatura revisada, y es mencionada como dato importante pues los niños tienden a tener una mayor incidencia de recaer, esto debido a los sitios santuarios (testículos).

En este trabajo encontramos que la mayoría de los pacientes a la recaída se clasificaron como de alto riesgo, similar a lo reportado por Lillian Sung y colaboradores en una cohorte proveniente de Centro América (67.4% vs. 59%) [47].

Uno de los factores importantes por revisar fue la EMR, sin embargo, en nuestro estudio no fue posible realizar su abordaje, pues no en todos los casos se realizó esta evaluación y en aquellos donde se realizó el estudio el tiempo en el que realizó la evaluación no fue homogéneo, esto consecuente de los diferentes protocolos de tratamiento y retrasos en el seguimiento del paciente.

Aquí reportamos que el inmunofenotipo más común a la recaída fue el Pre- B, y en menor proporción células T, igual que en el estudio reportado por el INP [50].

Al momento de analizar los resultados de los cambios de inmunofenotipo y translocaciones a la recaída, se observó que estos fueron infrecuentes, así mismo en la literatura previamente revisada se describen como casos infrecuentes, ahora bien, en nuestra investigación ocurrieron casos donde se obtuvo un cambio de linaje al momento de la recaída, siendo estas de un pronóstico más sombríos.

Se observó que la mayoría de los casos presentaron una buena respuesta posterior al tratamiento de la recaída; y en menor cantidad los casos con mala respuesta, por ende, estos últimos presentaron un peor desenlace.

Como se puede observar la evolución y presentación de las recaídas no solo depende de un factor, es la suma de muchos de estos, así como se reporta en todos los estudios previos que se revisaron.

Al observarse la evolución clínica a un año del diagnóstico de recaída, se encontró que la mayoría presento un desenlace desfavorable culminando en muerte, seguido de un grupo que consiguió remisión completa, y por último los que evolucionaron a una segunda recaída.

Las recaídas aisladas a medula ósea culminaron en su mayoría en muerte y solo un pequeño porcentaje resulto en una remisión; Las recaídas extramedulares tuvieron un mejor resultado pues a SNC culminaron casi en mismo porcentaje para muerte, remisión y segunda recaída; en cuanto a las recaídas testiculares todas lograron remisión. Estos datos se relacionan con la literatura revisada, puesto que los mejores resultados se encontraron en los casos aislados extramedulares principalmente testiculares y SNC en comparación con aislada a medula ósea.

Por otro lado, los pacientes que tuvieron una recaída muy temprana y temprana tuvieron un peor pronóstico y fueron en su mayoría, comparando con lo revisado previamente de igual manera el peor pronóstico fue para las tempranas que para las tardías.

10 CONCLUSIONES

- La recaída aislada a medula ósea fue la más frecuente, al igual que las recaídas muy tempranas.
- De los casos de recaída de LLA, el inmunofenotipo más común fue el de Pre B.
- Al momento de la recaída, se observó baja frecuencia de casos con translocaciones.
- La translocación más frecuente al diagnóstico de recaída de LLA, fue la t(4;11).
- EL 37% de los casos de recaída presentaron algún cambio en el inmunofenotipo comparado con el inmunofenotipo al diagnóstico de LLA.
- El 33% de los casos de recaída presentaron algún cambio en las translocaciones comparado con las presentadas al momento de diagnóstico de LLA.
- El 65% de los pacientes con recaída fallecieron al primer año después de la recaída.
- El 5% de los casos de recaída, presentaron una segunda ocurrencia del evento.

Dadas las características clínicas descritas en este trabajo, se llega a la conclusión que los casos de recaídas de LLA presentes en la población atendida en el del Hospital del Niño Morelense presentaron características compatibles con una clasificación de riesgo de tipo alto, corroborando así nuestra hipótesis.

11 BIBLIOGRAFÍA.

- [1] J. Gaudichon *et al.*, "Mechanisms of extramedullary relapse in acute lymphoblastic leukemia: Reconciling biological concepts and clinical issues," *Blood Reviews*, vol. 36. Churchill Livingstone, pp. 40–56, Jul. 01, 2019. doi: 10.1016/j.blre.2019.04.003.
- [2] C. Allemani *et al.*, "Global surveillance of trends in cancer survival 2000–14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries," *The Lancet*, vol. 391, no. 10125, Mar. 2018, doi: 10.1016/S0140-6736(17)33326-3.
- [3] S. Jiménez-Morales, A. Hidalgo-Miranda, and J. Ramírez-Bello, "Acute lymphoblastic leukemia: a genomic perspective," *Boletín Médico del Hospital Infantil de México*, vol. 74, no. 1. Masson-Doyma Mexico, S.A., pp. 13–26, Jan. 01, 2017. doi: 10.1016/j.bmhmx.2016.07.007.
- [4] C. K. Tebbi, "Etiology of acute leukemia: A review," *Cancers*, vol. 13, no. 9. MDPI, May 01, 2021. doi: 10.3390/cancers13092256.
- [5] J. J. Hutter, "Childhood Leukemia." *Pediatricsinreview*. Vol.31 No.6 Junio 2012 [Online]. Available: <http://pedsinreview.aappublications.org/>
- [6] C. H. Pui, L. L. Robison, and A. T. Look, "Acute lymphoblastic leukemia," *The Lancet*, vol. 371, no. 9617. Elsevier B.V., pp. 1030–1043, 2008. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60457-2.
- [7] S. Flores, "Related papers LEUCEMIA LINFOBLAST ICA AGUDA L1." [Online]. Available: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx.
- [8] T. M. Horton, P. Steuber, and J. C. Aster, "Overview of the clinical presentation and diagnosis of acute lymphoblastic leukemia/lymphoma in children," 2022. [Online]. Available: https://www.uptodate-com.pbidi.unam.mx:2443/contents/overview-of-...rch_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1OfficialreprintfromUpToDatewww.uptodate.com
- [9] P. Brown *et al.*, "Pediatric acute lymphoblastic leukemia, version 2.2020," *JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, vol. 18, no. 1. Harborside Press, pp. 81–112, 2020. doi: 10.6004/jnccn.2020.0001.
- [10] C. Ignacio and E. Diaz, "Leucemia linfoblástica aguda y complicaciones neurológicas en niños y adolescentes Resumen Acute lymphoblastic leukaemia and neurological complications in children and adolescents." [Online]. Available: <https://orcid.org/0000-0001-8608-8338>,
- [11] A. L. Atienza, "Leucemias. Leucemia linfoblástica aguda."
- [12] M. José *et al.*, "Leucemia linfoblástica aguda diagnostico Acute lymphoblastic leukemia diagnosis Diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda," No, vol. 4, 2020, doi: 10.26820/recimundo/4.(2).mayo.2020.53-63.
- [13] T. Kalina *et al.*, "EuroFlow standardization of flow cytometer instrument settings and immunophenotyping protocols," *Leukemia*, vol. 26, no. 9, pp. 1986–2010, Sep. 2012, doi: 10.1038/leu.2012.122.
- [14] E. Dorantes-Acosta, A. Medina-Sanson, and K. Dávila-Ornelas B Y Briceida López-Martínez, "Gaceta Mexicana de Oncología. 2013;12(3):136-142 Clasiicación

inmunológica de las leucemias agudas linfoblásticas del Hospital Infantil de México Federico Gómez, de acuerdo al EGIL (European Group for the Immunological Classification of Leukemia),” 2013. [Online]. Available: www.elsevier.es

- [15] B. H. Davis et al., “2006 Bethesda international consensus recommendations on the flow cytometric immunophenotypic analysis of hematolymphoid neoplasia: Medical indications,” in *Cytometry Part B - Clinical Cytometry*, 2007. doi: 10.1002/cyto.b.20365.
- [16] D. V Conter and P. A. Biondi, et al. “Acute Lymphoblastic Leukemia.” December 2004 [Online]. Available: <http://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-ALL.pdf>
- [17] B. Orr, K. M. Godek, and D. Compton, “Aneuploidy,” *Current Biology*, vol. 25, no. 13. Cell Press, pp. R538–R542, Jun. 29, 2015. doi: 10.1016/j.cub.2015.05.010.
- [18] D. J. DeAngelo, E. Jabbour, and A. Advani, “Recent Advances in Managing Acute Lymphoblastic Leukemia,” *American Society of Clinical Oncology Educational Book*, no. 40, pp. 330–342, May 2020, doi: 10.1200/edbk_280175.
- [19] C. Halfon-Domenech, “Leucemia linfoblástica aguda del niño y el adolescente,” *EMC Pediatr*, vol. 56, no. 1, pp. 1–9, Mar. 2021, doi: 10.1016/s1245-1789(21)44720-7.
- [20] C. -H. Pui et al, “SJCRH TOTXV IRB Approved TOTAL THERAPY STUDY XV FOR NEWLY DIAGNOSED PATIENTS WITH ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA,” 2000.
- [21] Hunger SP, Loh ML, Whitlock JA, et al.: Children's Oncology Group's 2013 blueprint for research: acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 60 (6): 957-63, 2013.
- [22] 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
- [23] H. Inaba and C. G. Mullighan, “Pediatric acute lymphoblastic leukemia,” *Haematologica*, vol. 105, no. 11. Ferrata Storti Foundation, pp. 2524–2539, Nov. 01, 2020. doi: 10.3324/haematol.2020.247031.
- [24] J. Pierro, L. E. Hogan, T. Bhatla, and W. L. Carroll, “New targeted therapies for relapsed pediatric acute lymphoblastic leukemia,” *Expert Review of Anticancer Therapy*, vol. 17, no. 8. Taylor and Francis Ltd, pp. 725–736, Aug. 03, 2017. doi: 10.1080/14737140.2017.1347507
- [25] A. Biondi, J.-P. Bourquin, and A. (Australia, “INTERNATIONAL COLLABORATIVE TREATMENT PROTOCOL FOR CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA.”
- [26] S. Abdelmabood, A. E. Fouda, F. Boujettif, and A. Mansour, “Treatment outcomes of children with acute lymphoblastic leukemia in a middle-income developing country: high mortalities, early relapses, and poor survival,” *J Pediatr (Rio J)*, vol. 96, no. 1, pp. 108–116, Jan. 2020, doi: 10.1016/j.jpmed.2018.07.013.
- [27] I. Abou Dalle, E. Jabbour, and N. J. Short, “Evaluation and management of measurable residual disease in acute lymphoblastic leukemia,” *Ther Adv Hematol*, vol. 11, p. 204062072091002, Jan. 2020, doi: 10.1177/2040620720910023.
- [28] A. Kruse et al., “Minimal residual disease detection in acute lymphoblastic leukemia,” *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 21, no. 3. MDPI AG, Feb. 01, 2020. doi: 10.3390/ijms21031054.
- [28] J. Gaudichon et al., “Mechanisms of extramedullary relapse in acute lymphoblastic leukemia: Reconciling biological concepts and clinical issues,”

Blood Reviews, vol. 36. Churchill Livingstone, pp. 40–56, Jul. 01, 2019. doi: 10.1016/j.blre.2019.04.003.

- [29] I. DE Nacional Salud Pública, “Leucemia Infantil,” 2019.
- [30] A. L. Brown *et al.*, “Prospective patient-reported symptom profiles associated with pediatric acute lymphoblastic leukemia relapse,” *Supportive Care in Cancer*, vol. 29, no. 5, pp. 2455–2464, May 2021, doi: 10.1007/s00520-020-05773-7.
- [31] J. Sidhu, M. P. Gogoi, S. Krishnan, and V. Saha, “Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia,” *Indian Journal of Pediatrics*. Springer, Feb. 01, 2023. doi: 10.1007/s12098-023-04635-4.
- [32] J. Gaudichon *et al.*, “Mechanisms of extramedullary relapse in acute lymphoblastic leukemia: Reconciling biological concepts and clinical issues,” *Blood Reviews*, vol. 36. Churchill Livingstone, pp. 40–56, Jul. 01, 2019. doi: 10.1016/j.blre.2019.04.003.
- [33] F. Ceppi, G. Cazzaniga, A. Colombini, A. Biondi, and V. Conter, “Risk factors for relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia: Prediction and prevention,” *Expert Review of Hematology*, vol. 8, no. 1. Expert Reviews Ltd., pp. 57–70, Feb. 01, 2015. doi: 10.1586/17474086.2015.978281.
- [34] J. C. Jaime-Pérez, M. A. Pinzón-Uresti, R. A. Jiménez-Castillo, J. E. Colunga-Pedraza, Ó. González-Llano, and D. Gómez-Almaguer, “Relapse of childhood acute lymphoblastic leukemia and outcomes at a reference center in Latin America: organomegaly at diagnosis is a significant clinical predictor,” *Hematology*, vol. 23, no. 1, pp. 1–9, Jan. 2018, doi: 10.1080/10245332.2017.1333294.
- [35] N. L. Seibel, “ADVANCES IN LLM Survival After Relapse in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia,” 2011.
- [36] D. T. Teachey and S. P. Hunger, “Predicting relapse risk in childhood acute lymphoblastic leukaemia,” *British Journal of Haematology*, vol. 162, no. 5. pp. 606–620, Sep. 2013. doi: 10.1111/bjh.12442.
- [37] T. Oskarsson *et al.*, “Relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia in the Nordic countries: Prognostic factors, treatment and outcome,” *Haematologica*, vol. 101, no. 1, pp. 68–76, 2016, doi: 10.3324/haematol.2015.131680.
- [38] R. Zhang, H. Zhu, Y. Yuan, J. Zhao, X. Yang, and Z. Tian, “Risk factors for relapse of childhood b cell acute lymphoblastic leukemia,” *Medical Science Monitor*, vol. 26, Jul. 2020, doi: 10.12659/MSM.923271.
- [39] N. A. López Facundo, I. Tejocote Romero, C. Rodríguez Castillejos, and Y. Jaimes García, “Impacto de la obesidad en el pronóstico de supervivencia y recaída en niños con leucemia aguda linfoblástica del estado de México,” *Gaceta Mexicana de Oncología*, vol. 14, no. 5, pp. 242–249, 2015, doi: 10.1016/j.gamo.2015.11.004.
- [40] S. P. Hunger and E. A. Raetz, “How I treat relapsed acute lymphoblastic leukemia in the pediatric population,” 2020. [Online]. Available: <http://ashpublications.org/blood/article-pdf/136/16/1803/1761205/bloodbld2019004043c.pdf>
- [41] S. Choi *et al.*, “Relapse in children with acute lymphoblastic leukemia involving selection of a preexisting drug-resistant subclone,” 2007, doi: 10.1182/blood-2007-01.
- [42] S. Choi *et al.*, “Relapse in children with acute lymphoblastic leukemia involving selection of a preexisting drug-resistant subclone,” 2007, doi: 10.1182/blood-2007-01.

- [43] Susan M Blaney MD, Lee J Helman MD, and Peter C Adamson MD, *Pizzo & Poplack's Pediatric Oncology*, vol. 1. 2020.
- [44] Q. Hu *et al.*, "Relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia: Current situation in China; a multicenter observational study," *Pediatric Hematology Oncology Journal*, vol. 3, no. 3, pp. 59–63, Sep. 2018, doi: 10.1016/j.phoj.2018.09.004.
- [45] K. Nguyen *et al.*, "Factors influencing survival after relapse from acute lymphoblastic leukemia: A Children's Oncology Group study," *Leukemia*, vol. 22, no. 12, pp. 2142–2150, 2008, doi: 10.1038/leu.2008.251.
- [46] S. Malempati, P. S. Gaynon, H. Sather, M. K. La, and L. C. Stork, "Outcome after relapse among children with standard-risk acute lymphoblastic leukemia: Children's Oncology Group Study CCG-1952," *Journal of Clinical Oncology*, vol. 25, no. 36, pp. 5800–5807, Dec. 2007, doi: 10.1200/JCO.2007.10.7508.
- [47] S. Marjerrison *et al.*, "Outcome of children treated for relapsed acute lymphoblastic leukemia in Central America," *Cancer*, vol. 119, no. 6, pp. 1277–1283, Mar. 2013, doi: 10.1002/cncr.27846.
- [48] T. Chotsampancharoen, N. Songthawee, S. Chavananon, P. Sripornsawan, and E. B. McNeil, "Relapsed Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Experience from a Single Tertiary Center in Thailand," *Asian Pac J Cancer Prev*, vol. 23, no. 10, pp. 3517–3522, Oct. 2022, doi: 10.31557/APJCP.2022.23.10.3517.
- [49] T. C. Larios-Farak, H. Rendón-García, and J. Ornelas-Ceballos, "Supervivencia de Niños con Leucemia Linfoblástica Aguda de Riesgo Intermedio.," *Bol Clin Hosp Infant Edo Son*, vol. 1, pp. 19–25, 2016
- [50] L. A. Xiqui Jardines, "Estudio descriptivo de la frecuencia de presentación, características clínicas, tratamiento primero línea, tratamiento de recaída, evolución clínica y eventos de muerte en pacientes con Leucemia Aguda Linfoblástica en recaída, experiencia en el instituto nacional de pediatría durante el periodo comprendido de febrero d 2007 a febrero de 2017," Instituto Nacional de Pediatría, 2019.
- [51] International Agency for Research on Cancer. Globocan: estimated cancer incidence, mortality and prevalence Worldwide in 2020
- [52] Fajardo-Gutiérrez A, González-Miranda G, Pachuca-Vázquez A, *et al.* Cancer incidence and mortality in children in the Mexican Social Security Institute (1996-2013). *Salud Publica Mex* 58:162- 170, 2016
- [53] Jiménez-Hernández E, Jaimes-Reyes E, Arellano-Galindo J, *et al.*, Survival of Mexican Children with Acute Lymphoblastic Leukaemia under Treatment with the Protocol from the Dana-Farber Cancer Institute 00-0. *BioMed Research International*, 2015.
- [54] J. W. Lee and B. Cho, "Prognostic factors and treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia," *Korean Journal of Pediatrics*, vol. 60, no. 5. Korean Pediatric Society, pp. 129–137, May 01, 2017. doi: 10.3345/kjp.2017.60.5.129.

12 ANEXOS.

12.1 Carta de aprobación por el comité de investigación del Hospital del Niño Morelense.



Emiliano Zapata, Morelos, a 20 de octubre del 2023.

ASUNTO: DICTAMEN DE PROTOCOLO

DRA. TANIA DANIELA CASTRO ANDREW
HOSPITAL DEL NIÑO MORELENSE
P R E S E N T E

En respuesta al sometimiento de su protocolo titulado:

CARACTERIZACIÓN DE PRIMERAS RECAÍDAS EN PACIENTES CON LEUCEMIA
LINFOBLÁSTICA AGUDA DEL HOSPITAL DEL NIÑO MORELENSE OCURRIDAS
DURANTE EL PERÍODO DE 2016 AL 2020.

Me permito informar a usted que los integrantes del Comité de Investigación acordaron otorgarle el dictamen de:

Aprobado con la Clave: HNMTDCA131222

Por lo cual deberá de entregar la versión del protocolo sin el control de cambios en un plazo no mayor a 5 días hábiles después de recibido este oficio. El protocolo deberá de enviarse a los correos: comiteinvestigacionhnm@gmail.com con copia al Secretario Técnico del CI laura.zarraga@hnm.org.mx.

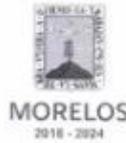
Sin más por el momento, quedo al pendiente.

ATENTAMENTE

M. EN C. LUIS ÁNGEL HERNÁNDEZ ROQUE
PRESIDENTE DEL COMITÉ DE INVESTIGACIÓN



12.2 Carta de aprobación por el comité de ética del Hospital del Niño Morelense.



Dependencia: **HOSPITAL DEL NIÑO MORELENSE**
Depto.: Dirección de División Médica
Sección: Dirección de Unidad de Enseñanza e Investigación
Oficio Núm.: HNM/DDM/DUEI/068/2024

Emiliano Zapata, Morelos a 13 de febrero del 2024

ASUNTO: DICTAMEN DE APROBACIÓN
CLAVE: HNMTDCA131224

DRA. TANIA DANIELA CASTRO ANDREW
HOSPITAL DEL NIÑO MORELENSE
PRESENTE

En respuesta al sometimiento de su protocolo titulado:

"Caracterización de primeras recaídas en pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda del Hospital del Niño Morelense ocurridas durante el periodo de 2016 al 2020"

Evaluable el día 24 de enero del 2024, me permito informar a usted que los integrantes del Comité de Ética en Investigación (CEI) acordaron otorgarle el dictamen de:

Aprobado

El CEI le recuerda que deberá enviar un reporte de actividades y avances del proyecto cada 6 meses y que cualquier modificación al protocolo deberá informarse a este comité. Sin más por el momento reciba un cordial saludo y le reiteramos que para dudas o aclaraciones puede comunicarse al correo hnm.cei@gmail.com

ATENTAMENTE

DRA. BEATRIZ ADRIANA LLAMAS GUILLEN
PRESIDENTE DEL COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN
HOSPITAL DEL NIÑO MORELENSE



12.3 Cuadro de operacionalización de variables

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	TIPO	ESCALA DE MEDICIÓN	DIMENSIÓN	INDICADORES O DEFINICIÓN OPERACIONAL	INSTRUMENTO DE MEDICIÓN
Edad a la recaída	Tiempo que transcurre desde el nacimiento de un individuo hasta la ocurrencia de recaída de la leucemia.	Cuantitativa	Ordinal	Años	Tiempo transcurrido en años desde la fecha de nacimiento hasta la fecha de confirmación de primera recaída registrada en la nota del médico tratante [33].	Historial clínico del paciente.
Inmunofenotipo al diagnóstico de LLA	Es la composición de la célula según los tipos de antígenos que posee, correspondiente a su línea de desarrollo y al grado de madurez [48]	Cualitativa Politómica	Nominal	Leucemia linfoblástica aguda de precursores de células T.	Indicativo en el reporte de inmunofenotipificación por citometría de flujo de la expresión de antígenos de estirpe linfóide T (CD2, CD3, CD4, CD5, CD7) y asignación a dicho grupo de leucemias [48].	Reporte digitalizado emitido por el servicio de Patología.
				Leucemia linfoblástica aguda de precursores de células B.	Indicativo en el reporte de inmunofenotipificación por citometría de flujo de la expresión de antígenos de estirpe linfóide B (CD10, CD19, CD20, CD22, CD34, CD79) y asignación a dicho grupo de leucemias [48].	
				Leucemia mieloide aguda.	Indicativo en el reporte de inmunofenotipificación por citometría de flujo de la expresión de antígenos de estirpe mieloide (cyMPO, CD11c, CD13, CD14, CD15, CD33) y asignación a dicho grupo de leucemias [48].	
Inmunofenotipo a la recaída.	Es la composición de la célula según los tipos de antígenos que posee, correspondiente a su línea de desarrollo y al grado de madurez [48]	Cualitativa Politómica	Nominal	Leucemia linfoblástica aguda de precursores de células T.	Indicativo en el reporte de inmunofenotipificación por citometría de flujo de la expresión de antígenos de estirpe linfóide T (CD2, CD3, CD4, CD5, CD7) y asignación a dicho grupo de leucemias [48].	Reporte digitalizado emitido por el servicio de Patología.
				Leucemia linfoblástica aguda de precursores de células B.	Indicativo en el reporte de inmunofenotipificación por citometría de flujo de la expresión de antígenos de estirpe linfóide B (CD10, CD19, CD20, CD22, CD34, CD79) y asignación a dicho grupo de leucemias [48].	
				Leucemia mieloide aguda.	Indicativo en el reporte de inmunofenotipificación por citometría de flujo de la expresión de antígenos de estirpe mieloide (cyMPO, CD11c, CD13, CD14, CD15, CD33) y asignación a dicho grupo de leucemias [48].	

Tipo de recaída por lugar de ocurrencia	Clasificación que se le da al evento de recaída de acuerdo con el lugar anatómico en el que se presenta [37].	Cualitativa Politómica	Nominal	Recaída aislada de médula ósea	Detección de >25 % de blastos (M3 de médula) en aspirado o biopsia de médula ósea sin afectación del SNC y/o los testículos, en cualquier punto después de lograr la remisión [20].	Nota del servicio de hematología con corroboración de los reportes de las pruebas paramédicas.
				Recaída aislada del SNC:	Resultado citomorfológico positivo y presencia de >5/ μ L de leucocitos y/o signos clínicos de leucemia infiltración al SNC [20].	
				Recaída testicular aislada:	Infiltración leucémica de los testículos, confirmada por biopsia testicular o estudio de imagen [55].	
				Recaída combinada:	Presencia de 5-25% de blastos en la médula ósea con recaída concomitante del SNC y/o testicular [55]	
Tipo de riesgo a la recaída	Se utiliza una estratificación en grupos de riesgo con la finalidad de que los pacientes no reciban un tratamiento excesivo o insuficiente [48].	Cualitativa Politómica	Nominal	Bajo	Recaída medular tardía (≥ 36 meses) de enfermedad de células B, con EMR al final de la inducción <0.1 por ciento. Recaída extramedular aislada tardía (≥ 18 meses) con EMR al final de la inducción <0.1 % [48].	Notas medicas del expediente clínico electrónico, realizadas por el servicio de hemato-oncología.
				Intermedio	Recaída medular tardía (≥ 36 meses) de enfermedad de células B, con EMR al final de la inducción ≥ 0.1 por ciento. Recaída extramedular aislada tardía (≥ 18 meses), con EMR al final de la inducción ≥ 0.1 por ciento [48].	
				Alto	Recaída temprana de la médula ósea (<36 meses) de la enfermedad de células B. Recaída extramedular temprana aislada (<18 meses) [48].	
Recuento de leucocitos en sangre periférica	Cantidad normal de glóbulos blancos en la sangre expresado por células por unidad de volumen [40].	Cuantitativa	Ordinal	Células por unidad de volumen.	Cantidad de glóbulos blancos encontrados en la biometría hemática al diagnóstico de primera recaída [40].	Reporte de la primera biometría al diagnóstico de recaída.
Hiperleucocitosis a la recaída	Presencia de leucocitos en sangre periférica con un valor mayor a 50,000 μ L[47].	Cualitativa Dicotómica	Nominal	Si	Presencia de leucocitos en sangre periférica con un valor mayor a 50,000 leucocitos/ μ L al momento de presentación de la recaída [47].	Reporte de la primera biometría hemática realizada en el HNM ante sospecha de recaída.
				No	Presencia de leucocitos en sangre periférica con un valor menor a 50,000 leucocitos/ μ L al momento de presentación de la recaída [47].	
Enfermedad mínima residual	Presencia de células leucémicas postterapéutica (quimioterapia, inmunoterapia o radioterapia) dentro de la médula ósea [26].	Cualitativa Dicotómica	Nominal	Positiva	Cuando se detecta 1 célula patológica por cada 10.000 normales en una reconstitución hematopoyética normal (0.01%) [26].	Reporte de laboratorio en el rubo de estudios de apoyo digitalizado, o bien en las notas reportadas por el
				Negativa	Cuando no se detectan células patológicas cada 10.000 normales en una reconstitución hematopoyética normal (0.01%) [26].	

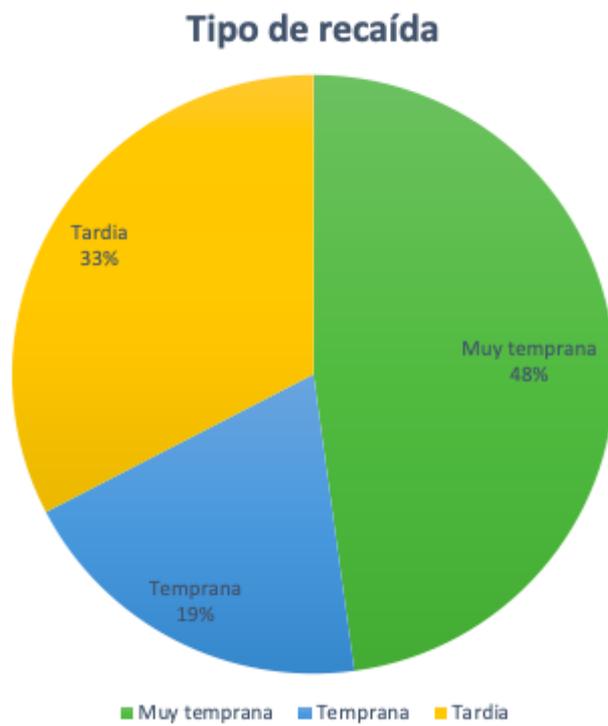
						servicio de hemato-oncología.
Tipo de recaída por tiempo de ocurrencia:	Clasificación que se le da al evento de recaída de acuerdo con el tiempo en que ocurre posterior a la remisión [17].	Cualitativa. Politómica.	Nominal	Recaída muy temprana	Recaída aislada a médula ósea, SNC, testicular o combinada que se presenta dentro de los primeros 18 meses del diagnóstico inicial [18].	Cálculo de la diferencia en meses de la fecha del diagnóstico de LLA y la fecha de confirmación del evento de recaída, dispuestos en el historial clínico del paciente en la nota del servicio de Hemato Oncología.
				Recaída temprana	Recaída aislada a médula ósea, SNC, testicular o combinada que se presenta entre los 18 y los 36 meses del diagnóstico inicial [18].	
				Recaída tardía	Recaída aislada a médula ósea, SNC, testicular o combinada que se presenta después de 36 meses del diagnóstico inicial [18].	
Tipo de traslocación a la recaída.	Clasificación de los cambios estructurales presentes en los cromosomas[22].	Cualitativa. Politómica.	Nominal	Variado.	Indicativo en el reporte de análisis de traslocaciones como presencia de traslocación e indicando el tipo de traslocación detectada [22].	Reporte emitido por el laboratorio al momento de ocurrencia de la recaída disponible en el historial clínico del paciente.
Aneuploidías en recaída	Pérdidas o ganancias de cromosomas completos que lleva a desequilibrio en la dotación cromosómica normal [24].	Cualitativa Politómica	Ordinal	Diploide	Reporte por parte del médico genetista de la presencia de 46 cromosomas normales, tras la evaluación del cariotipo o bien el reporte de un IDNA 1.0, por parte del Servicio de Citometría de Flujo [24].	Reporte emitido por el laboratorio al momento de ocurrencia de la recaída y que se encuentra disponible en el historial clínico del paciente.
				Hipodiploide	Reporte por parte del médico genetista de la presencia de menos de 46 cromosomas o bien el reporte de un IDNA menor 0.8, por parte del Servicio de Citometría de Flujo [24].	
				Hiperdiploidía	Reporte por parte del médico genetista de la presencia de más de 46 cromosomas o bien el reporte de un IDNA mayor a 1.01, por parte del Servicio de Citometría de Flujo [24].	
Índice de DNA	Promedio entre el contenido de DNA leucémico a estudiar y el contenido de DNA en celular normales en fase G0/G1 [24].	Cuantitativa Continua	Ordinal Razón	0- 2.	Promedio entre el contenido de DNA leucémico y el contenido de DNA en celular normales en fase G0/G1 [24]. El valor de obtendrá del reporte de Índice de DNA evaluado por citometría deflujo emitido por el Laboratorio de Citometría del Flujo de HNM, adicionalmente.	Reporte emitido por el laboratorio al momento de ocurrencia de la recaída disponible en el historial clínico del paciente.
Respuesta al tratamiento posterior a la recaída	Es la evaluación de la eliminación de las células leucémicas en el paciente [28].	Cualitativa Dicotómica	Nominal	Si	Menos del 5 % de blastos en el aspirado de médula ósea al completar la reinducción del paciente con primera recaída y una recuperación adecuada del hemograma periférico [28].	Notas del servicio de hematocológica.
				No	Más del 5% de blastos en el aspirado de médula ósea al completar la reinducción del paciente con primera recaída [28].	

Estatus al final del seguimiento.	Situación o desenlace que presentará el paciente con primera recaída posterior a un tiempo determinado de seguimiento.	Cualitativa Politómica	Nominal	Remisión	Paciente que después de 1 año de seguimiento presenta una remisión clínica y EMR menor de 0.01%	Notas reportadas del servicio de Onco-Hematología.
				Segunda recaída	Paciente que después de 1 año de seguimiento presenta una segunda recaída a cualquier nivel.	
				Defunción	Paciente que después 1 año de seguimiento presenta defunción.	

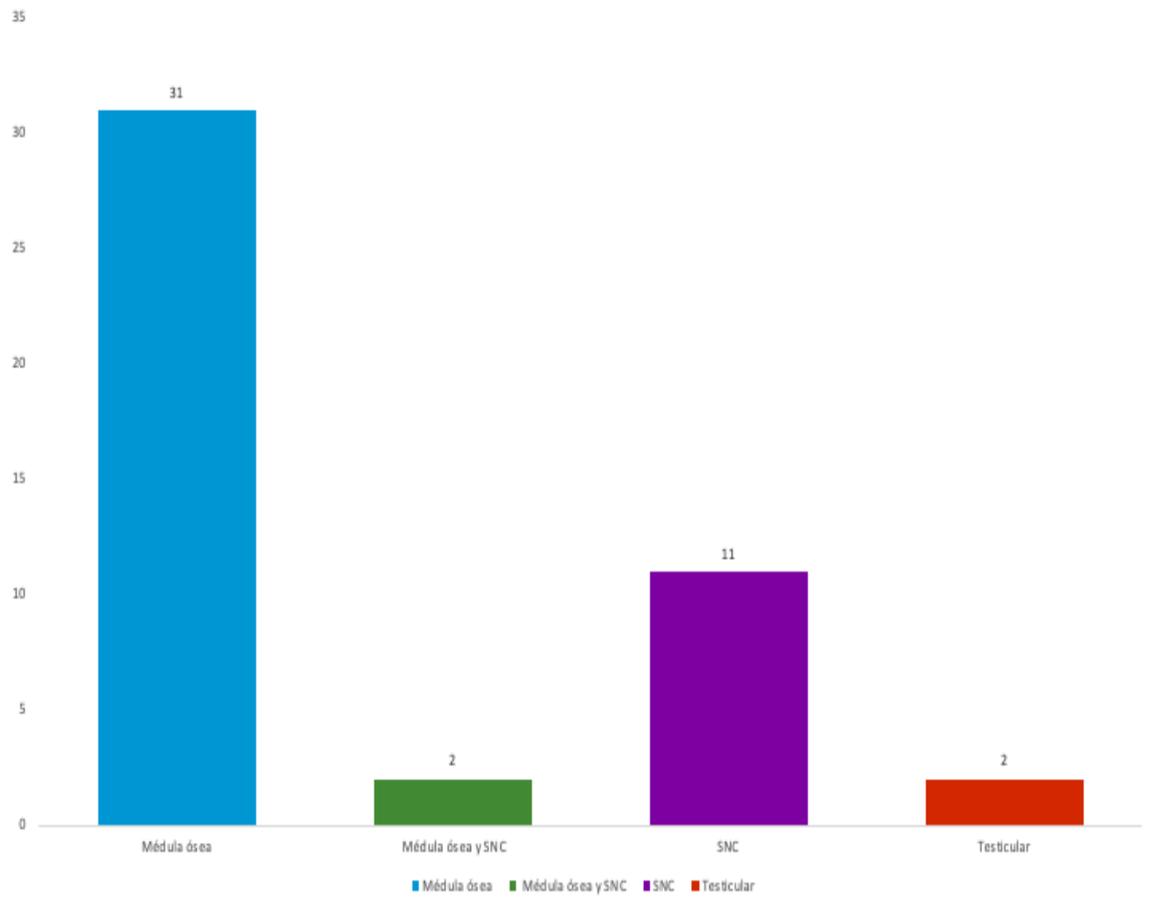
12.4 Características inmunofenotípicas, genéticas y clínicas a la recaída y diagnóstico.

	Diagnóstico de recaída	Diagnóstico de LLA
Edad (años)	n (%)	n (%)
Mediana (IQR)	10.5 (9)	8 (10)
<1 año	1 (2.2%)	3 (6.5%)
1-9 años	18 (39.1%)	26 (50%)
>10 años	27 (59.7%)	20 (43.5%)
Sexo		
Femenino	20 (43%)	20 (43%)
Masculino	26 (57%)	26 (57%)
Recuento de leucocitos (leucocitos/ μ L)	5120 (6520)	9870 (63165)
Mediana (IQR)		
Hiperleucocitosis	3 (6.5%)	13 (28.3%)
Inmunofenotipo		
Pre-B	20 (43.5%)	17 (37%)
Pre-B temprana	11 (23.9%)	13 (28.3%)
Pre-B temprana+ marcador aberrante	3 (6.5%)	8 (17.4%)
Pre-B+ marcador aberrante		
Precursor T	1 (2.2%)	4 (8.7%)
T	3 (6.5%)	2 (4.3%)
M	2 (4.3%)	2 (4.3%)
Bifenotípica	1 (2.2%)	
Indiferenciado	2 (4.3%)	
Sin evidencia de blastos en MO (recaída SNC)	3 (6.5%)	
Translocaciones	n= 15	
t (9;22)	2 (13%)	1 (4.5%)
t (1;19)	3 (20%)	2 (9%)
t (8;21)	1 (7%)	2 (9%)
t (9;11)	2 (13%)	2 (9%)
t (4;11)	4 (27%)	7 (32%)
t (12;21)	3 (20%)	8 (36.5%)
Índice DNA		
>1.01 (Hiperdiploidia)	18 (39.1%)	11 (23.9%)
1 (Diploidia)	12 (26.1%)	20 (43.5%)
<0.8 (Hipodiploidia)	16 (34.8%)	15 (32.6%)
Infiltración al diagnóstico LLA		
SNC		2 (4%)
Testicular		1 (2%)
Riesgo a la recaída (%)		
Baja	5 (10.8%)	
Intermedia	19 (21.7%)	9 (19.6%)
Alta	31 (67.4%)	37 (80.4%)

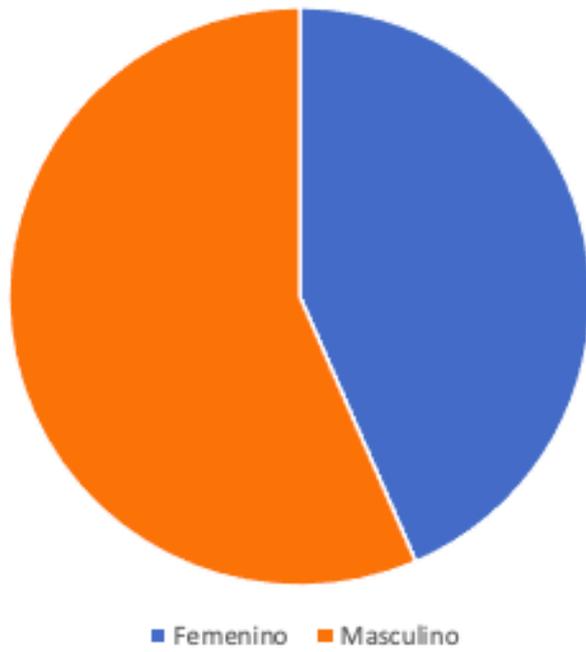
12.5 . Proporción de tipos de recaída por temporalidad de ocurrencia.



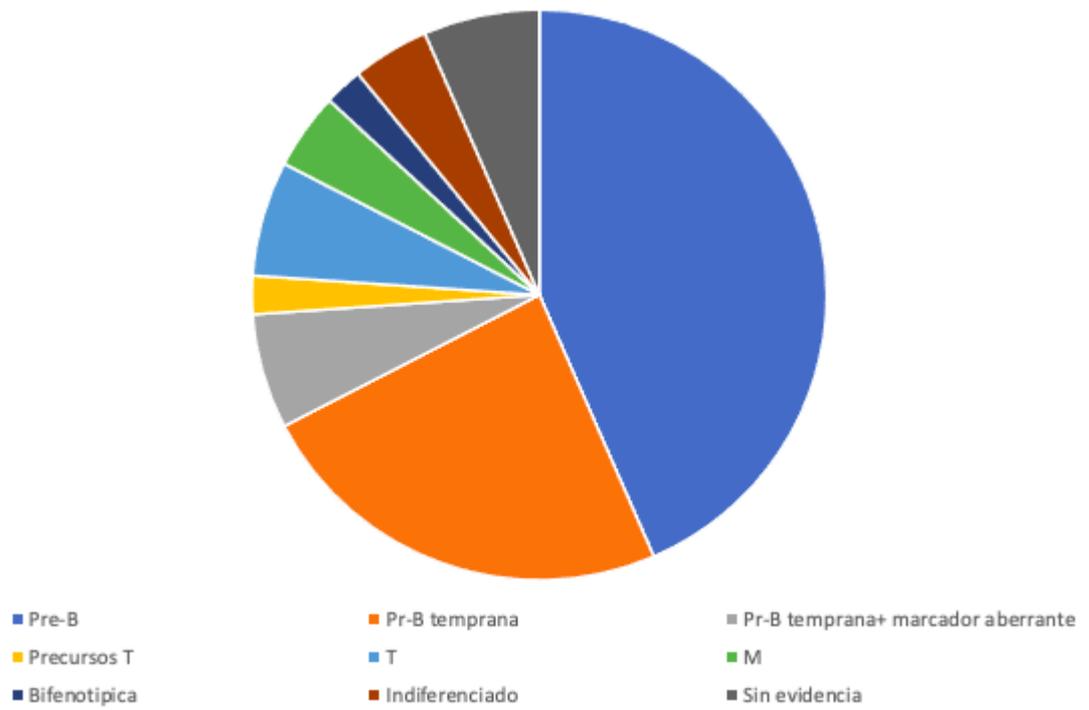
12.6. Tipo de recaída por espacio anatómico de ocurrencia.



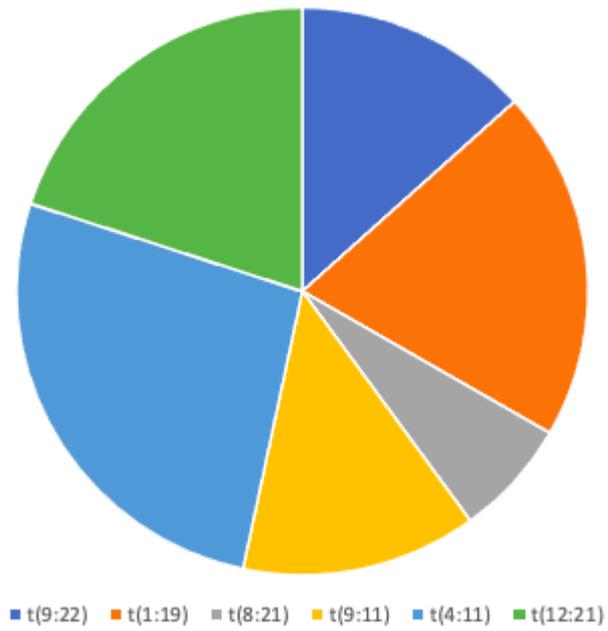
12.7. Proporción de tipo de sexo de los pacientes con recaída reclutados.



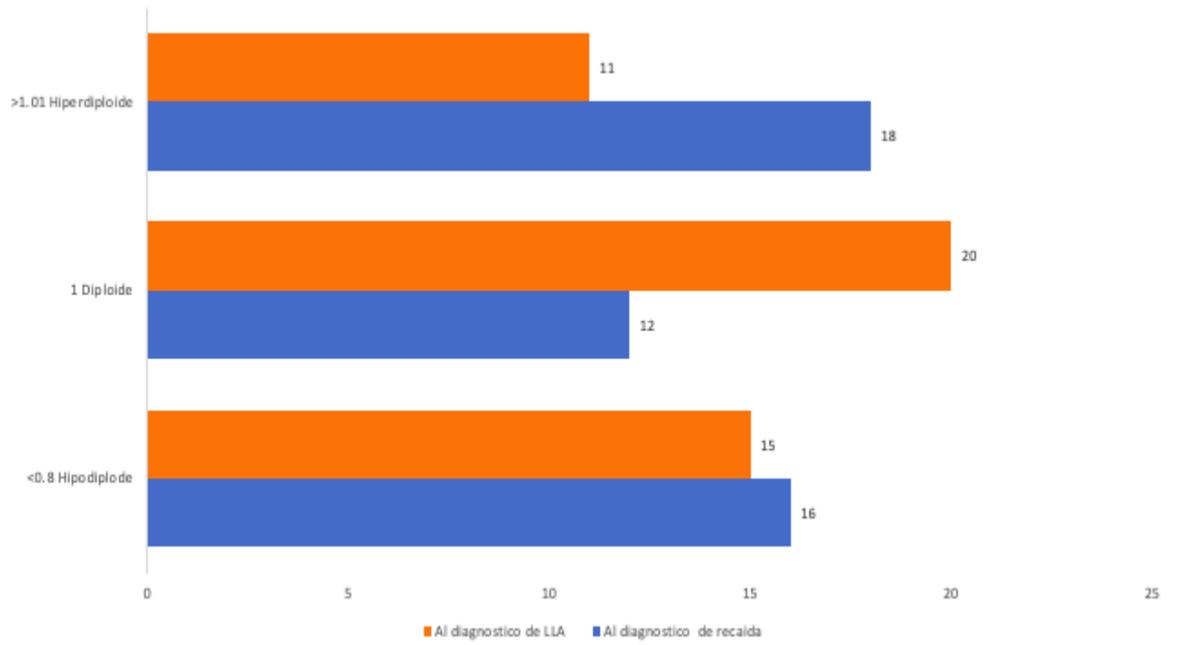
12.8. Proporciones de inmunofenotipo detectados a la recaída de los pacientes reclutados.



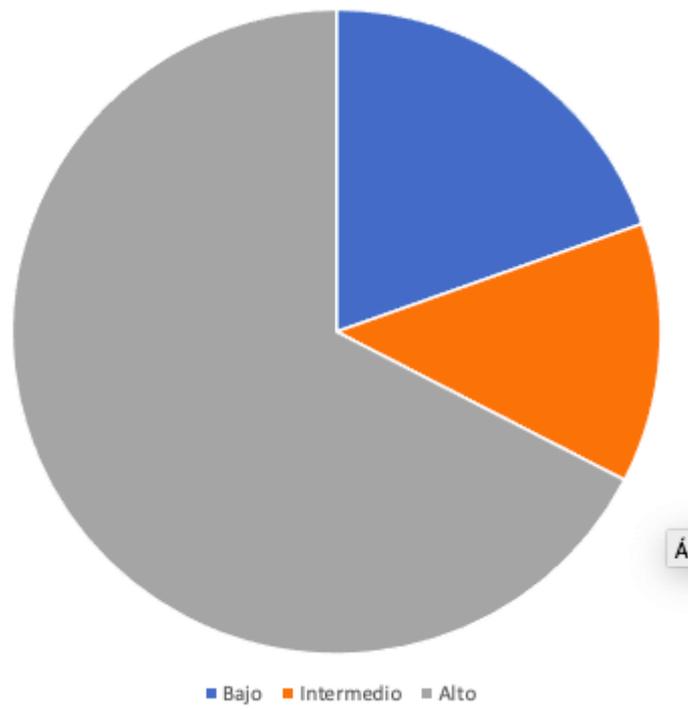
12.9. Proporción de translocaciones observadas a la recaída de los pacientes reclutados.



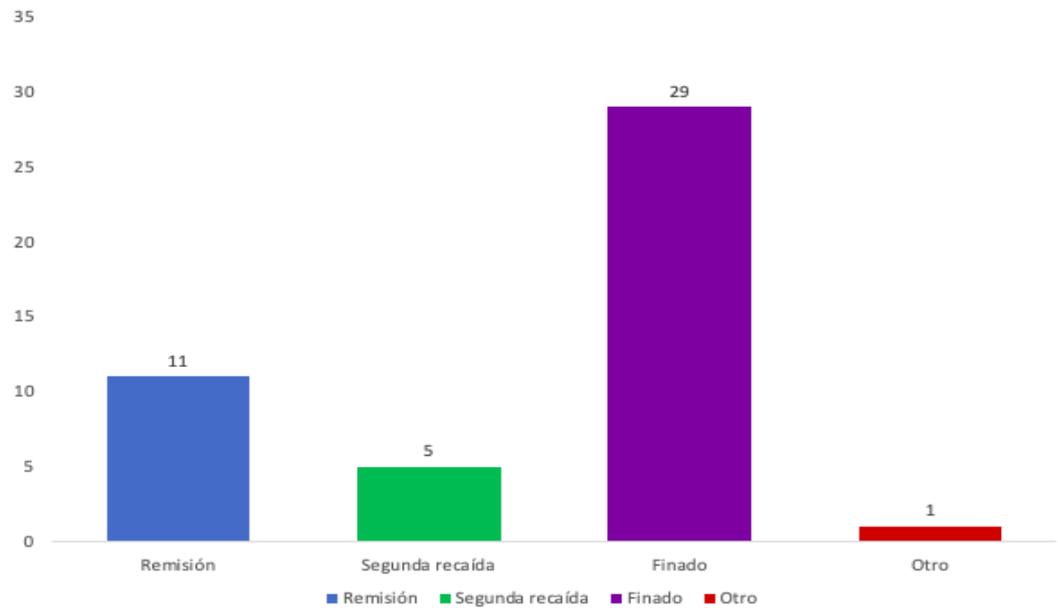
12.10. Comparación al diagnóstico y recaída de las frecuencias de clasificación de casos de acuerdo a la al contenido de ADN



12.11. Proporciones de grupos de tipo de riesgo a la ocurrencia de la recaída.



12.13. Frecuencias de los diferentes tipos de evolución de los pacientes con recaída reclutados, tras un año de seguimiento.





UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS



FACULTAD DE MEDICINA
Coordinación General de Posgrado

Cuernavaca, Morelos a 18 de Abril del 2024.

Dra. Graciela Jiménez Santana
Encargada de Despacho de la
Directora de la Facultad de Medicina
P r e s e n t e:

Estimada Dra. Jiménez, por este conducto me permito informarle que he revisado el trabajo de Tesina “**CARACTERIZACIÓN DE PRIMERAS RECAÍDAS EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA DEL HOSPITAL DEL NIÑO MORELENSE OCURRIDAS DURANTE EL PERIODO DE 2016 AL 2020**”, que para obtener el diploma de Especialidad en Pediatría Medica me proporciono la alumna Tania Daniela Castro Andrew. Le comunico que su contenido es adecuado y suficiente, por lo que de acuerdo al artículo 74 del Reglamento de Posgrado de la UAEM le otorgo:

Dictamen I se aprueba el trabajo de tesina tal como se presenta.

Así mismo, le agradezco la invitación a participar en este programa educativo, reiterando además mi disposición para seguir colaborando en este tipo de actividades. Sin otro particular por el momento, reciba un cordial saludo.

A T E N T A M E N T E

Dra. Gabriela Rosas Salgado



Calle Iztaccíhuatl esq. Leñeros s/n, Col. Los Volcanes Cuernavaca, Mor., Cuernavaca Morelos, México,
CP 62350.
Tel. (777) 329 3476, / jefatura.posgrado.medicina@uaem.mx

UAEM
RECTORÍA
2023-2029



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

Se expide el presente documento firmado electrónicamente de conformidad con el ACUERDO GENERAL PARA LA CONTINUIDAD DEL FUNCIONAMIENTO DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS DURANTE LA EMERGENCIA SANITARIA PROVOCADA POR EL VIRUS SARS-COV2 (COVID-19) emitido el 27 de abril del 2020.

El presente documento cuenta con la firma electrónica UAEM del funcionario universitario competente, amparada por un certificado vigente a la fecha de su elaboración y es válido de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE ESTADO DE MORELOS emitidos el 13 de noviembre del 2019 mediante circular No. 32.

Sello electrónico

GABRIELA ROSAS SALGADO | Fecha:2024-04-22 13:49:22 | FIRMANTE

Ww4xHHMaxgUwsSUpPY67xcQdyjZVib/cBx+/Z+AcKKfbrtdbNnopOH4INu2SOUf+DwrKetsSFkWHP8ZBqaLUu56Ua2GdNKEhgD++53nuU4CYdEXp05y1DW+1Fk1eGR9pWaL3
njlhOpCXtnwb22cj6IEOUA6EezSw5cMS6EcuC4fA4njDiVN8GcnMzaHYekiNxbI8t/m93UsRPTEiRsef0dZ+HltmoT6zOXk+wHQJoD3/UzeydiR4m4UsFm4WLy7tZ9W0bEpFJhG
f/bZFhAjyEXzqQSJ4TwlukghgXnTJuzt0//zluB+iy5gpgGplgd1u/GuSUU2VGQdIYL5bU96NQ==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o
escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



[dRz0CNtft](#)

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/izAmZmhi1PVZxHyW2oBvU6Lx72SYZcH>



UAEM
RECTORÍA
2023-2029



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS



FACULTAD DE MEDICINA
Coordinación General de Posgrado

Cuernavaca, Morelos a 28 de Mayo del 2024.

Dra. Graciela Jiménez Santana
Encargada de Despacho de la
Directora de la Facultad de Medicina
P r e s e n t e:

Estimada Dra. Jiménez, por este conducto me permito informarle que he revisado el trabajo de Tesina “**CARACTERIZACIÓN DE PRIMERAS RECAÍDAS EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA DEL HOSPITAL DEL NIÑO MORELENSE OCURRIDAS DURANTE EL PERIODO DE 2016 AL 2020**”, que para obtener el diploma de Especialidad en Pediatría Medica me proporciono la alumna Tania Daniela Castro Andrew. Le comunico que su contenido es adecuado y suficiente, por lo que de acuerdo al artículo 74 del Reglamento de Posgrado de la UAEM le otorgo:

Dictamen I se aprueba el trabajo de tesina tal como se presenta.

Así mismo, le agradezco la invitación a participar en este programa educativo, reiterando además mi disposición para seguir colaborando en este tipo de actividades. Sin otro particular por el momento, reciba un cordial saludo.

A T E N T A M E N T E

Dra. Nancy Guevara Rubio



Calle Iztaccíhuatl esq. Leñeros s/n, Col. Los Volcanes Cuernavaca, Mor., Cuernavaca Morelos, México,
CP 62350.
Tel. (777) 329 3476, / jefatura.posgrado.medicina@uaem.mx

UAEM
RECTORÍA
2023-2029



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

Se expide el presente documento firmado electrónicamente de conformidad con el ACUERDO GENERAL PARA LA CONTINUIDAD DEL FUNCIONAMIENTO DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS DURANTE LA EMERGENCIA SANITARIA PROVOCADA POR EL VIRUS SARS-COV2 (COVID-19) emitido el 27 de abril del 2020.

El presente documento cuenta con la firma electrónica UAEM del funcionario universitario competente, amparada por un certificado vigente a la fecha de su elaboración y es válido de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE ESTADO DE MORELOS emitidos el 13 de noviembre del 2019 mediante circular No. 32.

Sello electrónico

NANCY GUEVARA RUBIO | Fecha:2024-05-28 11:16:18 | FIRMANTE

wJe6v6oz3WZ/bUUSEK3U1HO5neiz6elcdF6PtmVZEn8jmNPbhpwY/mYTjPtYKD7rVHrNdrsOf7G4EFyrmYQFk1xnVBOvg5pQEKc7PCn0diR7zl9TocZrkzSltKQicb3yJ4DD46VOQ
Cu/T8KtQup4/Bftzx/QGZVhEWjAC0aD/P8yF/mDjtK/mZdNZycEaorch0EGJWP8Bi9TKKz4M7DC3OitTEYUzpsFd+P1klvVDg9jCt5hZpX9Cmnqf5sPL9pWbzOds1Tn9ZL5V1vZ9S
qO2pv01AW5id75G4xRqbdMAVoFyOBe2y4eZMawVY5Hwa4Roiu/c8glqNs2LtZw3wVLbg==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o
escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



[Z6CbsN5qP](#)

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/TIF8p46hNrgwAmtU2Hyn4hahlmR9LAjB>



UAEM
RECTORÍA
2023-2029



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS



FACULTAD DE MEDICINA
Coordinación General de Posgrado

Cuernavaca, Morelos a 29 de Mayo del 2024.

Dra. Graciela Jiménez Santana
Encargada de Despacho de la
Directora de la Facultad de Medicina
P r e s e n t e:

Estimada Dra. Jiménez, por este conducto me permito informarle que he revisado el trabajo de Tesina **“CARACTERIZACIÓN DE PRIMERAS RECAÍDAS EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA DEL HOSPITAL DEL NIÑO MORELENSE OCURRIDAS DURANTE EL PERIODO DE 2016 AL 2020”**, que para obtener el diploma de Especialidad en Pediatría Medica me proporciono la alumna Tania Daniela Castro Andrew. Le comunico que su contenido es adecuado y suficiente, por lo que de acuerdo al artículo 74 del Reglamento de Posgrado de la UAEM le otorgo:

Dictamen I se aprueba el trabajo de tesina tal como se presenta.

Así mismo, le agradezco la invitación a participar en este programa educativo, reiterando además mi disposición para seguir colaborando en este tipo de actividades. Sin otro particular por el momento, reciba un cordial saludo.

A T E N T A M E N T E

Dr. Jorge Arturo Micete León



Calle Iztaccíhuatl esq. Leñeros s/n, Col. Los Volcanes Cuernavaca, Mor., Cuernavaca Morelos, México,
CP 62350.
Tel. (777) 329 3476, / jefatura.posgrado.medicina@uaem.mx

UAEM
RECTORÍA
2023-2029



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

Se expide el presente documento firmado electrónicamente de conformidad con el ACUERDO GENERAL PARA LA CONTINUIDAD DEL FUNCIONAMIENTO DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS DURANTE LA EMERGENCIA SANITARIA PROVOCADA POR EL VIRUS SARS-COV2 (COVID-19) emitido el 27 de abril del 2020.

El presente documento cuenta con la firma electrónica UAEM del funcionario universitario competente, amparada por un certificado vigente a la fecha de su elaboración y es válido de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE ESTADO DE MORELOS emitidos el 13 de noviembre del 2019 mediante circular No. 32.

Sello electrónico

JORGE ARTURO MICETE LEON | Fecha:2024-05-29 15:57:17 | FIRMANTE

eLtivSzx3ri1o31Hsy9j/zWkdobzlr4Gb0BCs0jnbLGLoYMK3AV2sccNBMwgi/LEEU0MUZ/s2Amb2ZhsJQ1W6pW0G6Kd12a1NJR0oUkPxHQ9WbbzudSv45Gohbn06yYkuZHI/AJfUoJssocTvS6UZc1aGcPSS0tPOoQVoHoZBqauXHQ46MMs2vX32ifaUAh7Is4TTcQEKYInEJJ7fZHbtq3lysGCkp7XALhEXtY7MesLHaULurPK2OrbnRHfHQ3Mg1h1ue3aM0m2QKpsOcfNhHZvBI1q4Xms4XPo8LhfUXli/zGaoko2Q3L6xiUfmiPs7DWSiyWKaShVy7S6aLUeZg==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



V7jAQtlZw

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/Ss3mbrbhAejubSJPZOWHe1TgWOWfY1Pp>



UAEM
RECTORÍA
2023-2029



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS



FACULTAD DE MEDICINA
Coordinación General de Posgrado

Cuernavaca, Morelos a 28 de Mayo del 2024.

Dra. Graciela Jiménez Santana
Encargada de Despacho de la
Directora de la Facultad de Medicina
P r e s e n t e:

Estimada Dra. Jiménez, por este conducto me permito informarle que he revisado el trabajo de Tesina “**CARACTERIZACIÓN DE PRIMERAS RECAÍDAS EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA DEL HOSPITAL DEL NIÑO MORELENSE OCURRIDAS DURANTE EL PERIODO DE 2016 AL 2020**”, que para obtener el diploma de Especialidad en Pediatría Medica me proporciono la alumna Tania Daniela Castro Andrew. Le comunico que su contenido es adecuado y suficiente, por lo que de acuerdo al artículo 74 del Reglamento de Posgrado de la UAEM le otorgo:

Dictamen I se aprueba el trabajo de tesina tal como se presenta.

Así mismo, le agradezco la invitación a participar en este programa educativo, reiterando además mi disposición para seguir colaborando en este tipo de actividades. Sin otro particular por el momento, reciba un cordial saludo.

A T E N T A M E N T E

Dr. Fernando Roger Esquivel Guadarrama



Calle Iztaccíhuatl esq. Leñeros s/n, Col. Los Volcanes Cuernavaca, Mor., Cuernavaca Morelos, México,
CP 62350.
Tel. (777) 329 3476, / jefatura.posgrado.medicina@uaem.mx

UAEM
RECTORÍA
2023-2029



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

Se expide el presente documento firmado electrónicamente de conformidad con el ACUERDO GENERAL PARA LA CONTINUIDAD DEL FUNCIONAMIENTO DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS DURANTE LA EMERGENCIA SANITARIA PROVOCADA POR EL VIRUS SARS-COV2 (COVID-19) emitido el 27 de abril del 2020.

El presente documento cuenta con la firma electrónica UAEM del funcionario universitario competente, amparada por un certificado vigente a la fecha de su elaboración y es válido de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE ESTADO DE MORELOS emitidos el 13 de noviembre del 2019 mediante circular No. 32.

Sello electrónico

FERNANDO ROGER ESQUIVEL GUADARRAMA | Fecha:2024-05-28 15:05:51 | FIRMANTE

aC21PYOBXcXylsj7Qoxk8jcu/diOPA0mJKJvjekA006gTT6TysDPCCJx8ZiGoxn9Te/vL8HfH8bY8NpFf4inOxoo70Vce9Mgx/H3WdUDSf2izPp6CJdzava4CY+jrSa3MQtWluxeKGrC
klYBEJQAMfmNwTvlzLqX9b+PK6sewZwuVYvI6gsEP3FH9Jh8u7D2QfsDLZZRBFdpJ87gpvkq/Il2pwEMTOvfG5a08oy4YeFlvxJ8EF9dYJF6m1wZVZoFSlpIndXG17jDE+4UqUEg
4xS/W9JxrrzDX8XUNxw4GkzDn8CaG6OHmz+end8oPeBwkODxLI4Vng1hwVtgcktDwww==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o
escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



[L2dyEOPtx](#)

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/giJwEpPdbdQZQUyvH8zN6zJj7NUBtuRs>



UAEM
RECTORÍA
2023-2029