



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE
HIDALGO**

INSTITUTO DE CIENCIAS DE LA SALUD

ÁREA ACADÉMICA DE MEDICINA

HOSPITAL DEL NIÑO DIF HIDALGO

TEMA:

**“FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A RECAÍDAS EN PACIENTES CON
DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA TRATADOS EN EL
HOSPITAL DEL NIÑO DIF HIDALGO EN EL PERIODO 2011-2016”**

Que presenta:

Dra. Cristina Romero Luna

Para obtener el título de:

MÉDICO PEDIATRA

Dr. Arturo Orozco Fabre

Coordinador de Enseñanza e Investigación del Hospital del Niño DIF Hidalgo

Dra. Mónica Langarica Bulos Oncóloga Pediatra

Asesor Clínico

Dr. Alberto Vizueth Martínez

Jefe del área de investigación del Hospital del Niño DIF Hidalgo

Asesor de Tesis Metodológico

Pachuca de Soto, Hidalgo; febrero 2018



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO

Instituto de Ciencias de la Salud

Área Académica de Medicina

Hospital del Niño DIF Hidalgo

TEMA:

“FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A RECAÍDAS EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA TRATADOS EN EL HOSPITAL DEL NIÑO DIF HIDALGO EN EL PERIODO 2011-2016”

Que presenta:

Dra. Cristina Romero Luna

Para obtener el título de:

MÉDICO PEDIATRA

Dr. Arturo Orozco Fabre

Coordinador de Enseñanza e Investigación del Hospital del Niño DIF Hidalgo

Dra. Mónica Langarica Bulos Oncóloga Pediatra

Asesor Clínico

Dr. Alberto Vizueth Martínez

Jefe del área de investigación del Hospital del Niño DIF Hidalgo

Asesor de Tesis Metodológico

Pachuca de Soto, Hidalgo; enero 2018



De acuerdo con el artículo 77 del Reglamento General de Estudios de Posgrado vigente, el jurado de examen recepcional designado, autoriza para su impresión la tesis titulada.

“FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A RECAÍDAS EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA TRATADOS EN EL HOSPITAL DEL NIÑO DIF HIDALGO EN EL PERIODO 2011-2016”

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA MÉDICA QUE SUSTENTA LA MÉDICO CIRUJANO:

CRISTINA ROMERO LUNA

PACHUCA DE SOTO HIDALGO, ENERO 2018

POR LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO

M.C. ESP. ADRIÁN MOYA ESCALERA
DIRECTOR DEL INSTITUTO DE CIENCIAS
DE LA SALUD DE LA UAEH

M.C. ESP. LUIS CARLOS ROMERO QUEZADA
JEFE DEL ÁREA ACADÉMICA DE MEDICINA

M.C. ESP. DULCE CAROLINA GONZÁLEZ CARRERA
COORDINADOR DE ESPECIALIDADES MÉDICAS

DR. JOSE LUIS IMBERT PALAFOX
PROFESOR INVESTIGADOR DE TIEMPO COMPLETO
DOCTORADO EN CIENCIAS MICROBIOLÓGICAS

DR. MARCO ANTONIO BECERRIL FLORES
PROFESOR INVESTIGADOR DE TIEMPO COMPLETO
EN MICROBIOLOGÍA Y PARASITOLOGÍA

POR EL HOSPITAL DEL NIÑO DIF HIDALGO

M.C.ESP GEORGINA ROMO HERNÁNDEZ
DIRECTORA DEL HOSPITAL DEL NIÑO DIF HIDALGO

M.C.ESP. ARTURO OROZCO FABRE
COORDINADOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
DEL HOSPITAL DEL NIÑO DIF HIDALGO

M.C.ESP ALICIA HERNÁNDEZ JIMÉNEZ
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA
PROFESORA TITULAR DE LA ESPECIALIDAD DE PEDIATRÍA

M.C.ESP MONICA LANGARICA BULOS
ONCOLOGA PEDIATRA
ASESOR CLINICO DE TESIS

DR. ALBERTO VIZUETH MARTÍNEZ
MAESTRO EN ADMINISTRACIÓN DE LOS SERVICIOS DE SALUD
ASESOR METODOLÓGICO



ÍNDICE

I.	RESUMEN.....	5
II.	MARCO	
	TEORICO.....	6
	INTRODUCCION.....	6
	LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA	
	a) EPIDEMIOLOGIA.....	8
	b) FISIOPATOLOGIA.....	10
	c) CLASIFICACION.....	11
	d) FACTORES PRONOSTICOS Y	
	CLINICOS.....	12
	e) RECAIDAS.....	16
III.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	19
IV.	JUSTIFICACION.....	20
V.	OBJETIVOS.....	22
VI.	METODOLOGIA.....	23
	DEFINICION DE VARIABLES.....	24
	CRITERIOS DE INCLUSION/EXCLUSION.....	28
VII.	PROCEDIMIENTO.....	29
VIII.	CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	30
IX.	RESULTADOS.....	31
X.	DISCUSIÓN.....	55
XI.	CONCLUSIONES.....	57
XII.	BIBLIOGRAFÍA.....	59
XIII.	ANEXOS	61



RESUMEN

Introducción. El cáncer es la segunda causa de muerte en la edad pediátrica, la leucemia linfoblástica (LLA) el tipo más común. Se ha logrado una mayor tasa de sobrevida y menor índice de recaídas a nivel mundial. Identificar los factores que influyen en la presencia de recaídas permite establecer medidas terapéuticas tempranas y disminuir índices de morbimortalidad asociados y costos del tratamiento.

Objetivo. Identificar factores de riesgo asociados a recaídas en pacientes con diagnóstico de LLA en el Hospital del Niño DIF Hidalgo. **Material y métodos.** Se diseñó un estudio de casos en el cual se incluyeron 194 pacientes con diagnóstico de LLA tratados en este hospital en búsqueda de factores de riesgo ya conocidos para recaídas. Se realizó un análisis de los datos y de los factores de riesgo predominantes en este grupo. **Resultados.** El 27.8% presentó recaída (n=55). La recaída temprana aislada a médula ósea fue la más frecuente en un 43.6%. El 38.1% presentó índice de DNA bajo. La estirpe T y la traslocación (9,22) presentaron mayores porcentajes de desenlace fatal. Más del 80% de los pacientes recaídos mostraron respuestas favorables al tratamiento. **Conclusiones.** La edad y cuenta leucocitaria continúan siendo los factores de riesgo más importantes para recaídas. La hipodiploidía como único factor de riesgo se asoció a mayor porcentaje de fallecimientos por uso de protocolos de menor intensidad. La traslocación (9,22) se asocia a peores pronósticos. La valoración de la respuesta temprana al tratamiento mediante métodos convencionales no muestra un impacto positivo en el pronóstico, por lo que la medición de EMR debe implementarse. **Palabras claves:** factores de riesgo, recaídas, leucemia linfoblástica aguda, translocaciones, enfermedad mínima residual, Hospital del Niño DIF, Hidalgo.



MARCO TEÓRICO

INTRODUCCIÓN

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), el cáncer es la segunda causa de muerte a nivel mundial en niños entre 6 y 12 años; solo superada por los accidentes.

La OMS en su Reporte de Cáncer del año 2008, refiere que para la población infantil en las regiones de Europa, Norte América, y otras regiones desarrolladas las tasas de incidencia se encuentran alrededor de 140 por cada millón de habitantes. A nivel mundial, se estiman aproximadamente unos 160,000 nuevos casos y 90,000 muertes en menores de 15 años de edad cada año.¹

El cáncer en la infancia y en la adolescencia, es una prioridad en la salud pública de México, ya que representa la principal causa de muerte por enfermedad entre 5 y 14 años de edad, cobrando más de 2000 vidas anualmente. Los tipos que destacan en nuestra población tenemos principalmente a las leucemias (52%); linfomas (10%) y los tumores del sistema nervioso central (10%). La razón de incidencia de casos de cáncer es de 9 casos por 100 mil habitantes menores de 18 años. La tasa de incidencia más alta fue de 51,9 entre 0 y 4 años y los niños fueron el grupo predominante para todos tipos de cáncer.²

El Programa Sectorial de Salud (PROSESA) 2013-2018, establece una línea de acción para fortalecer la detección temprana y referencia oportuna de pacientes oncológicos menores de 18 años, ya que el 75% de los casos de cáncer en el país, se detectan en etapas avanzadas de la enfermedad, lo que reduce la posibilidad de sobrevivir e incrementa tiempos y costos de atención. En México, la supervivencia global a 5 años en todos los tipos de cáncer en menores de edad es



del 65%, muy por debajo de estándares en países desarrollados, en donde se alcanzan porcentajes hasta del 80%.²

El cáncer tiene un gran impacto en la salud y constituye uno de los mayores problemas en la salud pública a nivel mundial. De acuerdo con estudios internacionales; las tasas de cáncer son menores en los pacientes en edad pediátrica en comparación a adultos; sin embargo; tiene un impacto aún mayor ya que, de no ser diagnosticado de manera temprana y de no recibir un manejo adecuado, es responsable de un mayor número de años de vida potencialmente perdidos; lo que tiene impacto en los distintos ámbitos económicos y sociales a nivel internacional. Es por eso que en nuestro país se ha intentado la cobertura de padecimientos de ésta índole. El Sistema Nacional de Salud atiende aproximadamente a 50% de la población nacional en las instituciones de la Secretaría de Salud mediante financiamiento del tratamiento proveniente del Fondo de Protección contra Gastos Catastróficos del Sistema de Protección Social en Salud. El IMSS atiende alrededor del 30% de la población nacional; el ISSSTE ofrece el servicio médico al 11% de la población; el 8% restante a cargo de PEMEX, SEDENA y SEMAR.³

En 2006 se autorizó el financiamiento para trasplante de médula ósea y de los 10 cánceres de la infancia y la adolescencia más frecuentes, y en 2008 se incluyeron en la cobertura a todos los cánceres en menores de 18 años. En 2014 se formalizó específicamente el Programa de Cáncer en la Infancia y Adolescencia, con el fin de implementar políticas dirigidas a incrementar la sobrevivencia, disminuir la mortalidad y mejorar la calidad de vida de los pacientes y sus familiares, limitar los daños causados por la enfermedad y su tratamiento, y optimizar los recursos de



gastos catastróficos. También durante 2014, el Seguro Popular destinó más de 460 millones de pesos para la atención de casi 3,000 pacientes.⁴

El cáncer en la edad pediátrica no solo genera costos relacionados con hospitalización para abordaje diagnóstico o el tratamiento a base de quimioterapia, sino que hay que considerar las complicaciones secundarias al uso de la quimioterapia, comorbilidades asociadas, segundas neoplasias, etc. Las recaídas continúan siendo la principal razón de la falla al tratamiento en pacientes pediátricos. A pesar de las mejoras en las terapias de primera línea, trasplante de células madre hematopoyéticas y cuidados de sostén, todavía existe un pequeño grupo que fracasa al tratamiento, especialmente en el grupo de pacientes con leucemia linfoblástica aguda. La sobrevida posterior a la recaída en estos pacientes es relativamente pobre, especialmente en recaídas catalogadas como de alto riesgo. De acuerdo con un estudio en países nórdicos, la tasa de recaídas en las últimas dos décadas, ha disminuido en comparación de años previos, de un 30-40% a un 15-20% y la sobrevida de éstos pacientes ha incrementado hasta un 40-70% (dependiendo de la cantidad de años de seguimiento y los grupos de riesgo involucrados).⁵

En nuestro país no se cuenta aún con una base de datos de acceso nacional que nos proporcione un panorama general del porcentaje de pacientes que presentan recaídas durante el tratamiento médico, ya que si bien se ha ido incrementando el porcentaje de pacientes que sobrevive a este padecimiento, existe aún un pequeño número de pacientes en los que falla el tratamiento. Para estos pacientes, son necesarias nuevas estrategias que nos permitan conocer y seleccionar aún mejor a los pacientes con mayor riesgo de recaída. .



LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es una enfermedad maligna que se caracteriza por la proliferación descontrolada y anormal de células linfoides inmaduras, que invaden a médula ósea e impiden la hematopoyesis normal.⁶

- EPIDEMIOLOGIA

Las leucemias representan el 41% del cáncer en pediatría, seguido en el 11% por linfomas, 8% tumores del sistema nervioso central, 6% tumores de células germinales, 5% tumores óseos, 4% sarcomas, entre otros. ² La leucemia linfoblástica aguda (LLA), comprende el 75-80% de los pacientes con leucemia en la edad pediátrica; el otro 15-25% lo ocupan las leucemias mieloides. El pico de incidencia máximo se establece entre los 2 y 5 años de edad. En cuanto al sexo, predomina ligeramente en los varones, sobre todo en la edad puberal. Las diferencias geográficas son notables en esta patología: mientras que en países menos desarrollados como el Norte de África y Oriente Medio, predominan los linfomas y LLA de estirpe T; en países industrializados, la LLA de estirpe B es la más frecuente. ⁷

De acuerdo a estadísticas nacionales, la sobrevida a cinco años en leucemias por categorías de riesgo; fue de 64.8%; 47% y 36.3% de riesgo habitual, alto y muy alto, respectivamente. Los estados con más casos registrados en el RCNA (Registro de Cáncer en Niños y Adolescentes) hasta el año 2012 son: Veracruz (538), Jalisco (533) y Michoacán (399). En el estado de Hidalgo entre 2008-2014; se reportaron 528 casos de cáncer en menores de 18 años de edad, de éstos, el 57.4% corresponden a leucemias.



En nuestro Hospital; en un periodo comprendido del 2008 al 2012; contamos con 209 nuevos casos de cáncer; ocupando el primer lugar las leucemias (55%); seguido de los linfomas (7%); el tercer lugar lo comparten los tumores del sistema nervioso central y los tumores óseos (8%).²

Son conocidos factores predisponentes para desarrollar LLA como síndromes genéticos (Síndrome de Down, Síndrome de Bloom, Ataxia telangiectasia), exposición a benceno, alquilantes o inhibidores de topoisomerasa II (fármacos empleados para el tratamiento de distintos tumores), radiación ionizante, entre otros que no han sido en su totalidad comprobados.⁶

- FISIOPATOLOGÍA

La leucemia es la consecuencia de la transformación maligna de una célula progenitora linfoide inmadura que tiene la capacidad de expandirse y formar un clon de células progenitoras idénticas bloqueadas en un punto de su diferenciación. Como en toda enfermedad neoplásica, la secuencia de acontecimientos que derivan en la transformación maligna de una célula es multifactorial. En el caso de la LLA, estos eventos ocurren durante el desarrollo de una estirpe linfoide. Estos precursores tienen alta tasa de proliferación y de reordenamientos genéticos, características que favorecen la aparición de mutaciones espontáneas y otras alteraciones citogenéticas que facilitan esta transformación maligna.

En más del 75% de casos de LLA, pueden detectarse anomalías genéticas primarias. Los estudios de Mullinghan han detectado una media de 6 alteraciones en las copias de ADN en los casos de LLA en pediatría.



Los factores genéticos tienen un papel cada vez más importante en la etiología de las LLA. Esta afirmación se basa en: 1) existe estrecha asociación de LLA y translocaciones cromosómicas, 2) la frecuencia de leucemia aguda es mayor en familiares de pacientes con LA y 3) determinadas enfermedades genéticas cursan con mayor incidencia de LA (nuevamente Síndrome de Down, Klinefelter, Neurofibromatosis, Bloom, Fanconi etc.).⁷

- CLASIFICACIÓN

-Morfológica. La clasificación más antigua y más aceptada universalmente es la realizada por el grupo Franco-Americano-Británico (FAB), pese a la aceptación ya casi se encuentra en desuso. Se clasifican en L1, L2, L3.⁷

-Inmunobiológica. La aparición de anticuerpos monoclonales y las mejoras que se han realizado en técnicas de citometría de flujo y de reacción en cadena de la polimerasa, han permitido clasificar a las LLA de acuerdo al estadio madurativo de sus linfoblastos. Esta clasificación es la más utilizada en la actualidad y tiene implicaciones pronósticas y para el tratamiento.⁷ El inmunofenotipo permite establecer con certeza si se trata de una leucemia aguda, aproximadamente el 70% es de tipo B, 25% de células T y 5% son de células B madura (Burkitt).⁶

-Citogenética. Los avances de técnicas y conocimientos en la biología molecular han permitido identificar casi el 100% de las anomalías citogenéticas de las células leucémicas. Éstas pueden afectar al número total de cromosomas o su estructura. Se ha comprobado que la hiperdiploidía (aumento del número de cromosomas >51 ó índice DNA >1.16) en los linfoblastos es un factor de buen pronóstico. Sabemos que es debido a que las células leucémicas hiperdiploides tienen mayor predisposición a la apoptosis, porque son capaces de acumular



mayor concentración de metabolitos activos del metotrexate (MTX) y, por ello, son más sensibles a este fármaco. De todas las anomalías cromosómicas estructurales, las translocaciones son las más frecuentes.⁷ Existen algunas como la translocación (12,21) que confieren buen pronóstico, en cambio otras como (9,22), (1,19) y (4,11) se relacionan con un pronóstico mucho menos favorable.⁹

- FACTORES PRONÓSTICOS Y CLÍNICOS EN PACIENTES CON LLA

Las tasas de curación en niños afectados de leucemia linfoblástica aguda, han aumentado en los últimos años hasta el 80%, aproximadamente. Esto ha sido gracias a la mejoría en el diagnóstico, a la identificación de factores pronósticos y al uso de tratamientos adaptados al grupo de riesgo de cada paciente. Todos los protocolos de tratamiento constan de inducción a la remisión, consolidación, profilaxis sobre el sistema nervioso central y mantenimiento. La respuesta a la inducción a la remisión es uno de los factores pronóstico más importantes. Actualmente se consigue la remisión citológica en más del 95% de los niños afectados de LLA. Se considera como tal la presencia de menos del 5% de células blásticas en médula ósea al término de dicha fase. Un porcentaje aún importante de éstos niños recaerá posteriormente.⁸

Los niños generalmente se dividen en grupos de riesgo (riesgo estándar, alto riesgo y muy alto riesgo), con un tratamiento más intenso en el grupo de mayor riesgo. Generalmente, los pacientes que se catalogan como de riesgo habitual, tienen mejor pronóstico.⁹

El orden relativo de importancia y la interrelación de las variables dependen a menudo del tratamiento y es necesario un análisis multifactorial para determinar qué factores operan independientemente como variables pronósticas. Si bien



todos se consideran factores pronósticos, en la literatura universal solo algunos se utilizan para determinar en qué grupo de riesgo debe catalogarse al paciente (como la edad y la cuenta leucocitaria al diagnóstico).⁹ Las mejoras en la terapéutica empleada pueden disminuir o abolir la importancia de cualquiera de estos factores pronósticos. Se pueden agrupar en tres categorías:

- Características del paciente

-Edad. Pacientes de alto riesgo aquellos menores de 1 año y mayores de 10 años.

La respuesta al tratamiento, sobrevida libre de enfermedad (SLE) es mejor en los pacientes con edades entre 1 a 9 años de edad que en el resto.

-Cuenta leucocitaria. Se considera de alto riesgo (AR) aquellos pacientes con más de 50 mil leucocitos al momento del diagnóstico.

-Infiltración primaria al diagnóstico. El compromiso de sitios como sistema nervioso central (SNC) y testículo, denominados “sitios santuario”, continúa siendo un factor pronóstico al momento de la estadificación de riesgo. Solamente un 2% tendrán infiltración testicular, siendo más común en la estirpe de células T.

-Sexo. El sexo no es factor determinante. Si bien es más común en el sexo masculino y presentan menores porcentajes de SLE, no son datos lo suficientemente significativos para integrarlos como factor de riesgo. En una revisión realizada por el Hospital Infantil de México “Federico Gómez” en el 2014 sobre los factores de riesgo asociados a la SLE a 5 años en países desarrollados, encontraron diferencias en 2-3% entre ambos sexos, con incremento gradual de la sobrevida en ambos pacientes a lo largo de los años.⁹



- Características de las células al diagnóstico

-Morfología. La clasificación FAB es de utilidad, pero se encuentra en desuso ante los nuevos avances en otros métodos citogenéticos.

-Inmunofenotipo. Células de estirpe T se considera de alto riesgo, por alto riesgo de infiltración a sitios santuario.

-Citogenética. La hipodiploidía, translocaciones como (9,22), (1,19), y (4,11) se relacionan con desenlaces menos favorables. La traslocación más comúnmente descrita es la traslocación (12, 21) hasta en un 25% de las LLA preB. Se asocia a afección del gen TEL-AML y presentan marcada sensibilidad a la L-Asparaginasa por lo que se relaciona con mejor pronóstico.

En frecuencia, le sigue la traslocación (1, 19) con un 5-6% de las LLA, se asocia a cuentas leucocitarias mayores a 50 mil por lo que ameritan manejo intensivo. La traslocación (9,22) representa del 3-5% de las LLA, tiene afección al gen BCR-ABL, se asocian a hiperleucocitosis y a mayores de 10 años de edad. Actualmente cuenta con terapia específica a base de inhibidores de la tirocin-kinasa, por lo que ha dejado de ser una indicación de trasplante de progenitores hematopoyéticos en primera remisión.⁷

- Respuesta inicial al tratamiento

-Respuesta a ventana esteroidea (VE). Los pacientes con reducción de blastos en sangre periférica menos de 1000/ul después de dicho periodo de ventana (7 días con Prednisona/Dexametasona) y una dosis de metotrexate vía intratecal, tienen mejor pronóstico. Una mala respuesta a la VE se encuentra descrita en alrededor del 10% de los pacientes.



-Respuesta a la inducción a la remisión (IR). Los pacientes con células leucémicas circulantes después de 7-10 días de iniciada la quimioterapia multifarmacológica tienen mayor riesgo de recaídas que aquellos que eliminan blastos de sangre periférica en dicho lapso de tiempo. La Guía de Práctica Clínica mexicana sugiere la toma de aspirado de médula ósea (AMO) al día 14 para valorar dicha respuesta⁶

-Falla a la inducción a la remisión (IR). La mayoría de los pacientes logran la remisión morfológica completa tras el fin de la inducción a la remisión. La presencia de más de 5% de blastos al final de la IR se observa en un 5% de los pacientes. Aquellos con precursores de células T, preB con cuenta leucocitaria alta al diagnóstico o pacientes con traslocación (9,22) tienen mayor riesgo de falla a la IR, aunque con el descubrimiento de terapias dirigidas a esta traslocación, el pronóstico de los pacientes con Cromosoma Philadelphia positivo ha mejorado.⁷

-Enfermedad mínima residual (EMR). A pesar de la tasa tan alta de pacientes que alcanzan remisión citológica al final de la inducción a la remisión, un gran porcentaje presenta recaídas. Esto quiere decir que algunas células leucémicas han sido resistentes al tratamiento administrado, persisten en pequeñas cantidades en la médula ósea y no son identificables a microscopía óptica. A éstas células se les llama *enfermedad mínima residual (EMR)*.⁸ Actualmente, el factor pronóstico más importante de las LLA es la respuesta precoz al tratamiento cuantificado por EMR. Dicha respuesta, refleja las características genéticas de los linfoblastos, características farmacodinámicas y farmacogenéticas del paciente, así como el efecto de la quimioterapia sobre las células. Generalmente, se



recomienda su medición al término de la inducción a la remisión, ya que es un factor pronóstico independiente de recaída.¹⁰

La citometría de flujo ofrece una detección de la EMR fácilmente aplicable a la práctica clínica por su rapidez y fácil metodología. Se basa en estudios multiparamétricos con el uso de tres o cuatro fluorocromos a la vez que permiten una la detección en el momento del diagnóstico de diferentes inmunofenotipos infrecuentes en la población linfocitaria normal. La detección precoz de la EMR identifica a los pacientes en riesgo de recaída que puedan beneficiarse de una intensificación precoz del tratamiento, y por otro lado, puede evitar efectos secundarios en niños de bajo riesgo que no necesitan tratamientos tan agresivos.⁸ Alrededor del 70% con EMR >0.01% recae, comparado con el 28% de pacientes con EMR <0.01%.¹⁰

RECAÍDAS¹⁰

Los bastos en las recaídas son más quimiorresistentes en comparación a los blastos de la enfermedad inicial, lo cual probablemente es resultado de subclonas resistentes presentes al diagnóstico o que se desarrollan durante el tratamiento inicial adquiriendo lesiones genómicas secundarios a drifts fenotípicos y citogenéticos. Solo el 6% no comparten alteraciones genómicas con las células leucémicas iniciales, sugiriendo leucemias secundarias.

-Estadificación de riesgo en primer recaída. Pruebas clínicas, de laboratorio y test moleculares, son coadyuvantes en la estratificación de riesgo inicial, pero muy pocos se aplican al momento del diagnóstico de recaída: el tiempo de recaída (el de mayor importancia y valor pronóstico), sitio de recaída y el inmunofenotipo.



De acuerdo al grupo COG (Cancer Oncology Group), una recaída temprana se define a aquella que ocurre en los primeros 36 meses del diagnóstico, pero algunos otros grupos como BFM (Berlin-Frankfurt-Münster Group) la define como aquella que ocurre en los primeros 6 meses tras terminar el tratamiento, recaídas muy tempranas aquellas en los primeros 18 meses del diagnóstico inicial.

El comportamiento clínico de una recaída temprana es agresivo. Menos de un tercio de éstos pacientes logran la sobrevida. Sin embargo, hasta el 50% de los pacientes con recaída tardía sobreviven. Una recaída aislada a médula ósea indica peor pronóstico que aquella que combina médula ósea y algún otro sitio extramedular, la cual es peor que si se encuentra recaída aislada extramedular (SLE a 5 años de 24%, 39% y 59% respectivamente). El índice de recaída a nivel mundial, es de aproximadamente 10-20%, en su mayoría siendo recaídas tardías. Un gran número de paciente con LLA de células T recaen de manera temprana, por lo que una recaída en estos pacientes se asocia a mal pronóstico con SLE del 7-23%.

En base al grupo de tratamiento, tiempo de recaída y tipo, inmunofenotipo y EMR, se realiza dicha estadificación. El grupo BFM lo divide en 4 grupos (S1-S4), COG en riesgo bajo, intermedio y alto riesgo, y St Jude's en bajo y alto riesgo.

-Recaída aislada extramedular. Con los tratamientos actuales que incluyen fármacos con mejor penetración a sitios santuarios como SNC y testículos, las recaídas a estos sitios es menos común.

La incidencia de recaída aislada a SNC varía del 0.6 al 5%. Sin embargo, las recaídas a sitios santuario rara vez son aisladas y estos pacientes necesitan quimioterapia sistémica. El tiempo de recaída es de importancia para pronóstico,



alcanzando porcentajes de SLE del 43%, 68% y 78% en recaídas temprana, intermedia y tardía a nivel de SNC.

La recaída a testículo es el segundo sitio de frecuencia en las recaídas extramedulares en niños con LLA. La recaída temprana y el compromiso bilateral son factores de riesgo adversos. Debe manejarse con quimioterapia sistémica además del manejo local, justo como en la recaída aislada a SNC. ⁵

-Segundas y subsecuentes recaídas. Las posibilidades de remisión y curación se reducen con cada recaída. Pacientes con múltiples recaídas tiene mayor riesgo de secuelas y toxicidad asociada con el inicio intensivo de quimioterapia. Las tasas de remisiones completas tras la segunda y tercera recaída disminuyen hasta un 44% y 27% respectivamente, con SLE del 27% y 15%. En cuanto a las toxicidades por tratamiento en estas etapas, se mantienen en primer lugar las infecciosas, hepatotoxicidad y cardiotoxicidad. ¹⁰



PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Con los avances en el tratamiento de la LLA en las últimas décadas, se ha logrado un incremento en la tasa de sobrevida con disminución en los índices de recaída. El índice de recaída a nivel mundial, es de aproximadamente 10-20%, en su mayoría siendo recaídas tardías.⁹

En la estadística nacional, la sobrevida a cinco años en leucemias por categorías de riesgo; fue de 64.8%; 47% y 36.3% para las leucemias de riesgo habitual, alto y muy alto, respectivamente.²

Sin embargo, no contamos con estadística clara que identifique o enumere las causas de falla al tratamiento en pacientes con diagnóstico de LLA. De contar con dichos datos, podríamos identificar el porcentaje de falla terapéutica y determinar si las recaídas son la causa, así como los factores de mayor peso en la población de nuestro estado asociados a recaídas y de esta manera, brindar tratamientos oportunos en base a nuestra población.

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

¿Cuáles son los factores de riesgo asociados a recaídas en pacientes con diagnóstico de Leucemia linfoblástica aguda tratados en el Hospital del Niño DIF Hidalgo, en el periodo comprendido entre 2011 y 2016?



JUSTIFICACION

-Científica y Académica

La leucemia linfoblástica aguda es la forma más frecuente de presentación del cáncer en la edad pediátrica, sin embargo, dentro del diagnóstico una parte importante que nos otorga pronóstico son los múltiples factores que de acuerdo a la literatura mundial, nos permiten identificar a aquellos pacientes con riesgo de recaídas y por ende, incremento de morbimortalidad. Con escasa información a nivel nacional, identificar de manera concreta estos factores en la población hidalguense, nos ayudaría a disminuir las tasas tan elevadas de mortalidad en nuestro estado marcando un precedente para el desarrollo de una base de datos a nivel nacional.

-Administrativas

El costo del tratamiento de un paciente es elevado. Si bien el Seguro Popular mediante el Fondo de Protección contra Gastos Catastróficos ha intentado la cobertura de estos padecimientos, únicamente se atiende alrededor del 50% de la población infantil con cáncer, el resto se encuentra distribuido entre otras instituciones de salud. En 2006 se autorizó el financiamiento del trasplante de médula ósea y de los 10 cánceres de la infancia y la adolescencia más frecuentes, y en 2008 se incluyeron en la cobertura a todos los cánceres en menores de 18 años. En 2014 se formalizó específicamente el Programa de Cáncer en la Infancia y Adolescencia, con el fin de implementar políticas dirigidas a incrementar la sobrevivencia, disminuir la mortalidad y mejorar la calidad de vida de los pacientes y sus familiares, limitar los daños causados por la enfermedad y su tratamiento, y optimizar los recursos de gastos catastróficos. También durante 2014, el Seguro



Popular destinó más de 460 millones de pesos para la atención de casi 3,000 pacientes. Sin embargo, a pesar de dichos apoyos económicos que han permitido que los estudios de citogenética se encuentren disponibles para el diagnóstico de nuestros pacientes, estudios como la EMR que son indispensables en la estadificación de riesgo y por ende en la sobrevida, aún se encuentran fuera de la plantilla del Seguro Popular.

Al identificar factores de riesgo relacionados con las recaídas, podríamos brindar de una herramienta clínica, de bajo costo, con base en nuestra población, que nos permita identificar al paciente con mayor riesgo de recaída y así brindarle un tratamiento eficaz oportuno, lo que disminuye costos del tratamiento a largo plazo y mejora la sobrevida libre de enfermedad.



OBJETIVOS

Objetivo General

Analizar los factores de riesgo asociados a recaídas en pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda tratados en el Hospital Niño DIF Hidalgo en el periodo comprendido del 2011-2016

Objetivos específicos

1. Identificar otros factores de riesgo (además de la edad y cuenta leucocitaria) altamente asociados a recaídas en pacientes diagnosticados con leucemia linfoblástica en el estado de Hidalgo
2. Evaluar si existen otros factores de tipo social o económico, que tengan impacto en las recaídas en pacientes diagnosticados con leucemia linfoblástica que reciban tratamiento en esta unidad hospitalaria.



METODOLOGÍA.

I. Material y Métodos

Tipo de estudio.

Transversal; analítico, retrospectivo.

Ámbito geográfico

Servicio de oncología pediátrica del Hospital Niño DIF, Hidalgo.

Límite en tiempo

Periodo comprendido entre 2011-2016

Universo

Pacientes diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda en el Hospital Niño DIF, Pachuca, Hidalgo del 2011 a 2016

Población blanco

Pacientes diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda y que reciban tratamiento en el servicio de oncología del Hospital Niño DIF, Pachuca, Hidalgo del 2011 al 2016

Población objetivo

Pacientes con recaídas que previamente cuenten con el diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda y que reciba tratamiento en el servicio de oncología del Hospital Niño DIF, Hidalgo del 2011 al 2016.

Tamaño de la muestra

Muestra por conveniencia: Todos los pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda con diagnóstico y seguimiento en el servicio de oncología en el hospital Niño DIF, Hidalgo en el periodo 2011 al 2016

En base a los factores de riesgo para recaídas ya documentados en la literatura, se identificaron los datos en el expediente clínico electrónico de cada paciente con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda en el periodo de tiempo establecido.

Definición de variables

Variable.	Definición conceptual.	Definición operacional.	Tipo de variable.	Escala de medición.
Dependiente				
Supervivencia global a 5 años	El pronóstico del cáncer se valora determinando el porcentaje de pacientes que sobrevive por lo menos cinco años después del diagnóstico. La supervivencia es una medida de tiempo a una respuesta, fallo, muerte, recaída o desarrollo de una determinada enfermedad o evento	Porcentaje de pacientes que sobreviven a 5 años después del diagnóstico de leucemia linfoblástica	Cuantitativa Continua Finita	%
Independientes				
Leucemia linfoblástica aguda	Enfermedad maligna que se caracteriza por la proliferación descontrolada y anormal de células linfoides inmaduras, que invaden a médula ósea e impiden la hematopoyesis normal	Número de pacientes con diagnóstico de LLA en el periodo de tiempo comprendido entre 2011-2016	Cuantitativa Finita	Numérico
Edad	Tiempo transcurrido	Tiempo en días, meses y años que		

	desde el nacimiento de un individuo hasta el momento actual.	una persona ha vivido desde que nació, hasta el momento del estudio, registrado en la ficha de identificación de la historia clínica del expediente clínico electrónico.	Cuantitativa continua.	Meses.
Género.	Caracteres sexuales que distinguen a un hombre y una mujer.	Caracterización física para distinguir a un hombre y una mujer registrado en la ficha de identificación en la historia clínica del expediente clínico electrónico.	Cualitativa nominal dicotómica.	Masculino o Femenino.
Residencia.	Lugar donde habita una persona.	Procedencia de una persona registrada en la ficha de identificación en la historia clínica del expediente clínico electrónico.	Cualitativa nominal	Municipio.
Factores de riesgo	Cualquier rasgo, característica o exposición de un individuo que incrementa el riesgo de recaída	Determinar de una lista de factores, registrados en las notas o historia clínica del expediente electrónico	Cualitativa	Nominal
Cuenta leucocitaria	Cantidad de células blancas/leucocitos al momento del diagnóstico.	En base a primer estudio de biometría hemática de la unidad y/o de nota de referencia. Se determinarán valores >50 mil y <50mil.	Cuantitativa	Numérica
Inmunofenotipo	Estudio de laboratorio que se realiza a través de citometría de	Se consignara la estirpe celular: - B - T - Se desconoce	Cualitativa	Nominal

	flujo y que reporta características antigénicas del linfocito T o B.			
Citogenética	Estudio de cromosomas realizado en blastos en el cual se pueden encontrar alteraciones numéricas y/o estructurales.	Índice de DNA ->1.16 (hiperdiploide) ->1.16 (hipodiploide) Translocaciones: 1. 12, 21 2. 9, 22 3. 1, 19 4. 4, 11 5. Ninguna	Cualitativa	Nominal
Infiltración primaria	Evidencia de enfermedad leucémica extramedular (SNC, testículo, masa mediastinal, otros) al momento del diagnóstico	Se consignara como: 1- SI 2- NO	Cualitativa	Nominal
Tratamiento previo	Uso de fármacos quimioterápicos, esteroideos en un lapso de 4 semanas previas al diagnóstico en la unidad	Se consignará como: 1. SI 2. NO	Cualitativa	Nominal
Respuesta a VE (ventana esteroidea)	Reducción rápida de células leucémicas a menos de un 5% en médula ósea en un lapso de 7 días tras el inicio de esteroide	Se consignará como: 1. Favorable 2. No Favorable	Cualitativa	Nominal
Protocolo Inicial	Se refiere a la congruencia del esquema de tratamiento en base a la	Se consignará como: 1. Alto riesgo 2. Riesgo	Cualitativo	Nominal

	presencia o no de factores de riesgo	habitual		
Respuesta a IR (inducción a la remisión)	La presencia de <5% de blastos al final de la IR (4-6 semanas) se considera buena respuesta	Se consignará como: 1. Favorable 2. No favorable	Cualitativa	Nominal
Recaída	Evidencia de actividad leucémica después de alcanzar la remisión completa, ya sea con hallazgos clínicos y/o de gabinete	Se consignará como: 1. Si 2. No 3. Se desconoce	Cualitativa	Nominal
Tipo de recaída	Se refiere a la evidencia de enfermedad leucémica en un solo sitio, sitios santuario y/o combinada	Se consignará como: 1. MO 2. Santuario 3. Combinada	Cualitativa	Nominal
Tiempo de recaída	Se refiere al tiempo de evidencia de actividad leucémica tras el diagnóstico	Se consignará como: 1. 6-18m 2. >18m	Cuantitativa	Meses
Abandono	Interrupción del tratamiento, seguimiento. En caso de que reingreso al hospital, corrobore recaída	Se consignará como: 1. Si 2. No	Cualitativa	Nominal



Criterios de inclusión

- Ambos sexos
- Todas las edades
- Paciente con diagnóstico de Leucemia linfoblástica aguda realizado en Hospital del Niño DIF
- Acuda al servicio de oncología del Hospital Niño DIF, Hidalgo.
- Paciente que acepte participar en el estudio bajo previa firma de consentimiento informado.

Criterios de eliminación

- Abandono antes de estadificación de riesgo completa
- Referencia a otro hospital
- Fallecimiento antes de estadificación de riesgo completa

II. Método de recolección de la información

Se utilizará el expediente clínico electrónico (HISTOCLIN) en la cual se ingresan los datos de cada paciente, diagnóstico; edad, sexo, características clínicas y antecedentes al momento de diagnóstico, el seguimiento de cada consulta realizada, los protocolos de tratamiento empleados, recaída, tipo y tiempo de las mismas, así como evolución del paciente.

III. Plan de análisis estadístico

- Se calcularán casos incidentes, porcentajes y frecuencias los cuales se presentaran en forma de gráficas y tablas.



PROCEDIMIENTO

Se realizó la selección de la muestra de población de individuos con Leucemia Linfoblástica Aguda y recaída) del servicio de oncología de pediátrica que cumplieron los criterios de selección, los cuales fueron 194 pacientes con dicho diagnóstico, posteriormente se seleccionó una muestra a partir de la población con recaída, 55 pacientes. Se determinaron los factores de riesgo presentes en los casos las recaídas.

De la evaluación de los expedientes y las variables en estudio se obtuvieron los datos necesarios para consignarlos en la hoja de recolección diseñada específicamente para ello que se muestra en el Anexo 1. Toda la información recabada se incluyó en una base de datos creada para este proyecto con el software Microsoft Excel 2010 y se realizó el análisis estadístico, discusión de los datos obtenidos y presentación de resultados.



CONSIDERACIONES ÉTICAS

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

Se realiza el presente estudio bajo las normas que dicta:

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

Dicho protocolo se sometió a dictamen y revisión por el Comité de Investigación y Ética del Hospital del Niño DIF, Hidalgo.



RESULTADOS

Durante el periodo de estudio (2011-2016) se diagnosticaron 194 pacientes con leucemia linfoblástica aguda en el Hospital del Niño DIF Hidalgo, de los cuales cumplieron criterios de inclusión 55 pacientes. En la tabla 1 se muestran las características generales de la población de estudio.

VARIABLE		NÚMERO DE PACIENTES	PORCENTAJE (%)
Género	Femenino	93	47.9%
	Masculino	101	52%
Edad	< 1año	3	1.5%
	1-9 años	130	67.01%
	>10 años	61	31.4%
Cuenta leucocitaria	>50 mil	39	20.1%
	<50mil	155	79.89%
Inmunofenotipo	Células B	169	87.1%
	Células T	17	8.76%
	Se desconoce	8	4.1%
Índice de DNA	>1.16	22	11.3%
	<1.16	107	55.1%
	Se desconoce	65	33.5%
Translocaciones	12, 21	5	2.06%
	9, 22	5	2.06%
	1, 19	6	2.5%

	4, 11	5	2.5%
	Ninguna	173	90.7%
Infiltración primaria	Sí	16	8.2%
	No	178	91.75%
Respuesta a VE	Favorable	178	91.75%
	No favorable	16	8.24%
Estadificación	Alto Riesgo	124	63.9%
	Bajo Riesgo	70	36.08%
Respuesta a IR	Favorable	161	82.9%
	No favorable	33	17.01%
Recaídas	Si	55	28.3%
	No	139	71.6%
SLE	Si	103	53.09%
	No	66	34.02%
	Se desconoce	25	12.8%

Tabla 1. Factores de riesgo para estadificación de LLA de la población estudiada



Clave	Municipio	No.	%	Clave	Municipio	No.	%
001	Acatlán	2	1.03	045	Omitlán de Juárez	1	0.5
002	Acaxochitlán	4	2.06	046	San Felipe Orizatlán	2	1.03
003	Actopan	2	1.03	047	Pacula	0	0
004	Agua Blanca de Iturbide	0	0	048	Pachuca de Soto	14	7.2
005	Ajacuba	1	0.5	049	Pisaflores	1	0.5
006	Alfajayucan	1	0.5	050	Progreso de Obregón	1	0.5
007	Almoloya	0	0	051	Mineral de la Reforma	3	1.5
008	Apan	3	1.5	052	San Agustín Tlaxiaca	8	4.1
009	El Arenal	0	0	053	San Bartolo Tutotepec	2	1.03
010	Atitalaquia	0	0	054	San Salvador	3	1.5
011	Atlapexco	1	0.5	055	Santiago de Anaya	0	0
012	Atotonilco el Grande	2	1.03	056	Santiago Tulantepec de Lugo Guerrero	0	0
013	Atotonilco de Tula	0	0	057	Singuilucan	2	1.03
014	Calnali	2	1.03	058	Tasquillo	0	0
015	Cardonal	3	1.5	059	Tecoautla	0	0
016	Cuautepec de Hinojosa	3	1.5	060	Tenango de Doria	2	1.03
017	Chapantongo	2	1.03	061	Tepeapulco	1	0.5
018	Chapulhuacán	2	1.03	062	Tepehuacán de Guerrero	1	0.5
019	Chilcuautla	2	1.03	063	Tepeji del Río de Ocampo	1	0.5
020	Eloxochitlán	0	0	064	Tepetitlán	1	0.5
021	Emiliano Zapata	1	0.5	065	Tetepango	0	0.5
022	Epazoyucan	0	0	066	Villa de Tezontepec	0	0
023	Francisco I. Madero	0	0	067	Tezontepec de Aldama	2	1.03

024	Huasca de Ocampo	3	1.5	068	Tianguistengo	1	0.5
025	Huautla	1	0.5	069	Tizayuca	14	7.2
026	Huazalingo	0	0	070	Tlahuelilpan	1	0.5
027	Huehuetla	1	0.5	071	Tlahuiltepa	0	0
028	Huejutla de Reyes	12	6.1	072	Tlanalapa	0	0
029	Huichapan	1	0.5	073	Tlanchinol	2	1.03
030	Ixmiquilpan	5	2.5	074	Tlaxcoapan	1	0.5
031	Jacala de Ledezma	1	0.5	075	Tolcayuca	0	0
032	Jaltocán	2	1.03	076	Tula de Allende	10	5.1
033	Juárez Hidalgo	0	0	077	Tulancingo de Bravo	20	10.3
034	Lolotla	2	1.03	078	Xochiatipan	0	0
035	Metepec	3	1.5	079	Xochicoatlán	0	0
036	San Agustín Metzquititlán	0	0	080	Yahualica	3	1.5
037	Metztitlán	5	2.5	081	Zacualtipán de Ángeles	3	1.5
038	Mineral del Chico	2	1.03	082	Zapotlán de Juárez	1	0.5
039	Mineral del Monte	1	0.5	083	Zempoala	3	1.5
040	La Misión	0	0	084	Zimapán	2	1.03
041	Mixquiahuala de Juárez	1	0.5	100	Edo de México	4	2.06
042	Molango de Escamilla	0	0	101	Veracruz	6	3.09
043	Nicolás Flores	1	0.5	102	Puebla	6	3.09
044	Nopala de Villagrán	0	0				

Tabla 2. Distribución demográfica de casos de LLA periodo 2011-2016



Imagen 1. Mapa del estado de Hidalgo

Durante el periodo comprendido entre 2011 y 2016, se diagnosticaron 194 casos únicamente de leucemia linfoblástica aguda, número menor de pacientes de acuerdo a lo reportado en años previos por el Registro de Cáncer en Niños y Adolescentes en el estado de Hidalgo y en comparación a los estados que ocupan los primeros lugares de acuerdo a dicho registro.

Dentro del estado de Hidalgo, encontramos que el municipio de Tulancingo registró el mayor número de pacientes con diagnóstico de LLA, con un 10.3% de los casos en el periodo comprendido entre 2011-2016, seguido de Pachuca y

Tizayuca con un 7.2%, Huejutla con 6.1% y Tula con 5.1% de los casos (Gráfico 1)

También, se registró que un 3.09% de los pacientes eran originarios del estado de Veracruz, y otro 3.09% de Puebla, ambos estados colindantes.

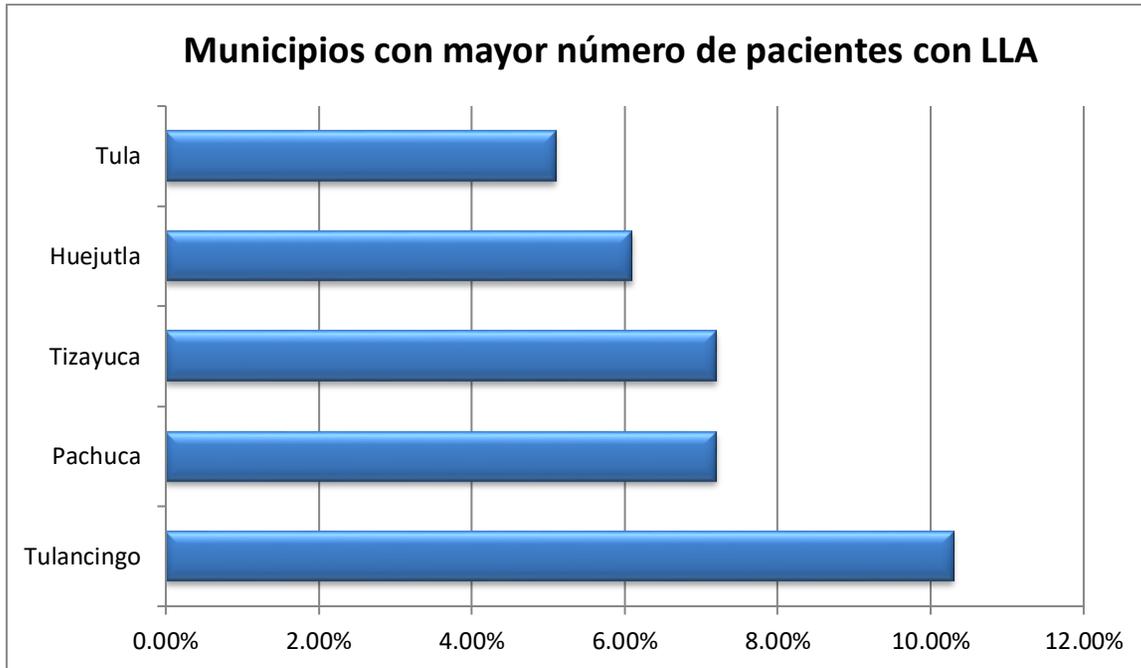


Gráfico 1. Municipios con mayor número de pacientes con LLA

De la población de estudio, el 87.1% corresponde a estirpe celular B, mientras que un 8.76% a células T, lo que coincide con lo reportado por el CENSIA en “Comportamiento Epidemiológico del Cáncer en menores de 18 años” en el periodo 2008-2014. En el apartado “se desconoce”, se catalogan a todos aquellos pacientes en los que no fue posible determinar el linaje, ya que durante los años 2011-2013, un alto porcentaje de pacientes no cuenta con reporte de envío de muestras para citogenética, hubo falta de recursos para estudios, no se encuentra consignado en notas y/o no aparecen digitalizados en el expediente clínico electrónico.

De los pacientes con LLA de células B, encontramos que fallece el 34.9% y el 57.5% de ellos sobreviven. El 7.6% restante se desconoce desenlace por abandono y/o envío a otra unidad hospitalaria. Se diagnosticaron 17 casos de LLA de células T, encontrando que el 64.7% de los pacientes ha fallecido, en la totalidad de dichos pacientes se utilizaron protocolos de alto riesgo; el 23.5% se encuentra vivo y se desconoce el desenlace del 11.7% de los pacientes por abandono (Gráfico 2).

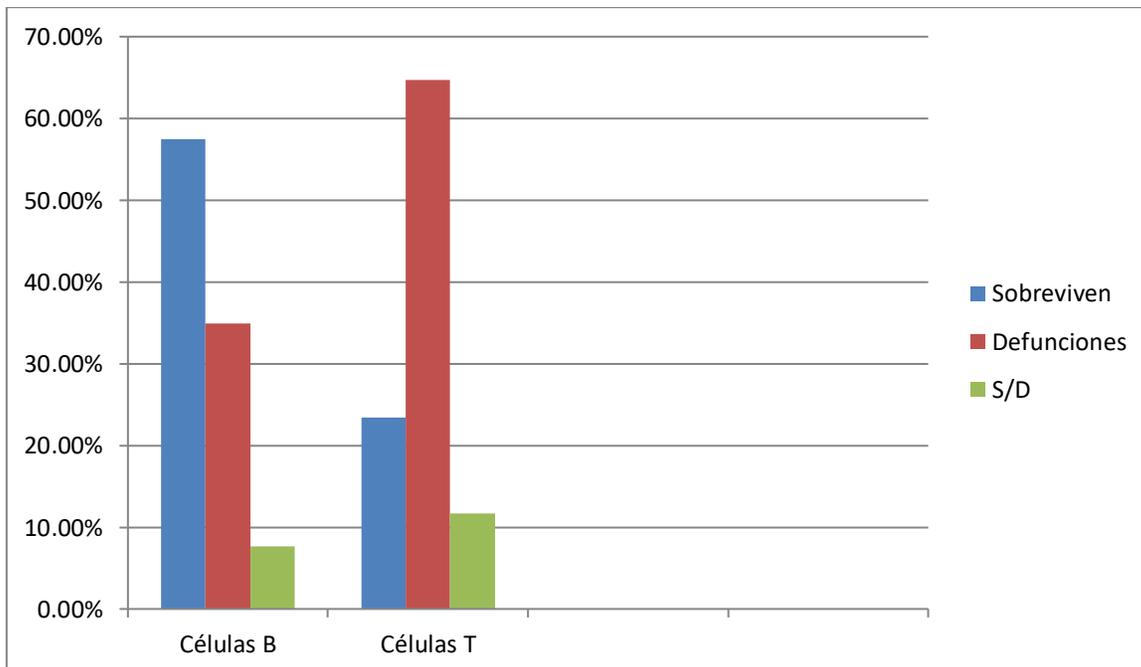


Gráfico 2. Desenlace de pacientes con LLA de células B y células T

El 63.9% de las leucemias diagnosticadas en dicho periodo de tiempo, cumplen criterios para estadificación como pacientes de alto riesgo.

En relación a la edad, observamos que el grupo etario más frecuente fue el de 1-9 años de edad, el que está descrito presenta mejor pronóstico, con un 67.01%, seguido de aquellos mayores de 10 años con un 31.4% y en último lugar, aquellos menores de 1 año, registrando únicamente 3 pacientes (1.5%) del total (Gráfico 3).

En relación al desenlace de los pacientes menores de 1 año, 2 de ellos finados (uno con 2 meses de edad, el otro con 1 año pero con cuenta leucocitaria de 600 mil) y el tercero ha logrado el trasplante de médula ósea (factores de riesgo además de la edad: cuenta leucocitaria, falla a IR corroborada con EMR positiva, traslocación (4,11).

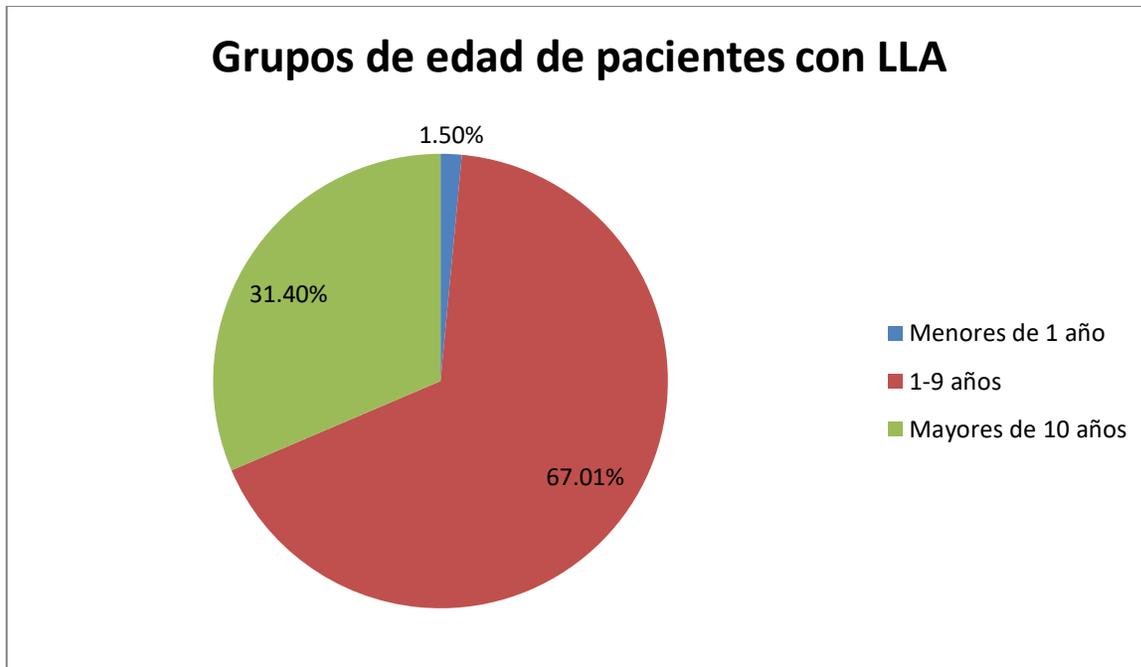


Gráfico 3. Grupos de edad de pacientes con LLA

Si realizamos un desglose de cada uno de éstos parámetros por año, encontraríamos una alta cantidad de pacientes con valoraciones incompletas para estadificación de riesgo lo que se ha relacionado de acuerdo al estudio realizado por Bastiida Vilá et al, con complicaciones fatales. La no identificación de los factores de riesgo, conlleva a instaurar tratamientos menos intensos que no van acorde a la enfermedad, y posteriormente, mayor índice de recaídas con disminución notable en la sobrevida del paciente.

En cuanto al índice de DNA, encontramos un 55.5% de pacientes con hipodiploidía como factor de alto riesgo. Un alto porcentaje (33.5%), en el apartado de “se desconoce” ante la falta de insumo económico para realizar dicho estudio y/o falta de consignación en el expediente clínico electrónico (Gráfico 4).

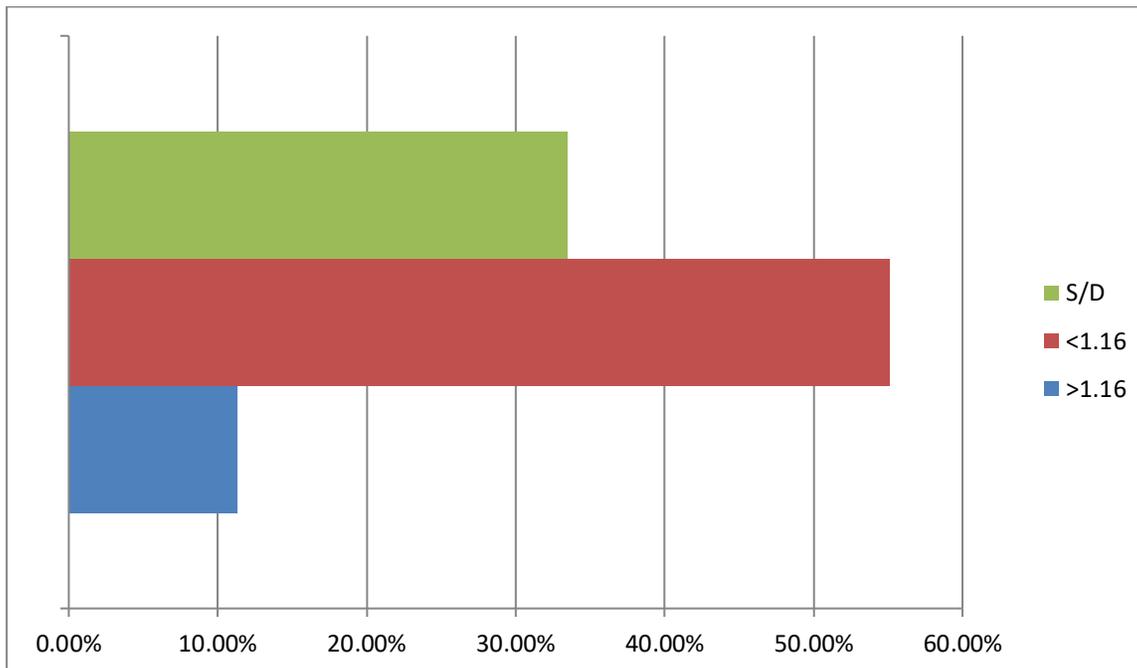


Gráfico 4. Porcentaje de pacientes con índice de DNA

En cuanto a las translocaciones, encontramos únicamente un 10.8% de pacientes con paneles positivos, siendo la más común la traslocación la traslocación (1,19) con un 33.3%, seguido de porcentajes similares en lo que se refiere a la traslocación (12, 21), (9,22) y la (4,11) con 23.8% (Gráfico 5).

El número de pacientes con paneles positivos se incrementó de manera importante a partir del año 2015 principalmente porque se cuenta con mayor disponibilidad de recurso económico para la realización de dicho estudio como parte del abordaje diagnóstico, lo que ha permitido que se catalogue de manera adecuada a los pacientes.

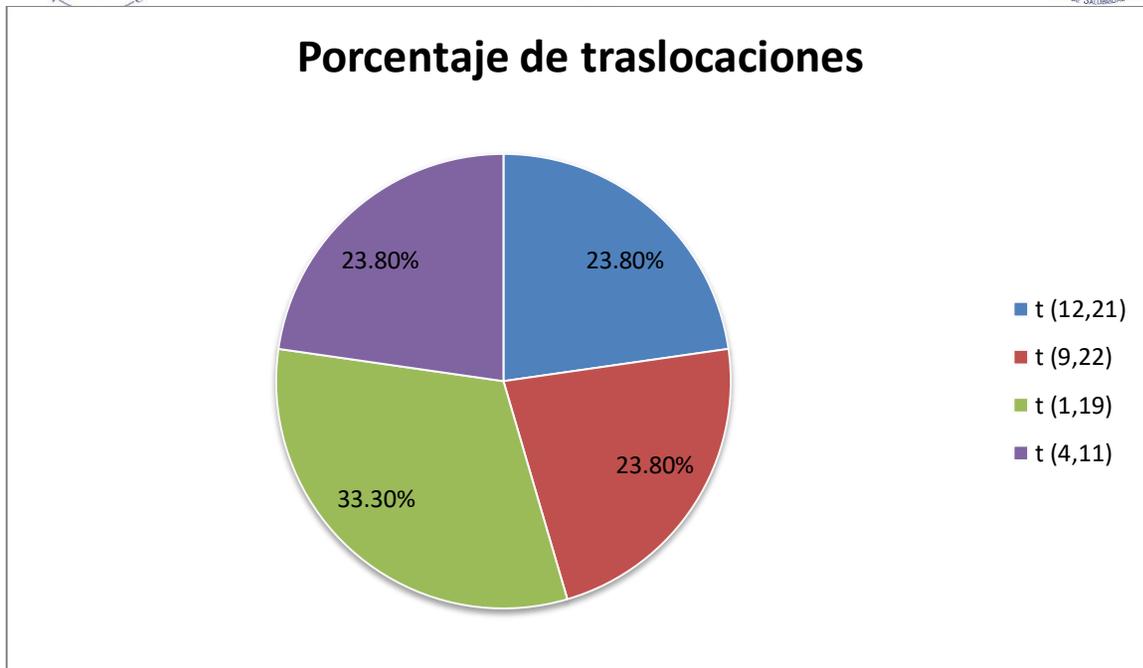


Gráfico 5. Porcentaje de translocaciones más frecuentes en pacientes con LLA

La traslocación (1,19) se asocia a hiperleucocitosis y por lo tanto amerita tratamiento intensivo de acuerdo a la revisión de Leucemias realizada por la Asociación Española de Pediatría en el 2015. Sin embargo, encontramos diferencias en nuestra población: ninguno de nuestros pacientes con esta traslocación presentaron cuentas mayores a 50 mil leucocitos al diagnóstico, solo uno presentaba edad como factor de riesgo y la mayoría presentaron hipodiploidía como único factor de riesgo asociado. El 33.3% de estos pacientes con dicha traslocación sobrevive sin presentar recaída, el 16.6% fallece (con falla a la reinducción tras recaída temprana aislada a médula ósea), el resto de pacientes con desenlace desconocido por continuar manejo en otra unidad hospitalaria.

En cuanto a la traslocación (9,22) (cromosoma Philadelphia), encontramos que aproximadamente un 80% tuvo desenlace fatal pese a que ahora se cuenta con tratamiento específico (Imatinib). Sólo un paciente de diagnóstico reciente (2016)

continúa en fase de mantenimiento, el resto ha fallecido, todos con antecedente de una recaída temprana.

Esto muestra un contraste con los resultados en pacientes con traslocación de buen pronóstico como lo es la traslocación (12, 21). De los pacientes con dicha traslocación, el 60% sobrevive sin presentar recaídas, el 20% fallece y tiene antecedente de recaída por abandono al tratamiento, y el otro 20% finado por complicaciones asociadas a tratamiento quimioterapéutico (Gráfico 6).

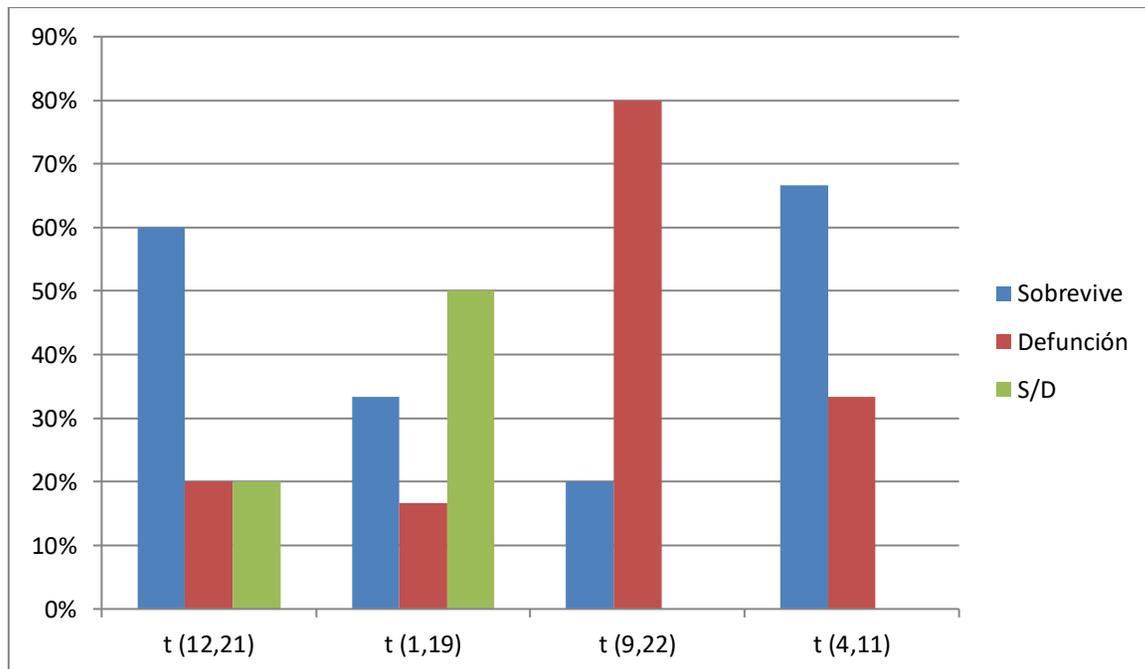


Gráfico 6. Desenlace de pacientes con LLA con panel de translocaciones positivo

En cuanto a la sobrevida libre de enfermedad, se reporta sobrevida libre de enfermedad a 5 años (únicamente del 2011-2013) hasta en un 50.5%, por arriba de la media nacional de acuerdo a datos del CENSIA en el periodo 2008-2012 (49.8%) para leucemias, es aún más evidente el incremento de acuerdo a los registros en dicho periodo de tiempo en el Hospital del Niño DIF, en los que previamente se encontraba SLE a 5 años del 44%, incrementando en un 6.5%.

Considerando a todos los pacientes en el periodo de tiempo de estudio, la sobrevida incrementa hasta un 53.09%, si bien es un incremento alentador, no es posible aún determinar su impacto estadístico pues aún no es un intervalo de tiempo significativo (2-3 años) para considerar se encuentren libres de enfermedad leucémica.

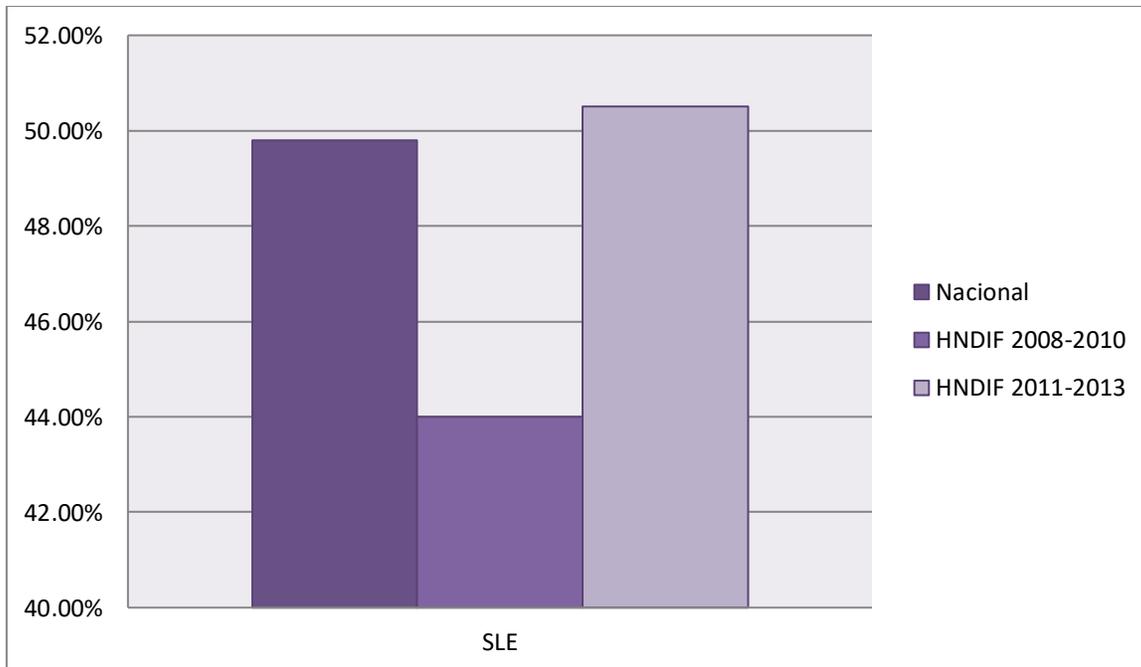


Gráfico 7. Porcentaje de pacientes con LLA con sobrevida libre de enfermedad (2011-2013)

Un 12.8% de los pacientes diagnosticados en este periodo de tiempo, no es posible determinar su estatus actual debido a: solicitud de traslado a otras unidades hospitalarias a petición de los padres (derechohabientes a otras instituciones de salud), pacientes en cuidados paliativos en los que no se especifica si han fallecido y un número de pacientes con abandono al tratamiento en cualquiera de sus etapas (diagnóstico e inducción a la remisión principalmente).



A nivel mundial la tasa de recaídas en las últimas dos décadas, ha disminuido de un 30-40% a un 15-20% y la sobrevivencia de éstos pacientes ha incrementado hasta un 40-70%. Al diagnosticar recaída, debemos nuevamente realizar una valoración integral de los factores de riesgo en cada paciente que nos permita estadificarlo nuevamente. En el caso de nuestra población, de los 194 pacientes diagnosticados, 55 de ellos (27.8%) cursaron con recaída, encontrándonos por arriba de lo reportado por la Asociación Europea de Hematología en su estudio realizado por Oskarsson et al en el 2016.

De los pacientes con recaída (n=55), se realizó el desglose de los factores de riesgo identificados al diagnóstico y durante su tratamiento, se resumen en la siguiente tabla (Tabla 3).

VARIABLE		No. DE PACIENTES	PORCENTAJE (%)
Género	Femenino	18	32.7%
	Masculino	37	67.2%
Edad	< 1 año	0	0%
	1-9 años	23	41.8%
	>10 años	32	58.1%
Cuenta leucocitaria	>50 mil	36	65.4%
	<50mil	19	34.5%
Inmunofenotipo	Células B	49	89.09%
	Células T	5	9.09%
	S/D	1	1.81%

Índice de DNA	>1.16	5	9.09%
	<1.16	21	38.1%
	S/D	29	52.7%
Translocaciones	12, 21	1	1.8%
	9, 22	2	3.6%
	1, 19	1	1.81%
	4, 11	1	1.81%
	Ninguna	49	90.9%
Infiltración primaria	Sí	6	10.9%
	No	49	89.09%
Tratamiento previo	Si	7	12.7%
	No	48	87.2%
Respuesta a VE	Favorable	51	92.7%
	No favorable	4	7.2%
Estadificación	Alto Riesgo	31	56.3%
	Bajo Riesgo	24	43.6%
Respuesta a IR	Favorable	47	85.4%
	No favorable	8	14.5%
Tipo de recaída	MO	35	63.6%
	Sitios santuario	6	10.9%
	Combinada	14	25.4%
Tiempo de recaída	Temprana	34	61.8%
	Tardía	21	38.1%

Abandono	Si	8	14.5%
	No	47	85.4%
SLE	Si	11	20%
	No	34	61.8%
	S/D	10	18.1%

Tabla 3. Factores de riesgo identificados en pacientes con LLA que presentaron recaída

La mayoría de las recaídas de acuerdo a estudios universales, principalmente en el realizado en el 2016 por la Asociación Europea de Hematología son tardías. En nuestro hospital, esta razón se encuentra invertida: el porcentaje de recaídas tardías es de un 38.1%, y tempranas hasta de un 61.8%.

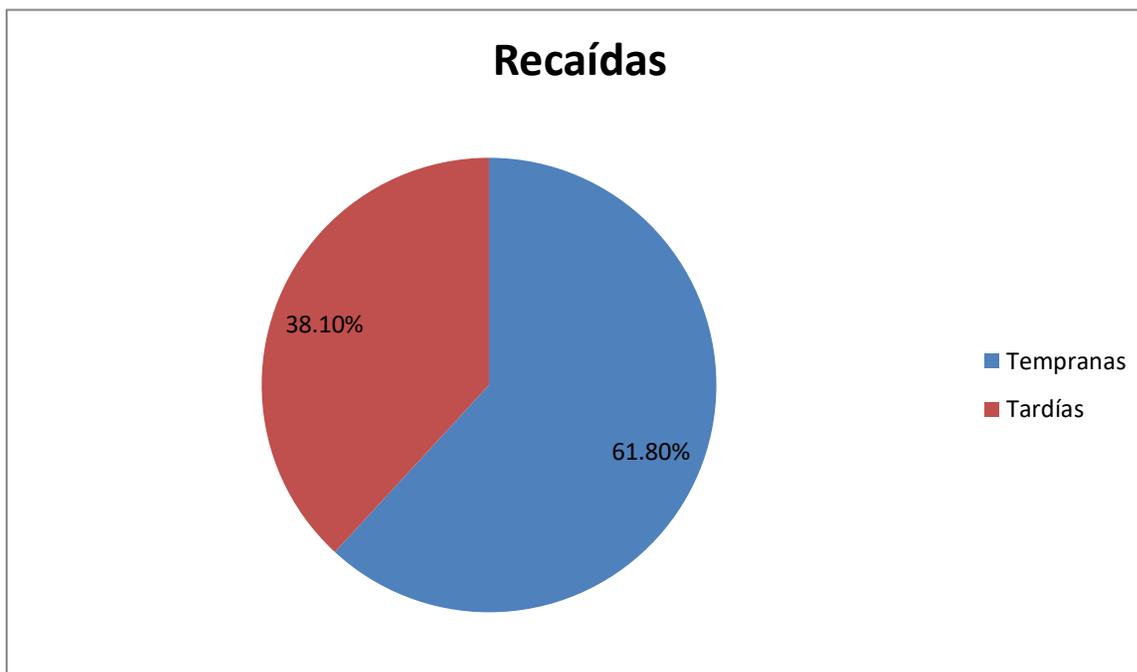


Gráfico 8. Distribución de recaídas en base a tiempo

Encontramos que el 52.7% de dichos pacientes con recaída se encontraba en protocolo de bajo riesgo de manera inicial pese a contar con factores de alto riesgo diferentes a la cuenta leucocitaria y edad.

El sitio de recaída es también de importancia para la estadificación de riesgo. En nuestra población, el 63.6% recayó de manera aislada a médula ósea, un 10.9% aislada a sitios santuario (SNC/testículo) y un 25.4% de manera combinada (Gráfico 9).

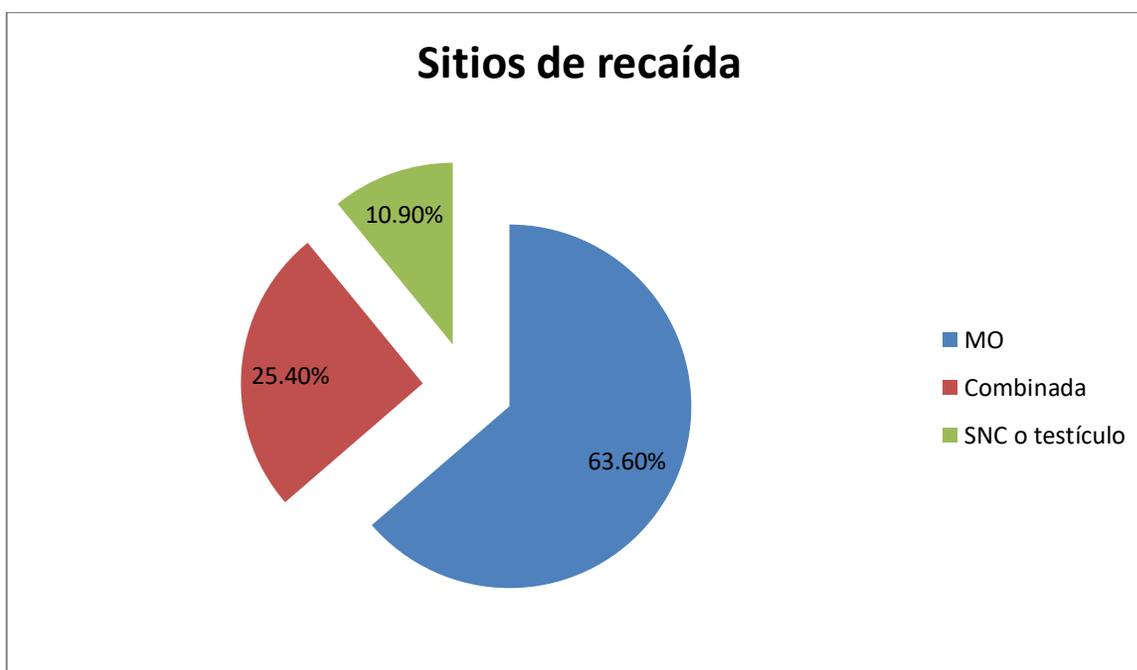


Gráfico 9. Distribución de recaídas en base a sitio anatómico

El porcentaje de pacientes con recaída aislada a MO es alto, recordando que la SLE reportada en estos pacientes es de 24%. En cuanto a las recaídas aisladas a sitios santuario también es alto, por arriba de lo reportado en el estudio de Bhojwani et al publicado en Lancet Oncology en el 2013 (2.5-7%) aun contando con tratamientos nuevos con mejores fármacos que tiene mayor penetrancia a estos sitios.

Del total de recaídas tempranas, encontramos que un 70.5% recae a médula ósea (MO), el 23.5% de manera combinada (MO + extramedular) y el 5.8% a sitios santuario como SNC o testículo. En las recaídas tardías, el 47.6% recae a MO mientras que el porcentaje de recaídas a nivel de sitios santuario es mayor con un 23.8% (Gráfico 10).

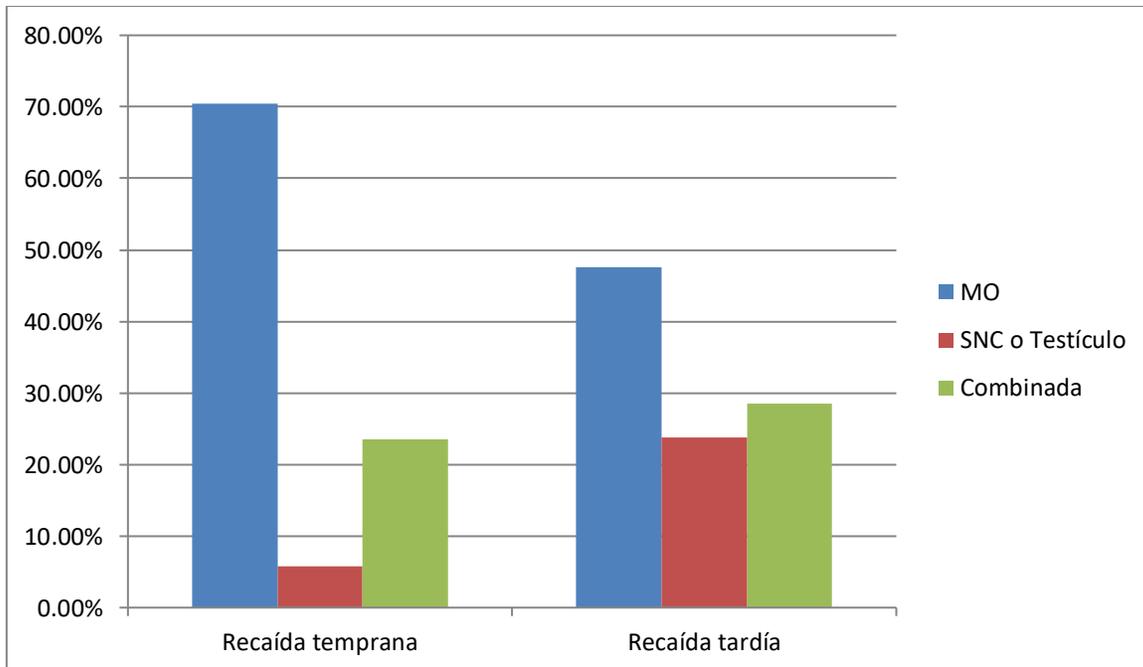


Gráfico 10. Recaídas tempranas y tardías y sitio anatómico más frecuente.

En cuanto a distribución demográfica, encontramos que de los 55 pacientes recaídos, el 10.9% originarios del municipio de Huejutla, seguido de Tizayuca y Tulancingo con un 7.2% y por último Pachuca con un 5.4% (Gráfica 11).

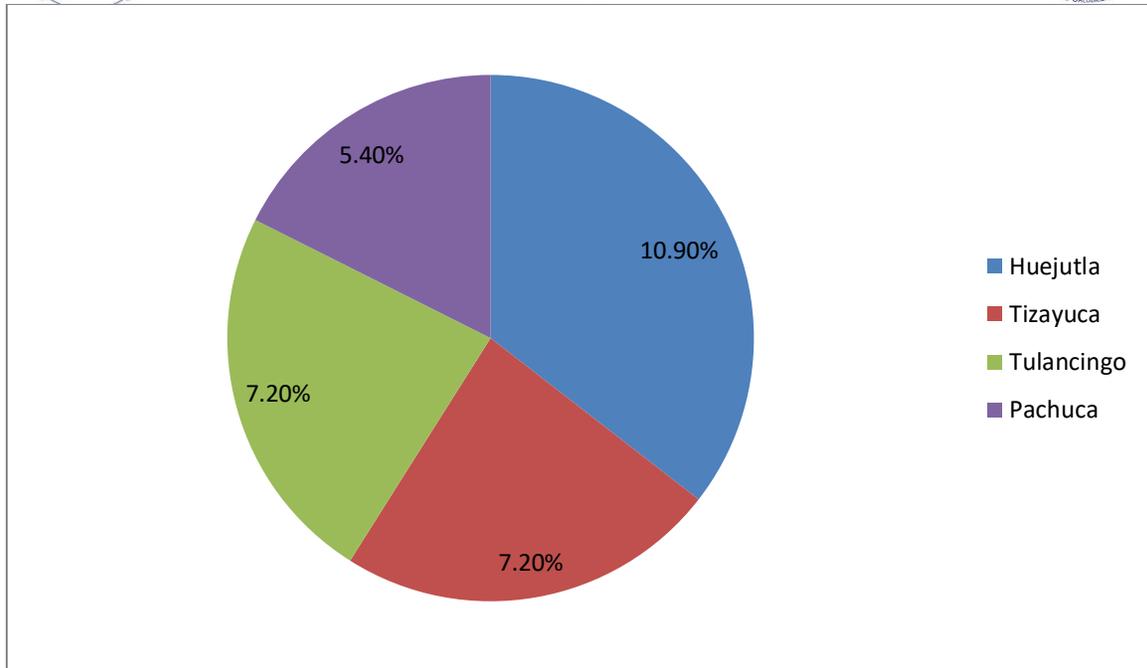


Gráfico 11. Municipios con mayor porcentaje de pacientes con recaída

Como se mencionó previamente, todos los factores ya enlistados se consideran pronósticos, pero la edad y la cuenta leucocitaria, son los principales determinantes de la estadificación para riesgo de recaída. El 58.1% lo representan el grupo de >10 años, sin reportarse ningún paciente menor de un año, esto es debido a que dichos pacientes tienen aún más bajo porcentaje de sobrevida incluso con transplante de médula ósea.

Un 65.4 % de los pacientes con recaída, contaban con cuenta leucocitaria arriba de 50mil al momento del diagnóstico, confirmando una vez más que la edad y la cuenta leucocitaria son los factores de riesgo más determinantes en la estadificación inicial (Gráfico 12).

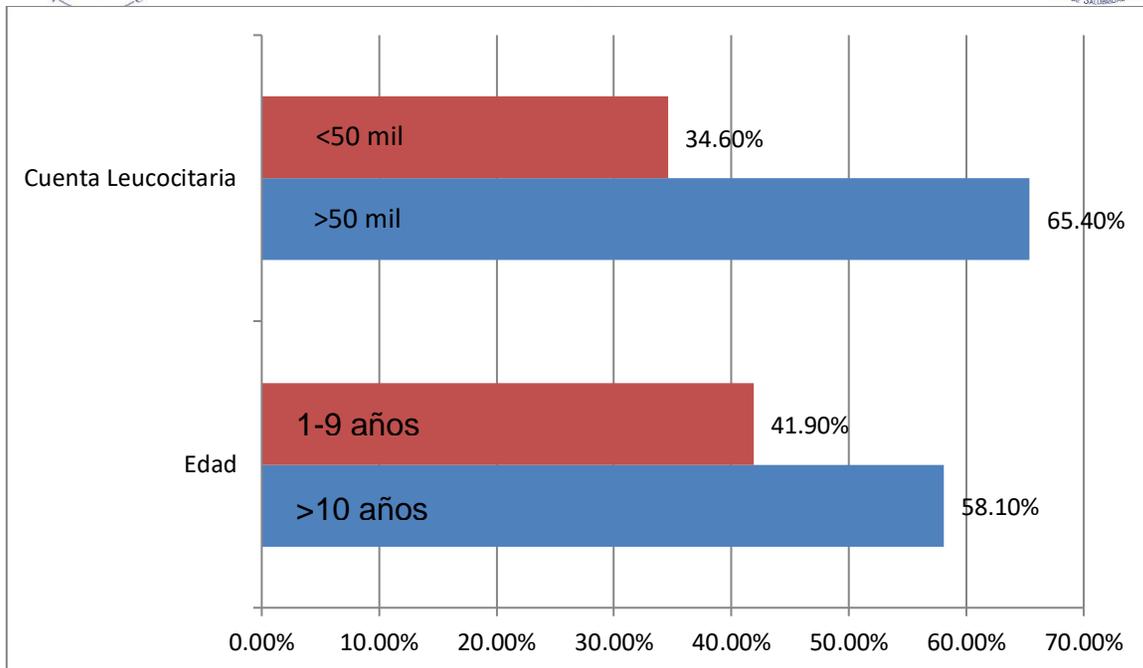


Gráfico 12. Distribución por edad y cuenta leucocitaria de pacientes con recaída

Se observa que el porcentaje de recaída en pacientes con LLA estirpe B fue mayor hasta en un 89.09%, sin embargo, vale la pena hacer un análisis de los paciente con LLA de células T. De los pacientes con LLA de células T (n=17), el 29.4% de ellos recaen. Del 70.5% restante, el 33% vive, del 16% se desconoce el desenlace, y el 51% restante fallece (Gráfico 13). De los 55 pacientes con recaída, 5 (9.09%) son pacientes con diagnóstico de LLA de células T, TODOS presentaron desenlaces fatales encontrando entre sus factores de alto riesgo asociados la presencia de infiltración a sitio santuario al diagnóstico, con recaídas combinadas tempranas.

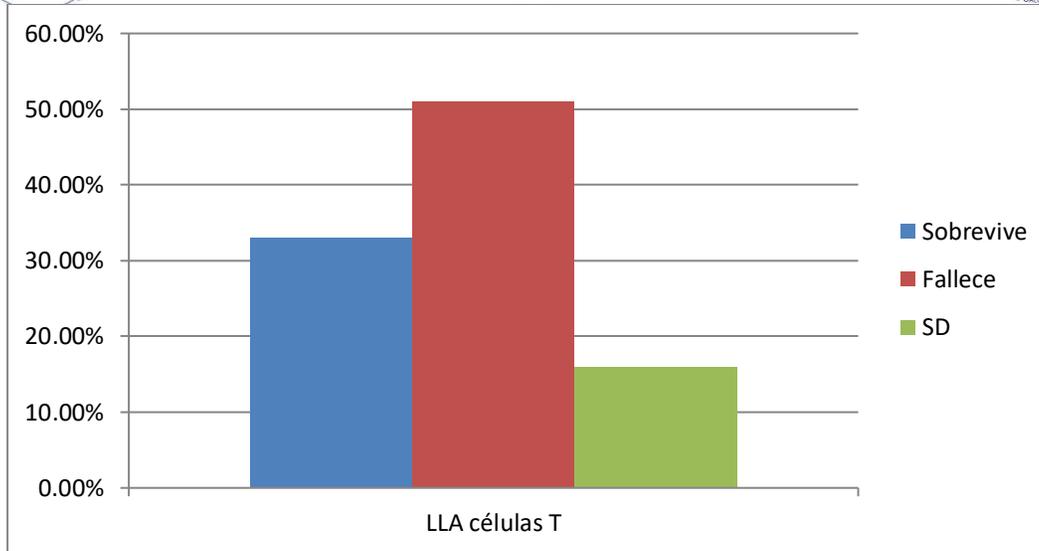


Gráfico 13. Desenlace de pacientes con diagnóstico de LLA de células T

La estirpe de células T se asocia a peores pronósticos con recaídas a sitios santuario principalmente, además de que generalmente se encuentra altamente vinculada a otros factores de riesgo como lo son cuentas leucocitarias arriba de 50 mil, infiltración extramedular al diagnóstico, sexo masculino. Las recaídas en las LLA de estirpe B guardan relación principalmente con la edad y cuenta leucocitaria al momento del diagnóstico. Encontramos también, que la infiltración primaria en LLA de estirpe B no tiene impacto significativo para recaída en nuestra población.

En cuanto al índice de DNA el 38.1% de los pacientes con recaída, se reportaron hipodiploides al diagnóstico. De esta cantidad de pacientes (n=21), el 57% se manejó con protocolos de alto riesgo debido a que contaban por lo menos con uno de los factores asociados a recaídas de mayor impacto (cuenta y edad).

El 42.8% fueron manejados con protocolos de riesgo habitual ya que únicamente contaban con el índice de DNA como factor adverso. De estos pacientes: 9.5% se encuentran vivos, el 33.3% fallece (4.7% fallece por abandono al tratamiento) y otro 4.7% se encuentra en cuidados paliativos con antecedente de toxicidad

infectológica que retrasa la administración de quimioterapia presentando falla a la inducción a la remisión y posteriormente recaída temprana (Gráfico 14).

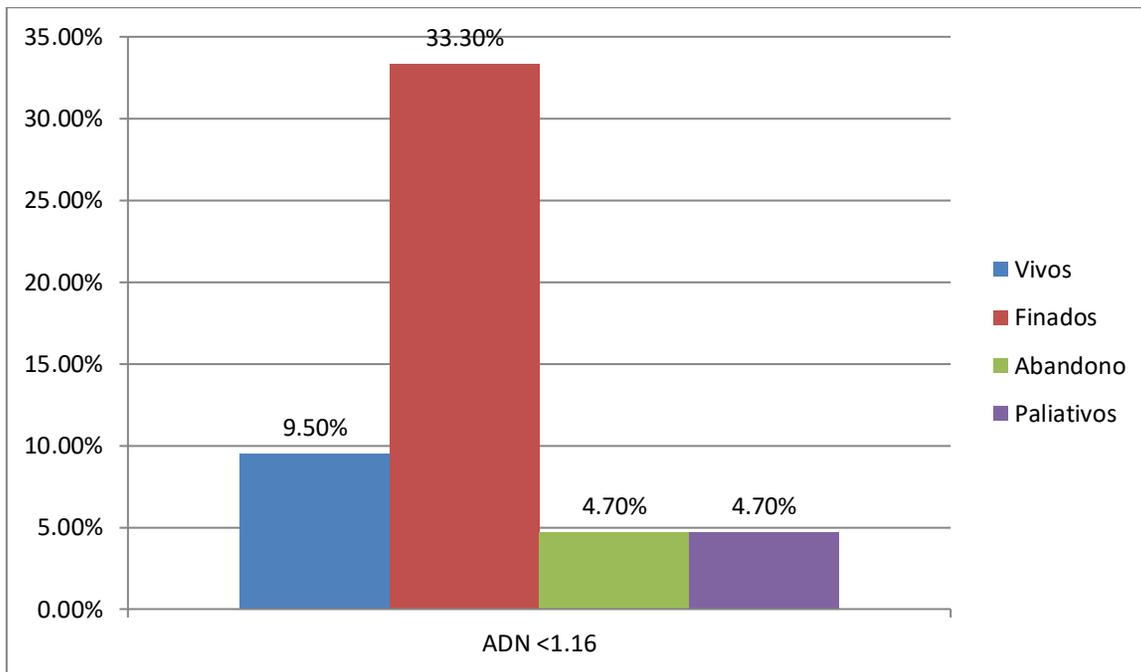


Gráfico 14. Desenlace de pacientes con hipodiploidía como único factor de AR manejados con protocolos de RH que presentan recaída

Nuevamente, tenemos un gran número de pacientes a lo largo del periodo de tiempo del estudio en los que se desconoce el índice de DNA; principalmente en el periodo comprendido entre 2011-2013, periodo en el que se inicia la cobertura por parte del programa de Seguro Popular para pacientes oncológicos en nuestra unidad, por lo que se encontraban en las fases iniciales de dicho programa y no fue posible encontrar consignado en notas ni en expediente clínico electrónico.

Con los anteriores datos, podemos concluir que el índice de DNA por sí solo es factor de riesgo para recaídas por lo que la implementación de un protocolo de AR en aquellos pacientes que presenten únicamente índice de DNA bajo (<1.16) podría cambiar el pronóstico de dichos pacientes.

Encontramos que únicamente el 10% de los pacientes con recaída presentó panel de translocaciones positivo, siendo la más común la traslocación (9,22) en un 40%, con recaídas de inicio temprano y desenlace fatal. Por lo que en nuestro medio, la presencia de Cromosoma Philadelphia al momento del diagnóstico continúa siendo un factor de riesgo para la presencia de recaídas pese a que actualmente contamos con terapia blanco.

Inicialmente, con sospecha de que la falta de respuesta a la ventana esteroidea y a la inducción a la remisión, las cuales son valoradas mediante clínica, en sangre periférica y aspirado de médula ósea, serían dos de los factores de riesgo asociados a las recaídas de los pacientes, encontramos que el 92.7% de nuestros pacientes tuvieron adecuada respuesta a la ventana esteroidea y hasta un 85.4% adecuada respuesta a la inducción a la remisión (Gráfico 15).

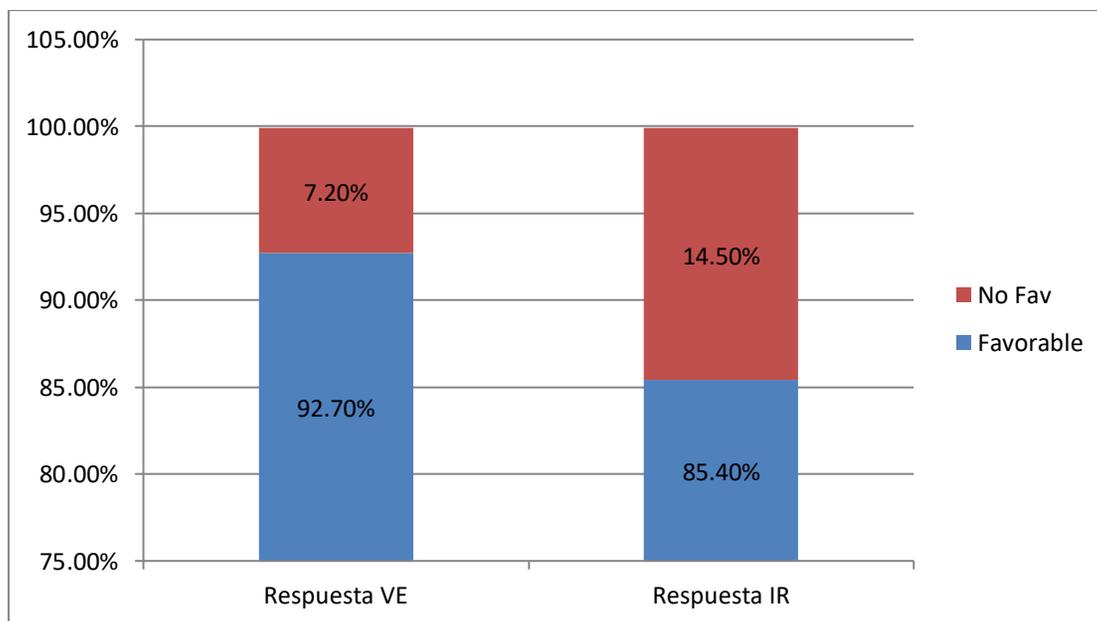


Gráfico 15. Respuesta al tratamiento en pacientes con recaída



La realización de EMR es indispensable para determinar el verdadero porcentaje de respuesta a las medidas terapéuticas de manera temprana, ya que como hemos visto, la mayor parte de pacientes recaídos han presentado respuesta adecuadas. Actualmente, no ha sido posible la normatividad en nuestro país para realizar enfermedad mínima residual. Continua siendo un estudio económicamente inaccesible para el cual no se cuenta aún con cobertura por parte del Seguro Popular. Del total de pacientes diagnosticados durante el periodo ya comentado, únicamente 2 pacientes diagnosticados en el año 2016 cuentan con EMR como parte de su abordaje ya que presentaban translocaciones consideradas como de muy alto riesgo (4,11), costo cubierto por los padres, cabe mencionar que no presentaron recaída y al alcanzar la inducción a la remisión, fueron candidatos a transplante, mismo que se realizó hasta el momento de manera exitosa.

De encontrar EMR positiva, se realiza cambio de protocolo de mayor intensidad para disminuir riesgo de recaídas, este cambio temprano en la terapéutica tendría un efecto a largo plazo y de manera exponencial disminuyendo el costo del tratamiento quimioterápico, internamientos, e incrementando la sobrevida de dichos pacientes.

Se encontraron otros factores como uso de medicamentos previos y abandono de tratamiento en etapas iniciales, pero no tienen valor pronóstico por si solos hasta el momento.

En cuanto a la SLE de los pacientes con recaídas fue baja en comparación con lo reportado por Locatelli, et al en el 2015 publicado por Blood Journal of Hematology, solo el 20% lo logra; el 100% de estos pacientes que sobrevivieron

presentaron únicamente 1 recaída. Pacientes con dos o más, fallecen, representando el 61.8% del total de pacientes (Gráfico 16).



Gráfico 16. SLE en pacientes con recaída



DISCUSIÓN

Si bien continúa con una cantidad considerable de pacientes en el periodo 2011-2016, en comparación a años previos de acuerdo con CENSIA 2008-2012, va en decremento el porcentaje de pacientes con cáncer en nuestra unidad, principalmente por el acceso a otras instituciones de salud.

Sin embargo, es notorio y prometedor el incremento en la sobrevida libre de enfermedad de pacientes oncológicos en nuestra unidad, sobrepasando lo reportado a nivel estatal y nacional en años previos. Esto se debe a 1) mejor infraestructura al contar con una sala de oncología con equipamiento especializado para dichos pacientes, 2) mayor cobertura por parte del seguro popular para abordaje diagnóstico del niño con cáncer, 3) mayor acceso a la realización de pruebas especiales y 4) mayor personal subespecialista en la unidad.

Las características biológicas de la enfermedad, no son distintas a la de pacientes de otros países. Factores como la edad y la cuenta leucocitaria también son los que determinan la estadificación inicial y por ende, la probabilidad de recaída.

Sin embargo, encontramos que factores que inferimos de buen pronóstico, como lo son la respuesta a la ventana esteroidea y a la inducción a la remisión, en realidad no han logrado modificar el porcentaje de recaídas. Esto se debe a que en nuestro medio aún no es posible cuantificar la enfermedad mínima residual y así poder estadificar de manera más específica y mucho más temprana a nuestros pacientes.

Si bien se ha demostrado que las alteraciones citogenéticas están relacionadas con mayor riesgo de recaída, identificamos que en los primeros años no se logra



la detección de éstas ya que no fueron del todo accesibles. En los años iniciales tras la cobertura por parte de seguro popular de padecimientos oncológicos en nuestra unidad, no se disponía de los recursos para realizar panel completo de translocaciones o existían múltiples cambios de laboratorios. En la actualidad, a partir de 2014, el número de translocaciones asociadas a mal pronóstico ha incrementado debido a la mayor disponibilidad de recursos para poder detectarlas, esto ha permitido que pacientes con translocaciones de riesgo sean abordados de manera oportuna lo que se ve reflejado en la disminución en la cantidad de pacientes que a partir del 2014 han recaído. Como hallazgo, en nuestra población la traslocación (1,19) no se ha relacionado con hiperleucocitosis. La mayoría de pacientes portadores de dicha traslocación, presentar cuentas leucocitarias menores a 50 mil al momento del diagnóstico y tienen desenlaces favorables ya que se administra quimioterapia intensa como parte del protocolo de alto riesgo. En cuanto a protocolos se identificó el uso de protocolos acorde a los factores de riesgo asociados, encontrando que un 52.7% del total de niños recaídos, se encontraban en protocolos de alto riesgo, y un 47.2% de riesgo habitual, encontrando nuevamente que un porcentaje muy alto de estos pacientes presentaron una respuesta favorable a la ventana esteroidea y a la inducción a la remisión. Posteriormente, al corroborar recaída (la mayoría de inicio temprano), se realizaron cambios a protocolos de alto riesgo.



CONCLUSIONES

Podemos concluir que los factores de riesgo asociados a las recaídas en nuestra población son múltiples, uno solo no tiene valor pronóstico significativo. Sin embargo, existen factores como lo son la edad y cuenta leucocitaria al diagnóstico que de presentarse en asociación con otros diferentes a éstos, tienen impacto sobre el desenlace de la enfermedad.

- **EDAD (>10 AÑOS) Y CUENTA LEUCOCITARIA** al diagnóstico (>50 mil), ya sea juntos o uno solo en asociación con los que hemos comentado, son los que determinan la estadificación de riesgo inicial y deben marcar la pauta sobre la intensidad del tratamiento a ofrecer.
- **EL ÍNDICE DE DNA (hipodiploidía)** como único factor de riesgo al momento del diagnóstico si muestra tener impacto en el pronóstico del paciente, incrementa la morbimortalidad en asociación a otros factores como edad y cuenta leucocitaria por lo que debe valorarse el uso de protocolos de AR de manera temprana y oportuna.
- **INMUNOFENOTIPO** ya que si bien la estirpe T representa una menor proporción de pacientes, la mayoría presenta desenlace fatal incluso antes de iniciar tratamiento, y de los pacientes recaídos TODOS fallecieron.
- Las **ALTERACIONES CITOGENÉTICAS** definitivamente son indispensables para la estadificación de riesgo. En el caso de nuestra población hidalguense hasta este periodo de tiempo revisado, la traslocación (9,22) fue la que se asoció de manera importante a recaída y desenlace fatal. En cambio, la traslocación (1,19), descrita como factor de



riesgo, en nuestros pacientes no se asoció a cuentas leucocitarias elevadas, y el porcentaje de sobrevida ha sido mayor. Valdría la pena estudiar en años siguientes al contar con mayor número de translocaciones identificadas como varía dicha proporción.

- Y por último, la valoración de la RESPUESTA TEMPRANA al tratamiento mediante ENFERMEDAD MINIMA RESIDUAL ya que la valoración mediante métodos convencionales en estas fases nos proporcionaron una cantidad de pacientes con muy buenas respuestas pero con altos porcentajes de recaídas. Concluimos que las medidas convencionales de valoración de respuesta temprana en nuestra población, ya no son las ideales.



BIBLIOGRAFIA

1. World Cancer Report 2008.
<http://censia.salud.gob.mx/contenidos/cancer/nivelmundial.html>
2. Boletín de información de cáncer en niñas (os) y adolescentes del 2008-2012. Centro Nacional para la Salud de la Infancia y la Adolescencia (CENSIA). SSA. México, 2012
3. Comisión Nacional de Protección Social en Salud. Fondo de Protección Contra Gastos Catastróficos 2008-2013.
4. Dirección General de Epidemiología. Registro de Cáncer en Niños y Adolescentes.
5. Relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia in the Nordic countries: prognostic factors, treatment and outcome. Oskarsson, et al. EHA. Haematologic, 2016. Volume 101 (1):68-76
6. GPC de Diagnóstico y tratamiento de leucemia linfoblástica aguda. México, SSA, 2009.
7. Leucemias. Leucemia linfoblástica aguda. AEP. Pediatría integral, Vol XX (6): 380-389. España 2016.
8. Leucemia mínima residual: un nuevo concepto de remisión completa. Bastida, Palacio, et al. An Pediatr. Barc, 2005, 63 (5): 390-5
9. Leukemia in children. Pronostic factors. American Cancer Society. EUA, 2014. (<https://www.cancer.org/cancer/leukemia-in-children/detection-diagnosis-staging/prognostic-factors.html>)



10. Relapsed childhood acute lymphoblastic leukaemia. Bhojwani, D. Pui, Ching-Hon. *Lancet Oncology*. 2013, 14: e205-217
11. Tendencia mundial de la supervivencia en pacientes pediátricos con Leucemia linfoblástica aguda. Revisión de las últimas cuatro décadas. Rendón-Macías, et al. *Boletín Med Hosp Infant Mex*, Vol 69, Mayo-Junio 2015. México.
12. Treatment of relapsed acute lymphoblastic leukemia in childhood *Blood Journal Hematology*. Locatelli, et al. 2015.
13. The problem of relapses in children with acute lymphoblastic leukemia. Jaime-Pérez. *Rev Hematol Mex*. 2017, enero (18) 1-7.
14. Treatment of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. Cooper, Stacy. Brown, Patrick. *Pediatr Clin N Am* 62 (2015) 61-73.
15. Comportamiento epidemiológico del cáncer en menores de 18 años. México 2008-2014. Centro Nacional para la Salud de la Infancia y la Adolescencia (CENSIA). SSA. México, 2012



ANEXOS

Anexo 1. Hoja de recolección de datos (por año)

Año								
Nombre	EXP	Origen	Edad	Cuenta Leucocitaria	Inm	Indice DNA	Traslocación	Infiltración primaria

Año						
Respuesta VE	Inicia IR	Fin IR	Respuesta IR	Protocolo inicial	Abandono	Uso esteroide

Año				
Recaída	Sitio	Tiempo	SLE	Otros factores asociados

Anexo 2. Hoja de análisis de datos (194 pacientes)

	SEXO		EDAD			CUENTA	
	F	M	<1	1 A 9	>10	<50MIL	>50MIL
2011	19	10	1	23	5	25	4
2012	13	20	0	24	9	29	4
2013	13	18	0	21	10	27	4
2014	24	14	0	25	13	27	11
2015	11	17	0	13	15	22	6
2016	13	22	2	24	9	25	10

TOTAL 93 101 3 130 61 155 39

	INMUNO			INDICE DNA		
	B	T	S/D	<1.16	>1.16	SD
2011	26	1	2	3	1	25
2012	26	2	5	18	3	12
2013	25	6	0	21	2	8
2014	35	3	0	28	5	5
2015	24	4	0	17	3	8
2016	33	1	1	20	8	7

TOTAL 169 17 8 107 22 65

	INFILTRACION PRIMARIA		RESPUESTA VE		RESPUESTA IR	
	SI	NO	FAV	NO FAV	FAV	NO FAV
2011	2	27	28	1	25	4
2012	0	33	33	0	28	5
2013	5	26	29	2	27	4
2014	3	35	35	3	36	2
2015	3	25	23	5	21	7
2016	3	32	30	5	24	11

TOTAL 16 178 178 16 161 33

	RECAIDAS					SLE		
	MO	SANTUARIO	COMB	6-18M	>18M	SI	NO	SD
2011	6	1	3	5	5	12	13	4
2012	7	0	6	8	5	17	10	6
2013	3	2	2	2	5	18	9	4
2014	5	1	2	5	3	22	12	4
2015	8	1	1	7	3	10	14	4
2016	6	1	0	7	0	24	8	3

TOTAL 35 6 14 34 21 103 66 25

Anexo 3. Hoja de análisis de datos de recaídas (55 pacientes)

AÑO	SEXO		EDAD			CUENTA	
	F	M	<1	1 A 9	>10	<50MIL	>50MIL
2011	4	6	0	2	8	9	1
2012	2	11	0	5	8	1	12
2013	2	5	0	2	5	1	6
2014	6	2	0	4	4	4	4
2015	2	8	0	7	3	2	8
2016	2	5	0	3	4	2	5
TOTAL	18	37	0	23	32	19	36

AÑO	INMUNO			INDICE DNA		
	B	T	S/D	<1.16	>1.16	SD
2011	9	1	0	0	0	10
2012	10	2	1	8	1	4
2013	7	0	0	3	0	4
2014	8	0	0	6	0	2
2015	8	2	0	2	2	6
2016	7	0	0	2	2	3
TOTAL	49	5	1	21	5	29

AÑO	TRASLOCACIONES					INFILTRACION PRIMARIA	
	12,21	9,22	1,19	4,11	NO	SI	NO
2011	0	0	0	0	10	1	9
2012	0	0	0	0	13	0	13
2013	0	1	0	0	6	2	5
2014	1	0	0	0	7	0	8
2015	0	1	1	1	7	3	7
2016	0	0	0	0	7	0	7
TOTAL	1	2	1	1	50	6	49

AÑO	TX PREVIO		RESPUESTA VE		PROTOCOLO INICIAL	
	SI	NO	FAV	NO FAV	AR	RH
2011	2	8	10	0	2	8
2012	1	12	13	0	6	7
2013	3	4	7	0	3	4
2014	0	8	7	1	6	2
2015	1	9	9	1	8	2
2016	0	7	5	2	6	1
	7	48	51	4	31	24

AÑO	RESPUESTA IR		ABANDONO	
	FAV	NO FAV	SI	NO
2011	9	1	0	10
2012	11	2	3	10
2013	7	0	0	7
2014	8	0	2	6
2015	9	1	1	9
2016	3	4	2	5
	47	8	8	47

AÑO	MO	TIPO DE RECAIDA		TIEMPO RECAIDA		SOBREVIDA		
		SANTUARIO	COMB	6-18M	>18M	SI	NO	SD
2011	6	1	3	5	5	4	6	0
2012	7	0	6	8	5	2	8	3
2013	3	2	2	2	5	0	5	2
2014	5	1	2	5	3	1	5	2
2015	8	1	1	7	3	1	8	1
2016	6	1	0	7	0	3	2	2
	35	6	14	34	21	11	34	10