



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION
SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA**

“CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y TERAPÉUTICAS DE LA
POBLACIÓN PEDIÁTRICA CON SUPERVIVENCIA A
TRATAMIENTO DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA”

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA:
Vargas Sánchez Marlenne

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD EN:
Pediatria

Tutores:
Dra. Marta Margarita Zapata Tarres

Co-Tutores:
Dra. Liliana Carmona Aparicio
Dra. Elvia Coballase Urrutia

Asesor Metodológico:
Dra. Patricia Cravioto Quintana



Ciudad de México, Febrero 2017



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



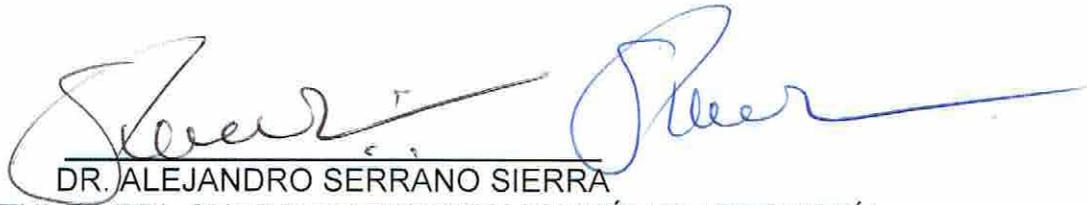
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

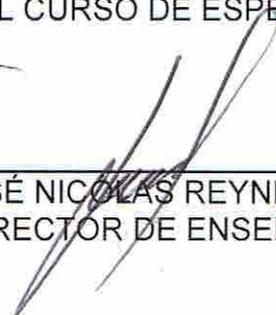
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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

"Características clínicas y terapéuticas de la población pediátrica con supervivencia a tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda"



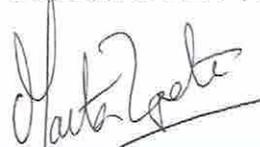
DR. ALEJANDRO SERRANO SIERRA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA



DR. JOSÉ NICOLÁS REYNÉS MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



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



DRA. MARTA MARGARITA ZAPATA TARRES
TUTOR DE TESIS



DRA. LILIANA CARMONA APARICIO
CO-TUTOR DE TESIS



DRA. ELVIA COBALLASE URRUTIA
CO-TUTOR DE TESIS



DRA. PATRICIA CRAVIOTO QUINTANA
ASESOR METODOLÓGICO

Agradecimientos

Dedicado a todas aquellas personas que a lo largo de este camino, han confiado en mí, y que han contribuido con sus consejos y apoyo, a mi formación como profesionalista y a hacer de mi un mejor ser humano.

Doy también gracias a Dios por la dicha de permitirme llegar hasta este lugar, que me ha permitido conocer personas sensacionales y que nunca olvidaré.

INDICE

1. Resumen.....	9
2. Antecedentes.....	12
2.1. Epidemiología.....	12
2.2. Fisiopatología.....	12
2.3. Características clínicas.....	13
2.4. Diagnóstico.....	17
2.5. Manejo terapéutico de la LLA.....	19
2.6. Tratamiento farmacológico.....	19
2.7. Quimioterapia.....	21
2.8. Radioterapia.....	24
2.9. Cirugía.....	25
2.10. Supervivencia en paciente con LLA.....	25
2.11. Seguimiento clínico.....	27
2.12. Complicaciones clínicas.....	28
3. Planteamiento del problema.....	29
4. Justificación.....	30
5. Objetivos.....	30
5.1. Objetivo general.....	30
5.2. Objetivos específicos.....	30
6. Material y métodos.....	31
7. Variables.....	32
8. Análisis estadístico.....	34
9. Resultados.....	34
10. Discusión.....	41
11. Conclusiones.....	42
12. Bibliografía.....	43

1. RESUMEN

Antecedentes: La leucemia aguda es un grupo heterogéneo de padecimientos que traducen una proliferación desordenada de una clona de células hematopoyéticas y se clasifican en dos grandes grupos: leucemia linfoblástica aguda (LLA) y leucemia mieloblástica aguda (LMA), que a su vez se clasifican, de acuerdo con la línea celular implicada y el inmunofenotipo, en varios subtipos; donde la más frecuente es la LLA. Estas constituyen las neoplasias más frecuentes en la edad pediátrica, su incidencia se estima entre 20 a 35 casos por cada millón de habitantes al año y representan un 25-30% de las neoplasias en menores de 14 años, con un pico de máxima incidencia entre los 3 y los 5 años. En nuestro país, de acuerdo al Registro Epidemiológico de Neoplasias Malignas publicado en el 2011, la leucemia aguda representa el cáncer más frecuente en menores de 15 años, representando alrededor de 40% de todas las neoplasias. A nivel nacional la leucemia representa el 5.6% de las muertes por tumores malignos y el 0.7% sobre el total de defunciones.

La etiología de la enfermedad aún se desconoce, pero se han implicado una serie de factores, entre los cuales las alteraciones citogenéticas incluyen cambios cuantitativos en el número de cromosomas, aberración en la expresión de los proto-oncogenes y traslocaciones cromosómicas, que crean genes de fusión que codifican kinasas activas, con subsiguiente alteración en los factores de transcripción, lo que puede contribuir a la transformación leucémica de la célula madre hematopoyética o de los progenitores comprometidos por alteración en el proceso de regulación, produciendo una capacidad de auto renovación ilimitada o en el control de la proliferación, bloqueando la diferenciación y promoviendo la resistencia a las señales de muerte celular.

El tratamiento específico de la LLA se basa fundamentalmente en la quimioterapia, la cual se divide en fases o etapas según el tipo de leucemia aguda; en el caso de la LLA, el tratamiento dura de dos a tres años e incluye cuatro fases: inducción a la remisión, terapia a Sistema Nervioso Central (SNC), intensificación/consolidación y mantenimiento o continuación.

Este estudio se enfoca a describir las características clínicas y terapéuticas de la población pediátrica con supervivencia a tratamiento de LLA, esto con la finalidad de obtener información que permita conocer los factores clínicos y terapéuticos que influyen en la mortalidad infantil con este padecimiento, y así definir los principales factores de estudio de los pacientes con mayor supervivencia. Esto derivará a obtener información epidemiológica acerca del perfil clínico-terapéutico de los pacientes pediátricos con LLA, con el cual se han obtenido mejores resultados y con ello sentar las bases para investigaciones futuras enfocadas a mejorar el desenlace terapéutico de esta población.

Objetivo: Determinar las características clínico-terapéuticas de pacientes sobrevivientes con Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) tratados en el Instituto Nacional de Pediatría, en el periodo del 1 de enero 2007 al 31 de diciembre de 2015, mediante la recolección de información del expediente clínico.

Metodología: Estudio descriptivo, observacional, longitudinal y retrospectivo, cuyos datos fueron recopilados de los expedientes de pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA), atendidos en el Servicio de Oncología, del Instituto Nacional de Pediatría, en un rango de edad de 1 mes a 18 años, esto durante el periodo de enero de 2007 a diciembre del 2015. Dentro de los datos de recolección se consideraron la edad al diagnóstico, inmunofenotipo, translocación, tipo de tratamiento, así como las curvas de supervivencia, y el riesgo a recaída durante tratamiento. Los datos obtenidos fueron capturados en una base de datos, para su análisis estadístico mediante el uso del programa SPSS. Las curvas de supervivencia libre de enfermedad (SLE) se realizaron por el método de Kaplan y Meier. El nivel de confianza se establecerá en 95% para una significación estadística de $<0,05$.

Resultados: Se analizaron 737 casos diagnosticados con LLA, atendidos en el Servicio de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría, desde el 1 de enero del 2007 hasta el 31 de diciembre del 2015, en los cuales se encontró una frecuencia de niños vivos con o sin enfermedad del 69.1%. De todos los pacientes, el 39.8% de ellos actualmente se encuentran en vigilancia y el 29.3% de ellos se encuentran vivos pero aún bajo tratamiento médico.

Conclusiones: De la población con LLA atendida en el servicio de Oncología del INP, un 69.1% está viva. Predominó el género femenino, el inmunofenotipo B, la translocación (1;19). Características que difieren con respecto a lo descrito en la literatura.

2. ANTECEDENTES

2.1. EPIDEMIOLOGÍA

Las leucemias agudas constituyen las neoplasias más frecuentes en la edad pediátrica. A escala mundial, su incidencia se estima entre 20 a 35 casos por cada millón de habitantes al año¹ y representan un 25-30% de las neoplasias en menores de 14 años, con un pico de máxima incidencia entre los 3 y los 5 años. Más de un 95% de las leucemias infantiles son agudas, y entre estas predomina la Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA). La LLA es cuatro veces más frecuente que la de origen mieloide y representa tres cuartas partes del total². La incidencia es ligeramente superior en el género masculino, con una relación 1.3 a 1, con respecto al género femenino³.

A escala mundial, su incidencia se estima entre 20 a 35 casos por cada millón de habitantes al año¹. En Estados Unidos, aproximadamente 2,400 niños y adolescentes menores de 20 años son diagnosticados con LLA cada año. Por su parte, en América Latina se ha reportado que la incidencia de LLA es mayor a la descrita en otras partes del mundo, con tasas de hasta 120 pacientes por millón por año. Es probable que los pacientes con LLA en América Latina sean portadores de variaciones genéticas que predisponen al desarrollo de esta neoplasia⁴. En México, se estima que ocurren 49.5 casos nuevos por millón de habitantes al año¹.

La incidencia de LLA, a nivel global, disminuye con la edad, reportando 9-10 casos/100,000 personas/año, en población pediátrica, y 1-2 casos/100,000 personas/año, en adultos. En adolescentes, la incidencia es de 3 casos/100,000 personas/año, representando el 6% de todos los cánceres de esta edad⁵.

En el Instituto Nacional de Pediatría (INP) en un periodo comprendido entre 1980-1995 se registraron 4076 casos nuevos de cáncer, 1427 casos fueron LA (35%) de los cuales 1169 (81.9%) correspondían a LLA⁶.

En nuestro país, de acuerdo al Registro Epidemiológico de Neoplasias Malignas publicado en el 2011, la leucemia aguda representa el cáncer más frecuente en

menores de 15 años, representando alrededor de 40 % de todas las neoplasias, mientras que en otros países constituyen entre 30 y 34%. A nivel nacional la leucemia representa el 5.6% de las muertes por tumores malignos y el 0.7% sobre el total de defunciones⁷.

2.2. FISIOPATOLOGÍA

El evento patogénico que culmina con el desarrollo de la leucemia se desconoce; solo en <5% de los casos se encuentra asociación de con síndromes genéticos (Síndrome de Down, síndrome de Bloom, Ataxia-telangiectasia y síndrome de Nijmegen) o el antecedente de radiación ionizante y/o exposición a quimioterapéuticos. Sin embargo, se han propuesto otras asociaciones como causa de leucemia, entre ellas, el peso al nacimiento, ocupación de los progenitores, historia ginecológica materna, tabaquismo o toxicomanías en los progenitores, uso de vitaminas prenatales, exposición a pesticidas o solventes, y la exposición a campos electromagnéticos residuales. Se reconoce la participación del componente hereditario en la leucemia aguda en 2.5- 5% de los casos⁵.

Los mecanismos generales que inducen LLA incluyen la expresión aberrante de proto-oncogenes, así como translocaciones cromosómicas que crean genes de fusión codificando activación de cinasas y factores de transcripción alterados. Estas alteraciones genéticas contribuyen a la transformación leucémica de células madres hematopoyéticas o sus progenitores. Alteran procesos reguladores clave al mantener capacidad ilimitada para auto renovarse, alterar los controles de proliferación normal, bloquear la diferenciación y promover resistencia a señales para apoptosis⁵.

2.3. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

El cuadro clínico de presentación depende de los sitios de compromiso tanto medular como extra medular, manifestando los siguientes signos y síntomas: hepatoesplenomegalia (68%), esplenomegalia (63%), fiebre (61%); adenopatías

(50%), hemorragia (48%) dolor óseo (23%) y otros (21%)⁵.

Cuadro 1. Manifestaciones clínicas en niños y adultos (Tomado de Ortega S. M. A., *et al*, 2007)⁸.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS	PORCENTAJE EN ADULTO	PORCENTAJE EN NIÑOS
Edad		
20- 39 años	50	-
40- 59 años	36	-
>60 años	9	-
Sexo masculino	62	55
Síntomas		
Fiebre	33- 56	57
Fatiga	50	50
Hemorragia	33	43
Dolor óseo o articular	25	25
Linfadenopatía		
Ninguna	51	30
Marcada (>3 cm)	11	15
Hepatomegalia		
Sin hepatomegalia	65	34
Marcada (bajo la cicatriz umbilical)	¿?	17
Esplenomegalia		
Sin esplenomegalia	56	41
Leucemia testicular	0.3	1
Masa mediastínica	15	8
Leucemia en el SNC	8	3

En la mayoría de los casos, los síntomas iniciales se presentan de forma aguda en personas previamente sanas, y se asocian a un grave deterioro del estado general². Sus manifestaciones clínicas, reflejan el grado de insuficiencia de la medula ósea, de infiltración extra medular y de agudeza. Casi la mitad de los pacientes cursa con fiebre y la tercera parte tiene como origen de la fiebre un foco infeccioso⁸.

Otras manifestaciones clínicas frecuentes son astenia y adinamia debidas a anemia. Del 33 al 43% tiene sangrado por trombocitopenia y 25% refiere dolor articular u óseo debido a la infiltración leucémica del periostio, hueso o articulación. Los síntomas menos comunes son cefalea, vómito, alteraciones de

las funciones mentales, oliguria y anuria⁸.

Los signos que se observan en la piel y las mucosas son petequias y equimosis. El hígado, bazo y los ganglios linfáticos son los sitios extra medulares más afectados, y el grado de organomegalia es más importante en niños que en adultos: en 17% se encuentra hepatomegalia; en 44%, esplenomegalia, y en 15%, linfadenopatía⁸.

La afectación testicular, se reporta que ocurre en 2% de los niños con LLA, donde la mayor su frecuencia cuando se trata de linaje de células T. Es infrecuente que se presente la infiltración testicular al momento del diagnóstico, no obstante puede hallarse oculta clínicamente, sin detectarse en 25% de los niños con LLA al momento del diagnóstico. La enfermedad oculta aparece hasta en un 15% de los niños asintomáticos que completaron el tratamiento aparentemente con éxito. Este fenómeno es congruente con la alta incidencia de recurrencias testiculares tardías. Clínicamente se identifica con el crecimiento testicular unilateral, palpándose como un tumor duro, no doloroso y que en ocasiones desvía el saco escrotal al lado del crecimiento, sin palpación del cordón espermático engrosado⁵.

Otro sitio de infiltración extra medular son las adenopatías mediastínicas las cuales son altamente sugestivas de LLA-T. La infiltración leucémica del timo se manifiesta como una masa mediastinal anterior en la radiografía de tórax; se observa en el 10% de los pacientes recién diagnosticados. El pronóstico es desfavorable en función de que estos enfermos son, en general, del género masculino, mayores de 10 años de edad, que pueden presentar al momento del diagnóstico leucocitosis en mas de $\frac{3}{4}$ partes de estos niños. Además, quizás tengan infiltración del sistema nervioso central. Por otro lado, al momento del diagnóstico esta afección se puede acompañar de compresión de vena cava superior, así como de síndrome de lisis tumoral, con toda la cohorte de alteraciones metabólicas y electrolíticas. Por las razones enunciadas, las adenopatías mediastínicas constituyen un factor de riesgo alto⁵.

Se reporta que hasta el 40% de los pacientes con LLA se presenta de manera inicial con claudicación o dolor óseo y/o en las articulaciones. Dicho dolor óseo es

resultado de la infiltración directa por las células leucémicas en el periostio condicionando elevación periostial de la cortical, infarto óseo y/o expansión de la cavidad medular por parte de blastos. Hasta el 25% de los niños tiene cambios radiográficos como osteopenia o fracturas óseas. Los cambios radiográficos se observan en huesos largos, especialmente alrededor de áreas de crecimiento rápido (rodillas, muñecas, tobillos), e incluyen formación de nuevo hueso subperióstico, bandas radiolúcidas transversas metafisiarias, lesiones osteolíticas en cavidad medular y corteza, desmineralización difusa, y líneas transversas metafisiarias de densidad aumentada (líneas de arresto para el crecimiento)⁵.

En la mayoría de los casos, el paciente con infiltración al sistema nervioso central (SNC) suele encontrarse asintomático al momento del diagnóstico; en otras ocasiones suele ocurrir vómito en proyectil (82%), cefalea (81%), papiledema (61%), letargo (39%), irritabilidad (14%), crisis convulsivas (13%) y coma (12%). A mayoría de estas manifestaciones clínicas se vincula con hipertensión intracraneal. Sin embargo, también puede aparecer afección de los pares craneales, de los cuales los más comunes son II, IV, VI y VII. La infiltración y, por tanto, la afección del nervio facial puede ser unilaterales o bilaterales⁵.

La manifestación gastrointestinal más común de leucemia es el sangrado, reflejado como sangre fresca u oculta en heces, generalmente secundaria a trombocitopenia, coagulopatía intravascular diseminada o toxicidad de la quimioterapia sobre la mucosa. La infiltración leucémica en la porción distal del intestino es común pero rara vez ocasiona síntomas; cuando lo hace, se manifiesta como abdomen agudo secundario a perforación, infarto o infección de la pared intestinal⁵.

Las manifestaciones oculares se pueden observar en más de la tercera parte de los pacientes recién diagnosticados. La hemorragia retinal, la alteración más frecuente, es ocasionada por trombocitopenia o anemia; también puede ocurrir infiltración local de las paredes capilares con la subsecuente ruptura y hemorragia. La parálisis del motor ocular y papiledema son indicativos de leucemia meníngea. Infiltración de la cámara anterior con hipopion e iritis pueden ser las primeras

manifestaciones de recaída; los síntomas incluyen inyección conjuntival, fotofobia, disminución de la agudeza visual o visión borrosa, ver cuadro 2⁵.

Cuadro 2: Manifestaciones clínicas de la LLA (Tomado de García B.M. et al, 2012).

LEUCEMIA MEDULAR	LEUCEMIA EXTRAMEDULAR
Anemia Palidez Astenia, anorexia Soplo cardíaco Disnea Irritabilidad	Adenopatías Hepatomegalia Esplenomegalia Masa mediastínica Afección del SNC <ul style="list-style-type: none"> - Cefalea, náusea, vómito - Papiledema - Afección de pares craneales - Hemorragia del sistema nervioso central - Síndrome hipotalámico-obesidad
Neutropenia Fiebre Aftas bucales, mucositis Infecciones graves, gérmenes atípicos o evolución tórpida	Infiltración testicular Nefromegalia Afección cutánea Infiltración gingival Infiltración cardíaca Infiltración pulmonar
Trombocitopenia Petequias, equimosis Epistaxis, gingivorragias Melena Hematuria	Cloromas orbitarios Afectación ovárica Afectación gastrointestinal Afectación de las glándulas salivales
Dolor osteoarticular	

2.4. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de LLA requiere de la integración de los rasgos clínicos, de laboratorio y gabinete, y se confirma por la presencia de > 30% de blastos en el aspirado de medula ósea (AMO)⁵.

Dentro de los estudios de laboratorio, la presencia de blastos en sangre periférica detectados a través de la biometría hemática debe hacer sospechar la presencia de leucemia hasta no demostrar lo contrario, ver Cuadro 3⁵.

Cuadro 3: Frecuencia de alteraciones en la biometría hemática al diagnóstico de LLA (Tomado de Cano G.V. 2015)⁵.

Leucocitos (mm ³)	Hemoglobina (g/dL)	Plaquetas (mm ³)
< 10 000 (53%)	< 7.0 (43%)	< 20 000 (28%)
10- 49 000 (30%)	7.0 – 11. 0 (45%)	20- 99 000 (47%)
>50 000 (17%)	>11.0 (12%)	> 100 000 (25%)

La cuenta leucocitaria se asocia de manera directamente proporcional como factor pronóstico, especialmente en pacientes con enfermedad precursora de células B. En leucemias de células T, una cuenta leucocitaria mayor a $100 \times 10^9/L$ se ha asociado al riesgo de recaída en sistema nervioso central; pacientes con hiperleucocitosis extrema ($>400 \times 10^9/L$) tienen alto riesgo para complicaciones tempranas como hemorragia intracraneal, hemorragia pulmonar y eventos neurológicos propios de la leucostasis⁵.

El diagnóstico se establece con la observación al microscopio de más de 25% de blastos en médula ósea. Los blastos pueden ser clasificados por morfología como L1, L2 y L3¹⁰.

La afección de la médula ósea en las leucemias agudas se detecta por microscopia de luz y se define como M1 (<5% de blastos), M2 (5- 25% de blastos) y M3 (>25% blastos). La mayoría de los pacientes con LAL se presentan con una médula ósea en M3¹⁰.

El diagnóstico definitivo se establece con un aspirado de médula ósea (citomorfología, inmunofenotipo, ploidia, índice de ADN), siendo este último esencial en el diagnóstico ya que hasta el 20% de los pacientes con LLA no tienen blastos en sangre periférica al diagnóstico, además de que la morfología de los

blastos puede variar de la observada en sangre periférica a la de la médula ósea¹⁰. Además, se requieren una serie de estudios necesarios para la integración diagnóstica correcta, que incluyen: pruebas de funcionamiento hepático, pruebas de función renal, química sanguínea con electrolitos séricos, inmunoglobulinas, líquido cefalorraquídeo (citología, glucosa, proteínas, búsqueda de blastos), radiografía de tórax anteroposterior y lateral (para valorar la presencia de masa mediastinal), ecocardiograma, ultrasonido testicular y gammagrama renal⁵.

La inmunotipificación de los linfoblastos por medio de citometría de flujo es esencial para establecer el diagnóstico correcto y definir el linaje celular afectado. Aunque la LLA puede subclasificarse de acuerdo a la diferenciación sobre células B y T, los únicos hallazgos con importancia terapéutica son los fenotipos de células T, células B madura y precursor de células B⁵.

El análisis de las características inmunológicas de los blastos logra la determinación de la estirpe a la cual pertenecen, la LLA precursora de células B es la más común en niños. El inmunofenotipo de la LLA de precursores de células B es la más común en niños, cuyo inmunofenotipo se caracteriza de forma típica por la expresión de TdT, CD34, HLA-DR, Cd79a, CD19, CD10, CD20, CD22⁵.

2.5. MANEJO TERAPÉUTICO DE LA LLA

Dada su heterogeneidad, y para conseguir un adecuado balance riesgo/beneficio, la estrategia terapéutica de las LA se aplica en base a los factores de riesgo de cada paciente².

El estudio de los factores pronóstico de los pacientes pediátricos con LLA determina el tipo de tratamiento, a fin de brindar una terapia más agresiva cuando se identifican características que los definen como de alto riesgo¹¹.

La modificación de los esquemas de tratamiento basada en la clasificación de los pacientes en riesgo bajo o alto de morir, ha permitido disminuir la mortalidad de los pacientes pediátricos con LLA¹¹.

Los esquemas de tratamiento, de acuerdo con la definición de riesgo del paciente, se basan principalmente en la edad, el número de leucocitos al momento del diagnóstico y el inmunofenotipo y las alteraciones citogenéticas como las translocaciones t(9;22) y t(4;11), hipodiploidías entre otras ^{11, 12}. La respuesta al tratamiento está determinada por aspectos biológicos de las células leucémicas farmacogenómica, farmacodinamia, terapéutica administrada y apego al tratamiento⁵.

El grado de reducción de la clona de células leucémicas durante la inducción a la remisión es el factor pronóstico más importante. Los métodos morfológicos utilizados tradicionalmente para evaluar la respuesta al tratamiento no son lo suficientemente precisos ni sensibles para medir la citoreducción real. La citometría de flujo y estudios moleculares son 100 veces más sensibles que la detección morfológica, permitiendo la detección de la enfermedad mínima residual a niveles tan bajos como < 0.01%. Por lo tanto pacientes con > 1% de células leucémicas al final de las 4-6 semanas de inducción a la remisión se consideran con pobre respuesta al tratamiento inicial, mientras que en quienes se documenta la remisión (<0.01% blastos) tienen un excelente pronóstico⁵.

Los factores del paciente al momento del diagnóstico que se relacionan con una mejor supervivencia son la edad (de 1 a 9 años), el sexo (femenino) y no presentar infiltración a Sistema Nervioso central (SNC)¹¹.

Los factores de las células leucémicas relacionados directamente con una mejor supervivencia son el número de leucocitos (< 50,000 células/ μ L), el inmunofenotipo (células tipo B), el índice de ADN (1.16 – 1.60) y la ausencia de translocaciones t(9; 22), t(1; 19) y t(4; 11) ¹¹.

Con el avance en el entendimiento de las vías inmunológicas y moleculares relacionadas con la etiopatogenia de la leucemia, la clasificación actual sobre riesgo incluye la edad, cuenta leucocitaria inicial, inmunofenotipo y genotipo de los blastos y respuesta al tratamiento temprano¹⁰ (Tabla 4).

La principal causa de fracaso del tratamiento es la recaída, para el que se han identificado una serie de factores de riesgo, donde la terapia inadecuada uno de

los más importantes. Un porcentaje pequeño pero significativo de pacientes no tiene una remisión completa después de 4 a 6 semanas de quimioterapia de inducción. Entre los pacientes con fracaso de la inducción inicial, algunos nunca tienen una remisión completa y la mayoría de los otros tienen recaída temprana. Debido a la rareza de la falta de inducción, los pacientes afectados han sido considerados colectivamente un subgrupo de pacientes de muy alto riesgo para lo cual se ofrece el trasplante de células madre como tratamiento de elección¹³.

Cuadro 4: Factores pronósticos en niños con LLA¹⁰.

Factor	Favorable	Intermedio	Desfavorable
Edad (años)	1-9	>10	<1 y MLL+
Cuenta leucocitaria (x10 ⁹)	<50	>50	
Inmunofenotipo	Precursor de células B	Células T	
Genética	Hiperdiploidia >50 IDNA > 1.16 Trisomías 4,10 y 17 T (12;21)/ ETV6 CBFA2	Diploidía T (1;19)/ TCF 3- PBX1	T (9;22)/ BCR- ABL 1 T (4; 11)/ MLL- aF4 Hipodiploidía
SNC	Estadio 1	Estadio 2 Traumático con blastos	Estadio 3
EMR (final de la inducción)	< 0.01%	0.01- 0.99%	≥1%

2.6. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

El tratamiento de LLA se divide en diversas etapas: inducción de la remisión, tratamiento post remisión o consolidación y terapia de mantenimiento o continuación¹³.

2.7. QUIMIOTERAPIA

La quimioterapia intensiva es la base fundamental del tratamiento de las leucemias agudas. Las pautas de tratamiento son a base de poliquimioterapia para buscar un efecto sinérgico de los fármacos y disminución de los efectos adversos, controlar el crecimiento, replicación y destruir células cancerosas en diferentes fases del ciclo celular, dado que una sola célula madre leucémica es capaz de reproducir el clon leucémico; la estrategia terapéutica se basa en intentar eliminar todas las células neoplásicas para la LLA ^{2,14}.

Durante las últimas cuatro décadas, ha incrementado el número de niños y adolescentes diagnosticados con leucemia y linfoma, lo que ha dado pie a múltiples esquemas nacionales e internacionales en un afán de ofrecer mayores tasas de curación. El grupo de estudio BFM (fundado en 1975 en Alemania) estratifica a los pacientes en riesgo habitual (RH), grupo de mediano riesgo (MR) y alto riesgo (AR) de mortalidad, el cual se define por una respuesta inadecuada a la citorreducción con prednisona, falla a la inducción o presencia de cromosoma Filadelfia positivo⁵.

Para ello se requiere un tratamiento antileucémico efectivo y una terapia de soporte que corrija las complicaciones del mismo. El tratamiento quimioterapéutico tiene dos objetivos bien definidos: a) alcanzar la remisión completa (RC) rápidamente y b) eliminar la enfermedad mínima residual (EMR), y evitar así la recidiva leucémica. La RC define un estado de reducción de la masa de células leucémicas a niveles no detectables por técnicas morfológicas, y el restablecimiento de la hematopoyesis normal, e incluye los siguientes criterios: médula ósea (MO) celular con presencia de todas las series y menos del 5% de blastos y recuperación de los recuentos hemoperiféricos con más de 1.000 neutrófilos/ μ l y más de 100.000 plaquetas/ μ l².

El tratamiento para la LLA típicamente consiste en cuatro fases⁵.

a. Inducción a la remisión⁵.

- Su objetivo es erradicar >99% de las células leucémicas y restaurar la hematopoyesis normal⁵.

- Incluye la administración de glucocorticoide (prednisona o dexametasona), vincristina y asparaginasa, pudiendo agregar un cuarto fármaco en base a antraciclicos. Tiene una duración aproximada de 4- 6 semanas⁵.

- El uso de ciclofosfamida o dosis altas de asparaginasa se indica en paciente con afección en linaje de células T⁵.

- Induce remisión en 96- 99% de los niños y 78-93% de los adultos⁵.

- La rapidez de la respuesta a esta fase se mide por la presencia de blastos a nivel de sangre periférica y en médula ósea. Cerca del 98% de los pacientes pediátricos alcanzan remisión completa morfológica a la evaluación. De los pacientes que no fallan a la inducción durante 4 semanas de tratamiento, cerca de la mitad fallecerán por toxicidad y la otra mitad tendrá enfermedad resistente a tratamiento convencional⁵.

b. Intensificación/ Consolidación⁵.

- Busca erradicar células resistentes al tratamiento y con ello, disminuir el riesgo de recaída⁵.

- Durante esta fase se administran corticoesteroides, vincristina y asparaginasa. Se han agregado dosis altas de metotrexate y mercaptopurina a manera de reinducción; todo esto con un duración aproximada de 20-30 semanas⁵.

- Mantenimiento. Busca eliminar la enfermedad mínima residual y limitar al mínimo el riesgo de recaídas⁵.

- Completa un tiempo de 2-2.5 años bajo terapia a base de mercaptopurina diaria y metotrexate dosis semanal, buscando mantener cifras leucocitarias $>3 \times 10^9/L$ y neutrófilos entre $0.5- 1.5 \times 10^9/L$ ⁵.

c. Tratamiento dirigido al SNC⁵.

- Previene recaídas a este nivel dado que contribuye con el 30- 40% de casos⁵.

- Dada la asociación que tiene con otras comorbilidades, se administra radiación craneal en 5-20% de los pacientes de alto riesgo de recaída al SNC. Con el tratamiento sistémico efectivo se puede disminuir la cantidad de radiación a 12 Gy para la mayoría de los pacientes y 18 Gy para los que reportan infiltración al

diagnóstico⁵.

- Independientemente si se radia o no al paciente, se debe administrar terapia intratecal con triple esquema a base de metotrexate, citarabina e hidrocortisona⁵.

La quimioterapia inicial necesaria para alcanzar la RC se denomina tratamiento de inducción a la remisión. La segunda fase del tratamiento, destinada a erradicar la enfermedad residual, se engloba bajo el término de tratamiento post-remisión, y consiste en ciclos repetidos de quimioterapia, incluyendo o no trasplante de progenitores hematopoyéticos que van disminuyendo progresivamente la masa leucémica, hasta eliminarla por completo. Esta segunda fase incluye el tratamiento de consolidación, administrado tras la inducción y con fármacos de intensidad similar, y el tratamiento de intensificación en el que se emplean combinaciones de fármacos a dosis más elevadas y el tratamiento de mantenimiento con 1-2 fármacos en dosis bajas durante 2-3 años, que sólo se emplea en la LLA y en la LAM promielocítica. La terapia local dirigida a los “santuarios”, como el sistema nervioso central o las gónadas, donde el tratamiento sistémico no difunde bien, se aplica fundamentalmente en las LLA².

El tratamiento de soporte, incluye principalmente, la transfusión de hemoderivados (concentrados de hematíes y plaquetas), la prevención y tratamiento de las infecciones, así como la corrección de las anomalías metabólicas que puedan producirse².

2.8. RADIOTERAPIA

La dosis varía entre 18-24 Gy y los campos pueden ser el encéfalo hasta la C2 (irradiación llamada «craneal») o incluir también la médula espinal (irradiación «craneoespinal»). Las dosis, los campos y las indicaciones de la irradiación profiláctica han disminuido a lo largo de las últimas décadas. En algunos protocolos, la irradiación profiláctica ha sido sustituida completamente por inyecciones intratecales de quimioterapia y metotrexato en dosis altas. En otros protocolos, la irradiación craneal con 18 Gy se utiliza siempre pero sólo en los

pacientes de muy alto riesgo de recaída meníngea (sobre todo las formas T hiperleucocíticas y corticorresistentes) ¹⁵.

2.9. CIRUGÍA

El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH) es el mejor tratamiento antileucémico disponible, ya que además de la radioterapia y/o quimioterapia mieloablativas incluye el efecto inmune antileucémico que aportan las células del donante sano. El alo-TPH puede aportar supervivencias a 5 años entre el 40-60% en pacientes jóvenes de mal pronóstico. El TPH autólogo tiene menos toxicidad, pero presenta más recaídas y sus indicaciones son limitadas ¹⁵.

El trasplante de células madre hematopoyéticas constituye el tratamiento de elección para la mayoría de las recaídas de las LLA en el niño. Sin embargo, el trasplante puede evitarse en algunas formas de LLA, sobre todo en las formas extra medulares tardías (formas S1). En cambio, está demostrado que el trasplante es la única posibilidad de supervivencia en las recaídas medulares precoces (formas S3 y S4). El trasplante de células madre hematopoyéticas combina dos efectos terapéuticos: el efecto citostático de la preparación al trasplante que conlleva en general una irradiación completa del cuerpo de 12 Gy y una reacción del injerto frente a la leucemia que depende de una reactividad inmunológica de los linfocitos T del injerto que tienen un efecto citotóxico sobre el clon leucémico del receptor ¹⁵.

Cuando el trasplante se realiza en la segunda remisión completa a partir de un donante HLA idéntico emparentado, los niños trasplantados tienen un pronóstico de curación de alrededor del 60-70% ¹⁵.

La causa más frecuente de falla en el tratamiento de LAL sigue siendo la recaída, la cual ocurre en el 15-20% de los pacientes, resultando en una incidencia de 0.7/100 000 niños/año en Europa. Con quimioterapia intensiva y trasplante alogénico de células hematopoyéticas, 30-50% de todos los niños con recaída pueden curarse ¹⁰.

2.10. SUPERVIVENCIA EN PACIENTE CON LLA

La supervivencia de los pacientes con LLA se ha incrementado notablemente en las últimas décadas, pasando de una supervivencia de menos del 10% en los años sesenta a presentar, con los tratamientos actuales, una supervivencia libre de enfermedad superior al 80% en la mayoría de los casos. Las publicaciones más recientes sitúan la supervivencia global a 5 años de los pacientes con LLA en un 91%. A pesar de estos excelentes resultados, todavía un pequeño grupo de pacientes, en torno al 10-20%, fracasan en el tratamiento¹⁶.

Las estrategias utilizadas para mejorar el pronóstico han sido el uso de esquemas de quimioterapia más intensivos y con múltiples drogas, así como una mejor clasificación de los pacientes para definir su riesgo de recaída. En este último aspecto, la estratificación de los pacientes (en bajo o alto riesgo) inicialmente se hacía con base en la edad, sexo y cuenta leucocitaria. Posteriormente, la citogenética marcó un gran avance para definir el pronóstico. Recientemente, la identificación de la enfermedad mínima residual. De esta forma, la clasificación de los pacientes de acuerdo con sus características ha permitido brindar terapias dirigidas, acordes con el pronóstico de cada paciente, para mejorar su efectividad y disminuir la toxicidad¹.

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 pacientes¹.

Dentro de los factores pronósticos se encuentran la edad, los pacientes menores de un año y mayores de 10 años son considerados pacientes de alto riesgo, por lo que en estos grupos de edad es de consideración la ejecución de un tratamiento más agresivo con el fin de obtener resultados más favorables, los pacientes pediátricos en el grupo de edad entre 1 y 9 años tienen un mejor pronóstico¹⁷.

El sexo también es un factor pronóstico de consideración; las pacientes de sexo femenino tiene un mejor pronóstico que los pacientes de sexo masculino, esto se debe en parte a la aparición de recaídas testiculares que puede presentarse con un mayor riesgo de recaída, debido a factores que no se entienden completamente, se ha descrito que los pacientes pediátricos afro descendientes o los hispanos con diagnóstico de LLA tienen una tasa de curación más baja que los niños de otras razas¹⁷.

El grupo de las translocaciones cromosómicas que tienen importancia pronostica pueden ser detectados en un número sustancial de casos de LLA pediátrica; incluyen la t(12;21) responsable de la fusión de gen TEL (ETV6). Los pacientes con fusión TEL-AML1 tienen resultado clínico favorable, aunque existe controversia sobre si la tasa de curación final es en realidad mayor que la de otros pacientes con LLA de células B precursoras. Esta es la alteración genómica estructural más común en este tipo de LLA. El cromosoma Filadelfia (cromosoma Ph) producto de la t(9;22), está presente en aproximadamente el 4% de los casos de LLA pediátrica y confiere un mal pronóstico, especialmente cuando está asociada ya sea con un recuento alto de leucocitos totales o con una respuesta inicial lenta a la terapia¹⁷.

Otra translocación asociada con el desarrollo de LLA es la t(11;19) que se presenta en aproximadamente el 1% de los casos de LLA de precursores T o B. La translocación t(11;19) tiene un pronóstico desfavorable, sin embargo, es relativamente más favorable en los casos de LLA de células T que presentan esta translocación. La t(1;19) que se presenta en el 5% al 6% de los casos de LLA pediátrica, se asocia principalmente con LLA pre-B que determina un mal pronóstico asociado con t(1;19), el cual puede ser reducido en presencia de un tratamiento más intensivo¹⁷.

2.11. SEGUIMIENTO CLÍNICO

Las recaídas pueden aparecer durante el tratamiento del primer episodio o en los años siguientes tras el cese del tratamiento. Se distinguen normalmente las

recaídas precoces ("on therapy") que aparecen durante el tratamiento del primer episodio o en los 6 meses que siguen el final del tratamiento de mantenimiento, de las recaídas tardías ("off therapy") que aparecen después. Esta diferenciación tiene un importante impacto sobre el pronóstico de las recaídas. En los casos de recaídas precoces, algunos aíslan las formas muy precoces cuando la duración de la primera remisión es inferior a 18 meses, ya que entonces tienen un pronóstico particularmente desfavorable¹⁸.

2.12. COMPLICACIONES CLÍNICAS

Actualmente debido al avance en el tratamiento con quimioterapia intensiva, han mejorado notablemente los resultados de supervivencia, pero desafortunadamente también ha incrementado la frecuencia de los efectos adversos¹⁸.

Las complicaciones asociadas al tratamiento pueden ser agudas o tardías, donde las infecciones las complicaciones agudas más frecuentes, seguidas de las complicaciones hematológicas y metabólicas^{3,19}.

Las complicaciones que siguen en el orden de frecuencia son la anemia y la trombocitopenia, las cuales pueden ser secundarias a la LLA o a la toxicidad de la quimioterapia¹⁹. Así mismo es necesario considerar la afección a otros sistemas tales como el sistema nervioso central y el sistema musculoesquelético¹⁹.

De las complicaciones metabólicas, la principal en 95% es el síndrome de lisis tumoral (SLT) relacionado con hiperleucocitosis. Esta última complicación ocasiona leucostasis, que a su vez origina falla respiratoria, trombosis venosa central, hemorragias y trombosis del sistema nervioso central y SLT¹⁹.

La neurotoxicidad se calcula aproximadamente en un 3-20% de los pacientes afectados de leucemia linfocítica, en especial en aquellos con estadio de riesgo alto (sobre todo si son menores de 6 años) y trasplante de precursores hematopoyéticos. La mortalidad asociada es baja, no obstante plantean un reto en la práctica clínica diaria y una dificultad añadida al tener que realizar un diagnóstico diferencial extenso y complejo¹⁸.

El sistema musculo-esquelético se encuentra altamente comprometido en los niños con LLA, no solo por las complicaciones propias de la enfermedad, sino también por los efectos secundarios de la quimioterapia, que ocasionan consecuencias en diferentes sistemas y pueden persistir años después de finalizado el tratamiento²⁰.

Las complicaciones tardías de mayor significancia son las disfunciones orgánicas, infertilidad, segundas neoplasias, hepatitis crónica, problemas músculo-esqueléticos y alteraciones de la función cognitiva: cuando se utilizaba radioterapia (RT) profiláctica al SNC y también se observaba frecuentemente cataratas y disfunciones endocrinas³. Las terapias que más favorecen las secuelas tardías son la irradiación cerebral profiláctica o curativa y los trasplantes de células madre hematopoyéticas, sobre todo cuando se realiza una irradiación corporal total previa al trasplante¹⁵.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es una de las enfermedades oncológicas más frecuentes en la edad pediátrica. Se calcula que este padecimiento se presenta en alrededor del 25% de todos los pacientes con cáncer en Estados Unidos de América (EUA). En las últimas décadas, la LLA se ha transformado de ser un padecimiento mortal a lograrse una sobrevida de 80% o más. Se ha considerado que estos avances en la supervivencia se deben, en gran medida, a que el tratamiento que se otorga se basa tanto en las características propias de los pacientes al momento del diagnóstico, como en el tipo de las células leucémicas, es decir, su inmunofenotipo y la presencia de mutaciones genéticas, de forma tal que se ofrecen esquemas de quimioterapia más agresivos cuando se identifican características que los definen como de alto riesgo, lo cual ha contribuido de manera satisfactoria en la mayor supervivencia de los pacientes, pero que también ha favorecido un incremento en la frecuencia de los efectos adversos¹¹.

Actualmente, existen pocos estudios que valúen las características clínicas de los

pacientes sobrevivientes de LLA, así como el esquema terapéutico empleado durante su tratamiento, el cual puede asociarse a un sin fin de efectos adversos que pueden incrementar de forma importante la morbilidad asociada a este padecimiento; así mismo, hay que recordar que los efectos adversos asociados pueden condicionar de forma negativa la calidad de los pacientes. Por lo anterior la pregunta de investigación que sustenta este trabajo es: ¿Cuál es el perfil clínico-terapéutico de la población pediátrica con supervivencia a tratamiento de LLA?.

4. JUSTIFICACIÓN

Este estudio se enfoca a describir las características clínicas (inmunofenotipo, translocación, riesgo a recaída y curvas de supervivencia), así como terapéuticas de la población pediátrica con supervivencia a tratamiento de LLA, esto con la finalidad de obtener información que permita conocer los factores clínicos y terapéuticos que influyen en la mortalidad infantil con este padecimiento, y así definir los principales factores de estudio de los pacientes con mayor supervivencia. Esto derivará a obtener información epidemiológica acerca del perfil clínico-terapéutico de los pacientes pediátricos con LLA, con el cual se han obtenido mejores resultados y con ello sentar las bases para investigaciones futuras enfocadas a mejorar el desenlace terapéutico de esta población.

5. OBJETIVOS

5.1. GENERAL: Determinar las características clínicas-terapéuticas de pacientes supervivencia con Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) tratados en el Instituto Nacional de Pediatría, en el periodo del 1 de enero 2007 al 31 de diciembre de 2015, mediante la recolección de información del expediente clínico.

5.2. ESPECIFICOS:

En la población de estudio, durante el periodo establecido:

1. Determinar la frecuencia de pacientes con LLA en supervivencia posterior al

tratamiento terapéutico a LLA.

2. Describir la distribución por género y edad de esta población.
3. Determinar las principales características clínicas del paciente con LLA (inmunofenotipo, translocación y curvas de supervivencia).
4. Identificar el riesgo de recaída a enfermedad durante el tratamiento.
5. Describir las principales estrategias terapéuticas utilizadas en la población de estudio.

6. MATERIAL Y MÉTODO

a. DISEÑO DEL ESTUDIO: Descriptivo, observacional, longitudinal y retrospectivo.

b. POBLACIÓN UNIVERSO: Expediente de pacientes con LLA tratados en el INP.

c. POBLACIÓN ELEGIBLE: Expedientes de pacientes de 1 mes a 18 años de edad, diagnosticados con LLA del Servicio de Oncología del INP, durante el periodo de enero de 2007 a diciembre del 2015.

d. CRITERIOS DE SELECCIÓN

INCLUSIÓN

- Expedientes de pacientes con diagnóstico de LLA, en edad pediátrica.
- Que hayan iniciado tratamiento en el Servicio de Oncología.

EXCLUSIÓN

- Pacientes diagnosticados extra-institucionalmente.

ELIMINACIÓN

- Pacientes que durante el seguimiento terapéutico fueron transferidos a otras unidades clínicas.
- Pacientes que durante el seguimiento terapéutico solo fueron tratados por trasplante.

e. TAMAÑO DE MUESTRA:

- Se incluyo en el estudio, todo paciente que cumplió los criterios de selección durante el periodo del estudio.

7. VARIABLES: Las variables utilizadas en el estudio son enumeradas a continuación:

NOMBRE DE LA VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	TIPO DE VARIABLE	MEDICIÓN DE LA VARIABLE
Edad	Es el tiempo de vida desde el nacimiento hasta la fecha actual. La importancia de ésta variable radica en que aquellos pacientes menores de 1 año o mayores de 10 años tienen peor pronóstico en comparación con aquellos situados entre este lapso de edad.	Intervalo	Años
Edad al diagnóstico	Tiempo de vida transcurrido desde su nacimiento hasta el diagnóstico de LLA, definido a través de aspirado de médula ósea en combinación con el cuadro clínico	Intervalo	Años
Género	Estará acorde a los genitales externos del paciente. Ésta variable es importante para determinar la frecuencia en el género.	Nominal	1= Femenino 2= Masculino
Protocolo de Tratamiento	El tratamiento se define como el conjunto de medios que se utilizan para aliviar o curar una enfermedad o deformidad.	Nominal	1= San Judas XIII B 2= BFM 90 3= San Judas XV 4= No especificado
Resultado	Se refiere al efecto, consecuencia o conclusión de una acción, un proceso, un cálculo, cosa o manera en que termina algo.	Nominal	1= Muy Bueno 2= Bueno 3= Regular 4= Malo
Fecha de atención	Definido como el periodo transcurrido desde el inicio de la sintomatología hasta el momento de su llegada al Instituto Nacional de Pediatría por primera vez		

Imunofenotipo	Definido como caracterización de las células según los marcadores inmunológicamente activos que hay en su superficie.	Nominal	1= B 2= T 3= No tiene 4= Bifenotípica
Translocación	Anomalía cromosómica estructural detectada en las células leucémicas, asociada a peor pronóstico y mayor riesgo de recaída durante el tratamiento.	Nominal	1= 9;22 2= 4;11 3= 1;19 4= 12;21 5= 23;13 6= 34;11 7= 13; 22 8= Otra 9= Negativo 10= No se realizó
Riesgo a recaída	Probabilidad que presenta el paciente de fallo al tratamiento instaurado, asociado a múltiples factores	Nominal	1= Riesgo habitual o estándar 2= Alto riesgo 3= Muy alto riesgo

8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos obtenidos fueron capturados en una base de datos, para su análisis estadístico mediante el uso del programa SPSS. Donde de las variables cuantitativas son reportadas en frecuencias y proporciones. Las curvas de supervivencia libre de enfermedad (SLE) se realizaron por el método de Kaplan y Meier. El nivel de confianza se establecerá en 95% para una significación estadística de <0,05.

9. RESULTADOS

Frecuencia de pacientes con LLA en sobrevida posterior al tratamiento terapéutico a LLA.

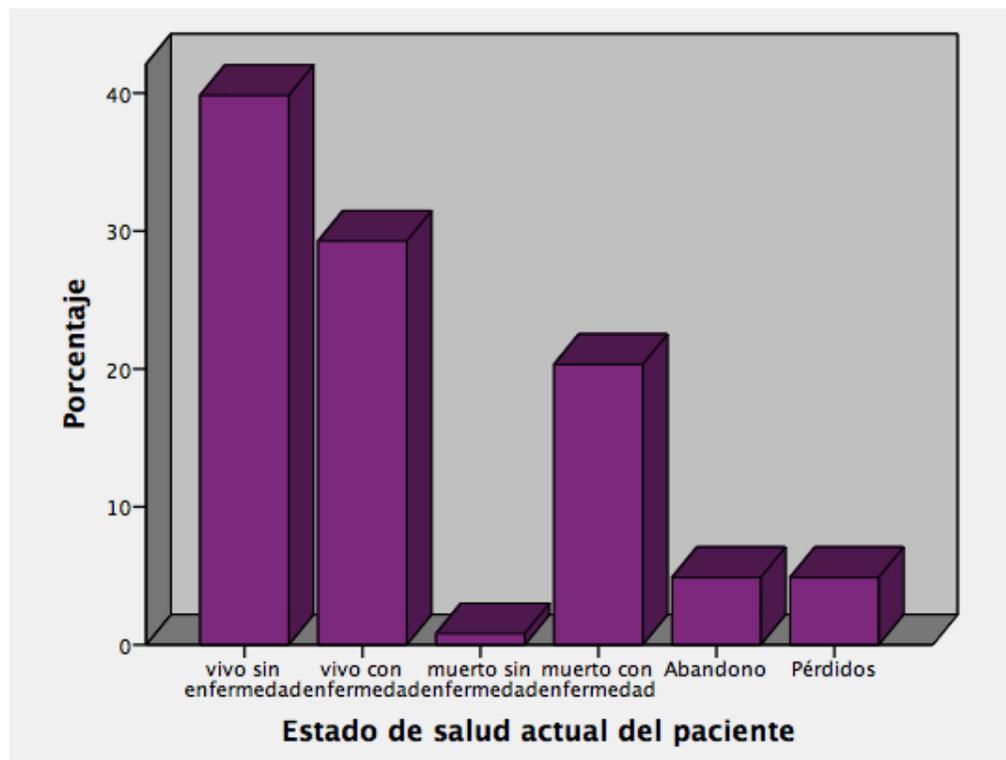
De 737 casos diagnosticados con LLA, atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría, desde el 1 de enero del 2007 hasta el 31 de diciembre del 2015, 614 fueron descartados, debido a que no cumplieron con los criterios de inclusión. El

motivo más frecuente de exclusión (42%) fue que estos pacientes se atendieron en el servicio de Hematología.

Del total de pacientes del servicio de Oncología que reunieron los criterios de selección entre ellos estar disponibles en el archivo. Fueron analizados 123 casos. Se encontró una frecuencia de niños vivos con o sin enfermedad es del 69.1%.

De todos los pacientes, el 39.8% de ellos actualmente se encuentran en vigilancia y el 29.3% de ellos se encuentran vivos pero aún bajo tratamiento médico. De total de pacientes, el 0.8% murió sin LLA y el 20.3% murió durante el tratamiento y en general por complicaciones derivadas del tratamiento oncológico. Finalmente reportándose un 9.8% de abandono del tratamiento. Las características del estado general de los pacientes estudiados son descritas en la Gráfica 1.

Gráfica 1: Estado de salud actual de los pacientes pediátricos tratados por LLA en el servicio de oncología en el INP 2007-2015.

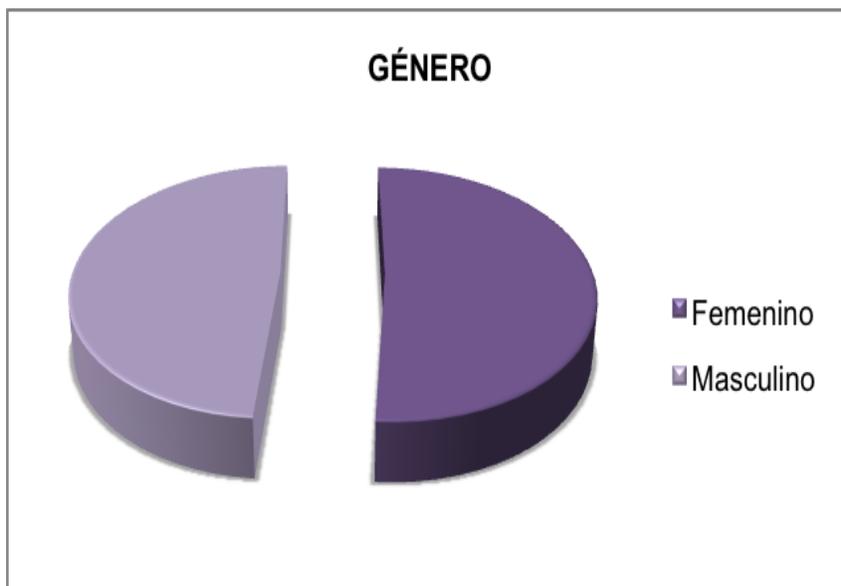


NOTA: El seguimiento realizado abarca al menos seis meses después de la inducción a la remisión de la LLA.

Distribución por género y edad de esta población.

De la población seleccionada, el género que predominó fue el femenino 51.2 % (n=63), y el 48.8% pertenecían al sexo masculino (n=60), con una edad mínima de 1 año y máxima de 18 años al momento del diagnóstico, así como una media de 9.3 ± 5.1 años. Ver Gráfica 2.

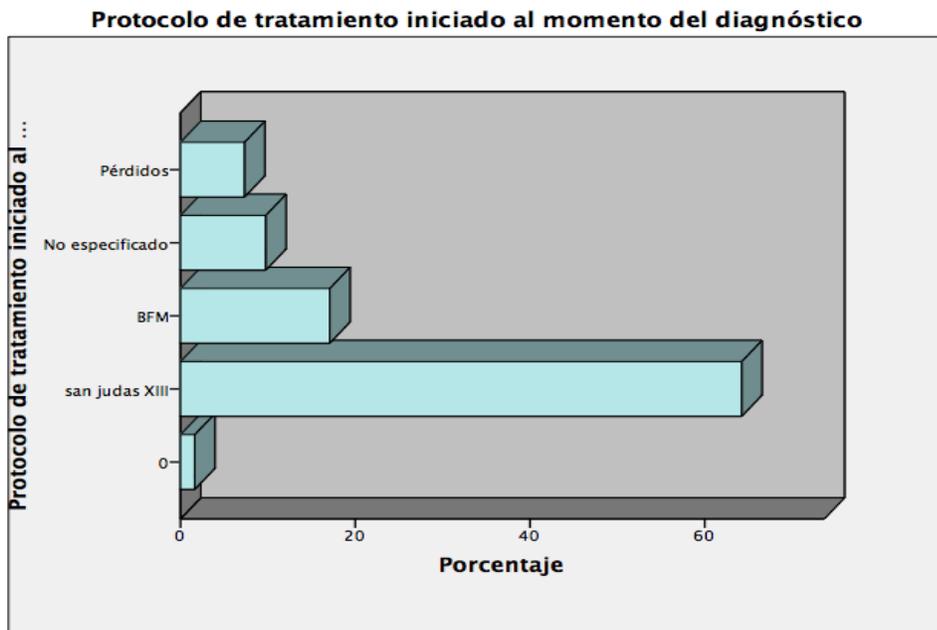
Gráfica 2: Distribución general del género de los pacientes pediátricos tratados por LLA en el servicio de oncología en el INP 2007-2015.



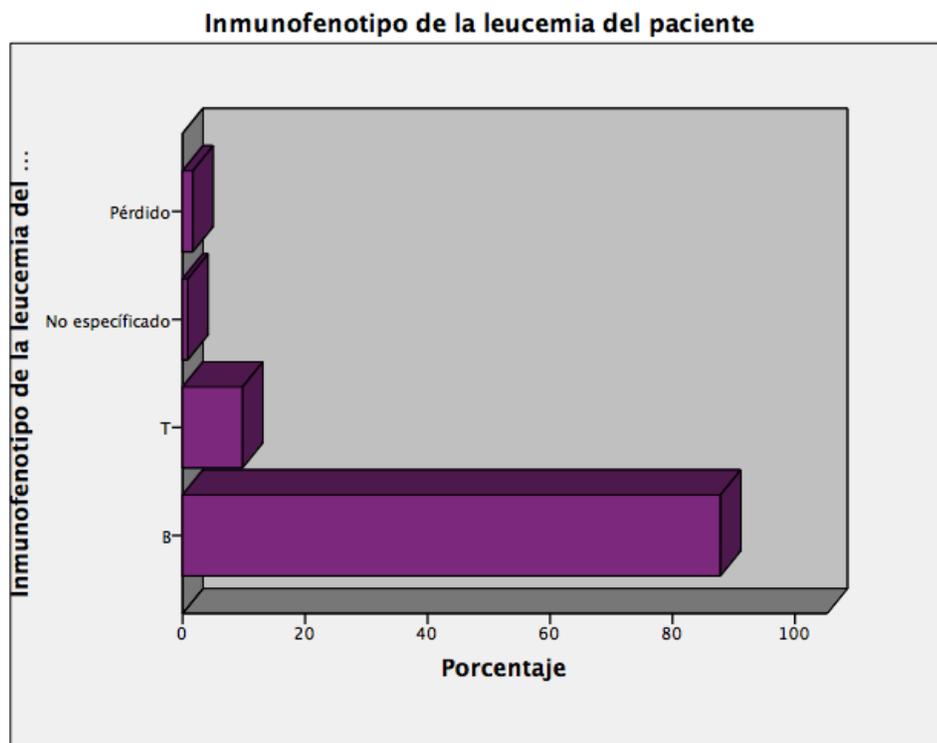
Principales características clínicas del paciente con LLA (inmunofenotipo, translocación, riesgo a recaída y curvas de supervivencia).

El 87.8% (n=108) de los pacientes presentaron inmunofenotipo tipo B, seguido por el inmunofenotipo T con un 9.8% (n=12; Gráfica 3). En 3 pacientes no se realizó el estudio. Como parte del abordaje inicial se hizo la determinación de las alteraciones cromosómicas que pudieran condicionar un mayor riesgo de recaída durante el tratamiento, la translocación (1;19) fue la más frecuente, con un 6.5% del total de la población analizada; seguido de la t(12;21) con 3.3%, y t(9;22) con 2.4% y en menor frecuencia la translocación (4;11) con un 0.8% del total. En esta serie de pacientes el estudio resultó negativo en un 65%. No se realizó en el 20.3% de los casos (Gráfica 4).

Gráfica 3: Distribución porcentual del esquema de tratamiento de los pacientes pediátricos con LLA en el servicio de oncología en el INP 2007-2015.



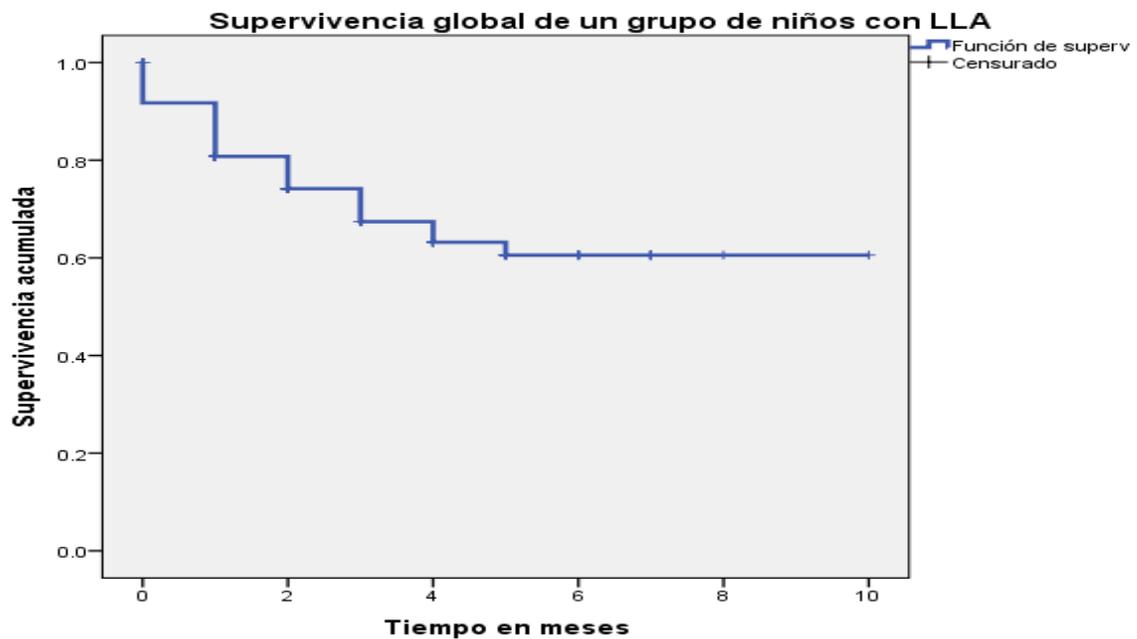
Gráfica 4: Translocaciones identificadas en los pacientes con LLA.



Con respecto a la curvas de supervivencia determinada para esta población se observó hasta una frecuencia acumulada de 0.4 de mortalidad hasta el quinto mes de tratamiento a la LLA, donde a partir de este mes la supervivencia corresponde a una frecuencia acumulada de 0.6 (Gráfica 5).

La supervivencia global de los niños con LLA tratados en el INP es del 60% a 10 meses.

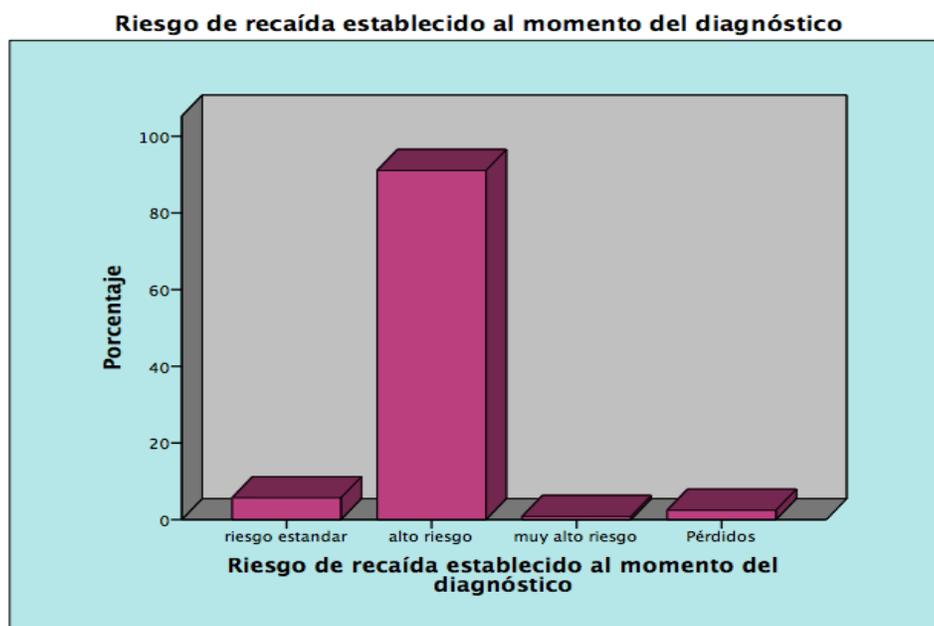
Gráfica 5: Curva de supervivencia de paciente pediátrico con LLA tratados en el servicio de Oncología.



Riesgo de recaída a enfermedad durante el tratamiento.

Del total de casos analizados, el 91.1% (n=112), fueron clasificados como pacientes de alto riesgo de recaída al momento del diagnóstico, con un 5.7% (n=7) con riesgo habitual (Gráfica 6). El 64.2% (n=79) de los pacientes se trató con el protocolo San Judas XIII B de forma inicial adaptándolo al riesgo ya mencionado (Gráfica 3).

Gráfica 6: Riesgo de recaída establecido al momento del diagnóstico de los niños con LLA tratados en el servicio de Oncología del INP.



Estrategias terapéuticas utilizadas en la población de estudio.

El 64.2% de los pacientes fueron tratados con un protocolo San Judas XIII B (n=79), y un 17.1% de los pacientes recibieron (n=21) un protocolo BFM 90; en el 9.8% (n=12) de los casos no se especifica el esquema de tratamiento recibido, datos que pueden verse desglosados en la Gráfica 3.

10. DISCUSIÓN

A pesar de que existen varios informes sobre los resultados a mediano plazo del tratamiento de niños con LLA, estos datos provienen principalmente de países desarrollados. Podemos destacar que se cuenta con poca información sobre este aspecto en países en vías de desarrollo, y la disponible no siempre tiene la calidad suficiente para juzgar críticamente el impacto del tratamiento que reciben los niños con LLA en estas regiones. Esto ha motivado la elaboración de este estudio, que permita ofrecer una perspectiva de las condiciones de la población atendida en esta Institución.

Aunque el pronóstico de los pacientes pediátricos con LLA ha mejorado en forma significativa en las últimas tres décadas, los datos aquí generados, permiten destacar que la mejoría en la supervivencia de este grupo de pacientes no ha mostrado la misma magnitud en nuestro Instituto con respecto al resto del mundo. En el servicio de Oncología de este INP obtuvimos una supervivencia del 69.1%, de los cuales el 39.8% de ellos actualmente se encuentran bajo vigilancia médica y el 29.3% se encuentran vivos pero aún bajo tratamiento médico, con una mortalidad superior al 20% asociado a complicaciones relacionadas con el tratamiento del padecimiento oncológico, reportándose un 9% de abandono del tratamiento; mientras que para Villasís *et al*, 2012, la mayor supervivencia de este padecimiento se encuentra asociada a tratamientos más agresivos al identificar factores de mal pronóstico tales como hipodiploidia (< 44 cromosomas) y determinadas translocaciones como la translocación t(9; 22), t(4; 11) o t(1; 19); para Rendón *et al*, 2012, esto se encuentra determinado principalmente a la aparición de nuevos y mejores medicamentos quimio-terapéuticos, además del apoyo a los pacientes para evitar, revertir o limitar los efectos secundarios a los mismos. Respecto a este último punto, Lango *et al*, 2015, describe dos tipos funcionales de translocaciones donde la segunda clase la que yuxtapone dos genes para codificar una proteína quimérica que tiene funciones distintas de las proteínas de las que se derivara, tal como la t(9; 22).

Dentro de los posibles factores a considerar como factores que influyen en la menor supervivencia en la población de estudio, cabe destacar los siguientes aspectos. Cabe mencionar que esto no fue objetivo primario del trabajo aunque fueron observaciones que realizamos durante su elaboración.

Las frecuentes complicaciones infecciosas retrasan el cumplimiento de la quimioterapia, tal y como lo menciona Villasís, 2012. Al tratarse de un Hospital de concentración, llega población de diferentes estados de la República, siendo ciertamente complicado que a veces acudan a recibir su terapia correspondiente por ser habitantes de sitios distantes a las instalaciones de esta Institución. Otro aspecto a considerar es el estado nutricional de los pacientes previo al diagnóstico

de la patología oncológica, que influye de forma negativa en su evolución a corto y mediano plazo como se ha descrito en la literatura.

Generalmente se han descrito como factores de mal pronóstico la edad menor a un año y mayor a 10 años, así como el pertenecer al género masculino, lo cual contrasta con los resultados obtenidos en nuestro estudio en donde pese a que la mayor parte de nuestra población está representada por población del sexo femenino con una edad promedio de 9.3 años, la supervivencia no alcanza la supervivencia reportada a nivel internacional.

Aunque los protocolos para la LLA pediátrica se basan en las mismas clases de fármacos para la inducción de la remisión, no hay consenso sobre lo que constituye un régimen óptimo. De acuerdo a lo reportado por Pui *et al*, 2016, prácticamente todos los grupos de estudio de los países desarrollados pueden alcanzar una tasa de remisión total del 98% al 99% (Pui *et al*, 2016), sin embargo, cabe destacar que aunque en el INP se han usado los mismos esquemas de quimioterapia empleados en el resto del mundo, el resultado ha sido menos favorable en nuestra población, lo cual pudiera estar influenciado en sobremanera por los factores previamente descritos, ya que inclusive los pacientes con inmunofenotipo T presentaron una mortalidad de tan solo un 12% con respecto al resto del grupo, pese a que se ha observado que estos últimos suelen tener un peor pronóstico.

Es importante recalcar las limitantes de esta tesis. Una es que la mayoría de los pacientes aún está en tratamiento lo que podría estar subestimando la mortalidad de estos pacientes. La otra es la dificultad para obtener la totalidad de los datos ya que los expedientes no electrónicos sufrieron daños graves.

Finalmente la información obtenida es muy valiosa y más que corresponder a una cohorte entre 2007 y 2015 correspondió a una serie grande de casos de niños con LLA tratados con protocolos internacionales de quimioterapia.

11. CONCLUSIONES

De la población con LLA atendida en el servicio de Oncología del INP, un 69.1% está viva. Predominó el género femenino, el inmunofenotipo B, la translocación (1;19). El género y la frecuencia de esta traslocación difieren de lo descrito en la literatura. La población con inmunofenotipo T tuvo 75% de supervivencia de este subgrupo (n=12) a pesar de lo referido en la literatura.

Las estrategias terapéuticas son similares a las utilizadas a nivel internacional como es el Protocolo de San Judas XIII B o el BFM90. Observamos que las características de esta serie de pacientes difieren a lo descrito en la literatura y tal vez pudiera explicar los resultados diferentes.

Lo anterior nos hace considerar analizar las estrategias que se pueden implementar para mejorar la supervivencia en esta población pediátrica, incidir en aquellos factores modificables como tal vez la nutrición y un mejor apego al tratamiento médico; así mismo aunque no se analizó específicamente pensamos que un manejo más agresivo de las infecciones podría disminuir la mortalidad secundaria a complicaciones.

12. BIBLIOGRAFÍA

1. Rendón M. M. E., *et al.* Tendencia mundial de la supervivencia en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda. Revisión de las últimas cuatro décadas. *Rev. Bol Med Hosp Infant Mex* 2012;69(3):153-163.
2. Sánchez S. A., Coll J. M., *et al.* Leucemias agudas. *Rev. Medicine.* 2012;11(21):1268-79.
3. Chona de Armas Z.N., *et al.* Leucemia linfoblástica aguda: Evaluación clínico terapéutica del protocolo total XV modificado. Hospital universitario de Caracas 2003-2007. *Arch Venez Puer Ped*, 2010;73(2):25- 31.
4. Dorantes A. E., *et al.* "Comparación de las características clínicas al diagnóstico de niños con leucemia linfoblástica aguda afiliados al Seguro Popular, con respecto al desenlace". *Rev. Bol Med Hosp Infant Mex* 2012;69(3):190-196.
5. Cano G. V. "Experiencia de 13 años en el Instituto Nacional de Pediatría en pacientes con leucemia aguda linfoblástica mayores de 10 años de edad al momento del diagnóstico". Tesis, 2015. WH250 c227e2015.
6. Tavera R. M. G., Efectividad del tratamiento LAL T- 98 en niños con Leucemia linfoblástica aguda de células T en el Instituto Nacional de Pediatría. Tesis 2011 WH250 T233 2011, pp. 4.
7. Secretaria de Salud, 2011. Perfil Epidemiológico de los Tumores Malignos en México.
8. Ortega S. M. A., *et al.* "Leucemia linfoblástica aguda". *Rev. Med Int Mex* 2007; 23:26-33.
9. García B. M., Badell S. I. Leucemia en la infancia: signos de alerta. *Rev. An Pediatr Contin.* 2012;10(1):1-7
10. Mera G. A. B. Frecuencia, características y respuesta al tratamiento de los

pacientes con leucemia linfoblástica aguda de riesgo habitual atendidos en el servicio de Hematología del Instituto Nacional de Pediatría del 2000 al 2013. Tesis, 2015. WH250 M552f2015

11. Villasís K. M. A., *et al.* Metaanálisis sobre los factores pronóstico relacionados con la mortalidad en niños con leucemia linfoblástica aguda. *Rev. Bol Med Hosp Infant Mex.* 2012;69(3):175-189.

12. Anoceto M. A., *et al.* “Contaje absoluto de linfocitos como factor pronóstico en la leucemia aguda linfoblástica del niño”. *An Pediatr (Barc).* 2012;76(1):10.e1-10.e6.

13. Schrappe M., *et al.* “Outcomes after Induction Failure in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia”. *Rev. New Engl J Med.* 2012;366(15):1371- 1381.

14. Castellanos T. A., *et al.* Factores de riesgo para lesiones orales en niños con leucemia aguda linfoblástica en quimioterapia. *Rev. Gaceta Mexicana de Oncología.* 2014;13(2):97-105.

15. G. Michel. “Leucemia linfoblástica aguda del niño y del adolescente: clínica y tratamiento”. en www.em-consulte.com/es. E-4-080-D-10. doi:10.1016/S1245-1789(08)70216-6

16. Lassaletta A. A. Leucemias. Leucemia linfoblástica aguda. *Rev. Pediatr Integral.* 2012;16(6):453-462.

17. Layton T. C. Factores de pronóstico en leucemia linfoblástica aguda pediátrica: posibles marcadores tumorales”. *Rev. De Medicina e Investigación* 2015;3:85-91.

18. Martínez C. E., *et al.* Complicaciones neurológicas en población infantil con leucemia. *Rev Neurol.* 2015;60(3):108-114.

19. Zapata T. M., *et al.* Análisis de la atención de las complicaciones durante el tratamiento de niños con leucemia linfoblástica aguda. *Rev. Bol Med Hosp Infant*

Mex. 2012;69(3):218-225

20. Rodríguez R. M. C., Galván C. D. M. Efectos de la quimioterapia en el sistema musculoesquelético de niños y adolescentes con leucemia linfoblástica aguda. Rev. Univ. Salud. 2014;16:114- 121.