



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

**RESULTADOS EN SALUD DE LOS PACIENTES CON
LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA DEL HOSPITAL
INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

PEDIATRÍA

PRESENTA:

DRA. GABRIELA ALICIA HERNÁNDEZ ECHÁURREGUI



DIRECTORA DE TESIS:

DRA. ELISA DORANTES ACOSTA

MÉXICO, D.F FEBRERO 2015



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Dedicatoria

El presente trabajo está dedicado a mis padres Alicia y Andrés por orientar a sus hijas hacia profesiones intelectuales y que con sus enseñanzas siempre me animaron a seguir adelante y a ser perseverante, gracias por su apoyo incondicional en los buenos y malos momentos de mi vida, así como en las decisiones difíciles logrando que este sueño se hiciera realidad. A mi hermana Lucero que siempre ha estado a mi lado brindándome su apoyo.

A mi familia en general, en especial a mi abuelita Alicia y a mi tía Ana; porque siempre estuvieron apoyándome con su amor, su cariño, su apoyo incondicional y por compartir conmigo buenos y malos momentos a pesar de la distancia.

A mis compañeros y amigos presentes y pasados; quienes compartieron sus conocimientos, alegrías, tristezas y que hicieron de estos tres años una de las experiencias más especiales de mi vida.

A mis profesores que son un ejemplo a seguir, compartiendo sus conocimientos y proporcionando un cuidado excelente y de calidad a nuestros niños. En especial a la Dra. Elisa Dorantes que, como directora de esta tesis; me ha orientado, apoyado y corregido para mejorar mi desarrollo como profesional.

Gracias.

INDICE

Introducción	3
Marco Teórico	15
Antecedentes	13
Planteamiento del Problema	20
Justificación	21
Pregunta de Investigación	22
Objetivos e Hipótesis	22
Diseño del Estudio	22
Métodos	23
Plan de Análisis Estadístico	23
Descripción de Variables.....	24
Resultados	26
Discusión	29
Conclusiones	33
Cronograma de Actividades	35
Limitación del Estudio	35
Referencias Bibliográficas	36
Anexos	38

Introducción

El cáncer es una enfermedad monoclonal que se origina a partir de una sola célula. La leucemia es una enfermedad que se origina a partir de un precursor hematopoyético. Las leucemias son un conjunto de diversas enfermedades que se caracterizan por un crecimiento desordenado de células inmaduras de la médula ósea y que se produjo de una clona que perdió el mecanismo regulador de duplicación celular, debido a alteraciones en los genes que controlan este proceso y que ocasionan la sobreproducción de células hemáticas inmaduras e ineficientes.⁵

Enfermedades como las leucemias se originan a partir de alteraciones en células troncales y progenitoras hematopoyéticas. Dependiendo que proceso este afectado, ya sea el de linfopoyesis o el de mielopoyesis, se dividirán en leucemias mieloides o linfoides, que a su vez se dividen en crónicas y agudas. Teniendo como las más comunes en la edad pediátrica las leucemias agudas principalmente las de estirpe linfoblástica (LLA), las leucemias crónicas se observan con mayor frecuencia en edades más avanzadas, siendo la Leucemia Mielocítica Crónica (LMC) la única con incidencia importante en edad pediátrica.⁵

La LLA corresponde al 75-80% de todos los casos de leucemias en niños. El pico máximo de afectación es en preescolares (1-4 años de edad), con un ligero predominio en varones, es una patología que dada su alta frecuencia siempre debe de tenerse en mente, para poder ser detectada a tiempo y mejorar aún más su pronóstico con su diagnóstico temprano.⁵

En México, el cáncer en niños pasó del decimotercer lugar como causa de muerte en 1971, al segundo lugar entre la población de 1 a 14 años a partir del año 2000.³ La leucemia linfoblástica aguda es la neoplasia más común en pacientes menores de 15 años. Constituye la cuarta parte de las neoplasias diagnosticadas en este grupo de edad y 76% de todas las leucemias. En México es el principal tipo de cáncer a partir del segundo año de vida, y esto se mantiene hasta la adolescencia. La LLA tiene un impacto importante sobre la mortalidad en niños mexicanos, ya que ocupa el primer lugar entre todos los padecimientos oncológicos.¹²

La supervivencia en los niños con cáncer ha mejorado significativamente en los últimos años. Esto se ha atribuido a la organización de centros especializados con

equipos multidisciplinarios y al desarrollo de programas basados en numerosos ensayos clínicos; en especial en los niños con LLA se ha tenido un gran avance debido al mejor entendimiento de su fisiopatología, al desarrollo de nuevos agentes de quimioterapia y a la mejoría de los cuidados de soporte de los pacientes. Actualmente, la tasa de supervivencia para los pacientes con LLA sobrepasa 80%.⁴

El presente trabajo tiene como finalidad dar conocer los resultados en salud de niños con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda tratados en el Hospital Infantil de México. Al ser nuestro hospital un centro nacional de referencia se requiere contar con estadísticas recientes que evalúen la supervivencia de los pacientes, la mortalidad y morbilidad además del abandono al tratamiento y con esto determinar el éxito del protocolo de quimioterapia implementado actualmente.

Marco Teórico

La leucemia es una enfermedad mono/oligo clonal originada a partir de precursores celulares, en el caso de la LLA es la linfopoyesis la que se afecta por una serie de eventos dentro de los cuales se encuentran las mutaciones en alguno de los protooncogenes o genes supresores de tumor, los cuales son los encargados de la regulación de la proliferación, supervivencia y diferenciación de las células sanguíneas. Estas mutaciones dan como resultado la transformación maligna de las células, con la consiguiente pérdida de los mecanismos de control de la replicación celular, obteniendo un bloqueo en la maduración celular y una expansión clonal.⁵ Algunas alteraciones genéticas están relacionadas con la aparición de LLA, como son la neurofibromatosis, el síndrome de Shwachman, el síndrome de Bloom, la ataxia telangiectasia y, especialmente, el síndrome de Down. Este último síndrome presenta un mayor riesgo acumulativo de desarrollar LLA, con 2.1% al llegar a los cinco años de edad y de 2.7% a los 30 años.¹¹

Epidemiología

Las leucemias agudas en niños son los cánceres más frecuentes en niños mexicanos menores de 15 años. Las leucemias agudas linfoblásticas aparecen predominantemente durante la infancia y representan cerca del 77% de todas las leucemias en niños. Mientras que en la población adulta sólo representan el 15%. En México los estudios que se han realizado muestran que a partir del segundo año de vida

es el cáncer más frecuente y esto se mantiene hasta la adolescencia. Además las LLA tienen un impacto importante sobre la mortalidad en niños mexicanos, siendo el cáncer la segunda causa de muerte en niños de 1 a 14 años y las LLA ocupan el primer lugar entre estos cánceres. Las LLA se han venido incrementando durante los últimos años, mientras que para 1982 en la Ciudad de México se reportaba una incidencia de LLA de 7 casos por millón de niños menores de 15 años, en 1991 la cifra llegó a cerca de 22 casos y para el año 2000 fue reportada una incidencia de 44 casos por millón. En algunas delegaciones del Sur de la Ciudad de México se ha reportado una tendencia al incremento más importante de este tipo de padecimientos. La incidencia de las LLA en la Ciudad de México es una de las más altas a nivel mundial, situación que es consistente con las poblaciones hispanas que viven en Estados Unidos de América, donde los niños hispanos de los Ángeles, La Florida y Texas tienen una mayor incidencia de LLA que sus otros grupos étnicos. En la Ciudad de México no sólo se ha reportado una mayor frecuencia de LLA sino además la relación de niños clasificados clínicamente como alto riesgo se encuentran en una relación de uno a uno con los niños clasificados como riesgo estándar. En la población que atiende los EUA la proporción es de 1 a 4.²¹

Cuadro clínico

El fracaso en la hematopoyesis nos va a generar síndromes distintos: síndrome anémico, síndrome febril, síndrome hemorrágico e infiltrativo. El síndrome anémico suele anteceder a los demás síntomas, esta puede aparecer de manera gradual o establecerse de una manera abrupta y poder llegar a ser muy grave. La manifestación clínica más evidente es la palidez, también habrá astenia, intolerancia al ejercicio, taquicardia, soplo y en casos muy graves puede llegar hasta insuficiencia cardíaca. El síndrome hemorrágico, producido por el abatimiento del número de plaquetas, se ve manifestado por petequias, purpuras y hemorragias (gingivorragias principalmente). El síndrome febril ocasionado principalmente por la disminución del número de neutrófilos, conlleva a un mayor riesgo de adquirir infecciones, ocasionando una de las principales complicaciones en hematología. La infiltración a órganos extramedulares (síndrome infiltrativo) se presenta como linfadenopatías y hepatoesplenomegalia; a la exploración física el bazo puede o no llegarse a palpar y en casos graves rebasar la cicatriz umbilical, la esplenomegalia generalmente se palpa dura e indolora.⁵

Diagnóstico

La sospecha diagnóstica de LLA se basa en la identificación de los síndromes que clásicamente integran el cuadro clínico (infiltrativo, hemorrágico, anémico y febril). La sospecha clínica debe ser complementada con pruebas hematológicas y metabólicas. El estándar de oro para el diagnóstico es el aspirado de médula ósea, de donde se obtiene muestra para realizar estudios de morfología, citoquímica, fenotipo, cariotipo y de biología molecular. Además, debe realizarse la punción lumbar para análisis de líquido cefalorraquídeo y la radiografía de tórax para la búsqueda de masas mediastinales.¹¹

Clasificación

Clasificación morfológica: Con base en las características morfológicas de los linfoblastos, la LLA se clasifica en L1, L2 y L3, de acuerdo al Grupo Cooperativo Franco-Americano-Británico (FAB). El fenotipo más común en pacientes con LLA corresponde al de células precursoras B y representa el 80-85% de los casos de LLA infantil. El inmunofenotipo T se asocia con características clínicas de mal pronóstico.¹¹

a) LLA L1: es la más frecuente (82% de las LLA) y la de mejor pronóstico, ya que su respuesta al tratamiento es muy buena. Es más común en niños de 3 a 7 años de edad. A la tinción se observan linfoblastos pequeños. El compromiso infiltrativo extramedular que se presenta en este tipo de leucemia es moderado, incluyendo adenopatías y hepatoesplenomegalia. Se encuentra fuertemente asociada con inmunofenotipos Pre-B.

b) LLA L2: es la segunda en frecuencia (15%), también es más predominante la afectación masculina, se presenta más frecuentemente a edades mayores de 10 años. Está asociada a una evolución más aguda, pudiendo llegar a ser una urgencia oncológica, debido a que puede generar adenopatías masivas en mediastino anterior y superior, pudiendo generar un síndrome de compresión de vena cava superior e insuficiencia respiratoria aguda. Suele encontrarse con leucocitosis iniciales $>50,000/\text{mm}^3$, es más común encontrar infiltración al Sistema Nervioso Central (SNC) y/o gónadas, alteraciones renales con hiperuricemia, elevación de la deshidrogenasa láctica (DHL) e insuficiencia prerrenal. Está asociado a inmunofenotipo T, debe hacerse diagnóstico diferencial con linfoma linfoblástico de mediastino.

c) LLA L3 (tipo Burkitt): es el menos frecuente y también es el de peor pronóstico. Representa aproximadamente el 3% de los tipos de LLA, no tiene predilección por algún sexo y se presenta generalmente en pacientes menores de 12 años de edad. Tiene un tiempo de generación celular mucho más rápido y está asociado a adenopatías sistémicas y hepatomegalia y esplenomegalia masivas. Se asocia al inmunofenotipo B y la translocación t(8:14), t(8:22) y t(2:8), con el linfoma de Burkitt esporádico. También asociado al síndrome de lisis tumoral en el que se presenta hiperuricemia, aumento de la deshidrogenasa láctica, azoemia prerrenal, acidosis láctica, hiperpotasemia; todo con sus subsiguientes complicaciones representando una urgencia oncológica. A la tinción se encuentran células vacuoladas (células tipo Burkitt).

Clasificación inmunológica: Utilizando inmunofluorescencia para identificar los antígenos de superficie las leucemias se clasifican en derivadas de precursores de linfocitos B o de linfocitos B o T maduros. Los antígenos de superficie también se han empleado para diferenciar las leucemias linfoides de las mieloides así como para discriminar en qué fase de la diferenciación del precursor B se originó la leucemia. La clasificación inmunológica ha mostrado gran utilidad sobre todo pronostica ya que las derivadas de precursores de linfocitos B aparte de ser las más comunes tiene mucho mejor pronóstico que las derivadas de células T y B maduras. También es empleado para dar tratamientos específicos y mejorar los resultados obtenidos. Gracias al inmunofenotipo podemos saber con claridad que el tipo más frecuente es la LLA de tipo pre-B CALLA positiva (la cual suele tener la forma L1). El CALLA es el antígeno común de la LLA y actualmente se le conoce como el antígeno de superficie CD10. El CALLA es la endopeptidasa neutra que tiene una función enzimática normal en los blastos.⁵

Clasificación citogenética y molecular: El 60 a 90% de los pacientes con LLA presentan alteración en la estructura o en el número de cromosomas. Las alteraciones cromosómicas numéricas pueden analizarse mediante citogenética convencional o citometría de flujo, empleando un grupo de sondas que hibriden en múltiples localizaciones cromosómicas. La citometría de flujo, por su parte, estima la ploidía entre dos y cuatro cromosomas.⁵ Se han identificado alteraciones citogenéticas que se relacionan con el pronóstico de estos pacientes. Algunas alteraciones numéricas (hiperdiploidia y las trisomías 4, 10 y 17) se asocian con un pronóstico favorable, mientras que otras se relacionan con un resultado adverso (hipodiploidia, tetraploidia). De igual manera, existen translocaciones que se asocian con un buen pronóstico, como el caso de

la t(12;21), mientras que otras, como la t(9;22), t(4;11), y t(1;19), parecen influir adversamente en la respuesta al tratamiento y, por ende, en el pronóstico.¹¹

Tratamiento

Medidas generales: la alimentación debe ser balanceada, aunque, lo más recomendable es que el niño siga asistiendo a la escuela aunque con los correspondientes cuidados y de acuerdo al estado de bienestar del niño y a su voluntad motivarlo a que realice actividades físicas. El reposo ha de ser preferentemente en el hogar debido a los efectos tóxicos de la quimioterapia, sobre todo si existen procesos infecciosos o bien con cuadros de aplasia medular. Es importante fomentar relaciones amistosas, también que el paciente tenga pleno conocimiento de su enfermedad, de la manera en la que se le tratará y los efectos colaterales, hay que hacer del conocimiento de los padres no vacunar al niño con virus vivos atenuados debido a la inmunosupresión.⁵

Tratamiento médico: El manejo óptimo de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda requiere la minuciosa atención de puntos importantes en el cuidado de soporte, incluidos el tratamiento inmediato o la prevención de complicaciones metabólicas o infecciosas, así como administración de derivados de productos sanguíneos. Otro punto importante para el cuidado de estos pacientes es la disminución de la náusea y el vómito, control del dolor y soporte psicológico tanto para el paciente como para su familia. A menudo hay complicaciones metabólicas como hiperuricemia e hiperfosfatemia con hipocalcemia secundaria, que se encuentran al momento del diagnóstico e incluso antes de iniciarse la quimioterapia, sobre todo en pacientes con leucemia linfoblástica aguda de células B o T. Estos pacientes deben hidratarse y manejarse con administración de bicarbonato para alcalinizar la orina. Debe administrarse alopurinol para controlar la hiperuricemia, así como hidróxido de aluminio, carbonato o acetato de calcio como quelantes, para el tratamiento de la hiperfosfatemia. El alopurinol, mediante la inhibición de la síntesis de novo de las purinas en células blásticas leucémicas, puede reducir la cuenta celular periférica de blastos antes que se inicie la quimioterapia. Este medicamento puede disminuir el catabolismo de la 6-mercaptopurina por depleción intracelular del fosforibosil pirofosfato e inhibición de la xantina oxidasa. Por esta razón, en caso de que el alopurinol y la 6-mercaptopurina se administren juntos, la dosis de esta última por lo regular debe disminuirse. Puede utilizarse urato oxidasa recombinante que convierte el ácido úrico en alantoína, metabolito que se excreta 5 a 10 veces más que el

ácido úrico, porque es más soluble y disminuye la concentración sérica del mismo más rápidamente que el alopurinol. Sin embargo, puede ocasionar reacciones agudas de hipersensibilidad, y en pacientes con deficiencia de glucosa-6-deshidrogenasa pueden causar metahemoglobinemia o anemia hemolítica. En ocasiones la leucocitosis que puede llegar a manifestarse (>200,000 células/dL) se ha intentado reducir con leucoféresis. En teoría este procedimiento debe reducir las complicaciones metabólicas vinculadas con leucoestasis; sin embargo, los beneficios aún no son claros. Se ha administrado tratamiento de preinducción con dosis baja de glucocorticoides, vincristina y ciclofosfamida en casos de LLA-B, lo que redujo la cuenta leucocitaria. Otro punto importante a tratar en la leucemia es la aparición de infecciones muy frecuentes con fiebre, sobre todo cuando hay neutropenia, por lo que deben manejarse con antibióticos de amplio espectro hasta eliminar el foco infeccioso. El tratamiento que induce la remisión aumenta la susceptibilidad de infección, lo que exacerba la mielosupresión. Más de 50% de los pacientes en esta fase del tratamiento manifiesta procesos infecciosos, por lo que deberá tenerse especial precaución durante dicho periodo para prevenirlos y disminuir su riesgo mediante aislamiento inverso, filtración del aire, eliminación del contacto con personas infectadas o alimentos potencialmente infecciosos (queso, vegetales o frutas no desinfectadas ni cocidas) y el uso de antisépticos orales. El uso del factor estimulante de colonias ayuda al paciente a recuperarse de la neutropenia, así como a reducir las complicaciones de la quimioterapia; sin embargo, no modifica la supervivencia de los pacientes. Es importante el tratamiento profiláctico de *Pneumocystis carinii* con trimetoprim/sulfametoxazol tres veces por semana. El soporte hematológico debe ser intensivo, ya que la aparición de hemorragias es frecuente y la mayor parte aparece en la piel y las mucosas, aunque también pueden manifestarse en el sistema nervioso central, pulmones y tracto gastrointestinal, y poner en riesgo la vida. También puede haber coagulopatía intravascular diseminada o insuficiencia hepática. En caso de hemorragia deberán transfundirse plaquetas cuando las concentraciones plaquetarias en sangre sean menores de 20,000/dL. Éstas pueden obtenerse mediante el procedimiento habitual del banco de sangre en forma de concentrados plaquetarios o bien con plasma rico en plaquetas obtenido mediante aféresis. La transfusión de paquetes globulares deberá iniciarse si hay anemia.⁵

Tratamiento quimioterapéutico: Para el manejo quimioterapéutico de la leucemia linfoblástica aguda de células B se emplean combinaciones con base en el consorcio BFM

(Berlín-Frankfurt-Münster) con ciclofosfamida, altas dosis de metotrexato, etopósido y citarabina. El tratamiento eficaz para el sistema nervioso central es un componente importante para el de la LLA-B, que consiste en administración de altas dosis de metotrexato y citarabina por vía sistémica e intratecal (IT), además de arabinósido-C y corticoesteroides. Con el tratamiento puede haber recuperación en 50% de los casos. En caso de no administrarse el tratamiento intratecal puede haber leucemia meníngea, por lo que más del 50% de los enfermos recaerá en el sistema nervioso central. El tratamiento de las leucemias que afectan a las precursoras de las células B y T consiste en tres fases:

5

I) Inducción de la remisión. En esta fase se pretende destruir la mayor parte de las células leucémicas y recuperar la hematopoyesis normal, convirtiendo a una médula ósea en falla, a una morfológicamente sana, con mejoría clínica del paciente. Estos fármacos se incluyen no solo por sus efectos no mielosupresivos sino que también por sus distintos mecanismos antileucémicos y probablemente el hecho de que actúen sinérgicamente, como vincristina, prednisona y L-asparaginasa o antracíclicos como la daunorrubicina, éstos no producen daño a la médula ósea normal y actúan pronto; sin embargo, no son útiles para el tratamiento a largo plazo.⁵ La prednisona ha sido empleada tradicionalmente como el glucocorticoide más común en la fase de inducción a la remisión, pero la dexametasona ha remplazado rápidamente a la prednisona en ensayos clínicos recientes. Dos estudios recientes muestran que la dexametasona, a una dosis de 10mgm2día, mejora los resultados en pacientes con LLA inmunofenotipo T y mejora la respuesta a 7 días, y en niños menores de 10 años con LLA inmunofenotipo B comparado con la administración de prednisona a 60mgm2día. Sin embargo, se debe notar que la eficacia de la prednisona y la dexametasona son dosis dependientes. No se recomienda dexametasona a dosis de 10mgm2día como terapia de inducción a la remisión en niños de 10 años o mayores con diagnóstico de LLA inmunofenotipo B por el alto grado de toxicidad asociada al tratamiento, en parte por la baja depuración de este medicamento en este grupo de edad.¹⁵ Con tratamiento adecuado y cuidado de soporte efectivo, el grado de remisión actual es de 70 a 90%. El esquema de inducción con índice de remisión más alto es el mencionado por Kantarjian, que incluye vincristina, dexametasona, daunorrubicina y ciclofosfamida con remisión del 91%. Se ha encontrado que si a este tratamiento de inducción se añade ciclofosfamida (y citarabina a dosis altas en el tratamiento post-remisión) el grupo de pacientes con leucemia de células T puede

beneficiarse. Los programas de inducción cada vez son más intensos, lo que aumenta la frecuencia de las remisiones y mejora la supervivencia de los pacientes.⁵

II) Tratamiento de consolidación. Con la recuperación de la hematopoyesis se inicia el tratamiento de consolidación, debe iniciarse lo antes posible después de la fase previa. El objetivo es destruir las células residuales que han superado la etapa previa, la meta se logra en el 95% de los pacientes. La consolidación es primordial para evitar recaídas y se puede llevar a cabo con medicamentos diferentes a los ya utilizados; se prefiere emplear medicamentos que afectan la síntesis de ADN y que pueden destruir las células en reposo o fuera del ciclo G0 del ciclo celular. En esta etapa se incluye la profilaxis a SNC.⁵ Esta fase de la terapia es esencial para todos los pacientes con LLA, pero aún no hay un consenso de cuál es el mejor régimen y su duración. La fase de intensificación con metotrexato claramente mejora los resultados en pacientes con riesgo intermedio o riesgo alto pero su utilidad en pacientes con riesgo bajo aun es motivo de discusión. El metotrexato en infusión continua (24 horas) y a dosis altas (5gm²) ha sido ampliamente utilizado en pacientes con LLA inmunofenotipo T. Múltiples investigadores han reportado que los blastos de linaje T requieren mayor concentración extracelular de metotrexato para alcanzar los mismo niveles intracelulares que los blastos de linaje B, y en un estudio de St. Jude los niveles intracelulares de metotrexato se correlacionan con el efecto para eliminar las células leucémicas. La dosis óptima y el total de altas dosis de metotrexato (ADMTX) deben determinarse por los subtipos individuales de LLA, basados en evidencia reciente y estudios farmacológicos en los subtipos de LLA se recomienda la infusión de ADMTX (5gm²) en 24 horas para los casos que presenten inmunofenotipo T. La fase de intensificación con asparaginasa, vincristina y dexametasona, con o sin un antracíclico, mercaptopurina y metotrexato, es la estrategia más ampliamente utilizada en los protocolos de LLA y beneficia a todos los pacientes. En estudios realizados por el *Children Oncology Group*, la fase de intensificación durante 6 meses es tan efectiva que durante 10 meses como terapia para pacientes con riesgo habitual y pacientes de alto riesgo con una respuesta rápida y temprana. Es incierto si los pacientes de alto riesgo con respuesta lenta se puedan beneficiar de una terapia de intensificación más prolongada. La pancreatitis y trombosis son dos de las complicaciones más serias y más frecuentemente relacionadas con la dosis toxica de la asparaginasa, ocurre más frecuente en pacientes con 10 años de edad o mayores. La administración concomitante con otros medicamentos

puede potencializar el riesgo de desarrollar pancreatitis (glucocorticoides, mercaptopurina, trimetoprim sulfametoxazol) y trombosis (glucocorticoides).^{15, 18}

III) Tratamiento de mantenimiento. Tiene como objetivo destruir las últimas células residuales leucémicas. Debe darse tratamiento a largo plazo para eliminar las células leucémicas o la enfermedad mínima residual, o detener su crecimiento hasta que suceda su apoptosis celular. Se lleva a cabo con la administración de medicamentos que intervienen en la síntesis de ADN como mercaptopurina y metotrexato. Estos fármacos son tolerados adecuadamente y se administran durante dos o tres años.⁵ La combinación de dosis bajas de metotrexato semanalmente y mercaptopurina diariamente, con o sin pulsos de dexametasona y vincristina, constituye la piedra angular de la fase de mantenimiento. En varios ensayos clínicos se utiliza una dosis semanal vía oral de metotrexato sin embargo se prefiere la administración intravenosa para garantizar la administración del medicamento y mejorar la adherencia al tratamiento.¹⁵

Cese electivo de quimioterapia: El curso de la enfermedad se vigila con biometrías hemáticas, una vez que se documenta menos de 5% de blastos en médula ósea y se ha cumplido el esquema propuesto. Estudios han demostrado que se puede llevar a cese efectivamente a los 30 meses de lograda la remisión. Existe un 15% de posibilidades de recaídas y si ocurre este es por lo general en los primeros 2 años.⁵

La recaída de la médula ósea, con o sin afección extramedular, se interpreta como mal pronóstico para los pacientes. Otros factores que indican mal pronóstico son recaída al tratamiento, remisión inicial parcial, inmunofenotipo de células T, cromosoma Filadelfia en la citogenética, aparición de células blásticas circulantes y recaída con leucocitosis. El paciente con recaída puede optar por tratamiento de trasplante alogénico de célula madre hematopoyética, pues el trasplante autólogo no ofrece ventaja alguna sobre la quimioterapia como tratamiento post-inducción. Los enfermos con riesgo alto, sobre todo quienes tienen cromosoma Filadelfia positivo en la primera remisión, se consideran sujetos susceptibles inmediatos a trasplante alogénico. Pacientes con enfermedad residual mínima o recaída hematológica durante la terapia también se consideran candidatos para para trasplante de células hematopoyéticas. Parece la única forma de tratamiento que permite supervivencia significativa libre de enfermedad. El trasplante de médula ósea puede llevar a cinco años de supervivencia libre de enfermedad hasta en

50% de los casos, con recaída del 40 a 60% que varía según los diferentes estudios sobre el tema.^{5, 20}

Enfermedad residual mínima

La mayor causa de falla en el tratamiento en pacientes con LLA es la recaída, esta se origina de células leucémicas resistentes a la quimioterapia pero que son indetectables después de iniciar el tratamiento en la mayoría de los casos. Sin embargo, métodos más sensibles de examinación microscópica han demostrado células leucémicas en una proporción de muestras sin evidencia morfológica de leucemia, este término se ha denominado “enfermedad residual mínima” (EMR) En los últimos años, el estudio de la enfermedad residual mínima, bien sea a través de las particularidades del fenotipo inmunológico o el estudio molecular ha demostrado ser un factor pronóstico de primer orden, en particular cuando se valora al finalizar el tratamiento de inducción y en la semana 12^a a 14^a. Así, el monitorizar la EMR se ha introducido a varios protocolos para asignar el riesgo y los esquemas terapéuticos. Estos estudios de la ERM han permitido seleccionar un subgrupo de pacientes considerados de riesgo intermedio o bajo según otros criterios, e incluirlo en el grupo de riesgo alto. Con ello, y según la experiencia más reciente del grupo alemán BFM, el grupo de pacientes de alto riesgo (AR) alcanza el 15% de la totalidad. Dentro de este grupo, destaca el de los pacientes con t (9; 22) y BCR/ABL positivos (1,50). También es clínicamente útil en pacientes con recaída que logran una segunda remisión, puede ayudar a determinar el tiempo del trasplante de células madre. La detección de marcadores específicos de leucemia por citometría de flujo ha demostrado predecir resultados en varios estudios, la citometría de flujo estándar de 4 colores puede detectar una célula leucémica en más de 10 000 células normales en médula ósea o sangre periférica.¹⁹

Factores pronóstico relacionados con la mortalidad

En general, se observan dos factores que se relacionan con el pronóstico y son consistentes para los diferentes autores: la edad en el momento de la presentación de la enfermedad y el sexo. Así, los pacientes con edades entre 1 y 9 años y de sexo femenino tienen menor probabilidad de fallecer. La cuenta de leucocitos al momento del diagnóstico es muy importante: entre menor número, mejor pronóstico. El punto de corte que se utiliza con mayor frecuencia es el de 50,000 células/ μ L. El inmunofenotipo es otro elemento que parece no tener discusión, ya que las leucemias de células tipo B tienen mejor pronóstico,

en comparación con las de tipo T. Sin embargo, se han estudiado otras características de las células, como el número de cromosomas y la identificación de translocaciones o rearrreglos genéticos. Estos últimos, si están presentes, generalmente se asocian con un mal pronóstico. Tal es el caso de la hipodiploidia (< 44 cromosomas) o la presencia de la translocación t(9;22), mejor conocida como el cromosoma Filadelfia. Otros elementos que se relacionan con un mal pronóstico, aunque pocos autores los mencionan, son la infiltración leucémica en el sistema nervioso central (SNC), la falta de respuesta al tratamiento de inducción a la remisión con QT y, recientemente, la identificación de enfermedad leucémica mínima residual después del tratamiento (> 1%) en médula ósea (identificada por técnicas de biología molecular).¹⁰

Complicaciones

Las complicaciones más frecuentes de la LLA son las infecciones, que se manifiestan principalmente por fiebre. Se ha propuesto que el tratamiento en estos pacientes, que además cursan con neutropenia, debe ser agresivo, debido al riesgo de presentar bacteriemia y, eventualmente, la muerte. Existen algoritmos establecidos consensuados en las Guía Clínicas de atención de los niños con cáncer del *Children's Oncology Group* (GCCOG). Estas guías contemplan la exploración física completa y los análisis de laboratorio (biometría hemática y cultivos de orina, evacuaciones y catéteres, cuando aplique) durante el primer contacto con el paciente. La administración de los antibióticos debe suceder durante los primeros 60 minutos de la llegada del paciente y modificarse si después de 72 horas continúa la fiebre, o antes, si el estado hemodinámico del paciente se deteriora. Las complicaciones que siguen en el orden de frecuencia son la anemia y la trombocitopenia. Pueden ser secundarias a la LLA o a la toxicidad de la quimioterapia, y se consideran importantes porque también ponen en riesgo la vida. El tiempo entre la llegada del paciente con anemia y hemorragia y la transfusión de los hemoderivados es difícil de establecer, ya que el tiempo de los síntomas previos a la llegada al hospital es muy variable. De las complicaciones metabólicas, la principal en 95% es el síndrome de lisis tumoral (hiperuricemia, hiperpotasemia, hiperfosfatemia) relacionado con hiperleucocitosis. Esta última complicación ocasiona leucoestasis, que a su vez origina falla respiratoria, trombosis venosa central, hemorragias y trombosis de sistema nervioso central (SNC) y síndrome de lisis tumoral. Se presentan manifestaciones clínicas diversas, desde un cuadro asintomático hasta el estado de coma. Puede presentarse de manera espontánea o como una complicación inducida por el tratamiento

médico. Es potencialmente mortal y las guías actuales indican un tratamiento preventivo para evitarlo. Es difícil que los pacientes presenten dichas complicaciones una vez alcanzada la remisión de la enfermedad.¹⁴

Antecedentes

El cáncer infantil constituye un problema de salud para las sociedades modernas. Probablemente, la urbanización, los cambiantes estilos de vida y los avances tecnológicos han acelerado su génesis y, a la vez, han facilitado su reconocimiento. Sin embargo, los avances en la detección y tratamiento no se han traducido, de manera inmediata, en ventajas para todos. Las desigualdades económicas y culturales entre las naciones repercuten en retrasos en el diagnóstico y tratamiento en países de ingresos bajos y medios, teniendo como consecuencia una amplia variabilidad en los resultados en salud.⁷

En la década de los ochenta, la supervivencia de los pacientes pediátricos con LLA era de alrededor de 60%, y la mortalidad se asociaba principalmente con las infecciones y las recaídas. Posteriormente, para incrementar la supervivencia los protocolos de quimioterapia se enfocaron en el aumento de las dosis de los medicamentos y en la combinación de los mismos, para disminuir la resistencia. Sin embargo, la mortalidad asociada a una mayor toxicidad de los esquemas de quimioterapia incrementó. Por fortuna, los avances en cuanto al tratamiento de las complicaciones permitieron que los efectos adversos disminuyeran o tuvieran un mejor control, como ocurrió con las infecciones. Dos décadas después, la supervivencia reportada por grupos multicéntricos de países desarrollados, como el *Pediatric Oncology Group* y el *BFM* (Berlin-Frankfurt-Münster), entre otros, incrementó hasta alrededor de 80%. Esto se atribuyó al uso de esquemas más intensivos de quimioterapia, a la aparición de nuevos medicamentos y al mejor tratamiento de soporte, como la prevención y tratamiento eficaz de las infecciones, así como el apoyo transfusional. Actualmente, la estratificación de los pacientes de acuerdo con su pronóstico permite que aquellos pacientes catalogados como de bajo riesgo logren una supervivencia por arriba de 90%. En contraste, los pacientes en los grupos de alto riesgo, sobre todo los de muy alto riesgo (particularmente el grupo de adolescentes), aún permanecen con tasas de supervivencia bajas —alrededor de 60%—, razón por la cual los estudios actuales se enfocan en mejorar los tratamientos para este grupo de pacientes.⁸

El *St. Jude Children's Research Hospital*, de Estados Unidos, es un centro de investigación y tratamiento de donde han surgido numerosas aportaciones para el tratamiento de la LLA. Desde 1962 se han realizado varios protocolos denominados "Total Therapy" para niños con LLA y se han modificado a través de cuatro décadas. Los primeros nueve estudios, dirigidos de 1962 a 1979, establecieron la importancia de combinar la quimioterapia sistémica a dosis plenas y la terapia dirigida al sistema nervioso central. El ToTal Therapy Study X (1979-1983) mostro la eficacia de altas dosis de metotrexato y la factibilidad de reducir el uso de la radiación de cráneo. En el estudio XI (1984-1988) el uso del tratamiento temprano de la fase de intensificación mejoró los resultados y se identificaron los efectos leucemogénicos de la epipodofilotoxina. El estudio XII (1988-1991) probó los beneficios de individualizar la terapia basada en la farmacocinética. El estudio XIII A (1991-1994) demostró que la administración temprana de la terapia de intensificación intratecal reduce significativamente el riesgo de recaída a sistema nervioso central, lo que permite la reducción de la radiación de cráneo. Este estudio también divulga las diferencias en la farmacodinamia de la disponibilidad del metotrexato entre varios fenotipos y genotipos de los subtipos de LLA. El estudio XIII B (1994-1998) confirma la eficacia de la administración temprana de la terapia de intensificación intratecal, iniciando la tendencia hacia la eliminación de la radiación profiláctica de cráneo. Además demostró que la farmacogenética afecta los resultados en la toxicidad del tratamiento y representa el primer ensayo clínico que aplica la farmacogenética en el tratamiento de la LLA. El estudio XIV (1998-1999) trata de identificar las dosis óptimas de metotrexato para varios subtipos de LLA. El estudio XV prueba que se puede omitir de forma segura la radiación profiláctica del cráneo en todos los niños con diagnóstico reciente de LLA¹⁶, este protocolo utiliza altas dosis de metotrexato y asparaginasa para pacientes mayores, se utilizan pruebas de sangre para identificar a los pacientes con niveles muy bajos o indetectables de mercaptopurina, un indicador de que los pacientes no están tomando el medicamento adecuadamente. Los investigadores concluyen que los adolescentes y adultos jóvenes con LLA tienen mejor respuesta con tratamientos pediátricos en lugar de tratamientos para adultos; a pesar de que el metotrexato y asparaginasa son medicamentos que bloquean la proliferación de células cancerígenas, no se utilizan frecuentemente en el tratamiento de adultos, debido al incremento en las complicaciones en estos pacientes.¹⁷

Como resultado de estudios epidemiológicos, se sabe que los pacientes con edades de 1 año a 9 años 11 meses presentan mejor supervivencia que los que se encuentran fuera de este rango de edad. El pronóstico también resulta desfavorable para los pacientes con cuenta leucocitaria de más de 50,000/mm³ al diagnóstico. Con base en lo anterior, además de la respuesta a la quimioterapia, se establece el riesgo de falla al tratamiento en cada paciente. A cada paciente se le asigna una categoría de riesgo, cuya nomenclatura tiene variaciones entre los distintos grupos internacionales que se dedican al estudio de esta neoplasia. El protocolo XV del *St. Jude Children's Research Hospital* estratifica a los pacientes en cuatro grupos de riesgo: bajo, habitual o estándar, alto y muy alto. En nuestro país, dadas las limitantes para aplicar técnicas de biología molecular, la mayoría de los centros estratifican a los pacientes en dos grupos de riesgo: bajo, estándar o habitual y alto, aunque algunos incluyen también la categoría de muy alto riesgo. Con los protocolos actuales de tratamiento para niños con LLA, que incluyen terapias sistémicas y específicas del SNC, es posible obtener la remisión en más de 95% de los casos, y una supervivencia libre de recaída de 75 a 85% a cinco años del diagnóstico.¹¹

Un punto importante para reflexionar es el contraste de la supervivencia alcanzada en pacientes pediátricos con LLA en países en vías de desarrollo. Los estudios muestran que la supervivencia no ha mejorado en forma tan importante como en los países desarrollados. Si bien en la India, El Salvador, Taiwán e incluso, México, los protocolos de quimioterapia se basan en los grupos multicéntricos internacionales, existe la dificultad de ofrecer el apoyo de soporte que requiere este tipo de pacientes. Esto ha impedido que los protocolos puedan llevarse a cabo en forma estricta, por lo que han requerido modificaciones propias en cada país y, aun, en cada hospital. La supervivencia reportada en este tipo de países se encuentra alrededor del 40%, aunque hay países, como Honduras, que reporta tasas de supervivencia tan bajas como de 29%. En la actualidad, aún se discute si esta diferencia tan importante —en cuanto a la supervivencia en los países en desarrollo— se debe a aspectos étnicos o socioeconómicos asociados, al retraso en el diagnóstico y tratamiento, o bien, a riesgos particulares, como son los tipos de leucemias y el estado nutricional. En EUA han realizado análisis por etnias y han encontrado que la tasa de supervivencia en pacientes hispanos tratados en ese país es inferior a la de los pacientes caucásicos. Existen reportes similares para la población afroamericana. Esto sugiere que los factores socioeconómicos pueden estar implicados, aunque también los factores genéticos.⁸

Una de las medidas implementadas para mejorar la supervivencia de los niños con cáncer en Brasil y El Salvador, por ejemplo, son los llamados *twinning*s o gemelos. Estos programas son producto de la colaboración con hospitales o médicos de países desarrollados en los que se integran diferentes actividades: desde la capacitación del personal, el apoyo para el equipamiento de laboratorios o para el envío de las muestras de sangre o tejido a lugares especializados, hasta el establecimiento de protocolos de QT que ya han sido probados, asegurándose de que exista un abasto suficiente de los fármacos. En algunos lugares, los programas se han ampliado para, además, apoyar económicamente a las familias, dada la alta tasa de abandono de los tratamientos. En El Salvador, en 1993, se inició un programa de cooperación (*twinning*) con el *Saint Jude Children's Research Hospital* (SJCRH). Este es uno de los hospitales más reconocidos a nivel internacional, ya que reporta los mejores resultados de los tratamientos de niños con cáncer. Con excepción del programa de apoyo económico a las familias, se implementó cada uno de los elementos del programa de este centro médico de excelencia (descritos previamente), antes de iniciar los esquemas de QT que aplicaban en ese periodo. Previo al inicio del programa, la tasa de supervivencia a cuatro años de los niños con LLA era inferior a 5%. Después de la implementación del programa, la supervivencia a cuatro años llegó a ser, en promedio, de 51%. A pesar de esta mejoría tan importante, se observó que la incorporación del esquema de QT tal como se hacía en el hospital de referencia produjo algunas consecuencias, como una alta frecuencia de mortalidad por infecciones. Se evidenció la necesidad de ampliar el apoyo a las familias, ya que con mucha frecuencia hubo abandono del tratamiento. La otra experiencia exitosa se documentó en una población de Brasil (Recife) donde se implementaron casi todas las medidas consideradas previamente, además de que el mejoramiento de las instalaciones, la capacitación del personal, el aseguramiento de la QT y el apoyo económico a las familias fueron llevados a cabo por una organización no gubernamental. Para la implementación de las medidas se obtuvo asesoría del SJCRH, ya que se utilizaron sus mismos esquemas de tratamiento. Los cambios en el manejo de los niños con cáncer se llevaron a cabo en un periodo aproximado de ocho años (1994-2002). Hubo un periodo de transición, que correspondió al momento en que se iniciaron los cambios (1994-1997). Al realizar el análisis de la supervivencia de los niños con LLA atendidos desde 1980 en los tres periodos (1980-1989, 1994-1997 y 1997-2002), se determinó que la supervivencia mejoró progresivamente: 32%, 47% y 63%, respectivamente. A pesar de esta evidente mejoría, los autores comentaron que se tuvieron que realizar algunas modificaciones al

tratamiento, porque se documentó una tasa alta de efectos adversos (toxicidad), que posiblemente contribuyó a tener una mayor mortalidad que los países desarrollados.⁹

El éxito en el tratamiento de los pacientes pediátricos con cáncer radica en diversos factores de pronóstico. Algunos de ellos están relacionados con la biología de cada tumor y otros, con el diagnóstico temprano, la referencia oportuna a un centro de atención especializada, la aplicación de protocolos estandarizados y la educación en salud de la comunidad. En los últimos años ha existido un avance importante en el tratamiento de los niños con LLA, principalmente por la incorporación de nuevos medicamentos de quimioterapia (QT), además del manejo integral de diagnóstico y apoyo terapéutico. En oncología, la incorporación de nuevas estrategias terapéuticas se refleja en la disminución de la mortalidad. De esta manera, la variabilidad de la práctica clínica en el manejo de pacientes pediátricos con LLA entre diferentes hospitales o países puede evaluarse términos del resultado en el desenlace (mortalidad). Si bien, los logros que se han alcanzado han sido gracias a la disponibilidad de protocolos de manejo con múltiples fármacos, también han jugado un papel importante los servicios y la tecnología diseñados para mejorar la calidad de la atención de los pacientes oncológicos. Distintos factores pueden tener un impacto directo sobre la esperanza de supervivencia de los pacientes en las diferentes áreas geográficas de nuestro país, por lo que se requiere conocer cuáles son los que inciden en el pronóstico, para identificar oportunidades de mejora en los hospitales que atienden pacientes con cáncer.¹³

Otro elemento que se debe considerar, a fin de identificar estrategias para mejorar el pronóstico, es el registro del momento en el que ocurren los fallecimientos. La mortalidad en la fase de inducción a la remisión en países desarrollados es de alrededor de 3%, mientras que en países en vías de desarrollo es de hasta 25% a pesar de que, con el tiempo, se ha observado una disminución de la tasa de mortalidad. Otro rubro que implica la supervivencia a largo plazo son los fallecimientos durante el periodo de remisión: en los países desarrollados la tasa es muy baja (menor al 3%) y en los países en vías de desarrollo se sitúa entre 5 y 10%. Un factor más que impacta en la supervivencia global son las recaídas. La tasa es más elevada en pacientes en países en vías de desarrollo, lo que habla de una menor efectividad de los regímenes de quimioterapia. En los países desarrollados, las tasas de recaída de hace 20 años eran de 20%; actualmente, de hasta 10%. Es evidente que la supervivencia de niños con LLA no ha mejorado al mismo ritmo en los países en vías de desarrollo que en los desarrollados.⁸

Planteamiento del problema

El Hospital Infantil de México es un centro de referencia a nivel nacional, como consecuencia concentra una gran parte de la población infantil de la República Mexicana con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda y sin embargo hasta el momento no contamos con estadísticas publicadas de los resultados en salud obtenidos con el protocolo de tratamiento que se utiliza en nuestra institución.

Tomando en cuenta que el protocolo de tratamiento utilizado en el Hospital Infantil de México está basado en el ToTal Therapy Study del *St. Jude Children's Research Hospital*, con algunas modificaciones que se realizaron en base a la experiencia desarrollada en la institución, es importante contar con estadísticas recientes que reflejen los resultados del protocolo; ya que las características de la población mexicana son diferentes a la población de Norteamérica donde se aplica el ToTal Therapy Study con tasas de remisión superiores al 80%.

Además existen publicaciones donde se demuestra que la respuesta al tratamiento es diferente entre la población hispana y la norteamericana utilizando el mismo protocolo de quimioterapia, con tasas de remisión menores del 80%. Por este motivo es importante dar a conocer datos estadísticos del manejo de pacientes con leucemia linfoblástica aguda con el manejo que se lleva a cabo en nuestro hospital.

Justificación

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es la neoplasia más frecuente a nivel mundial en la infancia, tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo, por lo que se considera un problema de salud pública. Constituye aproximadamente el 80% de todas las leucemias agudas de la edad pediátrica. La supervivencia de los pacientes afectados se ha incrementado notablemente en los últimos 30 años. A pesar de estos excelentes resultados el 25% de los pacientes fracasan en el tratamiento, por lo que son necesarias nuevas estrategias que nos permitan seleccionar a los pacientes que se puedan curar con tratamientos menos tóxicos y a los que se beneficien de terapias más agresivas.¹

En la República Mexicana sólo se dispone de datos aislados provenientes particularmente de instituciones de la Ciudad de México. En base al censo de población nacional de 2005 que reveló una población de 103 millones de habitantes, de los cuales 42% eran niños menores de 15 años de edad, se calculó una incidencia de cáncer de 130 casos nuevos/millón de niños/año, lo que de acuerdo a los datos del censo representarían 4160 casos de cáncer/año y, de LLA, entre 1000 y 1200 casos nuevos/año, en niños de población abierta.²

La supervivencia del niño con cáncer ha mejorado en forma significativa en los últimos 20 años, a tal grado que en Estados Unidos de Norteamérica se considera que el infante tiene la posibilidad de curación en más del 80%. Estas cifras pueden ser semejantes en México, siempre y cuando los niños con estos padecimientos sean tratados en instituciones de tercer nivel de atención.⁶

En el Hospital Infantil de México Federico Gómez no contamos con publicaciones recientes sobre resultados en la respuesta al tratamiento utilizado en niños con LLA. Por lo que este trabajo pretende dar a conocer estadísticas a 5 años en la respuesta al protocolo de tratamiento utilizado en el Hospital Infantil de México, esto nos permitirá comparar la supervivencia de nuestros pacientes con respecto a otros centros de referencia a nivel nacional e internacional.

Pregunta de Investigación

¿Cuáles son los resultados en salud obtenidos en pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda tratados en el Hospital Infantil de México Federico Gómez desde el año 2008 al año 2012?

Hipótesis

Los resultados en salud de la población atendida en el Hospital Infantil de México Federico Gómez serán semejantes a los reportados en la literatura internacional.

Objetivos

1. Describir la frecuencia e incidencia de LLA en pacientes del HIMFG
2. Evaluar la respuesta al tratamiento y supervivencia en pacientes con LLA del HIMFG
3. Comparar los resultados obtenidos con los reportados en otras instituciones de salud a nivel nacional e internacional

Diseño del estudio

Se realizará un estudio de epidemiología descriptiva de base hospitalaria, en pacientes pediátricos con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda de enero del 2008 a diciembre de 2012. Realizaremos análisis de estadística descriptiva e inferencial con cálculo de la supervivencia global y libre de evento en la cohorte de pacientes.

Métodos

Se llevará a cabo la revisión de expedientes en el archivo clínico del Hospital Infantil de México Federico Gómez de pacientes pediátricos con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda comprendidos dentro del periodo Enero de 2008 a Diciembre de 2012, la recolección de datos se organizará en una tabla tomando en cuenta la fase de tratamiento en que se encuentre cada paciente. Se evaluarán factores como la respuesta al tratamiento en relación al inmunofenotipo y citogenética, morbilidad asociada durante el tratamiento, apego al tratamiento, remisión de la enfermedad y mortalidad.

Plan de análisis estadísticos

Realizaremos un análisis de estadística descriptiva e inferencial con cálculo de la supervivencia global y libre de evento en la cohorte de pacientes.

Para utilizar eficientemente todos los datos disponibles de cada paciente de la cohorte desarrollaremos análisis de supervivencia (Kaplan-Meier.)

Descripción de los pacientes

Criterios de inclusión:

- Pacientes pediátricos de 0 a 18 años del Hospital Infantil de México Federico Gómez con diagnóstico documentado de leucemia linfoblástica aguda por aspirado de médula ósea en el periodo 2008-2012.

Criterios de exclusión:

- Con tratamiento previo al diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda.
- Pacientes que provengan de otra institución con tratamiento o con recaída.
- Cambio de Unidad hospitalaria.

Población diana:

- Pacientes con leucemia linfoblástica aguda.

Población accesible:

- Pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda que acudan al Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Tipo de muestreo:

- No probabilístico de casos consecutivos.

Definición de las variables dependientes (resultado clínico)

Respuesta al tratamiento con esteroides: Evaluación que se realiza en sangre periférica, se refiere a la cuenta total de blastos linfoides en el frotis de sangre periférica, como indicador se considerará respuesta favorable cuando existan menos de 1000 blastos totales. Escala de medición cuantitativa continua.

Remisión temprana: Porcentaje de pacientes que entra en la fase en la cual la enfermedad ya no es detectable por métodos convencionales. Evaluación que se realiza en aspirado de médula ósea, se realiza un frotis donde se realiza la relación de blastos con el resto de células nucleadas al leer 300 células, el resultado se lee por dos expertos y se obtiene un resultado, si al día 14 el paciente tiene más de 5% de blastos en médula ósea se considera como indicador que no obtuvo remisión temprana. Escala de medición cualitativa continua.

Falla a la inducción: Evaluación que se realiza al día 28 de la inducción a la remisión, se evalúa la médula ósea y si el paciente tiene más del 5% de blastos se considera como indicador de falla a la inducción. Escala de medición cualitativa continua.

Muerte en la inducción: Porcentaje de pacientes con leucemia linfoblástica aguda que fallecen a causa de ésta. Se considera cuando el paciente fallece dentro del primer mes de tratamiento, la causa atribuible es a la inducción a la remisión. Escala de medición cualitativa continua.

Recaída temprana: Porcentaje de pacientes en los que la enfermedad reaparece después de un intervalo libre de enfermedad. Cuando después de haberse documentado la remisión completa el paciente presenta recaída de la enfermedad en médula ósea, en testículo, o en sistema nervioso central o la presencia de enfermedad extra medular documentada por biopsia, dado el tiempo de seguimiento solo encontraremos a los pacientes que presenten recaídas tempranas, ya que el tratamiento consta de 2 años 6 meses. Escala de medición cualitativa continua.

Supervivencia libre de evento: Porcentaje de pacientes que no presentan muerte o recaída a 2 años del diagnóstico durante el curso clínico de su enfermedad. El evento se definirá como muerte o recaída.

Definición de las variables independientes

Riesgo clínico asignado: La variable es dicotómica, estableciéndose; alto riesgo o riesgo habitual. A continuación se describe cada una de ellas. Escala de medición cualitativa continua.

Alto riesgo: Cuando se documenta cualquiera de los siguientes factores: edad menor de 1 año o mayor de 10 años, cuenta de leucocitos al diagnóstico mayor de $50,000/\text{mm}^3$, presencia de t(9;22), fenotipo de células T, mala respuesta a esteroides, infiltración primaria a sistema nervioso central o testículo, falla a la inducción.

Riesgo habitual o estándar: Cuando el paciente presenta todos los siguientes factores mayor de un año y menor de 10 años de edad, cuenta de leucocitos al diagnóstico menor de $50,000/\text{mm}^3$, ausencia de t(9;22), fenotipo de células precursoras de B, buena respuesta a esteroides, sistema nervioso central negativo a infiltración, testículo negativo a infiltración, buena respuesta a la inducción a la remisión.

Resultados

Se revisaron un total de 279 expedientes que comprendían el periodo de enero de 2008 a diciembre de 2012, para recabar los datos se realizó una base de datos en la cual se incluyeron las características epidemiológicas, laboratorio, respuesta al tratamiento, recaída y muerte.

Las características de los pacientes al momento del diagnóstico y su distribución de acuerdo a su clasificación de riesgo se muestran en la **Tabla 1**. Abarcando género, edad y cuenta de leucocitos al diagnóstico y en base a estas características se obtuvieron los siguientes resultados. Se obtuvo una muestra total de 279 pacientes de los cuales 60 se consideraron en el grupo de riesgo habitual y 219 de alto riesgo. En cuanto al grupo de riesgo habitual se observó predominio del sexo femenino con un total de 32 pacientes representando el 53.3% respecto del sexo masculino con un total de 28 pacientes que corresponde al 46.6%. En cuanto a edad, la media fue de 5.3 años con un intervalo de 1.4 a 9.7 años. La media de blastos al diagnóstico fue de 89.3% con un rango que osciló entre 24 y 99.5%. La media de leucocitos al diagnóstico fue de 11596/mm³ con un rango entre 600 a 41400/mm³. En el grupo de alto riesgo se observó predominio del sexo masculino con un total de 132 pacientes representando el 60.2% respecto del sexo femenino con un total de 87 pacientes que corresponde al 39.7%. La edad promedio fue de 7.5 años con un intervalo de 11 meses a 17.4 años. La media de blastos al diagnóstico fue de 87.7% con un rango que osciló entre 20 y 99.75%. La media de leucocitos al diagnóstico fue de 84441/mm³ con un rango entre 700 a 883000/mm³.

En la **Tabla 2** se puede observar la distribución de los pacientes en cuanto al Inmunofenotipo en cada uno de los grupos de riesgo. En el grupo de riesgo habitual el 100% de los pacientes correspondió a Inmunofenotipo B; en el grupo de alto riesgo el 57.5% de los pacientes presentaron Inmunofenotipo B, 15% presentaron Inmunofenotipo T, 15% con Coexpresión B y T, 2.2% con Coexpresión mieloide y 10% no fue posible su clasificación.

En la **Tabla 3** se muestra la clasificación morfológica de acuerdo al Grupo Cooperativo Franco-Americano-Británico (FAB). En la tabla podemos observar que de manera general en nuestra población existe predominio de la morfología L2 con un 79.9% representado por 175 pacientes; el grupo de riesgo habitual presenta un 71.6% con un total de 43 pacientes con morfología L2 y un 26.6% con 16 pacientes de morfología L1,

solo un paciente no cuenta con la clasificación morfológica. En el grupo de alto riesgo se observa de igual forma predominio de la morfolología L2 con un 60.2% un total de 132 pacientes y un 34.2% un total de 75 pacientes con morfolología L1, se registraron 3 pacientes con morfolología L3 que representa el 1.3% y en 9 pacientes no se documentó clasificación morfológica.

En la **Tabla 4** se muestra las características al diagnóstico y la respuesta inicial al tratamiento de los 279 pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda. En el grupo de riesgo habitual ningún paciente presento infiltración primaria a sistema nervioso central, infiltración testicular o translocaciones de riesgo, el 100% de los pacientes tuvo una respuesta adecuada al tratamiento con esteroides, 31 pacientes presentaron remisión temprana representando el 51.6% y 26 pacientes presentaron remisión tardía lo que representa el 43.3% de la población de riesgo habitual. En el grupo de alto riesgo se identificaron 27 pacientes con infiltración primaria a sistema nervioso central, que corresponde al 12.3% de la población. No se documentaron pacientes con infiltración testicular. 9 pacientes presentaron translocación 9;22 correspondiendo al 4.1% de la población. 37 pacientes presentaron mala respuesta a esteroides que corresponde al 16.8%, 88 pacientes presentaron remisión temprana representando el 40.1% y 110 pacientes presentaron remisión tardía lo que representa el 50.2%.

En la **Tabla 5** se muestra el porcentaje de recaídas y defunciones en cada grupo de pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda. En el grupo de pacientes de riesgo habitual se documentaron 7 recaídas representando el 11.6% y 3 pacientes fallecieron documentando el 5% de la población. En el grupo de alto riesgo se presentaron 53 pacientes con recaída lo que representa el 24.2% y 41 pacientes fallecieron representando el 18.7% de la población. En general de los 279 pacientes, 21.5% presentaron recaída y el 15.7% de la población se documentó como defunción.

El cálculo de la supervivencia en cada uno de los grupos se llevó a cabo mediante las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier (Figuras 1, 2, 3, 4 y 5). La supervivencia se definió como probabilidad de sobrevida global en meses, tomando como punto cero el día del diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda documentado por aspirado de médula ósea y el evento se definió como la muerte.

Figura 1. Curva de supervivencia global de los 60 pacientes de riesgo habitual. La media de seguimiento de estos pacientes fue de 47.8 meses. La supervivencia global de

este grupo de pacientes fue del 95%. Se observó que durante los primeros 5 meses de tratamiento es decir durante la etapa de inducción a la remisión se presentaron un mínimo de defunciones, presentando una meseta a partir de los 5 meses hasta los 30 meses observando nuevamente un mínimo de defunciones durante la fase de mantenimiento para posteriormente mantener una meseta hasta concluir el tratamiento y durante el seguimiento de los pacientes.

Figura 2. Curva de supervivencia en función del género en el grupo de riesgo habitual. Se observó que el género masculino no presenta defunciones durante los primeros 25 meses de tratamiento momento en el que ocurren estos eventos y posteriormente se establece una meseta hasta concluir el tratamiento y seguimiento. De forma contraria, el género femenino presentó defunciones durante los primeros 5 meses de tratamiento correspondiendo a la etapa de inducción a la remisión para posteriormente establecer una meseta hasta concluir el tratamiento y seguimiento.

Figura 3. Curva de supervivencia global de los 219 pacientes correspondiente al grupo de alto riesgo. La media de seguimiento de estos pacientes fue de 40.9 meses. La supervivencia global de este grupo fue del 81.3%. Se observó que el mayor número de defunciones se presentó durante la etapa de inducción a la remisión y hasta los 45 meses de tratamiento, presentando una meseta a partir de los 45 meses hasta concluir el tratamiento y durante el seguimiento de los pacientes.

Figura 4. Curva de supervivencia en función a la presencia del cromosoma filadelfia en pacientes de alto riesgo. Se observó que los pacientes que presentan cromosoma filadelfia positivo tienen una mayor mortalidad durante la etapa de inducción a la remisión y hasta los 18 meses, presentando una meseta hasta los 47 meses donde nuevamente se observa un aumento en la mortalidad disminuyendo así la supervivencia de dichos pacientes hasta un 50%.

Figura 5. Curva de supervivencia en función del género en pacientes de alto riesgo. Se observó que el género masculino presenta el mayor número de defunciones durante los primeros 22 meses de tratamiento, posteriormente se establece una meseta hasta los 50 meses donde se observa nuevamente la presencia de defunciones y se establece una meseta hasta concluir el tratamiento y seguimiento. En el género femenino se presentaron defunciones durante los primeros 45 meses de tratamiento para posteriormente establecer una meseta hasta concluir el tratamiento y seguimiento.

Discusión

El pronóstico de los pacientes pediátricos con Leucemia Linfoblástica Aguda ha mejorado en forma significativa en las últimas tres décadas. En los países desarrollados la supervivencia global mostró un incremento sustantivo durante la década de los ochenta, de un inicial aproximado de 54 a 70% y la mortalidad se asociaba principalmente con infecciones y recaídas. Dos décadas después, la supervivencia reportada por grupos multicéntricos de países desarrollados incrementó hasta alrededor de 80%. Esto se atribuyó al uso de esquemas más intensivos de quimioterapia, a la aparición de nuevos medicamentos y al mejor tratamiento de soporte, como la prevención y tratamiento eficaz de las infecciones, así como el apoyo transfusional. A partir de los noventa, a pesar de que la supervivencia continuó incrementando, la variación fue menor, de 82 a 90%. Un punto importante para reflexionar es el contraste de la supervivencia alcanzada en países en vías de desarrollo. Los estudios muestran que la supervivencia no ha mejorado en forma tan importante como en los países desarrollados. La supervivencia reportada en este tipo de países se encuentra alrededor del 30 y 68%, con un promedio de 50% durante los años noventa., aunque hay países, como Honduras, que reporta tasas de supervivencia tan bajas como 29%. Además, estos últimos no cuentan con estudios multicéntricos ni con estadísticas completas.⁸ En el caso de México, no contamos con publicaciones que reporten la supervivencia en este grupo de pacientes, por lo que este estudio representa un breve análisis de la evolución en el tratamiento de dichos pacientes en uno de los centros de referencia a nivel nacional como lo es el Hospital Infantil de México. Se analizó la evolución clínica y respuesta al tratamiento de 279 pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda en un periodo de 5 años comprendido entre el año 2008 al 2012 obteniendo como resultado una supervivencia global del 84%, lo cual nos sitúa muy cercano a lo reportado en países desarrollados.

Con respecto a la supervivencia libre de enfermedad, los datos también resultaron diferentes entre los países desarrollados y en vías de desarrollo. Hasta mediados de la década 2000-2010, el incremento de la supervivencia libre de enfermedad ha sido paulatino en los países desarrollados. La supervivencia a mediados de los ochenta era alrededor de 40 a 65%; durante los noventa, entre 60 a 80%. Afortunadamente, en los últimos 5 años no ha disminuido a menor del 75% en la mayoría de los países. En Latinoamérica sólo se encuentran dos reportes. El de El Salvador, con una supervivencia libre de enfermedad para 1996 de 46% y el de Brasil, donde se presentaron los datos de

tres periodos: los ochenta, con una supervivencia del 21%; el inicio de los noventa, con un 47% y los últimos años de los noventa y principios de este siglo, de casi 60%. No existen informes publicados en revistas indexadas o de difusión de lo que sucede en México al respecto.⁸

La supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad mostraron tendencias al incremento en ambos sexos, aunque al parecer es mayor para las mujeres. Con respecto a la edad, los pacientes de 1 a 9 años continúan con mejor pronóstico que el resto. En general, la supervivencia ha aumentado de 5 a 10% (desde los ochenta y hasta el 2005) en este grupo de edad. Por otro lado, en los pacientes mayores de 10 años, aun cuando la supervivencia también ha mejorado es proporcionalmente inferior a la del grupo de 1-9 años. Según el tipo celular, las leucemias de células B en todo momento han mostrado mejor pronóstico que las derivadas del linaje T. A pesar de esto, se ha observado un incremento en la supervivencia de hasta 20% en estas, en los últimos años. Al parecer, el factor pronóstico de mayor importancia entre los evaluados hasta el momento ha sido la cuenta leucocitaria al diagnóstico. Los pacientes con cuentas menores a 10000 leucocitos /mm³ son los que han presentado mejor supervivencia, tanto global como libre de enfermedad.⁸

Actualmente, la estratificación de los pacientes de acuerdo con su pronóstico permite que aquellos pacientes catalogados como riesgo habitual logren una supervivencia por arriba del 90%. En contraste, los pacientes del grupo de alto riesgo aún permanecen con tasas de supervivencia bajas, incluso alrededor del 60%.⁸ El presente estudio logra comparar la supervivencia en pacientes de riesgo habitual con lo reportado en la literatura internacional en países desarrollados, ya que la tasa de supervivencia reportada a 5 años de nuestros pacientes fue de 95%. Además en el grupo de alto riesgo la tasa de supervivencia que se reporta en el presente estudio fue de 81% lo cual se compara con la supervivencia reportada en la literatura internacional para este grupo de pacientes.

La mortalidad en la fase de inducción a la remisión en países desarrollados es de alrededor del 3%, mientras que en los países en vías de desarrollo es de hasta 25% a pesar de que, con el tiempo, se ha observado una disminución de la tasa de mortalidad. Otro punto que implica la supervivencia a largo plazo son los fallecimientos durante el periodo de remisión: en los países desarrollados la tasa es muy baja (menor del 3%) y en

pacientes en vías de desarrollo se sitúa entre 5 y 10%. Un factor más que impacta en la supervivencia global son las recaídas. La tasa es más elevada en pacientes en vías de desarrollo, lo que habla de una menor efectividad de los regímenes de quimioterapia. En los países desarrollados, las tasas de recaída de hace 20 años eran de 20%; actualmente, de hasta 10%. En contraste, en la India se reportan tasas de recaída de 30%.⁸ Dentro de los factores asociados al incremento en la mortalidad se observó en el presente estudio que al igual que lo reportado en la literatura el mayor número de defunciones ocurre en la fase de inducción a la remisión para posteriormente presentar una meseta durante la fase de mantenimiento, otro punto a destacar es el porcentaje de recaídas ya que en este análisis se observa que el 21% de nuestra población con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda presenta este evento. Esta situación puede estar en relación a la presencia de factores socio-culturales de nuestra población ya que un gran porcentaje de recaídas que se analizaron se relacionaron con un mal apego al tratamiento.

Se han descrito diferentes factores pronóstico que se han considerado se asocian con la mortalidad de los pacientes pediátricos con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda. En general se observan dos factores más relevantes que se relacionan con el pronóstico: la edad al momento del diagnóstico y el género. Así, los pacientes con edades entre 1 y 9 años y del género femenino tienen menor probabilidad de fallecer. Otros factores relevantes son la cuenta de leucocitos al diagnóstico: entre menor número, mejor pronóstico. El Inmunofenotipo es otro elemento que aparece no tener discusión, ya que las leucemias de células tipo B tienen mejor pronóstico, en comparación con las de tipo T. Sin embargo, se han estudiado otras características de las células, como el número de cromosomas y la identificación de translocaciones o re arreglos genéticos. Estos últimos, si están presentes, generalmente se asocian con un mal pronóstico. Tal es el caso de la hipodiploidia (<44 cromosomas) o la presencia de la translocación (9;22), mejor conocida como el cromosoma filadelfia. Otros elementos que se relacionan con un mal pronóstico son la infiltración leucémica en el sistema nervioso central, la falta de respuesta al tratamiento de inducción a la remisión con quimioterapia y, recientemente, la identificación de enfermedad leucémica mínima residual después del tratamiento (>1%) en médula ósea.¹⁰ Dentro de los factores mencionados podemos identificar que nuestra población en un 78% corresponde al grupo de alto riesgo; a diferencia de lo descrito en la literatura internacional, con una media de edad al diagnóstico para este grupo de 7.5 años y

predominio del género masculino en un 60%. La media en la cuenta de leucocitos al diagnóstico fue de 84 441/mm³. En cuanto a Inmunofenotipo predomina el tipo B con un 57%, sin embargo debemos tomar en cuenta la presencia en nuestra población de Inmunofenotipo T y la Coexpresión B y T con un 15% respectivamente ya que estas incrementan el riesgo de mortalidad. Además según lo descrito en la literatura la morfología L1 se asocia a un mejor pronóstico y a nivel mundial se presenta con mayor frecuencia hasta en un 82%, caso contrario ocurre en nuestra población ya que la morfología presentada con mayor frecuencia corresponde a L2 con un 79.9% del total de pacientes. Otro factor estudiado fue la presencia del cromosoma filadelfia, que se encontró en 4% de nuestros pacientes correspondiendo con lo descrito en la literatura, entre 3 a 5%. Respecto a la infiltración a sistema nervioso central cabe destacar que estuvo presente en 12% de nuestra población lo cual supera lo descrito en la literatura y es un factor más que incrementa la población de alto riesgo.

El estudio de los factores pronóstico ha permitido, entre otras cosas, determinar el impacto de la terapéutica basada en las diferentes características de los pacientes y de las mismas neoplasias. De esta forma, pueden brindarse terapias diferenciadas, es decir, menos agresivas y de menor duración, cuando así se requiera. Ciertas mutaciones (como el cromosoma filadelfia) han permitido reclasificar a los pacientes para brindarles tratamientos dirigidos y agresivos ante la falta de respuesta al tratamiento, o bien, por la aparición de recaídas.¹⁰ Esto es concordante con los protocolos de quimioterapia que se llevan a cabo en nuestro hospital ya que en pacientes clasificados de riesgo habitual la quimioterapia es menos agresiva y se presentan menor número de complicaciones lo cual se refleja en la supervivencia alcanzada de estos pacientes.

Conclusiones

Se obtuvieron las características y evolución clínica de 279 pacientes con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda durante un periodo de 5 años comprendido entre 2008 a 2012 obteniendo una estadística hospitalaria y así comparar de manera objetiva nuestra población con lo reportado a nivel internacional en la literatura.

Las características de presentación de nuestra población muestran una mayor frecuencia de pacientes de alto riesgo con una relación 3.6:1 respecto de los pacientes de riesgo habitual, contrastando con lo reportado en países desarrollados.

Los factores del paciente al momento del diagnóstico que se relacionan con una mejor sobrevida son la edad (de 1 a 9 años), el género (femenino) y no presentar infiltración a sistema nervioso central. Los factores de las células leucémicas relacionados directamente con una mejor sobrevida son el número de leucocitos ($<50\,000/\text{mm}^3$), el Inmunofenotipo (células tipo B) y la ausencia de translocaciones principalmente (9;22).

En el grupo de riesgo habitual predomina el género femenino lo cual es un factor de buen pronóstico y esto se refleja en la tasa de supervivencia de este grupo que es de 95%. Contrastando con el grupo de alto riesgo donde predomina el género masculino y con una tasa de supervivencia de 81%

En el grupo de alto riesgo se obtuvo un promedio de leucocitos al diagnóstico en $84,441/\text{mm}^3$ lo cual llama la atención ya que este factor condiciona una evolución clínica tórpida y con esto un mal pronóstico durante el tratamiento.

El Inmunofenotipo reportado en el 100% de los pacientes de riesgo habitual corresponde al tipo B, esto es lo esperado y deja ver que se ha realizado una buena clasificación de los pacientes. En el grupo de alto riesgo predomina en 57% de los pacientes el Inmunofenotipo B, seguido del Inmunofenotipo T y Coexpresión B y T con un 15% respectivamente, Coexpresión mielóide en 2% y cabe destacar que un 10% de los pacientes no cuenta con esta clasificación, un porcentaje alto no esperado, ya que nuestro hospital cuenta con los recursos y la infraestructura para realizar esta prueba.

La infiltración a sistema nervioso central se presentó en 12% del grupo de alto riesgo un porcentaje alto respecto de lo reportado a nivel internacional, este es un dato de importancia ya que representa un riesgo mayor para recaídas y modifica el tratamiento lo

que incrementa las complicaciones. Respecto a la citogenética el 4% de nuestros pacientes presentó translocación (9;22), lo cual es consistente con la literatura internacional que reporta una frecuencia de 3 a 5%.

Las recaídas en el grupo de riesgo habitual se observaron en 11.6% de la población, una gran mayoría a médula ósea y se registró un 5% de defunciones, concordando con lo reportado en países desarrollados. En el grupo de alto riesgo se presentó un 24% de recaídas, un gran porcentaje a médula ósea pero también a sistema nervioso central, este es un porcentaje elevado para dicho grupo ya que a nivel internacional se reporta hasta 10% de recaídas en pacientes de alto riesgo. Se registró un 18.7% de defunciones, concordando con lo reportado en países desarrollados. La mayoría de las defunciones fueron causadas por complicaciones infecciosas como choque séptico.

El estudio de los factores pronóstico de los pacientes pediátricos con Leucemia Linfoblástica Aguda determina el tipo de tratamiento, a fin de brindar una terapia más agresiva cuando se identifican características que los definen como de alto riesgo. La modificación de los esquemas de tratamiento basada en la clasificación de los pacientes en riesgo habitual o alto riesgo, ha permitido disminuir la mortalidad de los pacientes pediátricos con diagnóstico de LLA..

La supervivencia global fue de 84% lo que corresponde a lo esperado según el protocolo utilizado y adaptado a las características de nuestra población. Corroborando que el mayor número de defunciones se presentaron durante la fase de inducción a la remisión como se reporta en la literatura internacional.

A pesar de las diferencias encontradas en nuestra población y con mayores desventajas en cuanto al riesgo asignado al diagnóstico, los resultados en salud como son la mortalidad y la supervivencia global, son muy semejantes a los reportados en países desarrollados. Lo cual pone de manifiesto el trabajo interdisciplinario que se lleva a cabo en el Hospital Infantil de México con la finalidad de identificar los factores de riesgo relevantes en cada paciente y disminuir complicaciones asociados como son procesos infecciosos y toxicidad por quimioterapia.

Aún faltan estudios que reporten la experiencia de tratamiento en otros centros oncológicos a nivel nacional para con esto lograr unificar criterios y determinar las

características y evolución clínica de los pacientes pediátricos con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda.

Cronograma de actividades

Descripción de Actividades	Mes de inicio	Mes de término
Recolección de datos	Mayo 2013	Octubre 2013
Análisis de datos	Noviembre 2013	Diciembre 2013
Análisis estadístico	Noviembre 2013	Diciembre 2013
Organización de Resultados	Enero 2014	Febrero 2014
Discusión de resultados	Marzo 2014	Marzo 2014
Conclusiones	Abril 2014	Mayo 2014
Entrega de tesis	Junio 2014	Junio 2014

Limitación del estudio

El tiempo de seguimiento de los pacientes a 5 años es limitado, idealmente se deberían considerar 10 años de evolución para mejorar el análisis de la información. Sin embargo el sistema de archivo con el que contamos no nos permite un tiempo de evolución tan grande ya que constantemente se depuran expedientes que concluyen en bodega los cuales son difíciles de rastrear e incluso algunos se llegan a extraviar.

Otra de las limitantes en este estudio fue la calidad de la información, ya que en algunos casos no fue posible encontrar los reportes oficiales del inmunofenotipo o la citogenética en el expediente y solo se tomó en cuenta lo referido en las notas de supervisión de oncología.

Referencias

1. Diagnóstico temprano y oportuno de leucemia aguda en la infancia y adolescencia en el primer nivel de atención; México: Secretaría de Salud; 2008.
2. Base de datos de la Dirección de Prevención y Tratamiento del Cáncer en la infancia y adolescencia, 2007-2008.
3. Mejía Aranguré JM, Ortega AMC, Fajardo GA. Epidemiología de las leucemias agudas en niños. Parte 1. Revista Med IMSS 2005; 43(4): 323-333
4. Castillo Martínez ID, Juárez VLE, Palomo CMA, Medina SA, Zapata TM. Calidad de vida en niños con leucemia linfoblástica aguda durante la inducción a la remisión mediante el PedsQL Cancer Module. Bol Med Hosp Infant Mex 2009; 66: 410-418
5. Castañeda Huerta JE. Leucemia linfoblástica aguda. Revista Médica MD 2009; Nov-Dic.
6. Rivera Luna R. La oncología pediátrica en el 2005 en México. Gamo 2005, 4(3)
7. Manuell Lee G. Cortés Gallo G. Medina Sansón A. Garduño Espinosa J. Resultados en salud en niños con leucemia linfoblástica aguda con cobertura por el Sistema de Protección Social en Salud. Bol Med Hosp Infant Mex 2012; 69(3):151-152
8. Rendon Macias ME. Reyes Zepeda NC. Villasis Keever MA. Serrano Meneses J. Escamilla Nuñez A. Tendencia mundial de la supervivencia en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda. Revisión de las últimas cuatro décadas. Bol Med Hosp Infant Mex 2012; 69(3):153-163
9. Villasis Keever MA. Rendón Macías ME. Escamilla Nuñez A. Estándares para el otorgamiento óptimo de los cuidados que requieren los pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda y linfoma de Hodgkin. Bol Med Hosp Infant Mex 2012;69(3):164-174
10. Villasis Keever MA. Arias Gómez J. Escamilla Nuñez A. Bonilla Rojas J. Metaanálisis sobre los factores pronóstico relacionados con la mortalidad en niños con leucemia linfoblástica aguda. Bol Med Hosp Infant Mex 2012; Vol. 69 (3), 175-189.
11. Dorantes Acosta E. Zapata Tarrés M. Miranda Lora A. Medina Sanson A. Muñoz Hernández O. Garduño Espinosa J. Comparación de las características clínicas al

- diagnóstico de niños con leucemia linfoblástica aguda afiliados al Seguro Popular, con respecto al desenlace. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2012; Vol. 69 (3), 190-196
12. Reyes López A. Miranda Lora AL. Dorantes Acosta E. Zapata Tarrés M. Muñoz Hernández O. Garduño Espinosa J. Factores pronósticos de supervivencia en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda afiliados al Seguro Popular. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2012; Vol. 69 (3), 197-204
 13. Dorantes Acosta E. Zapata Tarrés M. Miranda Lora AL. Reyes López A. Muñoz Hernández O. Cortés Gallo G. Garduño Espinosa J. Apoyo de organizaciones no gubernamentales a pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda afiliados al Seguro Popular en México. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2012; Vol. 69 (3), 212-217
 14. Zapata Tarrés M. Dorantes Acosta E. Rivero Luna R. Cortés Gallo G. Análisis de la atención de las complicaciones durante el tratamiento de niños con leucemia linfoblástica aguda. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2012; Vol. 69 (3), 218-2225
 15. Pui C. Mullinghan C. Evans W. Relling M. Pediatric acute lymphoblastic leukemia: where are we going and how do we get there? *Blood* 2012; Vol. 120, 1165-1174.
 16. Pui C. Sandlund JT. Ribeiro RC. Rubnitz JE. Raimondi SC. Long-term results of St. Jude Total Therapy studies 11, 12, 13A, 13B and 14 for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2010 February; 24(2): 371-382
 17. Pui C. Pei D. Campana D. Bowman WP. Sandlund J. Improved Prognosis for Older Adolescents with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Journal of Clinical Oncology*. 2011; Vol. 29(4): 386-391
 18. Asselin B. Devidas M. Wang C. Pullen J. Borowitz M. Hutchinson R. Lipshultz S. Camitta B. Effectiveness of high-dose methotrexate in T-cell lymphoblastic leukemia and advanced-stage lymphoblastic lymphoma: a randomized study by the Children's Oncology Group (POG 9404). *Blood journal* 2011; 118: 874-883
 19. Smith E. Song G. Clark C. Key L. Liu P. Mehrpooya M. Stow P. Su X. New markers for minimal residual disease detection in acute lymphoblastic leukemia. *Blood journal* 2011; 117: 6267-6276
 20. Leung W. Campana D. Yang J. Pei D. Smith E. Pui C. Gan K. Rubnitz E. High success rate of hematopoietic cell transplantation regardless of donor source in children with very high-risk leukemia. *Blood journal* 2011; 118: 223-230
 21. Mejía Aranguré J. Epidemiología de la leucemia linfoblástica aguda infantil. *Revista de Hematología* 2010; Vol 11(1): 35-36

Anexos

Tabla 1. Características de los pacientes al momento del diagnóstico y su distribución de acuerdo a su clasificación de riesgo.

TABLA 1	RIESGO HABITUAL	ALTO RIESGO
N= TOTAL	60	219
Femenino	32 (53.3%)	87 (39.7%)
Masculino	28 (46.6%)	132 (60.2%)
Media de edad al diagnóstico	5.3 años (1-9años)	7.5años (0.11m-17años)
Media de blastos al diagnóstico	89.39% (24-99.5%)	87.7% (20-99.75%)
Media de leucocitos al diagnóstico/mm³	11,596 (600-41,400)	84,441 (700-883,000)

Tabla 2. Inmunofenotipo en cada uno de los grupos de riesgo.

TABLA 2	RIESGO HABITUAL	ALTO RIESGO
Inmunofenotipo B	60 (100%)	126 (57.5%)
Inmunofenotipo T	0	33 (15%)
Coexpresión B y T	0	33 (15%)
Coexpresión mieloide	0	5 (2.2%)
Sin clasificar	0	22 (10%)

Tabla 3. Clasificación morfológica de acuerdo al Grupo Cooperativo Franco-Americano-Británicos (FAB)

TABLA 3	RIESGO HABITUAL	ALTO RIESGO	POBLACION TOTAL
L1	16 (26.6%)	75 (34.2%)	91 (32.6%)
L2	43 (71.6%)	132 (60.2%)	175 (79.9%)
L3	0	3 (1.3%)	3 (1%)
Sin determinar	1 (1.6%)	9 (4.1%)	10 (3.5%)

Tabla 4. Características al diagnóstico y respuesta inicial al tratamiento.

TABLA 4	RIESGO HABITUAL	ALTO RIESGO
Líquido cefalorraquídeo +	0	27 (12.3%)
Infiltración testicular	0	0
Cromosoma t(9;22) +	0	9 (4.1%)
Mala respuesta a esteroides (dexametasona)	0	37 (16.8%)
Remisión temprana	31 (51.6%)	88 (40.1%)
Remisión tardía	26 (43.3%)	110 (50.3%)

Tabla 5. Recaídas y defunciones.

TABLA 5	RIESGO HABITUAL	ALTO RIESGO	POBLACION TOTAL
Recaída	7 (11.6%)	53 (24.2%)	60 (21.5%)
Defunción	3 (5%)	41 (18.7%)	44 (15.7%)

Figura 1. Curva de supervivencia global Kaplan-Meier en el grupo de pacientes de riesgo habitual.

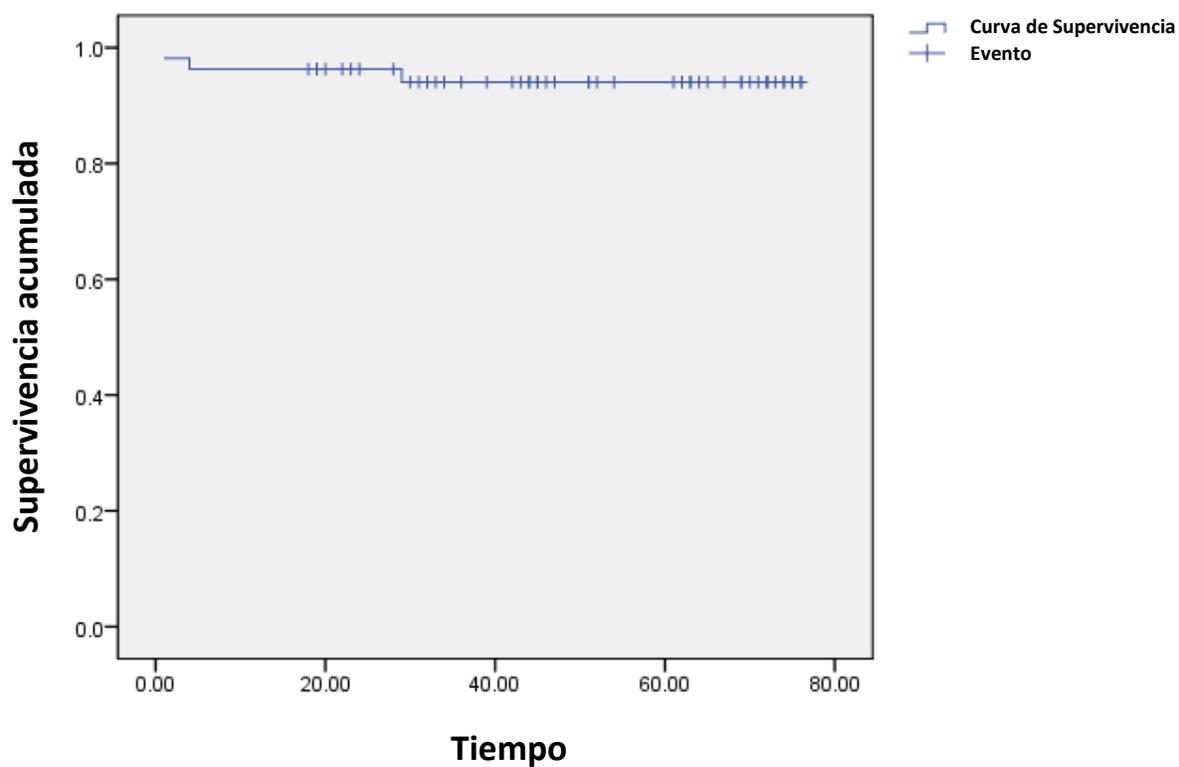


Figura 2. Curva de supervivencia en función del género en el grupo de riesgo habitual.

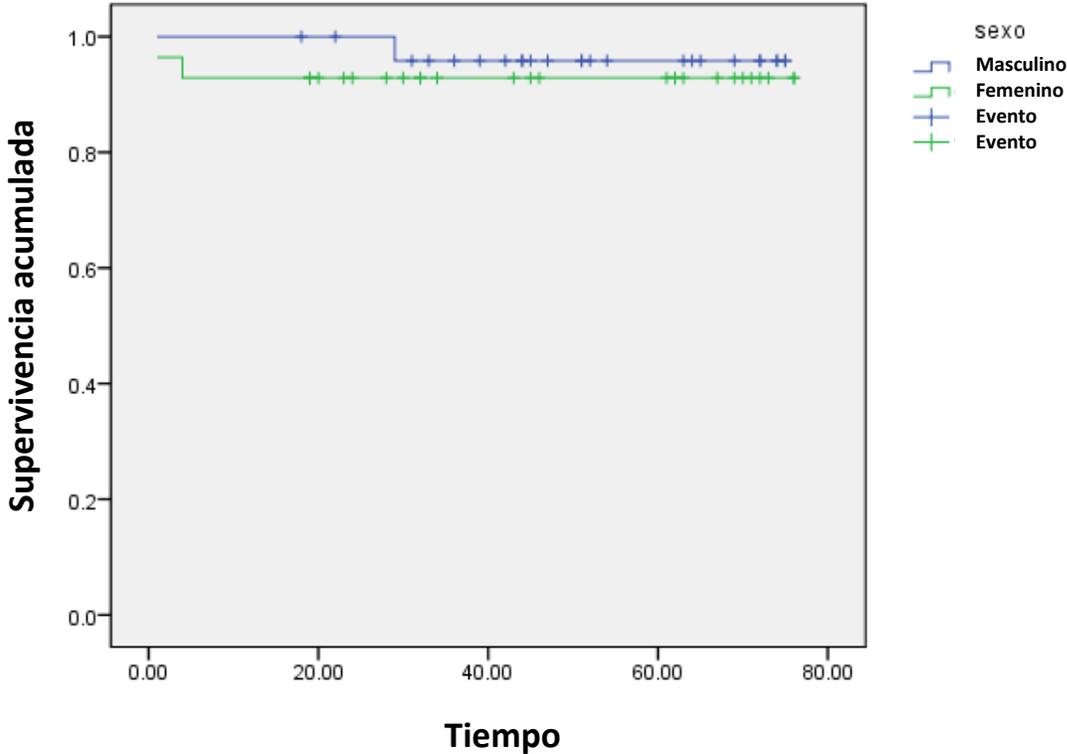


Figura 3. Curva de supervivencia global Kaplan-Meier en el grupo de pacientes de alto riesgo.

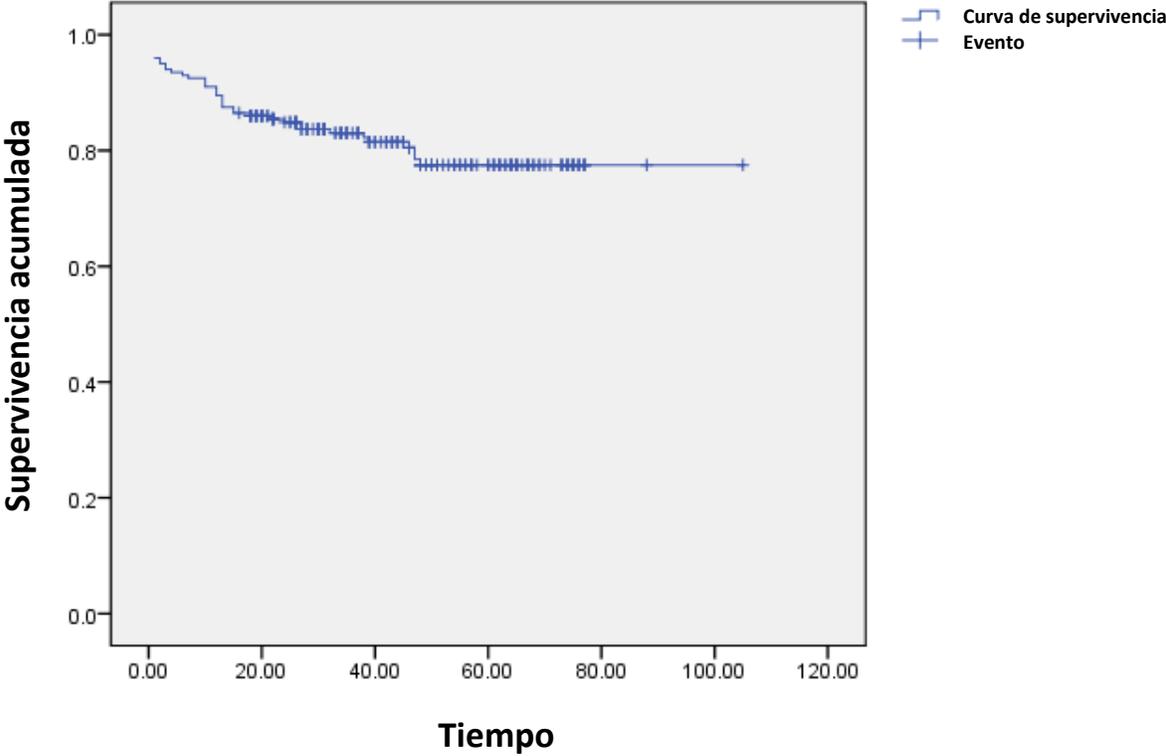


Figura 4. Curva de supervivencia en función a la presencia del cromosoma filadelfia en pacientes de alto riesgo.

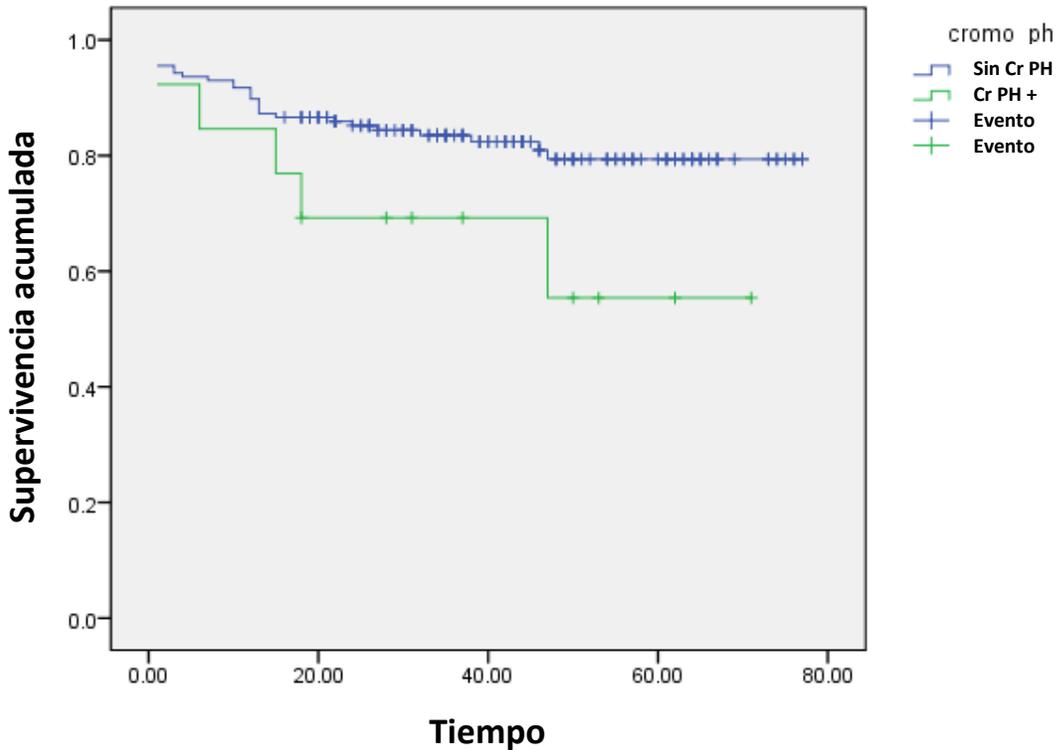


Figura 5. Curva de supervivencia en función del género en pacientes de alto riesgo.

