



... UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

□ □ □ FACULTAD DE MEDICINA

□ □ □ DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

SECRETARIA DE SALUD DE LA CIUDAD DE MÉXICO

DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN
PEDIATRÍA

“SUPERVIVENCIA LIBRE DE EVENTO DE LOS PACIENTES CON LEUCEMIA
LINFOBLASTICA AGUDA DEL SERVICIO DE ONCOLOGÍA DEL HOSPITAL
PEDIÁTRICO MOCTEZUMA”

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN BIBLIOGRÁFICA

PRESENTADO POR SANDRA LETICIA BRAVO PRADO

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA

DIRECTOR DE TESIS DRA. ELVA JIMENEZ HERNANDEZ



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

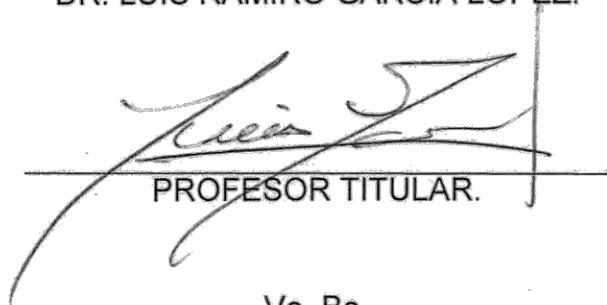
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.

SUPERVIVENCIA LIBRE DE EVENTO DE LOS PACIENTES CON
LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA DEL SERVICIO DE ONCOLOGÍA
DEL HOSPITAL PEDIÁTRICO MOCTEZUMA

AUTOR: SANDRA LETICIA BRAVO PRADO

Vo. Bo.
DR. LUIS RAMIRO GARCÍA LÓPEZ.



PROFESOR TITULAR.

Vo. Bo.
DR. FEDERICO MIGUEL LAZCANO RAMIREZ.



DIRECTOR DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN

SECRETARIA DE SALUD
SEDESA
CIUDAD DE MÉXICO
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN
E INVESTIGACIÓN

SUPERVIVENCIA LIBRE DE EVENTO DE LOS PACIENTES CON
LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA DEL SERVICIO DE ONCOLOGIA
DEL HOSPITAL PEDIATRICO MOCTEZUMA

AUTOR: SANDRA LETICIA BRAVO PRADO

Vo. Bo.
DRA. ELVA JIMENEZ HERNANDEZ.



DIRECTORA DE TESIS
MÉDICO ADSCRITO DEL HOSPITAL PEDIÁTRICO MOCTEZUMA

RESUMEN.

La leucemia linfoblástica aguda (LLA), surge de la clona maligna linfoide con proliferación descontrolada de células inmaduras (linfoblastos) que bloquean el desarrollo normal de las células, infiltrando sangre, ganglios linfáticos, bazo, hígado, sistema nervioso central, testículos u otros órganos.

La LLA, es el cáncer más común en pediatría apareciendo entre 60 y 100 nuevos casos por cada millón de habitantes al año, con una incidencia entre 20 a 35 casos por millón, representando un problema de salud pública, debido a la alta mortalidad. Su etiología se asocia a riesgos multifactoriales (infecciones por virus, radiaciones, factores genéticos, exposición a químicos) con cuadro clínico que se caracteriza con síndromes anémico, febril y hemorrágico. El diagnóstico se efectúa por aspirado de médula ósea, con lo que se determina inmunofenotipo, clasificación citogenética y molecular.

El tratamiento se elige de acuerdo a la clasificación de riesgo (alto o estándar).

Éste trabajo presenta el porcentaje de supervivencia libre de evento de los pacientes con LLA del hospital pediátrico Moctezuma; contemplando 170 pacientes, con diagnóstico de LLA entre enero del 2011 y diciembre de 2016, encontrando mediana de seguimiento de 26.09 meses, sin diferencia estadística por sexo, evidenciando supervivencia libre de evento del 62.9%.

ÍNDICE

RESUMEN

DEFINICIÓN.	1.
EPIDEMIOLOGÍA.	1.
ETIOLOGÍA.	2.
CUADRO CLÍNICO.	3.
DIAGNÓSTICO.	4.
CLASIFICACIÓN DE RIESGO.	5.
TRATAMIENTO.	5.
RESULTADOS DE SUPERVIVENCIA.	7.
DEFINICIÓN DE VARIABLES.	8.
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.	11.
JUSTIFICACIÓN.	12.
MATERIAL Y MÉTODOS.	13.
RESULTADOS.	14.
DISCUSIÓN.	26.
CONCLUSIONES.	27
ANEXO 1.	28.
BIBLIOGRAFÍA.	29.

Supervivencia Libre de Evento de los Pacientes Pediátricos con Leucemia Linfoblástica Aguda del Servicio de Oncohematología del Hospital Pediátrico Moctezuma.

Definición

La leucemia linfoblástica aguda (LLA), surge de una clona maligna de la línea linfoide y que da lugar a la proliferación descontrolada de células inmaduras denominados linfoblastos o células leucémicas. El crecimiento desordenado de los linfoblastos en la médula ósea, bloquean el desarrollo de las células normales y tienen la capacidad de infiltrar cualquier órgano de la economía (sangre, ganglios linfáticos, bazo, hígado, sistema nervioso central, testículos u otros órganos) dando el cuadro clínico de la enfermedad.^{1,2}

Epidemiología

La leucemia aguda es el cáncer más común en niños y adolescentes, representando aproximadamente la tercera parte de todos los casos de cáncer en pacientes menores de 15 años y la cuarta parte de los casos de cáncer que ocurren antes de los 20 años.¹

Cada año aparecen en los países occidentales entre 60 y 100 nuevos casos de leucemia por cada millón de habitantes siendo la leucemia el cáncer más común en los niños y adolescentes representando aproximadamente la tercera parte de todos los casos de cáncer en pacientes menores de 15 años y la cuarta parte de los casos de cáncer que ocurren antes de los 20 años.¹

Para los niños menores de 15 años, la incidencia de LLA en todo el mundo varía entre 20-35 casos por millón, mientras que en ciudades como la de México, la incidencia es de más de 49.5 casos por millón por año.² La LLA representa un problema de salud pública ya que la tasa de incidencia y de mortalidad se han incrementado. Probablemente el aumento en el número de los casos, se deban en

parte a que otras patologías como las infecciosas han sido controladas de manera adecuada gracias a mejores medidas de salud pública y mejor infraestructura para su atención. Sin embargo, aún no se cuenta con la infraestructura suficiente para el diagnóstico y tratamiento de los niños con cáncer.³ De acuerdo a la literatura la LLA, se reporta como el cáncer más común de nuestra población pediátrica, con una incidencia de alrededor del 80% correspondiente al fenotipo precursor de células B y un 15% de LLA de células-T⁴.

La LLA es más común en la infancia temprana, y alcanza su mayor incidencia entre las edades de 2 a 3 años (> 80 por millón por año), con tasas que disminuyen a 20 por millón entre niños de 8 a 10 años de edad. La incidencia de LLA en pacientes de 2 a 3 años de edad es aproximadamente 4 veces mayor que entre niños menores de 2 años y casi 10 veces mayor que entre los de 19 años de edad⁷.

También se tiene establecido que es ligeramente más común entre los niños de raza blanca que en los de raza negra y asiáticos, y en los varones que en las niñas⁷.

Etiología

La etiología de la leucemia aguda infantil hasta ahora no se conoce con precisión, Se cree que es multifactorial. Y se han identificados algunos factores que se asocian a la aparición de la leucemia, entre los que tenemos: Factores con alteración genética como: Síndrome de Down, Síndrome de Li-Fraumeni, Neurofibromatosis , Anemia de Fanconi, Alteraciones hereditarias del sistema Inmune como: Ataxia- telangiectasia, Síndrome de Wiskott Aldrich, Síndrome de Bloom, Schwachman-Diamond, Así como el incremento en la probabilidad de padecer leucemia los hermanos de los pacientes con leucemia y aún más evidente, la alta probabilidad de padecer leucemia ambos gemelos idénticos. Aunque en conjunto de todos estos factores solo alcanzan el 5% de todos los casos de Leucemia aguda.

Existen otros factores de riesgo que se han comprobado como causa de leucemia tales como:

Exposición de radiaciones ionizantes con la explosión de las bombas atómicas de Hiroshima y Nagasaki, agentes químicos: como algunos agentes quimioterápicos como agentes alquilantes (ciclofosfamida), o inhibidores de la enzima topoisomerasa II (Etopósido y Tenipósido). Exposición de algunos derivados del benceno (solventes industriales)¹⁵.

Supresión del Sistema inmune adquirida como pacientes Postrasplantados de órganos o con infecciones como VIH.³

Factores de Riesgos inciertos o controversiales tales como: exposición a campos electromagnéticos, vivir cerca de plantas nucleares, estilo de vida de los padres con la ingesta de alcohol, tabaco, droga, dieta altamente cancerígena, edad de los padres ya que los matrimonios son cada vez mayores como consecuencia de mayor alteraciones genéticas en las células germinales, exposición fetal de hormonas como el dietil-etilbestrol o anticonceptivos, el alto Peso al nacimiento, la exposición ocupacional de los padres y la exposición del niño a agentes infecciosos, todos estos factores pueden estar contribuyendo al desarrollo de la leucemia aguda infantil.⁴

Cuadro Clínico

La proliferación descontrolada y la resistencia a la apoptosis de las células leucémicas, sustituyen a la hematopoyesis normal y dan lugar al cuadro clínico de la enfermedad que se caracteriza por: síndrome anémico, síndrome hemorrágico, síndrome febril, síndrome infiltrativo y síndrome metabólico, lo que hacen que el paciente llegue a los servicios de urgencias de los hospitales pediátricos muy graves y requieren de atención de urgencia. Y muchos de estos pacientes ameritan manejo en Unidades de Terapia Intensiva Pediátrica⁵.

Diagnóstico

Para el diagnóstico de la LLA se toma en cuenta en primer lugar el cuadro clínico, los datos de la biometría hemática, y para precisar el diagnóstico se realiza Aspirado de Médula ósea (AMO), donde debe contener mínimo 25% de linfoblastos. Existen 3 tipos desde el punto de vista morfológico: L1, L2 y L3, de acuerdo a los criterios del grupo Franco-Americano-Británico (FAB).⁶

El AMO también sirve para la clasificación por inmunofenotipo, ya sea de línea B o T, en cualquiera de sus etapas de maduración. Es importante la clasificación por inmunofenotipo ya que la LLA-B es de pronóstico más favorable a diferencia de la T que es desfavorable.¹⁵

También se realiza en la Médula ósea el estudio citogenético: para la clasificación citogenética numérica o estructural: de acuerdo al número de cromosomas tenemos a la LLA hiperdiploide de más de 50 cromosomas con mejor pronóstico, hipodiploide 44 cromosomas con pronóstico desfavorable y los de casi-haploide 30 cromosomas con peor pronóstico.⁴

De acuerdo a las alteraciones estructurales en la LLA: las alteraciones citogenéticas más comunes son la translocación (t) t(12:21) se presenta en pacientes de riesgo estándar y es la de mejor pronóstico, t(1:19) es de alto riesgo y se asocia con infiltración a SNC, t(4:11) aparece principalmente en menores de 1 año y es de mal pronóstico, y la t(9:22) que aparece más en mayores de 10 años y es de peor pronóstico y amerita para su tratamiento quimioterapia intensiva más inhibidor de tirocina cinasa (Imatinib).⁶

Además de la clasificación citogenética actualmente se requiere de clasificación molecular para la clasificación de riesgo más preciso. Y los 4 rearrreglos génicos más comunes son: TEL/AML1, E2A/PBX1, AML/AF4, BCR/ABL.⁷

Clasificación de riesgo

Para asignar el tratamiento la LLA se clasifica en grupos de riesgo. En su mayoría de los grupos tanto internacionales como nacionales clasifican a la LLA en riesgo estándar y riesgo alto¹⁶

En los países desarrollados con los avances tecnológicos clasifican a los grupos de riesgo con mayor precisión, a diferencia de los países en vías de desarrollo como el nuestro, donde seguimos utilizando solamente los criterios emitidos por el Instituto Nacional del Cáncer desde 1996: como son la edad, infiltración extramedular (SNC, mediastino y testículos), cuenta de leucocitos, el inmunofenotipo, y más recientemente la respuesta temprana al tratamiento con la respuesta a la ventana esteroidea.⁶

Tratamiento

En el tratamiento de la LLA se ha logrado grandes avances con un elevado porcentaje de supervivencia a largo plazo alrededor del 90% y con probabilidad de curación cercano al 85%. Gracias a la realización de ensayos clínicos multicéntricos entre países e incluso entre continentes. Así como en los avances en los cuidados de apoyo todo esto en países desarrollados o con altos ingresos.¹⁷

En países de bajos o medianos ingresos se cuenta con poca información al respecto, y con elevadas tasas de mortalidad en el primer año del diagnóstico¹⁰

La quimioterapia de combinación moderna, la profilaxis eficaz del sistema nervioso central y los protocolos de tratamiento de riesgo adaptado ha mejorado la supervivencia de manera dramática a 80% en las naciones industrializadas y el 90% en los estados unidos⁹. La quimioterapia mielosupresora más intensa ha llevado a tasas de recaída más bajas, sin embargo en los países de bajos o medianos existe preocupación por el aumento en la morbimortalidad relacionadas con el tratamiento⁹. Donde influye el estado nutricional, la infraestructura hospitalaria disponible, el apoyo familiar, los recursos y la organización del sistema

de salud, la disponibilidad de pruebas de laboratorio especializadas para el diagnóstico de los pacientes, la falta de capacidad de proporcionar cuidados intensivos de apoyo, el retraso en el inicio del tratamiento, la toxicidad relacionada con el tratamiento, las diferencias biológicas inherentes de las diferentes razas, el abandono o falta de apego al tratamiento debido al estado socioeconómico bajo. Debido a toda esta gama de razones, las tasas de curación reportadas en estos países son menores de 32%, quedando muy por debajo de los países de altos ingresos¹¹.

En los países desarrollados las tasas de curación han aumentado, debido que cada vez más se ejerce la medicina personalizada, así como la medicina de precisión disminuyendo la toxicidad de los regímenes multidrogas, alcanzando supervivencias a largo plazo hasta del 90% en países desarrollados como estados unidos, y 85% en Europa⁹.

El tratamiento de la LLA inició en 1948, con la primera descripción de "remisiones temporales" inducidas por la aminopterina, abriendo la era de la quimioterapia. En 1961, se logra una tasa de remisión completa de 59% y una tasa de supervivencia a 2 años de aproximadamente 20%, esto de acuerdo a un estudio realizado con 39 pacientes pediátricos en donde utilizaron una combinación de mercaptopurina y metotrexato⁸.

No obstante, a pesar de la introducción de varios nuevos fármacos antileucémicos, la mortalidad se seguía reportando en la mayoría de los pacientes. En 1962, Pinkel y sus colegas en el hospital St. Jude Children's inicia un enfoque de —Terapia total" el cual comprende la Inducción de la remisión, terapia dirigida para el sistema nervioso central (SNC) con radiación craneal más metotrexato intratecal, terapia de intensificación (consolidación) y continuación. Este tratamiento hasta la fecha, es parte de la columna vertebral de los tratamientos utilizados en muchos grupos.⁸

Posteriormente, en 1970 se observa la posibilidad de que una terapia de intensificación poco después de la inducción a la remisión, aumenta los índices de

curación a cerca del 70% incorporando semanalmente dosis altas de asparaginasa y cambiando la radioterapia (por las complicaciones que conlleva) por terapia intratecal triple con metotrexato, hidrocortisona y citarabina; adicional a ello, metotrexato intravenoso de dosis intermedia para reemplazar la profilaxis de la radiación craneal y reducir con éste último, la recaída testicular. Finalmente un ensayo posterior demuestra que la dexametasona resulta más eficaz que la Prednisona en la prevención de la recaída del SNC⁸

Resultados de supervivencia

La sobrevida a los 5 años en países desarrollados es de más del 90% con cura de hasta 85%; resultados que no son posibles en países en vías de desarrollo posiblemente debido a la menor calidad de atención médica⁵⁻¹¹⁻¹⁸

Como por ejemplo en un estudio realizado en el Hospital Infantil del Estado de Sonora en el 2015, reportaron 66% de los pacientes con LLA, correspondían a un riesgo intermedio, de los cuales 22% tuvieron recaída y el 78% restante presentó una sobrevida libre de evento a tres años y 6 meses.⁸⁻¹⁸

En México, la mortalidad de la LLA es una de las más altas del mundo en comparación con otros países.⁶ El número general de egresos hospitalarios por leucemia para el año 2001 fue de 13.558 personas con una tasa de 13.4 por 100.000 habitantes. Las defunciones registradas en México para el año 2001 en el grupo de edad de 1 a 4 años ocurrieron 232 muertes para una tasa de 2.69 por 100.000 habitantes, para el grupo de 5 a 14 años el número de muertes por leucemias fue de 588 para una tasa de 2.60 por 100.000 habitantes.⁷⁻¹⁰⁻¹⁸

Hoy en día la supervivencia de remisión de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda se ha incrementado hasta en un 80-85% de los pacientes con esta enfermedad, quienes logran llegar a la curación.⁸ Esto se debe a los avances en los factores pronósticos que permiten orientarnos a los protocolos de tratamiento, éstos criterios pronósticos son la base para iniciar tratamiento oncológico y subclasifican en estándar, alto o muy alto riesgo de acuerdo a

características clínicas, inmunológicas, citogenéticas y de respuesta al tratamiento.⁸

VARIABLES

Para fines del presente trabajo, se definen las variables de estudio

Leucemia aguda linfoblástica:

El diagnóstico de la LAL se basa en la observación morfológica de $\geq 25\%$ de blastos de línea linfoide en médula ósea (MO).

Respuesta a la prednisona (RP)

Se valora la respuesta a la prednisona el día 8 del tratamiento, considerando como día 1 el día de la primera dosis de prednisona. El día 8 el paciente ya habrá recibido la prednisona y la primera dosis de quimioterapia triple intratecal.

Buena respuesta a la prednisona (PGR, prednisone-good-responder): el día 8 del tratamiento hay < 1.000 blastos absolutos/ μl en la sangre periférica.

Mala respuesta a la prednisona (PPR, prednisone-poor-responder): el día 8 del tratamiento todavía existen ≥ 1.000 blastos absolutos/ μl en sangre periférica. Los pacientes con mala respuesta a la prednisona se clasifican en el grupo de alto riesgo.

Remisión hematológica completa (RHC)

- Ausencia de datos clínicos de leucemia al interrogatorio y al examen físico y/o en imágenes.

- En BH con Hb 10g/dl, neutrófilos $> 1 \times 10^9 /\text{l}$ y plaquetas $> 100 \times 10^9 /\text{l}$.

- Médula ósea con hematopoyesis normal y $> 5\%$ de linfoblastos

- Ausencia de células leucémicas en LCR obtenido en PL atraumática obtenido entre los días 28 a 35 de la IR.

Remisión hematológica parcial (RHP)

-Ausencia de masas/infiltrados leucémicos en examen físico y/o en imágenes.

-Parámetros de SP: Hb <10g/dl y/o neutrófilos 0,5-1 x10⁹ /l y/o plaquetas 50-100 x10⁹/l.

-Ausencia de células leucémicas en LCR obtenido en PL terapéutica del día 33.

Médula ósea normocelular o moderadamente hipocelular con >5% de linfoblastos

Fallo a la inducción a la remisión (FIR)

Con datos clínicos de leucemia

Parámetros de la BH por debajo de los que se consideran remisión hematológica completa

Medula ósea con $\geq 25\%$ de linfoblastos

Refractariedad

Sin signos de respuesta clínica

BH con presencia de blastos

Médula ósea con 100 % de blastos

Muerte temprana

Pacientes que fallecen durante el periodo de inducción Inducción a la remisión sin haberse documentado remisión

Muerte en remisión completa

Paciente que fallece después de haberse documentado remisión completa en cualquier etapa del tratamiento.

Recaída de la enfermedad

Reaparición de la enfermedad después de haberse documentado remisión completa ya sea medular o extramedular

Supervivencia libre de enfermedad

Es el tiempo transcurrido desde la remisión completa hasta la documentación de la recaída

Supervivencia global (SG)

Tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta la muerte de cualquier causa o hasta el último seguimiento

Supervivencia libre de evento (SLE)

Es el tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta la presentación de cualquier evento tales como muerte temprana, pobre respuesta a la prednisona, falla a la inducción a la remisión, recaída y muerte en cualquier etapa del tratamiento por cualquier causa.

Riesgo estándar:

Cuando el paciente reúne todos los siguientes criterios

Edad >1 y <10 años, Leucocitos $<20 \times 10^9/l$ al diagnóstico, Inmunofenotipo B, Ausencia de infiltración del SNC, mediastino y testículos, Citogenética (uno de los dos criterios es suficiente): Alta Hiperdiploidía (51-67 cromosomas), translocación (12;21) positiva, No translocación (1;19), no reordenamiento MLL, presencia de

<1000 blastos/mm³ en día +8 de Prednisona en sangre periférica, presencia de < 5% de blastos en la MO del día 15¹¹,

Riesgo alto

Edad <1 año y >10años, Leucocitos >20 x10⁹/L al diagnóstico, inmunofenotipo T, infiltración extramedular a SNC, mediastino, testículos, Hipodiploidía, menos de 44 cromosomas, más de 1.000 blastos en día +8 de la Inducción en sangre periférica, > 5% de blastos en la MO del día 15, translocación(4;11), (MLL/AF4), t(9:22) (BCR/ABL).

Planteamiento del problema

En el contexto en el cual, el cáncer en la población pediátrica representa un problema de salud pública con una tasa de incidencia y de mortalidad elevada en comparación con el resto del mundo, en el 2005 se creó el Consejo Nacional para la prevención y tratamiento del cáncer en la infancia y la adolescencia, con la finalidad de otorgar una atención integral a niños de población abierta es decir, todos aquellos pacientes pediátricos que no cuentan con cobertura de IMSS, ISSSTE o algún otro sector, así como a pacientes hijos de padres de bajo estrato socioeconómico, medios rurales, vendedores ambulantes o bien, desempleados. Este organismo en conjunto con los fondos federales y la intervención del Seguro Popular, liderados por el secretario de salud en turno, ponen en marcha dicho programa en los hospitales afiliados a la secretaría de salud, realizando en el 2015 un estudio epidemiológico sobre el niño de población abierta con cáncer en México, encontrando que el cáncer más frecuente en la edad pediátrica es la leucemia linfoblástica aguda (49.8% de los 14178 pacientes del estudio) con la mayor incidencia en el grupo etario que comprende de los 0 a 4 años y repuntando entre los 5 y 9 años, en relación 1.2:1 según el género; masculino y femenino, respectivamente. La incidencia para LLA en el 2012 fue de 78.1 casos por millón con mortalidad de 5.3 por cada 100 000 en el mismo año, demostrando supervivencia global del 68%.³

En el Hospital Pediátrico Moctezuma no conocemos las características de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda es por eso que nos planteamos la siguiente pregunta de investigación.

¿Cuál es la supervivencia libre de evento de los pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda del servicio de Onco-Hematología Pediátrica del Hospital Pediátrico Moctezuma?

Justificación

Como se ha mencionado, la LLA es la neoplasia más común en niños, y constituye el 25 % de todos los cánceres en la edad pediátrica y aproximadamente el 85 % de todos los casos de leucemia aguda en la infancia. Con los actuales esquemas de tratamiento quimioterapéutico y las mejoras en los cuidados de apoyo, la expectativa estimada de supervivencia libre de enfermedad a 5 años es del orden del 85% en la estadística mundial y de aproximadamente el 48 a 53% en población hispanica como es el caso de nuestro país. Por lo mismo, el hecho de conocer mejor las características de nuestra población, los efectos del tratamiento podremos incidir para mejorar nuestros resultados. Ha adquirido una gran importancia en el seguimiento a largo plazo de estos pacientes ya que se ha demostrado que al utilizar protocolos más agresivos pero con menor toxicidad secundaria se han obtenido mejores resultados.⁴⁻⁶

En los últimos 5 años, la llegada de pacientes diagnosticados con LLA en el Hospital Pediátrico Moctezuma, se encuentra en aumento, sin embargo no existe a la par, un estudio que describa la supervivencia global y/o libre de evento de estos pacientes, objeto de este trabajo de investigación.

MATERIALY MÉTODOS

Diseño del estudio: Cohorte retrospectiva analítica. Se incluyeron pacientes menores de 18 años de edad de ambos géneros, con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda de novo, diagnosticadas en el período entre Enero de 2011 a Diciembre de 2016.

Se revisó los expedientes clínicos y la base de datos que se lleva prospectivamente en el Servicio de Onco-Hematología. Con fecha de último seguimiento a 10 de julio de 2017.

Análisis estadístico: se recolectaron los datos, se vaciaron en hoja de cálculo Excel y se analizó con programa SPSS versión 21.

Las variables incluidas fueron edad, sexo, subtipo morfológico, cuenta de leucocitos, fenotipo, infiltración extramedular, respuesta a la ventana de prednisona, alteración de biología molecular, resultados de líquido cefalorraquídeo, y grupos de riesgo.

Se realizó análisis descriptivo, utilizando frecuencias y porcentajes y se presentan en tablas y gráficos, Se utilizó mediana como medida de tendencia central valor mínimo y máximo.

Las curvas de supervivencia por método de Kaplan-Meier, y para la comparación de los grupos, prueba de Long-rank.

RESULTADOS.

Se incluyeron 170 pacientes con diagnóstico de LLA, en el periodo de enero de 2011 a diciembre de 2016. Las características generales de la población de estudio se muestra en la Tabla 1. Con predominio en el sexo femenino (51.8%) y masculinos (48.2%). La mediana de edad fue de 6 años (valor mínimo 1 y máximo 17 años de edad). En cuanto al grupo de edad con mayor frecuencia entre 1 y 5 años (38.8%), seguidos en los mayores de 10 años (34.7%).

Con respecto a la clasificación morfológica FAB el subtipo más frecuente fue la L-1 (79.4%), El inmunofenotipo B fue el más común en un 93% y solamente 7% de fenotipo T. En cuanto a los grupos de riesgo; fueron catalogados como de alto riesgo el 70% de los pacientes y solo el 30% de riesgo estándar. De los factores que confirieron el alto riesgo lo más común fue la edad (30.8%), seguido de falla a la ventana de prednisona 22%, hiperleucocitos 17%,. La infiltración inicial a sistema nerviosos central fue de 2.4%.

Tabla 1. Características demográficas de la población en estudio. (N=170)

<u>CARACTERISTICAS</u>	<u>n</u>	<u>%</u>	<u>Mediana (min/max)</u>
TOTAL	170	110	
MASCULINOS	82	48.2	
FEMENINOS	88	51.8	
EDAD (AÑOS)			6 AÑOS (1/17)
GRUPOS DE EDAD			
<AÑO	0		
1 A 4 AÑOS	66	38.8	
5 A 9 AÑOS	45	26.5	
> 10 AÑOS	59	34.7	
INMUNOFENOTIPO			
B	158	92.9	
T	12	7.1	
SUBTIPO FAB			
LLA L1	134	78.8	
LLA L2	34	20	
LLA L3	2	1.2	
INFILTRACIÓN A SNC AL DX	4	2.4	
SI	4	2.4	
NO	166	97.6	
RESPUESTA A LA PREDNISONA			
BUENA	131	78	
POBRE	37	22.	
RIESGO HABITUAL	51	30	
RIESGO ALTO	119	70	

Respuesta al tratamiento

De los 170 pacientes de estudio, lograron remisión hematológica completa a los 28 días de tratamiento 140 (82.4%), con falla el 7.1%, no se pudo evaluar en 17 pacientes (10%), de los cuales 12 (7%) por muerte temprana y 5 (2.9%) se trasladaron a otra unidad antes de concluir la IR. (Tabla 2)

El tiempo medio de seguimiento es de 29.06 meses (mínimo 8 días máximo 75 meses). Del total de 170 pacientes, 87(51.1%), se encuentran en remisión hematológica completa continua, 22 (12.9%) de estos en etapa de vigilancia y 7 con antecedente de recaída y se encuentran en segunda remisión completa. Del total, 12 (7.1%) con abandono del tratamiento y se desconoce su estado actual.

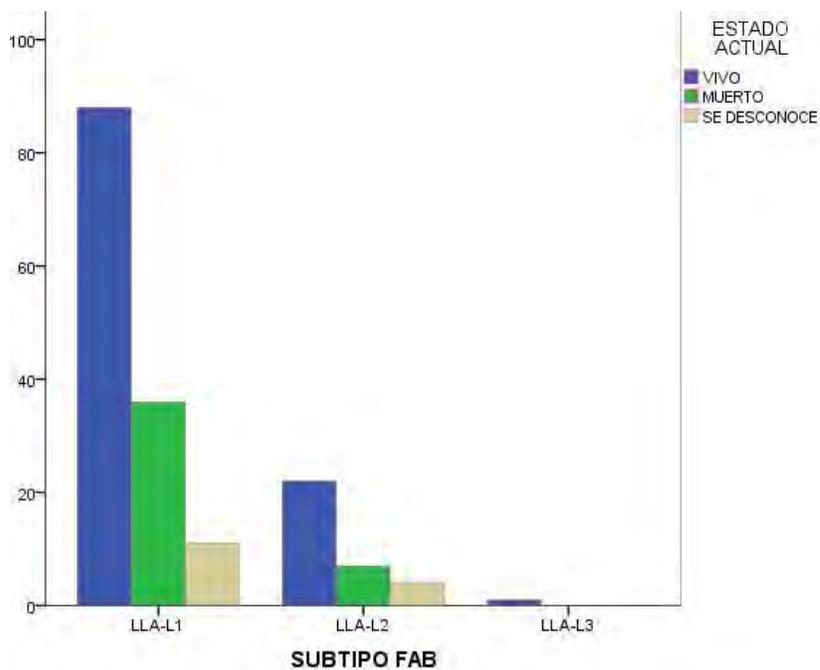
Presentaron recaída 48 (28.2%), el sitio más común de recaída fue en médula ósea 50%, a SNC 28%, Médula ósea+ SNC 18%, sólo un paciente presentó recaída a nivel testicular. Se encuentran vivos 112 (65.9%), mortalidad general de 25.3%, se desconoce por abandono del tratamiento el 8.8% (15 pacientes)

Tabla 2. RESPUESTA AL TRATAMIENTO (N=170)

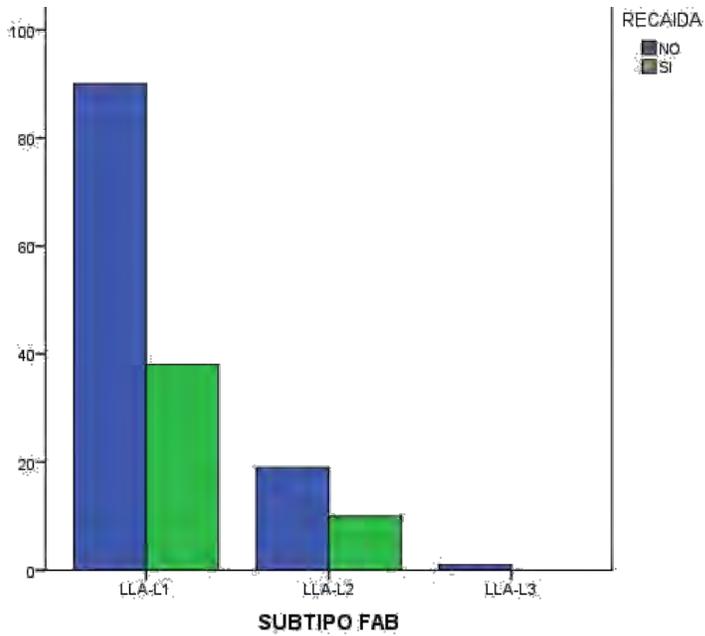
RESPUESTA	N	%
REMISIÓN COMPLETA	140	82.8
FALLA	12	7.1
SE DESCONOCE	17	10.1
MUERTE TEMPRANA	12	7.1
RECAIDA		
SI	48	30.2
NO	111	69.8
SITIO DE RECAIDA		
MEDULA OSEA (MO)	25	50
SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (SNC)	14	28
MO + SNC	9	18
TESTICULO	1	2
MO + SNC + TESTICULO	1	2
MUERTOS	43	25.3
VIVOS	112	65.9
ABANDONO	15	8.8

La supervivencia libre de enfermedad, es de 62.9 meses (mediana de 22.5 meses, con un mínimo de 18 días y máximo 75 meses). En seguimiento de hasta 75 meses.

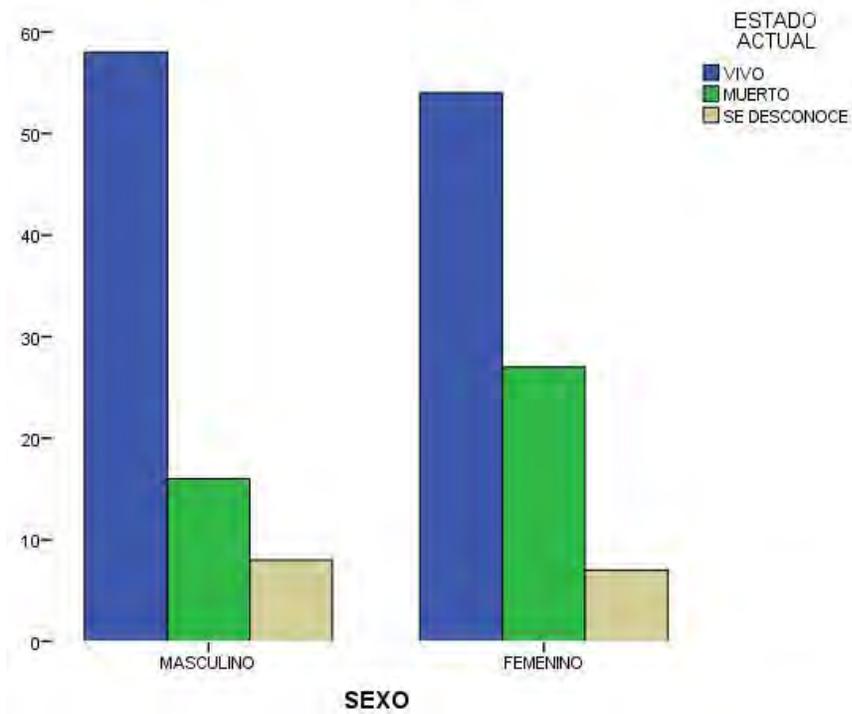
Actualmente de los 170 casos estudiados, se conocen vivos 111, muertos 43 y se desconoce el estado de 16 pacientes. De los pacientes vivos, 88 casos corresponden a subtipo FAB LLA-L1, 58 son masculinos (contra 54 femeninos). Setenta y dos de los pacientes actualmente vivos, recibieron tratamiento con protocolo para clasificación de riesgo alto.



GRÁFICA I. PORCENTAJE DEL ESTADO ACTUAL DE LOS PACIENTES EN ESTUDIO, DE ACUERDO AL SUBTIPO FAB.

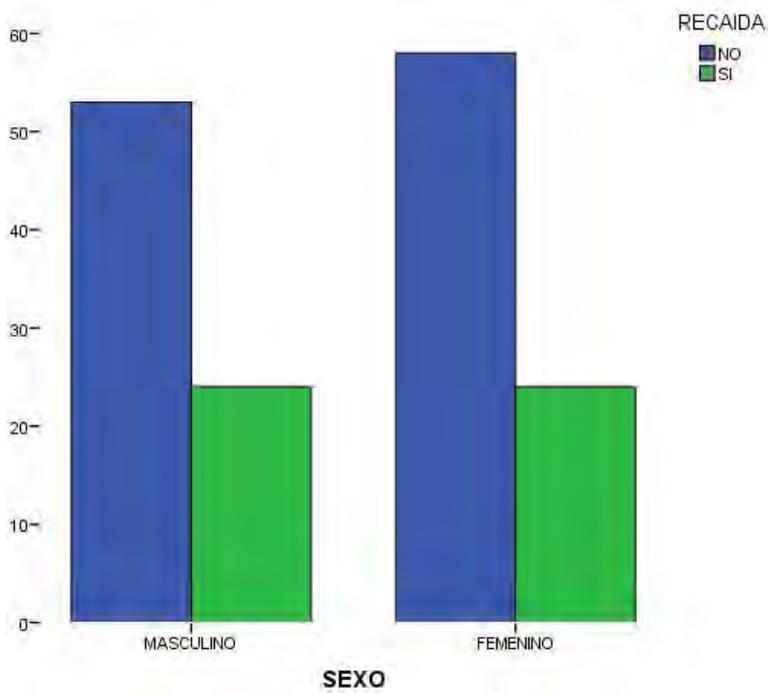


GRÁFICA II. PORCENTAJE DE RECAIDA DE LOS PACIENTES EN ESTUDIO EN RELACIÓN AL SUBTIPO FAB.

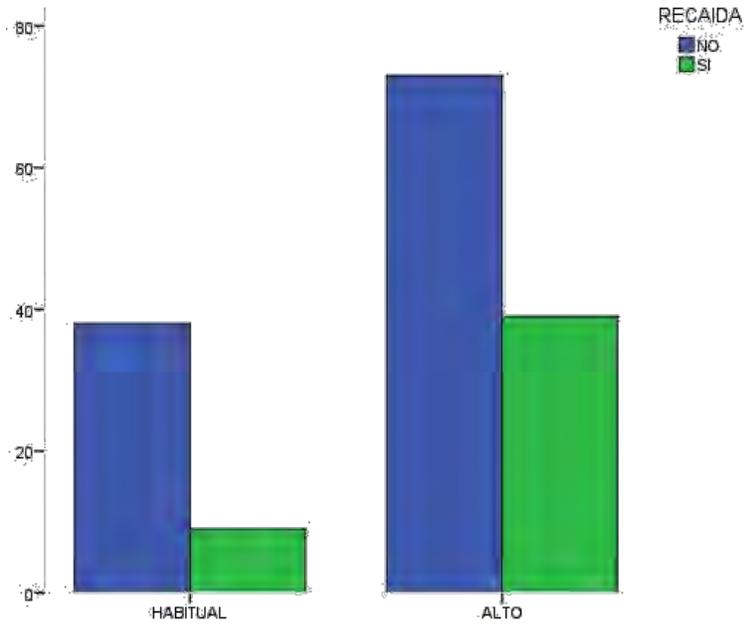


GRÁFICA III. PORCENTAJE DEL ESTADO ACTUAL DE LOS PACIENES EN ESTUDIO EN RELACIÓN AL SEXO.

En cuanto la incidencia de recaída, casi el 80% de las mismas, se encontraron en LLA – L1, sin que exista diferencia estadística entre el género de los pacientes (discretamente más en el sexo femenino).

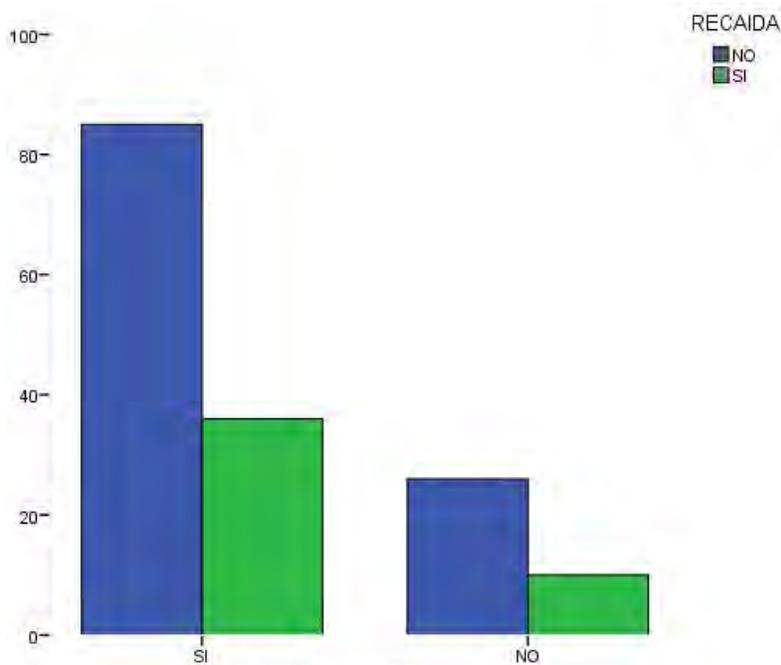


GRÁFICA IV. PORCENTAJE DE RECAIDA DE LOS PACIENTES EN ESTUDIO EN RELACIÓN AL SEXO.



CLASIFICACION DE RIESGO

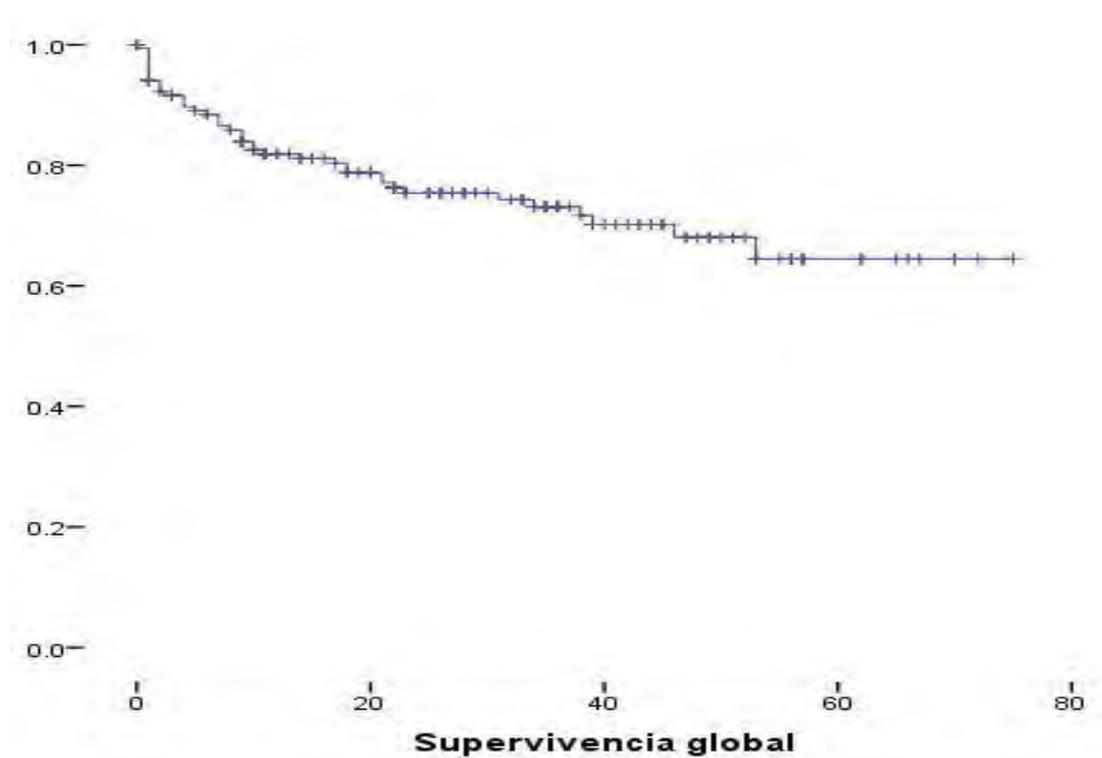
GRÁFICA V. PORCENTAJE DE RECAIDA EN RELACIÓN A LA CLASIFICACIÓN DE RIESGO.



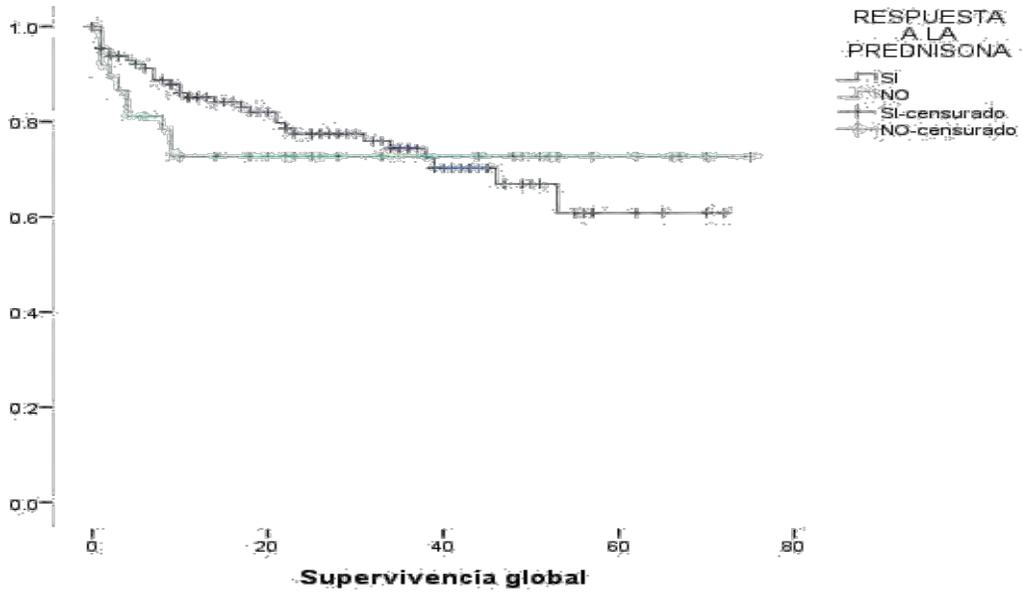
RESPUESTA A LA PREDNISONA

GRÁFICA VI. PORCENTAJE DE RECAIDA SEGÚN LA RESPUESTA A LA VENTANA ESTEROIDEA.

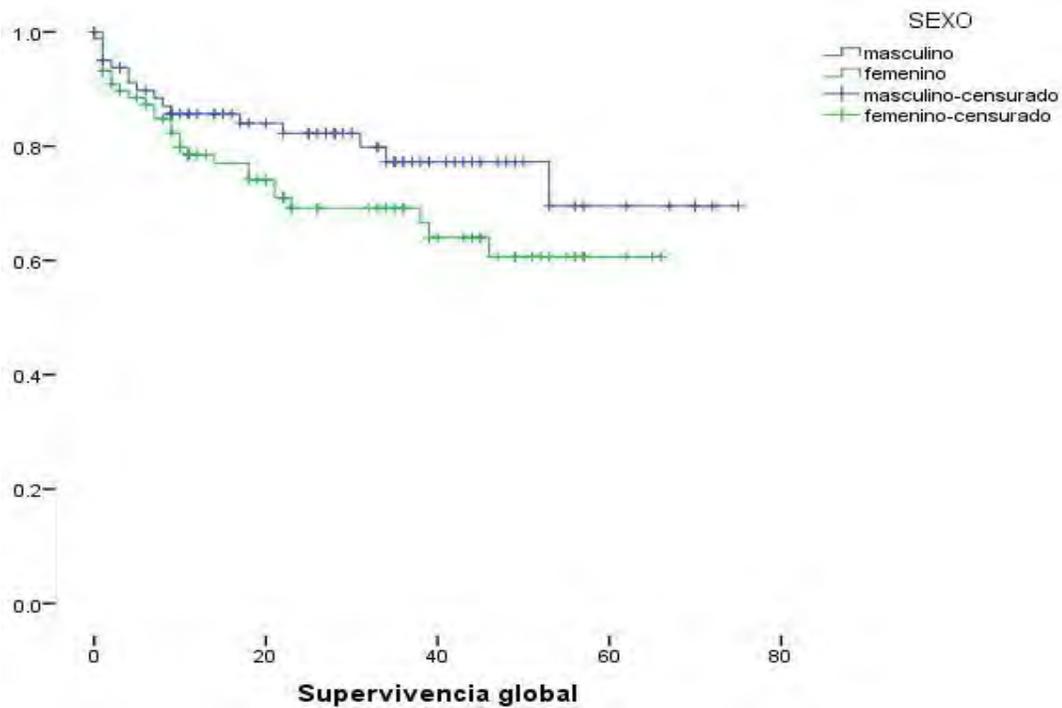
Por el contrario, la incidencia de recaída fue mucho menor en los pacientes que recibieron tratamiento en base del protocolo para LLA de riesgo elevado. Al tiempo que la recaída resulta mayor justo en el grupo de pacientes con buena respuesta a la ventana esteroidea. Estos resultados resultan similares cuando se compara la supervivencia libre de evento e incluso la supervivencia global.



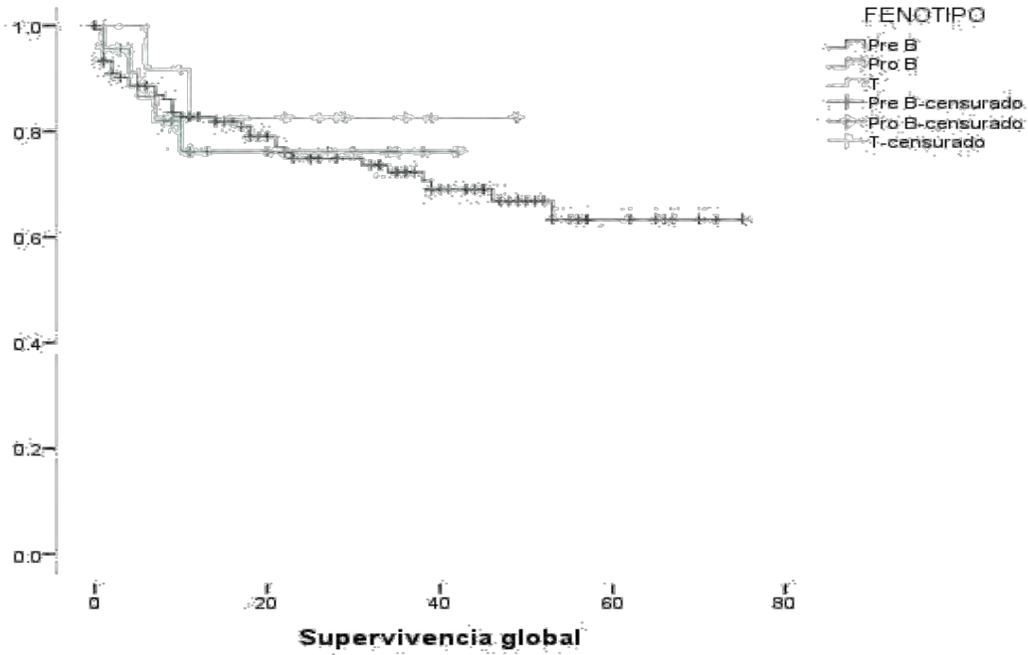
GRÁFICA VII. SUPERVIVENCIA LIBRE DE EVENTO COMPARADA CON LA SUPERVIVENCIA GLOBAL A 75 MESES. (62.9%)



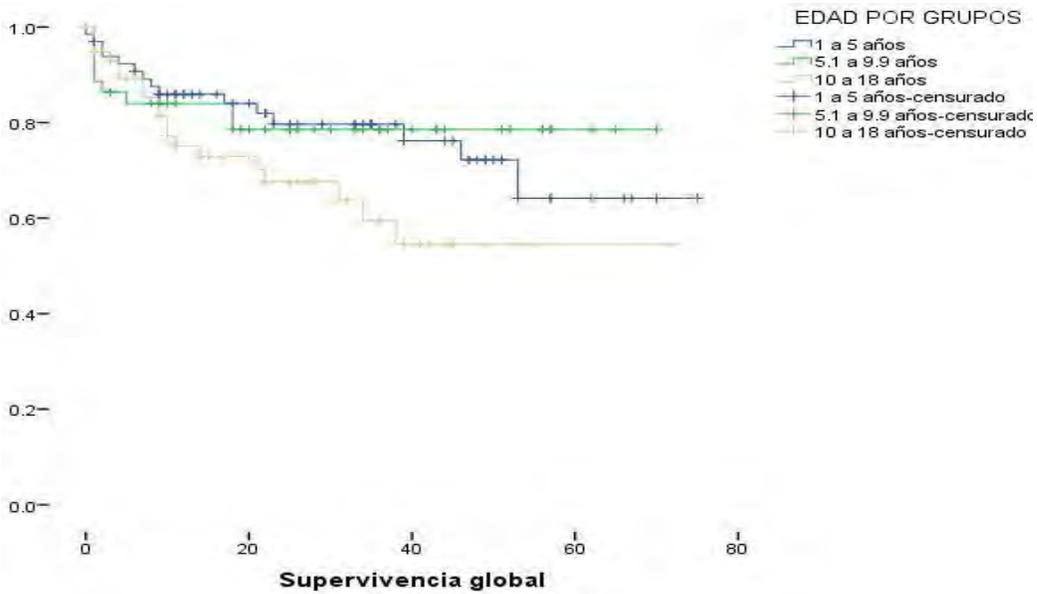
GRÁFICA VIII. SUPERVIVENCIA LIBRE DE EVENTO SEGÚN LA RESPUESTA A VENTANA ESTEROIDEA.



GRÁFICA IX. SUPERVIVENCIA LIBRE DE EVENTO EN RELACIÓN AL SEXO, SEGÚN LA SUPERVIVENCIA GLOBAL.



GRÁFICA X. SUPERVIVENCIA LIBRE DE EVENTO DE ACUERDO AL FENOTIPO DE LLA.



GRÁFICA XI. SUPERVIVENCIA LIBRE DE EVENTO EN RELACIÓN AL GRUPO DE EDAD.

La supervivencia, en términos generales, se reportó, en este periodo de tiempo, con los pacientes en estudio del hospital pediátrico Moctezuma mayor en el fenotipo T, en pacientes masculinos y en aquellos que recibieron protocolo de tratamiento para LLA de clasificación de riesgo alto.

DISCUSIÓN.

En la población estudiada de 170 pacientes diagnosticados con LLA durante el periodo de enero 2011 a diciembre 2016, en el servicio de oncología del hospital pediátrico de Moctezuma, se encontró una supervivencia libre de evento de 51.1% y una supervivencia global de 65.9%, inferior a la reportada en la literatura internacional, además del tiempo promedio de seguimiento de 29.06 meses que equivale a 2.4 años, el cual es aún muy corto por lo que se espera que aun bajen

más ¹⁷⁻¹⁸⁻¹⁹

El porcentaje de recaída de 30.2% es muy alta comparado con estudios internacionales y similar a lo reportado por un estudio de nuestro país por Jiménez y cols. de 26%, así como el porcentaje elevado de muertes tempranas de 7%, y un elevado porcentaje de abandono de tratamiento. La mortalidad general de 25.3 % también es muy alta comparado con países desarrollados que es menor al 3%.

Otra de las diferencias, es que el grupo que más incidencia de recaída reporta es el clasificado como de riesgo estándar, probablemente esto se deba a que el tipo de protocolo de tratamiento para la enfermedad, es primordialmente menos agresivo que el utilizado en pacientes de alto riesgo, lo que demuestra que el utilizar dicho protocolo podría disminuir los eventos asociados a recaída, siempre que se considere la toxicidad del mismo. ⁸⁻¹⁸

En nuestro estudio, se muestra que el mejor pronóstico se encuentra en los pacientes con fenotipo T, pese a que dicho linaje se considera de alto riesgo, sin embargo el hecho de contar con un número poco significativo de éstos pacientes (7 casos) pudo haber influido en nuestros resultados. ⁴⁻¹⁷⁻¹⁹

En cuanto a las causas de muerte, las dos principales fueron las infecciones y las hemorragias, por lo que se puede concluir que la toxicidad aguda, sigue siendo un obstáculo para el éxito del tratamiento de nuestra población.¹⁹

Dentro de los factores de riesgo encontrados al momento del diagnóstico, se observa la edad adolescente (más de 10 años) como el principal factor; así mismo y en contraste con otros estudios, se reporta un 4.8% de casos con infiltración primaria del sistema nervioso central, y sin embargo, en el reporte de recaída, este factor aumenta hasta en un 28% de los casos, lo cual es importante identificar de manera intencionada cuales son los factores que propician la recaída en este sitio para tomar acciones y se pudiera disminuir.¹⁷⁻¹⁸⁻¹⁹

Por otro lado, la recaída a nivel de medula ósea, se sigue presentando como el sitio más común de la misma.

CONCLUSIONES.

La supervivencia libre de evento es de 51.17%, y la supervivencia global de 65.9% con una mediana de seguimiento a 26.09 meses (mínimo 8 días y máximo 75 meses).

ANEXO UNO.

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Nombre:

EXPEDIENTE:

Fecha de Diagnóstico:

Edad en años al Dx:

Sexo: F () M ()

Leucocitos Totales al Dx

Clasificación Fab L-1 () L-2 ()

Fenotipo: Pro-B () Pre-B () Pro-T Pre-T () Marcador T ()

Cariotipo: Normal () hiperdiploide () hipodiploide () haploide () aneuploide ()

Alt estructural: t(12:21) () t(1:19) () t:4:11 () t(9;22) () Otra ()

Alt molecular: TEL/AML1 () E2A/PBX1 () AML/AF4 () bcr/abl () Otra ()

Respuesta a la ventana de Prednisona: Buena () Pobre ()

Riesgo: estándar () Alto ()

Criterios para riesgo alto: <1año () >10años () Leucos >50 000 () Infiltración testicular () SNC () mediastino () fenotipo T () cariotipo ()

Falla a la PDN () Rearreglos () LNH previo () Tx previo con Esteroide ()

Falla a la IR () Bilineal () marcador T () infiltración parotídea ()

Médula ósea del día 28: Remisión completa () Falla () No valorable ()

Evolución: Remisión completa continua () Muerte temprana (antes de alcanzar remisión) () Muerte en tratamiento (Sin recaída) () Muerte durante la Reinducción () Falla terapéutica () Abandono de Tratamiento () QT paliativa () Vivo en Remisión subsecuente () muerte con recaída () Vivo en RCC y alta por edad () Vivo postTCPH () alta por edad y se desconoce () Vivo en recaída () Se desconoce ()

Ingreso por fiebre y neutropenia

Ingreso por colitis y neutropenia:

Ingreso por complicaciones de la quimioterapia

Recaída: Si () No ()

Fecha de la recaída:

Sitio de la recaída: MO () SNC () MO+SNC () Testicular () MO+SNC+Test () Otros ()

Edo Actual : Vivo () Muerto () Fecha de ultimo seguimiento _____

Fecha de la Muerte y etapa del tratamiento:

Causa de la muerte: Choque séptico () Colon neutropénico () Neumonía () Hemorragia () Alteraciones metabólicas () Actividad leucémica () Sx de leucoestasis () Otras _____

Toxicidad: hematológica () Renal () Gastrointestinal () SNC () Cardíaca () Pulmonar () Gonadal () Segunda neoplasia () Pancreatitis ()

Hepática () Micosis profundas () Varias ()

Supervivencia libre de enfermedad en meses _____

Supervivencia global en meses _____

BIBLIOGRAFÍA

1. Pizzo AP, Poplack DG, Principles and practice of Pediatric Oncology, Leukemia Lymphoblastic Acute 7 th.Ed.Lippincott- Raven. USA. 2015. p. 463-93.
2. Pérez-Saldivar et al; Childhood acute leukemias are frequent in Mexico City: descriptive epidemiology. BioMed Central Cancer, 2011, 11:355.
3. Rivera – Luna, Roberto. El niño de población abierta con cáncer en México. Consideraciones epidemiológicas. Anales Medicos. Volumen 60, número 2, junio 2015. 91-97.
4. Vijayakrishnan, J; et al. A genome-wide association study identifies risk loci for childhood acute lymphoblastic leukemia at 10q26.13. Leukemia (2017) 31, 573-579.
5. Jimenez, Elva; Et al. Survival of Mexican Children with Acute Lymphoblastic Leukemia under Treatment with the Protocol from the Dana-Farber Cancer Institute 00-01, Hindawi Publishing Corporation BioMed Research International Volume 2015, Article ID 576950, 9 pages. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/576950>
6. Bekker Mendez, Vilma; et al. Prevalence of Gene Rearrangements in Mexican Children with Acute Lymphoblastic Leukemia: A Population Study— Report from the Mexican Interinstitutional Group for the Identification of the Causes of Childhood Leukemia, Hindawi Publishing Corporation BioMed Research International Volume 2014, Article ID 210560, 8 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2014/21056>
7. GPC de diagnóstico y tratamiento de leucemia linfoblastica aguda, México: Secretaría de Salud; 2009. CENETEC

8. Rendón – Macías, Global trend of survival in pediatric acute lymphoblastic leukemia: a review of the last four decades, *Bol Med Hosp Infant Mex* 2012; 69(3):153-163.
9. Jaime Pérez, José, et al. Results of Treating Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia in a Low-middle Income Country: 10 Year Experience in Northeast Mexico, *Archives of Medical Research* 47 (2016) 668-676. Elsevier.
10. Larios – Farak. Supervivencia de Niños con Leucemia Linfoblástica Aguda de Riesgo Intermedio. *Bol Clin Hosp Infant Edo Son* 2016; 33(1): 19-25
11. Protocolo para Leucemia Aguda Linfoblástica de la Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas (SEHOP) en colaboración con el grupo PETHEMA. Versión LAL/SEHOP-PETHEMA 2013 Versión 1.0 (1.04.13).
12. Villasís Keever, Meta-analysis of prognostic factors related to mortality in children with acute lymphoblastic leukemia, *Bol Med Hosp Infant Mex* 2012; 69(3):175-189.
13. Bhojwani, et al. *Pediatr Clin North Am.* 2015 February; 62(1): 47–60.
doi:10.1016/j.pcl.2014.09.004.
14. Pui, Evans. Departments of Oncology and Pharmaceutical Sciences, St. Jude Children’s Research Hospital and Colleges of Medicine and Pharmacy, University of Tennessee Health
15. Stiller CA. Epidemiology and genetics of childhood cancer. *Oncogene* 2004; 23: 6429 – 6444.
16. Marcos-Gragera R, Cervantes-Amat M, Vicente ML, de Sanjosé S, et al. Population-based incidence of childhood leukaemias and lymphomas in Spain 1993 - 2002. *Eur J Cancer Prev* 2010 Apr 14.

17. M. L. Pérez-Saldívar, A. Fajardo-Gutiérrez, R. Bernaldéz-Ríos et al., —Childhood acute leukemias are frequent in México City: descriptive epidemiology, *BMC Cancer*, vol. 11, pp. 355 – 365, 2011.
18. S. P. Hunger, X. Lu, M. Devidas et al., —Improved survival for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia between 1990 and 2005: a report from the children's oncology group, *Journal of Clinical Oncology*, vol. 30, no. 14, pp. 1663 – 1669, 2012.
19. M. Navarrete, E. Rossi, E. Brivio et al., —Treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia in central America: a lowermiddle income countries experience, *Pediatric Blood and Cancer*, vol. 61, no. 5, pp. 803 – 809, 2014.
20. S. Gupta, F. A. Antillon, M. Bonilla et al., —Treatment-related mortality in children with acute lymphoblastic leukemia in Central America, *Cancer*, vol. 117, no. 20, pp. 4788 – 4795, 2011.